

NECA - 주제공모연구

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

2013. 12. 31

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB 13-004)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의 사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

이창훈

한국보건의료연구원

전문연구위원

서울대학교 의과대학 내과학교실

서울대학교병원 호흡기내과 조교수

장은진

한국보건의료연구원

보건서비스분석실 부연구위원

참여연구원

임재준

서울대학교 의과대학 내과학교실

서울대학교병원 호흡기내과 교수

윤호일

서울대학교 의과대학 내과학교실

분당서울대학교병원 호흡기내과 부교수

김덕겸

서울대학교 의과대학 내과학교실

보라매병원 호흡기내과 부교수

김윤정

한국보건의료연구원

보건서비스분석실 주임연구위원

김지민

한국보건의료연구원

보건서비스분석실 연구사

최성미

한국보건의료연구원

보건서비스분석실 연구사

목 차

요약문	i
Executive Summary	1

1. 서론	1
1.1 연구배경	2
1.2 연구의 필요성	6
1.3 연구목적	7

2. 선행연구 및 현황	8
2.1 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생	9
2.2 흡입용 약제 사용과 객혈 발생	9
2.3 흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생	11
2.4 흡입용 약제 사용과 심혈관 질환 발생	11

3. 연구 방법	14
3.1 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생	15
3.2 흡입용 약제 사용과 객혈 발생	21
3.3 흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생	26
3.4 흡입용 약제 사용과 심혈관 질환 발생	30

4. 연구 결과	37
4.1 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생	38
4.2 흡입용 약제 사용과 객혈 발생	64
4.3 흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생	86
4.4 흡입용 약제 사용과 심혈관 질환 발생	94

5. 고찰	122
5.1 연구결과 요약 및 고찰	123
5.2 연구의 의의	130
5.3 연구의 한계	131

5.4 후속연구 제안	132
6. 결론 및 정책제언	133
7. 참고문헌	136
8. 부록	142

표 차례

표 2-1. 흡입용 약제 사용 및 흡입용 약제 종류에 따른 객혈 발생 위험도	10
표 3-1. 건강보험 청구자료 내역	15
표 3-2. 흡입용 기관지확장제 및 흡입용 스테로이드 약물	16
표 3-3. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생 분석 연구대상자 선정/제외기준	17
표 3-4. 흡입용 스테로이드제 환산지수	18
표 3-5. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생 분석 공변량 정의	19
표 3-6. 전신스테로이드와 면역억제제 약물 정의	20
표 3-7. 병용약물 정의	24
표 3-8. 전신 스테로이드제 환산지수	25
표 3-9. 건강보험 청구자료 내역	26
표 3-10. 분만 정의를 위한 수가코드	27
표 3-11. 고혈압 약물 정의	28
표 3-12. 병용약물 정의	32
표 3-13. 병용약물 정의	35
표 4-1. ICS 사용자 중 DPI군과 MDI군의 대상자 특성	40
표 4-2. ICS 사용자 중 DPI군과 MDI군의 약물사용	43
표 4-3. ICS 사용자 중 DPI군과 MDI군의 폐렴 발생률	44
표 4-4. ICS 사용자 중 DPI군과 MDI군의 폐렴 발생 위험	45
표 4-5. ICS 사용자 하위그룹에서 흡입기 종류별 폐렴 발생률	46
표 4-6. ICS 사용자 하위그룹에서 흡입기구별 폐렴 발생 위험	48
표 4-7. ICS/LABA 사용자 중 DPI군과 MDI군의 대상자 특성	54
표 4-8. ICS/LABA 사용자 중 DPI군과 MDI군의 약물사용	57
표 4-9. ICS/LABA 사용자 중 DPI군과 MDI군의 폐렴 발생률	58
표 4-10. ICS/LABA 사용자 중 DPI군과 MDI군의 폐렴 발생 위험	59
표 4-11. ICS/LABA 사용자 하위그룹에서 흡입기 종류별 폐렴 발생률	60
표 4-12. ICS/LABA 사용자 하위그룹에서 흡입기구별 폐렴 발생 위험	61
표 4-13. 환자군과 대조군의 기저특성	65

표 4-14. 환자군과 대조군의 병용약물 사용	67
표 4-15. 흡입용 약제에 따른 객혈 발생 위험	69
표 4-16. 약물순응도에 따른 객혈 발생 위험	71
표 4-17. 객혈 발생 위험에 대한 민감도 분석	74
표 4-18. 객혈 과거력에 따른 하위그룹분석	76
표 4-19. 중증객혈 여부에 따른 하위그룹분석	80
표 4-20. 기관지색전술 시행여부에 따른 하위그룹분석	83
표 4-21. 환자군과 대조군의 기저특성	87
표 4-22. 환자군과 대조군의 병용약물 사용	89
표 4-23. ICS 사용에 따른 임신유도고혈압 발생 위험	93
표 4-24. 환자군과 대조군의 기저특성	95
표 4-25. 흡입용 약제에 따른 급성심근경색 발생 위험	98
표 4-26. 급성심근경색 발생 위험에 대한 민감도 분석	101
표 4-27. COPD 유무에 따른 급성심근경색 발생 위험	103
표 4-28. 환자군과 대조군의 기저특성	107
표 4-29. 흡입용 약제에 따른 부정맥 발생 위험	110
표 4-30. 부정맥 발생 위험에 대한 민감도 분석	114
표 4-31. COPD 유무에 따른 부정맥 발생 위험	116
표 8-1. 흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 약물	143

그림 차례

그림 1-1. 흡입기구에 따른 입자크기의 차이	3
그림 1-2. A. 폐양측 하부에 존재하는 기관지확장증 소견, B. 기관지확장증에 동반된 폐동맥의 확장, 변형 및 모세혈관의 증가 소견, C. 기관지내부에 실제 출혈이 있는 기관지내시경 소견, D. 기관지동맥색전술 시행 후 소실된 말초 부위의 비정상 모세혈관 구조	4
그림 2-1. 기도분지에 따른 MDI와 DPI의 침착율(Deposition Fraction)	9
그림 2-2. 환자-교차설계 연구에서 흡입용 약제 사용여부를 기준으로 설정한 대조기간에 따른 객혈 위험성에 대한 위험비	10
그림 3-1. 후향적 코호트 연구 설계	17
그림 3-2. 코호트내 환자-대조군 연구 설계	22
그림 4-1. ICS 사용자 흡입기 종류별 폐렴 발생 분석 대상자 흐름도	38
그림 4-2. ICS 사용자 흡입기 종류별 누적 폐렴 발생률(unadjusted)	45
그림 4-3. ICS 사용자 흡입기 종류별 누적 폐렴 발생률(adjusted)	46
그림 4-4. ICS 사용자 약물군별 하위그룹에서 누적 폐렴 발생률	50
그림 4-5. ICS 사용자 질환군별 하위그룹에서 누적 폐렴 발생률	51
그림 4-6. ICS/LABA 사용자 흡입기 종류별 폐렴 발생 분석 대상자 흐름도	52
그림 4-7. ICS/LABA 사용자 흡입기 종류별 누적 폐렴 발생률(unadjusted)	59
그림 4-8. ICS/LABA 사용자 흡입기 종류별 누적 폐렴 발생률(adjusted)	60
그림 4-9. ICS/LABA 사용자 하위그룹에서 누적 폐렴 발생률	63
그림 4-10. 분석대상자 선정 흐름도	64
그림 4-11. 분석대상자 선정 흐름도	86
그림 4-12. 분석대상자 선정 흐름도	94
그림 4-13. 분석대상자 선정 흐름도	106

요약문

□ 서론

만성 기도질환에 쓰이는 흡입용 약제로는 흡입용 스테로이드제(inhaled corticosteroids, 이하 ICS)와 흡입용 기관지확장제(inhaled bronchodilators)가 있다. 흡입용 기관지확장제는 작용기전에 따라 베타2-항진제(beta-agonists)와 항콜린제(muscarinic antagonists)로 분류하며 작용시간이 짧은지(short acting) 상대적으로 긴지(long acting)에 따라서도 분류하여 SABA (short-acting beta-agonists), LABA (long-acting beta-agonists), SAMA (short-acting muscarinic antagonists), LAMA (long-acting muscarinic antagonists)로 나눌 수 있다. 이런 흡입용 약제는 전신 투약에 비해 빠르고 높은 효과가 나타나며 전신적 부작용이 적게 발생하는 장점이 있다. 하지만, 기도와 폐의 국소 면역력이 떨어져서 폐렴과 결핵의 발생 위험을 높일 수 있고 그 밖에 국소적인 부작용이 발생할 가능성도 있으며, 폐에서 전신순환계로 약물이 흡수됨에 따라 상대적으로 적더라도 전신적인 부작용이 발생할 수 있다.

이에 본 연구에서는 흡입용 약제에 따른 국소적 및 전신적인 부작용에 대해 평가하고자 하였다. 흡입기 종류에 따른 흡입용 스테로이드제의 폐렴 발생 위험도를 비교 분석하고, 흡입용 약제들이 객혈, 임신유도 고혈압, 심혈관 질환(급성심근경색, 부정맥)과 같은 부작용 발생에 미치는 영향을 확인하였다.

□ 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생

1. 연구방법

흡입용 스테로이드제를 비롯한 흡입용 약제를 투여하기 위해 사용되는 흡입기구는 계량선량흡입기(metered dose inhaler, MDI)와 건조분말흡입기(dry powder inhaler, DPI)로 구분할 수 있는데, 이에 따른 종류에 따른 폐렴 발생을 비교하기 위해 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 활용하여 후향적 코호트 연구를 시행하였다. 약품군은 ICS군과 ICS/LABA군을 별도로 분석하였다.

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 30일 사이에 ICS(또는 ICS/LABA)를 단독으로 30일 이상 사용한 신환자를 대상으로 선정하였다. 그리고 약물을 시작하는 시점의 명세서 요양개시일을 약물시작일(Initiation date)로 정의하고 추적관찰기간을 약물시작일 이후 180일로 정의하였다.

흡입기의 종류, 즉 DPI와 MDI에 따른 폐렴 발생 비교를 위하여 폐렴 발생은 폐렴 상병코드가 있으면서 응급실 방문 또는 입원이 발생한 경우로 정의하였으며, 성별, 연령을 비롯하여 폐렴 과거력, 호흡기질환, 찰슨 동반상병지수, 입원/외래이용, 요양기관 종별 등을 공변량으로 고려하였다. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생 위험은 콕스비례위험모형(Cox proportional hazard model)으로 분석하고, 위험비(hazard ratio, HR)를 신뢰구간(confidence interval, CI)과 함께 제시하였다.

II. 연구결과

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 30일까지 ICS 신환자 중 DPI와 MDI를 동시에 사용한 사람을 제외한 최종 분석대상자는 DPI군 18,780명, MDI군 44,855명이었으며, 두 군의 환자들의 기저특성을 비슷하게 만들어 주기 위해 연령(± 5 세), 성별, 폐렴 과거력, 호흡기질환 종류, 찰슨 동반상병지수를 매칭변수로 고려하여 1:1 개별 매칭을 실시하였다. 매칭 후 최종분석 대상자는 DPI군 18,759명, MDI군 18,759명이었다.

ICS 사용자에서 흡입기 종류별 폐렴 발생 분석 결과, MDI군에서 DPI군에 비해 폐렴 발생이 더 높은 것으로 나타났다. ICS 사용자 전체에서 ICS 누적 용량 및 기저특성 공변량을 보정한 결과, MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생이 1.6배(HR=1.6, 95% CI=(1.2, 2), p-value <0.001) 높았으며, 개별 매칭한 대상자에서도 여전히 MDI군에서 일관되게 폐렴 발생이 높은 패턴을 보였다.

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 30일까지 ICS/LABA 신환자 중 DPI와 MDI를 동시에 사용한 사람을 제외한 최종 분석대상자는 DPI군 236,724명, MDI군 7,945명이었으며, 두 군의 환자들의 기저특성을 비슷하게 만들어 주기 위해 연령(± 5 세), 성별, 폐렴 과거력, 호흡기질환 종류, 찰슨 동반상병지수를 매칭변수로 고려하여 MDI군의 환자에 최대 5명의 DPI군의 환자가 매칭이 되도록 개별 매칭을 시행하였다. 매칭 후 최종분석 대상자는 DPI군 36,690명, MDI군 7,942명이었다.

ICS/LABA 사용자에서는 공변량 보정 유무와 관계없이 모든 결과에서 통계적으로 유의하게 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 높은 것으로 나타났다. ICS/LABA 누적 용량과 기저특성 공변량을 보정한 결과, MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생위험이 1.6배(HR=1.6, 95% CI=(1.3, 1.9), p-value=<0.001) 높았으며, 개별 매칭한 대상자에서도 여전히

MDI군에서 일관되게 폐렴 발생이 높은 패턴을 보였다.

□ 흡입용 약제 사용과 객혈 발생

I. 연구방법

흡입용 약제 사용에 따른 객혈 발생 위험을 파악하기 위하여 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 이용하여 코호트내 환자-대조군 연구를 실시하였다. 2009년부터 2011년 사이의 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자 코호트에서 약물 시작일 이후 객혈치료 목적으로 사용하는 약물인 트란자민산을 처방받거나 기관지동맥색전술을 실시한 경우 객혈이 발생했다고 정의하였으며, 객혈 발생 환자의 대조군 선정을 위해 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자 중 트란자민산 사용, 기관지동맥색전술 실시 및 객혈 상병코드가 전혀 없는 환자들을 대상으로 개별매칭을 실시하였다.

매칭변수는 약물 시작일(± 15 일), 연령(± 5 세), 성별, 약물 시작일 이전 1년 이내 객혈상병 과거력, 약물 시작일 이전 1년 이내 트란자민산 사용 또는 기관지동맥색전술 과거력, 객혈 발생일 이전 1년 이내 폐암, 결핵의 후유증, 아스페르길루스증, 진균증, 호흡기 질환(COPD, 천식)을 사용하였으며, 각 환자군에 대해 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시하였다.

흡입용 약제 사용과 객혈 발생에 영향을 미치는 공변량으로 동반질환, 의료이용, 병용 약물 등을 고려하였으며, 흡입용 약제 사용에 따른 객혈 발생 위험을 비교하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하여 오즈비(odds ratio, OR)를 제시하였다.

II. 연구결과

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자는 최종 62,530명이었으며, 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자 중 약물 시작일 이후 객혈이 발생한 환자는 7,525명(12.0%)이었으며, 환자 1명 당 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 객혈 발생 환자 중 6,180명이 27,486명의 대조군과 매칭이 되었다.

흡입용 약제뿐만 아니라 연령, 찰슨 동반상병 지수, 당뇨병, 폐암 이외 암, 만성 신장병, 심장병, 간질환, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문횟수, 항응고제 사용, 항혈소판제 사용횟수, 피브리노리틱제 사용, 면역억제제 사용, 전신 스테로이드제 처방일수를 보정한 후, 흡입용 약제 사용에 따른 객혈 발생을 살펴보면, SABA를 사용한 군은 사용하지 않은 군에 비해 객혈 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.2, 1.4), p-value<0.001) 높았

으며, LAMA를 사용한 군은 사용하지 않은 군에 비해 객혈 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았다. 또한, SAMA를 사용한 군은 사용하지 않은 군에 비해 객혈 발생 위험이 1.6배(OR=1.6, 95% CI=(1.1, 2.4), p-value=0.027) 높았다.

흡입용 약제 및 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 항콜린제 또는 LAMA 약물소지비율에 따른 객혈 발생 위험은 약물소지비율이 증가할수록 증가하는 경향이 있었으며, 객혈의 초기증상이 흡입용 약제 사용에 영향을 주었을 경우 발생할 수 있는 protopathic bias를 피하기 위하여, index date 이전 2주 이내와 4주 이내의 흡입용 약제 사용을 무시하여 민감도 분석을 실시한 결과, 객혈 발생 위험은 주분석 결과와 유사하였다.

□ 흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생

I. 연구방법

임신부의 흡입용 스테로이드제 사용에 따른 임신유도고혈압 발생 위험을 파악하기 위하여 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 활용하여 코호트내 환자-대조군 연구를 실시하였다.

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 분만한 임신부 코호트를 정의하기 위하여 분만 수가코드를 이용하였다. 분만날짜는 분만 수가코드가 청구된 명세서의 요양개시일자로 정의하였으며, 분만날짜를 기준으로 40주 이전을 임신시작일로 정의하였다.

매칭변수로는 연령(± 5 세), 임신 전 6개월 이내 30일 이상 ICS 약물 사용력, 임신기간과 임신 전 1년 동안 천식, 당뇨를 사용하였으며, 각 환자군에 대해 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시하였다.

흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생에 영향을 미치는 공변량으로 임신 전 ICS 약물사용, 자간전증 과거력, 동반질환, 쌍태아 임신, 의료이용, 병용약물 등을 고려하였으며, 흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생 위험을 비교하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

II. 연구결과

2009년부터 2011년 사이의 임신부 1,306,281명 중 임신 기간 동안 임신유도 고혈압 상병이 발생한 임신부는 43,908명(3.4%)였으며, 연령(± 5 세), 임신 전 6개월 이내 30일 이상 ICS 약물 사용력, 임신기간과 임신전 1년 동안 천식, 당뇨를 매칭변수로 하여 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 임신유도 고혈압 환자 43,908명이 219,534명

의 대조군과 매칭이 되었다.

임신유도 고혈압 발생군과 대조군에서 index date 이전 180일 이내 ICS 약물소지비율에 따라 임신유도 고혈압 발생을 비교한 결과, 병용 약물, 기저특성, 과거 약물 사용을 보정한 후 ICS +/- LABA 군은 임신유도 고혈압과 통계적으로 유의한 관련성을 보이지 않았다. 그러나, ICS 약물소지비율이 0.3 보다 큰 군에서 임신유도 고혈압 발생이 2.3배 (OR=2.3, 95% CI=(1.5, 3.58), p-value<0.001) 높았으며 index date 이전 180일 이내 ICS 누적용량에 따라 임신유도 고혈압 발생을 비교한 결과에서도 병용 약물, 기저특성, 과거 약물 사용을 보정한 후 ICS 누적용량이 0~15,000mg인 경우 임신유도 고혈압 발생이 0.8 배(OR=0.8, 95% CI=(0.64, 0.99), p-value=0.042), 15,000mg이상인 군에서 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.01, 1.79), p-value=0.043)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

□ 흡입용 약제 사용과 심혈관 질환 발생

1. 연구방법

흡입용 약제 사용에 따른 심혈관 질환인 급성심근경색 발생 위험과 부정맥 발생 위험을 파악하기 위하여 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 활용하여 코호트내 환자-대조군 연구를 실시하였다.

급성심근경색 발생 위험을 알아보기 위해, 2009년부터 2011년 사이의 흡입용 약제 신환자 코호트에서 약물 시작일 이후 급성심근경색이 처음 발생한 명세서의 요양개시일자를 기준으로 급성심근경색 발생을 정의하였으며, 급성심근경색 발생 환자에 대한 대조군을 선정하기 위해 흡입용 약제 신환자 중 급성심근경색 상병코드가 전혀 없는 환자들을 대상으로 개별매칭을 실시하였다.

부정맥 발생 위험을 알아보기 위해, 2011년의 흡입용 약제 신환자 코호트에서 약물 시작일 이후 부정맥이 처음 발생한 명세서의 요양개시일자를 기준으로 부정맥 발생을 정의하였으며, 부정맥 발생 환자에 대한 대조군을 선정하기 위해 흡입용 약제 신환자 중 부정맥 상병코드가 전혀 없는 환자들을 대상으로 개별매칭을 실시하였다.

매칭변수로 약물 시작일(± 15 일), 연령(± 5 세), 성별, index date 이전 1년 이내 고혈압, 당뇨, COPD, 허혈성 심질환, 기타 심장 질환(류마티스 심질환, 심막, 심근, 심판막질환 및 부정맥), 찰슨 동반상병지수를 사용하였으며, 각 환자군에 대해 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시하였다.

흡입용 약제 사용 및 심혈관 질환(급성심근경색, 부정맥) 발생에 영향을 미치는 공변량으로 연령, 호흡기질환, 동반질환, 의료이용, 병용약물 등을 고려하였으며, 흡입용 약

제 사용에 따른 심혈관 질환 발생 위험을 비교하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

II. 연구결과

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 흡입용 약제 신환자는 최종 129,520명이었으며, 흡입용 약제 신환자 중 약물 시작일 이후 급성심근경색이 발생한 환자는 12,110명 (1.9%)이었다. 환자 1명 당 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 12,110명 중 11,054명이 47,815명의 대조군과 매칭이 되었다.

흡입용 약제뿐만 아니라 연령, 호흡기질환, 동반질환(만성신장병, 이상지질혈증), 병용 약물, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문횟수를 보정한 후 흡입용 약제 사용에 따른 급성심근경색 발생을 살펴보면, SABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 급성심근경색 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.3), p-value<0.001) 높았으며, LABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 급성심근경색 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.6), p-value=0.011) 높았다.

부정맥 발생 분석에 사용된 2011년 흡입용 약제 신환자는 최종 226,588명이었으며, 흡입용 약제 신환자 중 약물 시작일 이후 부정맥이 발생한 환자는 4,918명(2.2%)이었으며, 환자 1명 당 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 4,918명 중 3,312명이 9,732명의 대조군과 매칭이 되었다.

흡입용 약제뿐만 아니라, 연령, 호흡기질환, 동반질환(만성신장병, 이상지질혈증), 병용 약물, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문횟수를 보정한 후, 흡입용 약제 사용에 따른 부정맥 발생을 살펴보면, ICS와 LABA를 전혀 사용하지 않은 군에 비해 ICS/LABA를 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1, 1.3), p-value=0.017) 높았고, LAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.5), p-value=0.008) 높았다.

□ 결론

흡입기 종류에 따른 폐렴 발생을 비교한 결과, ICS 사용자 또는 ICS/LABA 사용자에서 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생이 높은 것으로 나타났으며, 기관지 확장증 환자에서 흡입용 SABA, LAMA, SAMA를 사용할 경우 객혈 발생 위험이 증가하였다. 그리고 임신부에서 흡입용 스테로이드제의 약물소지비율이나 누적용량이 증가할수록 임신유도 고혈압 발생 위험이 증가하였다. 흡입용 SABA, LABA를 사용할 경우 급성심근경색 발생 위험이

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

높았으며, 특히 LABA만 단독으로 사용했을 경우 급성심근경색 발생 위험이 증가하였다. 흡입용 약제 사용에 따른 부정맥 발생은 ICS/LABA를 사용할 경우 또는 LAMA를 사용할 경우 발생위험이 증가하였다.

흡입용 기관지확장제, 흡입용 스테로이드, 폐렴, 객혈, 임신유도 고혈압,
심혈관 질환

Executive Summary

Outcomes research for complications of inhaled bronchodilators/corticosteroids

Chang-Hoon Lee^{1,2}, Eun Jin Jang¹, Jae-Joon Yim², Ho Il Yoon³, Deog Kyeom Kim⁴, Yun Jung Kim¹, Ji Min Kim¹, Seong Mi Choi¹

¹ National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

² Seoul National University Hospital

³ Seoul National University Bundang Hospital

⁴ Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center

Introduction

Inhaled respiratory medications are a cornerstone treatment for chronic airway diseases. Inhaled corticosteroids (ICS), short- and long-acting inhaled beta-agonists (SABA and LABA), and short- and long-acting inhaled muscarinic antagonists (SAMA and LAMA) are most frequently used for patients with chronic airway diseases, including asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchiectasis.

In this study, we tried to elucidate the association between the use of inhaled bronchodilators/corticosteroids and complications such as hemoptysis, pregnancy -induced hypertension, and cardiovascular disease (acute myocardial infarction and tachyarrhythmia) and to compare the risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia according to inhaler device.

Methods

We used the database of the Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA; Seoul, South Korea). The source population consisted of all individuals who were dispensed at least one of the inhaled respiratory medications such as ICS, SABA, LABA,

SAMA, LAMA, ICS/LABA, SABA/SAMA between 1 January 2009 and 31 December 2011.

A retrospective cohort study was conducted and Cox proportional hazard model was applied to compare the risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia between metered dose inhaler (MDI) and dry powder inhaler (DPI). A nested case-control study was conducted using individual matching method and conditional logistic regression was applied to identify the association between the use of inhaler and the risk of hemoptysis, pregnancy-induced hypertension, and cardiovascular disease.

□ Results

In ICS user, the risk of pneumonia was higher in MDI compared with DPI, after adjustment for age, gender, respiratory disease, comorbidities, health care utilization, concomitant medications (HR 1.6; 95% CI 1.2 to 2). Additionally, In ICS/LABA user, the risk of pneumonia was higher in MDI compared with DPI, after adjustment for age, gender, respiratory disease, comorbidities, health care utilization, concomitant medications (HR 1.6; 95% CI 1.3 to 1.9).

SABA was associated with a higher risk of hemoptysis (OR 1.2; 95% CI 1.2 to 1.4), after adjustment for other inhaler medication and age, Charlson comorbidity index (CCI), comorbidities, health care utilization, concomitant medications. This association was observed in LAMA (OR 1.2; 95% CI 1.1 to 1.4) and SAMA (OR 1.6; 95% CI 1.1 to 2.4).

After adjusting for concomitant medications, baselines characteristics, health care utilization, medication history, the risk of PIH was lower in 0~15,000mg of ICS cumulative dose compared with non-user (OR 0.8; 95% CI 0.64 to 0.99). In contrast, the risk of PIH was higher in more than 15,000mg group compared with non-user (OR 1.3; 95% CI 1.01 to 1.79).

SABA was associated with a higher risk of acute myocardial infarction (OR 1.2; 95% CI 1.1 to 1.3), after adjustment for other inhaler medication and age, CCI, comorbidities, health care utilization, concomitant medications. This association was observed in LABA (OR 1.3; 95% CI 1.1 to 1.6).

After adjusting for other inhaler medication and age, CCI, comorbidities, health care utilization, concomitant medications, risk of tachyarrhythmia was higher in ICS with LABA user compared with non-user (OR 1.2; 95% CI 1.0 to 1.3). This association was observed in

LABA (OR 1.3; 95% CI 1.1 to 1.5).

Conclusions

We suggest that the use of MDI device may increase the risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia than DPI device when ICS or ICS/LABA use. SABA, LAMA, SAMA may increase the risk of hemoptysis in bronchiectasis patients. As MPR or cumulative dose of ICS is higher, the risk of the PIH in pregnant women is higher.

SABA, LABA or LAMA alone may increase the risk of AMI and ICS/LABA or LAMA is associated with a increased risk of tachyarrhythmia.

Inhaled bronchodilators, Inhaled corticosteroids, Pneumonia, Hemoptysis,
Pregnancy induced hypertension, Cardiovascular disease

1. 서론

1.1. 연구배경

흡입용 약제는 약제를 흡입함으로써 호흡기도와 폐에 주로 작용하도록 고안된 치료제이다. 가래약, 항생제, 심지어 당뇨병 치료제도 흡입용 약제로 개발되고 있지만 가장 널리 쓰이는 것은 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)이나 천식(asthma)과 같은 만성 기도질환이다. 만성 기도질환에 쓰이는 흡입용 약제로는 흡입용 스테로이드제(inhaled corticosteroids, ICS)와 흡입용 기관지확장제(inhaled bronchodilators)가 있다. 흡입용 기관지확장제는 작용기전에 따라 베타2-항진제(beta-agonists)와 항콜린제(muscarinic antagonists)로 분류하며 작용시간이 짧은지(short acting) 상대적으로 긴지(long acting)에 따라서도 분류하여 속효성 베타2-항진제(short-acting beta-agonists, SABA), 지속성 베타2-항진제(long-acting beta-agonists, LABA), 속효성 항콜린제(short-acting muscarinic antagonists, SAMA), 지속성 항콜린제(long-acting muscarinic antagonists, LAMA)로 나눌 수 있다. 이런 흡입용 약제는 치료부위인 기도와 폐에 직접적으로 전달되어 작용하므로 전신 투약에 비해 빠르고 높은 효과가 나타나는 장점이 있다. 또한 전신적 부작용이 적게 발생하는 것이 장점이다. 하지만, 기도와 폐에 국소적인 부작용을 발생시킬 수는 있는데, 항염증작용이 강하고 면역억제제로서 작용하는 스테로이드제의 흡입용 제제인 ICS에 의해 기도와 폐의 면역력이 떨어져서 폐렴과 결핵 발생의 위험이 증가할 수 있다는 것이 대표적이다. 또 한편으로는 흡입용 약제의 상당수가 흡입 과정에서 입안이나 후두에 남게 되고 이것을 삼키게 됨으로써 또는 제대로 투여되었다고 해도 폐포부위에서 일부는 혈액내로 흡수가 되어 전신적으로 투여할 때 나타날 수 있는 부작용이 발생할 가능성도 있다. 그러나 이런 흡입용 약제의 부작용 측면은 충분히 연구가 되지 못한 바, 본 연구는 흡입용 약제가 발생시킬 수 있는 국소 및 전신성 부작용들에 초점을 맞추고 진행되었다.

1.1.1. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생

흡입용 스테로이드제는 스테로이드 사용에 의한 전신부작용을 최소화하면서 기도염증을 효과적으로 개선시키므로 천식이나 COPD 등 기관지 염증이 추가 되는 질환의 치료에 널리 이용되고 있다. 그러나 흡입용 스테로이드의 사용이 폐렴의 발생

과 관련되어 있다는 연구결과들이 최근 연이어 발표됨에 따라 흡입용 스테로이드의 종류, 용량, 사용방법과 폐렴 발생위험에 대한 관심이 높아지고 있다(Ernst 등, 2007; Suissa 등, 2013; Crim 등, 2009).

흡입용 스테로이드를 비롯한 흡입용 약물을 투여하기 위해 사용되는 흡입기구는 여러 종류가 개발되어 있으나 크게 계량선량흡입기(metered dose inhaler, MDI)와 건조분말흡입기(dry powder inhaler, DPI)로 나누어진다. 이 두 가지 유형의 흡입기구는 약물의 제형, 사용 편의성, 발생하는 입자의 크기, 말초기관지 도달률 등의 측면에서 큰 차이를 보인다(Roy 등, 2011; Rachelefsky 등, 2007) (그림1-1).

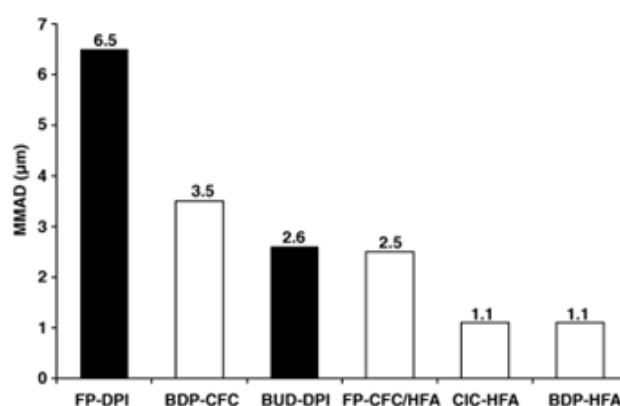


그림 1-1. 흡입기구에 따른 입자크기의 차이

이러한 작동원리의 차이에 따라 부작용의 발생빈도가 달라지기도 하는데, Rachelefsky 등(2007)의 연구에 따르면 흡입용 스테로이드의 가장 흔한 부작용인 구강내 칸디다(candida) 감염의 경우 DPI와 MDI의 발생 위험도가 다른 것으로 알려져 있다. Singh 등(2011)은 지속성 기관지확장제의 일종인 티오토로피움(tiotropium)의 경우, 같은 약물이더라도 MDI의 일종인 레스피맷(respimat)을 사용하였을 때 DPI의 일종인 핸드헤일러(handihaler)를 사용하여 흡입하였을 때에 비하여 사망률이 높다는 연구결과를 최근 보고하였다.

1.1.2. 흡입용 약제 사용과 객혈 발생

흡입용 치료제는 COPD, 천식뿐만 아니라 기관지확장증(bronchiectasis)과 같은 만성기도질환에도 널리 사용되고 있다. 기관지확장증은 과거 감염 등에 의해서 기관지

의 구조적 변형으로 확장되고 만성적인 염증이 동반되는 질환으로 만성 기도질환의 하나이며(그림 1-2. A), 파괴된 기관지 주위로 폐혈관의 확장이나 비대, 비정상적인 모세혈관 형성 등이 관찰될 수 있으며(그림 1-2. B), 합병증으로 객혈(hemoptysis)이 발생할 수 있다.

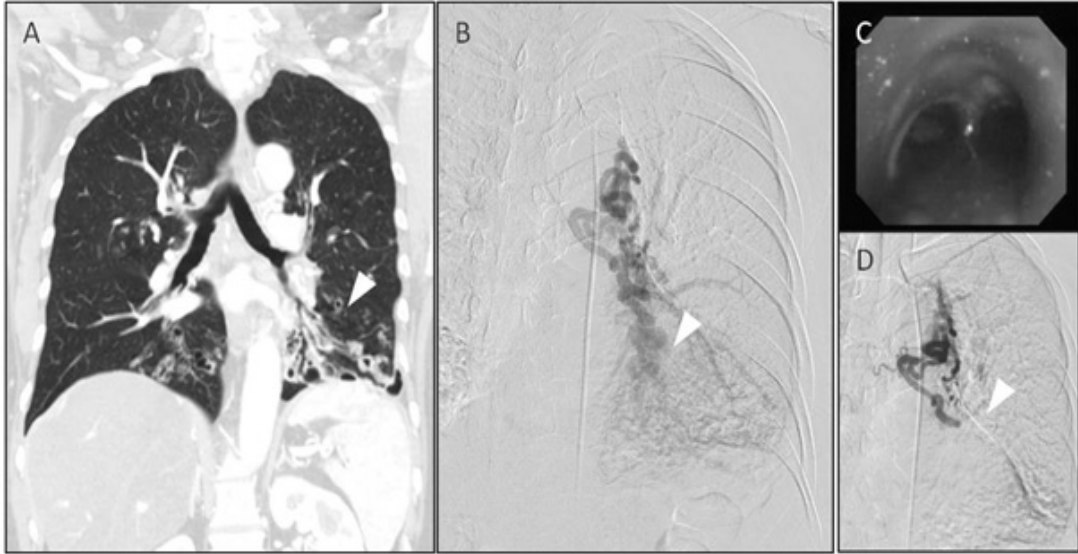


그림 1-2. A. 폐양측 하부에 존재하는 기관지확장증 소견, B. 기관지확장증에 동반된 폐동맥의 확장, 변형 및 모세혈관의 증가 소견, C. 기관지내부에 실제 출혈이 있는 기관지내시경 소견, D. 기관지동맥색전술 시행 후 소실된 말초부위의 비정상 모세혈관 구조

기관지확장증에서 발생하는 객혈(그림 1-2. C)은 기도폐쇄나 흡인에 의한 질식으로 잠재적으로 치명적인 결과를 유발할 수 있는 중한 증상이며, 지혈제 투여나 폐동맥 색전술(그림 1-2. D)과 같은 시술을 시행하여 치료하거나 수술적 치료를 시행하기도 한다.

기관지확장증에서는 천식이나 COPD와 같이 기류폐쇄가 관찰되고, COPD나 기관지 천식과 유사한 증상으로 발현될 수 있으며 실제 임상에서 증상 개선의 목적으로 드물지 않게 흡입용 약제가 처방되고 있다(Hassan 등, 1999; Martinez-Garcia 등, 2006; Hassan 등, 1999). Agusti 등(2010)은 실제 COPD 환자군을 대상으로 한 대규모 코호트 연구에서 약 4%의 COPD 환자가 기관지확장증임을 보고하였다. 이는 기류제한이 동반된 기관지확장증 환자군에서 흡입용 약제 사용이 보편화되어 있음을 간접적으로 시사한다.

기존 흡입용 약제의 부작용은 출혈 위험이 거의 없는 천식이나 COPD에서의 성적

만 보고되었을 뿐, 출혈 위험이 높은 군에서의 부작용은 연구되거나 보고되지 않았다.

널리 사용하는 흡입용 약제 중 기관지확장제인 베타2-항진제나 항콜린제는 혈관 확장이나 폐혈류 증가를 일으킬 수 있는 것으로 보고되어(Khoukaz 등, 1999; Gross 등, 1987; Mendes 등, 2012), 흡입용 약제 사용 후 출혈 위험이 높은 군에서는 출혈을 조장할 수 있는 생물학적 개연성이 존재한다.

Ullah 등(1983)은 흡입용 약제 사용과 관련된 객혈을 증례보고 수준에서 보고했으나, 일부 웹기반 소비자 보고서(web-based consumer's report)에 따르면 흡입용 약제 종류에 따라 기저질환과 관계없이 0.37%에서 0.73%까지 객혈 발생을 보고하고 있다(URL:http:// www.ehealthme.com). 그러나 이에 대한 학술적인 보고는 전혀 없는 상황이다.

최근 Lee 등(2013)의 국내 연구에 따르면 기관지확장증 환자에서 흡입용 약제 사용이 객혈 발생 위험을 3.18배 높이며, 임상적으로 의미 있는 객혈 발생 위험도 3.15배 증가시키는 것으로 나타났으나 흡입기구의 특성 때문인지 약제의 특성 때문인지 등에 대한 근거는 밝히지 못하여 추가 연구가 필요한 상황이다.

1.1.3. 흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생

여러 약제가 임신 성적에 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있는데 이 중 Schatz 등(2004, 1997)에 따르면 경구용 스테로이드제는 조산과 저체중아 출산의 위험을 높이는 것으로 보고되어 왔다. 또한 경구용 스테로이드제는 전자간증(preeclampsia) 및 임신유도 고혈압(pregnancy-induced hypertension, PIH)의 위험을 높인다고 알려져 있다(Schatz 등, 1997; Martel 등, 2005).

2010년 미국산부인과학회(American journal of obstetrics and gynecology)에서 발간한 임신중 고혈압조절 교육에 대한 보고서에 따르면, PIH는 임신부의 6-8%에서 발생할 수 있으며 산모와 태아에게 문제를 일으킬 수 있는 중요한 임신 합병증이다.

경구용 스테로이드제가 PIH의 위험을 높일 수 있다면 ICS 역시 PIH의 위험을 높일 가능성이 있다. 하지만, 아직 ICS와 PIH에 대한 관련성에 대해서는 충분히 연구가 진행되지 못한 실정이다.

1.1.4. 흡입용 약제 사용과 심혈관 질환 발생

흡입용 베타2-항진제는 급성심근경색(acute myocardial infarction), 심혈관사건(cardiac events), 동성 빈맥(sinus tachycardia), 심정지(cardiac arrest)의 위험을 높인다는 보고가 있으며, Singh 등(2008)의 메타분석연구에서 흡입용 항콜린제는 심혈관 질환(cardiovascular disease)으로 인한 사망, 심근경색, 또는 뇌졸중(stroke)의 위험을 유의하게 높이는 것으로 나타난 바 있다. 또한, Huiart 등(2006)은 경구용 스테로이드제가 급성심근경색의 위험과 관련되었음을 보고하였으나, 이와는 달리 급성심근경색의 위험을 높이지 않는다는 연구 보고들도 많다. Ferguson 등(2003)의 경구용 스테로이드제와 심혈관계 부작용에 대한 메타분석 결과, 살메테롤(salmeterol)이라는 베타2-항진제 투여는 심혈관계 부작용을 증가시키지 않았으며, Tashkin 등(2005)의 지속성 흡입용 항콜린제를 이용한 대규모 임상시험 결과에서는 심장 부작용을 오히려 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.

1.2. 연구의 필요성

흡입용 약제가 발생시킬 수 있는 폐렴, 객혈, 임신유도 고혈압, 심혈관 질환 등 국소 및 전신성 부작용들에 대해 충분한 연구가 수행되지 않았거나, 서로 상반된 연구 결과들이 보고되고 있으므로, 이를 대규모 연구 대상집단에서 규명하는 것이 필요하다.

먼저 계량선량흡입기와 건조분말흡입기는 작동원리를 비롯한 여러 관련 물리화학적 특성이 상이하므로 각각을 통해 흡입용 스테로이드를 사용하는 경우 폐렴의 위험도의 차이가 있을 가능성이 충분하나 이에 대한 연구는 아직 수행된 적이 없다. 따라서 흡입기 MDI와 DPI에 따라 폐렴 위험도가 상이하다면, 이는 흡입기 선택에 반드시 고려되어야 할 요소로 임상적으로 매우 중요하므로 이에 대한 연구가 필요하다.

다음으로 기류 폐쇄를 동반한 기관지확장증 환자에서 흡입용 약제를 사용하고 있으나, 기관지확장증 환자에서 자주 발생하고 치명적일 수 있는 합병증과의 연관성은 연구되지 않았다. 기관지확장제를 포함한 흡입용 약제가 폐혈관 확장 및 폐혈류 증가를 일으킨다는 실험적 증거들이 있어 객혈 발생을 악화시킬 수 있는 생물학적 개

연성이 존재한다. 하지만 국내 흡입용 약제 사용 대상 질환 및 대상자가 폭넓지만 각 질환군에서의 객혈 발생 빈도 및 부작용 발생이 미치는 과급 효과에 대한 보고는 없어 이에 대한 연구가 필요하다. Lee 등(2013)의 선행 연구에서 기관지확장증 환자에서 객혈 발생과 흡입용 약제 사용과의 연관성을 제시하는 결과가 보고되어 대규모 연구 대상집단에서 확인이 필요하다.

추가로 경구 스테로이드제가 PIH의 위험을 높인다면 ICS 역시 PIH의 위험을 증가시킬 수 있다. ICS는 흔하게 호흡기관련 치료 약물로 사용하는데 임신부에서 ICS를 쓰는 중요한 질환인 천식 역시 PIH의 위험을 높인다는 보고가 있다. 따라서, ICS가 PIH에 미치는 영향을 평가하는 것이 필요하다.

마지막으로 흡입용 약제들이 심혈관 질환에 미치는 영향에 대한 현재까지 연구들은 일관되지 않은 결과를 보여주고 있다. 따라서 심혈관질환은 사망과 연결이 될 수 있는 중요한 임상상황인 만큼 약제의 안전성을 평가하는 데 있어 관련성이 보다 명확하게 규명될 필요가 있다.

1.3. 연구목적

본 연구는 광범위하게 사용되고 있는 흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 성과비교로 의료전문가 및 정책결정자에게 중요한 임상적 정보를 제공하고 자 다음과 같은 연구목적을 달성하기 위해 수행되었다.

첫째, 흡입용 스테로이드를 흡입하는 흡입기로 MDI를 사용하였을 때와 DPI를 사용하였을 때의 폐렴 발생 위험도를 비교 분석한다.

둘째, 흡입용 약제를 사용하는 기관지확장증 환자군에서 흡입용 약제 사용이 객혈 발생의 위험을 높이는지 규명하고, 객혈 발생의 위험 증가가 흡입용 약제 성분에 따라 차이가 있는지를 규명한다.

셋째, 흡입용 스테로이드제 사용이 임신유도 고혈압 발생의 위험을 높이는 지 확인한다.

넷째, 흡입용 베타2-항진제, 항콜린제, 스테로이드제가 급성심근경색 및 빈맥 부정맥 발생에 미치는 영향을 확인한다.

2. 선행연구 및 현황

2.1 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생

2011년 한국보건의료연구원에서 수행한 ‘흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용 현황 및 비교효과 연구’를 통해 ICS의 사용이 폐렴으로 인한 응급실방문 혹은 입원의 위험을 증가시키는 것을 확인하여 발표한 바 있다(Lee 등, 2013).

Ali 등(2009)의 연구에 따르면 주물로 제작된 기도모형을 이용한 연구에서 DPI가 MDI보다 흉곽 외에서의 약물유실율이 높다는 결과가 보고되었다. Longest 등(2012)은 MDI와 DPI의 흡입용 약제의 구강침착율과 폐포도달율을 비교한 연구에서 DPI는 구강침착율이 70%로 더 높았으며, MDI는 폐포도달율이 50%로 더 높음을 보고하였다 (그림 2-1).

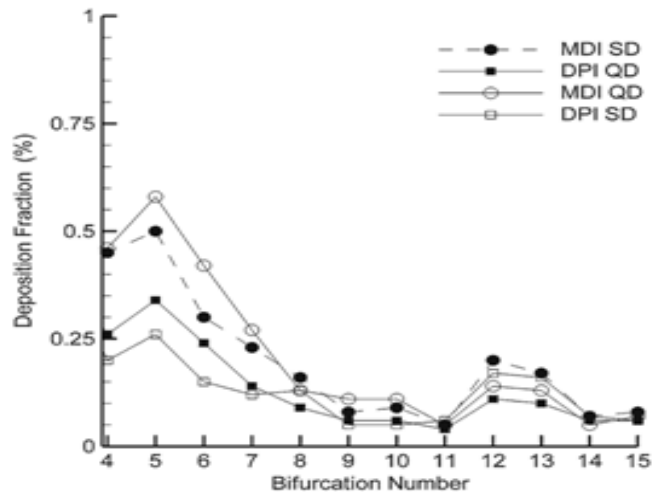


그림 2-1. 기도분지에 따른 MDI와 DPI의 침착율 (deposition fraction)(Longest 등(2012))

2.2 흡입용 약제 사용과 객혈 발생

Lee 등(2013)은 국내 한 병원에서 환자-교차설계(case-cross-over design)로 CT로 확인된 기관지확장증이 있으면서 객혈의 병력이 있고, 흡입용 약제를 사용한 경험이 있는 192명에 대해 두 종류의 흡입용 스테로이드, 지속성 베타2-항진제 복합제, 한 종류의 지속성 항콜린제 및 한 종류의 속효성 베타2-항진제와 객혈 발생과의 연관성을 살펴보았다.

환자군 기간(case period)과 대조군 기간(control period)은 각각 객혈발생 0-30일과 180-210일 전 관찰기간으로 정의하고, 흡입용 약제를 모두 하나로 간주하여 살펴보았을 때, 환자군 기간의 객혈발생 위험이 대조군 기간에 비하여 3.51배 증가하였으며, 베타2-항진제가 2.51배 높게 나타났다(표 2-1).

표 2-1. 흡입용 약제 사용 및 흡입용 약제 종류에 따른 객혈 발생 위험도

	Control period n (%)	Case period n (%)	Univariate OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Total events (n=192)				
Any inhaler	118 (61.5)	156 (81.3)	3.53 (1.99 to 6.27)	3.51 (1.96 to 6.28)
ICS/LABA	68 (35.4)	89 (46.4)	2.91 (1.47 to 5.77)	2.62 (1.25 to 5.45)
LAMA	64 (33.3)	76 (39.6)	2.20 (1.04 to 4.65)	1.50 (0.68 to 3.32)
SABA	31 (16.1)	53 (27.6)	3.0 (1.52 to 5.94)	2.51 (2.23 to 5.15)
Clinically significant events (n=89)				
Any inhaler	59 (66.3)	74 (83.1)	3.14 (1.34 to 7.36)	2.98 (1.26 to 7.01)
ICS/LABA	34 (38.2)	41 (46.1)	2.62 (1.38 to 4.96)	2.34 (1.19 to 4.63)
LAMA	31 (34.8)	38 (42.7)	3.40 (1.68 to 6.88)	2.80 (1.34 to 5.84)
SABA	17 (19.1)	23 (25.8)	2.73 (1.51 to 4.94)	2.46 (1.33 to 4.56)

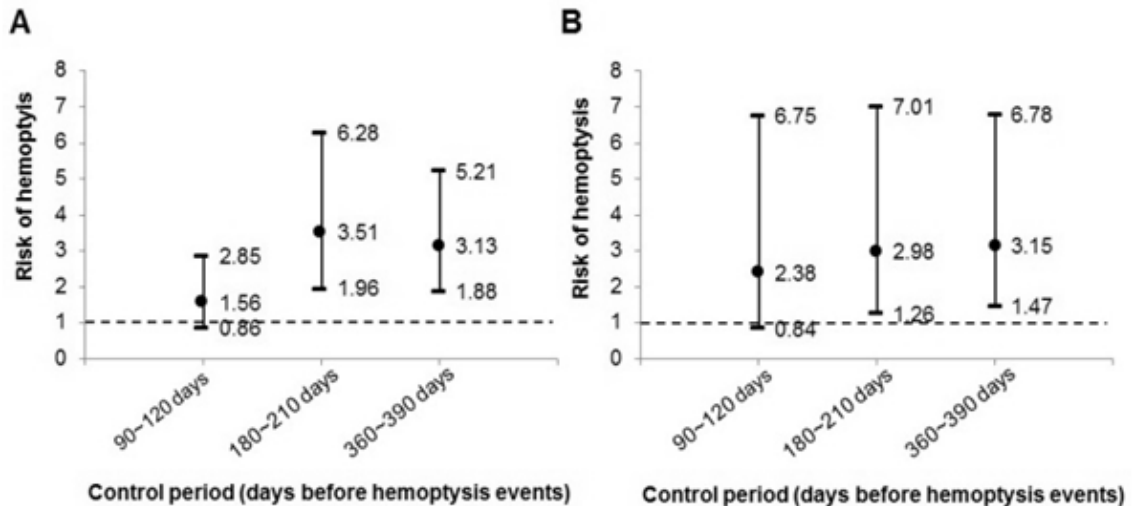


그림 2-2. 환자-교차설계 연구에서 흡입용 약제 사용여부를 기준으로 설정한 대조기간에 따른 객혈 위험성에 대한 위험비. (The vertical lines indicate 95% CI, and the black dots indicate adjusted ORs. The dotted lines show an aOR value of 1.) (A) 총 객혈빈도에 대한 위험도 (B) 임상적으로 심각한 객혈 발생에 대한 위험도

2.3 흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생

임신 중 고혈압 발생의 위험인자로 흡입용 약물의 영향에 대한 결과는 일관되지 않을 뿐만 아니라 자료가 충분하지 않은 상황이다. Martel 등(2005)은 천식이 있는 임신부에서 흡입용 스테로이드제와 임신 유도 고혈압 간 관계를 파악하기 위해 1990-2000년 동안 병원에 방문한 임신부를 대상으로 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study)를 시행한 결과, 유의한 관련성이 없었지만(adjusted OR, 1.02; 95% CI, 0.77-1.34), Schatz 등(1997)은 임신 중 경구용 스테로이드 사용이 출산전후(perinatal) 위험과는 관련이 없고, 자간전증의 위험을 높인다고 보고하였다.

2.4 흡입용 약제 사용과 심혈관 질환 발생

흡입용 베타2-항진제, 흡입용 항콜린제, 흡입용 스테로이드제 사용이 심혈관 질환에 미치는 영향에 대한 결과가 일관되지 않은 상황이다.

2.4.1. 흡입용 베타2-항진제와 심혈관 질환

Au 등(2000)은 Group Health Cooperative of Puget Sound(GHC) 참여자를 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 최근 3개월 이내 베타2-항진제 MDI를 처방받은 경우 심근경색 발생 위험이 60% 증가한다(adjusted OR, 1.67; 95% CI, 1.07-2.60)고 보고하고 있다. Salpeter 등(2004)이 시행한 메타분석에서 COPD 환자에서 3일-1년 동안 베타2-항진제의 사용은 위약군과 비교하여 심혈관사건 위험을 유의하게 증가시키며(RR, 2.54; 95% CI, 1.59-4.05) 동성 빈맥도 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다(RR, 3.06; 95% CI, 1.70-5.50).

하지만, Ferguson 등(2003)에 의한 COPD 환자에서 살메테롤만을 대상으로 한 7개 무작위 배정 연구에 대한 메타분석에서는 심혈관 질환 관련 부작용 증가는 확인되지 않았다(RR, 1.03; 95% CI, 0.8-1.3).

Lemaitre 등(2003)은 천식과 COPD에서 다른 결과를 보고했는데, 천식 환자군에서는 최근 흡입용 베타2-항진제 사용이 심정지 위험을 높였으나(OR, 1.9; 95% CI, 1.1-3.3), COPD 환자군에서는 유의한 위험 증가가 확인되지 않았다(OR, 1.3; 95% CI, 0.6-2.7).

Suissa 등(2003)이 Saskatchewan Health Services database를 이용한 연구에서도 새로 진단된 COPD 환자에서 흡입용 베타2-항진제 사용이 심근경색의 위험을 증가시키는 것은 확인되지 않았다(adjusted RR, 1.12; 95% CI, 0.95-1.33).

2.4.2. 흡입용 항콜린제와 심혈관 질환

Singh 등(2008)은 17개 임상시험에 참여한 13,645명을 대상으로 시행한 메타분석에서 흡입용 항콜린제 사용은 COPD 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망, 심근경색, 또는 뇌졸중의 위험을 유의하게 높이는 것으로 나타났다(RR, 1.60; 95% CI, 1.22-2.10).

뇌졸중의 경우, Grosso 등(2009)은 영국 General Practice Research Database의 자료를 이용하여 분석한 결과, 항콜린제(tiotropium, ipratroium, fluticasone/salmeterol) 사용에 따른 뇌졸중 발생 원인을 연령표준화 발생률(age-adjusted incidence rate ratio)로 살펴본 결과 일반인구집단과 유의한 차이가 나타나지 않았다.

Tashkin 등(2008)은 티오티리피움에 대한 대규모 임상시험인 UPLIFT 연구에서는 티오티리피움이 심장 부작용 위험을 유의하게 낮추는 결과(RR, 0.84; 95% CI, 0.73-0.98)를 보였다.

Kario 등(2008)은 수면 전 항콜린제가 혈압을 낮추어준다는 결과를 발표하였고, Kato 등(2006)은 COPD와 고혈압성 심장질환(hypertensive heart disease)이 있는 환자에서 흡입용 항콜린제인 티오티리피움이 폐기능과 함께 이완기말 좌심실압(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP) 및 혈중 BNP(B-type Natriuretic Peptide) 값을 낮추었음을 보고하기도 하였다.

Alzayer 등(2010)의 FDA 자료를 후향적으로 분석한 바에 따르면, 티오티리피움은 경구용 항콜린제를 사용한 군과 비교하여 뇌졸중과 고혈압의 위험이 유의하게 낮게 나타났다.

2.4.3. 흡입용 스테로이드제와 심혈관 질환

Huiart 등(2005)은 캐나다 COPD 환자군에서 흡입용 스테로이드 사용과 급성심근경색 발생을 살펴본 결과 유의한 관련성이 없는 것으로 나타났지만 하루 50-200ug의 저용량 사용군에서는 32% 정도 급성심근경색 발생의 위험을 낮추는 것으로 나타났다. Huiart 등(2006)은 경구용 스테로이드제 사용은 급성심근경색 발생과 유의한 관련성이 있다는 연구결과를 보고하고 급성악화 때문에 스테로이드제를 사용한 것 때문이라고 설명은 하고 있지만, 스테로이드와 심혈관질환의 관련성에는 불확실성이 존재하는 상황이다.

3. 연구 방법

3.1 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생

3.1.1. 자료원

건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료에서 진료일 기준으로 2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 건강보험 및 의료급여로 상급종합병원, 종합병원, 병원, 의원을 방문하여 흡입용 기관지확장제 및 흡입용 스테로이드를 1회 이상 처방받은 환자의 2008년부터 2012년까지 전체 의료이용자료를 이용하였다. 이때 서면청구 또는 포괄수가제로 청구되거나 추가로 청구된 명세서는 제외하였다(표 3-1).

표 3-1. 건강보험 청구자료 내역

진료기간	2008.01.01. ~ 2012.12.31. (5개년도)	
요양기관 종별	상급종합병원, 종합병원, 병원, 요양병원, 의원	
보험자 종별	건강보험, 의료급여	
대상자	흡입용 기관지확장제 및 흡입용 스테로이드를 1회 이상 처방 받은 환자	
청구자료 상세내역	테이블	내용
	T200 명세서일반내역	명세서 요약정보
	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역
	T400 수진자 상병내역	상병정보
	T530 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보

흡입용 기관지확장제 및 흡입용 스테로이드 약물은 흡입용 스테로이드제, 속효성 베타2-항진제, 지속성 베타2-항진제, 속효성 항콜린제, 지속성 항콜린제의 단일제제와 속효성 베타2-항진제/속효성 항콜린제 복합제(SABA/SAMA 복합제제), 흡입용 스테로이드제/지속성 베타2-항진제 복합제(ICS/LABA 복합제제)의 복합제제, 그리고 항알러지제로 총 8가지로 분류하였으며 자세한 성분은 <표 3-2>와 같고, 성분에 따른 약물은 부록 8.1에 자세히 제시하였다. 약물분류 및 정의를 위해 WHO-ATC 분류, IMS 데이터의 약효군 분류, 복지부 분류코드 및 건강보험심사평가원 약가과 일 등을 참고하였다.

흡입용 기관지확장제 및 흡입용 스테로이드 약물은 흡입기 종류에 따라 건조분말 흡입기(dry powder inhaler, DPI)와 계량선량흡입기(metered dose inhaler, MDI), 네블라이저(nebulizer)로 구분할 수 있다. 흡입기 종류는 네블라이저를 제외한 DPI와 MDI에 대해서만 분석을 시행하였다.

표 3-2. 흡입용 기관지확장제 및 흡입용 스테로이드 약물

분 류	성 분
흡입용 스테로이드제 (Inhaled corticosteroid, ICS)	beclomethasone
	budesonide
	ciclesonide
	fluticasone
속효성 베타2-항진제 (Short-acting β 2-agonist, SABA)	fenoterol
	procaterol
	salbutamol
	terbutaline
지속성 베타2-항진제 (Long-acting β 2-agonist, LABA)	formoterol
	salmeterol
	indacaterol
속효성 항콜린제 (Short-acting muscarinic antagonist, SAMA)	ipratropium
지속성 항콜린제 (Long-acting muscarinic antagonist, LAMA)	tiotropium
속효성 베타2-항진제/속효성 항콜린제 복합제 (SABA/SAMA 복합제제)	ipratropium/salbutamol
흡입 스테로이드/지속성 베타2-항진제 복합제 (ICS/LABA 복합제제)	budesonide/formoterol
	fluticasone/salmeterol
항알러지제	nedocromil sodium

3.1.2. 연구설계

3.1.2.1. 연구대상자 선정

흡입기 종류인 DPI와 MDI에 따른 폐렴 발생을 비교하기 위해 건강보험심사평가

원의 건강보험 청구자료를 활용하여 후향적 코호트 연구(retrospective cohort study)를 시행하였다. 약품군은 ICS군과 ICS/LABA군을 별도로 분석하였다.

2009년 1월 1일 부터 2011년 12월 31일 사이에 약품을 ICS(또는 ICS/LABA)를 단독으로 30일 이상 사용한 신환자를 연구대상자로 선정하였다. 그리고 약물을 시작하는 시점의 명세서 요양개시일을 약물시작일(initiation date)로 정의하고 추적 관찰기간을 약물시작일 이후 180일로 정의하였다. 선정기준과 제외기준은 <표 3-3>과 같다.

표 3-3. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생 분석 연구대상자 선정/제외기준

<p>선정기준</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS(또는 ICS/LABA)를 30일 이상 단독으로 사용한 환자
<p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> • 흡입용 약제 사용시작일 이전 1년 이내에 ICS(또는 ICS/LABA)를 30일 이상 사용한 환자 • 연령 20세 미만 또는 100세 초과, 연령 미상자 • 흡입용 약제 사용시작일부터 180일 이내 ICS(또는 ICS/LABA) 이외 다른 흡입용 약제를 사용한 환자 • 흡입용 약제 사용시작일부터 180일 이내 DPI와 MDI를 동시에 사용한 환자

약물시작일을 기준으로 이전 1년까지 자료를 이용해 대상자의 질환 과거력 등을 파악하고, 추적관찰기간을 약물시작일 이후 180일로 정의하고 그 기간 사이의 폐렴 발생과 흡입용 약제 처방일수, 사용량 등을 흡입기 종류에 따라 비교분석하였다(그림 3-1).

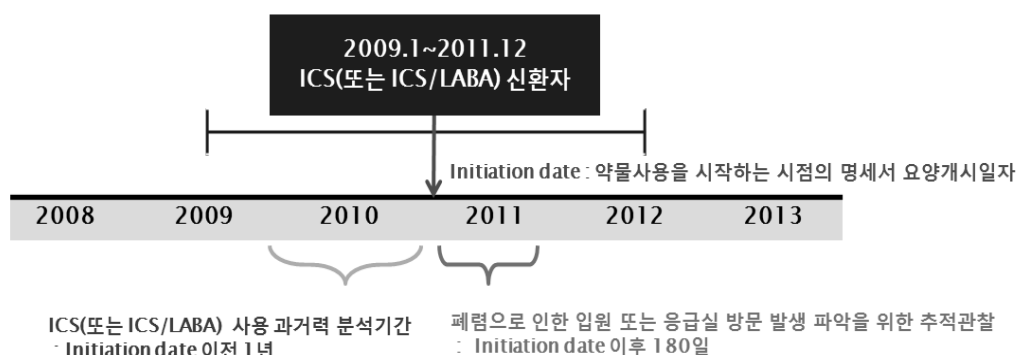


그림 3-1. 후향적 코호트 연구 설계

3.1.2.2. 약물사용 정의

흡입용 스테로이드제의 성분은 beclomethasone, budesonide, ciclesonide, fluticasone 4가지로 구성되며, 각각의 성분에 따라 사용 용량에 차이가 있다. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel report³, the Canadian Asthma Consensus Statement, the Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010 (updated)을 근거로 흡입용 스테로이드제 성분을 fluticasone 기준으로 환산하였고, 100 μ g beclomethasone, 50 μ g beclomethasone HFA, 80 μ g budesonide, 200 μ g triamcinolone, 32 μ g ciclesonide, 200 μ g flunisolide을 50 μ g fluticasone과 같은 용량으로 환산하였다. 흡입용 스테로이드제 성분에 따른 동일용량 및 환산지수는 <표 3-4>와 같다.

표 3-4. 흡입용 스테로이드제 환산지수

성분명	동일용량	환산지수
beclomethasone	100 μ g	0.5
beclomethasone HFA	50 μ g	1
budesonide	80 μ g	0.625
triamcinolone	200 μ g	0.25
ciclesonide	32 μ g	1.5625
fluticasone	50 μ g	1
flunisolide	200 μ g	0.25

3.1.2.3. 폐렴 발생 정의

폐렴 발생은 동일 명세서에 폐렴 상병코드가 있으면서 응급실 방문 또는 입원한 경우로 정의하였으며, 폐렴 발생일은 폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 방문이 처음 발생한 시점의 명세서 요양개시일로 정의하였다.

폐렴 상병코드는 ICD-10을 이용하여 J12-J18로 정의하였고, 응급실 방문은 건강보험 청구자료에서 입원경로가 응급실이거나 응급의료관리료(AC101, AC103, AC105) 청구가 있거나 진료과목코드가 응급의학과(코드24)인 경우로 정의하였다. 또한 입원 여부는 명세서의 서식구분이 입원인 경우로 정의하였다.

3.1.2.4. 공변량 정의

흡입용 스테로이드제 사용과 폐렴 발생에 영향을 미치는 공변량은 성별, 연령을 비롯하여 폐렴 과거력, 호흡기질환, 찰슨 동반상병지수(Charlson comorbidity index, CCI) 등의 질환과거력, 입원/외래이용 횟수, 요양기관 종별, 의료이용상태 등으로 정의하였다. 또한, 흡입용 약제 사용량과 전신스테로이드(systemic steroids) 및 면역억제제(immunosuppressives) 사용일수도 공변량으로 정의하였다. 각각의 공변량과 범주, 정의기준은 <표 3-5>와 같고, 전신스테로이드 병용약물정비에 사용된 약물성분은 <표 3-6>과 같다.

표 3-5. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생 분석 공변량 정의

공변량	범주
Sex	male, female
Age ¹⁾	20-39, 40-49, 50-59, 60-69, ≥ 70
Pneumonia in the past year ²⁾	유무
Charlson comorbidity index ²⁾	0-1, 2-3, ≥ 4
Respiratory disease ²⁾⁴⁾	TB-lung (B90), Bronchiectasis (J47), COPD (J41-J44) with/without asthma, Asthma (J45-46) only, other respiratory disease
Comorbidities ²⁾	Diabetes(E10-E14), Malignancy(C00-C97), Chronic renal disease(N17-19, dialysis), Stroke(I60-I69), Heart disease (coronary artery disease+heart failure, I20-I25, I50), Liver disease(K70-K77)
Health care utilization	입원횟수 ³⁾ , 외래방문횟수 ³⁾ , 이용요양기관 종별 ¹⁾
Inhaler medication usage ³⁾	처방일수, 누적사용량(cumulative dose)
Systemic steroids	전신스테로이드 사용일수
Immunosuppressives	면역억제제 사용여부

1) At initiation date

2) Within 1-year prior to initiation date

3) During 180days from initiation date

4) Respiratory disease priority : TB-lung > Bronchiectasis >COPD with/without asthma> asthma only > other respiratory disease

표 3-6. 전신스테로이드와 면역억제제 약물 정의

구분	성분명
Systemic steroids	methylprednisolone, methylprednisolone acetate, methylprednisolone sodium succinate, prednisolone, prednisolone acetate, prednisolone sodium succinate, prednisolone stearyl glycolate, hydrocortisone, hydrocortisone sodium succinate, dexamethasone, dexamethasone palmitate, dexamethasone sodium phosphate, triamcinolone, triamcinolone acetonide, deflazacort, betamethasone, betamethasone sodium phosphate
Other immunosuppressives	abatacept, azathioprine, basiliximab, cyclosporine, daclizumab, mizoribine, mycophenolatemofetil, mycophenolate sodium, sirolimus, tacrolimus, methotrexate, rituximab, muromonabe OKT-3, antithymocyte globulin(equine), thymoglobulin, everolimus, bortezomib(PS-341), leflunomide, cyclophosphamide
TNF- α inhibitor	infliximab, adalimumab, etanercept

3.1.3. 통계분석방법

연구대상자의 특성과 약물사용량 관련 분석 중 성별, 호흡기질환, 동반질환 등 범주형 변수는 빈도와 백분율로 제시하고, 연령, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문 횟수, 약물사용 횟수 및 처방일수, 누적용량 등의 연속형 변수는 평균, 표준편차 (standard deviation, SD), 중앙값, 제25백분위수(Q1), 제75백분위수(Q3)로 제시하였다. DPI군과 MDI군의 기저 특성 및 병용약물 사용 분포를 비교하기 위하여 연속형 변수인 경우 독립 t-검정(independent t-test), 범주형 변수인 경우 카이제곱 검정 (Chi-square test) 또는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 사용하였다. 이때 연속형 변수의 경우 분포를 참고하여 범주화하였다.

DPI군과 MDI군 간의 대상자 기저특성을 비슷하게 만들어주기 위해 개별매칭 (individual matching) 방법 중 정확매칭(exact matching) 방법을 시행하여 분석을 하였다. 매칭 변수는 성별, 연령(± 5 세), 폐렴 과거력, 호흡기질환 종류, 찰스 동반상 병지수 등을 사용하였고 환자수에 따라 ICS 사용 환자는 1:1 매칭을 실시하였고 ICS/LABA 사용환자는 1:5 매칭을 하였다.

매칭 전후의 공변량 균형을 검토하기 위해 표준화 차이(standardized difference, STD)를 사용하였고, 표준화 차이가 0.1보다 큰 경우 해당 공변량이 불균형이라고 판단하였다(Austin & Mamdani, 2006; Austin et al, 2007; Normand et al, 2001). 이분형 변수인 경우 표준화 차이는 다음과 같다.

$$d = \frac{(\hat{p}_{MDI \text{ 군}} - \hat{p}_{DPI \text{ 군}})}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{MDI \text{ 군}}(1 - \hat{p}_{MDI \text{ 군}}) + \hat{p}_{DPI \text{ 군}}(1 - \hat{p}_{DPI \text{ 군}})}{2}}}$$

흡입기 종류에 따른 폐렴 발생 위험은 콕스비례위험모형(cox proportional hazard model)으로 분석하였으며, 비례가정은 log-minus-log 생존그림을 이용하여 평가하였다. 위험비(hazard ratio, HR)는 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)과 유의확률(p-value)을 함께 제시하였으며, 공변량으로 보정하지 않은 위험비(unadjusted HR)와 흡입용 약제 사용량, 사용일수 등으로 보정한 위험비(adjusted HR), 연령, 동반질환, 병용약물 등을 보정한 위험비를 함께 제시하였다.

모든 통계분석은 SAS® 프로그램 version 9.2를 사용하여 수행하였고, 통계적 유의성은 유의수준 5%로 판단하였다.

3.1.4. 하위그룹분석

흡입기 종류에 따른 폐렴 발생에 대한 하위그룹분석(subgroup analysis)은 크게 약물군별, 기저질환별로 나눠 층화분석을 시행하였다. 약물군별로는 fluticasone 사용자와 fluticasone 비사용자, budesonide 사용자와 budesonide 비사용자로 나눠 분석하였고, 기저질환별로는 폐렴 과거력이 있는 군과 폐렴 과거력이 없는 군, COPD 환자, 천식 환자로 나눠 각 군에서 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생을 비교분석하였다.

3.2 흡입용 약제 사용과 객혈 발생

3.2.1. 연구설계

3.2.1.1. 연구대상자 선정

흡입용 약제 사용에 따른 객혈 발생 위험을 파악하기 위하여 3.1. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생 연구에서 사용한 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 이용

하여 코호트내 환자-대조군 연구(nested case-control study)를 실시하였다.

기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자를 정의하기 위하여 2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 흡입용 약제(DPI 또는 MDI)를 30일 이상 사용한 환자 중 2008년부터 2012년 동안 기관지 확장증 상병코드인 J47이 주상병 또는 부상병에 한 번이라도 있는 환자를 우선 선정하였다. 그리고 2009년부터 2011년 사이 흡입용 약제 사용을 처음으로 시작하는 명세서의 요양개시일자를 약물 시작일(initiation date)로 정의하고, 약물 시작일 이전 1년간 흡입용 약제를 30일 이상 사용한 환자를 제외하여 흡입용 약제 신환자를 정의하였다.

3.2.1.2. 환자군 정의

2009년부터 2011년 사이의 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자 코호트에서 객혈이 발생한 환자군을 정의하기 위하여, 약물 시작일 이후 2012년 12월 31일까지 객혈이 처음 발생한 명세서의 요양개시일자를 객혈 발생일자(index date)로 정의하였다(그림 3-2). 이때 객혈 발생은 객혈이 발생할 경우 치료 목적으로 사용하는 약물인 트란자민산(tranexamic acid)을 처방받거나 기관지동맥색전술(branchial artery embolization)을 실시한 경우로 정의하였으며, 약물 처방 또는 기관지동맥색전술 중 먼저 실시한 경우를 기준으로 객혈 발생을 정의하였다. 이때 다른 질환에서 트란자민산을 사용한 경우를 제외하기 위하여 산부인과 관련 질환인 월경과다(N92.0-N92.6) 또는 기능성질출혈(N93.8, N93.9) 상병과 함께 트란자민산을 사용한 경우는 제외하였다. 기관지동맥색전술은 처치코드 M6644와 HA615-HA619가 동시에 있는 경우로 정의하였다.

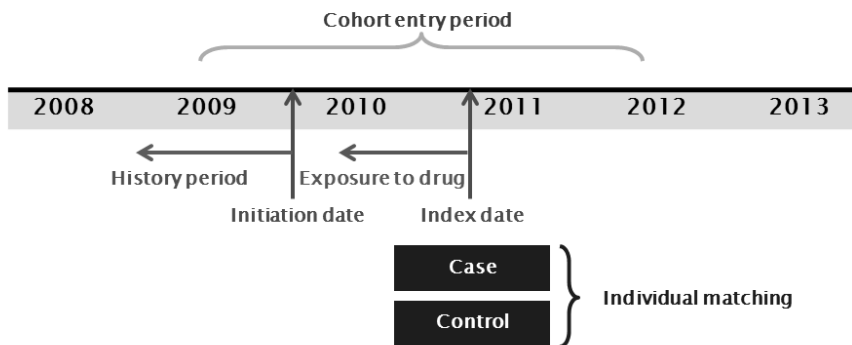


그림 3-2. 코호트내 환자-대조군 연구 설계

3.2.1.3. 대조군 정의

객혈 발생 환자에 대해 대조군을 선정하기 위해 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자 중 트란자민산 사용, 기관지동맥색전술 실시 및 객혈 상병코드(R04.2)가 전혀 없는 환자들을 대상으로 개별매칭 방법 중 정확매칭방법을 실시하였다. 이때 객혈 상병코드는 주상병, 부상병 뿐만 아니라 배제진단 상병인 경우도 검토하여 객혈 상병코드가 전혀 없는지 확인하였다. 매칭변수는 약물 시작일(± 15 일), 연령(± 5 세), 성별, 약물 시작일 이전 1년 이내 객혈상병 과거력, 약물 시작일 이전 1년 이내 트란자민산 사용 또는 기관지동맥색전술 과거력, 객혈 발생일 이전 1년 이내 폐암(C34), 결핵의 후유증(sequelae of tuberculosis, B90), 아스페르길루스증(aspergillosis, B49), 진균증(unspecified mycosis, B49), 호흡기 질환(COPD, 천식)을 사용하였으며, 각 환자군에 대해 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시하였다. 이때 상병코드를 이용하여 매칭변수 정의시 주상병 및 부상병을 고려하였다.

대조군은 객혈 발생일이 없으므로 대조군의 index date는 매칭된 환자군의 객혈 발생일로 정의하였다.

3.2.1.4. 약물사용 정의

환자군과 대조군의 흡입용 약제 사용은 ICS, ICS/LABA, SABA, LAMA, SABA/SAMA, SAMA, LABA로 구분하여 index date 이전 90일 이내 30일 이상 사용한 경우로 정의하였으며, 항콜린제(LAMA, SAMA, SABA/SAMA)와 LAMA는 처방일수와 약물소지비율(medication possession ratio, MPR)에 따라 객혈 발생의 위험을 비교하였다. 여기서 약물소지비율은 약물 처방에 대한 지속성으로 index date 이전 90일 이내 약물 처방일수의 비중으로 산출하였다.

3.2.1.5. 공변량 정의

흡입용 약제 사용과 객혈 발생에 영향을 미치는 공변량으로 동반질환, 의료이용, 병용약물 등을 고려하였는데, 동반질환으로는 index date를 포함하여 index date 이전 1년 이내 찰슨 동반상병지수, 당뇨병(diabetes, E10-E14), 폐암 이외 암(malignancy, C00-C33, C35-C97), 만성 신장병(chronic renal disease, N17-N19 또는 투석(처치코드 분류번호 : 자-702, 자-704, 자-706, 자-707)), 심장병(heart

disease, I20-I25, I50), 간질환(liver disease, K70-K77)을 고려하였다. 상병코드를 이용하여 동반질환 정의시 주상병 및 부상병을 고려하였으며, 잘슨 동반상병지수는 0-1, 2-3, ≥ 4 로 범주화하여 적용하였다.

환자의 중증도를 반영하기 위하여 index date 이전 1년 이내 입원횟수(0, 1, ≥ 2), 외래방문횟수(<15, 15-30, 31-50, >50), 응급실 방문 횟수(0, ≥ 1)를 공변량으로 고려하였으며, 병용약물로는 index date 이전 1개월 내 항응고제(anticoagulant) 사용, 항혈소판제(antiplatelet) 주성분 개수(0, 1, ≥ 2), index date 이전 2주 이내 피브린로리틱제(fibrinolytic agent) 사용, index date 이전 3개월 이내 전신 스테로이드제 처방일수(0, 1-30, >30) 또는 누적용량(0, 1-100, 101-300, >300), TNF- α 억제제(inhibitor)를 포함한 면역억제제 사용을 고려하였다. 병용약물인 항응고제, 항혈소판제, 피브린로리틱제의 성분명은 <표 3-7>과 같으며, 전신 스테로이드제, 면역억제제의 성분명은 <표3-6>과 같다.

표 3-7. 병용약물 정의

구분	성분명
Anticoagulant	argatroban, bemiparin, dalteparin, enoxaparin, fondaparinux, lepirudin, mesoglycan, nadroparin, parnaparin, reviparin, rivaroxaban, sulodexide, UFH, warfarin
Antiplatelet	abciximab, aspirin, aspirin(entericcoated), cilostazol, clopidogrel, clopidogrel napadisilate monohydrate, clopidogrel resinate, clopidogrel(besylate), clopidogrel(camsylate), dipyridamole, indobufen, osagren, ticlopidine, tirofiban, triflusal
Fibrinolytic agent	rt-PA, UK

전신 스테로이드제 누적용량은 Harrison's Principles of Internal Medicine(18th edition)을 근거로 prednisone을 기준으로 환산하여 산출하였는데, 5mg prednisolone, 4mg methylprednisolone, 4mg triamcinolone, 0.75mg betamethasone, 0.75mg dexamethasone, 20mg hydrocortisone, 25mg cortisone, 6mg deflazacort을 5mg prednisone과 같은 용량으로 환산하였다(표3-8).

표 3-8. 전신 스테로이드제 환산지수

성분명	동일용량	환산지수
Prednisone	5	1
Prednisolone	5	1
Methylprednisolone	4	0.8
Triamcinolone	4	0.8
Betamethasone	0.75	0.15
Dexamethasone	0.75	0.15
Hydrocortisone	20	4
Cortisone	25	5
Deflazacort	6	1.2

3.2.2. 통계분석방법

성별, 호흡기질환, 동반질환 등 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하고, 연령, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문 횟수, 약물사용 횟수 및 처방일수, 누적용량 등의 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값, 제25백분위수, 제75백분위수를 제시하였다. 환자군과 대조군의 기저 특성 및 병용약물 사용 분포를 비교하기 위하여 연속형 변수인 경우 독립 t-검정, 범주형 변수인 경우 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확 검정을 사용하였다. 이때 연속형 변수의 경우 분포를 참고하여 범주화하였다.

흡입용 약제 사용에 따른 객혈 발생 위험을 비교하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석(conditional logistic regression)을 실시하고, 가능도비 검정(likelihood ratio test)으로 모형의 적합도(goodness of fit)를 평가하였다. 또한 오즈비(odds ratio, OR)는 95% 신뢰구간과 유의확률을 함께 제시하였으며, 공변량으로 보정하지 않은 오즈비(unadjusted OR)와 서로 다른 흡입용 약제로 보정한 오즈비(adjusted OR), 흡입용 약제 및 연령, 동반질환, 병용약물 등을 보정한 오즈비를 함께 제시하였다.

약물용량반응을 검토하기 위해 항콜린제와 LAMA의 약물소지비율을 4개의 범주로 구분하여, 각 범주의 중앙값을 연속형 변수로 고려하는 조건부 로지스틱 회귀모형을 이용하여 추세(trend)를 검정하였다.

객혈의 초기증상이 흡입용 약제 사용에 영향을 주었을 경우 발생할 수 있는 protopathic bias를 피하기 위하여, index date 이전의 흡입용 약제 사용만 고려하였으며, 추가적으로 index date 이전 2주 이내와 4주 이내의 흡입용 약제 사용을 무시하여 민감도 분석(sensitivity analysis)을 실시하였다.

모든 통계분석은 SAS® 프로그램 version 9.2를 사용하여 수행하였고, 통계적 유의성은 유의수준 5%로 판단하였다.

3.2.3. 하위그룹분석

객혈 과거력에 따라 객혈 발생 위험이 달라지는지 파악하기 위하여 약물 시작일 이전에 객혈 치료를 위해 트란자민산을 사용하거나 기관지동맥색전술을 사용한 경우 객혈 과거력이 있는 환자로 분류하여 하위그룹분석을 실시하였다. 그리고 추가적으로 응급실 방문 또는 입원을 동반한 중증객혈이 발생한 환자군과 기관지동맥색전술을 실시한 객혈 환자군을 대상으로 하위그룹분석을 실시하였다.

3.3 흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생

3.3.1. 자료원

건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료에서 진료일 기준으로 2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 건강보험 및 의료급여로 상급종합병원, 종합병원, 병원, 의원, 조산원을 방문하여 분만한 여성(상병 O*)의 2008년부터 2012년의 전체 의료이용 자료를 이용하였다. 이때 서면청구 또는 추가로 청구된 명세서는 제외하였으며, 제왕절개수술을 받은 여성을 포함하기 위해 포괄수가제로 청구된 명세서를 모두 포함하였다(표 3-9).

표 3-9. 건강보험 청구자료 내역

진료기간	2008.01.01. ~ 2012.12.31. (5개년도)	
요양기관 종별	상급종합병원, 종합병원, 병원, 의원, 조산원	
보험자 종별	건강보험, 의료급여	
대상자	분만한 여성	
청구자료 상세내역	테이블	내용
	T200 명세서일반내역	명세서 요약정보
	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역
	T400 수진자 상병내역	상병정보
	T530 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보
	T380 진료특정내역	JT004(신생아중환자실) JT005(임신주수) MS004(신생아 체중) MT006(임신주수)

3.3.2. 연구설계

3.3.2.1. 연구대상자 선정

임신부의 흡입용 스테로이드제 사용에 따른 임신유도고혈압 발생 위험을 파악하기 위하여 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 활용하여 코호트내 환자-대조군 연구를 실시하였다.

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 분만한 임신부 코호트를 정의하기 위하여 <표 3-10>의 분만 수가코드를 이용하였다. 분만날짜는 분만 수가코드가 청구된 명세서의 요양개시일자로 정의하였으며, 분만날짜를 기준으로 40주 이전을 임신 시작일로 정의하였다.

표 3-10. 분만 정의를 위한 수가코드

분만구분	분류(분류번호)	코드
	분만(자-435)	R3131, R3133, R3136, R3138, R3141, R3143, R3146, R3148, R4351, R4353, R4356, R4358, RA311, RA312, RA313, RA314, RA315, RA316, RA317, RA318, RA431, RA432, RA433, RA434
자연분만	둔위분만(자-436)	R4361, R4362, RA361, RA362
	제왕절개술 기왕력이 있는 질식분만(자-438)	R4380, RA380
	조산료(카-1)	V0111, V0112, V0121, V0122, V0131, V0132
제왕절개 분만	제왕절개술 기왕력이 있는 질식분만(자-451)	R4514, R4516, R4517, R4518, R4519, R4520
	제왕절개술 및 자궁적출술(자-450)	R4507, R4508, R4509, R4510, R5001, R5002

선정된 임신부 코호트에서 기저질환으로 고혈압을 가지고 있었던 임신부를 제외하기 위하여, 임신 전 1년 혹은 임신 후 4-12개월 동안 30일 이상 고혈압 관련 약물(ACEI, ARB, beta-blocker, thiazide, CCB)을 사용한 환자는 제외하였다. 구체적인 고혈압 약물의 성분명은 다음 표와 같다.

표 3-11. 고혈압 약물 정의

구분	성분명
ACEI/ARB	alacepril, benazepril HCl, captopril, cilazapril, delapril HCl, enalapril maleate, fosinopril sodium, imidapril HCl, lisinopril, moexipril HCl, perindopril, perindopril tertbutylamine, perindopril tetrabutylamine, quinapril, Ramipril, rescinnamine, spirapril HCl, temocapril hydrochloride, temocapril hydrochoride, trandolapril, zofenopril calcium
Beta-blocker	acebutolol HCl, amosrarol HCl, amosulalol HCl, arotinolol HCl, atenolol, betaxolol HCl, bisoprolol fumarate, bisoprolol hemifumarate, carteolol, carteolol HCl, carvedilol, celiprolol, cloranolol HCl, esmolol HCl, labetalol HCl, metoprolol succinate, metoprolol tartrate, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol HCl, penbutolol sulfate, pindolol, propranolol HCl, S-atenolol, tertatolol HCl
Thiazide	bendroflumethiazide, chlorthalidone, fenquizone, hydrochlorothiazide, hydrochlorthiazide, indapamide, mefruside, metolazone, polythiazide, tripamide, xipamide
CCB	amlodipine, amlodipine adipate, amlodipine besylate, amlodipine camsylate, amlodipine maleate, amlodipine mesylate monohydrate, amlodipine nicotinate, amlodipineorotate, barnidipine HCl, bencyclane fumarate, benidipine HCl, bepridil HCl, bevantolol HCl, cilnidipine, diltiazem HCl, efonidipine, Felodipine, flunarizine HCl, gallopamil HCl, isradipine, lacidipine, lercanidipine HCl, manidipine HCl, nicardipine HCl, nifedipine, nilvadipine, nimodifine, nimodipine, nisoldipine, nitrendifine, nitrendipine, s-amlodipine besylate, s-amlodipine nicotinate, verapamil HCl

3.3.2.2. 환자군 정의

2009년부터 2011년 사이의 임신부 코호트에서 임신유도 고혈압이 발생한 환자군을 정의하기 위하여, 임신기간 동안 임신유도 고혈압(O11-O15) 상병이 처음 발생한 명세서의 요양개시일자를 임신유도 고혈압 발생일자(index date)로 정의하였다(그림 3-2).

3.3.2.3. 대조군 정의

임신유도 고혈압 발생 환자에 대해 대조군을 선정하기 위해 임신부 중 임신유도 고혈압 상병코드와 고혈압 약물이 전혀 없는 임신부를 대상으로 개별매칭을 실시하였다. 이때 임신유도 고혈압 상병코드는 주상병, 부상병 뿐만 아니라 배제진단 상병인 경우도 검토하여, 임신유도 고혈압 상병코드가 전혀 없는지 확인하였다. 매칭변

수로는 연령(± 5 세), 임신 전 6개월 이내 30일 이상 ICS 약물 사용력, 임신기간과 임신 전 1년 동안 천식(J45-J46), 당뇨(E10-E14) 과거력을 사용하였으며, 각 환자군에 대해 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시하였다. 이때 상병코드를 이용하여 매칭변수 정의시 주상병 및 부상병을 고려하였다.

대조군은 임신유도 고혈압 발생일이 없으므로 대조군의 index date는 매칭된 환자군의 임신유도 고혈압 발생일로 정의하였다.

3.3.2.4. 약물사용 정의

환자군과 대조군의 흡입용 약제 사용은 ICS, ICS/LABA로 구분하여 index date 이전 180일 이내 30일 이상 사용한 경우로 정의하였으며, ICS의 약물소지비율과 누적용량에 따라 임신유도 고혈압 발생의 위험을 비교하였다. 여기서 약물소지비율은 약물 처방에 대한 지속성으로 index date 이전 180일 이내 약물 처방일수의 비중으로 산출하였으며, 누적용량은 <표 3-4>의 ICS 환산지수를 기준으로 환산하였다.

3.3.2.5. 공변량 정의

흡입용 약제 사용과 임신유도 고혈압 발생에 영향을 미치는 공변량으로 임신전 ICS 약물사용, 자간전증 과거력, 동반질환, 쌍태아 임신(multiple gestation), 의료이용, 병용약물 등을 고려하였는데, 동반질환으로는 임신기간과 더불어 임신 전 1년 이내 만성신장병(Chronic kidney disease, N17-N19 또는 투석(처치코드 분류번호 : 자-702, 자-704, 자-706, 자-707)), 항지질항체증후군(Antiphospholipid antibody syndrome, D68.5) 혹은 유전된 혈전 기호증(inherited thrombophilia, D68.6), 태아수종(Hydrops fetalis, P56, P83.2, O36.2), 혹은 당뇨병(E10-E14), 원인불명의 태아발육장애(unexplained fetal growth restriction, P05-08), 포상기태(hydatidiform mole, Z35.1, D39.2, O01, 처치코드 자-448)를 고려하였다. 그리고 환자의 중증도를 반영하기 위하여 임신기간 동안 호흡기내과 외래방문횟수와 산부인과 외래방문횟수를 공변량으로 고려하였다.

병용약물로는 index date 이전 6개월 이내 류코트리엔 길항제(leukotriene receptor antagonist, LTRA), 전신 스테로이드, SABA 복용 여부를 고려하였으며, LTRA는 montelukast, pranlukast, zafirlukast 성분으로 정의하였다.

3.3.3. 통계분석방법

과거력, 동반질환, 약물사용 등 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하고, 연령, 호흡기내과 외래방문횟수, 산부인과 외래방문횟수, 처방일수, 누적용량 등의 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값, 제25백분위수, 제75백분위수를 제시하였다. 환자군과 대조군의 기저 특성 및 병용약물 사용 분포를 비교하기 위하여 연속형 변수인 경우 독립 t-검정, 범주형 변수인 경우 카이제곱 검정을 사용하였다. 이때 연속형 변수의 경우 분포를 참고하여 범주화하였다.

흡입용 스테로이드 사용에 따른 임신유도 고혈압 발생 위험을 비교하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하고, 가능도비 검정으로 모형의 적합도를 평가하였다. 또한 오즈비는 95% 신뢰구간과 유의확률을 함께 제시하였으며, 공변량으로 보정하지 않은 오즈비와 서로 다른 병용 약물로 보정한 오즈비, 병용약물 및 연령, 과거력, 동반질환, 의료이용 등을 보정한 오즈비를 함께 제시하였다.

모든 통계분석은 SAS® 프로그램 version 9.2를 사용하여 수행하였고, 통계적 유의성은 유의수준 5%로 판단하였다.

3.4 흡입용 약제 사용과 심혈관 질환 발생

3.4.1. 흡입용 약제 사용과 급성심근경색 발생

3.4.1.1. 연구설계

1) 연구대상자 선정

흡입용 약제 사용에 따른 급성심근경색 발생 위험을 파악하기 위하여 3.1. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생 연구에서 사용한 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 이용하여 코호트내 환자-대조군 연구를 실시하였다.

흡입용 약제 신환자를 정의하기 위하여 2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 흡입용 약제(DPI 또는 MDI)를 30일 이상 사용한 환자를 우선 선정하였다. 그중 2009년부터 2011년 사이 흡입용 약제 사용을 처음으로 시작하는 명세서의 요양

개시일자를 약물 시작일(initiation date)로 정의하고, 약물 시작일 이전 1년간 흡입용 약제를 30일 이상 사용한 환자와 약물 시작일 이전 1년간 심혈관 질환(급성심근경색 I21-I24, 뇌졸중 I60-I64, 부정맥 I47-I48)이 있는 환자를 제외하여 흡입용 약제 신환자를 정의하였다.

2) 환자군 정의

2009년부터 2011년 사이의 흡입용 약제 신환자 코호트에서 급성심근경색이 발생한 환자군을 정의하기 위하여, 약물 시작일 이후 2012년 12월 31일까지 급성심근경색이 처음 발생한 명세서의 요양개시일자를 급성심근경색 발생일자(index date)로 정의하였다(그림 3-2). 이때 급성심근경색 발생은 상병코드가 I21-I24인 경우로 정의하였다.

3) 대조군 정의

급성심근경색 발생 환자에 대한 대조군을 선정하기 위해 흡입용 약제 신환자 중 급성심근경색 상병코드(I21-I24)가 전혀 없는 환자들을 대상으로 개별매칭을 실시하였다. 이때 급성심근경색 발생 환자에 대한 상병코드는 주상병, 부상병뿐만 아니라 배제진단 상병인 경우도 검토하여 급성심근경색에 대한 상병코드 여부를 확인하였다. 매칭변수로 약물 시작일(± 15 일), 연령(± 5 세), 성별, index date 이전 1년 이내 고혈압(I10-I15), 당뇨(E10-E14), COPD(J41), 허혈성 심질환(I20, I25), 기타 심장 질환(류마티스 심질환 : I00-I09, 심막, 심근, 심판막질환 및 부정맥 : I30-I52), 찰스 동반 상병지수(0-1, 2-3, ≥ 4)를 사용하였으며, 각 환자군에 대해 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시하였다. 이때 상병코드를 이용하여 매칭변수 정의 시 주상병 및 부상병을 고려하였다.

대조군은 급성심근경색 발생일이 없으므로 대조군의 약물 시작일은 매칭된 환자군의 급성심근경색 발생일로 정의하였다.

4) 약물사용 정의

환자군과 대조군의 흡입용 약제 사용은 ICS, ICS/LABA, SABA, LAMA,

SABA/SAMA, SAMA, LABA로 구분하여 index date 이전 90일 이내 30일 이상 사용한 경우로 정의하였으며, LABA는 처방일수와 약물소지비율에 따라 급성심근경색 발생 위험을 비교하였다. 여기서 약물소지비율은 약물 처방에 대한 지속성으로 index date 이전 90일 이내 약물 처방일수의 비중으로 산출하였다.

5) 공변량 정의

흡입용 약제 사용과 급성심근경색 발생에 영향을 미치는 공변량으로 동반질환, 의료이용, 병용약물 등을 고려하였다. 먼저, 동반질환으로는 index date를 포함하여 index date 이전 1년 이내 만성 신장병(N17-N19 또는 투석(처치코드 분류번호 : 자-702, 자-704, 자-706, 자-707)), 이상지질혈증(dyslipidemia, E780, E789)을 고려하였다.

급성심근경색 발생일 이전 1년 이내 발생한 호흡기질환을 공변량으로 고려하였으며, 이때 호흡기질환은 폐질환(TB-lung), 기관지확장증, 천식 순으로 우선순위를 고려하여 정의하였다.

환자의 중증도를 반영하기 위하여 index date 이전 1년 이내 입원횟수(0, 1, ≥ 2), 외래방문횟수(<15, 15-30, 31-50, >50), 응급실 방문 횟수(0, ≥ 1)를 공변량으로 고려하였으며, 병용약물로는 index date 이전 1개월 내 ACEI/ARB, Beta-blocker, Statin, Aspirin, Thiazide, CCB 사용을 고려하였다. 병용약물인 statin과 aspirin의 성분명은 <표3-12>에 제시되어 있으며, 고혈압 약물의 성분명은 <표 3-11>과 같다.

표 3-12. 병용약물 정의

구분	성분명
Statin	atorvastatin, atorvastatin, amlodipine, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin
Aspirin	aspirin, aspirin(enteric coated)

3.4.1.2. 통계분석방법

성별, 호흡기질환, 동반질환 등 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하고, 연령, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문 횟수, 약물소지비율 등의 연속형 변수는 평균,

표준편차, 중앙값, 제25백분위수, 제75백분위수를 제시하였다. 환자군과 대조군의 기저 특성 및 병용약물 사용 분포를 비교하기 위하여 연속형 변수인 경우 독립 t-검정, 범주형 변수인 경우 카이제곱 검정을 사용하였다. 이때 연속형 변수의 경우 분포를 참고하여 범주화하였다.

흡입용 약제 사용에 따른 급성심근경색 발생 위험을 비교하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하고, 가능도비 검정으로 모형의 적합도를 평가하였다. 또한 오즈비는 95% 신뢰구간과 유의확률을 함께 제시하였으며, 공변량으로 보정하지 않은 오즈비와 서로 다른 흡입용 약제로 보정한 오즈비, 흡입용 약제 및 연령, 동반질환, 병용약물 등을 보정한 오즈비를 함께 제시하였다.

급성심근경색의 초기증상이 흡입용 약제 사용에 영향을 주었을 경우 발생할 수 있는 protopathic bias를 피하기 위하여, index date 이전의 흡입용 약제 사용만 고려하였으며, 추가적으로 index date 이전 1주 이내와 4주 이내의 흡입용 약제 사용을 제외하여 민감도 분석을 실시하였다.

모든 통계분석은 SAS® 프로그램 version 9.2를 사용하여 수행하였고, 통계적 유의성은 유의수준 5%로 판단하였다.

3.4.1.3. 하위그룹분석

COPD의 유무에 따라 급성심근경색 발생위험이 달라지는지 파악하기 위하여 COPD가 있는 환자와 없는 환자로 분류하여 하위그룹분석을 실시하였다.

3.4.2. 흡입용 약제 사용과 부정맥 발생

3.4.2.1. 연구설계

1) 연구대상자 선정

흡입용 약제 사용에 따른 부정맥(tachyarrhythmia) 발생 위험을 파악하기 위하여 3.1. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생 연구에서 사용한 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 이용하여 코호트내 환자-대조군 연구를 실시하였다.

흡입용 약제 신환자를 정의하기 위하여 2011년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까

지 흡입용 약제(DPI 또는 MDI)를 30일 이상 사용한 환자를 우선 선정하였다. 그 중 2011년 동안 흡입용 약제 사용을 처음으로 시작하는 명세서의 요양개시일자를 약물 시작일(initiation date)로 정의하고, 약물 시작일 이전 1년간 흡입용 약제를 30일 이상 사용한 환자와 약물 시작일 이전 1년간 심혈관 질환(급성심근경색 I21-I24, 뇌졸중 I60-I64, 부정맥 I47-I48)이 있는 환자를 제외하여 흡입용 약제 신환자를 정의하였다.

2) 환자군 정의

2011년의 흡입용 약제 신환자 코호트에서 부정맥이 발생한 환자군을 정의하기 위하여, 약물 시작일 이후 2012년 12월 31일까지 부정맥이 처음 발생한 명세서의 요양개시일자를 부정맥 발생일자(index date)로 정의하였다. 이때 부정맥 발생은 상병코드가 I47-I48인 경우로 정의하였다.

3) 대조군 정의

부정맥 발생 환자에 대한 대조군을 선정하기 위해 흡입용 약제 신환자 중 부정맥 상병코드가 전혀 없는 환자들을 대상으로 개별매칭을 실시하였다. 이때 부정맥 발생 환자에 대한 상병코드는 주상병, 부상병뿐만 아니라 배제진단 상병인 경우도 검토하여, 부정맥에 대한 상병코드가 전혀 없는지 확인하였다. 매칭변수로 약물 시작일 (± 15 일), 연령(± 5 세), 성별, index date 이전 1년 이내 고혈압(I10-I15), 당뇨(E10-E14), COPD(J41), 허혈성 심질환(I20, I25), 기타 심장 질환(류마티스 심질환 : I00-I09, 심막, 심근, 심판막질환 및 부정맥 : I30-I52), 찰스 동반상병지수(0-1, 2-3, ≥ 4)를 사용하였으며, 각 환자군에 대해 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시하였다. 이때 상병코드를 이용하여 매칭변수 정의 시 주상병 및 부상병을 고려하였다.

대조군은 부정맥 발생일이 없으므로 대조군의 약물 시작일은 매칭된 환자군의 부정맥 발생일로 정의하였다.

4) 약물사용 정의

환자군과 대조군의 흡입용 약제 사용은 ICS, ICS/LABA, SABA, LAMA, LABA 로 구분하여 index date 이전 90일 이내 30일 이상 사용한 경우로 정의하였으며, LABA와 LAMA는 처방일수와 약물소지비율에 따라 부정맥 발생 위험을 비교하였다

5) 공변량 정의

흡입용 약제 사용과 부정맥 발생에 영향을 미치는 공변량으로 동반질환, 의료이용, 병용약물 등을 고려하였다. 먼저, 동반질환으로는 index date를 포함하여 index date 이전 1년 이내 만성 신장병(N17-N19 또는 투석(처치코드 분류번호 : 자-702, 자-704, 자-706, 자-707)), 이상지질혈증(E780, E789)을 고려하였다.

부정맥 발생일 이전 1년 이내 발생한 호흡기질환을 공변량으로 고려하였으며, 이때 호흡기질환은 TB-lung, Bronchiectasis, asthma, other respiratory disease 순으로 정의하였다.

환자의 중증도를 반영하기 위하여 index date 이전 1년 이내 입원횟수(0, 1, ≥ 2), 외래방문횟수(<15, 15-30, 31-50, >50), 응급실 방문 횟수(0, ≥ 1)를 공변량으로 고려하였으며, 병용약물로는 index date 이전 1개월 내 ACEI/ARB, Beta-blocker, Statin, Aspirin, Thiazide, CCB 사용을 고려하였다. 병용약물별로 포함된 약물의 성분명은 <표 3-11>, <표 3-12>에 제시되어 있으며, 나머지 약물의 성분명은 <표 3-13>과 같다.

표 3-13. 병용약물 정의

구분	성분명
Beta-agonists	salbutamol, formoterol, bambuterol
Methylxanthines	theophylline, aminophylline, doxofylline
Anti-arrhythmic drugs	amiodarone HCl, bretylium tosylate, disopyramide phosphate, flecainide, flecainide acetate, mexiletine HCl, pilsicainide HCl, procainamide HCl, propafenone HCl, quinidine sulfate, sotalol HCl
Inotropics (digitalis & anti-HF drugs)	amrinone, digoxin, dopamine HCl, milrinone, β -methylidigoxin

3.4.2.2. 통계분석방법

성별, 호흡기질환, 동반질환 등 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하고, 연령, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문 횟수, 약물소지비율 등의 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값, 제25백분위수, 제75백분위수를 제시하였다. 환자군과 대조군의 기저 특성 및 병용약물 사용 분포를 비교하기 위하여 연속형 변수인 경우 독립 t-검정, 범주형 변수인 경우 카이제곱 검정을 사용하였다. 이때 연속형 변수의 경우 분포를 참고하여 범주화하였다.

흡입용 약제 사용에 따른 부정맥 발생 위험을 비교하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하고, 가능도비 검정으로 모형의 적합도를 평가하였다. 또한 오즈비는 95% 신뢰구간과 유의확률을 함께 제시하였으며, 공변량으로 보정하지 않은 오즈비와 서로 다른 흡입용 약제로 보정한 오즈비, 흡입용 약제 및 연령, 동반질환, 병용약물 등을 보정한 오즈비를 함께 제시하였다.

부정맥의 초기증상이 흡입용 약제 사용에 영향을 주었을 경우 발생할 수 있는 protopathic bias를 피하기 위하여, index date 이전의 흡입용 약제 사용만 고려하였으며, 추가적으로 index date 이전 1주 이내와 4주 이내의 흡입용 약제 사용을 제외하여 민감도 분석을 실시하였다.

모든 통계분석은 SAS® 프로그램 version 9.2를 사용하여 수행하였고, 통계적 유의성은 유의수준 5%로 판단하였다.

3.4.2.3. 하위그룹분석

COPD의 유무에 따라 부정맥 발생위험이 달라지는지 파악하기 위하여 COPD가 있는 환자와 없는 환자로 분류하여 하위그룹분석을 실시하였다.

4. 연구 결과

4.1. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생

4.1.1. ICS 사용군

4.1.1.1. 연구대상자 선정

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 30일까지 ICS를 30일 이상 사용한 환자는 161,724명이었다. 이 중에서 약물시작일 1년 이내 ICS를 30일 이상 사용한 사람, 연령 20세 미만 또는 100세 초과, 연령 미상자, 다른 흡입용 약제 사용자, DPI와 MDI를 동시에 사용한 사람 등을 제외한 최종 분석대상자는 DPI군 18,780명, MDI군 44,855명이었다(그림 4-1). 또한, 흡입기 종류별 사용자에게 대한 기저특성을 비슷하게 만들기 위해 위의 최종 분석대상자 중 환자수가 적은 DPI군을 기준으로 연령, 성별, 폐렴 과거력, 호흡기질환 종류, 찰슨 동반상병지수가 같은 MDI군을 1:1 개별 매칭을 시행하였다. 매칭한 결과 매칭이 안된 환자수는 DPI 기준 총 29명이었고, 매칭 최종분석 대상자는 DPI군 18,759명, MDI군 18,759명이었다.

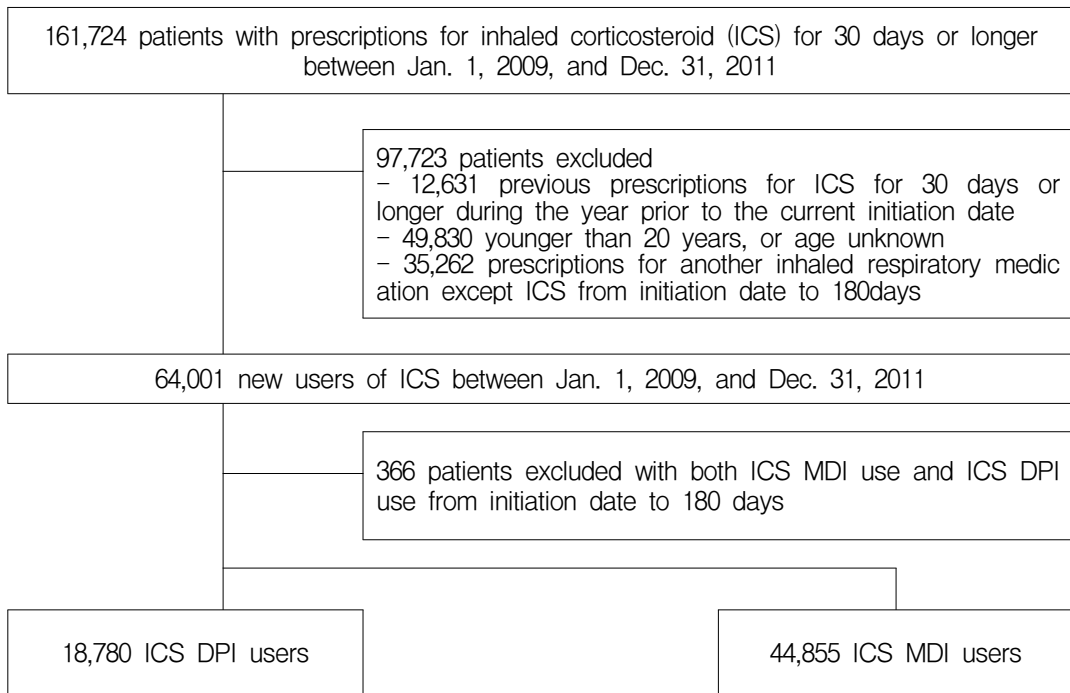


그림 4-3. ICS 사용자 흡입기 종류별 폐렴 발생 분석 대상자 흐름도

4.1.1.2. 연구대상자 기저특성

ICS 사용군에서 DPI군의 평균 연령은 49.2세(SD=15.4)였고, MDI군은 평균 51.2세(SD=15.8)로 MDI군의 평균 연령이 다소 많았으며, 남녀 성별 구성은 남성이 35% 정도였고, 여성이 64%로 두 군이 비슷하게 분포되어 있었다. 폐렴 과거력은 DPI군이 2.0%, MDI군이 3.0%로 MDI군에서 다소 높다.

대상자의 질환별 특징에서 호흡기질환 중 COPD와 천식이 대상자의 약 86%이상 분포하는 것으로 나타났다(COPD: DPI군 19.9%, MDI군 26.0%, 천식: DPI군 66.6%, MDI군 62.0%). 또한, 찰슨 동반상병지수 평균값은 DPI군 1.9(SD=1.51), MDI군 2.1(SD=1.6)로 차이가 있었다. 당뇨병은 DPI군 13.3%, MDI군 15.8%로 높은 분포를 보였고, 간질환도 DPI 16.7%, MDI군 18.8%로 높은 분포를 보였다.

약물시작일로부터 180일 이내 의료이용을 살펴보면, 평균 입원횟수는 DPI군 0.3회(SD=1.0), MDI군 0.3회(SD=0.9)로 유사하였고, 평균 외래방문횟수는 DPI군 26.4회, MDI군 28.4회로 다소 차이가 있었다. 연구대상자들이 이용한 의료기관 종별은 의원급이 약 55% 정도로 가장 높았고 다음으로 상급종합병원급이 20% 대로 높게 나타났다.

DPI군과 MDI군 간의 기저특성을 유사하게 하기 위하여, 성별, 연령(± 5 세), 폐렴 과거력, 호흡기질환, 찰슨 동반상병지수를 매칭변수로 이용하여 DPI 사용자를 기준으로 개별 매칭한 결과 대부분의 공변량들에서 기저특성의 차이가 없는 것으로 나타났다. 기저질환 중 압과 입원횟수, 외래방문횟수 등 의료이용 공변량의 유의확률이 유의한 것으로 보이나 표준화 차이에서는 모두 10% 미만으로 DPI와 MDI 두 군 간 공변량이 균형이 맞는 것을 확인할 수 있었다.

4.1.1.3. 연구대상자의 약물사용

ICS 사용군에서 DPI군과 MDI군의 ICS 처방일수와 누적용량, 전신스테로이드의 사용량을 살펴보면, ICS 평균 처방일수와 평균 누적용량은 DPI군에서는 43.6일(SD=28.8), 14,290.8(SD=12,683.3)이었고 MDI군에서는 43.9(SD=28.5), 21,087.8 (SD=15,007.9)로 MDI군이 처방일수에 비해 더 많은 용량을 사용하는 것으로 나타났다. 대상자를 매칭한 후에도 ICS 누적용량은 여전히 MDI군이 높았다. 전신스테로이드 평균 처방일수는 DPI군 28.4일, MDI군 31.8일이었고, 매칭한 대상자의 평균 처방일수는 28.4일로 두 군에서 동일하였다.

표 4-14. ICS 사용자 중 DPI군과 MDI군의 대상자 특성

	Total			Individual matching		
	ICS DPI (N=18,780)	ICS MDI (N=44,855)	p-value*	ICS DPI (N=18,759)	ICS MDI (N=18,759)	p-value*
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Sex			0.283			1.000
Male	6,735 (35.9%)	15,886 (35.4%)		6,721 (35.8%)	6,721 (35.8%)	0.0%
Female	12,045 (64.1%)	28,969 (64.6%)		12,038 (64.2%)	12,038 (64.2%)	0.0%
Age ¹⁾						
Mean ±SD	49.2 ±15.4	51.2 ±15.8	<.001	49.2 ±15.4	49.6 ±15.5	0.002
Median(Q1, Q3)	49 (37,61)	51 (38,63)		49 (37,61)	49 (37,61)	
20-39	5,786 (30.8%)	12,054 (26.9%)	<.001	5,778 (30.8%)	5,622 (30.0%)	0.031
40-49	3,853 (20.5%)	8,441 (18.8%)		3,850 (20.5%)	3,769 (20.1%)	1.0%
50-59	3,970 (21.1%)	9,689 (21.6%)		3,968 (21.2%)	3,961 (21.1%)	0.2%
60-69	3,100 (16.5%)	8,230 (18.3%)		3,098 (16.5%)	3,171 (16.9%)	1.1%
≥ 70	2,071 (11.0%)	6,441 (14.4%)		2,065 (11.0%)	2,236 (11.9%)	2.8%
Pneumonia in the past year ²⁾	347 (2.0%)	1410 (3.0%)	<.001	335 (1.8%)	335 (1.8%)	1 0.0%
Charlson comorbidity index ²⁾						
Mean ±SD	1.9 ±1.51	2.1 ±1.6	<.001	1.9 ±1.50	1.9 ±1.5	0.818
Median(Q1, Q3)	1 (1,2)	2 (1,3)		1 (1,2)	1 (1,2)	
0-1	10,167 (54.1%)	21,311 (47.5%)	<.001	10,163 (54.2%)	10,163 (54.2%)	1 0.0%
2-3	6,254 (33.3%)	16,789 (37.4%)		6,248 (33.3%)	6,248 (33.3%)	0.0%
≥ 4	2,359 (12.6%)	6,755 (15.1%)		2,348 (12.5%)	2,348 (12.5%)	0.0%

	Total				Individual matching					
	ICS DPI (N=18,780)		ICS MDI (N=44,855)		ICS DPI (N=18,759)		ICS MDI (N=18,759)		p-value*	STD
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
Respiratory disease ²⁾										
TB-lung	109 (0.6%)	395 (0.9%)	<.001	106 (0.6%)	106 (0.6%)	106 (0.6%)	106 (0.6%)	1	0.0%	0.0%
Bronchiectasis	463 (2.5%)	1,443 (3.2%)		463 (2.5%)	463 (2.5%)	463 (2.5%)	463 (2.5%)		0.0%	0.0%
COPD with/without asthma	3,732 (19.9%)	11,667 (26.0%)		3,731 (19.9%)	3,731 (19.9%)	3,731 (19.9%)	3,731 (19.9%)		0.0%	0.0%
Asthma only	12,503 (66.6%)	27,808 (62.0%)		12,499 (66.6%)	12,499 (66.6%)	12,499 (66.6%)	12,499 (66.6%)		0.0%	0.0%
Other respiratory disease	1,973 (10.5%)	3,542 (7.9%)		1,960 (10.4%)	1,960 (10.4%)	1,960 (10.4%)	1,960 (10.4%)		0.0%	0.0%
Comorbidities ²⁾										
Diabetes	2,504 (13.3%)	7,074 (15.8%)	<.001	2,497 (13.3%)	2,546 (13.6%)	2,497 (13.3%)	2,546 (13.6%)	0.458	0.9%	0.9%
Malignancy	886 (4.7%)	1,857 (4.1%)	0.001	880 (4.7%)	687 (3.7%)	880 (4.7%)	687 (3.7%)	<.001	5.0%	5.0%
Chronic renal disease, dialysis	214 (1.1%)	457 (1.0%)	0.174	212 (1.1%)	154 (0.8%)	212 (1.1%)	154 (0.8%)	0.002	3.1%	3.1%
Stroke	911 (4.9%)	2,717 (6.1%)	<.001	910 (4.9%)	947 (5.0%)	910 (4.9%)	947 (5.0%)	0.379	0.5%	0.5%
Heart disease	1,710 (9.1%)	4,974 (11.1%)	<.001	1,702 (9.1%)	1,721 (9.2%)	1,702 (9.1%)	1,721 (9.2%)	0.733	0.3%	0.3%
Liver disease	3,131 (16.7%)	8,439 (18.8%)	<.001	3,119 (16.6%)	3,066 (16.3%)	3,119 (16.6%)	3,066 (16.3%)	0.461	0.8%	0.8%
Health care utilization ³⁾										
Number of hospitalization										
Mean±SD	0.3 ±1.0	0.3 ±0.9	<.001	0.3 ±1.0	0.3 ±0.8	0.3 ±1.0	0.3 ±0.8	<.001		
Median(Q1, Q3)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
0-1	17,648 (94.0%)	42,198 (94.1%)	0.872	17,641 (94.0%)	17,887 (95.4%)	17,641 (94.0%)	17,887 (95.4%)	<.001	6.3%	6.3%
2	683 (3.6%)	1,597 (3.6%)		675 (3.6%)	526 (2.8%)	675 (3.6%)	526 (2.8%)		4.5%	4.5%
≥ 3	449 (2.4%)	1,060 (2.4%)		443 (2.4%)	346 (1.8%)	443 (2.4%)	346 (1.8%)		4.2%	4.2%

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

	Total				Individual matching			
	ICS DPI (N=18,780)		ICS MDI (N=44,855)		ICS DPI (N=18,759)		ICS MDI (N=18,759)	
	n (%)	n (%)	p-value*	STD	n (%)	n (%)	p-value*	STD
Number of outpatient visit								
Mean±SD	26.4 ±24.5	28.4 ±26.5	<.001		26.4 ±24.5	26.9 ±25.2	0.045	
Median(Q1, Q3)	20.0 (11,33)	21.0 (12,36)			20.0 (11,33)	20.0 (11,34)		
< 10	3,849 (20.5%)	8,196 (18.3%)	<.001	5.6%	3,848 (20.5%)	3,701 (19.7%)	0.001	2.0%
10-30	9,462 (50.4%)	22,180 (49.4%)		1.9%	9,451 (50.4%)	9,566 (51.0%)		1.2%
31-50	3,401 (18.1%)	8,460 (18.9%)		1.9%	3,397 (18.1%)	3,227 (17.2%)		2.4%
> 50	2,068 (11.0%)	6,019 (13.4%)		7.4%	2,063 (11.0%)	2,265 (12.1%)		3.4%
Hospital Type			<.001				<.001	
Tertiary hospital	4,732 (25.2%)	9,491 (21.2%)		9.6%	4,721 (25.2%)	3,843 (20.5%)		11.2%
General hospital	2,343 (12.5%)	8,800 (19.6%)		19.6%	2,337 (12.5%)	3,472 (18.5%)		16.6%
Hospital	890 (4.7%)	1,938 (4.3%)		2.0%	888 (4.7%)	714 (3.8%)		4.5%
Clinical	10,815 (57.6%)	24,626 (54.9%)		5.4%	10,813 (57.6%)	10,730 (57.2%)		0.8%

*p-values were derived from independent t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables, respectively.

- 1) Age at initiation date
- 2) Within 1-year prior to initiation date
- 3) During 180 days from initiation date

표 4-15. ICS 사용자 중 DPI군과 MDI군의 약물사용

	Total			Individual matching		
	ICS DPI (N=18,780)		ICS MDI (N=44,855)		ICS MDI (N=18,759)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p-value*
ICS use day ¹⁾						
Mean ±SD	43.6 ±28.8	43.9 ±28.5	42.9 ±27.5	0.271		0.009
Median (Q1, Q3)	30 (30,50)	30 (30,60)	30 (30,30)			
0<use days≤30	13,964 (74.4%)	33,004 (73.6%)	14,121 (75.3%)	0.067		0.118
30<use days≤60	2,550 (13.6%)	6,160 (13.7%)	2,456 (13.1%)			
60<use days	2,266 (12.1%)	5,691 (12.7%)	2,182 (11.6%)			
ICS cumulative dose ¹⁾						
Mean ±SD	14,290.8 ±12,683.3	21,087.8 ±15,007.9	20,514.8 ±14,546.2	<.001		<.001
Median (Q1, Q3)	7,500 (7,500,15,000)	15,000 (15,000,30,000)	15,000 (15,000,22,500)			
0<ics dose <15000	10,991 (58.5%)	5,045 (11.2%)	2,244 (12.0%)	<.001		<.001
15000 ≤ics dose <30000	5,584 (29.7%)	28,312 (63.1%)	11,978 (63.9%)			
ICS dose ≥30000	2,205 (11.7%)	11,498 (25.6%)	4,537 (24.2%)			
Concomitant other medication ¹⁾						
Systemic-corticosteroids						
Mean ±SD	28.4 ±85.6	31.8 ±98.6	28.4 ±86.8	<.001		0.960
Median (Q1, Q3)	8 (8,24)	9 (9,26)	9 (2,24)			
0 ≤use days <10	9,862 (52.5%)	22,955 (51.2%)	9,804 (52.3%)	<.001		0.716
10 ≤use days <25	4,342 (23.1%)	10,203 (22.7%)	4,320 (23.0%)			
25 ≤use days	4,576 (24.4%)	11,697 (26.1%)	4,635 (24.7%)			
Other immunosuppressives	144 (0.8%)	291 (0.6%)	118 (0.6%)	0.099		0.121

*p-values were derived from independent t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables, respectively.

1) During 180 days from initiation date

4.1.1.4. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생

1) 폐렴 발생

ICS 사용군에서 흡입기 종류별 폐렴 발생을 살펴보면, DPI군에서 100명(0.5%), MDI군에서 323명(0.7%)이 발생하였다. 약물시작일로부터 폐렴이 발생하기까지의 평균 기간은 DPI군 68.8일(SD=48.7), MDI군은 73.4일(SD=53.8)이었다.

매칭 후 분석대상자의 폐렴 발생은 DPI군 99명(0.5%), MDI군 108명(0.7%)이었으며, 약물시작일로부터 평균 발생기간은 DPI군 68.9일(SD=48.9), MDI군 76.8일(SD=55.9)로 매칭전과 매칭후 폐렴 발생률 및 발생까지의 기간은 유사하였다.

표 4-16. ICS 사용자 중 DPI군과 MDI군의 폐렴 발생률

	Total		Individual matching	
	ICS DPI	ICS MDI	ICS DPI	ICS MDI
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pneumonia	100 (0.5%)	323 (0.7%)	99 (0.5%)	108 (0.6%)
Follow-up period				
Mean±SD	68.8 ±48.7	73.4 ±53.8	68.9 ±48.9	76.8 ±55.9
Median(Q1, Q3)	55.5 (27,108)	62 (24,119)	55 (26,109)	58.5 (27,127.5)

2) 흡입기 종류별 폐렴 발생 위험

ICS 사용군에서 흡입기 종류별 폐렴 발생을 콕스비례위험모형으로 분석하였다. 그 결과 MDI군이 DPI군에 비해 180일 이내 폐렴 발생이 더 높은 것으로 나타났다. 전체 대상자에서 보정하지 않은 경우 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.4배(HR=1.4, 95% CI=(1.1, 1.7), p-value=0.008)로 통계적으로 유의하게 높았다. 하지만, 연령, 성별, 기저질환, 폐렴 과거력 등 공변량으로 보정한 결과에서는 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.1배 높았으나 통계적 유의성은 없었다. ICS 누적용량으로 보정한 분석결과에서는 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.7배(HR=1.7, 95% CI=(1.4, 2.2), p-value<0.001) 높았고, ICS 누적용량 및 기저특성 공변량을 보정한 결과도 마찬가지로 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.6배(HR=1.6, 95% CI=(1.2, 2), p-value<0.001) 높았다. ICS 누적용량을 보정한 결과에서 모두 유의하게 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생이 높은 것으로 나타났다.

개별 매칭한 대상자에서의 흡입기 종류별 폐렴 발생은 일관되게 MDI군이 DPI군에 비해 높은 패턴을 보였다. 하지만, ICS 누적 용량을 보정한 결과에서만 통계적으로 유의하였다. <그림 4-2>는 약물시작일로부터 180일 이내 흡입기 종류별 누적 폐렴 발생률의 그래프로 공변량을 보정하지 않았을 때의 폐렴 발생률이고, <그림 4-3>은 ICS 누적사용량과 공변량을 보정했을 때의 폐렴 발생률 그래프이다.

표 4-17. ICS 사용자 중 DPI군과 MDI군의 폐렴 발생 위험

	Total		Individual matching	
	HR (95% CI) 1)	p-value	HR (95% CI) 2)	p-value
Unadjusted	1.4 (1.1, 1.7)	0.008	1.09 (0.8, 1.4)	0.532
Adjusted for covariates	1.1 (0.9, 1.4)	0.402	1.18 (0.9, 1.5)	0.241
Adjusted for cumulative dose(continuous)	1.7 (1.4, 2.2)	<.001	1.4 (1.1, 1.9)	0.013
Adjusted for covariates and cumulative dose	1.6 (1.2, 2)	<.001	1.7 (1.3, 2.2)	<.001

Reference : DPI

Adjusted for Covariates

- 1) gender, age, pneumonia history, respiratory disease, diabetes, malignancy, CKD, stroke, heart, liver, CCI, hospitalization, outpatient visit, clinic type, systemic-corticosteroids days, other immunosuppressives
- 2) diabetes, malignancy, CKD, stroke, heart, liver, hospitalization, out-patient visit, clinic type, systemic-corticosteroids days, other immunosuppressives

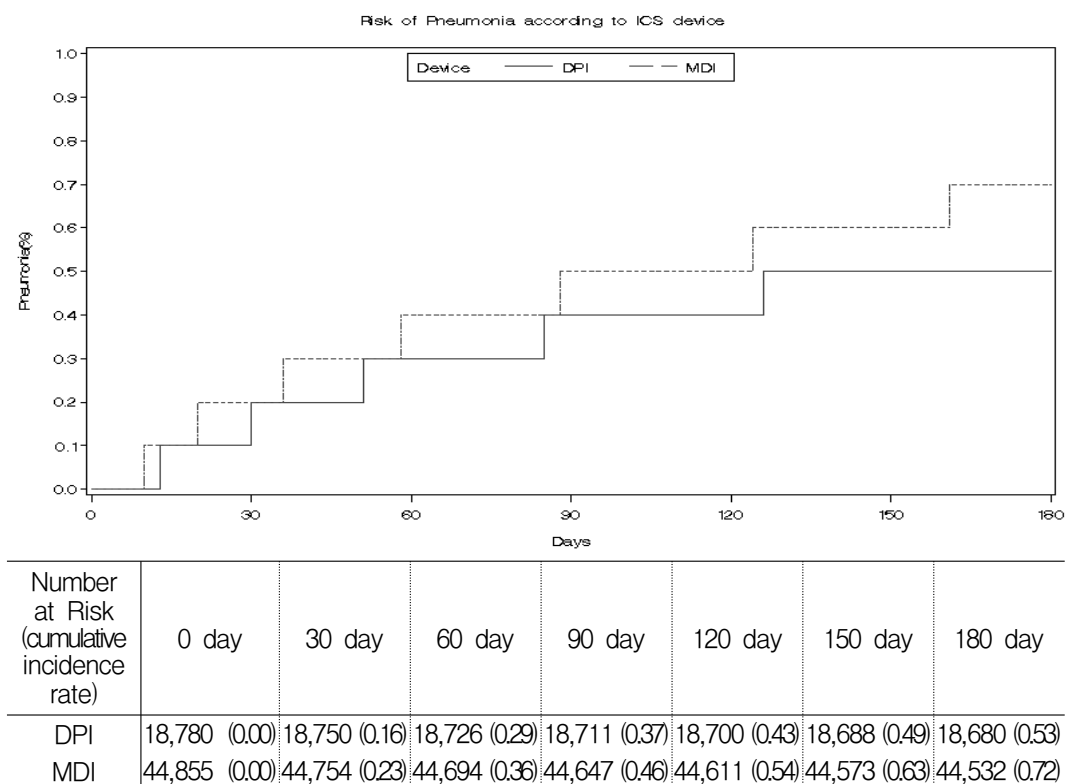


그림 4-4. ICS 사용자 흡입기 종류별 누적 폐렴 발생률(unadjusted)

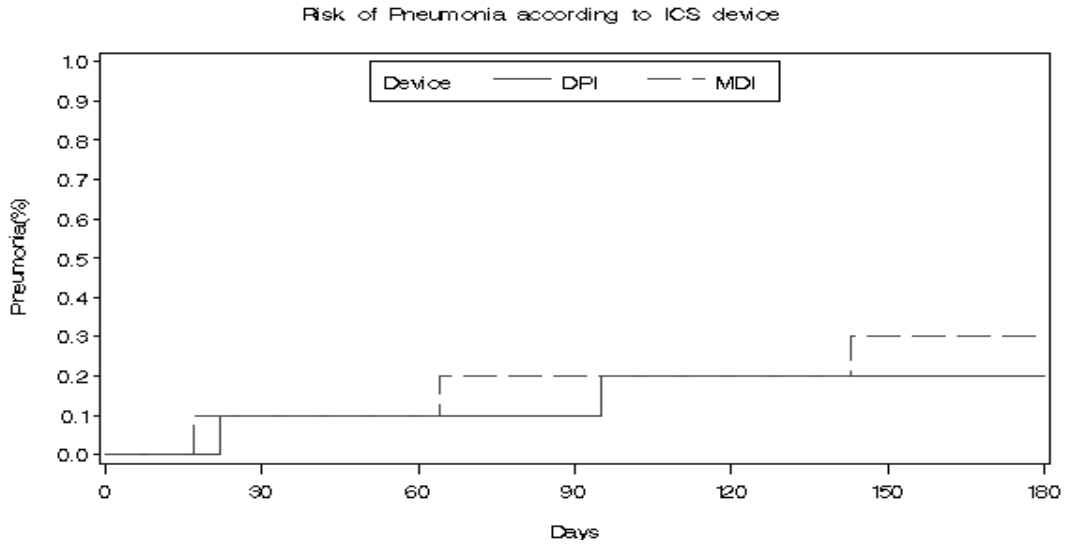


그림 4-5. ICS 사용자 흡입기 종류별 누적 폐렴 발생률(adjusted)

4.1.1.5. 하위그룹 분석

1) 폐렴 발생

흡입기 종류에 따른 폐렴 발생에 대한 하위그룹 분석은 약물군별로 fluticasone, budesonide의 사용자와 비사용자로 나눠 분석하였고, 질환별로는 폐렴 과거력 유무와 COPD 환자, 천식환자로 층화하여 분석하였다. ICS 사용자의 하위그룹에서의 흡입기 종류별 폐렴 발생률은 아래 표와 같다.

표 4-18. ICS 사용자 하위그룹에서 흡입기 종류별 폐렴 발생률

	ICS DPI		ICS MDI	
	n	(%)	n	(%)
Subgroup by medication				
Fluticasone	23	(0.5%)	20	(0.6%)
Non-fluticasone	77	(0.6%)	303	(0.7%)
<hr/>				
Budesonide	77	(0.6%)	0	(0.0%)
Non-budesonide	23	(0.5%)	323	(0.7%)
<hr/>				
Subgroup by disease				
With pneumonia history	17	(4.9%)	87	(6.2%)
Without pneumonia history	83	(0.5%)	236	(0.5%)
<hr/>				
COPD	36	(1.0%)	134	(1.1%)
Asthma	44	(0.4%)	131	(0.5%)

대부분의 하위그룹 대상자의 폐렴 발생률은 DPI군, MDI군 모두에서 1% 미만인데 비해, 폐렴 과거력이 있는 대상자에서는 특이적으로 폐렴 발생률이 DPI군 4.9%, MDI군 6.2%로 상당히 높았다. 그 다음으로 COPD 환자에서 폐렴 발생률이 DPI군 1%, MDI군 1.1%로 높았다. 한편, budesonide 사용자 중 MDI군에서는 폐렴 발생이 0건이기 때문에 콕스비례위험 모형을 통한 위험비 산출이 불가능하였다.

2) 흡입기 종류별 폐렴 발생 위험

약물군별 하위그룹분석에서 흡입기구 종류별 폐렴 발생 위험을 분석한 결과 모든 결과에서 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 높은 것으로 나타났다. 하지만, 통계적 유의성은 각 군마다, 공변량 보정 여부에 따라 차이가 있었다.

Fluticasone 비사용자에서 ICS 누적 사용량을 보정한 결과, MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 2배(HR=2, 95% CI=(1.5, 2.6), p-value<0.001) 높았고, ICS 누적 용량 및 대상자 기저특성 공변량을 보정한 결과에서도 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.8배(HR=1.8, 95% CI=(1.4, 2.4), p-value<0.001) 높았다. Fluticasone 사용자 및 budesonide 비사용자에서는 전반적으로 DPI군에 비해 MDI군이 폐렴 발생 위험이 높은 것으로 나타났으나, 대부분 통계적으로 유의하지는 않았다.

질환별 하위그룹 분석에서 흡입기구 종류별 폐렴 발생 위험을 분석한 결과, 모든 그룹에서 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험비가 높은 것으로 나타났다. 폐렴 과거력 있는 환자와 없는 환자, COPD 환자, 천식환자 모두에서 ICS 누적용량으로 보정한 결과와 ICS 누적 용량 및 기저특성 공변량을 보정한 결과값이 통계적으로 유의하게 나타났다. 폐렴 과거력이 있는 환자의 ICS 누적용량 보정한 결과에서는 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.8배(HR=1.8, 95% CI=(1.1, 3.2), p-value=0.025)로 높았고, ICS 누적 용량과 대상자 특성 공변량을 보정한 결과에서는 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.7배(HR=1.7, 95% CI=(1, 3), p-value=0.059) 높았다. 폐렴 과거력이 없는 환자의 ICS 누적용량으로 보정한 결과와 ICS 누적 용량과 대상자 특성 공변량을 보정한 결과에서는 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.6배(HR=1.6 95% CI=(1.2, 2), p-value<0.001) 높게 나타났다.

COPD 환자에서 ICS 누적 용량을 보정한 결과는 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.6배(HR=1.6, 95% CI=(1.1, 2.3), p-value=0.016) 높았고, ICS 누적 용량

과 대상자 특성 공변량을 보정한 결과에서도 MDI군이 1.5배(HR=1.5, 95% CI=(1, 2.2), p-value=0.035) 높았다. 천식 환자에서 ICS 누적 용량을 보정한 결과에서는 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.9배(HR=1.9, 95% CI=(1.3, 2.8), p-value<0.001) 높았고, ICS 누적 용량과 대상자 특성 공변량을 보정한 결과에서도 MDI군이 1.9배(HR=1.9, 95% CI=(1.3, 2.7), p-value<0.001) 높았다. <그림 4-4>는 약물군별 하위그룹에서 누적 폐렴 발생률 그래프이며, <그림 4-5>은 질환군별 하위 그룹에서 누적 폐렴 발생률 그래프이다.

표 4-19. ICS 사용자 하위그룹에서 흡입기구별 폐렴 발생 위험

	HR (95% CI)	p-value
Subgroup by medication		
Fluticasone		
Unadjusted	1.3 (0.7, 2.4)	0.336
Adjusted for covariates ¹⁾	1.4 (0.7, 2.5)	0.333
Adjusted for cumulative dose(continuous)	1.1 (0.6, 2.1)	0.740
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.1 (0.6, 2.1)	0.797
Non-fluticasone		
Unadjusted	1.3 (1, 1.7)	0.040
Adjusted for covariates ¹⁾	1 (0.8, 1.3)	0.834
Adjusted for cumulative dose(continuous)	2 (1.5, 2.6)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.8 (1.4, 2.4)	<.001
Non-budesonide		
Unadjusted	1.6 (1, 2.4)	0.032
Adjusted for covariates ¹⁾	1.3 (0.8, 2)	0.237
Adjusted for cumulative dose(continuous)	1.4 (0.9, 2.2)	0.103
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.1 (0.7, 1.7)	0.612
Subgroup by disease		
With pneumonia history		
Unadjusted	1.3 (0.8, 2.1)	0.374
Adjusted for covariates ¹⁾	1.1 (0.6, 1.8)	0.774
Adjusted for cumulative dose(continuous)	1.8 (1.1, 3.2)	0.025

	HR (95% CI)	p-value
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.7 (1, 3)	0.059
Without pneumonia history		
Unadjusted	1.2 (0.9, 1.5)	0.141
Adjusted for covariates ¹⁾	1.1 (0.9, 1.4)	0.367
Adjusted for cumulative dose(continuous)	1.6 (1.2, 2)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.6 (1.2, 2)	<.001
COPD		
Unadjusted	1.2 (0.8, 1.7)	0.351
Adjusted for covariates ¹⁾	1.1 (0.7, 1.5)	0.795
Adjusted for cumulative dose(continuous)	1.6 (1.1, 2.3)	0.016
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.5 (1, 2.2)	0.035
Asthma		
Unadjusted	1.34 (0.9, 1.9)	0.094
Adjusted for covariates ¹⁾	1.2 (0.9, 1.7)	0.232
Adjusted for cumulative dose(continuous)	1.9 (1.3, 2.8)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.9 (1.3, 2.7)	<.001

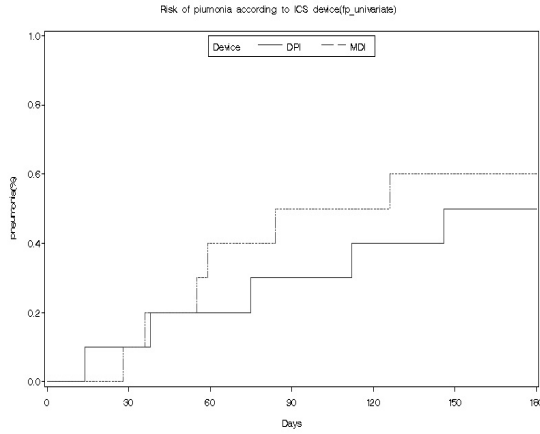
Reference : DPI

1) gender, age, pneumonia history, respiratory disease, diabetes, malignancy, CKD, stroke, heart, liver, CCI, hospitalization, outpatient visit, clinic type, systemic-corticosteroids days, other immunosuppressives

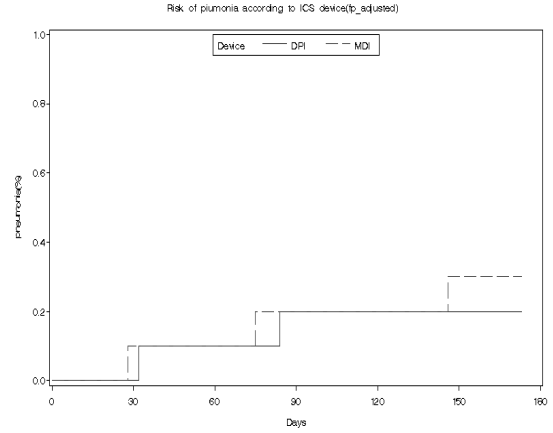
흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

1) Fluticasone

Unadjusted

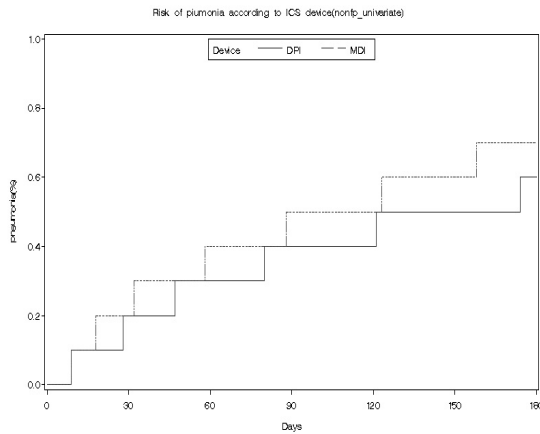


Adjusted

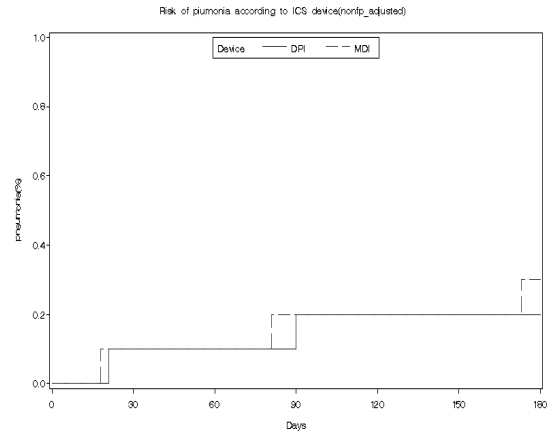


2) Non-fluticasone

Unadjusted

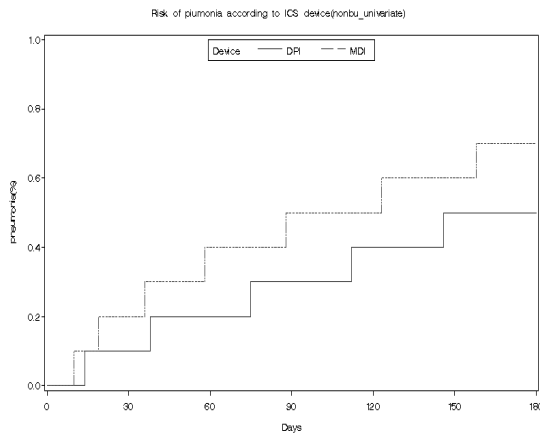


Adjusted



3) Non-budesonide

Unadjusted



Adjusted

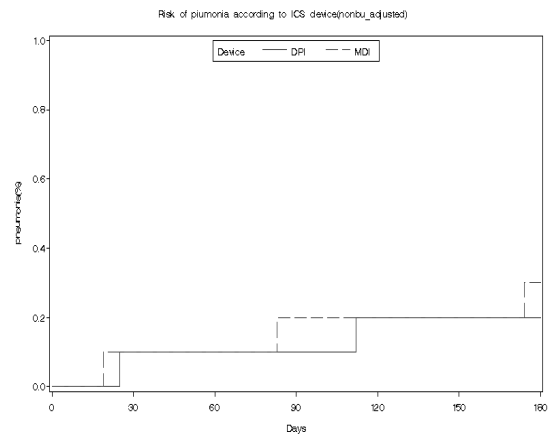
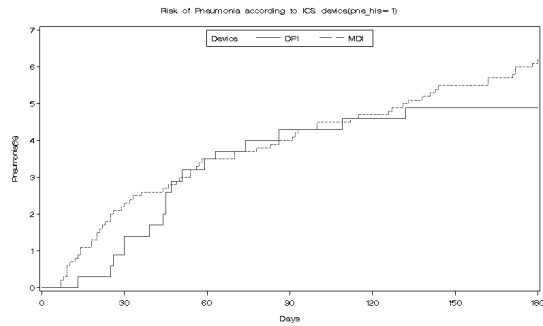


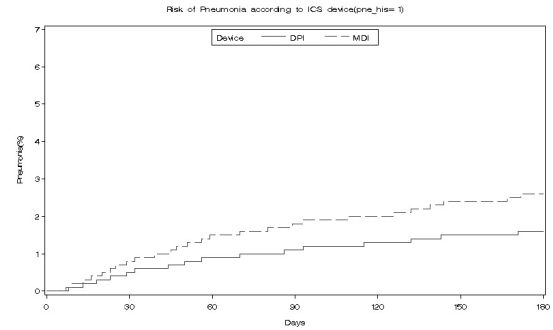
그림 4-6. ICS 사용자 약물군별 하위그룹에서 누적 폐렴 발생률

1) 폐렴 과거력 있는 환자

Unadjusted

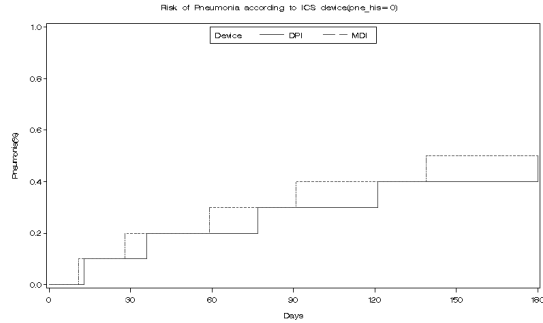


Adjusted

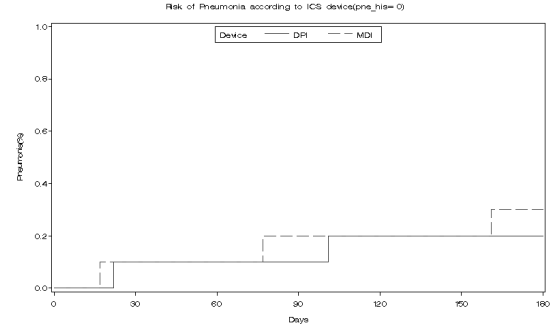


2) 폐렴 과거력 없는 환자

Unadjusted

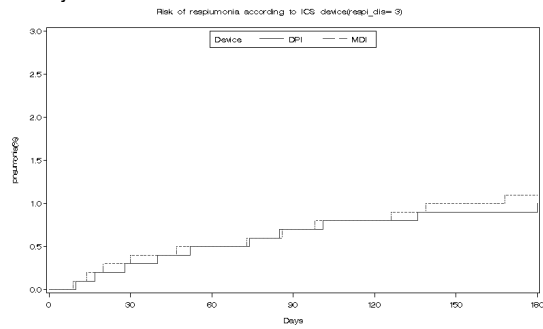


Adjusted

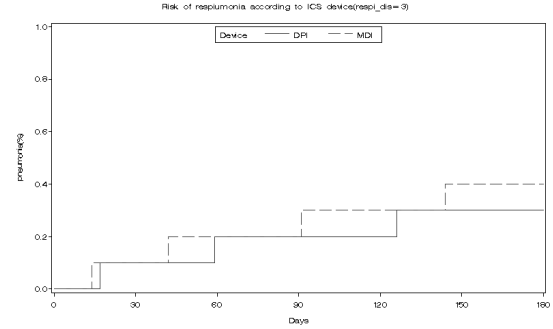


3) COPD

Unadjusted

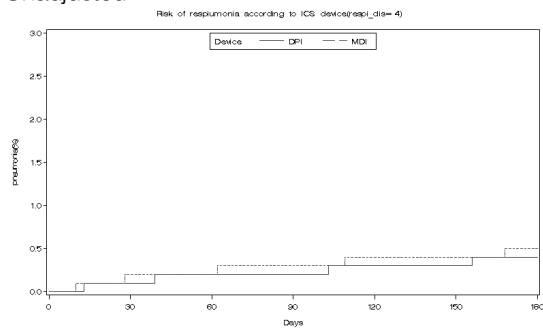


Adjusted



4) 천식

Unadjusted



Adjusted

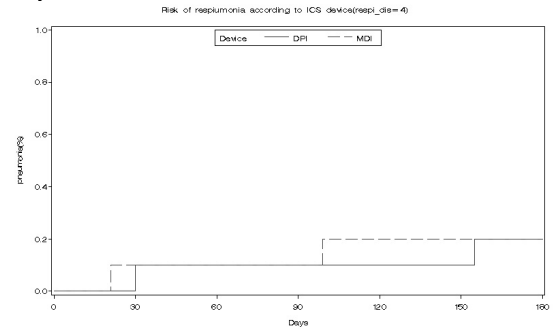


그림 4-7. ICS 사용자 질환군별 하위그룹에서 누적 폐렴 발생률

4.1.2. ICS/LABA 사용군

4.1.2.1. 연구대상자 선정

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 30일까지 ICS/LABA를 30일 이상 사용한 환자는 619,784명이었다. 이 중에서 약물시작일 1년 이내 ICS/LABA를 30일 이상 사용한 사람, 연령 20세 미만 또는 100세 초과, 연령 미상자, 다른 흡입용 약제 사용자, DPI와 MDI를 동시에 사용한 사람 등을 제외한 최종 분석대상자는 DPI군 236,724명, MDI군 7,945명이었다(그림 4-6). 또한, 흡입기 종류별 사용자에게 대한 기저특성을 비슷하게 만들기 위해 위의 최종 분석대상자 중 환자수가 적은 MDI군을 기준으로 연령, 성별, 폐렴 과거력, 호흡기질환 종류, 찰슨 동반상병지수가 같은 DPI군을 최대 5명까지 개별 매칭을 시행하였다. 매칭한 결과 매칭이 안된 환자수는 MDI 기준 총 3명이었고, 매칭 최종분석 대상자는 DPI군 36,690명, MDI군 7,942명이었다.

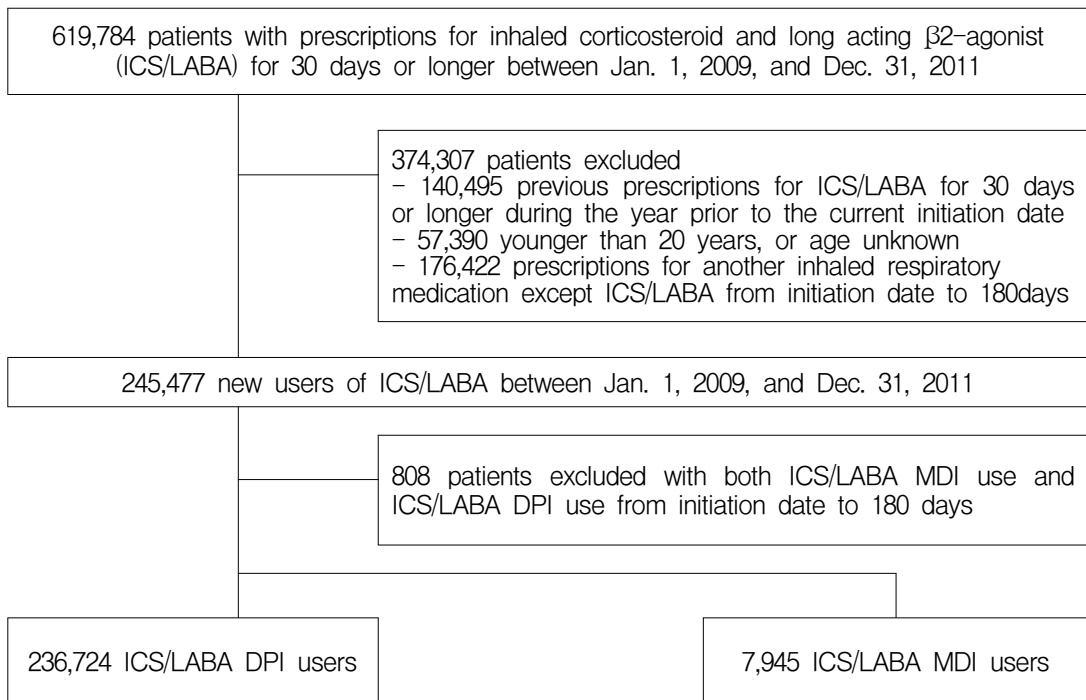


그림 4-8. ICS/LABA 사용자 흡입기 종류별 폐렴 발생 분석 대상자 흐름도

4.1.2.2. 연구대상자 기저특성

ICS/LABA 사용군에서 DPI군의 평균 연령은 53.1세(SD=16.2)였고, MDI군은 평균 57.7세(SD=17.2)로 MDI군의 평균 연령이 다소 많았으며, 남성이 DPI군에서는 38.9%, MDI군에서는 40.7%로 두 군이 비슷하게 분포되어 있었다. 폐렴 과거력은 DPI군이 3%, MDI군이 4.4%로 MDI군에서 다소 높다.

대상자의 질환별 특징에서 호흡기질환 중 COPD와 천식이 대상자의 약 90%이상 분포하는 것으로 나타났다(COPD: DPI군 27.3%, MDI군 33.1%, 천식: DPI군 62.8%, MDI군 58.5%). 또한, 찰슨 동반상병지수 평균값은 DPI군 2.1(SD=1.6), MDI군 2.4(SD=1.8)이었다. 당뇨병은 DPI군 16.5%, MDI군 20.5%로 MDI군이 더 높았다.

약물시작일로부터 180일 이내 의료이용을 살펴 보면, 평균 입원횟수는 DPI군 0.3회(SD=1.0), MDI군 0.4회(SD=1.1)로 유사하였고, 평균 외래방문횟수는 DPI군 28.6회, MDI군 30.7회로 다소 차이가 있었다. 연구대상자들이 이용한 의료기관 중별은 의원급이 약 62% 이상으로 많은 비중을 차지하였다. 대상자의 기저특성 중 질환과 거력과 의료이용 등에서 DPI, MDI 두 군간 차이가 있었다.

DPI군과 MDI군 간의 기저특성을 유사하게 하기 위하여, 성별, 연령(± 5 세), 폐렴 과거력, 호흡기질환, 찰슨 동반상병지수를 매칭변수로 이용하여 매칭을 실시하였다. 매칭 결과 대부분의 공변량들에서 기저특성의 차이가 없는 것으로 나타났다. 연령과 만성신장질환, 심장질환, 간질환 등의 기저질환들의 유의확률이 유의한 것으로 보이나, 표준화 차이에서는 모두 10% 미만으로 DPI와 MDI 두 군간 공변량이 균형이 맞는 것을 확인할 수 있었다.

4.1.2.3. 연구대상자의 약물사용

ICS/LABA 사용군에서 DPI군과 MDI군의 흡입용 약제 처방일수와 누적용량, 전신스테로이드의 사용량을 살펴 보면, ICS/LABA 평균 처방일수와 평균 누적용량은 DPI군에서는 48.8일(SD=34.3), 21,956.6(SD=19,547.8)이었고 MDI군에서는 41일(SD=26.5), 31,461.3(SD=24,155.9)로 ICS 대상자 분석에서와 마찬가지로 MDI군이 처방일수에 비해 더 많은 용량을 사용하는 것으로 나타났다. 전신스테로이드 평균 처방일수는 DPI군 36.3일, MDI군 40.5일이었다.

대상자를 매칭한 후에도 ICS/LABA 평균 누적용량은 DPI군 22,568.9(SD = 20,284.6), MDI군 31,456.1(SD=24,152.8)로 여전히 MDI군이 높았다. 매칭한 대상자의 전신스테로이드 평균 처방일수는 DPI군 38.8일, MDI군 40.5일이었다.

표 4-20. ICS/LABA 사용자 중 DPI군과 MDI군의 대상자 특성

	Total				Individual matching					
	ICS/LABA DPI (N=236,724)		ICS/LABA MDI (N=7,945)		ICS/LABA DPI (N=39,690)		ICS/LABA MDI (N=7,942)		p-value*	STD
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
Sex	236,724	7,945			39,690	7,942				
Male	91,971 (38.9%)	3,237 (40.7%)			16,167 (40.7%)	3,236 (40.7%)			0.984	0.0%
Female	144,753 (61.1%)	4,708 (59.3%)			23,523 (59.3%)	4,706 (59.3%)				0.0%
Age ¹⁾										
Mean ±SD	53.1 ±16.2	57.1 ±17.2			55.7 ±16.42	57.1 ±17.2			<.001	
Median(Q1, Q3)	54 (40,66)	59 (44,71)			57 (43,69)	59 (44,71)				
20-39	56,928 (24.0%)	1,551 (19.5%)			7,816 (19.7%)	1,550 (19.5%)			<.001	0.5%
40-49	41,339 (17.5%)	1,101 (13.9%)			6,130 (15.4%)	1,101 (13.9%)				4.2%
50-59	48,368 (20.4%)	1,434 (18.0%)			7,754 (19.5%)	1,434 (18.1%)				3.6%
60-69	47,070 (19.9%)	1,601 (20.2%)			8,630 (21.7%)	1,600 (20.1%)				3.9%
≥ 70	43,019 (18.2%)	2,258 (28.4%)			9,360 (23.6%)	2,257 (28.4%)				11.0%
Pneumonia in the past year ²⁾	7080 (3.0%)	350 (4.4%)			1717 (4.3%)	347 (4.4%)			0.863	0.5%
Charlson comorbidity index ²⁾										
Mean ±SD	2.1 ±1.6	2.4 ±1.80			2.4 ±1.76	2.4 ±1.80			0.381	
Median(Q1, Q3)	2 (1,3)	2 (1,3)			2 (1,3)	2 (1,3)				
0-1	110,514 (47.0%)	3,200 (40.3%)			15,988 (40.3%)	3,199 (40.3%)			1.000	0.0%
2-3	88,592 (37.0%)	3,088 (38.9%)			15,434 (38.9%)	3,088 (38.9%)				0.0%
≥ 4	37,618 (16.0%)	1,657 (20.9%)			8,268 (20.8%)	1,655 (20.8%)				0.0%

	Total				Individual matching					
	ICS/LABA DPI (N=236,724)		ICS/LABA MDI (N=7,945)		ICS/LABA DPI (N=39,690)		ICS/LABA MDI (N=7,942)		p- value*	STD
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
Respiratory disease ²⁾										
TB-lung	2,467 (1.0%)	88 (1.1%)			439 (1.1%)	88 (1.1%)			1	0.0%
Bronchiectasis	8,608 (3.6%)	241 (3.0%)			1,201 (3.0%)	241 (3.0%)				0.0%
COPD with/without asthma	64,583 (27.3%)	2,626 (33.1%)			13,123 (33.1%)	2,625 (33.1%)				0.0%
Asthma only	148,772 (62.8%)	4,644 (58.5%)			23,215 (58.5%)	4,644 (58.5%)				0.0%
other respiratory disease	12,294 (5.2%)	346 (4.4%)			1,712 (4.3%)	344 (4.3%)				0.0%
Comorbidities ²⁾										
Diabetes	39,176 (16.5%)	1,631 (20.5%)			7,967 (20.1%)	1,630 (20.5%)			0.361	1.0%
Malignancy	9,818 (4.1%)	445 (5.6%)			2,139 (5.4%)	445 (5.6%)			0.443	0.9%
Chronic renal disease	2,708 (1.1%)	138 (1.7%)			565 (1.4%)	137 (1.7%)			0.042	2.4%
Stroke	15,347 (6.5%)	702 (8.8%)			3,311 (8.3%)	701 (8.8%)			0.156	1.8%
Heart disease	27,431 (11.6%)	1,197 (15.1%)			5,610 (14.1%)	1,195 (15.0%)			0.034	2.6%
Liver disease	47,177 (19.9%)	1,649 (20.8%)			8,921 (22.5%)	1,648 (20.8%)			0.001	4.1%
Health care utilization ³⁾										
Number of hospitalization										
Mean ±SD	0.3 ±1.0	0.4 ±1.1			0.4 ±1.13	0.4 ±1.13			0.12	
Median(Q1, Q3)	0 (0,0)	0 (0,0)			0 (0,0)	0 (0,0)				
0-1	221,799 (93.7%)	7,274 (91.6%)			36,595 (92.2%)	7,273 (91.6%)			0.076	2.2%
2	8,522 (3.6%)	355 (4.5%)			1,723 (4.3%)	355 (4.5%)				1.0%
≥ 3	6,403 (2.7%)	316 (4.0%)			1,372 (3.5%)	314 (4.0%)				2.6%

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

	Total				Individual matching					
	ICS/LABA DPI (N=236,724)		ICS/LABA MDI (N=7,945)		ICS/LABA DPI (N=39,690)		ICS/LABA MDI (N=7,942)		p- value*	STD
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
Number of outpatient visit										
Mean ±SD	28.6 ±27.9	30.7 ±31.5	<.001	31.1 ±29.7	30.8 ±31.5	0.349				
Median(Q1, Q3)	21.0 (11,36)	22.0 (12,39)		23 (12,40)	22 (12,39)					
< 10	47,292 (20.0%)	1,482 (18.7%)	<.001	7,086 (17.9%)	1,481 (18.6%)	0.360				1.8%
10-30	112,457 (47.5%)	3,629 (45.7%)		18,166 (45.8%)	3,627 (45.7%)					0.2%
31-50	44,268 (18.7%)	1,548 (19.5%)		7,894 (19.9%)	1,548 (19.5%)					1.0%
> 50	32,707 (13.8%)	1,286 (16.2%)		6,544 (16.5%)	1,286 (16.2%)					0.8%
Hospital Type						<.001				
Tertiary hospital	29,744 (12.6%)	810 (10.2%)	<.001	5,103 (12.9%)	809 (10.2%)					8.5%
General hospital	43,172 (18.2%)	968 (12.2%)		7,747 (19.5%)	968 (12.2%)					20.1%
Hospital	15,609 (6.6%)	612 (7.7%)		2,666 (6.7%)	610 (7.7%)					3.9%
Clinical	148,199 (62.6%)	5,555 (69.9%)		24,174 (60.9%)	5,555 (69.9%)					19.0%

*p-values were derived from independent t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables, respectively.

- 1) Age at initiation date
- 2) Within 1-year prior to initiation date
- 3) During 180 days from initiation date

표 4-21. ICS/LABA 사용자 중 DPI군과 MDI군의 약물사용

	Total			Individual matching		
	ICS/LABA DPI (N=236,724)		ICS/LABA MDI (N=7,945)	ICS/LABA DPI (N=39,690)		ICS/LABA MDI (N=7,942)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p-value*
ICS/LABA use days¹⁾						
Mean±SD	48.8 ±34.3	41.0 ±26.5	49.8 ±35.0	41.0 ±26.4		<.001
Median(Q1, Q3)	30 (30, 60)	30 (30, 30)	30 (30, 60)	30 (30, 30)		
0<use days≤30	160,724 (67.9%)	6,253 (78.7%)	26,337 (66.4%)	6,252 (78.7%)		<.001
30<use days≤60	35,833 (15.1%)	945 (11.9%)	6,267 (15.8%)	944 (11.9%)		
60<use days	40,167 (17.0%)	747 (9.4%)	7,086 (17.9%)	746 (9.4%)		
ICS/LABA cumulative dose¹⁾						
Mean±SD	21,956.6 ±19,547.8	31,461.3 ±24,155.9	22,568.9 ±20,284.6	31,456.1 ±24,152.8		<.001
Median(Q1, Q3)	15,000 (15,000, 30,000)	30,000 (30,000, 30,000)	15,000 (15,000, 30,000)	30,000 (15,000, 30,000)		
0<ics/labla dose <15000	48,895 (20.7%)	329 (4.1%)	8,000 (20.2%)	328 (4.1%)		<.001
15000≤ics/labla dose <30000	126,424 (53.4%)	2,535 (31.9%)	20,789 (52.4%)	2,535 (31.9%)		<.001
ICS/LABA dose ≥30000	61,405 (25.9%)	5,081 (64.0%)	10,901 (27.5%)	5,079 (64.0%)		
Concomitant other medication¹⁾						
Systemic-corticosteroids						
Mean±SD	36.3 ±103.1	40.5 ±116.3	38.8 ±109.2	40.5 ±116.4		0.245
Median(Q1, Q3)	10 (10, 30)	10 (10, 31)	11 (2, 31)	10 (1, 31)		
0≤use days<10	118,753 (50.2%)	4,025 (50.7%)	19,722 (49.7%)	4,024 (50.7%)		0.017
10≤use days<25	60,379 (25.5%)	1,878 (23.6%)	9,981 (25.1%)	1,877 (23.6%)		
25≤use days	57,592 (24.3%)	2,042 (25.7%)	9,987 (25.2%)	2,041 (25.7%)		
Other immunosuppressives	1,592 (0.7%)	65 (0.8%)	299 (0.8%)	64 (0.8%)		0.623

*p-values were derived from independent t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables, respectively.

1) During 180 days from initiation date

4.1.2.4. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생

1) 폐렴 발생

ICS/LABA 사용군에서 흡입기 종류별 폐렴 발생은 <표 4-9>와 같은데, DPI군에서 2,913명(1.2%), MDI군에서 133명(1.7%)에서 폐렴이 발생하였다. 약물시작일로부터 폐렴이 발생하기까지의 평균 기간은 DPI군 74.2일(SD=53.0), MDI군은 70.5일(SD=53.6)이었다. ICS/LABA 사용군에서 ICS 사용군에 비해 폐렴이 더 많이 발생하였다.

매칭 후 분석대상자의 폐렴 발생은 DPI군 451명(1.1%), MDI군 131명(1.6%)이었으며, 약물시작일로부터 평균 발생기간은 DPI군 73.9일(SD=52.5), MDI군 69.8일(SD=53.6)로 매칭전과 매칭후 폐렴 발생률 및 발생까지의 기간은 유사하였다.

표 4-22. ICS/LABA 사용자 중 DPI군과 MDI군의 폐렴 발생률

	Total				Individual matching			
	ICS/LABA DPI		ICS/LABA MDI		ICS/LABA DPI		ICS/LABA MDI	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pneumonia	2,913	(1.2%)	133	(1.7%)	451	(1.1%)	131	(1.6%)
Follow-up period	74.2 ±53.0		70.5 ±53.6		73.9 ±52.5		69.8 ±53.6	
Mean±SD	63 (25,120)		57 (25,110)		67 (25,120)		56 (24,110)	
Median(Q1, Q3)								

2) 흡입기 종류별 폐렴 발생 위험

ICS/LABA 사용군에서 흡입기 종류별 폐렴 발생을 콕스비례위험모형으로 분석하였다. 그 결과 공변량 보정 여부와 관계없이 모든 결과에서 MDI군에서 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다. ICS/LABA 누적용량과 대상자 특성 공변량을 보정한 결과, MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생위험이 1.6배(HR=1.6, 95% CI=(1.3, 1.9), p-value<0.001) 높았다.

개별 매칭한 대상자에서의 흡입기 종류별 폐렴 발생도 모두 통계적으로 유의하게 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 높았다. ICS/LABA 누적용량과 대상자 특성 공변량을 보정한 결과, MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생위험이 1.6배(HR=1.6,

95% CI=(1.3, 2), p-value<0.001) 높았다. <그림 4-7>은 약물시작일로부터 180일 이내 흡입기 종류별 누적 폐렴 발생률의 그래프로 공변량을 보정하지 않았을 때의 폐렴 발생률이고, <그림 4-8>은 ICS/LABA 누적사용량과 공변량을 보정했을 때의 폐렴 발생률 그래프이다.

표 4-23. ICS/LABA 사용자 중 DPI군과 MDI군의 폐렴 발생 위험

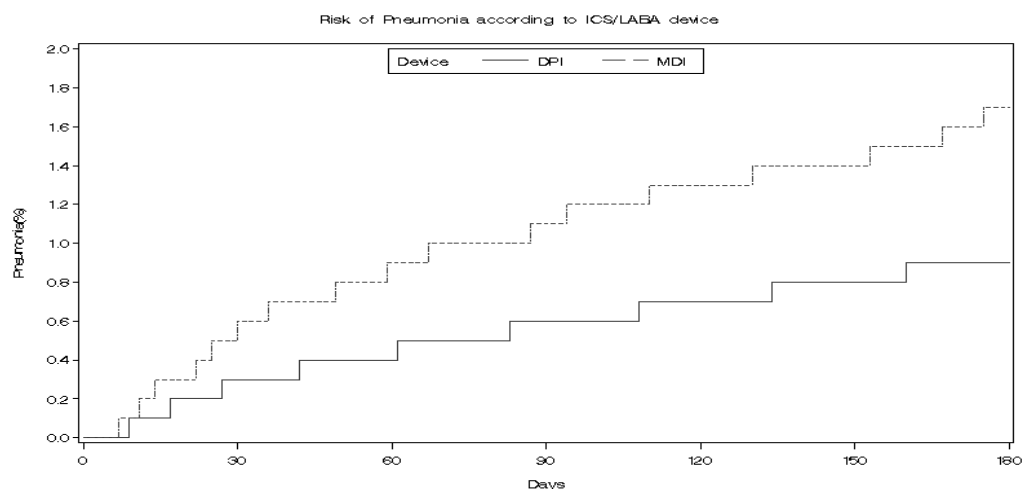
	Total		Individual matching	
	HR (95% CI) ¹⁾	p-value	HR (95% CI) ²⁾	p-value
Unadjusted	1.8 (1.5, 2.2)	<.001	1.5 (1.2, 1.8)	<.001
Adjusted for covariates	1.4 (1.1, 1.6)	<.001	1.4 (1.1, 1.7)	<.001
Adjusted for cumulative dose(continuous)	2 (1.7, 2.4)	<.001	1.6 (1.3, 2)	<.001
Adjusted for covariates and cumulative dose	1.6 (1.3, 1.9)	<.001	1.6 (1.3, 2)	<.001

Reference : DPI

Adjusted for covariates

1) gender, age, pneumonia history, respiratory disease, diabetes, malignancy, CKD, stroke, heart, liver, CCI, hospitalization, outpatient visit, clinic type, systemic-corticosteroids days, other immunosuppressives

2) diabetes, malignancy, CKD, stroke, heart, liver, hospitalization, outpatient visit, clinic type, systemic-corticosteroids days, other immunosuppressives



Number at Risk (cumulative incidence rate)	0 day	30 day	60 day	90 day	120 day	150 day	180 day
	DPI	236,724 (0.00)	236,081 (0.27)	235,661 (0.45)	235,346 (0.58)	235,065 (0.70)	234,802 (0.81)
MDI	7,945 (0.00)	7,901 (0.55)	7,877 (0.86)	7,857 (1.11)	7,841 (1.31)	7,830 (1.45)	7,812 (1.67)

그림 4-9. ICS/LABA 사용자 흡입기 종류별 누적 폐렴 발생률(unadjusted)

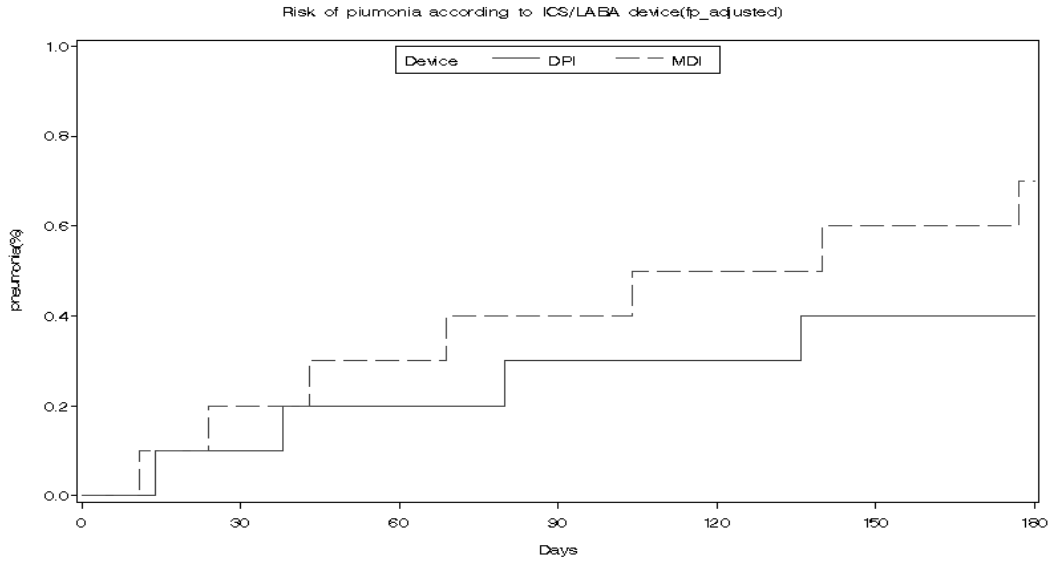


그림 4-10. ICS/LABA 사용자 흡입기 종류별 누적 폐렴 발생률(adjusted)

4.1.2.5. 하위그룹 분석

1) 폐렴 발생

ICS/LABA 사용자에서 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생에 대한 하위그룹 분석은 약물군별로 fluticasone 사용자에게 대해 분석하고, 질환별로는 폐렴 과거력 유무와 COPD 환자, 천식환자로 층화하여 분석하였다. ICS/LABA 사용자의 하위그룹에서의 흡입기 종류별 폐렴 발생률은 아래 표와 같다.

표 4-24. ICS/LABA 사용자 하위그룹에서 흡입기 종류별 폐렴 발생률

	ICS/LABA DPI		ICS/LABA MDI	
	n	(%)	n	(%)
Subgroup by medication				
Fluticasone	1,702	(1.0%)	133	(1.7%)
Subgroup by disease				
With pneumonia history	504	(7.1%)	40	(11.4%)
Without pneumonia history	1,689	(0.7%)	93	(1.2%)
COPD	897	(1.4%)	62	(2.4%)
Asthma	930	(0.6%)	52	(1.1%)

대부분의 하위그룹 대상자의 폐렴 발생률은 DPI군, MDI군 모두에서 1~2%인데 비해 폐렴 과거력이 있는 대상자에서는 특이적으로 폐렴 발생률이 DPI군 7.1%, MDI군

11.4%로 상당히 높았다. 그 다음으로 COPD 환자에서 폐렴 발생률이 DPI군 1.4%, MDI군 2.4%로 높았다.

2) 흡입기 종류별 폐렴 발생 위험

ICS/LABA 대상자의 하위그룹에서 흡입기구 종류별 폐렴 발생 위험을 분석한 결과 주분석 결과와 마찬가지로 공변량 보정 여부에 관계없이 모든 하위그룹에서 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다.

Fluticasone 사용자에서는 ICS/LABA 누적용량 및 대상자 기저특성 공변량을 보정한 결과 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.5배(HR=1.5, 95% CI= (1.3, 1.8), p-value<0.001) 높았다.

질환별 하위그룹 분석에서 흡입기구 종류별 폐렴 발생 위험을 분석한 결과, 폐렴 과거력이 있는 환자에서 ICS/LABA 누적용량과 대상자 특성 공변량 보정 후 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.7배(HR=1.7, 95% CI=(1.2, 1.3), p-value=0.002) 높았으며, 폐렴 과거력이 없는 환자에서는 ICS/LABA 누적용량과 대상자 특성 공변량 보정 후 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.6배(HR=1.6 95% CI=(1.3, 2), p-value<0.001) 높게 나타났다.

COPD 환자에서는 ICS/LABA 누적용량과 대상자 특성 공변량 보정 후 MDI군이 DPI군에 비해 1.6배(HR=1.6, 95% CI=(1.2, 2), p-value<0.001) 높았으며, 천식 환자에서는 ICS/LABA 누적용량과 대상자 특성 공변량 보정 후 MDI군이 DPI군에 비해 1.6배(HR=1.6, 95% CI=(1.2, 2.2), p-value<0.001) 높았다. <그림 4-9>는 각 하위그룹에서의 누적 폐렴 발생률 그래프이다.

표 4-25. ICS/LABA 사용자 하위그룹에서 흡입기구별 폐렴 발생 위험

	HR (95% CI)	p-value
Subgroup by medication		
Fluticasone		
Unadjusted	1.8 (1.5, 2.1)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾	1.4 (1.1, 1.6)	<.001
Adjusted for cumulative dose(continuous)	1.9 (1.6, 2.3)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.5 (1.3, 1.8)	<.001

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

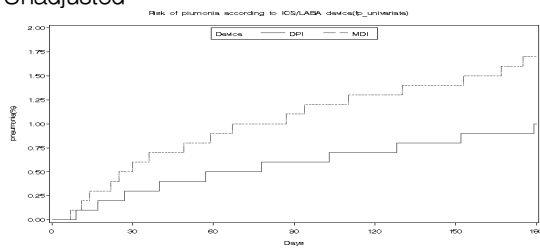
	HR (95% CI)	p-value
Subgroup by disease		
With pneumonia history		
Unadjusted	1.7 (1.2, 2.3)	0.002
Adjusted for covariates ¹⁾	1.3 (1.0, 1.8)	0.097
Adjusted for cumulative dose(continuous)	2.1 (1.5, 2.9)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.7 (1.2, 2.3)	0.002
Without pneumonia history		
Unadjusted	1.7 (1.4, 2.1)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾	1.4 (1.1, 1.7)	0.002
Adjusted for cumulative dose(continuous)	1.9 (1.5, 2.3)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.6 (1.3, 2.0)	<.001
COPD		
Unadjusted	1.7 (1.3, 2.2)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾	1.3 (1.0, 1.7)	0.039
Adjusted for cumulative dose(continuous)	2.0 (1.5, 2.5)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.6 (1.2, 2)	<.001
Asthma		
Unadjusted	1.8 (1.4, 2.4)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾	1.4 (1.0, 1.8)	0.031
Adjusted for cumulative dose(continuous)	2.0 (1.5, 2.6)	<.001
Adjusted for covariates ¹⁾ and cumulative dose(continuous)	1.6 (1.2, 2.2)	<.001

Reference : DPI

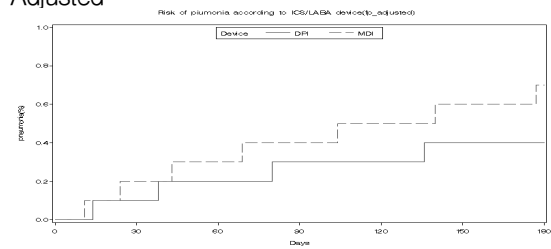
1) gender, age, pneumonia history, respiratory disease, diabetes, malignancy, CKD, stroke, heart, liver, CCI, hospitalization, outpatient visit, clinic type, systemic-corticosteroids days, other immunosuppressives

1) Fluticasone

Unadjusted

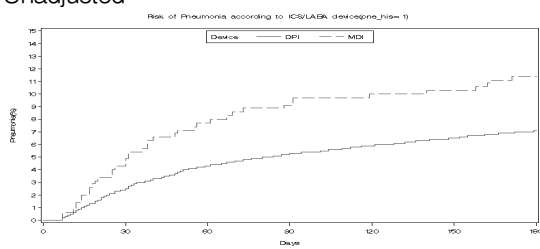


Adjusted

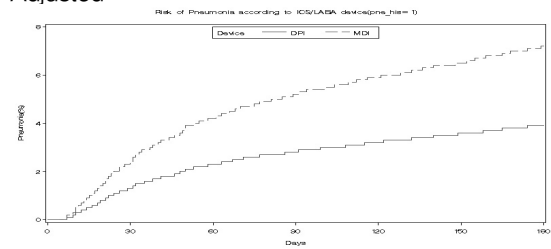


2) 폐렴 과거력 있는 환자

Unadjusted

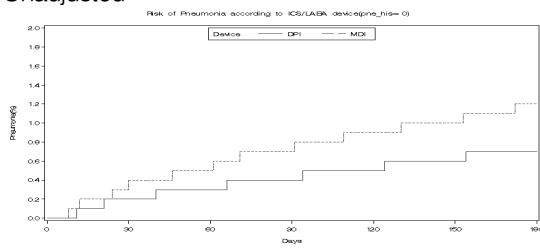


Adjusted

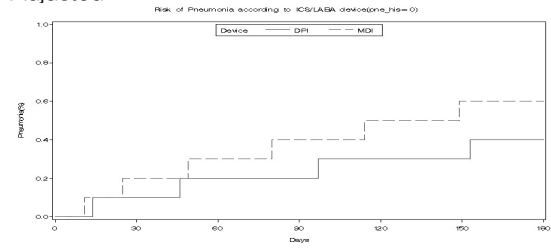


3) 폐렴 과거력 없는 환자

Unadjusted

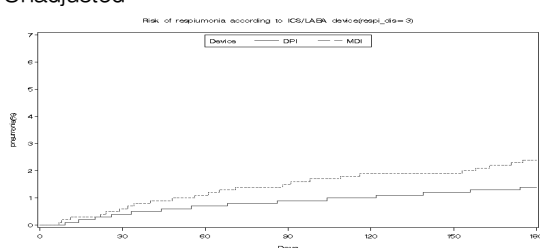


Adjusted

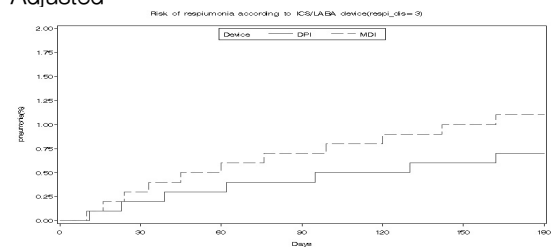


4) COPD

Unadjusted

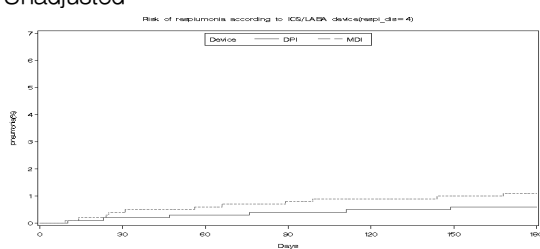


Adjusted



5) 천식

Unadjusted



Adjusted

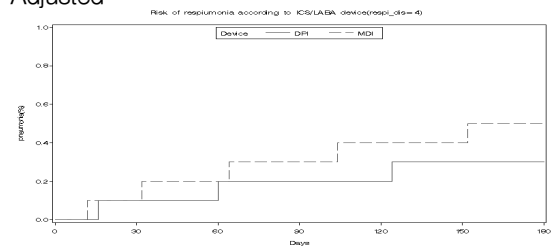


그림 4-11. ICS/LABA 사용자 하위그룹에서 누적 폐렴 발생률

4.2. 흡입용 약제 사용과 객혈 발생

4.2.1. 연구대상자 선정

건강보험 청구자료에서 2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 흡입용 약제 (DPI 또는 MDI)를 30일 이상 사용한 기관지 확장증 환자는 94,213명이었다. 이들 중 약물 시작일 이전 1년간 흡입용 약제를 30일 이상 사용한 환자 30,990명과 연령이 20세 미만이거나 연령미상인 환자 693명을 제외한 후, 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자는 최종 62,530명이었다.

기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자 중 약물 시작일 이후 객혈이 발생한 환자는 7,525명(12.0%)이었으며, 약물 시작일(± 15 일), 연령(± 5 세), 성별, 약물 시작일 이전 1년 이내 객혈상병 과거력, 약물 시작일 이전 1년 이내 트란자민산 사용 또는 기관지동맥색전술 과거력, 객혈 발생일 이전 1년 이내 폐암, 결핵의 후유증, 아스페르길루스증, 진균증, 호흡기 질환(COPD, 천식)을 매칭변수로 하여 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 객혈 발생자 7,525명 중 6,180명이 27,486명의 대조군과 매칭이 되었다(그림 4-10).

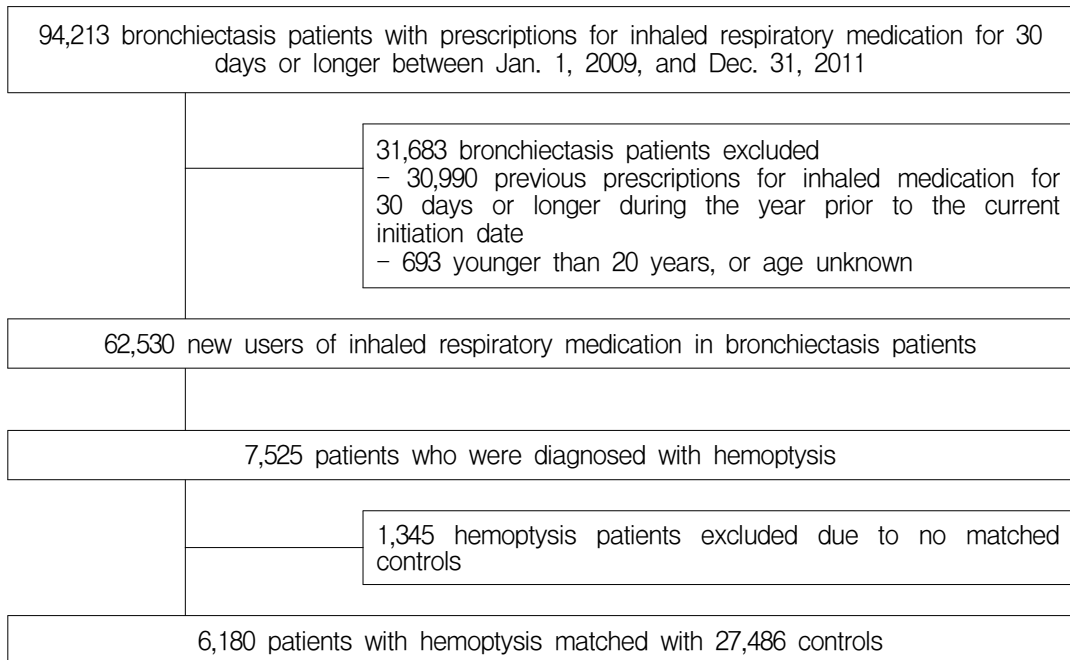


그림 4-12. 분석대상자 선정 흐름도

4.2.2. 연구대상자 기저특성

객혈 발생군과 대조군의 기저특성 중 매칭변수로 고려한 특성을 살펴보면, 객혈 발생군과 대조군에서 각각 남성은 3,437명(55.6%)과 15,250명(55.5%)이었으며, 연령의 평균은 64.3세와 64.5세였다. 객혈 발생군에서 COPD 환자는 3,783명(61.2%), 천식 환자는 1,246명(20.2%)이었으며, 대조군에서는 COPD 환자는 16,836명(61.3%), 천식 환자는 5,695명(20.7%)이었다.

찰슨 동반상병지수는 객혈 발생군에서 평균이 3.5(SD=2.4), 대조군에서 평균이 2.9(SD=2.1)으로 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, 객혈 발생군의 환자가 동반질환이 더 많음을 알 수 있다. 당뇨병은 객혈 발생군에서 2,046명(33.1%), 대조군에서 7,648명(27.8%), 암은 객혈 발생군에서 876명(14.2%), 대조군에서 1,985명(7.2%)이었으며, 만성 신장병은 객혈 발생군에서 346명(5.6%), 대조군에서 890명(3.2%), 심장병은 객혈 발생군에서 1,585명(25.6%), 대조군에서 6,005명(21.8%)이었다. 간질환은 객혈 발생군에서 2,118명(34.3%), 대조군에서 7,448명(27.1%)으로 당뇨병, 암, 만성 신장병, 심장병, 간질환 등 동반질환을 가진 환자 비율이 전반적으로 객혈 발생군에서 높았다.

Index date 이전 1년 이내 의료이용을 비교해 보면, 객혈 발생군 환자의 평균 입원횟수는 1.2회(SD=2.2), 대조군 환자의 평균 입원횟수는 0.9회(SD=1.8)이었으며, 평균 외래 방문횟수는 객혈 발생군에서 42.6회(SD=36.7), 대조군에서 38.7회(SD=36.1)이었다. 응급실 방문 횟수는 객혈 발생군에서 평균 0.7회(SD=1.6), 대조군에서 평균 0.5회(SD=1.4)로 의료이용도 전반적으로 객혈 발생군에서 많았음을 알 수 있다.

표 4-26. 환자군과 대조군의 기저특성

	Hemoptysis (N=6,180)		Control (N=27,486)		p-value*
	n	(%)	n	(%)	
Sex					
Male	3,437	(55.6%)	15,250	(55.5%)	Matched
Female	2,743	(44.4%)	12,236	(44.5%)	
Age ¹⁾					
Mean±SD	64.3	±11.5	64.5	±11.5	Matched
Median(Q1, Q3)	66.0	(57,73)	66.0	(57,73)	
20-49	687	(11.1%)	2,912	(10.6%)	
50-59	1,246	(20.2%)	5,711	(20.8%)	
60-69	2,027	(32.8%)	8,760	(31.9%)	
≥70	2,220	(35.9%)	10,103	(36.8%)	

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

	Hemoptysis (N=6,180)		Control (N=27,486)		p-value*
	n	(%)	n	(%)	
Charlson comorbidity index ²⁾					
Mean±SD	3.5	±2.4	2.9	±2.1	<.001
Median(Q1, Q3)	3	(2,5)	2	(1,4)	
0-1	1,227	(19.9%)	8,028	(29.2%)	<.001
2-3	2,475	(40.0%)	11,244	(40.9%)	
≥4	2,478	(40.1%)	8,214	(29.9%)	
Respiratory disease ²⁾ Matched					
COPD (J41-J44)	3,783	(61.2%)	16,836	(61.3%)	
with/without asthma					
Asthma (J45-46) only	1,246	(20.2%)	5,695	(20.7%)	
Other respiratory disease	1,151	(18.6%)	4,955	(18.0%)	
Comorbidities ²⁾					
Diabetes (E10-E14)	2,046	(33.1%)	7,648	(27.8%)	<.001
Malignancy except lung cancer (C00-C97, not C34)	876	(14.2%)	1,985	(7.2%)	<.001
Chronic renal disease (N17-N19 or dialysis)	346	(5.6%)	890	(3.2%)	<.001
Heart disease (I20-I25, I50)	1,585	(25.6%)	6,005	(21.8%)	<.001
Liver disease (K70-K77)	2,118	(34.3%)	7,448	(27.1%)	<.001
Health care utilization ³⁾					
Number of hospitalization					
Mean±SD	1.2	±2.2	0.9	±1.8	<.001
Median(Q1, Q3)	0	(0,2)	0	(0,1)	
0	3,343	(54.1%)	17,069	(62.1%)	<.001
1	1,267	(20.5%)	5,268	(19.2%)	
≥2	1,570	(25.4%)	5,149	(18.7%)	
Number of outpatient visit					
Mean±SD	42.6	±36.7	38.7	±36.1	<.001
Median(Q1, Q3)	33	(19,54)	29	(16,49)	
< 15	990	(16.0%)	5,811	(21.1%)	<.001
15-30	1,809	(29.3%)	8,468	(30.8%)	
31-50	1,672	(27.1%)	6,685	(24.3%)	
> 50	1,709	(27.7%)	6,522	(23.7%)	
Number of emergency room visit					
Mean±SD	0.7	±1.6	0.5	±1.4	<.001
Median(Q1, Q3)	0	(0,1)	0	(0,1)	
0	4,144	(67.1%)	20,434	(74.3%)	<.001
≥1	2,036	(32.9%)	7,052	(25.7%)	

* p-values were derived from independent t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables, respectively.

1) Age at initiation date

2) During 1-year period before index date until index date

3) Within 1-year prior to index date

4.2.3. 연구대상자의 약물사용

객혈 발생군과 대조군의 병용약물 사용을 살펴보면, 항응고제 사용은 객혈 발생군에서 199명(3.2%), 대조군에서 477명(1.7%)으로 객혈 발생군에서 통계적으로 유의하게 높았다. 객혈 발생군에서 전신 스테로이드 평균 처방일수는 21.6일(SD=30.2), 대조군에서 평균 처방일수는 19.4일(SD=27.8)로 객혈 발생군에서 처방일수가 길었으며, 전신 스테로이드 누적 용량은 객혈 발생군에서 평균 357.3mg(SD=772.2), 대조군에서 평균 279.6mg(SD=541.7)로 객혈 발생군에서 누적 용량이 더 많음을 알 수 있다. 피브린로리틱제, 면역억제제 사용은 객혈 발생군과 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

표 4-27. 환자군과 대조군의 병용약물 사용

	Hemoptysis (N=6,180)		Control (N=27,486)		p-value*
	n	(%)	n	(%)	
Anticoagulant ¹⁾	199	(3.2%)	477	(1.7%)	<.001
Antiplatelet ¹⁾	740	(12.0%)	3,202	(11.6%)	0.473
Number of Antiplatelet ²⁾					
Mean±SD	1.2	±0.4	1.1	±0.4	0.001
Median(Q1, Q3)	1	(1,1)	1	(1,1)	
0	5,321	(86.1%)	23,899	(86.9%)	<.001
1	716	(11.6%)	3,146	(11.4%)	
≥2	143	(2.3%)	441	(1.6%)	
Fibrinolytic agent ³⁾	2	(0.0%)	3	(0.0%)	0.229
Systemic-corticosteroids prescription days ⁴⁾					
Mean±SD	21.6	±30.2	19.4	±27.8	0.002
Median(Q1, Q3)	8	(3,25)	8	(3,21)	
0	3,815	(61.7%)	17,858	(65.0%)	<.001
1-30	1,865	(30.2%)	7,825	(28.5%)	
>30	500	(8.1%)	1,803	(6.6%)	
Systemic-corticosteroids cumulative dose ⁴⁾					
Mean±SD	357.3	±772.2	279.6	±541.7	0.002
Median(Q1, Q3)	133	(50,368.3)	115	(45,300)	
0	3,815	(61.7%)	17,858	(65.0%)	<.001
1-100	1,032	(16.7%)	4,437	(16.1%)	
101-300	642	(10.4%)	2,800	(10.2%)	
>300	691	(11.2%)	2,391	(8.7%)	
Other immunosuppressives ⁴⁾ (including TNF-alpha)	90	(1.5%)	322	(1.2%)	0.066

TNF, tumor necrosis factor

* p-values were derived from independent t-test for continuous variables and Chi-square test (others) or Fisher's exact test (fibrinolytic agent) for categorical variables, respectively.

1) Within 1-month prior to index date

2) Number of generic name within 1-month prior to index date

3) Within 2-week prior to index date

4) Within 3-month prior to index date

4.2.4. 흡입용 약제에 따른 객혈 발생 위험

객혈 발생군과 대조군에서 index date 이전 90일 이내 흡입용 약제 사용 분포를 살펴 보면, ICS, SABA/SAMA, LABA 사용은 두 군에서 유사하였다. ICS/LABA, SABA, LAMA, SAMA는 객혈 발생군에서 사용률이 다소 높음을 알 수 있으며, 단변량 분석 결과 ICS/LABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 객혈 발생 위험이 1.1배(OR=1.1, 95% CI=(1, 1.2), p-value=0.018) 높았으며, SABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.2, 1.5), p-value<0.001) 높았다. 그리고 LAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 객혈 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았으며, SAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 객혈 발생 위험이 1.8배(OR=1.8, 95% CI=(1.2, 2.7), p-value=0.004) 높았다.

서로 다른 흡입용 약제를 보정한 후 흡입용 약제에 따른 객혈 발생 위험은 SABA, LAMA, SAMA를 사용한 군에서 통계적으로 유의하게 높았으며, 보정된 오즈비는 단변량 분석 결과와 유사하였다.

흡입용 약제뿐만 아니라 연령, 찰슨 동반상병 지수, 당뇨병, 폐암 이외 암, 만성 신장병, 심장병, 간질환, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문횟수, 항응고제 사용, 항혈소판제 사용횟수, 피브린로리틱제 사용, 면역억제제 사용, 전신 스테로이드제 처방일수를 보정한 후, 흡입용 약제 사용에 따른 객혈 발생을 살펴 보면, SABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 객혈 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.2, 1.4), p-value<0.001) 높았으며, LAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 객혈 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았으며, SAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 객혈 발생 위험이 1.6배(OR=1.6, 95% CI=(1.1, 2.4), p-value=0.027) 높았다.

표 4-28. 흡입용 약제에 따른 객혈 발생 위험

	Hemoptysis (N=6,180)		Control (N=27,486)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ICS ¹⁾	90 (1.5%)	418 (1.5%)	1 (0.8, 1.2)	0.862	1 (0.8, 1.3)	0.964	1 (0.8, 1.2)	0.747	1 (0.8, 1.2)	0.747
ICS/LABA ¹⁾	966 (15.6%)	4,014 (14.6%)	1.1 (1, 1.2)	0.018	1.1 (1, 1.2)	0.109	1.1 (1, 1.1)	0.237	1.1 (1, 1.1)	0.237
SABA ¹⁾	445 (7.2%)	1,550 (5.6%)	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001
LAMA ¹⁾	733 (11.9%)	2,697 (9.8%)	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001
SABA/SAMA ¹⁾	14 (0.2%)	58 (0.2%)	1 (0.5, 1.8)	0.992	1 (0.6, 1.9)	0.893	1 (0.6, 1.9)	0.942	1 (0.6, 1.9)	0.942
SAMA ¹⁾	36 (0.6%)	84 (0.3%)	1.8 (1.2, 2.7)	0.004	1.8 (1.2, 2.7)	0.005	1.6 (1.1, 2.4)	0.027	1.6 (1.1, 2.4)	0.027
LABA ¹⁾	74 (1.2%)	338 (1.2%)	1 (0.8, 1.3)	0.853	1 (0.8, 1.3)	0.993	1 (0.8, 1.3)	0.976	1 (0.8, 1.3)	0.976

ICS, inhaled corticosteroid; LAMA, long-acting inhaled muscarinic antagonist; SABA short-acting inhaled β_2 -agonists; SAMA, short-acting inhaled muscarinic antagonist

Conditional logistic regression

1) 30 days or longer within 90 days prior to index date

2) Adjusted for other inhaler medication

3) Adjusted for other inhaler medication and age, Charlson comorbidity index, diabetes, malignancy except lung cancer, chronic renal disease, heart disease, liver disease, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, anticoagulant, number of Anti-PLT, fibrinolytic agent, other immunosuppressives(including TNF-alpha), systemic-corticosteroids prescription days

LAMA, SAMA, SABA/SAMA를 포함하는 항콜린제 처방일수에 따른 객혈 발생 위험을 살펴보면, 항콜린제를 처방받지 않은 군에 비해 항콜린제 처방일수가 1-30일인 경우, 또는 30일 초과인 경우 객혈 발생 위험이 높음을 알 수 있다. 흡입용 약제뿐만 아니라 연령, 찰슨 동반상병 지수, 당뇨병, 폐암 이외 암, 만성 신장병, 심장병, 간질환, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문횟수, 항응고제 사용, 항혈소판제 사용횟수, 피브린로리틱제 사용여부, 면역억제제 사용여부, 전신 스테로이드제 처방일수를 보정한 후, 항콜린제 처방일수에 따른 객혈 발생 위험을 살펴보면, 항콜린제를 처방받지 않은 군에 비해 처방일수가 1-30일인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.2, 1.5), p-value<0.001) 높았으며, 처방일수가 30일 초과인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.2, 1.4), p-value<0.001) 높았다.

흡입용 약제 및 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 항콜린제 약물소지비율에 따른 객혈 발생 위험은 약물소지비율이 증가할수록 증가하는 경향이 있는데(p-value for trend<0.001), 약물소지비율이 0과 0.25사이인 경우 객혈 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1, 1.5), p-value=0.028), 0.25와 0.5 사이인 경우 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.2, 1.5), p-value<0.001), 0.5와 0.75 사이인 경우 1.4배(OR=1.4, 95% CI=(1.2, 1.7), p-value<0.001), 0.75와 1 사이인 경우 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1, 1.4), p-value=0.013) 높았다.

LAMA 처방일수에 따른 객혈 발생 위험을 살펴보면, LAMA 처방받지 않은 군에 비해 LAMA 처방일수가 1-30일인 경우, 또는 30일 초과인 경우 객혈 발생 위험이 높음을 알 수 있다. 흡입용 약제 및 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후, LAMA 처방일수에 따른 객혈 발생 위험을 살펴보면, LAMA를 처방받지 않은 군에 비해 처방일수가 1-30일인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.5), p-value<0.001) 높았으며, 처방일수가 30일 초과인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았다.

흡입용 약제 및 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 LAMA 약물소지비율에 따른 객혈 발생 위험은 약물소지비율이 증가할수록 증가하는 경향이 있는데(p-value for trend<0.001), 약물소지비율이 0과 0.25사이인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1, 1.5), p-value=0.023), 0.25와 0.5 사이인 경우 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.5), p-value<0.001), 0.5와 0.75 사이인 경우 1.4배(OR=1.4, 95% CI=(1.2, 1.6), p-value<0.001), 0.75와 1 사이인 경우 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1, 1.4), p-value=0.018) 높았다.

표 4-29. 약물순응도에 따른 객혈 발생 위험

	Hemoptysis (N=6,180)		Control (N=27,486)		Unadjusted		Adjusted ⁴⁾		Adjusted ⁵⁾	
	n	(%)	n	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Anti-cholinergics ^{1), 2)}										
Prescription days										
0	5,153	(83.4%)	23,797	(86.6%)	1		1		1	
1-30	421	(6.8%)	1,470	(5.3%)	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001
>30	606	(9.8%)	2,219	(8.1%)	1.3 (1.2, 1.4)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001	1.3 (1.2, 1.4)	<.001
MPR ³⁾										
P value for Trend*										
0	5,156	(83.4%)	23,813	(86.6%)	1		1		1	
0 < ≤ 0.25	176	(2.8%)	661	(2.4%)	1.2 (1, 1.5)	0.021	1.2 (1, 1.5)	0.021	1.2 (1, 1.5)	0.028
0.25 < ≤ 0.5	383	(6.2%)	1,328	(4.8%)	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001
0.5 < ≤ 0.75	233	(3.8%)	780	(2.8%)	1.4 (1.2, 1.7)	<.001	1.4 (1.2, 1.6)	<.001	1.4 (1.2, 1.7)	<.001
0.75 < ≤ 1	232	(3.8%)	904	(3.3%)	1.2 (1, 1.4)	0.018	1.2 (1, 1.4)	0.028	1.2 (1, 1.4)	0.013
LAMA ¹⁾										
Prescription days										
0	5,223	(84.5%)	24,013	(87.4%)	1		1		1	
1-30	374	(6.1%)	1,316	(4.8%)	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.5)	<.001
>30	583	(9.4%)	2,157	(7.8%)	1.3 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001
MPR ³⁾										
P value for Trend*										
0	5,226	(84.6%)	24,028	(87.4%)	1		1		1	
0 < ≤ 0.25	159	(2.6%)	589	(2.1%)	1.2 (1, 1.5)	0.026	1.2 (1, 1.5)	0.026	1.3 (1, 1.5)	0.023
0.25 < ≤ 0.5	347	(5.6%)	1,218	(4.4%)	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.5)	<.001
0.5 < ≤ 0.75	220	(3.6%)	758	(2.8%)	1.4 (1.2, 1.6)	<.001	1.4 (1.2, 1.6)	<.001	1.4 (1.2, 1.6)	<.001
0.75 < ≤ 1	228	(3.7%)	893	(3.2%)	1.2 (1, 1.4)	0.028	1.2 (1, 1.4)	0.041	1.2 (1, 1.4)	0.018

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

LAMA, long-acting inhaled muscarinic antagonist; SABA short-acting inhaled β_2 -agonists; SAMA, short-acting inhaled muscarinic antagonist; MPR, medication possession ratio
Conditional logistic regression
* Linear logit model: used each group median
1) 30 days or longer within 90 days prior to index date
2) LAMA, SAMA, SABA/SAMA
3) MPR within 90 days prior to index date
4) Adjusted for other inhaler medication
5) Adjusted for other inhaler medication and age, Charlson comorbidity index, diabetes, malignancy except lung cancer, chronic renal disease, heart disease, liver disease, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, anticoagulant, number of Anti-PLT, fibrinolytic agent, other immunosuppressives(including TNF- α), systemic-corticosteroids prescription days

4.2.5. 민감도 분석

객혈의 초기증상이 흡입용 약제 사용에 영향을 주었을 경우 발생할 수 있는 protopathic bias를 피하기 위하여, index date 이전 2주 이내와 4주 이내의 흡입용 약제 사용을 무시하고 민감도 분석을 실시하였다.

Index date 이전 2주 이내 흡입용 약제 사용을 무시하고 항콜린제 처방일수 및 LAMA 처방일수에 따른 객혈 발생 위험을 분석한 결과, 흡입용 약제 및 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 항콜린제 처방일수에 따른 객혈 발생 위험은 항콜린제를 처방받지 않은 군에 비해 처방일수가 1-30일인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았으며, 처방일수가 30일 초과인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.2, 1.5), p-value<0.001) 높았다. 이는 index date 이전 2주 이내 흡입용 약제 사용을 모두 고려한 주분석 결과와 유사하였다. LAMA 처방일수에 따른 객혈 발생 위험도 주분석과 마찬가지로 LAMA를 처방받지 않은 군에 비해 처방일수가 1-30일인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았으며, 처방일수가 30일 초과인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.2, 1.5), p-value<0.001) 높았다.

Index date 이전 4주 이내 흡입용 약제 사용을 무시하고 항콜린제 처방일수 및 LAMA 처방일수에 따른 객혈 발생 위험을 분석한 결과, 흡입용 약제 및 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 항콜린제 처방일수에 따른 객혈 발생 위험은 항콜린제를 처방받지 않은 군에 비해 처방일수가 1-30일인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았으며, 처방일수가 30일 초과인 경우 객혈 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.5), p-value<0.001) 높았다. 이는 index date 이전 4주 이내 흡입용 약제 사용을 모두 고려한 주분석 결과와 유사하였다. LAMA 처방일수에 따른 객혈 발생 위험도 주분석과 유사하게 LAMA를 처방받지 않은 군에 비해 처방일수가 1-30일인 경우 객혈 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았으며, 처방일수가 30일 초과인 경우 객혈 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았다.

표 4-30. 객혈 발생 위험에 대한 민감도 분석

	Hemoptysis (N=6,180)		Control (N=27,486)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Use of inhalers till 2 weeks prior to index date										
Anti-cholinergics ¹⁾										
Prescription days										
0	5,223 (84.5%)	24,083 (87.6%)	1	1	1	<.001	1	<.001	1	<.001
1-30	408 (6.6%)	1,461 (5.3%)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.4)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001
>30	549 (8.9%)	1,942 (7.1%)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.4)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001
LAMA										
Prescription days										
0	5,285 (85.5%)	24,271 (88.3%)	1	1	1	<.001	1	<.001	1	<.001
1-30	367 (5.9%)	1,323 (4.8%)	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (1.1, 1.4)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001
>30	528 (8.5%)	1,892 (6.9%)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.4)	<.001	1.3 (1.2, 1.4)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001
Use of inhalers till 4 weeks prior to index date										
Anti-cholinergics ¹⁾										
Prescription days										
0	5,313 (86.0%)	24,320 (88.5%)	1	1	1	<.001	1	<.001	1	<.001
1-30	425 (6.9%)	1,533 (5.6%)	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (1.1, 1.4)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001
>30	442 (7.2%)	1,633 (5.9%)	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001
LAMA										
Prescription days										
0	5,365 (86.8%)	24,482 (89.1%)	1	1	1	<.001	1	<.001	1	<.001
1-30	391 (6.3%)	1,420 (5.2%)	1.2 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001
>30	424 (6.9%)	1,584 (5.8%)	1.2 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	0.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001

LAMA, long-acting inhaled muscarinic antagonist; SABA short-acting inhaled β_2 -agonists; SAMA, short-acting inhaled muscarinic antagonistConditional logistic regression

* Linear logit model: used each group median

1) LAMA, SAMA, SABA/SAMA

2) Adjusted for other inhaler medication

3) Adjusted for other inhaler medication and age, Charlson comorbidity index, diabetes, malignancy except lung cancer, chronic renal disease, heart disease, liver disease, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, anticoagulant, number of Anti-PLT, fibrinolytic agent, other immunosuppressives(including TNF-alpha), systemic-corticosteroids prescription days

4.2.6. 하위그룹 분석

객혈 과거력에 따라 객혈 발생위험이 달라지는지 파악하기 위하여 약물 시작일 이전에 객혈 치료를 위해 트란자민산을 사용하거나 기관지동맥색전술을 사용한 경우 객혈 과거력이 있는 환자로 분류하여 하위그룹분석을 실시하였다.

객혈 과거력이 있는 경우 객혈 발생이 통계적으로 유의하게 증가하는 흡입용 약제는 없었으며, 객혈 과거력이 없는 경우는 주분석 결과와 유사하게 SABA, LAMA, SAMA를 사용한 군에서 객혈 발생 위험이 높은 것으로 나타났으며, 항콜린제 및 LAMA 처방일수 및 약물소지비율이 증가할수록 객혈 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났다(표 4-18).

객혈 발생 환자군 중 응급실 방문 또는 입원을 동반한 중증객혈이 발생한 환자군과 이에 매칭된 대조군에서 중증객혈 발생을 비교한 결과, SABA, LAMA, SAMA를 사용할 경우 중증 객혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높았다. ICS/LABA를 사용한 군에서도 중증 객혈 발생 위험이 1.1배(OR=1.1, 95% CI=(1, 1.3), p-value=0.030) 높았다. 응급실 방문 또는 입원을 동반하지 않은 객혈 발생 환자군과 이에 매칭된 대조군에서 객혈 발생을 비교한 결과, SABA, LAMA를 사용할 경우 객혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(표 4-19).

기관지동맥색전술을 실시한 객혈 환자군과 이에 매칭된 대조군에서 기관지동맥색전술을 실시한 객혈 발생을 비교한 결과, LAMA, SAMA를 사용할 경우 객혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높았으며, 항콜린제 약물소지비율이 증가할수록 객혈 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 기관지동맥색전술을 실시하지 않은 객혈 환자군과 이에 매칭된 대조군에서 객혈 발생을 비교한 결과, SABA와 LAMA를 사용할 경우 객혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(표 4-20).

표 4-31. 객혈 과거력에 따른 하위그룹분석

(a) Hemoptysis patient with hemoptysis history*

	Hemoptysis (N=282)		Control (N=413)		Unadjusted		Adjusted ⁴⁾		Adjusted ⁵⁾	
	n	(%)	n	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ICS ¹⁾	2	(0.7%)	3	(0.7%)	0.8 (0.1, 4.6)	0.764	0.7 (0.1, 4.4)	0.705	1.2 (0.2, 9.2)	0.878
ICS/LABA ¹⁾	26	(9.2%)	34	(8.2%)	1.2 (0.7, 2.2)	0.545	1.2 (0.6, 2.1)	0.654	1 (0.5, 1.9)	0.973
SABA ¹⁾	13	(4.6%)	23	(5.6%)	0.7 (0.3, 1.6)	0.413	0.8 (0.3, 1.9)	0.629	0.8 (0.3, 2.1)	0.651
LAMA ¹⁾	32	(11.3%)	36	(8.7%)	1.7 (0.9, 3)	0.102	1.6 (0.9, 3)	0.142	1.6 (0.8, 3.2)	0.168
SABA/SAMA ¹⁾	1	(0.4%)	2	(0.5%)	0.9 (0.1, 10.3)	0.918	1.7 (0.1, 22.6)	0.706	1.2 (0.1, 18.3)	0.896
SAMA ¹⁾	2	(0.7%)	1	(0.2%)	2 (0.2, 22.1)	0.571	3 (0.2, 40.1)	0.410	1.4 (0.1, 20.5)	0.822
LABA ¹⁾	1	(0.4%)	8	(1.9%)	0.2 (0, 1.4)	0.097	0.2 (0, 1.6)	0.123	0.1 (0, 1.2)	0.071
Anti-cholinergics ²⁾										
Prescription days										
0	235	(83.3%)	360	(87.2%)	1		1		1	
1-30	22	(7.8%)	26	(6.3%)	1.5 (0.8, 3.1)	0.245	1.5 (0.7, 3.1)	0.282	1.6 (0.8, 3.4)	0.222
>30	25	(8.9%)	27	(6.5%)	1.8 (0.9, 3.5)	0.091	1.7 (0.9, 3.3)	0.116	1.8 (0.9, 3.6)	0.126
MPR ³⁾										
0	235	(83.3%)	360	(87.2%)	1		1		1	
0< ≤0.25	10	(3.5%)	10	(2.4%)	1.8 (0.7, 4.7)	0.262	1.7 (0.6, 4.7)	0.282	1.8 (0.6, 5.2)	0.255
0.25< ≤0.5	19	(6.7%)	26	(6.3%)	1.3 (0.6, 2.8)	0.501	1.3 (0.6, 2.8)	0.556	1.4 (0.6, 3.1)	0.482
0.5< ≤0.75	10	(3.5%)	8	(1.9%)	2.4 (0.8, 7.6)	0.134	2.3 (0.7, 7.4)	0.156	2.4 (0.7, 8.2)	0.180
0.75< ≤1	8	(2.8%)	9	(2.2%)	1.9 (0.7, 5.5)	0.216	1.8 (0.6, 5.3)	0.261	2 (0.6, 6.4)	0.262

LAMA		Control (N=27,073)		Unadjusted		Adjusted ⁴⁾	
Prescription days	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	
0	239 (84.8%)	364 (88.1%)	1	0.373	1	0.416	1
1-30	19 (6.7%)	23 (5.6%)	1.4 (0.7, 3)	0.373	1.4 (0.6, 3)	0.416	1.6 (0.7, 3.5)
>30	24 (8.5%)	26 (6.3%)	1.7 (0.9, 3.4)	0.105	1.7 (0.8, 3.3)	0.144	1.7 (0.8, 3.5)
MPR ³⁾							
0	239 (84.8%)	364 (88.1%)	1	0.288	1	0.316	1
0 < ≤ 0.25	9 (3.2%)	9 (2.2%)	1.7 (0.6, 4.7)	0.288	1.7 (0.6, 4.6)	0.316	1.7 (0.6, 4.9)
0.25 < ≤ 0.5	17 (6.0%)	23 (5.6%)	1.3 (0.6, 2.7)	0.548	1.2 (0.5, 2.8)	0.611	1.4 (0.6, 3.3)
0.5 < ≤ 0.75	9 (3.2%)	8 (1.9%)	2.1 (0.6, 6.8)	0.218	1.9 (0.6, 6.5)	0.280	2 (0.5, 7.4)
0.75 < ≤ 1	8 (2.8%)	9 (2.2%)	1.9 (0.7, 5.4)	0.233	1.8 (0.6, 5.2)	0.280	1.9 (0.6, 6.2)

(b) Hemoptysis patient without hemoptysis history*

	Hemoptysis (N=5,898)		Control (N=27,073)		Unadjusted		Adjusted ⁴⁾		Adjusted ⁵⁾
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value			
ICS ¹⁾	88 (1.5%)	415 (1.5%)	1 (0.8, 1.2)	0.892	1 (0.8, 1.3)	0.990	1 (0.8, 1.2)	0.775	
ICS/LABA ¹⁾	940 (15.9%)	3,980 (14.7%)	1.1 (1, 1.2)	0.021	1.1 (1, 1.2)	0.119	1.1 (1, 1.1)	0.255	
SABA ¹⁾	432 (7.3%)	1,527 (5.6%)	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001	
LAMA ¹⁾	701 (11.9%)	2,661 (9.8%)	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.3)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	
SABA/SAMA ¹⁾	13 (0.2%)	56 (0.2%)	1 (0.5, 1.9)	0.987	1 (0.6, 1.9)	0.912	1 (0.5, 1.9)	0.939	
SAMA ¹⁾	34 (0.6%)	83 (0.3%)	1.8 (1.2, 2.7)	0.005	1.8 (1.2, 2.7)	0.006	1.6 (1, 2.4)	0.030	
LABA ¹⁾	73 (1.2%)	330 (1.2%)	1 (0.8, 1.3)	0.864	1 (0.8, 1.4)	0.713	1.1 (0.8, 1.4)	0.674	

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

Anti-cholinergics ²⁾									
Prescription days									
0	4,918 (83.4%)	23,437 (86.6%)	1	1	1	1	1	1	<.001
1-30	399 (6.8%)	1,444 (5.3%)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	<.001
>30	581 (9.9%)	2,192 (8.1%)	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (1.1, 1.4)	<.001
MPR ³⁾									
0	4,921 (83.4%)	23,453 (86.6%)	1	1	1	1	1	1	0.052
0< ≤0.25	166 (2.8%)	651 (2.4%)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	<.001
0.25< ≤0.5	364 (6.2%)	1,302 (4.8%)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	<.001
0.5< ≤0.75	223 (3.8%)	772 (2.9%)	1.4 (1.2, 1.7)	1.4 (1.2, 1.6)	1.4 (1.2, 1.6)	1.4 (1.2, 1.6)	1.4 (1.2, 1.6)	1.4 (1.2, 1.6)	<.001
0.75< ≤1	224 (3.8%)	895 (3.3%)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	0.018
LAMA									
Prescription days									
0	4,984 (84.5%)	23,649 (87.4%)	1	1	1	1	1	1	<.001
1-30	355 (6.0%)	1,293 (4.8%)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	<.001
>30	559 (9.5%)	2,131 (7.9%)	1.2 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.4)	<.001
MPR ³⁾									
0	4,987 (84.6%)	23,664 (87.4%)	1	1	1	1	1	1	0.042
0< ≤0.25	150 (2.5%)	580 (2.1%)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	<.001
0.25< ≤0.5	330 (5.6%)	1,195 (4.4%)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	<.001
0.5< ≤0.75	211 (3.6%)	750 (2.8%)	1.4 (1.2, 1.6)	1.4 (1.2, 1.6)	1.4 (1.2, 1.6)	1.4 (1.2, 1.6)	1.4 (1.2, 1.6)	1.4 (1.2, 1.6)	<.001
0.75< ≤1	220 (3.7%)	884 (3.3%)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	0.024

ICS, inhaled corticosteroid; LAMA, long-acting inhaled muscarinic antagonist; SABA short-acting inhaled β_2 -agonists; SAMA, short-acting inhaled muscarinic antagonist; MPR, medication possession ratio

Conditional logistic regression

* Medication for hemoptysis or branchial artery embolization

1) 30 days or longer within 90 days prior to index date

2) LAMA, SAMA, SABA/SAMA

3) MPR within 90 days

4) Adjusted for other inhaler medication

5) Adjusted for other inhaler medication and age, Charlson comorbidity index, diabetes, malignancy except lung cancer, chronic renal disease, heart disease, liver disease, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, anticoagulant, number of Anti-PLT, other immunosuppressives(including TNF- α), systemic-corticosteroids prescription days

표 4-32. 중증객혈 어부에 따른 하위그룹분석

	Hemoptysis (N=3,565)		Control (N=15,757)		Unadjusted		Adjusted ⁴⁾		Adjusted ⁵⁾	
	n	(%)	n	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ICS ¹⁾	57	(1.6%)	230	(1.5%)	1.1 (0.9, 1.6)	0.361	1.2 (0.9, 1.6)	0.231	1.2 (0.9, 1.6)	0.295
ICS/LABA ¹⁾	587	(16.5%)	2,263	(14.4%)	1.2 (1.1, 1.3)	<0.001	1.2 (1.1, 1.3)	0.004	1.1 (1, 1.3)	0.030
SABA ¹⁾	279	(7.8%)	929	(5.9%)	1.4 (1.2, 1.6)	<0.001	1.4 (1.2, 1.6)	<0.001	1.2 (1, 1.4)	0.011
LAMA ¹⁾	449	(12.6%)	1,618	(10.3%)	1.3 (1.1, 1.4)	<0.001	1.3 (1.1, 1.4)	<0.001	1.3 (1.1, 1.4)	<0.001
SABA/SAMA ¹⁾	10	(0.3%)	35	(0.2%)	1.2 (0.6, 2.4)	0.641	1.3 (0.6, 2.7)	0.470	1.3 (0.6, 2.8)	0.453
SAMA ¹⁾	29	(0.8%)	47	(0.3%)	2.6 (1.6, 4.2)	<0.001	2.6 (1.6, 4.3)	<0.001	2.2 (1.3, 3.6)	0.003
LABA ¹⁾	46	(1.3%)	181	(1.1%)	1.1 (0.8, 1.6)	0.453	1.2 (0.9, 1.7)	0.283	1.3 (0.9, 1.8)	0.181
Anti-cholinergics ²⁾										
Prescription days										
0	2,927	(82.1%)	13,518	(85.8%)	1		1		1	
1-30	259	(7.3%)	934	(5.9%)	1.3 (1.1, 1.5)	0.002	1.3 (1.1, 1.5)	0.002	1.2 (1, 1.4)	0.016
>30	379	(10.6%)	1,305	(8.3%)	1.4 (1.2, 1.6)	<0.001	1.3 (1.2, 1.5)	<0.001	1.4 (1.2, 1.6)	<0.001
MPR ³⁾										
0	2,929	(82.2%)	13,530	(85.9%)	1		1		1	
0< ≤0.25	116	(3.3%)	422	(2.7%)	1.3 (1, 1.6)	0.032	1.3 (1, 1.6)	0.034	1.2 (1, 1.6)	0.077
0.25< ≤0.5	226	(6.3%)	816	(5.2%)	1.3 (1.1, 1.5)	0.003	1.3 (1.1, 1.5)	0.005	1.2 (1, 1.5)	0.016
0.5< ≤0.75	155	(4.3%)	468	(3.0%)	1.6 (1.3, 1.9)	<0.001	1.5 (1.3, 1.9)	<0.001	1.5 (1.2, 1.9)	<0.001
0.75< ≤1	139	(3.9%)	521	(3.3%)	1.3 (1, 1.6)	0.017	1.2 (1, 1.5)	0.037	1.3 (1, 1.6)	0.016

LAMA		Hemoptysis (N=2,615)		Control (N=11,729)		Unadjusted		Adjusted ⁴⁾		Adjusted ⁵⁾	
Prescription days	n (%)	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value		
0	2,978 (83.5%)	13,656 (86.7%)	1	1.3 (1.1, 1.5)	0.007	1.3 (1.1, 1.5)	0.006	1.2 (1, 1.4)	0.027		
1-30	228 (6.4%)	830 (5.3%)	1	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001		
>30	359 (10.1%)	1,271 (8.1%)	1	1.3 (1.1, 1.5)	0.030	1.3 (1, 1.7)	0.032	1.3 (1, 1.7)	0.040		
MPR ³⁾											
0	2,980 (83.6%)	13,668 (86.7%)	1	1.2 (1, 1.4)	0.024	1.2 (1, 1.5)	0.019	1.2 (1, 1.4)	0.051		
0 < ≤0.25	105 (2.9%)	370 (2.3%)	1	1.5 (1.2, 1.8)	<.001	1.4 (1.2, 1.8)	<.001	1.4 (1.2, 1.8)	<.001		
0.25 < ≤0.5	201 (5.6%)	748 (4.7%)	1	1.3 (1, 1.5)	0.026	1.2 (1, 1.5)	0.050	1.3 (1, 1.6)	0.020		
0.5 < ≤0.75	142 (4.0%)	456 (2.9%)	1	1.3 (1, 1.5)	0.026	1.2 (1, 1.5)	0.050	1.3 (1, 1.6)	0.020		
0.75 < ≤1	137 (3.8%)	515 (3.3%)	1	1.3 (1, 1.5)	0.026	1.2 (1, 1.5)	0.050	1.3 (1, 1.6)	0.020		

(b) Non-severe hemoptysis*

Hemoptysis (N=2,615)		Control (N=11,729)		Unadjusted		Adjusted ⁴⁾		Adjusted ⁵⁾	
n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value		
ICS ¹⁾	33 (1.3%)	188 (1.6%)	0.8 (0.5, 1.1)	0.196	0.8 (0.5, 1.1)	0.181	0.7 (0.5, 1.1)	0.105	
ICS/LABA ¹⁾	379 (14.5%)	1,751 (14.9%)	1 (0.9, 1.1)	0.734	0.9 (0.8, 1.1)	0.374	0.9 (0.8, 1.1)	0.386	
SABA ¹⁾	166 (6.3%)	621 (5.3%)	1.2 (1, 1.5)	0.024	1.2 (1, 1.5)	0.026	1.3 (1, 1.5)	0.016	
LAMA ¹⁾	284 (10.9%)	1,079 (9.2%)	1.2 (1, 1.4)	0.019	1.2 (1, 1.4)	0.019	1.2 (1, 1.4)	0.023	
SABA/SAMA ¹⁾	4 (0.2%)	23 (0.2%)	0.7 (0.2, 2.1)	0.535	0.7 (0.2, 2.1)	0.527	0.6 (0.2, 2)	0.440	
SAMA ¹⁾	7 (0.3%)	37 (0.3%)	0.8 (0.4, 1.9)	0.615	0.8 (0.3, 1.8)	0.563	0.8 (0.4, 2)	0.680	
LABA ¹⁾	28 (1.1%)	157 (1.3%)	0.8 (0.5, 1.2)	0.267	0.8 (0.5, 1.2)	0.242	0.8 (0.5, 1.2)	0.212	
Anti-cholinergics ²⁾									
Prescription days									
0	2,226 (85.1%)	10,279 (87.6%)	1	1.4 (1.2, 1.7)	<.001	1.4 (1.2, 1.7)	<.001	1.4 (1.2, 1.8)	<.001
1-30	162 (6.2%)	536 (4.6%)	1	1.2 (1, 1.4)	0.094	1.2 (1, 1.4)	0.083	1.2 (1, 1.4)	0.076
>30	227 (8.7%)	914 (7.8%)	1	1.2 (1, 1.4)	0.094	1.2 (1, 1.4)	0.083	1.2 (1, 1.4)	0.076

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

MPR ³⁾	2,227 (85.2%)	10,283 (87.7%)	1	1	1	1
0	2,227 (85.2%)	10,283 (87.7%)	1	1	1	1
0 < ≤ 0.25	60 (2.3%)	239 (2.0%)	1.2 (0.9, 1.6)	1.2 (0.9, 1.6)	1.2 (0.9, 1.6)	0.222
0.25 < ≤ 0.5	157 (6.0%)	512 (4.4%)	1.4 (1.2, 1.7)	1.4 (1.2, 1.7)	1.4 (1.2, 1.7)	<.001
0.5 < ≤ 0.75	78 (3.0%)	312 (2.7%)	1.2 (0.9, 1.6)	1.2 (0.9, 1.6)	1.2 (0.9, 1.6)	0.154
0.75 < ≤ 1	93 (3.6%)	383 (3.3%)	1.1 (0.9, 1.4)	1.1 (0.9, 1.4)	1.1 (0.9, 1.4)	0.372
LAMA						
Prescription days						
0	2,245 (85.9%)	10,357 (88.3%)	1	1	1	1
1-30	146 (5.6%)	486 (4.1%)	1.4 (1.2, 1.7)	1.4 (1.2, 1.7)	1.4 (1.2, 1.8)	<.001
>30	224 (8.6%)	886 (7.6%)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	0.062
MPR ³⁾						
0	2,246 (85.9%)	10,360 (88.3%)	1	1	1	1
0 < ≤ 0.25	54 (2.1%)	219 (1.9%)	1.1 (0.8, 1.6)	1.1 (0.8, 1.6)	1.2 (0.9, 1.6)	0.277
0.25 < ≤ 0.5	146 (5.6%)	470 (4.0%)	1.4 (1.2, 1.8)	1.4 (1.2, 1.8)	1.4 (1.2, 1.8)	<.001
0.5 < ≤ 0.75	78 (3.0%)	302 (2.6%)	1.2 (1, 1.6)	1.2 (0.9, 1.6)	1.3 (1, 1.6)	0.099
0.75 < ≤ 1	91 (3.5%)	378 (3.2%)	1.1 (0.9, 1.4)	1.1 (0.9, 1.4)	1.1 (0.9, 1.4)	0.447

ICS, inhaled corticosteroid; LAMA, long-acting inhaled muscarinic antagonist; SABA short-acting inhaled β 2-agonists; SAMA, short-acting inhaled muscarinic antagonist; MPR, medication possession ratio

Conditional logistic regression

- * Hemoptysis with emergency room visit or admission
- 1) 30 days or longer within 90 days prior to index date
- 2) LAMA, SAMA, SABA/SAMA
- 3) MPR within 90 days

4) Adjusted for other inhaler medication

5) Adjusted for other inhaler medication and age, Charlson comorbidity index, diabetes, malignancy except lung cancer, chronic renal disease, heart disease, liver disease, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, anticoagulant, number of Anti-PLT, fibrinolytic agent, other immunosuppressives(including TNF-alpha), systemic-corticosteroids prescription days

표 4-33. 기관지색전술 시행여부에 따른 하위그룹분석

(a) Hemoptysis with branchial artery embolization

	Hemoptysis (N=495)		Control (N=1,983)		Unadjusted		Adjusted ⁴⁾		Adjusted ⁵⁾	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ICS ¹⁾	7 (1.4%)	17 (0.9%)	1.6 (0.7, 4.1)	0.282	1.8 (0.7, 4.4)	0.226	1.6 (0.6, 4.3)	0.308		
ICS/LABA ¹⁾	72 (14.5%)	243 (12.3%)	1.2 (0.9, 1.7)	0.221	1.2 (0.9, 1.6)	0.344	1.2 (0.9, 1.6)	0.296		
SABA ¹⁾	31 (6.3%)	114 (5.7%)	1 (0.7, 1.7)	0.841	1 (0.6, 1.6)	0.923	1 (0.6, 1.7)	0.892		
LAMA ¹⁾	79 (16.0%)	216 (10.9%)	1.7 (1.2, 2.3)	0.002	1.7 (1.2, 2.4)	0.001	1.7 (1.2, 2.4)	0.002		
SABA/SAMA ¹⁾	3 (0.6%)	4 (0.2%)	2.3 (0.5, 11.6)	0.295	3 (0.6, 15)	0.181	4.4 (0.8, 25.6)	0.097		
SAMA ¹⁾	7 (1.4%)	5 (0.3%)	4.8 (1.4, 15.8)	0.011	6 (1.8, 19.9)	0.003	5.3 (1.5, 18.5)	0.008		
LABA ¹⁾	2 (0.4%)	17 (0.9%)	0.5 (0.1, 2.3)	0.374	0.6 (0.1, 2.4)	0.433	0.6 (0.1, 2.8)	0.528		
Anti-cholinergics ²⁾										
Prescription days										
0	385 (77.8%)	1,685 (85.0%)	1		1		1			
1-30	39 (7.9%)	126 (6.4%)	1.4 (0.9, 2.1)	0.108	1.4 (0.9, 2.2)	0.101	1.3 (0.9, 2.1)	0.200		
>30	71 (14.3%)	172 (8.7%)	2 (1.4, 2.8)	<.001	1.9 (1.4, 2.7)	<.001	2 (1.4, 2.8)	<.001		
MPR ³⁾										
P value for Trend*										
0	385 (77.8%)	1,688 (85.1%)	1		1		1			
0 < ≤0.25	14 (2.8%)	61 (3.1%)	0.9 (0.4, 1.7)	0.676	0.9 (0.4, 1.7)	0.694	0.9 (0.5, 1.8)	0.757		
0.25 < ≤0.5	40 (8.1%)	101 (5.1%)	2 (1.3, 3)	0.002	2 (1.3, 3)	0.002	1.9 (1.2, 2.9)	0.004		
0.5 < ≤0.75	33 (6.7%)	66 (3.3%)	2.4 (1.5, 3.9)	<.001	2.4 (1.5, 3.9)	<.001	2.5 (1.5, 4.1)	<.001		
0.75 < ≤1	23 (4.6%)	67 (3.4%)	1.7 (1, 2.9)	0.049	1.7 (1, 2.8)	0.062	1.6 (0.9, 2.9)	0.086		

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

LAMA		Control (N=25,503)		Unadjusted		Adjusted ⁴⁾	
Prescription days	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	p-value
0	396 (80.0%)	1,702 (85.8%)	1	0.219	1	0.197	0.359
1-30	34 (6.9%)	113 (5.7%)	1.3 (0.9, 2)	0.001	1.3 (0.9, 2.1)	0.001	1.2 (0.8, 2)
>30	65 (13.1%)	168 (8.5%)	1.8 (1.2, 2.5)	<.001	1.8 (1.3, 2.6)	<.001	1.9 (1.3, 2.7)
MPR ⁵⁾							
P value for Trend*				<.001		<.001	<.001
0	396 (80.0%)	1,705 (86.0%)	1	0.997	1	0.973	0.943
0 < ≤ 0.25	14 (2.8%)	53 (2.7%)	1 (0.5, 2)	0.024	1 (0.5, 2)	0.017	1.7 (1, 2.6)
0.25 < ≤ 0.5	33 (6.7%)	93 (4.7%)	1.7 (1.1, 2.7)	0.003	2.2 (1.3, 3.6)	0.002	2.2 (1.3, 3.7)
0.5 < ≤ 0.75	30 (6.1%)	66 (3.3%)	2.1 (1.3, 3.4)	0.086	1.6 (1, 2.8)	0.076	1.6 (0.9, 2.8)
0.75 < ≤ 1	22 (4.4%)	66 (3.3%)	1.6 (0.9, 2.7)				

(b) Hemoptysis without branchial artery embolization

	Hemoptysis (N=5,685)		Control (N=25,503)		Unadjusted		Adjusted ⁴⁾	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	Adjusted ⁵⁾ OR (95% CI)	p-value
ICS ¹⁾	83 (1.5%)	401 (1.6%)	0.9 (0.7, 1.2)	0.665	1 (0.8, 1.2)	0.759	0.9 (0.7, 1.2)	0.542
ICS/LABA ¹⁾	894 (15.7%)	3,771 (14.8%)	1.1 (1, 1.2)	0.034	1.1 (1, 1.2)	0.161	1 (1, 1.1)	0.328
SABA ¹⁾	414 (7.3%)	1,436 (5.6%)	1.4 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.4)	<.001
LAMA ¹⁾	654 (11.5%)	2,481 (9.7%)	1.2 (1.1, 1.3)	<.001	1.2 (1.1, 1.3)	<.001	1.2 (1.1, 1.3)	<.001
SABA/SAMA ¹⁾	11 (0.2%)	54 (0.2%)	0.9 (0.5, 1.7)	0.699	0.9 (0.5, 1.8)	0.784	0.9 (0.4, 1.7)	0.687
SAMA ¹⁾	29 (0.5%)	79 (0.3%)	1.6 (1, 2.5)	0.037	1.6 (1, 2.4)	0.048	1.4 (0.9, 2.2)	0.153
LABA ¹⁾	72 (1.3%)	321 (1.3%)	1 (0.8, 1.3)	0.991	1 (0.8, 1.3)	0.842	1 (0.8, 1.3)	0.880
Anti-cholinergics ²⁾								
Prescription days								
0	4,768 (83.9%)	22,112 (86.7%)	1	<.001	1	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001
1-30	382 (6.7%)	1,344 (5.3%)	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001	1.3 (1.2, 1.5)	<.001
>30	535 (9.4%)	2,047 (8.0%)	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001

MPR ³⁾									
0	4,771 (83.9%)	22,125 (86.8%)	1	1	1	1.3 (1.1, 1.6)	0.011	1.3 (1.1, 1.6)	0.011
0 < ≤ 0.25	162 (2.8%)	600 (2.4%)	1.3 (1.1, 1.6)	1.3 (1.1, 1.6)	1.3 (1.1, 1.6)	0.011	1.3 (1.1, 1.6)	0.011	0.011
0.25 < ≤ 0.5	343 (6.0%)	1,227 (4.8%)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	<.001
0.5 < ≤ 0.75	200 (3.5%)	714 (2.8%)	1.3 (1.1, 1.6)	1.3 (1.1, 1.6)	1.3 (1.1, 1.6)	<.001	1.3 (1.1, 1.6)	<.001	0.001
0.75 < ≤ 1	209 (3.7%)	837 (3.3%)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	0.054	1.2 (1, 1.4)	0.077	0.040
LAMA									
Prescription days									
0	4,827 (84.9%)	22,311 (87.5%)	1	1	1	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.5)	<.001
1-30	340 (6.0%)	1,203 (4.7%)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	<.001
>30	518 (9.1%)	1,989 (7.8%)	1.2 (1.1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.3)	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	0.001	<.001
MPR ³⁾									
0	4,830 (85.0%)	22,323 (87.5%)	1	1	1	1.3 (1, 1.6)	0.019	1.3 (1, 1.6)	0.017
0 < ≤ 0.25	145 (2.6%)	536 (2.1%)	1.3 (1, 1.6)	1.3 (1, 1.5)	1.3 (1, 1.6)	0.019	1.3 (1, 1.5)	0.021	0.017
0.25 < ≤ 0.5	314 (5.5%)	1,125 (4.4%)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	<.001
0.5 < ≤ 0.75	190 (3.3%)	692 (2.7%)	1.3 (1.1, 1.6)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	0.002	1.3 (1.1, 1.5)	0.004	0.004
0.75 < ≤ 1	206 (3.6%)	827 (3.2%)	1.2 (1, 1.4)	1.1 (1, 1.3)	1.2 (1, 1.4)	0.069	1.1 (1, 1.3)	0.101	0.048

ICS, inhaled corticosteroid; LAMA, long-acting inhaled muscarinic antagonist; SABA short-acting inhaled β₂-agonists; SAMA, short-acting inhaled muscarinic antagonist; MPR, medication possession ratio

Conditional logistic regression

* Linear logit model: used each group median

1) 30 days or longer within 90 days prior to index date

2) LAMA, SAMA, SABA/SAMA

3) MPR within 90 days

4) Adjusted for other inhaler medication

5) Adjusted for other inhaler medication and age, Charlson comorbidity index, diabetes, malignancy except lung cancer, chronic renal disease, heart disease, liver disease, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, anticoagulant, number of Anti-PLT, fibrinolytic agent, other immunosuppressives(including TNF-alpha), systemic-corticosteroids prescription days

4.3. 흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생

4.3.1. 연구대상자 선정

건강보험 청구자료에서 2009년부터 2011년 사이의 임신부 1,306,281명 중 임신 1년 전 혹은 임신 후 4~12개월 사이에 고혈압 약물을 사용한 13,633명을 제외한 1,293,648명을 임신부 코호트로 선정하였다.

기저질환으로 고혈압을 가지고 있지 않은 임신부 중 임신 기간 동안 임신유도 고혈압(O11-O15)이 발생한 임신부는 43,908명(3.4%)이었으며, 연령(± 5 세), 임신 전 6개월 이내 30일 이상 ICS 약물 사용력, 임신기간과 임신전 1년 동안 천식, 당뇨를 매칭변수로 하여 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 임신유도 고혈압 환자 43,908명이 219,534명의 대조군과 매칭이 되었다(그림 4-11).

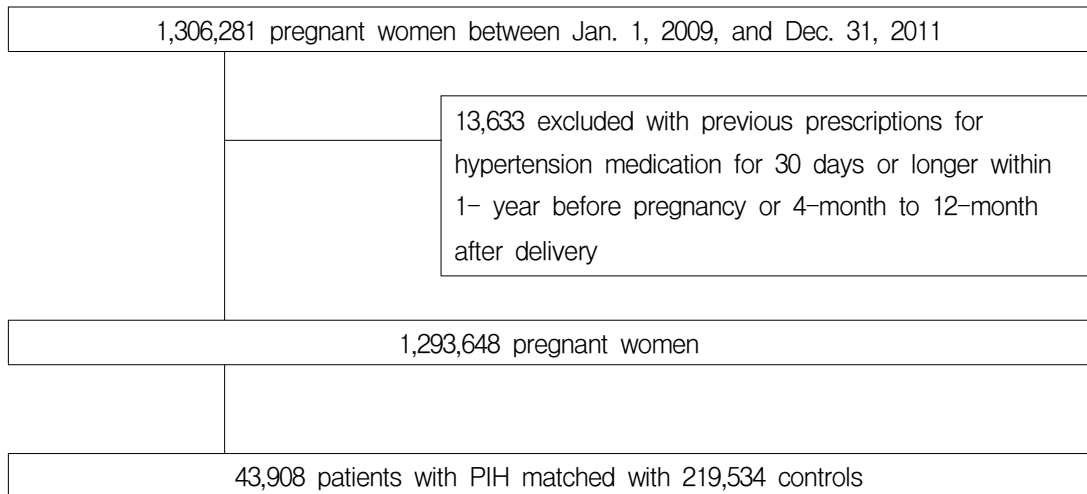


그림 4-13. 분석대상자 선정 흐름도

4.3.2. 연구대상자 기저특성

임신유도 고혈압 발생군과 대조군의 기저특성 중 매칭변수로 고려한 특성을 살펴보면, 임신유도 고혈압 발생군과 대조군에서 연령의 평균 30.72세와 30.76세였으며,

임신유도 고혈압 발생 군에서 임신 전 6개월 동안 흡입용 기관지 확장제 사용은 103명(0.23%), 대조군에서는 509명(0.23%)이었다. 임신유도 고혈압 발생 군에서 천식 환자는 3,361명(7.65%), 당뇨 환자는 13,598명(30.97%)이었으며, 대조군에서는 천식 환자는 16,802명(7.65%), 당뇨 환자는 67,984명(30.97%)이었다.

이전 임신에서 자간전증 과거력이 있는 환자는 임신유도 고혈압 발생군에서 898명(2.05%), 대조군 957명(0.44%)이었다. 임신기간과 더불어 임신 전 1년 동안의 기저 질환을 살펴본 결과, 만성신장병은 임신유도 고혈압 발생군에서 89명(0.20%), 대조군에서 265명(0.12%), 항지질항체증후군 혹은 유전된 혈전 기호증은 임신유도 고혈압 발생군에서 14명(0.03%), 대조군에서 22명(0.01%)로 임신유도 고혈압 발생군에서 다소 높았다. 원인불명의 태아발육 장애는 임신유도 고혈압 발생군에서 89명(0.20%), 대조군에서 138명(0.06%)으로 임신유도 고혈압 발생군에서 다소 높았다.

임신기간 동안 의료이용을 비교해 보면, 호흡기 전문과 평균 방문 횟수는 임신유도 고혈압 발생군에서 0.02회(SD=0.21), 대조군에서 0.01회(SD=0.18)로 통계적으로 유의한 차이가 나지만, 이를 범주화했을 경우 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 나지 않았다. 산부인과 평균 방문 횟수는 임신유도 고혈압 발생군에서 11.3회(SD=4.96), 대조군에서 10.68회(SD=5.31)로 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

표 4-34. 환자군과 대조군의 기저특성

	PIH (N=43,908)		Control (N=219,534)		P-value*
	n	(%)	n	(%)	
Age ¹⁾					
Mean±SD	30.72	±4.16	30.76	±4.14	Matched
Median(Q1, Q3)	30	(28,33)	31	(28,33)	
< 20	304	(0.69%)	1,770	(0.81%)	Matched
20-29	16,705	(38.05%)	80,240	(36.55%)	
30-39	25,802	(58.76%)	133,125	(60.64%)	
≥40	1,097	(2.50%)	4,399	(2.00%)	
ICS use within 6-months prior to pregnancy(≥30 days)	103	(0.23%)	509	(0.23%)	Matched
Preeclampsia in a previous pregnancy ²⁾	898	(2.05%)	957	(0.44%)	<.001
Asthma ³⁾	3,361	(7.65%)	16,802	(7.65%)	Matched
Chronic kidney disease ³⁾	89	(0.20%)	265	(0.12%)	<.001
Antiphospholipid antibody syndrome or inherited thrombophilia (D68.5,D68.6) ³⁾	14	(0.03%)	22	(0.01%)	0.001
Vascular or connective tissue disease (M05-M6,M32) ³⁾	341	(0.78%)	1,879	(0.86%)	0.097
Diabetes mellitus (pregestational and	13,598	(30.97%)	67,984	(30.97%)	Matched

	PIH (N=43,908)		Control (N=219,534)		P-value*
	n	(%)	n	(%)	
gestational) (E10-E14,O24) ³⁾					
Hydrops fetalis (P56,P83.2,O36.2) ³⁾	8	(0.02%)	82	(0.04%)	0.477
Unexplained fetal growth restriction (P05-08) ³⁾	89	(0.20%)	138	(0.06%)	<.001
Hydatidiform mole (Z35.1,D39.2,O01) ³⁾	141	(0.32%)	593	(0.27%)	0.064
Multiple gestation (O30-31,O84,Z37) ⁴⁾	1,168	(2.66%)	6,016	(2.74%)	0.346
Health care utilization ⁴⁾					
Visited respiratory specialist during pregnancy					
Mean±SD	0.02	±0.21	0.01	±0.18	<.001
Median(Q1, Q3)	0	(0,0)	0	(0,0)	
0	43,507	(99.09%)	217,641	(99.14%)	0.576
1	291	(0.66%)	1,374	(0.63%)	
≥ 2	110	(0.25%)	519	(0.24%)	
Visited gynaecologist specialist during pregnancy					
Mean±SD	11.31	±4.96	10.68	±5.31	<.001
Median(Q1, Q3)	10	(9,14)	10	(8,14)	
0	53	(0.12%)	1,228	(0.56%)	<.001
1-9	16,467	(37.50%)	91,139	(41.51%)	
10-14	17,749	(40.42%)	79,474	(36.20%)	
≥ 15	9,639	(21.95%)	47,693	(21.72%)	

*p-values were derived from independent t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables, respectively.

- 1) Age at delivery date
- 2) From cohort entry date
- 3) Within 88 weeks prior to delivery date
- 4) Within 40 weeks prior to delivery date

4.3.3. 연구대상자의 약물사용

임신유도 고혈압 발생군과 대조군의 임신기간 동안 index date 이전 180일 동안 병용약물의 사용을 살펴보면, 임신유도 고혈압 발생군에서는 ICS/LABA 사용이 69명(0.16%), ICS 사용이 18명(0.04%)이었으며, 대조군에서는 ICS/LABA 사용이 274명(0.12%), ICS 사용이 86명(0.04%)으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 임신유도 고혈압 발생군의 ICS 평균 누적 용량은 62.5mg(SD=1,678.0), 대조군에서는 43.4mg(SD=1,248.6)으로 임신유도 고혈압 발생군에서의 누적 용량이 더 많음을 알 수 있다. 임신유도 고혈압 발생군의 류코트리엔 길항제 사용은 7명(0.02%), 대조군 95명(0.04%)이었으며 전신스테로이드 사용은 84명(0.19%), 대조군은 324명

(0.15%)으로 통계적으로 유의한 차이가 나타났다.

임신 전 6개월 동안의 병용약물 사용을 살펴보면 흡입용 약제 사용은 임신유도 고혈압 발생군에서는 ICS/LABA 사용이 86명(0.20%), ICS 사용이 19명(0.04%)이었으며, 대조군에서는 ICS/LABA 사용이 422명(0.19%), ICS 사용이 77명(0.04%)으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 임신유도 고혈압 발생군의 ICS 평균 누적 용량은 4,638.6mg(SD=20,944.2), 대조군에서는 4,994.3mg(SD=228,636.1)으로 대조군에서 누적 용량이 더 높게 나타났다.

표 4-35. 환자군과 대조군의 병용약물 사용

	PIH (N=43,908)		Control (N=219,534)		P-value *
	n	(%)	n	(%)	
During pregnancy (within 180 days prior to event date)					
Inhaler medication uses ¹⁾					
Neither ICS nor LABA	43,821	(99.80%)	219,174	(99.84%)	0.226
ICS with LABA	69	(0.16%)	274	(0.12%)	
ICS without LABA	18	(0.04%)	86	(0.04%)	
ICS MPR ⁴⁾					
0	43,733	(99.60%)	218,610	(99.58%)	0.001
0 < ≤0.3	135	(0.31%)	814	(0.37%)	
> 0.3	40	(0.09%)	110	(0.05%)	
ICS cumulative dose ⁴⁾					
Mean ±SD	62.5	±1,678.0	43.4	±1,248.6	<.001
Median(Q1, Q3)	0	(0,0)	0	(0,0)	
0 dose	43,733	(99.60%)	218,610	(99.58%)	0.013
0 < <15,000	99	(0.23%)	628	(0.29%)	
≥15,000	76	(0.17%)	296	(0.13%)	
LTRA use ¹⁾	7	(0.02%)	95	(0.04%)	0.008
Systemic-corticosteroids use ²⁾	84	(0.19%)	324	(0.15%)	0.033
SABA Prescription ³⁾					
Mean ±SD	0.0	±0.1	0.0	±0.1	<.001
Median(Q1, Q3)	0	(0,0)	0	(0,0)	
0	43,831	(99.82%)	219,140	(99.82%)	0.362
1	60	(0.14%)	333	(0.15%)	
>1	17	(0.04%)	61	(0.03%)	
Before pregnancy (within 180 days prior to pregnancy)					

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

	PIH (N=43,908)		Control (N=219,534)		P-value *
	n	(%)	n	(%)	
Inhaler medication uses ⁵⁾					
Neither ICS nor LABA	43,803	(99.76%)	219,035	(99.77%)	0.705
ICS with LABA	86	(0.20%)	422	(0.19%)	
ICS without LABA	19	(0.04%)	77	(0.04%)	
ICS MPR ⁸⁾					
0	43,672	(99.46%)	218,293	(99.43%)	0.440
0 < ≤ 0.3	198	(0.45%)	1,004	(0.46%)	
> 0.3	38	(0.09%)	237	(0.11%)	
ICS cumulative dose ⁸⁾					
Mean ± SD	4,638.6	± 209,442.0	4,994.3	± 228,636.1	<.001
Median(Q1, Q3)	0	(0,0)	0	(0,0)	
0 dose	43,672	(99.46%)	218,293	(99.43%)	0.395
0 < < 15,000	143	(0.33%)	802	(0.37%)	
15,000 – < 30,000	93	(0.21%)	439	(0.20%)	
LTRA use ⁵⁾	44	(0.10%)	187	(0.09%)	0.331
Systemic-corticosteroids use ⁶⁾	52	(0.12%)	301	(0.14%)	0.329
SABA Prescription ⁷⁾					
Mean ± SD	0.3	± 14.7	0.2	± 16.8	<.001
Median(Q1, Q3)	0	(0,0)	0	(0,0)	
0	43,784	(99.72%)	218,968	(99.74%)	0.568
1	96	(0.22%)	450	(0.20%)	
> 1	28	(0.06%)	116	(0.05%)	

PIH, pregnancy induced hypertention; ICS, inhaled corticosteroid; LABA long-acting inhaled β 2 agonists; MPR, medication possession ratio; LTRA, leukotriene receptor antagonist; SABA, short-acting inhaled β 2-agonists

*p-values were derived from independent t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables, respectively.

1) Prescription for at least 30 days within 180 days prior to event date

2) 140mg or higher within 180 days prior to event date

3) Prescription days/30 days within 180 days prior to event date

4) Within 180 days prior to event date

5) Prescription for at least 30 days within 180 days before pregnancy

6) 140mg or higher within 180 days before pregnancy

7) Prescription days/30 days within 180 days before pregnancy

8) Within 180 days prior to before pregnancy

4.3.4. 흡입용 스테로이드에 따른 임신유도 고혈압 발생 위험

임신유도 고혈압 발생군과 대조군에서 index date 이전 180일 이내 흡입용 약제 사용 분포를 살펴보면, ICS/LABA, ICS 사용은 두 군에서 유사하였다. 단변량 분석 결과 ICS와 ICS/LABA를 전혀 사용하지 않는 군에 비해 ICS/LABA를 사용한 군과 ICS를 단독으로 사용한 군에서 임신유도 고혈압 발생은 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(0.97, 1.69), p-value=0.079), 1.1배(OR=1.1, 95% CI=(0.64, 1.77), p-value=0.810) 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하지 않았다.

병용 약물을 보정한 후 ICS/LABA를 사용한 군은 ICS와 LABA를 전혀 사용하지 않은 군에 비해 임신유도 고혈압 발생이 1.4배(OR=1.4, 95% CI=(1.05, 1.87), p-value=0.023) 높았으며, 병용 약물 뿐만 아니라 연령, 만성신장병, 항지질항체증후군 혹은 유전된 혈전 기호증, 태아수중, 원인불명의 태아발육 장애, 포상기태, 의료이용을 보정한 후 ICS/LABA를 사용한 군은 ICS와 LABA를 전혀 사용하지 않은 군에 비해 임신유도 고혈압 발생이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.0, 1.8), p-value=0.049) 높았다. 병용 약물, 기저특성, 과거 약물 사용을 보정한 후에는 ICS/LABA를 사용한 군과 ICS를 단독으로 사용한 군에서 임신유도 고혈압 발생은 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.0, 1.8), p-value=0.054), 1.1배(OR=1.1, 95% CI=(0.65, 1.85), p-value=0.733) 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하지 않았다.

임신유도 고혈압 발생군과 대조군에서 index date 이전 180일 이내 ICS 약물소지 비율에 따라 임신유도 고혈압 발생을 비교한 결과, 단변량 분석에서 ICS를 전혀 사용하지 않은 군에 비해 0 이상 0.3 미만인 경우 0.8배(OR=0.8, 95% CI=(0.69, 1), p-value=0.051), 0.3 보다 큰 경우 1.9배(OR=1.9, 95% CI=(1.3, 2.79), p-value=0.001)로 임신유도 고혈압 발생 위험이 높게 나타났다.

병용 약물을 보정한 후 ICS 약물소지비율이 0.3 보다 큰 군에서 임신유도 고혈압 발생이 2.2배(OR=2.2, 95% CI=(1.45, 3.29), p-value<0.001) 높았으며, 병용 약물 뿐만 아니라 연령, 만성신장병, 항지질항체증후군 혹은 유전된 혈전 기호증, 태아수중, 원인불명의 태아발육 장애, 포상기태, 의료이용을 보정한 후 ICS 약물소지비율이 0.3 보다 큰 군에서 임신유도 고혈압 발생이 2.1배(OR=2.1, 95% CI=(1.39, 3.22), p-value<0.001) 높았다. 병용 약물, 기저특성, 과거 약물 사용을 보정한 후 ICS 약물소지비율이 0.3 보다 큰 군에서 임신유도 고혈압 발생이 2.3배(OR=2.3, 95% CI=(1.5, 3.58), p-value<0.001) 높았다.

임신유도 고혈압 발생군과 대조군에서 index date 이전 180일 이내 ICS 누적용량에 따라 임신유도 고혈압 발생을 비교한 결과, 단변량 분석에서 ICS를 전혀 사용하지 않은 군에 비해 0~15,000mg인 경우 0.8배(OR=0.8, 95% CI=(0.64, 0.98), p-value=0.030), 15,000mg이상인 군에서 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1, 1.69)), p-value=0.053)로 임신유도 고혈압 발생 위험이 높게 나타났다.

병용 약물을 보정 한 후 ICS 누적용량이 0~15,000mg인 군에서 임신유도 고혈압 발생이 0.8배(OR=0.8, 95% CI=(0.64, 0.99), p-value=0.04), 15,000이상 군에서 1.4배(OR=1.4, 95% CI=(1.06, 1.85), p-value=0.016) 높았으며, 병용 약물뿐만 아니라 연령, 만성신장병, 항지질항체증후군 혹은 유전된 혈전 기호증, 태아수종, 원인불명의 태아 발육 장애, 포상기태, 의료이용을 보정한 후 ICS 누적용량이 0~15,000mg인 경우 0.8배(OR=0.8, 95% CI=(0.64, 0.99), p-value=0.037), 15,000mg이상인 군에서 1.4배(OR=1.4, 95% CI=(1.02, 1.81), p-value=0.034) 임신유도 고혈압 발생 위험이 높게 나타났다. 병용 약물, 기저특성, 과거 약물 사용을 보정한 후 ICS 누적용량이 0~15,000mg인 경우 임신유도 고혈압 발생이 0.8배(OR=0.8, 95% CI=(0.64, 0.99), p-value=0.042), 15,000mg이상인 군에서 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.01, 1.79), p-value=0.043)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

표 4-36. ICS 사용에 따른 임신유도고혈압 발생 위험

	PIH (N=43,908)		Control (N=219,534)		Unadjusted		Adjusted ³⁾		Adjusted ⁴⁾		Adjusted ⁵⁾	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p- value	OR (95% CI)	p- value	OR (95% CI)	p- value	OR (95% CI)	p- value
Inhaler medication uses ¹⁾												
Neither ICS nor LABA	43,821 (99.80%)	219,174 (99.84%)	1	1	1	0.079	1.4(1.05,1.87)	0.023	1.3(1,1.8)	0.049	1.3(1,1.8)	0.054
ICS with LABA	69 (0.16%)	274 (0.12%)	1.3(0.97,1.69)	1.1(0.64,1.77)	0.8(0.69,1)	0.051	0.9(0.70,1.03)	0.097	0.8(0.70,1.02)	0.084	0.9(0.7,1.03)	0.1
ICS without LABA	18 (0.04%)	86 (0.04%)	1.1(0.64,1.77)	1.1(0.64,1.77)	1.9(1.3,2.79)	0.001	2.2(1.45,3.29)	<.001	2.1(1.39,3.22)	<.001	2.3(1.5,3.58)	<.001
ICS MPR ²⁾												
0	43,733 (99.60%)	218,610 (99.58%)	1	1	1	0.030	0.8(0.64,0.98)	0.030	0.8(0.64,0.99)	0.037	0.8(0.64,0.99)	0.042
0< ≤0.3	135 (0.31%)	814 (0.37%)	0.8(0.69,1)	1.3(1.1,1.5)	1.3(1.1,1.5)	0.053	1.4(1.06,1.85)	0.016	1.4(1.02,1.81)	0.034	1.3(1.01,1.79)	0.043
> 0.3	40 (0.09%)	110 (0.05%)	1.9(1.3,2.79)	1.1(0.64,1.77)	1.9(1.3,2.79)	0.001	2.2(1.45,3.29)	<.001	2.1(1.39,3.22)	<.001	2.3(1.5,3.58)	<.001
ICS cumulative dose ²⁾												
0 dose	43,733 (99.60%)	218,610 (99.58%)	1	1	1	0.030	0.8(0.64,0.98)	0.030	0.8(0.64,0.99)	0.037	0.8(0.64,0.99)	0.042
0< <15,000	99 (0.23%)	628 (0.29%)	0.8(0.64,0.98)	1.3(1.1,1.5)	1.3(1.1,1.5)	0.053	1.4(1.06,1.85)	0.016	1.4(1.02,1.81)	0.034	1.3(1.01,1.79)	0.043
≥15,000	76 (0.17%)	296 (0.13%)	1.3(1.1,1.5)	1.1(0.64,1.77)	1.9(1.3,2.79)	0.001	2.2(1.45,3.29)	<.001	2.1(1.39,3.22)	<.001	2.3(1.5,3.58)	<.001

PIH, pregnancy induced hypertension; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting inhaled β_2 agonists; MPR, medication possession ratio; LTRA, leukotriene receptor antagonist; SABA, short-acting inhaled β_2 -agonists
 Conditional logistic regression
 1) 30 days or longer within 180 days prior to index date
 2) MPR within 180 days prior to index date
 3) Adjusted for LTRA, CCS, SABA
 4) Adjusted for LTRA, CCS, SABA, age, preeclampsia in a previous pregnancy, chronic renal disease, antiphospholipid antibody syndrome or inherited thrombophilia, vascular or connective tissue disease, diabetes mellitus, hydramnios, unexplained fetal growth restriction, hydatidiform mole, multiple pregnancy, health care utilization
 5) Adjusted for LTRA, CCS, SABA, LTRA history, SABA history, inhaler medication uses(ICS/LABA, ICS MPR, ICS cumulative dose) history, age, preeclampsia in a previous pregnancy, chronic renal disease, antiphospholipid antibody syndrome or inherited thrombophilia, vascular or connective tissue disease, diabetes mellitus, hydramnios, unexplained fetal growth restriction, hydatidiform mole, multiple pregnancy, health care utilization

4.4. 흡입용 약제 사용과 심혈관 질환 발생

4.4.1. 흡입용 약제 사용과 급성심근경색 발생

4.4.1.1. 연구대상자 선정

건강보험 청구자료에서 2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 흡입용 약제 (DPI 또는 MDI)를 30일 이상 사용한 환자는 1,036,119명이었다. 이들 중 약물 시작일 이전 1년간 흡입용 약제를 30일 이상 사용한 환자 222,891명, 약물 시작일 이전 1년간 심혈관 질환이 있는 환자 58,782명, 연령이 20세 미만이거나 연령미상인 환자 129,520명을 제외한 흡입용 약제 신환자는 최종 625,926명이었다.

흡입용 약제 신환자 중 약물 시작일 이후 급성심근경색이 발생한 환자는 12,110명 (1.9%)이었으며, 약물 시작일(± 15 일), 연령(± 5 세), 성별, index date 이전 1년 이내 고혈압(I10-I15), 당뇨(E10-E14), COPD(J41), 허혈성 심질환(I20, I25), 기타심장질환(류마티스 심질환, I00-I09), 심막, 심근, 심판막질환 및 부정맥(I30-I52) 유무, 찰슨 동반상병지수(0-1, 2-3, ≥ 4)를 매칭변수로 하여 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 12,110명 중 11,054명이 47,815명의 대조군과 매칭이 되었다(그림 4-12).

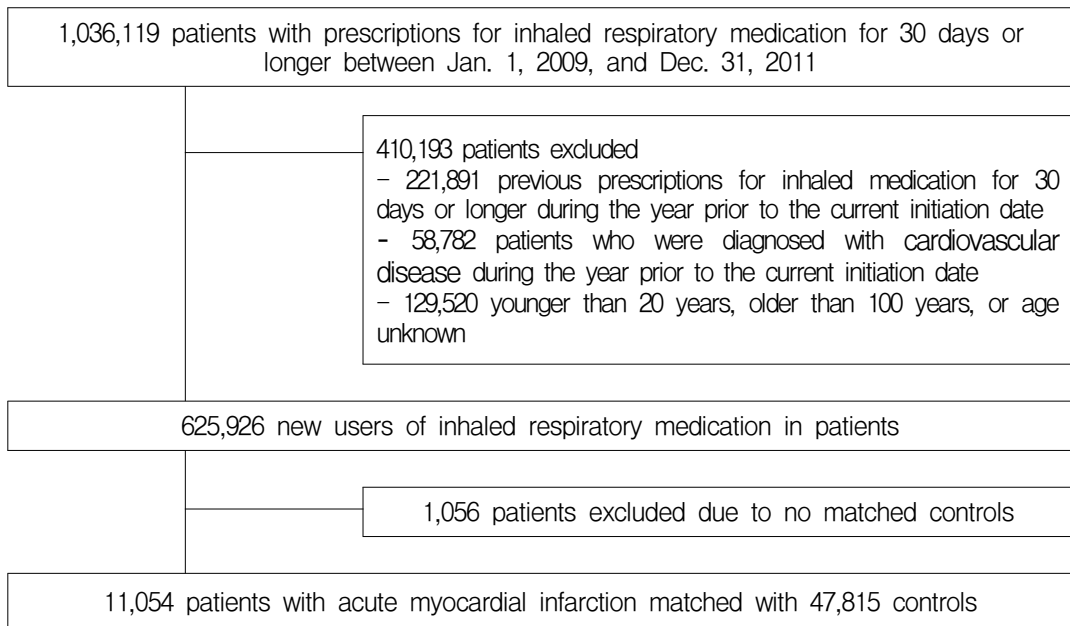


그림 4-14. 분석대상자 선정 흐름도

4.4.1.2. 연구대상자 기저특성

급성심근경색 발생군과 대조군의 기저특성 중 매칭변수로 고려한 특성을 살펴보면, 급성심근경색 발생군과 대조군에서 각각 남성은 5,928명(53.6%)과 25,288명(52.9%)이었으며, 연령의 평균은 67.8세와 67.5세였다. 급성심근경색 발생군과 대조군에서 COPD 환자는 각각 6,278명(56.8%)과 27,278명(57.0%)이었다.

동반상병으로 만성신장병을 가진 환자는 급성심근경색 발생군과 대조군에서 각각 1,174명(10.6%), 3,410명(7.1%)이었으며, 이상지질혈증을 가진 환자는 급성심근경색 발생군과 대조군에서 각각 2,573명(23.3%), 8,971명(18.8%)으로 전반적으로 급성심근경색 발생군에서 동반질환을 가진 환자의 비율이 높았다.

Index date 이전 90일 이내 30일 이상 사용하거나, 두 번 이상 처방받은 경우를 병용약물을 사용한 것으로 정의할 경우, 두 군에서 병용약물을 사용한 환자의 분포는 유사하였다.

Index date 이전 1년 이내 의료이용을 비교해 보면, 급성심근경색 발생군 환자의 평균 입원횟수는 1.3회(SD=2.3), 대조군 환자의 평균 입원횟수는 1.3회(SD=2.4)이었으며, 평균 외래 방문횟수는 급성심근경색 발생군에서 44.3회(SD=42.4), 대조군에서 44.4회(SD=38.7)이었다. 응급실 방문 횟수는 급성심근경색 발생군에서 평균 0.7회(SD=1.5), 대조군에서 평균 0.7회(SD=1.7)로 두 군의 의료이용이 비슷함을 알 수 있다.

표 4-37. 환자군과 대조군의 기저특성

	Acute myocardial infarction (N=11,054)		Control (N=47,815)		P-value*
	n	(%)	n	(%)	
Sex					
Male	5,928	(53.6%)	25,288	(52.9%)	Matched
Female	5,126	(46.4%)	22,527	(47.1%)	
Age ¹⁾					
Mean±SD	67.8	±12.1	67.5	±11.6	Matched
20-49	940	(8.5%)	3,813	(8.0%)	
50-59	1,474	(13.3%)	6,288	(13.2%)	
60-69	2,971	(26.9%)	13,753	(28.8%)	
70-79	4,017	(36.3%)	18,314	(38.3%)	
≥80	1,652	(14.9%)	5,647	(11.8%)	

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

	Acute myocardial infarction (N=11,054)		Control (N=47,815)		P-value*
	n	(%)	n	(%)	
COPD ²⁾	6,278	(56.8%)	27,278	(57.0%)	Matched
Respiratory disease ^{2),3)}					
TB-lung (B90)	403	(3.6%)	1,486	(3.1%)	0.008
Bronchiectasis (J47)	697	(6.3%)	2,892	(6.0%)	
Asthma (J45-46)	7,584	(68.6%)	33,393	(69.8%)	
Other respiratory disease	2,370	(21.4%)	10,044	(21.0%)	
Comorbidities ²⁾					
Chronic renal disease (N17-N19 or dialysis)	1,174	(10.6%)	3,410	(7.1%)	<.001
Dyslipidemia (E780, E789)	2,573	(23.3%)	8,971	(18.8%)	<.001
Concomitant medication ⁴⁾					
ACEI/ARB	3,567	(32.3%)	16,588	(34.7%)	<.001
Beta-blocker	1,848	(16.7%)	7,891	(16.5%)	0.584
Statin	2,190	(19.8%)	10,178	(21.3%)	0.001
Aspirin	2,665	(24.1%)	11,449	(23.9%)	0.715
Thiazide	2,092	(18.9%)	9,904	(20.7%)	<.001
CCB	3,394	(30.7%)	15,954	(33.4%)	<.001
Health care utilization ⁵⁾					
Number of hospitalization					
Mean±SD	1.3 ±2.3		1.3 ±2.4		0.062
Median(Q1, Q3)	0 (0,2)		0 (0,2)		
0	5,903	(53.4%)	23,991	(50.2%)	<.001
1	2,283	(20.7%)	10,485	(21.9%)	
≥ 2	2,868	(25.9%)	13,339	(27.9%)	
Number of outpatient visit					
Mean±SD	44.3 ±42.4		44.4 ±38.7		0.791
Median(Q1, Q3)	33 (18,56)		34 (20,56)		
< 15	2,029	(18.4%)	7,172	(15.0%)	<.001
15-30	3,132	(28.3%)	14,028	(29.3%)	
31-50	2,708	(24.5%)	12,424	(26.0%)	
> 50	3,185	(28.8%)	14,191	(29.7%)	
Number of ER visit					
Mean±SD	0.7 ±1.5		0.7 ±1.7		0.061
Median(Q1, Q3)	0 (0,1)		0 (0,1)		
0	7,147	(64.7%)	31,702	(66.3%)	0.001
≥ 1	3,907	(35.3%)	16,113	(33.7%)	

*p-values were derived from independent t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables, respectively.

1) Age at initiation date

2) During 1-year period before index date until index date

3) Respiratory disease priority : TB-lung > Bronchiectasis > asthma > other respiratory disease

4) Either more than 30 days or more than twice on prescription within 90 days prior to index date

5) Within 1-year prior to index date

4.4.1.3. 흡입용 약제에 따른 급성심근경색 발생 위험

급성심근경색 발생군과 대조군에서 index date 이전 90일 이내 흡입용 약제 사용 분포를 살펴보면, ICS, ICS/LABA, SABA/SAMA, SAMA 사용은 두 군에서 유사하였다. SABA는 급성심근경색 발생군에서 사용률이 다소 높았으며, 단변량 분석 결과 SABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 급성심근경색 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.3), p-value<0.001) 높았다. 그리고 LABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 급성심근경색 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.6), p-value=0.013) 높았으나, LAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 급성심근경색 발생 위험이 0.9배(OR=0.9, 95% CI=(0.8, 1), p-value=0.036)로 낮게 나타났다.

서로 다른 흡입용 약제를 보정한 후 흡입용 약제에 따른 급성심근경색 발생 위험은 SABA, LABA를 사용한 군에서 통계적으로 유의하게 높았으며, 보정된 오즈비는 단변량 분석 결과와 유사하였다.

흡입용 약제뿐만 아니라 연령, 호흡기질환, 동반질환(만성신장병, 이상지질혈증), 병용약물(ACEI/ARB, Beta-blocker, Statin, Aspirin, Thiazide, CCB), 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문횟수를 보정한 후, 흡입용 약제 사용에 따른 급성심근경색 발생을 살펴보면, SABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 급성심근경색 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.3), p-value<0.001) 높았으며, LABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 급성심근경색 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.6), p-value=0.011) 높았다.

다른 흡입용 약제, 연령, 호흡기질환, 동반질환, 병용약물, 의료이용 등을 보정한 후 LABA 약물소지비율에 따른 급성심근경색 발생 위험을 살펴보면, LABA를 사용하지 않은 군에 비해 LABA 약물소지비율이 0과 0.25 사이인 경우는 0.7배(OR=0.7, 95% CI=(0.5, 0.9), p-value=0.014), 0.25와 0.5 사이인 경우는 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1, 1.7), p-value=0.015)로 나타났다.

다른 흡입용 약제, 연령, 호흡기질환, 동반질환, 병용약물, 의료이용 등을 보정한 후 ICS, LABA, LAMA를 사용한 군을 대상으로 급성심근경색 발생 위험을 살펴보면, ICS, LABA, LAMA를 사용하지 않은 군에 비하여 LABA만 사용한 군에서 급성심근경색 발생 위험이 1.4배(OR=1.4, 95% CI=(1.1, 1.8), p-value=0.003) 높았다.

표 4-38. 흡입용 약제에 따른 급성심근경색 발생 위험

	Acute myocardial infarction (N=11,054)		Control (N=47,815)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n	(%)	n	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ICS ¹⁾	148	(1.3%)	714	(1.5%)	0.9 (0.7, 1.1)	0.213	0.9 (0.8, 1.1)	0.264	0.9 (0.8, 1.1)	0.303
ICS/LABA ¹⁾	1,375	(12.4%)	6,022	(12.6%)	1 (0.9, 1.1)	0.969	1 (0.9, 1.1)	0.820	1 (1, 1.1)	0.321
SABA ¹⁾	761	(6.9%)	2,832	(5.9%)	1.2 (1.1, 1.3)	<.001	1.2 (1.1, 1.3)	<.001	1.2 (1.1, 1.3)	<.001
LAMA ¹⁾	717	(6.5%)	3,443	(7.2%)	0.9 (0.8, 1)	0.036	0.9 (0.8, 1)	0.033	0.9 (0.8, 1)	0.066
SABA/SAMA ¹⁾	33	(0.3%)	141	(0.3%)	1.1 (0.7, 1.6)	0.655	1.1 (0.7, 1.6)	0.678	1.1 (0.8, 1.6)	0.637
SAMA ¹⁾	68	(0.6%)	277	(0.6%)	0.9 (0.7, 1.3)	0.875	1 (0.7, 1.3)	0.710	0.9 (0.7, 1.2)	0.662
LABA ¹⁾	118	(1.1%)	412	(0.9%)	1.3 (1.1, 1.6)	0.013	1.3 (1.1, 1.6)	0.012	1.3 (1.1, 1.6)	0.011
LABA MPR										
0	10,856	(98.2%)	46,958	(98.2%)	1	1	1	1	1	1
0< ≤0.25	61	(0.6%)	383	(0.8%)	0.7 (0.5, 0.9)	0.011	0.7 (0.5, 0.9)	0.011	0.7 (0.5, 0.9)	0.014
0.25< ≤0.5	106	(1.0%)	363	(0.8%)	1.3 (1, 1.6)	0.024	1.3 (1, 1.6)	0.022	1.3 (1.1, 1.7)	0.015
0.5< ≤0.75	23	(0.2%)	77	(0.2%)	1.4 (0.9, 2.2)	0.164	1.4 (0.9, 2.2)	0.173	1.4 (0.9, 2.2)	0.167
0.75< ≤1	8	(0.1%)	34	(0.1%)	1.1 (0.5, 2.4)	0.797	1.1 (0.5, 2.4)	0.830	1.1 (0.5, 2.4)	0.776
LABA Prescription days										
0	10,856	(98.2%)	46,955	(98.2%)	1	1	1	1	1	1
0< ≤30	147	(1.3%)	690	(1.4%)	0.9 (0.8, 1.1)	0.505	0.9 (0.8, 1.1)	0.522	1 (0.8, 1.2)	0.646
30< ≤90	51	(0.5%)	170	(0.4%)	1.4 (1, 1.9)	0.059	1.4 (1, 1.9)	0.066	1.4 (1, 1.9)	0.061

	Acute myocardial infarction (N=11,054)		Control (N=47,815)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n	(%)	n	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
None	8,995	(81.4%)	38,603	(80.7%)	1		1		1	
ICS only	125	(1.1%)	607	(1.3%)	0.9 (0.7, 1.1)	0.190	0.9 (0.7, 1.1)	0.222	0.9 (0.7, 1.1)	0.262
LABA only	106	(1.0%)	346	(0.7%)	1.4 (1.1, 1.7)	0.005	1.4 (1.1, 1.7)	0.004	1.4 (1.1, 1.8)	0.003
LAMA only	453	(4.1%)	2,186	(4.6%)	0.9 (0.8, 1)	0.076	0.9 (0.8, 1)	0.085	0.9 (0.8, 1)	0.144
ICS + LABA	1,111	(10.1%)	4,816	(10.1%)	1 (0.9, 1.1)	0.957	1 (0.9, 1.1)	0.954	1 (1, 1.1)	0.510
ICS + LAMA	9	(0.1%)	58	(0.1%)	0.7 (0.3, 1.4)	0.258	0.7 (0.3, 1.4)	0.257	0.7 (0.3, 1.4)	0.271
LABA + LAMA	4	(0.0%)	43	(0.1%)	0.4 (0.1, 1.1)	0.085	0.4 (0.1, 1.1)	0.085	0.4 (0.1, 1.2)	0.092
ICS + LABA + LAMA	251	(2.3%)	1,156	(2.4%)	1 (0.8, 1.1)	0.459	0.9 (0.8, 1.1)	0.399	1 (0.8, 1.1)	0.750

1) 30 days or longer within 90 days prior to index date

2) Adjusted for other inhaler medication

3) Adjusted for other inhaler medication and age, respiratory disease, chronic renal disease, dyslipidemia, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, concomitant medication of ACEI/ARB, beta-blocker, statin, aspirin, thiazide, CCB

4.4.1.4. 민감도 분석

급성심근경색의 초기증상이 흡입용 약제 사용에 영향을 주었을 경우 발생할 수 있는 protopathic bias를 피하기 위하여, index date 이전 1주 이내와 4주 이내의 흡입용 약제 사용을 무시하고 민감도 분석을 실시하였다.

Index date 이전 1주 이내 흡입용 약제 사용을 무시하고 흡입용 약제에 따른 급성심근경색 발생 위험을 분석한 결과, 흡입용 약제 및 연령, 호흡기질환, 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 SABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군의 급성심근경색 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았으며, 이는 index date 이전 1주 이내 흡입용 약제 사용을 모두 고려한 주분석 결과와 동일하였다. 그러나 LABA의 경우, LABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군의 급성심근경색 발생 위험이 1.2배 높게 추정되었으나 통계적으로 유의하지 않았으며, 이는 LABA를 사용한 군이 그렇지 않은 군에 비해 급성심근경색 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높았던 주분석 결과와는 달랐다.

Index date 이전 4주 이내 흡입용 약제 사용을 무시하고 흡입용 약제에 따른 급성심근경색 발생 위험을 분석한 결과, 흡입용 약제 및 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 SABA를 사용한 경우 급성심근경색 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.3), p-value=0.007) 높았으며, 이는 index date 이전 4주 이내 흡입용 약제 사용을 모두 고려한 주분석 결과와 동일하였다. LABA를 사용한 경우의 급성심근경색 발생 위험은 1.2배로 높게 추정된 반면 통계적으로 유의하지 않았으며, 이는 LABA를 사용한 군이 그렇지 않은 군에 비해 급성심근경색 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높았던 주분석 결과와는 달랐다.

표 4-39. 급성심근경색 발생 위험에 대한 민감도 분석

Acute myocardial infarction (N=11,054)		Control (N=47,815)		Unadjusted		Adjusted ¹⁾		Adjusted ²⁾	
n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value		
Use of inhalers till 1 weeks prior to index date									
ICS	134 (1.2%)	621 (1.3%)	0.9 (0.8, 1.1)	0.502	0.9 (0.8, 1.1)	0.557	1 (0.8, 1.2)	0.616	
ICS/LABA	1,222 (11.1%)	5,389 (11.3%)	1 (0.9, 1.1)	0.850	1 (0.9, 1.1)	0.983	1 (1, 1.1)	0.468	
SABA	664 (6.0%)	2,456 (5.1%)	1.2 (1.1, 1.3)	<.001	1.2 (1.1, 1.3)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	
LAMA	664 (6.0%)	3,166 (6.6%)	0.9 (0.8, 1)	0.092	0.9 (0.8, 1)	0.084	0.9 (0.9, 1)	0.134	
SABA/SAMA	31 (0.3%)	121 (0.3%)	1.2 (0.8, 1.8)	0.370	1.2 (0.8, 1.8)	0.377	1.2 (0.8, 1.8)	0.349	
SAMA	55 (0.5%)	240 (0.5%)	0.9 (0.7, 1.3)	0.643	0.9 (0.7, 1.2)	0.505	0.9 (0.7, 1.2)	0.429	
LABA	96 (0.9%)	363 (0.8%)	1.2 (1, 1.5)	0.104	1.2 (1, 1.5)	0.102	1.2 (1, 1.6)	0.078	
Use of inhalers till 4 weeks prior to index date									
ICS	89 (0.8%)	407 (0.9%)	1 (0.8, 1.2)	0.710	1 (0.8, 1.2)	0.704	1 (0.8, 1.2)	0.704	
ICS/LABA	848 (7.7%)	3,858 (8.1%)	1 (0.9, 1.1)	0.410	1 (0.9, 1.1)	0.435	1 (0.9, 1.1)	0.903	
SABA	422 (3.8%)	1,636 (3.4%)	1.1 (1, 1.3)	0.029	1.2 (1, 1.3)	0.021	1.2 (1.1, 1.3)	0.007	
LAMA	530 (4.8%)	2,503 (5.2%)	0.9 (0.9, 1)	0.249	0.9 (0.9, 1.1)	0.272	1 (0.9, 1.1)	0.361	
SABA/SAMA	20 (0.2%)	72 (0.2%)	1.3 (0.8, 2.2)	0.256	1.3 (0.8, 2.2)	0.271	1.3 (0.8, 2.2)	0.264	
SAMA	35 (0.3%)	172 (0.4%)	0.9 (0.6, 1.2)	0.382	0.8 (0.6, 1.2)	0.299	0.8 (0.6, 1.2)	0.255	
LABA	61 (0.6%)	249 (0.5%)	1.1 (0.8, 1.5)	0.433	1.1 (0.8, 1.5)	0.466	1.1 (0.8, 1.5)	0.454	

Conditional logistic regression

1) Adjusted for other inhaler medication

2) Adjusted for other inhaler medication and age, respiratory disease, chronic renal disease, dyslipidemia, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, concomitant medication of ACEI/ARB, beta-blocker, statin, aspirin, thiazide, COB

4.4.1.5. 하위그룹 분석

COPD의 유무에 따라 급성심근경색 발생위험이 달라지는지 파악하기 위하여 COPD가 있는 환자와 없는 환자로 분류하여 하위그룹분석을 실시하였다. COPD가 있는 환자의 경우, 흡입용 약제 및 연령, 호흡기질환, 동반질환, 의료이용, 병용 약물 사용 등을 공변량으로 보정한 후 급성심근경색 발생이 통계적으로 유의하게 증가하는 흡입용 약제는 SABA, LABA로 주분석의 결과와 유사하였으며, LABA를 단독으로 사용하였을 경우도 급성심근경색 발생 위험이 증가하는 것을 알 수 있었다. 한편, COPD가 없는 환자의 경우는 급성심근경색의 발생 위험이 통계적으로 유의하게 증가하는 흡입용 약제가 없었다.

표 4-40. COPD 유무에 따른 급성심근경색 발생 위험

(a) Acute myocardial infarction patient with COPD

	Acute myocardial infarction (N=6,278)		Control (N=27,278)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ICS ¹⁾	92 (1.5%)	402 (1.5%)	1 (0.8, 1.3)	0.959	1 (0.8, 1.3)	0.989	1 (0.8, 1.2)	0.766	1 (0.8, 1.2)	0.766
ICS/LABA ¹⁾	950 (15.1%)	4,137 (15.2%)	1 (0.9, 1.1)	0.757	1 (0.9, 1.1)	0.554	1 (0.9, 1.1)	0.883	1 (0.9, 1.1)	0.883
SABA ¹⁾	526 (8.4%)	1,928 (7.1%)	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001	1.2 (1.1, 1.4)	<.001
LAMA ¹⁾	706 (11.2%)	3,399 (12.5%)	0.9 (0.8, 1)	0.031	0.9 (0.8, 1)	0.027	0.9 (0.8, 1)	0.052	0.9 (0.8, 1)	0.052
SABA/SAMA ¹⁾	28 (0.4%)	122 (0.4%)	1.1 (0.7, 1.6)	0.754	1.1 (0.7, 1.6)	0.763	1.1 (0.7, 1.7)	0.665	1.1 (0.7, 1.7)	0.665
SAMA ¹⁾	52 (0.8%)	192 (0.7%)	1.1 (0.8, 1.6)	0.434	1.1 (0.8, 1.5)	0.619	1.1 (0.8, 1.5)	0.565	1.1 (0.8, 1.5)	0.565
LABA ¹⁾	79 (1.3%)	264 (1.0%)	1.4 (1.1, 1.8)	0.015	1.4 (1.1, 1.8)	0.015	1.3 (1, 1.7)	0.047	1.3 (1, 1.7)	0.047
LABA MPR										
0	6,145 (97.9%)	26,810 (98.3%)	1		1		1		1	
0 < ≤0.25	41 (0.7%)	176 (0.6%)	1 (0.7, 1.5)	0.859	1 (0.7, 1.5)	0.868	1 (0.7, 1.4)	0.884	1 (0.7, 1.4)	0.884
0.25 < ≤0.5	69 (1.1%)	214 (0.8%)	1.5 (1.1, 1.9)	0.008	1.5 (1.1, 1.9)	0.008	1.4 (1.1, 1.9)	0.017	1.4 (1.1, 1.9)	0.017
0.5 < ≤0.75	17 (0.3%)	56 (0.2%)	1.4 (0.8, 2.4)	0.218	1.4 (0.8, 2.4)	0.226	1.3 (0.8, 2.3)	0.324	1.3 (0.8, 2.3)	0.324
0.75 < ≤1	6 (0.1%)	22 (0.1%)	1.3 (0.5, 3.1)	0.633	1.2 (0.5, 3)	0.663	1.2 (0.5, 3)	0.713	1.2 (0.5, 3)	0.713
LABA prescription days										
0	6,145 (97.9%)	26,808 (98.3%)	1		1		1		1	
0 < ≤30	94 (1.5%)	347 (1.3%)	1.2 (1, 1.6)	0.095	1.2 (1, 1.6)	0.095	1.2 (0.9, 1.5)	0.185	1.2 (0.9, 1.5)	0.185
30 < ≤90	39 (0.6%)	123 (0.5%)	1.4 (1, 2.1)	0.060	1.4 (1, 2)	0.066	1.3 (0.9, 1.9)	0.132	1.3 (0.9, 1.9)	0.132

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

	4,739 (75.5%)	20,413 (74.8%)	1	1	1
None					
ICS only	71 (1.1%)	306 (1.1%)	1 (0.8, 1.3)	1 (0.8, 1.3)	1 (0.7, 1.3)
LABA only	70 (1.1%)	202 (0.7%)	1.6 (1.2, 2.1)	1.6 (1.2, 2.1)	1.5 (1.1, 2)
LAMA only	445 (7.1%)	2,156 (7.9%)	0.9 (0.8, 1)	0.9 (0.8, 1)	0.9 (0.8, 1)
ICS + LABA	692 (11.0%)	2,958 (10.8%)	1 (0.9, 1.1)	1 (0.9, 1.1)	1 (0.9, 1.1)
ICS + LAMA	9 (0.1%)	57 (0.2%)	0.7 (0.3, 1.4)	0.7 (0.3, 1.4)	0.7 (0.3, 1.4)
LABA + LAMA	3 (0.0%)	43 (0.2%)	0.3 (0.1, 1)	0.3 (0.1, 1)	0.3 (0.1, 0.9)
ICS + LABA + LAMA	249 (4.0%)	1,143 (4.2%)	1 (0.8, 1.1)	1 (0.8, 1.1)	0.9 (0.8, 1.1)

(b) Acute myocardial infarction patient without COPD

	Acute myocardial infarction (N=4,776)		Control (N=20,537)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ICS ¹⁾	56 (1.2%)	312 (1.5%)	0.8 (0.6, 1)	0.064	0.8 (0.6, 1)	0.069	0.8 (0.6, 1.1)	0.230	0.8 (0.6, 1.1)	0.230
ICS/LABA ¹⁾	425 (8.9%)	1,885 (9.2%)	1 (0.9, 1.1)	0.595	1 (0.8, 1.1)	0.475	1.1 (0.9, 1.2)	0.350	1.1 (0.9, 1.2)	0.350
SABA ¹⁾	235 (4.9%)	904 (4.4%)	1.1 (0.9, 1.3)	0.405	1.1 (0.9, 1.3)	0.442	1.1 (1, 1.3)	0.158	1.1 (1, 1.3)	0.158
LAMA ¹⁾	11 (0.2%)	44 (0.2%)	1.1 (0.6, 2.2)	0.748	1.1 (0.6, 2.2)	0.791	1.2 (0.6, 2.4)	0.583	1.2 (0.6, 2.4)	0.583
SABA/SAMA ¹⁾	5 (0.1%)	19 (0.1%)	1.2 (0.5, 3.3)	0.702	1.2 (0.4, 3.2)	0.732	1.2 (0.4, 3.2)	0.766	1.2 (0.4, 3.2)	0.766
SAMA ¹⁾	16 (0.3%)	85 (0.4%)	0.7 (0.4, 1.2)	0.140	0.7 (0.4, 1.2)	0.138	0.6 (0.4, 1.1)	0.123	0.6 (0.4, 1.1)	0.123
LABA ¹⁾	39 (0.8%)	148 (0.7%)	1.2 (0.8, 1.7)	0.379	1.2 (0.8, 1.7)	0.431	1.3 (0.9, 1.9)	0.153	1.3 (0.9, 1.9)	0.153
LABA MPR										
0	4,711 (98.6%)	20,148 (98.1%)	1		1		1		1	
0< ≤0.25	20 (0.4%)	207 (1.0%)	0.4 (0.3, 0.7)	<.001	0.4 (0.3, 0.7)	<.001	0.5 (0.3, 0.7)	0.001	0.5 (0.3, 0.7)	0.001
0.25< ≤0.5	37 (0.8%)	149 (0.7%)	1.1 (0.7, 1.5)	0.754	1 (0.7, 1.5)	0.825	1.2 (0.8, 1.7)	0.462	1.2 (0.8, 1.7)	0.462
0.5< ≤0.75	6 (0.1%)	21 (0.1%)	1.4 (0.5, 3.4)	0.520	1.3 (0.5, 3.3)	0.548	1.6 (0.6, 3.9)	0.351	1.6 (0.6, 3.9)	0.351
0.75< ≤1	2 (0.0%)	12 (0.1%)	0.8 (0.2, 3.7)	0.811	0.8 (0.2, 3.7)	0.800	1 (0.2, 4.4)	0.986	1 (0.2, 4.4)	0.986

LABA prescription days		0		1		1		1	
0	4,711 (98.6%)	20,147 (98.1%)	1	0.007	0.7 (0.5, 0.9)	0.005	0.7 (0.5, 1)	0.028	0.7 (0.5, 1)
0 < ≤30	53 (1.1%)	343 (1.7%)	0.7 (0.5, 0.9)	0.007	0.7 (0.5, 0.9)	0.005	0.7 (0.5, 1)	0.028	0.7 (0.5, 1)
30 < ≤90	12 (0.3%)	47 (0.2%)	1.2 (0.6, 2.3)	0.593	1.2 (0.6, 2.2)	0.629	1.4 (0.7, 2.6)	0.332	1.4 (0.7, 2.6)
None	4,256 (89.1%)	18,190 (88.6%)	1	0.057	0.8 (0.6, 1)	0.067	0.8 (0.6, 1.1)	0.235	0.8 (0.6, 1.1)
ICS only	54 (1.1%)	301 (1.5%)	0.8 (0.6, 1)	0.057	0.8 (0.6, 1)	0.067	0.8 (0.6, 1.1)	0.235	0.8 (0.6, 1.1)
LABA only	36 (0.8%)	144 (0.7%)	1.1 (0.8, 1.6)	0.652	1.1 (0.8, 1.6)	0.634	1.2 (0.9, 1.8)	0.260	1.2 (0.9, 1.8)
LAMA only	8 (0.2%)	30 (0.1%)	1.2 (0.5, 2.6)	0.699	1.2 (0.5, 2.6)	0.712	1.3 (0.6, 3)	0.474	1.3 (0.6, 3)
ICS + LABA	419 (8.8%)	1,858 (9.0%)	1 (0.9, 1.1)	0.492	1 (0.8, 1.1)	0.473	1.1 (0.9, 1.2)	0.335	1.1 (0.9, 1.2)
ICS + LAMA	0 (0.0%)	1 (0.0%)							
LABA + LAMA	1 (0.0%)	0 (0.0%)							
ICS + LABA + LAMA	2 (0.0%)	13 (0.1%)	0.6 (0.1, 2.9)	0.562	0.6 (0.1, 2.9)	0.542	0.6 (0.1, 3.1)	0.581	0.6 (0.1, 3.1)

Conditional logistic regression

1) 30 days or longer within 90 days prior to index date

2) Adjusted for other inhaler medication

3) Adjusted for other inhaler medication and age, respiratory disease, chronic renal disease, dyslipidemia, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, concomitant medication of ACEI/ARB, beta-blocker, statin, aspirin, thiazide, CCB

4.4.2. 흡입용 약제 사용과 부정맥 발생

4.4.2.1. 연구대상자 선정

건강보험 청구자료에서 2011년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 흡입용 약제 (DPI 또는 MDI)를 30일 이상 사용한 환자는 545,508명이었다. 이들 중 약물 시작일 이전 1년간 흡입용 약제를 30일 이상 사용한 환자 248,344명, 약물 시작일 이전 1년간 심혈관 질환이 있는 환자 21,360명, 연령이 20세 미만이거나 연령미상인 환자 49,216명을 제외한 흡입용 약제 신환자는 최종 226,588명이었다.

흡입용 약제 신환자 중 약물 시작일 이후 부정맥이 발생한 환자는 4,918명(2.2%)이었으며, 약물 시작일(± 15 일), 연령(± 5 세), 성별, index date 이전 1년 이내 고혈압 (I10-I15), 당뇨(E10-E14), COPD(J41), 허혈성 심질환(I20, I25), 기타심장질환(류마티스 심질환, I00-I09), 심막, 심근, 심판막질환 및 부정맥 유무(I30-I52), 찰슨 동반상병지수(0-1, 2-3, ≥ 4)를 매칭변수로 하여 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 4,918명 중 3,312명이 9,732명의 대조군과 매칭이 되었다(그림 4-13).

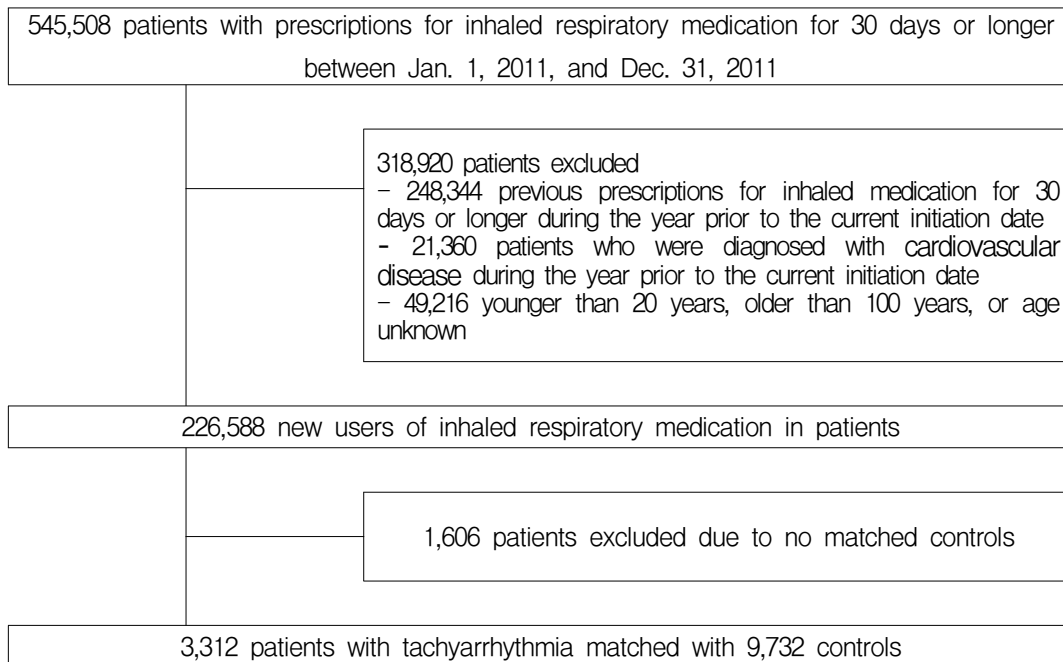


그림 4-15. 분석대상자 선정 흐름도

4.4.2.2. 연구대상자 기저특성

부정맥 발생군과 대조군의 기저특성 중 매칭변수로 고려한 특성을 살펴보면, 부정맥 발생군과 대조군에서 각각 남성은 1,570명(47.4%)과 4,266명(43.8%)이었으며, 연령의 평균은 68.8세와 69.8세였다. 부정맥 발생군과 대조군에서 COPD 환자는 각각 1,860명(56.2%)과 5,787명(59.5%)이었다.

동반상병으로 만성신장병을 가진 환자는 부정맥 발생군과 대조군에서 각각 304명(9.2%), 887명(9.1%)이었으며, 이상지질혈증을 가진 환자는 부정맥 발생군과 대조군에서 각각 633명(19.1%), 1,931명(19.8%)이었다.

Index date 이전 90일 이내 30일 이상 사용하거나, 두 번 이상 처방받은 경우를 병용약물을 사용한 것으로 정의할 경우, 두 군에서 병용약물을 사용한 환자의 분포는 유사하였다.

Index date 이전 1년 이내 의료이용을 비교해 보면, 부정맥 발생군 환자의 평균 입원횟수는 1.4회(SD=2.4), 대조군 환자의 평균 입원횟수는 1.6회(SD=2.4)이었으며, 평균 외래 방문횟수는 부정맥 발생군에서 44.9회(SD=38.3), 대조군에서 44.6회(SD=38.4)였다. 응급실 방문 횟수는 부정맥 발생군에서 평균 0.8회(SD=2.3), 대조군에서 평균 0.9회(SD=3.5)로 두 군의 의료이용이 비슷함을 알 수 있다.

표 4-41. 환자군과 대조군의 기저특성

	Tachyarrhythmia (N=3,312)		Control (N=9,732)		P-value*
	n	(%)	n	(%)	
Sex					
Male	1,570	(47.4%)	4,266	(43.8%)	Matched
Female	1,742	(52.6%)	5,466	(56.2%)	
Age ¹⁾					
Mean±SD	68.8	±12.5	69.8	±11.5	Matched
20-49	264	(8.0%)	566	(5.8%)	
50-59	390	(11.8%)	978	(10.0%)	
60-69	767	(23.2%)	2,372	(24.4%)	
70-79	1,316	(39.7%)	4,081	(41.9%)	
≥80	575	(17.4%)	1,735	(17.8%)	
COPD ²⁾	1,860	(56.2%)	5,787	(59.5%)	Matched
Respiratory disease ^{2),3)}					
TB-lung (B90)	161	(4.9%)	336	(3.5%)	<.001
Bronchiectasis (J47)	205	(6.2%)	669	(6.9%)	
Asthma (J45-46)	2,515	(75.9%)	7,274	(74.7%)	
Other respiratory disease	431	(13.0%)	1,453	(14.9%)	

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

	Tachyarrhythmia (N=3,312)		Control (N=9,732)		P-value*
	n	(%)	n	(%)	
Comorbidities ²⁾					
Chronic renal disease (N17-N19 or dialysis)	304	(9.2%)	887	(9.1%)	0.911
Dyslipidemia (E780, E789)	633	(19.1%)	1,931	(19.8%)	0.362
Concomitant medication ⁴⁾					
ACEI/ARB	1,053	(31.8%)	3,662	(37.6%)	<.001
Beta-blocker	623	(18.8%)	2,146	(22.1%)	<.001
Statin	592	(17.9%)	2,137	(22.0%)	<.001
Aspirin	755	(22.8%)	2,423	(24.9%)	0.015
Thiazide	613	(18.5%)	2,087	(21.4%)	0.000
CCB	992	(30.0%)	2,766	(28.4%)	0.093
Beta-agonists	205	(6.2%)	513	(5.3%)	0.045
Methylxanthines	906	(27.4%)	2,455	(25.2%)	0.016
Anti-arrhythmic drugs	45	(1.4%)	88	(0.9%)	0.025
Inotropics(digitalis & anti-HF drugs)	255	(7.7%)	691	(7.1%)	0.251
Health care utilization ⁵⁾					
Number of hospitalization					
Mean±SD	1.4	±2.4	1.6	±2.4	<.001
Median(Q1, Q3)	1	(0,2)	1	(0,2)	
0	1,645	(49.7%)	3,892	(40.0%)	<.001
1	731	(22.1%)	2,391	(24.6%)	
≥ 2	936	(28.3%)	3,449	(35.4%)	
Number of outpatient visit					
Mean±SD	44.9	±38.3	44.6	±38.4	0.750
Median(Q1, Q3)	34	(20,57)	34	(20,57)	
< 15	518	(15.6%)	1,529	(15.7%)	0.800
15-30	945	(28.5%)	2,779	(28.6%)	
31-50	819	(24.7%)	2,475	(25.4%)	
> 50	1,030	(31.1%)	2,949	(30.3%)	
Number of ER visit					
Mean±SD	0.8	±2.3	0.9	±3.5	0.008
Median(Q1, Q3)	0	(0,1)	0	(0,1)	
0	2,123	(64.1%)	5,590	(57.4%)	<.001
≥ 1	1,189	(35.9%)	4,142	(42.6%)	

*p-values were derived from independent t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables, respectively.

1) Age at initiation date

2) During 1-year period before index date until index date

3) Respiratory disease priority : TB-lung > Bronchiectasis > asthma > other respiratory disease

4) Either more than 30 days or more than twice on prescription within 90 days prior to index date

5) Within 1-year prior to index date

4.4.2.3. 흡입용 약제에 따른 부정맥 발생 위험

부정맥 발생군과 대조군에서 index date 이전 90일 이내 ICS/LABA, SABA, LAMA 흡입용 약제 사용 분포를 살펴보면, ICS와 LABA를 사용한 경우가 부정맥 발생군에서 다소 많았으며, 단변량 분석 결과 ICS와 LABA를 전혀 사용하지 않은 군에 비해 ICS만 단독으로 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value=0.003) 높았고, LAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.5), p-value=0.003) 높았다.

서로 다른 흡입용 약제를 보정한 후에도 흡입용 약제에 따른 부정맥 발생 위험은 ICS와 LABA를 같이 사용한 군과 LAMA를 사용한 군에서 통계적으로 유의하게 높았으며, 보정된 오즈비는 단변량 분석 결과와 유사하였다.

흡입용 약제뿐만 아니라 연령, 호흡기질환, 동반질환(만성신장병, 이상지질혈증), 병용약물(ACEI/ARB, Beta-blocker, Statin, Aspirin, Thiazide, CCB, Beta-agonists, methylxanthines, Anti-arrhythmic drugs, Inotropics(digitalis & anti-HF drugs)), 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문횟수를 보정한 후, 흡입용 약제 사용에 따른 부정맥 발생을 살펴보면, ICS와 LABA를 전혀 사용하지 않은 군에 비해 ICS/LABA를 같이 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1, 1.3), p-value=0.017) 높았고, LAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.5), p-value=0.008) 높았다.

LAMA 사용군을 흡입기 종류에 따라 분류하여 분석해 본 결과, 흡입용 약제, 연령, 호흡기질환, 동반질환, 병용약물, 의료이용 등을 보정한 후 LAMA를 사용하지 않은 군에 비하여 LAMA DPI 사용군의 경우 부정맥 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.5), p-value=0.01) 높게 나타났으며, ICS와 LABA를 전혀 사용하지 않은 군에 비해 seretide 사용군에서 부정맥 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1, 1.3), p-value=0.042) 높게 나타났다.

ICS, LABA, LAMA를 사용한 군을 대상으로 부정맥 발생 위험을 살펴본 결과, 흡입용 약제, 연령, 호흡기질환, 동반질환, 병용약물, 의료이용 등을 보정한 후 ICS, LABA, LAMA를 사용하지 않은 군에 비하여 LAMA만 사용한 군의 경우 부정맥 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1, 1.6), p-value=0.034), ICS와 LABA를 같이 사용한 군의 경우 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1, 1.4), p-value=0.017), ICS와 LABA, LAMA를 같이 사용한 군의 경우 1.5배(OR=1.5, 95% CI=(1.1, 2), p-value=0.005) 높았다.

표 4-42. 흡입용 약제에 따른 부정맥 발생 위험

	Tachyarrhythmia (N=3,312)		Control (N=9,732)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n	(%)	n	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	2,647	(79.9%)	8,017	(82.4%)	1		1		1	
ICS without LABA	59	(1.8%)	144	(1.5%)	1.2 (0.9, 1.7)	0.269	1.2 (0.9, 1.7)	0.253	1.2 (0.9, 1.7)	0.308
ICS with LABA	562	(17.0%)	1,475	(15.2%)	1.2 (1.1, 1.4)	0.003	1.2 (1.1, 1.3)	0.006	1.2 (1, 1.3)	0.017
LABA	44	(1.3%)	96	(1.0%)	1.3 (0.9, 2)	0.131	1.4 (0.9, 2)	0.117	1.3 (0.9, 1.9)	0.221
SABA	315	(9.5%)	822	(8.4%)	1.1 (0.9, 1.3)	0.262	1.1 (1, 1.3)	0.208	1.1 (0.9, 1.3)	0.264
LAMA	241	(7.3%)	629	(6.5%)	1.3 (1.1, 1.5)	0.003	1.3 (1.1, 1.5)	0.006	1.3 (1.1, 1.5)	0.008
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	2,647	(79.9%)	8,017	(82.4%)	1		1		1	
ICS without LABA	59	(1.8%)	144	(1.5%)	1.2 (0.9, 1.7)	0.269	1.2 (0.9, 1.7)	0.252	1.2 (0.9, 1.7)	0.307
ICS with LABA	562	(17.0%)	1,475	(15.2%)	1.2 (1.1, 1.4)	0.003	1.2 (1.1, 1.3)	0.006	1.2 (1, 1.3)	0.017
LABA	44	(1.3%)	96	(1.0%)	1.3 (0.9, 2)	0.131	1.4 (0.9, 2)	0.117	1.3 (0.9, 1.9)	0.219
SABA	315	(9.5%)	822	(8.4%)	1.1 (0.9, 1.3)	0.262	1.1 (1, 1.3)	0.210	1.1 (0.9, 1.3)	0.265
LAMA										
None	3,071	(92.7%)	9,103	(93.5%)	1		1		1	
SMI(soft mist inhaler)	28	(0.8%)	69	(0.7%)	1.3 (0.8, 2)	0.302	1.2 (0.8, 2)	0.369	1.2 (0.8, 1.9)	0.435
DPI	212	(6.4%)	559	(5.7%)	1.3 (1.1, 1.6)	0.004	1.3 (1.1, 1.5)	0.009	1.3 (1.1, 1.5)	0.01
Both	1	(0.0%)	1	(0.0%)	2.2 (0.1, 44.9)	0.599	2.2 (0.1, 42.8)	0.611	1.9 (0.1, 37.8)	0.686
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	2,647	(79.9%)	8,017	(82.4%)	1		1		1	
ICS without LABA	59	(1.8%)	144	(1.5%)	1.2 (0.9, 1.7)	0.266	1.2 (0.9, 1.7)	0.249	1.2 (0.9, 1.7)	0.305
ICS with LABA										
Both	2	(0.1%)	10	(0.1%)	0.6 (0.1, 2.8)	0.497	0.5 (0.1, 2.6)	0.448	0.7 (0.2, 3.4)	0.664
Seretide	455	(13.7%)	1,210	(12.4%)	1.2 (1, 1.4)	0.011	1.2 (1, 1.3)	0.019	1.2 (1, 1.3)	0.042
Symbicort	105	(3.2%)	254	(2.6%)	1.3 (1, 1.7)	0.035	1.3 (1, 1.6)	0.046	1.3 (1, 1.6)	0.068
Other	0	(0.0%)	1	(0.0%)						

	Tachyarrhythmia (N=3,312)		Control (N=9,732)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n	(%)	n	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
LABA										
Both	0	(0.0%)	0	(0.0%)						
Salmeterol	0	(0.0%)	1	(0.0%)						
Formoterol	44	(1.3%)	94	(1.0%)	1.4 (0.9, 2)	0.118	1.4 (0.9, 2)	0.105	1.3 (0.9, 1.9)	0.203
Other	0	(0.0%)	1	(0.0%)						
SABA	315	(9.5%)	822	(8.4%)	1.1 (0.9, 1.3)	0.262	1.1 (1, 1.3)	0.187	1.1 (0.9, 1.3)	0.245
LAMA	241	(7.3%)	629	(6.5%)	1.3 (1.1, 1.5)	0.003	1.3 (1.1, 1.5)	0.006	1.3 (1.1, 1.5)	0.009
ICS ¹⁾	62	(1.9%)	162	(1.7%)	1.1 (0.8, 1.4)	0.733	1.1 (0.8, 1.5)	0.483	1.1 (0.8, 1.5)	0.59
ICS/LABA ¹⁾	562	(17.0%)	1,475	(15.2%)	1.2 (1.1, 1.3)	0.007	1.2 (1, 1.3)	0.008	1.2 (1, 1.3)	0.019
SABA ¹⁾	315	(9.5%)	822	(8.4%)	1.1 (0.9, 1.3)	0.262	1.1 (1, 1.3)	0.214	1.1 (0.9, 1.3)	0.270
LAMA ¹⁾	241	(7.3%)	629	(6.5%)	1.3 (1.1, 1.5)	0.003	1.3 (1.1, 1.5)	0.006	1.3 (1.1, 1.5)	0.008
LABA ¹⁾	47	(1.4%)	99	(1.0%)	1.3 (0.9, 1.9)	0.145	1.4 (1, 2)	0.077	1.3 (0.9, 1.9)	0.161
None	2,504	(75.6%)	7,638	(78.5%)	1		1		1	
ICS only	55	(1.7%)	132	(1.4%)	1.3 (0.9, 1.8)	0.178	1.3 (0.9, 1.8)	0.166	1.3 (0.9, 1.8)	0.210
LABA only	39	(1.2%)	89	(0.9%)	1.3 (0.9, 1.9)	0.229	1.3 (0.9, 1.9)	0.211	1.2 (0.8, 1.8)	0.372
LAMA only	146	(4.4%)	399	(4.1%)	1.3 (1.1, 1.6)	0.017	1.3 (1.1, 1.6)	0.016	1.3 (1, 1.6)	0.034
ICS + LABA	473	(14.3%)	1,244	(12.8%)	1.2 (1.1, 1.4)	0.006	1.2 (1.1, 1.4)	0.005	1.2 (1, 1.4)	0.017
ICS + LAMA	4	(0.1%)	12	(0.1%)	0.9 (0.3, 3)	0.887	0.9 (0.3, 3.1)	0.915	0.9 (0.3, 3)	0.857
LABA + LAMA	5	(0.2%)	7	(0.1%)	3 (0.9, 9.7)	0.069	3 (0.9, 9.7)	0.071	3 (0.9, 9.6)	0.078
ICS + LABA + LAMA	86	(2.6%)	211	(2.2%)	1.5 (1.1, 1.9)	0.005	1.5 (1.1, 1.9)	0.005	1.5 (1.1, 1.9)	0.005
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	2,647	(79.9%)	8,017	(82.4%)	1		1		1	
ICS without LABA	59	(1.8%)	144	(1.5%)	1.2 (0.9, 1.7)	0.282	1.2 (0.9, 1.7)	0.259	1.2 (0.9, 1.7)	0.314
ICS with LABA MPR										
0 < ≤0.25	1	(0.0%)	15	(0.2%)	0.2 (0, 1.2)	0.080	0.2 (0, 1.3)	0.088	0.2 (0, 1.3)	0.089
0.25 < ≤0.5	311	(9.4%)	802	(8.2%)	1.2 (1, 1.4)	0.056	1.2 (1, 1.4)	0.039	1.2 (1, 1.4)	0.064
0.5 < ≤0.75	140	(4.2%)	382	(3.9%)	1.2 (1, 1.5)	0.080	1.2 (1, 1.5)	0.138	1.2 (0.9, 1.4)	0.189
0.75 < ≤1	110	(3.3%)	276	(2.8%)	1.4 (1.1, 1.7)	0.014	1.3 (1, 1.6)	0.064	1.2 (1, 1.6)	0.097

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

	Tachyarrhythmia (N=3,312)		Control (N=9,732)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n	(%)	n	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
LABA	44	(1.3%)	96	(1.0%)	1.3 (0.9, 1.9)	0.157	1.3 (0.9, 2)	0.130	1.3 (0.9, 1.9)	0.241
LAMA MPR										
0	2,994	(90.4%)	8,891	(91.4%)	1		1		1	
0 < ≤0.25	62	(1.9%)	189	(1.9%)	0.9 (0.6, 1.2)	0.287	0.9 (0.6, 1.2)	0.300	0.9 (0.6, 1.2)	0.335
0.25 < ≤0.5	131	(4.0%)	311	(3.2%)	1.4 (1.1, 1.8)	0.003	1.4 (1.1, 1.8)	0.004	1.4 (1.1, 1.8)	0.003
0.5 < ≤0.75	52	(1.6%)	151	(1.6%)	1.2 (0.9, 1.7)	0.320	1.2 (0.8, 1.6)	0.422	1.1 (0.8, 1.6)	0.444
0.75 < ≤1	73	(2.2%)	190	(2.0%)	1.4 (1, 1.9)	0.031	1.3 (1, 1.8)	0.078	1.3 (1, 1.8)	0.098
SABA	315	(9.5%)	822	(8.4%)	1.1 (0.9, 1.3)	0.262	1.1 (0.9, 1.3)	0.235	1.1 (0.9, 1.3)	0.289
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	2,647	(79.9%)	8,017	(82.4%)	1		1		1	
ICS without LABA	59	(1.8%)	144	(1.5%)	1.2 (0.9, 1.7)	0.280	1.2 (0.9, 1.7)	0.253	1.2 (0.9, 1.7)	0.305
ICS with LABA prescription days										
0 < ≤30	224	(6.8%)	582	(6.0%)	1.1 (0.9, 1.4)	0.205	1.2 (1, 1.4)	0.132	1.1 (0.9, 1.4)	0.202
30 < ≤90	338	(10.2%)	893	(9.2%)	1.2 (1.1, 1.4)	0.003	1.2 (1.1, 1.4)	0.010	1.2 (1, 1.4)	0.02
LABA	44	(1.3%)	96	(1.0%)	1.3 (0.9, 2)	0.139	1.4 (0.9, 2)	0.116	1.3 (0.9, 1.9)	0.221
LAMA prescription days										
0	2,990	(90.3%)	8,876	(91.2%)	1		1		1	
0 < ≤30	150	(4.5%)	376	(3.9%)	1.2 (1, 1.5)	0.124	1.2 (1, 1.4)	0.142	1.2 (1, 1.5)	0.105
30 < ≤90	172	(5.2%)	480	(4.9%)	1.2 (1, 1.5)	0.039	1.2 (1, 1.5)	0.084	1.2 (1, 1.4)	0.117
SABA	315	(9.5%)	822	(8.4%)	1.1 (0.9, 1.3)	0.262	1.1 (0.9, 1.3)	0.235	1.1 (0.9, 1.3)	0.294

Conditional logistic regression

1) 30 days or longer within 90 days prior to index date

2) Adjusted for other inhaler medication

3) Adjusted for other inhaler medication and age, respiratory disease, chronic renal disease, dyslipidemia, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, concomitant medication of ACEI/ARB, beta-blocker, statin, aspirin, thiazide, COB, beta-agonists, methyxanthines, anti-arrhythmic drugs, inotropics(digitalis & anti-HF drugs)

4.4.2.4. 민감도 분석

부정맥의 초기증상이 흡입용 약제 사용에 영향을 주었을 경우 발생할 수 있는 protopathic bias를 피하기 위하여, index date 이전 1주 이내와 4주 이내의 흡입용 약제 사용을 무시하고 민감도 분석을 실시하였다.

Index date 이전 1주 이내 흡입용 약제 사용을 무시하고 흡입용 약제에 따른 부정맥 발생 위험을 분석한 결과, 흡입용 약제 및 연령, 호흡기질환, 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 흡입용 약제에 따른 부정맥 발생 위험은 ICS와 LABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1, 1.3), p-value=0.014) 높았으며, LAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.5), p-value=0.008) 높았다. 이는 index date 이전 1주 이내 흡입용 약제 사용을 모두 고려한 주분석 결과와 동일하였다.

Index date 이전 4주 이내 흡입용 약제 사용을 무시하고 흡입용 약제에 따른 부정맥 발생 위험을 분석한 결과, 흡입용 약제 및 연령, 호흡기질환, 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 흡입용 약제에 따른 부정맥 발생 위험은 ICS와 LABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1, 1.4), p-value=0.038) 높았으며, LAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1, 1.5), p-value=0.026) 높았다. 이는 index date 이전 4주 이내 흡입용 약제 사용을 모두 고려한 주분석 결과와 동일하였다.

표 4-43. 부정맥 발생 위험에 대한 민감도 분석

	Tachyarrhythmia (N=3,312)		Control (N=47,815)		Unadjusted		Adjusted ¹⁾		Adjusted ²⁾	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Use of inhalers till 1 weeks prior to index date										
ICS	55 (1.7%)	142 (1.5%)	1.1 (0.8, 1.5)	0.686	1.1 (0.8, 1.6)	0.468	1.1 (0.8, 1.6)	0.529	1.1 (0.8, 1.6)	0.529
ICS/LABA	490 (14.8%)	1,307 (13.4%)	1.2 (1, 1.3)	0.009	1.2 (1, 1.3)	0.012	1.2 (1, 1.3)	0.014	1.2 (1, 1.3)	0.014
SABA	263 (7.9%)	703 (7.2%)	1.1 (0.9, 1.3)	0.307	1.1 (0.9, 1.3)	0.280	1.1 (0.9, 1.3)	0.248	1.1 (0.9, 1.3)	0.248
LAMA	218 (6.6%)	569 (5.8%)	1.3 (1.1, 1.5)	0.005	1.3 (1.1, 1.5)	0.009	1.3 (1.1, 1.5)	0.008	1.3 (1.1, 1.5)	0.008
LABA	38 (1.1%)	89 (0.9%)	1.2 (0.8, 1.8)	0.354	1.3 (0.9, 1.9)	0.244	1.2 (0.8, 1.8)	0.370	1.2 (0.8, 1.8)	0.370
Use of inhalers till 4 weeks prior to index date										
ICS	32 (1.0%)	107 (1.1%)	0.8 (0.5, 1.2)	0.250	0.8 (0.5, 1.2)	0.335	0.8 (0.5, 1.2)	0.283	0.8 (0.5, 1.2)	0.283
ICS/LABA	353 (10.7%)	934 (9.6%)	1.2 (1, 1.4)	0.013	1.2 (1, 1.4)	0.033	1.2 (1, 1.4)	0.038	1.2 (1, 1.4)	0.038
SABA	169 (5.1%)	441 (4.5%)	1.1 (0.9, 1.4)	0.202	1.1 (0.9, 1.4)	0.248	1.1 (0.9, 1.4)	0.266	1.1 (0.9, 1.4)	0.266
LAMA	168 (5.1%)	444 (4.6%)	1.3 (1.1, 1.6)	0.014	1.3 (1, 1.5)	0.026	1.3 (1, 1.5)	0.026	1.3 (1, 1.5)	0.026
LABA	21 (0.6%)	58 (0.6%)	1 (0.6, 1.8)	0.871	1.1 (0.6, 1.8)	0.851	1 (0.6, 1.7)	0.971	1 (0.6, 1.7)	0.971

Conditional logistic regression

1) Adjusted for other inhaler medication

2) Adjusted for other inhaler medication and age, respiratory disease, chronic renal disease, dyslipidemia, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, concomitant medication of ACEI/ARB, beta-blocker, statin, aspirin, thiazide, CCB, beta-agonists, methylxanthines, anti-arrhythmic drugs, inotropics(digitalis & anti-HF drugs)

4.4.2.5. 하위그룹 분석

COPD의 유무에 따라 급성심근경색 발생위험이 달라지는지 파악하기 위하여 COPD가 있는 환자와 없는 환자로 분류하여 하위그룹분석을 실시하였다.

COPD가 있는 환자의 경우, 흡입용 약제 및 연령, 호흡기질환, 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 ICS와 LABA를 같이 사용한 군과 LAMA를 사용한 군에서 부정맥 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 또한 전체 대상자에 대한 분석결과와 유사하게 LAMA DPI 사용군과 seretide 사용군에서 부정맥 발생 위험이 증가하였다.

표 4-44. COPD 유무에 따른 부정맥 발생 위험

(a) Tachyarrhythmia patient with COPD

	Tachyarrhythmia (N=1,860)		Control (N=5,787)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n	(%)	n	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	1,416	(76.1%)	4,651	(80.4%)	1		1		1	
ICS without LABA	26	(1.4%)	85	(1.5%)	0.9 (0.6, 1.4)	0.575	0.9 (0.6, 1.4)	0.589	0.8 (0.5, 1.3)	0.452
ICS with LABA	389	(20.9%)	992	(17.1%)	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.5)	0.002	1.2 (1.1, 1.4)	0.006
LABA	29	(1.6%)	59	(1.0%)	1.5 (0.9, 2.4)	0.087	1.5 (1, 2.5)	0.076	1.4 (0.9, 2.3)	0.177
SABA	206	(11.1%)	538	(9.3%)	1.2 (1, 1.4)	0.099	1.2 (1, 1.4)	0.123	1.1 (1, 1.4)	0.166
LAMA	237	(12.7%)	617	(10.7%)	1.3 (1.1, 1.6)	0.003	1.3 (1.1, 1.5)	0.008	1.3 (1.1, 1.5)	0.013
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	1,416	(76.1%)	4,651	(80.4%)	1		1		1	
ICS without LABA	26	(1.4%)	85	(1.5%)	0.9 (0.6, 1.4)	0.575	0.9 (0.6, 1.4)	0.589	0.8 (0.5, 1.3)	0.453
ICS with LABA	389	(20.9%)	992	(17.1%)	1.3 (1.1, 1.5)	<.001	1.3 (1.1, 1.5)	0.002	1.2 (1.1, 1.4)	0.006
LABA	29	(1.6%)	59	(1.0%)	1.5 (0.9, 2.4)	0.087	1.5 (1, 2.5)	0.076	1.4 (0.9, 2.3)	0.177
SABA	206	(11.1%)	538	(9.3%)	1.2 (1, 1.4)	0.099	1.2 (1, 1.4)	0.126	1.1 (1, 1.4)	0.169
LAMA										
None	1,623	(87.3%)	5,170	(89.3%)	1		1		1	
MDI	27	(1.5%)	64	(1.1%)	1.3 (0.8, 2.1)	0.251	1.3 (0.8, 2)	0.319	1.2 (0.8, 2)	0.378
DPI	209	(11.2%)	552	(9.5%)	1.3 (1.1, 1.6)	0.005	1.3 (1.1, 1.5)	0.014	1.3 (1, 1.5)	0.018
Both	1	(0.1%)	1	(0.0%)	2.2 (0.1, 44.9)	0.599	2.1 (0.1, 41.7)	0.618	1.9 (0.1, 39.7)	0.683

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	1,416	(76.1%)	4,651	(80.4%)	1	1	0.9 (0.6, 1.4)	0.564	0.8 (0.5, 1.3)	0.426
ICS without LABA	26	(1.4%)	85	(1.5%)	0.9 (0.5, 1.4)	1	0.9 (0.6, 1.4)	0.546	0.8 (0.5, 1.3)	0.426
ICS with LABA MPR	0	(0.0%)	7	(0.1%)						
0 < ≤ 0.25	188	(10.1%)	477	(8.2%)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	0.057	1.2 (1, 1.5)	0.072
0.25 < ≤ 0.5	103	(5.5%)	272	(4.7%)	1.3 (1, 1.7)	1.3 (1, 1.6)	1.3 (1, 1.6)	0.025	1.3 (1, 1.6)	0.073
0.5 < ≤ 0.75	98	(5.3%)	236	(4.1%)	1.4 (1.1, 1.9)	1.3 (1, 1.7)	1.3 (1, 1.7)	0.007	1.3 (1, 1.7)	0.073
0.75 < ≤ 1	29	(1.6%)	59	(1.0%)	1.5 (0.9, 2.4)	1.5 (1, 2.5)	1.4 (0.9, 2.3)	0.092	1.4 (0.9, 2.3)	0.178
LABA										
LAMA MPR										
0	1,550	(83.3%)	4,964	(85.8%)	1	1	1	0.207	0.8 (0.6, 1.1)	0.195
0 < ≤ 0.25	58	(3.1%)	184	(3.2%)	0.8 (0.6, 1.1)	0.8 (0.6, 1.1)	0.8 (0.6, 1.1)	0.206	0.8 (0.6, 1.1)	0.195
0.25 < ≤ 0.5	129	(6.9%)	301	(5.2%)	1.5 (1.2, 1.8)	1.4 (1.1, 1.8)	1.4 (1.1, 1.8)	0.002	1.4 (1.1, 1.8)	0.004
0.5 < ≤ 0.75	50	(2.7%)	149	(2.6%)	1.2 (0.8, 1.6)	1.1 (0.8, 1.6)	1.1 (0.8, 1.6)	0.405	1.1 (0.8, 1.6)	0.570
0.75 < ≤ 1	73	(3.9%)	189	(3.3%)	1.4 (1, 1.9)	1.3 (1, 1.8)	1.3 (1, 1.8)	0.029	1.3 (1, 1.8)	0.097
SABA	206	(11.1%)	538	(9.3%)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.1 (0.9, 1.4)	0.099	1.1 (0.9, 1.4)	0.177
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	1,416	(76.1%)	4,651	(80.4%)	1	1	0.9 (0.7, 1.4)	0.570	0.8 (0.5, 1.4)	0.460
ICS without LABA	26	(1.4%)	85	(1.5%)	0.9 (0.6, 1.4)	1	0.9 (0.7, 1.4)	0.570	0.8 (0.5, 1.4)	0.460
ICS with LABA prescription days										
0 < ≤ 30	131	(7.0%)	326	(5.6%)	1.2 (1, 1.5)	1.3 (1, 1.6)	1.2 (1, 1.5)	0.102	1.2 (1, 1.5)	0.114
30 < ≤ 90	258	(13.9%)	666	(11.5%)	1.3 (1.1, 1.6)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.1, 1.5)	0.001	1.3 (1.1, 1.5)	0.012
LABA	29	(1.6%)	59	(1.0%)	1.5 (0.9, 2.4)	1.5 (1, 2.5)	1.4 (0.9, 2.3)	0.090	1.4 (0.9, 2.3)	0.173
LAMA prescription days										
0	1,546	(83.1%)	4,949	(85.5%)	1	1	1	0.143	1.2 (0.9, 1.4)	0.175
0 < ≤ 30	144	(7.7%)	364	(6.3%)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (0.9, 1.4)	1.2 (0.9, 1.4)	0.040	1.2 (0.9, 1.4)	0.145
30 < ≤ 90	170	(9.1%)	474	(8.2%)	1.2 (1, 1.5)	1.2 (1, 1.5)	1.1 (1, 1.4)	0.099	1.1 (0.9, 1.4)	0.178
SABA	206	(11.1%)	538	(9.3%)	1.2 (1, 1.4)	1.2 (1, 1.4)	1.1 (0.9, 1.4)	0.099	1.1 (0.9, 1.4)	0.178

(b) Tachyarrhythmia patient without COPD

	Tachyarrhythmia (N=1,452)		Control (N=3,945)		Unadjusted		Adjusted ²⁾		Adjusted ³⁾	
	n	(%)	n	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	1,231	(84.8%)	3,366	(85.3%)	1		1		1	
ICS without LABA	33	(2.3%)	59	(1.5%)	1.7 (1, 2.6)	0.036	1.6 (1, 2.6)	0.038	1.7 (1.1, 2.8)	0.030
ICS with LABA	173	(11.9%)	483	(12.2%)	1 (0.8, 1.3)	0.829	1 (0.8, 1.3)	0.859	1 (0.8, 1.3)	0.981
LABA	15	(1.0%)	37	(0.9%)	1.1 (0.6, 2)	0.836	1.1 (0.6, 2)	0.843	1 (0.5, 1.9)	0.992
SABA	109	(7.5%)	284	(7.2%)	1 (0.7, 1.2)	0.724	1 (0.8, 1.3)	0.845	1 (0.8, 1.3)	0.901
LAMA	4	(0.3%)	12	(0.3%)	1.1 (0.4, 3.6)	0.831	1.1 (0.4, 3.6)	0.831	1.2 (0.4, 3.9)	0.734
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	1,231	(84.8%)	3,366	(85.3%)	1		1		1	
ICS without LABA	33	(2.3%)	59	(1.5%)	1.7 (1, 2.6)	0.036	1.7 (1, 2.6)	0.037	1.7 (1.1, 2.8)	0.029
ICS with LABA	173	(11.9%)	483	(12.2%)	1 (0.8, 1.3)	0.829	1 (0.8, 1.3)	0.828	1 (0.8, 1.3)	0.943
LABA	15	(1.0%)	37	(0.9%)	1.1 (0.6, 2)	0.836	1.1 (0.6, 2)	0.842	1 (0.5, 1.92)	0.995
SABA	109	(7.5%)	284	(7.2%)	1 (0.7, 1.2)	0.724	1 (0.8, 1.3)	0.866	1 (0.8, 1.3)	0.923
LAMA										
None	1,448	(99.7%)	3,933	(99.7%)	1		1		1	
MDI	1	(0.1%)	5	(0.1%)	0.7 (0.1, 6.1)	0.740	0.7 (0.1, 6.1)	0.733	0.7 (0.1, 6.1)	0.728
DPI	3	(0.2%)	7	(0.2%)	1.5 (0.4, 5.9)	0.599	1.5 (0.4, 6)	0.593	1.7 (0.4, 6.7)	0.479
ICS/LABA										
Neither ICS nor LABA	1,231	(84.8%)	3,366	(85.3%)	1		1		1	
ICS without LABA	33	(2.3%)	59	(1.5%)	1.7 (1, 2.6)	0.036	1.6 (1, 2.6)	0.038	1.7 (1.1, 2.8)	0.030
ICS with LABA										
Both	0	(0.0%)	0	(0.0%)						
Seretide	138	(9.5%)	394	(10.0%)	1 (0.8, 1.3)	0.990	1 (0.8, 1.3)	0.982	1 (0.8, 1.2)	0.810
Symbicort	35	(2.4%)	89	(2.3%)	1.1 (0.7, 1.7)	0.576	1.1 (0.7, 1.7)	0.591	1.2 (0.8, 1.8)	0.519
Other	0	(0.0%)	0	(0.0%)						

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

LABA													
Both	0	(0.0%)	0	(0.0%)									
Salmeterol	0	(0.0%)	0	(0.0%)									
Formoterol	15	(1.0%)	37	(0.9%)	1.1	(0.6, 2)	0.850	1.1	(0.6, 2)	0.857	1	(0.5, 1.9)	0.969
Other	0	(0.0%)	0	(0.0%)									
SABA	109	(7.5%)	284	(7.2%)	1	(0.7, 1.2)	0.724	1	(0.7, 1.3)	0.839	1	(0.8, 1.3)	0.893
LAMA	4	(0.3%)	12	(0.3%)	1.1	(0.4, 3.6)	0.831	1.1	(0.4, 3.6)	0.837	1.2	(0.4, 3.9)	0.740
ICS ¹⁾	34	(2.3%)	66	(1.7%)	1.5	(0.9, 2.3)	0.088	1.5	(0.9, 2.3)	0.094	1.5	(1, 2.4)	0.084
ICS/LABA ¹⁾	173	(11.9%)	483	(12.2%)	1	(0.8, 1.2)	0.910	1	(0.8, 1.3)	0.974	1	(0.8, 1.2)	0.894
SABA ¹⁾	109	(7.5%)	284	(7.2%)	1	(0.7, 1.2)	0.724	1	(0.7, 1.3)	0.789	1	(0.7, 1.3)	0.837
LAMA ¹⁾	4	(0.3%)	12	(0.3%)	1.1	(0.4, 3.6)	0.831	1.1	(0.4, 3.6)	0.836	1.2	(0.4, 3.9)	0.738
LABA ¹⁾	15	(1.0%)	39	(1.0%)	1	(0.5, 1.8)	0.873	1	(0.5, 1.9)	0.945	0.9	(0.5, 1.8)	0.803
None	1,229	(84.6%)	3,367	(85.3%)	1			1			1		
ICS only	33	(2.3%)	59	(1.5%)	1.7	(1, 2.7)	0.032	1.7	(1, 2.7)	0.034	1.7	(1.1, 2.8)	0.026
LABA only	15	(1.0%)	37	(0.9%)	1.1	(0.3, 2.1)	0.811	1.1	(0.6, 2.1)	0.817	1	(0.5, 2)	0.974
LAMA only	3	(0.2%)	8	(0.2%)	1.2	(0.3, 4.8)	0.772	1.2	(0.3, 4.8)	0.781	1.5	(0.4, 5.8)	0.580
ICS + LABA	171	(11.8%)	470	(11.9%)	1.1	(0.8, 1.3)	0.656	1.1	(0.8, 1.3)	0.681	1	(0.8, 1.3)	0.765
ICS + LAMA	0	(0.0%)	0	(0.0%)									
LABA + LAMA	0	(0.0%)	0	(0.0%)									
ICS + LABA + LAMA	1	(0.1%)	4	(0.1%)	1	(0.1, 9.3)	0.995	1	(0.1, 9.3)	0.995	0.8	(0.1, 7.7)	0.869
ICS/LABA													
Neither ICS nor LABA	1,231	(84.8%)	3,366	(85.3%)	1			1			1		
ICS without LABA	33	(2.3%)	59	(1.5%)	1.7	(1.1, 2.7)	0.032	1.7	(1, 2.7)	0.035	1.7	(1.1, 2.8)	0.027
ICS with LABA MPR													
0 < ≤0.25	1	(0.1%)	8	(0.2%)	0.3	(0, 2.1)	0.196	0.2	(0, 2.1)	0.194	0.3	(0, 2.3)	0.229
0.25 < ≤0.5	123	(8.5%)	325	(8.2%)	1.1	(0.8, 1.4)	0.501	1.1	(0.8, 1.4)	0.555	1.1	(0.8, 1.4)	0.618
0.5 < ≤0.75	37	(2.5%)	110	(2.8%)	1	(0.6, 1.4)	0.807	0.9	(0.6, 1.4)	0.716	0.9	(0.6, 1.4)	0.662
0.75 < ≤1	12	(0.8%)	40	(1.0%)	1	(0.5, 1.9)	0.950	1	(0.5, 1.9)	0.888	0.9	(0.5, 1.8)	0.789

LABA	15	(1.0%)	37	(0.9%)	1.1	(0.6, 2)	0.882	1	(0.5, 2)	0.899	1	(0.5, 1.9)	0.957
LAMA MPR													
0	1,444	(99.4%)	3,927	(99.5%)	1	1	0.407	1.8	(0.5, 7)	0.409	1.8	(0.4, 7.4)	0.410
0 < ≤ 0.25	4	(0.3%)	5	(0.1%)	1.8	(0.5, 7)	0.575	0.7	(0.1, 3)	0.583	0.8	(0.2, 3.6)	0.732
0.25 < ≤ 0.5	2	(0.1%)	10	(0.3%)	0.6	(0.1, 3)	0.240	3.5	(0.4, 27.3)	0.227	3.4	(0.4, 26.8)	0.253
0.5 < ≤ 0.75	2	(0.1%)	2	(0.1%)	3.5	(0.4, 27.3)	0.724	1	(0.7, 1.2)	0.869	1	(0.8, 1.3)	0.948
0.75 < ≤ 1	0	(0.0%)	1	(0.0%)									
SABA	109	(7.5%)	284	(7.2%)	1	(0.7, 1.2)	0.724	1	(0.8, 1.3)	0.869	1	(0.8, 1.3)	0.948
ICS/LABA													
Neither ICS nor LABA	1,231	(84.8%)	3,366	(85.3%)	1	1	0.037	1.6	(1, 2.6)	0.039	1.7	(1.1, 2.8)	0.031
ICS without LABA	33	(2.3%)	59	(1.5%)	1.7	(1, 2.6)	0.990	1	(0.7, 1.3)	0.960	1	(0.7, 1.3)	0.895
ICS with LABA prescription days													
0 < ≤ 30	93	(6.4%)	256	(6.5%)	1	(0.8, 1.3)	0.734	1.1	(0.8, 1.4)	0.745	1	(0.8, 1.4)	0.857
30 < ≤ 90	80	(5.5%)	227	(5.8%)	1.1	(0.8, 1.4)	0.845	1.1	(0.6, 2)	0.851	1	(0.5, 1.9)	0.990
LABA	15	(1.0%)	37	(0.9%)	1.1	(0.6, 2)	0.724	1	(0.7, 1.2)	0.831	1	(0.7, 1.3)	0.896
LAMA prescription days													
0	1,444	(99.4%)	3,927	(99.5%)	1	1	0.596	1.3	(0.5, 3.6)	0.594	1.4	(0.5, 3.9)	0.526
0 < ≤ 30	6	(0.4%)	12	(0.3%)	1.3	(0.5, 3.6)	0.884	1.1	(0.2, 5.9)	0.909	1.2	(0.2, 6.2)	0.837
30 < ≤ 90	2	(0.1%)	6	(0.2%)	1.1	(0.2, 6)	0.724	1	(0.7, 1.2)	0.831	1	(0.7, 1.3)	0.896
SABA	109	(7.5%)	284	(7.2%)	1	(0.7, 1.2)	0.724	1	(0.7, 1.2)	0.831	1	(0.7, 1.3)	0.896

Conditional logistic regression

1) 30 days or longer within 90 days prior to index date

2) Adjusted for other inhaler medication

3) Adjusted for other inhaler medication and age, respiratory disease, chronic renal disease, dyslipidemia, number of hospitalization, number of outpatient visit, number of ER visit, concomitant medication of ACEI/ARB, beta-blocker, statin, aspirin, thiazide, CCB, beta-agonists, methylxanthines, anti-arrhythmic drugs, inotropics(digitalis & anti-HF drugs)

5. 고찰

5.1. 연구결과 요약 및 고찰

5.1.1. 흡입기 종류에 따른 폐렴 발생

흡입기 종류에 따른 폐렴 발생을 비교하기 위해 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 활용하여 후향적 코호트 연구를 시행하였다. 2009년 1월 1일부터 2011년 12월 30일 사이에 ICS를 30일 이상 사용한 환자 중 약물시작일 1년 이내 ICS를 30일 이상 사용한 사람, 연령 20세 미만 또는 100세 초과, 연령 미상자, 다른 흡입용 약제 사용자, DPI와 MDI를 동시에 사용한 사람 등을 제외한 최종 분석대상자는 DPI군 18,780명, MDI군 44,855명이었다. 또한, 흡입기 종류별 사용자에게 대한 기저특성을 비슷하게 만들기 위해 위의 최종 분석대상자 중 환자수가 적은 DPI군을 기준으로 연령, 성별, 폐렴 과거력, 호흡기질환 종류, 찰슨 동반상병지수가 같은 MDI군을 1:1 개별 매칭을 시행하였다. 매칭한 결과 매칭이 안된 환자수는 DPI 기준 총 29명이었고, 매칭 후 최종분석 대상자는 DPI군 18,759명, MDI군 18,759명이었다.

ICS 사용군에서 흡입기 종류별 폐렴 발생을 콕스비례위험모형으로 분석하였다. 그 결과 MDI군에서 DPI군에 비해 180일 이내 폐렴 발생이 더 높은 것으로 나타났다. 전체 대상자에서 보정하지 않은 경우 MDI군이 DPI에 비해 폐렴 발생 위험이 1.4배(HR=1.4, 95% CI=(1.1, 1.7), p-value=0.008)로 통계적으로 유의하게 높았다. 하지만, 연령, 성별, 기저질환, 폐렴 과거력 등 공변량으로 보정한 결과에서는 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.1배 높았으나 통계적 유의성은 없었다. ICS 누적용량으로 보정한 분석결과에서는 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.7배(HR=1.7, 95% CI=(1.4, 2.2), p-value<0.001) 높았고, ICS 누적용량 및 기저특성 공변량을 보정한 결과도 마찬가지로 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 1.6배(HR=1.6, 95% CI=(1.2, 2), p-value<0.001) 높았다. ICS 누적 용량을 보정한 결과에서 모두 유의하게 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생이 높은 것으로 나타났다. 개별 매칭한 대상자에서의 흡입기 종류별 폐렴 발생은 일관되게 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생이 높은 패턴을 보였다. 하지만, ICS 누적 용량을 보정한 결과에서만 통계적으로 유의하였다.

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 30일까지 ICS/LABA를 30일 이상 사용한 환자 중 약물시작일 1년 이내 ICS/LABA를 30일 이상 사용한 사람, 연령 20세 미만 또는 100세 초과, 연령 미상자, 다른 흡입용 약제 사용자, DPI와 MDI를 동시에 사용한

사람 등을 제외한 최종 분석대상자는 DPI군 236,724명, MDI군 7,945명이었다. 또한, 흡입기 종류별 사용자에 대한 기저특성을 비슷하게 만들기 위해 위의 최종 분석대상자 중 환자수가 적은 MDI군을 기준으로 연령, 성별, 폐렴 과거력, 호흡기질환 종류, 찰슨 동반상병지수가 같은 DPI군을 최대 5명까지 개별 매칭을 시행하였다. 매칭한 결과 매칭이 안 된 환자수는 MDI 기준 총 3명이었고, 매칭 후 최종분석 대상자는 DPI군 36,690명, MDI군 7,942명이었다.

ICS/LABA 사용군에서 흡입기 종류별 폐렴 발생을 콕스비례위험모형으로 분석한 결과, 공변량 보정 유무와 관계없이 모든 결과에서 MDI군에서 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다. ICS/LABA 누적 용량과 대상자 특성 공변량을 보정한 결과, MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생위험이 1.6배(HR=1.6, 95% CI=(1.3, 1.9), p-value=<0.001) 높았다. 또한, 개별 매칭한 대상자에서의 흡입기 종류별 폐렴 발생도 모두 통계적으로 유의하게 MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생 위험이 높았다. ICS/LABA 누적 용량과 대상자 특성 공변량을 보정한 결과, MDI군이 DPI군에 비해 폐렴 발생위험이 1.6배(HR=1.6, 95% CI=(1.3, 2), p-value=<0.001) 높았다.

연구결과 MDI를 이용하여 흡입용 스테로이드를 흡입하는 것이 DPI를 이용하는 것에 비하여 폐렴 발생의 위험이 더 높은 것으로 분석되었다. 이는 흡입용 스테로이드를 단독으로 사용하는 경우와 지속성베타차단제와 병합하여 사용하는 경우 모두에서 마찬가지였다. MDI가 DPI에 비해 폐렴을 더 발생시키는 원인은 명확하지 않으나, 기구 작동방식의 차이에서 비롯되는 약물입자의 물리화학적 특성, 첨가물의 종류 등에 기인하는 것으로 판단된다.

5.1.2. 흡입용 약제 사용과 객혈 발생

흡입용 약제 사용에 따른 객혈 발생 위험을 파악하기 위하여 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 이용하여 코호트내 환자-대조군 연구를 실시하였다. 2009년부터 2011년 사이의 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자 코호트에서 약물 시작일 이후 객혈치료 목적으로 사용하는 약물인 트란자민산을 처방받거나 기관지동맥색전술을 실시한 경우 객혈이 발생했다고 정의하였으며, 객혈 발생 환자의 대조군 선정을 위해 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자 중 트란자민산 사용, 기관지동맥색전술 실시 및 객혈 상병코드가 전혀 없는 환자들을 대상으로 개별매칭을

실시하였다.

매칭변수는 약물 시작일(± 15 일), 연령(± 5 세), 성별, 약물 시작일 이전 1년 이내 객혈상병 과거력, 약물 시작일 이전 1년 이내 트란자민산 사용 또는 기관지동맥색전술 과거력, 객혈 발생일 이전 1년 이내 폐암, 결핵의 후유증, 아스페르길루스증, 진균증, 호흡기 질환(COPD, 천식)을 사용하였으며, 각 환자군에 대해 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시하였다.

흡입용 약제 사용과 객혈 발생에 영향을 미치는 공변량으로 동반질환, 의료이용, 병용약물 등을 고려하였으며, 흡입용 약제 사용에 따른 객혈 발생 위험을 비교하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자는 최종 62,530명이었으며, 기관지 확장증을 가진 흡입용 약제 신환자 중 약물 시작일 이후 객혈이 발생한 환자는 7,525명(12.0%)이었으며, 환자 1명 당 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 객혈 발생 환자 중 6,180명이 27,486명의 대조군과 매칭이 되었다.

흡입용 약제뿐만 아니라 연령, 찰슨 동반상병 지수, 당뇨병, 폐암 이외 암, 만성 신장병, 심장병, 간질환, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문횟수, 항응고제 사용, 항혈소판제 사용횟수, 피브린로리틱제 사용, 면역억제제 사용, 전신 스테로이드제 처방일수를 보정한 후, 흡입용 약제 사용에 따른 객혈 발생을 살펴보면, SABA를 사용한 군은 사용하지 않은 군에 비해 객혈 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.2, 1.4), p-value<0.001) 높았으며, LAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 객혈 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.1, 1.4), p-value<0.001) 높았다. 또한, SAMA를 사용한 군은 사용하지 않은 군에 비해 객혈 발생 위험이 1.6배(OR=1.6, 95% CI=(1.1, 2.4), p-value=0.027) 높았다.

흡입용 약제 및 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 항콜린제 또는 LAMA 약물소지비율에 따른 객혈 발생 위험은 약물소지비율이 증가할수록 증가하는 경향이 있었으며, 객혈의 초기증상이 흡입용 약제 사용에 영향을 주었을 경우 발생할 수 있는 protopathic bias를 피하기 위하여, index date 이전 2주 이내와 4주 이내의 흡입용 약제 사용을 무시하여 민감도 분석을 실시한 결과, 객혈 발생 위험은 주분석 결과와 유사하였다.

본 연구를 통해 만성기도질환에서 기류 폐쇄를 개선할 목적으로 사용하는 흡입형 기관지확장제가 객혈 발생에 취약한 기관지확장증 환자에서는 COPD나 천식 환자를 중심으로 이루어진 기존 임상 연구에서 확인되지 않은 부작용 위험성이 증명되

었으며, 현재까지 충분한 자료가 축적되지 못하였으나 기관지확장제가 혈관확장을 일으키는 약리학적 특성을 고려하면, 본 연구 결과의 생물학적 개연성은 매우 높다고 판단된다. 따라서 향후 객혈 취약군에서 흡입용 약제 사용 시 본 연구에서 위험요인으로 제시된 약제 사용 시 주의를 요한다고 할 수 있다.

5.1.3. 흡입용 스테로이드제 사용과 임신유도 고혈압 발생

임신부의 흡입용 스테로이드제 사용에 따른 임신유도고혈압 발생 위험을 파악하기 위하여 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 활용하여 코호트내 환자-대조군 연구를 실시하였다. 2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 분만한 임신부 코호트를 정의하기 위하여 분만 수가코드를 이용하였다. 분만날짜는 분만 수가코드가 청구된 명세서의 요양개시일자로 정의하였으며, 분만날짜를 기준으로 40주 이전을 임신시작일로 정의하였다. 해당 임신기간(분만날짜-40주) 중 임신유도 고혈압 상병이 한번이라도 있는 명세서 선정 후 임신 전 1년 혹은 임신 후 4-12개월 동안 30일 이상 고혈압 관련 약물을 사용한 환자는 제외하였다.

매칭변수로는 연령(± 5 세), 임신 전 6개월 이내 30일 이상 ICS 약물 사용력, 임신기간과 임신 전 1년 동안 천식, 당뇨를 사용하였으며, 각 환자군에 대해 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시하였다.

흡입용 약제 사용과 임신유도 고혈압 발생에 영향을 미치는 공변량으로 임신전 ICS 약물사용, 자간전증 과거력, 동반질환, 쌍태아 임신, 의료이용, 병용약물 등을 고려하였는데, 동반질환으로는 임신기간과 더불어 임신 전 1년 이내 만성신장병, 항지질항체증후군 혹은 유전된 혈전 기호증, 태아수종, 혹은 당뇨병, 원인불명의 태아 발육 장애, 포상기태를 고려하였다. 그리고 환자의 중증도를 반영하기 위하여 임신기간 동안 호흡기내과 외래방문횟수와 산부인과 외래방문횟수를 공변량으로 고려하였다. 또한 병용 약물로는 류코트리엔 길항제, 전신 스테로이드, SABA 복용 여부를 고려하였다.

2009년부터 2011년 사이의 임신부 1,306,281명 중 임신 기간 동안 임신유도 고혈압 상병이 발생한 임신부는 43,908명(3.4%)였으며, 연령(± 5 세), 임신 전 6개월 이내 30일 이상 ICS 약물 사용력, 임신기간과 임신전 1년 동안 천식, 당뇨를 매칭변수로 하여 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 임신유도 고혈압 환자 43,908명이 219,534명의 대조군과 매칭이 되었다.

병용약물, 연령, 만성신장병, 항지질항체증후군 혹은 유전된 혈전 기호증, 태아수종, 원인불명의 태아발육 장애, 포상기태, 의료이용, 과거 약물 사용을 보정한 후 흡입용 약제 사용에 따른 임신유도 고혈압 발생을 살펴보면, ICS/LABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 임신유도 고혈압 발생이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1, 1.8), p-value=0.054) 높으며, ICS를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 임신유도 고혈압 발생이 1.1배(OR=1.1, 95% CI=(0.65, 1.85), p-value=0.733) 높았다.

임신유도 고혈압 발생군과 대조군에서 index date 이전 180일 이내 ICS 약물소지 비율에 따라 임신유도 고혈압 발생을 비교한 결과, 병용 약물, 기저특성, 과거 약물 사용을 보정한 후 ICS 약물소지비율이 0.3 보다 큰 군에서 임신유도 고혈압 발생이 2.3배(OR=2.3, 95% CI=(1.5, 3.58), p-value<0.001) 높았다.

임신유도 고혈압 발생군과 대조군에서 index date 이전 180일 이내 ICS 누적용량에 따라 임신유도 고혈압 발생을 비교한 결과, 병용 약물, 기저특성, 과거 약물 사용을 보정한 후 ICS 누적용량이 0~15,000mg인 경우 임신유도 고혈압 발생이 0.8배(OR=0.8, 95% CI=(0.64, 0.99), p-value=0.042), 15,000mg이상인 군에서 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.01, 1.79), p-value=0.043)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

흡입용 스테로이드제 사용이 임신유도 고혈압의 위험을 높일 수 있음을 보여준 연구 결과로, 흡입용 스테로이드 약물소지비율이나 누적용량과도 양의 관련성을 보인다. 단, 흡입용 스테로이드제와 지속성 베타2-항진제를 같이 투여한 경우 위험이 증가하였고 흡입용 스테로이드제만 투여한 경우는 유의한 위험증가가 없었다.

천식 자체가 임신유도 고혈압의 위험을 높일 수가 있고 천식이 잘 조절되지 않는 경우도 임신유도 고혈압 발생의 위험인자이기 때문에 흡입용 스테로이드를 사용한 것이 천식이 있거나 천식이 잘 조절되지 않기 때문으로 설명도 가능하다. 그러나, 이 연구에서는 천식 상병을 매칭했으며 다른 천식 약제 (류코트리엔 길항제, 전신 스테로이드제, 속효성 기관지확장제) 사용을 보정하였을 때 통계적으로 유의하게 나온 것은 흡입용 스테로이드(+지속성 베타2-항진제)에 의해 임신유도 고혈압 발생 위험이 증가함을 보여주는 것이라고 할 수 있다.

5.1.4. 흡입용 약제 사용과 심혈관 질환 발생

흡입용 약제 사용에 따른 심혈관 질환인 급성심근경색 발생 위험과 부정맥 발생

위험을 파악하기 위하여 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 활용하여 코호트내 환자-대조군 연구를 실시하였다.

급성심근경색 발생 위험을 알아보기 위해, 2009년부터 2011년 사이의 흡입용 약제 신환자 코호트에서 약물 시작일 이후 급성심근경색이 처음 발생한 명세서의 요양개시일자를 기준으로 급성심근경색 발생을 정의하였으며, 급성심근경색 발생 환자에 대한 대조군을 선정하기 위해 흡입용 약제 신환자 중 급성심근경색 상병코드가 전혀 없는 환자들을 대상으로 개별매칭을 실시하였다.

부정맥 발생 위험을 알아보기 위해, 2011년의 흡입용 약제 신환자 코호트에서 약물 시작일 이후 부정맥이 처음 발생한 명세서의 요양개시일자를 기준으로 부정맥 발생을 정의하였으며, 부정맥 발생 환자에 대한 대조군을 선정하기 위해 흡입용 약제 신환자 중 부정맥 상병코드가 전혀 없는 환자들을 대상으로 개별매칭을 실시하였다.

매칭변수로 약물 시작일(± 15 일), 연령(± 5 세), 성별, index date 이전 1년 이내 고혈압, 당뇨, COPD, 허혈성 심질환, 기타 심장 질환(류마티스 심질환, 심막, 심근, 심판막질환 및 부정맥), 찰슨 동반상병지수를 사용하였으며, 각 환자군에 대해 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시하였다.

흡입용 약제 사용 및 심혈관 질환(급성심근경색, 부정맥) 발생에 영향을 미치는 공변량으로 연령, 호흡기질환, 동반질환, 의료이용, 병용약물 등을 고려하였으며, 흡입용 약제 사용에 따른 심혈관 질환 발생 위험을 비교하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 흡입용 약제 신환자는 최종 625,926명이었으며, 흡입용 약제 신환자 중 약물 시작일 이후 급성심근경색이 발생한 환자는 12,110명(1.9%)이었으며, 환자 1명 당 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 12,110명 중 11,054명이 47,815명의 대조군과 매칭이 되었다.

흡입용 약제뿐만 아니라, 연령, 호흡기질환, 동반질환(만성신장병, 이상지질혈증), 병용약물, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문횟수를 보정한 후, 흡입용 약제 사용에 따른 급성심근경색 발생을 살펴보면, SABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 급성심근경색 발생 위험이 1.2배($OR=1.2$, 95% $CI=(1.1, 1.3)$, $p\text{-value}<0.001$) 높았으며, LABA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서는 급성심근경색 발생 위험이 1.3배($OR=1.3$, 95% $CI=(1.1, 1.6)$, $p\text{-value}=0.011$) 높았다.

특히 만성폐쇄성폐질환이 있는 환자의 경우, 흡입용 약제 및 연령, 호흡기질환, 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 급성심근경색 발생이

통계적으로 유의하게 증가하는 흡입용 약제는 SABA, LABA로 주분석의 결과와 유사하였고, 급성심근경색의 초기증상이 흡입용 약제 사용에 영향을 주었을 경우 발생할 수 있는 protopathic bias를 피하기 위하여, index date 이전 1주 이내와 4주 이내의 흡입용 약제 사용을 무시하고 민감도 분석을 실시한 결과, 두 경우 모두, SABA를 사용한 군의 급성심근경색 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높았다. 반면, LABA를 사용한 군의 급성심근경색 발생 위험은 높게 추정되었으나 통계적으로 유의하지 않았고, 이는 LABA를 사용한 군의 급성심근경색 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높게 추정되었던 주분석 결과와는 달랐다.

부정맥 발생 분석에 사용된 2011년 흡입용 약제 신환자는 최종 226,588명이었으며, 흡입용 약제 신환자 중 약물 시작일 이후 부정맥이 발생한 환자는 4,918명 (2.2%)이었으며, 환자 1명 당 최대 5명의 대조군이 매칭되도록 매칭을 실시한 결과, 4,918명 중 3,312명이 9,732명의 대조군과 매칭이 되었다.

흡입용 약제뿐만 아니라, 연령, 호흡기질환, 동반질환(만성신장병, 이상지질혈증), 병용약물, 입원횟수, 외래방문횟수, 응급실 방문횟수를 보정한 후, 흡입용 약제 사용에 따른 부정맥 발생을 살펴보면, ICS와 LABA를 전혀 사용하지 않은 군에 비해 ICS/LABA를 같이 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.2배(OR=1.2, 95% CI=(1.0, 1.3), p-value=0.017) 높았고, LAMA를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 부정맥 발생 위험이 1.3배(OR=1.3, 95% CI=(1.1, 1.5), p-value=0.008) 높았다.

만성폐쇄성폐질환이 있는 환자의 경우, 흡입용 약제 및 연령, 호흡기질환, 동반질환, 의료이용, 병용 약물사용 등을 공변량으로 보정한 후 ICS와 LABA를 같이 사용한 군과 LAMA를 사용한 군에서 부정맥 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 부정맥의 초기증상이 흡입용 약제 사용에 영향을 주었을 경우 발생할 수 있는 protopathic bias를 피하기 위하여, index date 이전 1주 이내와 4주 이내의 흡입용 약제 사용을 무시하고 민감도 분석을 실시한 결과, 두 경우 모두 주분석 결과와 동일하였다.

본 연구에서는 흡입용 약제의 종류에 따라 심혈관질환의 위험에 차이를 보였으며, 속효성 및 지속성 베타2-항진제는 급성심근경색의 위험을 높였고 흡입용 스테로이드제와 지속성 항콜린제는 빈맥부정맥의 위험을 높였다. 또한 기존 연구들에서 우려가 있었던 흡입용 스테로이드제와 흡입용 지속성 항콜린제가 급성심근경색의 위험을 높인다는 근거는 부족한 것으로 확인되었다.

5.2. 연구의 의의

흡입용 스테로이드의 사용이 폐렴 발생과 관련되어 있다는 사실은 잘 알려져 있으나 현존하는 여러 종류의 흡입용 스테로이드 약품종별 혹은 흡입기구별 폐렴 발생 위험율의 차이는 아직 잘 알려져 있지 않다. 본 연구는 흡입기구에 따른 폐렴 발생 위험의 차이를 증명한 첫 연구로 앞으로 흡입용 스테로이드 선택에 고려될 뿐 아니라 흡입기구 개발 및 흡입용 스테로이드가 폐렴을 발생시키는 원인을 규명하는 연구에도 중요한 기초자료로 쓰일 것으로 기대된다.

흡입용 약제 사용과 객혈 발생 위험에 대한 연구의 경우 대규모 연구집단에서 추출된 기관지확장증 환자에서 발생하는 객혈의 악화 위험요인으로 질환의 중증도나 감염, 혈관 구조 이상 등 외에도 기관지확장제를 포함한 흡입약제가 관련이 있음을 최초로 보고한 연구이며, 실제 임상에서 다양한 질환에서 비슷한 약제를 사용하는 경우가 많은데 약제 사용에 따른 이득과 부작용 내용은 차이가 있을 수 있음을 보여준 임상 연구라고 할 수 있다.

천식은 임신중 합병증 위험을 높이는 것과 관련성이 있음이 많이 알려져 있으며 천식을 잘 치료해서 조절할 경우 이러한 합병증의 위험이 낮아지는 것으로 알려져 있다. 그러나, 문제는 천식치료제를 포함한 어떤 약물도 완전하게 안전한 약이란 없다는 점이다. 예컨대 흡입용 스테로이드의 경우도 임신1기에 고용량 사용할 경우 선천성 기형의 위험을 높일 수 있다는 보고도 있는 실정이다(Biais 등, 2009). 이번 연구는 흡입용 스테로이드(+지속성 베타2-항진제)가 임신유도 고혈압의 위험을 높일 수 있음을 보여주었다. 그리고 이번 연구에서 흡입용 스테로이드제와 지속성 베타2-항진제를 같이 투여한 경우 위험이 증가하였고 흡입용 스테로이드제만 투여한 경우는 유의한 위험증가가 없었다. 천식이나 아급성/만성 기침에서는 흡입용 스테로이드제만 투여하는 것이 우선 고려되며 조절이 잘 안 될 경우 베타2-항진제를 추가로 같이 투여하도록 권고하고 있는데 실제로는 두 약물을 초기부터 병용투여하는 경우가 더 흔하다. 한국의 임신부에서도 이런 경향은 그대로 유지되었는데 다소 과한 치료로 불필요한 위험이 증가할 수도 있음을 보여준 결과로도 해석이 된다.

최근 가장 이슈가 되어왔던 지속성 항콜린제는 급성심근경색의 위험을 높이지 않았으며 오히려 다소 감소시키는 경향을 보였는데, 최근 대규모 임상시험인 TIOSPIR 연구 결과(Wise 등, 2013)에 이어 안전성에 대해 좋은 쪽으로 나온 결과로 볼 수 있다.

5.3. 연구의 한계

본 연구에서는 흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증 발생을 파악하기 위해 2008년부터 2012년까지 5년간 건강보험 청구자료를 이용하였다. 건강보험 청구자료를 자료원으로 활용한 본 연구의 제한점은 다음과 같다.

첫째, 흡입용 약제 사용 신환자를 정의하기 위해 흡입용 약제 사용 시작일 이전 1년 동안 흡입용 약제 사용이 있었던 환자들을 제외하였으나, 2008년 이전의 흡입용 약제 사용 과거력을 파악할 수 없었으므로, 2008년 이전에 흡입용 약제 사용 과거력이 있었던 일부 환자가 신환자에 포함되어 있을 가능성이 있다.

둘째, 건강보험 청구자료는 급여심사를 위해 청구되는 자료이므로 진단명 정확도에 문제가 있을 수 있다. 따라서 상병코드 만으로는 환자를 정의하는 것이 한계가 있으므로, 상병코드와 약물사용, 처치 등을 고려하여 해당 질환을 조작적으로 정의하였다. 특히 폐렴과 객혈의 경우 진단명의 정확도가 낮을 가능성이 있으므로, 폐렴 발생은 상병코드 이외 입원 또는 응급실 방문을 한 경우로 정의하였으며, 객혈은 객혈 상병을 고려하지 않고 객혈이 발생했을 경우 치료 목적으로 사용하는 약물 또는 기관지동맥색전술을 이용하여 조작적으로 정의하였다.

셋째, 기 구축된 자료를 이용하는 후향적 연구로 비교하고자 하는 환자군들간 기저특성 등이 차이가 날 수 있으므로, 흡입용 약제 약물 선택과 결과 발생에 영향을 주는 교란요인을 고려하여 이를 통제하여야 한다. 따라서 환자군과 대조군이 잠재적인 교란요인들을 비슷하게 가지도록 하기 위해 결과 발생에 영향을 미칠 수 있는 교란요인들을 질환의 특성에 따라 정의하여 정확매칭 방법으로 개별매칭을 실시하였다.

넷째, 흡입용 약제 약물사용을 의료기관에서 발행한 원외처방전 자료를 이용하여 정의하였으므로, 원외처방전을 받았으나 약국에서 약처방을 받지 않은 경우 또는 처방받은 약을 복용하지 않은 경우에도 약물을 복용한 것으로 정의되어 오분류 비뚤림이 일어났을 가능성이 있다.

5.4. 후속연구 제안

흡입용 약제 사용과 객혈 발생 위험에 대한 연구의 후속연구로 동일 연구 대상자들에서 약제 사용과 전체 사망(all cause mortality)과의 연관성 분석 및 2012년 이후 새롭게 시장에 선보인 기관지확장제 및 제형과 객혈 발생과의 연관성 분석을 추가로 고려할 수 있으며, 본 연구 대상자들에서 혈관 조영 CT 소견과 약제 사용에 따른 위험성 분석도 고려해 볼 수 있다. 그리고 스테로이드제, 특히 흡입용 스테로이드제가 임신유도 고혈압의 위험을 높이는 기전은 불분명한데 이런 기전을 규명하는 연구가 필요할 것으로 생각되며, 본 연구를 포함한 메타분석도 가능할 것이다.

흡입기에 따른 폐렴 발생 위험 연구와 관련하여 약품종별 폐렴 발생률 차이 분석 및 흡입기에 따른 사망률 분석도 가능할 것이며, 흡입용 약제가 심혈관질환 위험을 높이는 기전에 대한 연구 및 흡입용 약제가 전체 사망위험을 높이는지에 대한 비교 연구도 고려해 볼 수 있다.

6. 결론 및 정책제언

본 연구에서는 첫째, MDI를 이용하여 흡입용 스테로이드를 흡입하는 것이 DPI를 이용하는 것에 비하여 폐렴 발생의 위험을 높이는 것으로 분석되었다. 이는 흡입용 스테로이드를 단독으로 사용하는 경우와 지속성베타차단제와 병합하여 사용하는 경우 모두에서 마찬가지였다. MDI가 DPI에 비해 폐렴을 더 발생시키는 원인은 명확하지 않으나, 기구 작동방식의 차이에서 비롯되는 약물입자의 물리화학적 특성, 첨가물의 종류 등에 기인하는 것으로 판단된다. MDI와 DPI는 각각의 장점과 단점들을 가지고 있어 이 연구의 결과만으로 어느 한 쪽이 우월하다고 말하기는 어렵다. 그러나 적어도 MDI가 더 높은 폐렴 발생 위험과 관련되어 있다는 사실이 기구선택에 있어 중요한 요소들 중 하나로 고려되어야 할 것으로 보이며 이와 같은 결과를 널리 홍보하는 것이 중요할 것으로 판단된다.

둘째, 만성기도질환에서 기류 폐쇄를 개선할 목적으로 사용하는 흡입형 기관지확장제가 객혈 발생에 취약한 기관지확장증 환자에서는 COPD나 천식 환자를 중심으로 이루어진 기존 임상 연구에서 확인되지 않은 부작용 위험성이 증명되었으며, 현재까지 충분한 자료가 축적되지 못하였으나 기관지확장제가 혈관확장을 일으키는 약리학적 특성을 고려하면, 본 연구 결과의 생물학적 개연성은 매우 높다고 판단된다. 따라서 향후 객혈 취약군에서 흡입약제 사용 시 본 연구에서 위험요인으로 제시된 약제 사용 시 주의를 요한다고 할 수 있다. 따라서 기관지확장증 이외에도 같은 약제를 서로 다른 질환군에서 사용하는 경우, 임상 허가를 위한 특정 집단에서의 임상 연구 결과 외에도 임상 연구에서 포함되지 못한 질환군에서 사용 패턴을 분석하고, 약제 사용에 따른 이득과 부작용을 평가하는 연구나 사후 관리체계가 필요하다고 할 수 있다.

셋째, 흡입용 스테로이드제 사용이 임신유도 고혈압의 위험을 높일 수 있는 것으로 나타났으며, 흡입용 스테로이드 약물소지비율이나 누적용량과도 양의 관련성을 보인다. 단, 흡입용 스테로이드제와 지속성 베타2-항진제를 같이 투여한 경우 위험이 증가하였고 흡입용 스테로이드제만 투여한 경우는 유의한 위험증가는 없었다.

천식 자체가 임신유도 고혈압의 위험을 높일 수가 있고 천식이 잘 조절되지 않는 경우도 임신유도 고혈압 발생의 위험인자라서 흡입용 스테로이드를 사용한 것이 천식이 있거나 천식이 잘 조절되지 않기 때문으로 설명도 가능하다. 그러나, 이 연구에서는 천식 상병을 매칭했으며 다른 천식 약제 (류코트리엔 길항제, 전신 스테로이드제, 속효성 기관지확장제) 사용을 보정하였을 때 통계적으로 유의하게 나온 것은 흡입용 스테로이드(+지속성 베타2-항진제)에 의해 임신유도 고혈압 발생 위험이 증가함을 보여주는 것이라고 할 수 있다. 추가적으로 임신 중 천식 조절을 위해서 흡

입용 스테로이드제/지속성 베타2-항진제 병용투여가 과한 치료가 될 가능성에 대해 평가를 해 볼 수 있겠다.

넷째, 흡입용 약제의 종류에 따라 심혈관질환의 위험에 차이를 보였으며, 속효성 및 지속성 베타2-항진제는 급성심근경색의 위험을 높였고 흡입용 스테로이드제와 지속성 항콜린제는 빈맥부정맥의 위험을 높였다. 또한 기존 연구들에서 우려가 있었던 흡입용 스테로이드제와 흡입용 지속성 항콜린제가 급성심근경색의 위험을 높인다는 근거는 부족한 것으로 확인되었다. 따라서 흡입용 약제의 종류에 따라 심혈관 질환 발생의 위험에 차이가 있으므로 처방 시 이를 고려할 수 있도록 정보를 제공하는 것이 필요하다고 할 수 있다.

7. 참고문헌

- Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory research* 2010;11:122.
- Ali M, Mazumder MK, Martonen TB. Measurements of electrodynamic effects on the deposition of MDI and DPI aerosols in a replica cast of human oral-pharyngeal-laryngeal airways. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2009 Mar;22(1):35-44. PubMed PMID: 18800879.
- Alzayer R, Hughes J, Parsons R, Lee YP. Comparison of risk of neurovascular and cardiovascular side effects between tiotropium and other anticholinergic agents. *Quality in primary care* 2010;18:189-99.
- Au DH, Lemaitre RN, Curtis JR, Smith NL, Psaty BM. The risk of myocardial infarction associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:827-30.
- Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *The European respiratory journal*. 2009 Sep;34(3):641-7. PubMed PMID: 19443528.
- Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;158:1091-5.
- Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007 Jul 15;176(2):162-6. PubMed PMID: 17400730.
- Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003;123:1817-24.
- Gross NJ, Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with a beta-adrenergic agent. *The American review of respiratory disease* 1987;136:1091-4.

- Grosso A, Douglas I, Hingorani AD, MacAllister R, Hubbard R, Smeeth L. Inhaled tiotropium bromide and risk of stroke. *British journal of clinical pharmacology* 2009;68:731-6.
- Hassan JA, Saadiah S, Roslan H, Zainudin BM. Bronchodilator response to inhaled beta-2 agonist and anticholinergic drugs in patients with bronchiectasis. *Respirology* 1999;4:423-6.
- Huiart L, Ernst P, Ranouil X, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *The European respiratory journal* 2005;25:634-9.
- Huiart L, Ernst P, Ranouil X, Suissa S. Oral corticosteroid use and the risk of acute myocardial infarction in chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society* 2006;13:134-8.
- Jung-Kyu Lee JL, Eun Young Heo, Sung Soo Park, Young Sik Park, Chang Hoon Lee, Sang-Min Lee, Ho Il Yoon, Jae-Joon Yim, Chul-Gyu Yoo, Hee Soon Chung, Young Whan Kim, Sung Koo Han, Deog Kyeom Kim. Effect of inhalers on the development of hemoptysis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;In press.
- Kario K, Uno H, Shimada K. Sleep-predominant lowering of ambulatory blood pressure by bedtime inhalation of a novel muscarinic M3 receptor antagonist: a new "bronchoantihypertensive" strategy targeting the lung in hypertension with chronic obstructive pulmonary disease. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008;31:817-21.
- Kato M, Komamura K, Kitakaze M. Tiotropium, a novel muscarinic M3 receptor antagonist, improved symptoms of chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic heart failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2006;70:1658-60.
- Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160:1028-30.

- Lee CH, Jang EJ, Hyun MK, Lee NR, Kim K, Yim JJ. Risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia in patients using respiratory inhalers: A case-crossover study. *Respirology*. 2013 May 27. PubMed PMID: 23711281.
- Lehrer S, Stone J, Lapinski R, et al. Association between pregnancy-induced hypertension and asthma during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;168:1463-6.
- Lemaitre RN, Siscovick DS, Psaty BM, et al. Inhaled beta-2 adrenergic receptor agonists and primary cardiac arrest. *The American journal of medicine* 2002;113:711-6.
- Longest PW, Tian G, Walenga RL, Hindle M. Comparing MDI and DPI aerosol deposition using in vitro experiments and a new stochastic individual path (SIP) model of the conducting airways. *Pharmaceutical research*. 2012 Jun;29(6):1670-88. PubMed PMID: 22290350.
- Biais L, Beauchesne MF, Lemiere C., Elftouh N., High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Dec;124(6):1229-1234.
- Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *Bmj* 2005;330:230.
- Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respiratory medicine* 2006;100:1623-32.
- Mendes ES, Rebolledo P, Wanner A. Acute effects of salmeterol and fluticasone propionate alone and in combination on airway blood flow in patients with asthma. *Chest* 2012;141:1184-9.
- Rachelefsky GS, Liao Y, Faruqi R. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from a meta-analysis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2007 Mar;98(3):225-38. PubMed PMID: 17378253.

- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000;183:S1-S22.
- Roy A, Battle K, Lurshurchachai L, Halm EA, Wisnivesky JP. Inhaler device, administration technique, and adherence to inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2011 Jun;20(2):148-54. PubMed PMID: 21437565.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309-21.
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;113:1040-5.
- Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1997;100:301-6.
- Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2011;342:d3215. PubMed PMID: 21672999. Pubmed Central PMCID: 3114950.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2008;300:1439-50.
- Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax* 2003;58:43-6.
- Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013 Nov;68(11):1029-36. PubMed PMID: 24130228. Pubmed Central PMCID: 3812880.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2008;359:1543-54.

Tsang KW, Tan KC, Ho PL, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax* 2005;60:239-43.

Ullah MI, Fegan O. Potential hazard of nebulised salbutamol in patients with haemoptysis. *British medical journal* 1983;286:844-5.

Verhamme KM, Afonso AS, van Noord C, et al. Tiotropium Handihaler and the risk of cardio- or cerebrovascular events and mortality in patients with COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2012;25:19-26.

Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369:1491-1501.

8. 부록

8.1. 흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 약물

표 8-1. 흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 약물

성분 종류	성분명	품명	주성분코드	약품코드	Device
흡입 스테로이드제 (Inhaled corticosteroid, ICS)	beclometh- asone	베코디스크100mcg	114502CSI	E00890031	DPI
		베코디스크200mcg	114503CSI	E00890011	DPI
		베코벤트100 μ g분말흡입용 약제120dose	114508CSI	W26080082	DPI
		베코벤트100 μ g분말흡입용 약제200dose	114509CSI	W26080083	DPI
		베코벤트100 μ g분말흡입용 약제60dose	114510CSI	W26080081	DPI
		베코벤트100마이크로그램분말흡입용 약제 (프로피온산베클로메타손)	114509CSI	659700080	DPI
		베코벤트100마이크로그램분말흡입용 약제 (프로피온산베클로메타손)	114508CSI	659700070	DPI
		베코벤트100마이크로그램분말흡입용 약제 (프로피온산베클로메타손)	114510CSI	643103090	DPI
		베코벤트100마이크로그램분말흡입용 약제 (프로피온산베클로메타손)	114509CSI	643103110	DPI
		베코벤트100마이크로그램분말흡입용 약제 (프로피온산베클로메타손)	114510CSI	659700060	DPI
	베코벤트100마이크로그램분말흡입용 약제 (프로피온산베클로메타손)	114508CSI	643103100	DPI	
	베클로메트이지 할러	114506CSI	E00030191	DPI	
	budesonide	부데코트 흡입액	119404CSI	A02751241	Nebulizer
		부데코트 흡입액(미분화부데소니드)	119404CSI	645101660	Nebulizer
		부디에어200에이치에프에이에어로솔	119407CAE	E04400101	MDI
		부디에어200에이치에프에이에어로솔 (부데소니드)	119407CAE	670302730	MDI
		오부코트스윙헬러	119505CSI	A42750112	DPI
	budesonide	오부코트스윙헬러	119502CSI	A42750111	DPI
		오부코트스윙헬러(미분화부데소니드)	119502CSI	649900150	DPI
		오부코트스윙헬러(미분화부데소니드)	119505CSI	649900160	DPI
인폴라미드 에어로솔		119504CAE	E04260091	MDI	
폴미칸레스폴분무용현탁액		119404CSI	A03805521	Nebulizer	
폴미칸분무용현탁액(미분화부데소니드)		119404CSI	646801360	Nebulizer	
폴미코트 에어로솔		119402CAE	E06610051	MDI	
폴미코트 터부헬러 200mcg/dose		119502CSI	E06610031	DPI	
폴미코트 터부헬러100mcg/dose	119502CSI	E06610061	DPI		
	폴미코트레스폴 분무용현탁액0.5mg/2ml	119404CSI	E06610101	Nebulizer	

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

	폴미코트레스폴분무용현탁액 0.5mg/2ml(미분화부데소니드)	119404CSI	650700570	Nebulizer
	폴미코트에어로솔(부데소니드)	119403CAE	650700590	MDI
	폴미코트에어로솔120회	119403CAE	E06610052	MDI
	폴미코트터부헬러200mcg/dose100기 타 (부데소니드)	119502CSI	650700610	DPI
	프레노린200mcg분말흡입용 약제 (미분화부데소니드)	119502CSI	659700790	DPI
	프레노린200mcg분말흡입용 약제 (미분화부데소니드)	119505CSI	659700810	DPI
	프레노린200 μ g분말흡입용 약제	119502CSI	E06080441	DPI
	프레노린200 μ g분말흡입용 약제	119505CSI	E06080442	DPI
	프레노린400mcg분말흡입용 약제 (미분화부데소니드)	119506CSI	659700830	DPI
	프레노린400mcg분말흡입용 약제 (미분화부데소니드)	119505CSI	659700820	DPI
	프레노린400mcg분말흡입용 약제 (미분화부데소니드)	119502CSI	659700800	DPI
	프레노린400 μ g분말흡입용 약제	119506CSI	E06080453	DPI
	프레노린400 μ g분말흡입용 약제	119505CSI	E06080452	DPI
	프레노린400 μ g분말흡입용 약제	119502CSI	E06080451	DPI
	후릭소타이드 디스크스 250mcg	162202CSI	E00890411	DPI
	후릭소타이드 흡입용 약제 250mcg	162204CSI	E00890361	MDI
	후릭소타이드 흡입용 약제50mcg	162205CSI	E00890341	MDI
	후릭소타이드네불0.5mg	162206CSS	E00890631	Nebulizer
	후릭소타이드네불0.5밀리그램 (플루티카손프로피오네이트)	162206CSS	650001650	Nebulizer
	후릭소타이드네불2mg	162203CLQ	E00890641	Nebulizer
	후릭소타이드네불2밀리그램 (플루티카손프로피오네이트)	162203CLQ	650001660	Nebulizer
	후릭소타이드디스크스 100mcg	162205CSI	E00890401	DPI
fluticasone	후릭소타이드디스크스100마이크로그 램(플루티카손프로피오네이트)	162205CSI	650001670	DPI
	후릭소타이드디스크스250마이크로그 램(플루티카손프로피오네이트)	162202CSI	650001680	DPI
	후릭소타이드에보할러125mcg	162202CSI	E00891061	MDI
	후릭소타이드에보할러250mcg	162204CSI	E00891071	MDI
	후릭소타이드에보할러250마이크로그 램(플루티카손프로피오네이트)	162204CSI	650001720	MDI
	후릭소타이드주니어에보할러50mcg	162205CSI	E00891051	MDI
	후릭소타이드주니어에보할러50마이 크로그램(플루티카손프로피오네이트)	162205CSI	650001730	MDI
	알베스코흡입용 약제 160	497102CSI	E01300501	MDI
	알베스코흡입용 약제 160(시클레소니드)	497102CSI	652100990	MDI
	알베스코흡입용 약제 160(시클레소니드)	497102CSI	696300040	MDI
ciclesonide	알베스코흡입용 약제80	497101CSI	E01300511	MDI
	알베스코흡입용 약제80(시클레소니드)	497101CSI	696300030	MDI
	알베스코흡입용 약제80(시클레소니드)	497101CSI	652101000	MDI

ICS/LABA 복합제제	fluticasone /salmeterol	세레타이드 100디스크스	334500CSI	E00890541	DPI
		세레타이드 250디스크스	334600CSI	E00890551	DPI
		세레타이드 500디스크스	334700CSI	E00890561	DPI
		세레타이드100디스크스	506400CSI	650002390	DPI
		세레타이드100디스크스	334500CSI	650000580	DPI
		세레타이드125에보할러	407100CSI	650000590	MDI
		세레타이드125에보할러	407100CSI	E00890721	MDI
		세레타이드250디스크스	506500CSI	650002380	DPI
		세레타이드250디스크스	334600CSI	650000600	DPI
		세레타이드250에보할러	407200CSI	E00890711	MDI
		세레타이드250에보할러	407200CSI	650000610	MDI
		세레타이드500디스크스	334700CSI	650000620	DPI
		세레타이드500디스크스	506600CSI	650002400	DPI
		세레타이드50에보할러	407300CSI	650000630	MDI
		세레타이드50에보할러	407300CSI	E00890701	MDI
		budesonide /formoterol	심비코트터부헬러 160/4.5mcg	391800CSI	E06610541
심비코트터부헬러160/4.5 μ g	391800CSI		E06610542	DPI	
심비코트터부헬러160/4.5마이크로그램	391800CSI		650700270	DPI	
심비코트터부헬러160/4.5마이크로그램	391800CSI		650700250	DPI	
심비코트터부헬러320/9mcg	453400CSI		E06610621	DPI	
심비코트터부헬러320/9마이크로그램	453400CSI		650700280	DPI	
심비코트터부헬러80/4.5마이크로그램	441700COS		E06610531	DPI	
심비코트터부헬러80/4.5마이크로그램	441700COS		650700290	DPI	
지속성 베타2-항진제 (Long-acting beta2-agonist, LABA)	salmeterol	세레벤트 디스크스	225802CSI	E00890381	DPI
		세레벤트 흡입용 약제(크시나포산살메테롤)	225802CSI	650000560	MDI
		세레벤트 흡입용 약제120회	225802CSI	E00890121	MDI
		세레벤트 흡입용 약제60회	225801CSI	E00890122	MDI
	formoterol	옥시스 터부헬러 4.5mcg	163102CSI	E06610231	DPI
		옥시스터부헬러4.5마이크로그램 (푸마르산포르모테롤)	163102CSI	650700440	DPI
		옥시스터부헬러9mcg	163105CSI	E06610221	DPI
	indacaterol	포스터100/6에이치에프에이	502000CSI	E04400071	MDI
		포스터100/6에이치에프에이	502000CSI	670302180	MDI
		온브리즈 흡입용캡슐150마이크로그램 (인다카테롤말레산염)	611901CSI	653602120	DPI
지속성 항콜린제 (Long-acting muscarinic antagonist, LAMA)	tiotropium brom	온브리즈 흡입용캡슐300마이크로그램 (인다카테롤말레산염)	611902CSI	653602130	DPI
		스피리바레스피맷	503401CSI	E04260521	MDI
		스피리바레스피맷 (브롬화티오토로피움일수화물)	503401CSI	653500860	MDI
		스피리바 흡입용캡슐(리필)	457301CCH	E04260292	DPI
		스피리바 흡입용캡슐 (브롬화티오토로피움일수화물)	457301CPK	653500520	DPI
		스피리바 흡입용캡슐 (브롬화티오토로피움일수화물)	457301CCH	653500530	DPI
속효성 베타2-항진제 (Short-acting beta2-agonist, SABA)	procaterol	스피리바 흡입용캡슐(핸디헬러콤비팩)	457301CPK	E04260291	DPI
		메프친스윙헬러	218304CSI	A42700261	DPI
	fenoterol	메프친스윙헬러 (염산프로카테롤(미분화))	218304CSI	649900020	DPI
		베로텍 흡입액유디비	157902CLQ	E04260051	Nebulizer
		베로텍 에어로솔	157903CAE	A07600491	MDI

흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용에 따른 합병증에 대한 성과연구

		베로텍에어로솔100마이크로그램	157904CAE	E04260231	MDI
		베로텍 흡입액유디비 (브롬화수소산페노테롤)	157902CLQ	653500440	Nebulizer
		벤토린네불 2.5mg	225506CSI	E00890581	Nebulizer
		벤토린네불2.5mg(살부타몰황산염)	225506CSI	650000450	Nebulizer
		벤토린네불5mg	225508CSI	E00890571	Nebulizer
		벤토린에보할러	225502CSI	E00890531	MDI
		벤토린에보할러(살부타몰황산염)	225502CSI	650000470	MDI
		벤토린흡입액	225508CSI	E00890941	Nebulizer
		벤토린흡입액	225508CSI	A00401171	Nebulizer
	salbutamol	벤토린흡입액(살부타몰황산염)	225508CSI	650000490	Nebulizer
		벤토린흡입용 약제	225504CSI	A00401221	MDI
		부벤톨이지할러	225502CSI	E00030171	DPI
		부벤톨이지할러200	225509CSI	E00030181	DPI
		브리카닐 터부헬러	235803CSI	E06610041	DPI
		살부톨흡입액	225508CSI	A02751791	Nebulizer
		살부톨흡입액(살부타몰황산염)	225508CSI	645101700	Nebulizer
		컴비벤트유디비흡입액	401800CSI	E04260121	Nebulizer
		터부탈린흡입액	235805CLQ	A02751761	Nebulizer
		터부탈린흡입액(황산테르부탈린)	235805CLQ	645102350	Nebulizer
SABA/SAMA 복합제제	lpratropium/ salbutamol	컴비벤트 에어로솔	334800CAE	E04260101	MDI
		컴비벤트에어로솔	334800CAE	653500690	MDI
		베로듀알 에어로솔	334400CAE	A07600501	MDI
		아트로벤트에어로솔	177104CAE	A07600521	MDI
		아트로벤트에어로솔 (브롬화이프라트로피움일수화물)	177104CAE	653500590	MDI
		아트로벤트흡입액유디비	177103CLQ	E04260021	Nebulizer
	ipratropium	아트로벤트흡입액유디비(브롬화이프라트로피움일수화물)	177103CLQ	653500610	Nebulizer
		아트로벤트흡입액유디비250mcg/2ml	177101CLQ	E04260141	Nebulizer
		아트로벤트흡입액유디비250mcg/2ml (브롬화이프라트로피움일수화물)	177101CLQ	653500620	Nebulizer
		이프라돔흡입액	177103CLQ	A02751771	Nebulizer
		틸레이드 에어로졸	199701CAE	E02830121	MDI
	nedocromil sodi	틸레이드에어로졸	199701CAE	W26400071	MDI
		틸레이드에어로졸(네도크로밀나트륨)	199701CAE	652000540	MDI

발행일 2014. 4. 21
발행인 임태환
발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

