

소화성 궤양 및 위식도
역류질환 환자에서 양성자 펌프
억제제 사용과 골다공증성 골절
위험의 연관성 연구

소화성 궤양 및 위식도 역류질환 환자에서 양성자 펌프 억제제 사용과 골다공증성 골절 위험의 연관성 연구

2017. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB 17-011)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 2017년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NA17-004)의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 본 연구는 국민건강보험공단의 자료를 활용하였습니다(국민건강보험공단 자료관리번호: NHIS-2017-1-269).
4. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

김도훈 고려대학교 안산병원 가정의학과 교수

이진이 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 부연구위원

참여연구원

유수연 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 부연구위원

이현아 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 연구원

외부 참여연구진

박주현 고려대학교 안산병원 가정의학과 임상조교수

정진형 가톨릭대학교 의생명과학교실 연구원

한경도 가톨릭대학교 의생명과학교실 연구원

차 례

| | |
|---|----|
| 요약문 | i |
| I. 서론 | 1 |
| 1. 연구의 필요성 | 1 |
| 2. 연구 목적 | 3 |
| II. 연구 배경 | 4 |
| 1. 양성자 펄프 억제제의 기전 및 효능 | 4 |
| 1.1. 기전 | 4 |
| 1.2. 효능 | 8 |
| 1.3. 국내 사용현황 | 11 |
| 2. 양성자 펄프 억제제의 부작용 | 13 |
| 2.1. 양성자 펄프 억제제의 사용과 골절 위험 증가 | 13 |
| 2.2. 골절의 위험관련 체계적 문헌고찰 | 14 |
| 2.3. 골절의 위험과 관련된 선행연구들 | 15 |
| III. 연구 방법 | 28 |
| 1. 자료원 | 28 |
| 2. 연구설계 | 30 |
| 2.1. 연구 대상자 선정 | 30 |
| 2.2. 양성자 펄프 억제제 사용의 정의 | 32 |
| 2.3. 결과지표 정의 | 33 |
| 2.4. 공변량 정의 | 33 |
| 3. 통계분석 | 34 |
| IV. 연구 결과 | 35 |
| 1. 연구 대상자 선정 | 35 |
| 2. 연구 대상자 기저 특성 | 37 |
| 3. 양성자 펄프 억제제 노출과 골다공증성 골절 | 41 |
| 3.1. 양성자 펄프 억제제의 사용 여부에 따른 골다공증성 골절 위험 | 41 |

| | |
|--|----|
| 3.2. 양성자 펌프 억제제의 누적 사용기간에 따른 골다공증성 골절 위험 | 44 |
| 3.3. 양성자 펌프 억제제의 용량과 골다공증성 골절 위험 | 46 |
| 3.4. 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제 사용과 골다공증성 골절 위험 | 47 |
| 3.5. 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제의 주기적 사용과 골다공증성 골절 위험 | 48 |
| 3.6. 분석대상 특성별 양성자 펌프 억제제 사용과 골다공증성 골절 위험 | 50 |
| 3.7. 분석대상 특성별 양성자 펌프 억제제 누적 사용기간과 골다공증성 골절 위험 | 53 |
| 3.8. 분석대상 특성별 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제 사용과 골다공증성 골절 위험 | 59 |
| 3.9. 분석대상 특성별 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제의 주기적 사용과 골다공증성 골절 위험 | 62 |
| V. 결론 및 정책제언 | 67 |
| VI. 참고문헌 | 71 |
| VII. 부록 | 75 |

표 차례

| | |
|--|----|
| 표 2-1 연도별 소화성궤양용제의 사용량 | 12 |
| 표 2-2 연도별 소화성궤양용제의 약품비 | 12 |
| 표 2-3 양성자 펌프 억제제 사용과 골절 위험 관련 선행연구 | 17 |
| 표 3-1 자료원별 상세 활용 내역 | 29 |
| 표 3-2 연구 대상자 선정, 제외기준 | 31 |
| 표 4-1 연구대상자 기저특성 | 37 |
| 표 4-2 PPI 사용 여부에 따른 골절 위험 | 42 |
| 표 4-3 PPI 사용일수에 따른 골절 위험 | 45 |
| 표 4-4 PPI 투여용량에 따른 골절 위험 | 46 |
| 표 4-5 최근 1년 이내 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험 .. | 47 |
| 표 4-6 최근 1년 이내 PPI를 4주 이상 사용한 분기수와 골다공증성 골절 위험 | 49 |
| 표 4-7 분석대상 특성별 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험 | 51 |
| 표 4-8 성별, 연령별 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험 | 52 |
| 표 4-9 분석대상 특성별 PPI 누적 사용기간에 따른 골다공증성 골절 위험 | 55 |
| 표 4-10 성별, 연령별 PPI 누적 사용기간에 따른 골다공증성 골절 위험 | 58 |
| 표 4-11 분석대상 특성별 최근 1년 이내 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험 | 60 |
| 표 4-12 성별, 연령별 최근 1년 이내 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험 | 61 |
| 표 4-13 분석대상 특성별 최근 1년 이내 PPI 4주 이상 사용한 분기수와 골다공증성 골절 위험 | 63 |
| 표 4-14 성별, 연령별 최근 1년 이내 PPI 4주 이상 사용한 분기수와 골다공증성 골절 위험 | 66 |

그림 차례

| | |
|---|----|
| 그림 2-1 위의 구조 | 5 |
| 그림 2-2 약물 작용부위별 산분비 억제 기전 | 5 |
| 그림 2-3 대표적인 양성자 펌프 억제제들의 구조식 | 6 |
| 그림 2-4 양성자 펌프 억제제에 의한 H^+/K^+ -ATPase 억제 작용 기전 | 6 |
| 그림 2-5 산전달 억제 조건 하에서 위장관 H^+/K^+ -ATPase 억제율 | 7 |
| 그림 3-1 코호트 내 환자 대조군 연구 개요 | 30 |
| 그림 3-2 양성자 펌프 억제제 사용에 대한 정의 | 32 |
| 그림 4-1 분석대상자 선정과정 | 36 |
| 그림 4-2 PPI 사용일수별 골절 위험 | 45 |

요약문

□ 연구 배경

전세계적으로 소화성 궤양 질환(peptic ulcer disease, PUD) 및 위식도 역류질환(gastro-esophageal reflux disease, GERD)은 높은 이환율을 보이고 있으며, 이에 따라 소화성 질환 치료제들의 사용 또한 증가하고 있다. 소화성 질환에 보편적으로 사용되는 약물로는 H2 수용체 길항제(H2 receptor antagonists, 이하 H2RA), 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitors, PPI) 등이 있다. 이중 양성자 펌프 억제제는 작용기전상 H2RA에 비해 효과적으로 산분비를 억제하는 것으로 알려져 있어 국내에서의 사용빈도가 급속하게 증가하고 있다.

양성자 펌프 억제제를 장기간 사용할 경우 골절 증가에 영향을 줄 수 있음이 보고되고 있으나 국내에서 양성자 펌프 억제제의 장기간 사용으로 인한 골절 발생의 위험에 대한 연구는 미미하다. 따라서 실제 임상현장에서 대규모 자료를 사용하여 양성자 펌프 억제제의 사용과 골절 발생의 연관성을 검증할 필요가 있다.

□ 연구 목적

본 연구에서는 양성자 펌프 억제제의 사용과 골다공증성 골절 발생 간의 연관성을 파악하고자 한다.

구체적으로는 양성자 펌프 억제제 처방력, 누적 사용일수, 사용 용량, 골절 발생 최근 1년에 사용했는지의 유무, 골절 발생 최근 1년에 정기적으로 처방 받았는지의 여부 등에 따른 골절 발생 위험양상을 살펴본다.

□ 연구 방법

국민건강보험공단의 건강보험청구자료, 자격자료 및 국가일반건강검진자료를 이용하여 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study)를 수행하였다.

코호트 내 연구대상자는 2006년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 소화성 궤양 및 위식도 역류질환의 상병코드(ICD-10 code: K21, K25, K26, K27, K28)에 의한 의료이용이 있고, 양성자 펌프 억제제 또는 H2RA 처방 이력이 있는 사람들이다.

코호트 입적일(cohort entry date)은 최초로 약물(PPI 또는 H2RA)을 처방받은 날이다. 임상적 대상자 제외 기준은 코호트 입적일을 기준으로 50세 미만인 환자, 코호트 입

적 이전 1년 이내에 양성자 펌프 억제제 또는 H2RA를 처방받은 이력이 있거나 암으로 인한 의료 이용이 있는 환자, 후천성면역결핍증(AIDS) 또는 골다공증 및 골절을 진단받았거나 치료받은 경험이 있는 환자로 정의하였다. 또한, 국가일반건강검진 수검 기록이 없는 경우 역시 자료의 제한으로 인해 제외하였다.

환자군은 코호트 입적일로부터 2015년까지의 기간 동안 최초로 골다공증성 골절이 발생(발생일: index date)한 자이다. 대조군은 결과지표가 발생하지 않은 환자들 중에서 성별, 5세 단위 연령군, bisphosphonates 사용 여부, 코호트 입적일, 동일한 추적관찰 기간 등에 의한 1:5 짝짓기(matching)를 통해 선별하였다.

추적관찰 기간 동안 최소 1회 이상의 양성자 펌프 억제제 처방 여부, 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수, 저용량/표준용량 이상 PPI 제제 사용여부, 골절 발생일을 기준으로 최근 1년간 양성자 펌프 억제제 사용여부, 최근 1년간 28일 이상 양성자 펌프 억제제를 처방받은 분기의 횟수별로 골절 발생의 양상을 관찰하였다.

조건부 로지스틱 회귀분석(conditional logistic regression)을 통하여 결과지표 오즈비(odds ratio, OR)를 추정하였고, 95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 및 유의확률(p-value)을 함께 제시하였다. 공변량으로는 성, 연령, 거주 지역, 소득분위 등의 인구·사회학적 요인과 신장, 체중, 체질량 지수(BMI), 음주, 흡연, 운동력 등의 검진/문진 변수, 골절 발생에 직접적 또는 간접적으로 영향을 줄 수 있는 병용약물 및 동반질환을 포함하였다.

양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골다공증성 골절의 발생에 영향을 미치는 요인에 대한 추가적인 검토를 위해 짝짓기 변수로 사용된 성별, 연령, bisphosphonates 사용 여부에 따른 하위그룹 분석을 수행하였다.

□ 연구 결과

지난 10년간 소화성 궤양 및 위식도 역류질환으로 약물치료를 경험한 환자들은 35,520,188명이었다. 제외 기준 적용 후, 연구 대상자 2,388,137명 중 78,465명(3.3%)에서 분석기간 중 골다공증성 골절이 발생했다. 짝짓기 결과, 골절군(case)은 59,240명, 비골절군(control)은 296,200명으로 정의되었고, 대상자의 78.0%가 여성이었다.

추적관찰 기간 동안 양성자 펌프 억제제를 1회 이상 복용한 환자들의 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 1.11배(95% CI: 1.08, 1.13) 높았으며 이는 통계적으로 유의하였다. 또한 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수가 높아질수록 골절 발생 위험이 높아지는 것으로 나타났다(p for trend <0.0001). 특히, 양성자 펌프 억제제를

1년 이상 사용하였을 경우는 전혀 사용하지 않은 경우에 비해 골절의 오즈비가 1.42(95% CI: 1.32, 1.52)로 비교적 높게 나타났다. 저용량 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 1.17(95% CI: 1.14, 1.21), 고용량 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 1.06(95% CI: 1.04, 1.21)로 큰 차이는 없었다.

골절 발생 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우는 그렇지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 1.30(95% CI: 1.27, 1.33)배로 높게 나타났다. 골절 발생 최근 1년 이내의 기간을 4분기로 나누었을 때, 모든 분기에서 4주 이상 양성자 펌프 억제제를 처방받은 경우 골절 위험의 오즈비는 1.37(95% CI: 1.26, 1.50)배였다.

남성과 여성 모두 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골다공증성 골절의 위험이 높아지는 것으로 나타났다. 연령대가 높을수록 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 위험이 증가하는 경향을 보였다. Bisphosphonate를 복용하고 있는 경우와 그렇지 않은 경우 모두에서 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절위험이 큰 것으로 나타났다.

□ 결론 및 정책적 제언

우리나라 국민의 상당수가 소화성 궤양 및 위식도 역류질환으로 약물치료를 경험하고 있었으며 노령층에서 양성자 펌프 억제제 복용은 골절의 위험을 증가시켰다. 양성자 펌프 억제제를 지속적으로 복용하는 경우 골절의 위험은 더 증가하는 것으로 나타났다. 따라서 양성자 펌프 억제제 처방 시 환자의 투약 이력을 확인할 필요가 있다. 특히 장기처방이 요구되는 고령의 환자들에게는 양성자 펌프 억제제의 위험성을 고지하고 불필요한 투약을 자제하며 장기투약자에 대한 골절 예방, 골다공증 관리 등의 노력도 병행되어야 할 것이다.

주요어

소화성 궤양 질환(peptic ulcer disease), 위식도 역류질환(gastro-esophageal reflux disease), 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitors), H2 수용체 길항제(H2 receptor antagonists), 골다공증성 골절(osteoporotic fracture)

Executive Summary

Proton pump inhibitor use and risk of osteoporotic fracture in Korean adults with peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease

Jinnie Rhee¹, Do-hoon Kim², Su-yeon Yu¹, Jessie Lee¹, Joo-hyun Park², Jin-hyung Jung³, Kyung-do Han³

¹ National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

² Korea University Ansan Hospital

³ The Catholic University of Korea

Background

With the high morbidity rate of peptic ulcer disease (PUD) and gastro-esophageal reflux disease (GERD) around the world, currently there is an increase in the use of digestive disease medications. Commonly used medications for the diseases include H₂ receptor antagonists (H₂RAs) and proton pump inhibitors (PPIs). PPIs are known to inhibit acid secretion more effectively compared to H₂RAs in terms of their underlying mechanism. In Korea, there is a dramatic increase in the frequency of use of the medication.

Recent studies have indicated that the long-term use of PPIs may have an effect on increasing bone fracture. However, few studies have investigated the risk of bone fracture by long-term use of PPIs in Korea. Accordingly, it is required to examine the association between PPI use and bone fracture using large-scale data collected in clinical settings.

Objective

In the present study, we explore the association between PPI use and

osteoporotic bone fracture. Specifically, we investigate any use, cumulative use, dose, recent use, and regular use of PPIs are associated with a increased risk of bone fracture.

□ Methods

The nested case-control study was conducted using insurance claims data, qualification data, and national health examination data provided in the Korea National Health Insurance Service.

People treated with PPIs or H2RAs under the diagnosis codes of PUD and GERD (ICD-10 code: K21, K25, K26, K27, and K28) from 1 January 2006 to 31 December 2015, were eligible for subjects in the cohort.

The cohort entry date is the day of the first drug administration (PPIs or H2RAs). We excluded patients who: (1) were aged less than 50 years based on the cohort entry date; (2) were treated with PPIs or H2RAs during the year before cohort entry date; or (3) had a diagnosis (or treatment) of cancer, AIDS, osteoporosis/bone fracture during the same period. People without the record of national health examination during the year before or after cohort entry date were also excluded due to data loss.

Cases were defined as patients who experienced osteoporotic fracture for the first time (index date: fracture occurrence date) in the period from the cohort entry date to 2015. For each case, up to five controls were matched on sex, age (± 5 year), bisphosphonate use, cohort entry date and follow-up duration.

Drug exposures include any PPI use, cumulative number of days of PPI use, low dose use/ high dose use of PPI during the follow-up period, recent use of PPI (PPI use during one year before fracture), and recent regular use of PPI (the number of quarters when PPIs were administered for more than 28 days during one year before fracture).

Conditional logistic regression models were employed to estimate odds ratio (OR), and provide 95% confidence interval (CI) and significance probability (p-value). Covariates include sociodemographic factors (such as

sex, age, residential district, and income quintile), variables for medical examination and medical examination by interview (such as height, weight, BMI, drinking, smoking, and locomotion), and comorbidities (defined by specific drug use, or several diagnosis codes) that may have a direct or indirect effect on fracture.

To examine additionally the factors affecting the occurrence of osteoporotic fracture by PPI use, we analyzed subgroups using matching variables such as sex, age, and bisphosphonate use.

□ Results

The number of patients treated with medications for PUD or GERD for the past ten years were 35,520,188 persons. After applying the exclusion criteria, osteoporotic fracture was found in 78,465 subjects (3.3%) among 2,388,137 during the study period. Subjects were 59,240 matched cases and 296,200 matched controls. 78.0% of total subjects were female.

During the follow-up period, subjects administered with any PPI showed higher risk of fracture (OR 1.11; 95% CI: 1.08 - 1.13) compared to those who didn't take it. This result was statistically significant. Moreover, there was a higher risk of fracture in the greater cumulative number of days of PPI administration (p for trend $<.0001$). In particular, patients treated with PPIs for one year or more showed higher risk of fracture (OR 1.42; 95% CI: 1.32 - 1.52) compared to those who didn't take it. Both low dose taker or high dose taker showed higher risk of fracture compared to those who didn't take it.

Subjects administered with PPIs during one year before fracture showed higher risk of fracture (OR 1.30; 95% CI: 1.27 - 1.33) than those who didn't take it. Dividing the one year period by 4 quarters, subjects administered with PPI for four weeks or more in all quarters showed higher risk of fracture (OR 1.37; 95% CI: 1.26 - 1.50).

In addition, there was an increased risk of osteoporotic fracture by PPI use in both male and female subjects. The risk of fracture by PPI use

tended to increase in highly aged subjects. Subjects who were treated, as well as not treated, with bisphosphonates showed also a high fracture risk by PPI use.

Conclusions

A great number of Korean people have been treated with medication for PUD and GERD. However, PPI administration in older age groups increased the risk of bone fracture. Moreover, it was found that continued PPI administration had a greater effect on increasing the risk. Therefore, it is required to check medical histories of patients before PPI administration. Especially, for elderly patients requiring long-term PPI administration, the risk of PPI use should be informed and needless administration should be limited. Also, for those who have been administered with PPIs for a long time, we should make an effort to prevent bone fracture and manage osteoporosis.

Acknowledgement

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency(NECA) funded by the Ministry of Health and welfare(grant number NA17-004).

Key words

Peptic ulcer disease, gastro-esophageal reflux disease, proton pump inhibitors, H₂ receptor antagonists, osteoporotic fracture



1. 연구의 필요성

20세기 초·중반만 하더라도 소화성 궤양 질환(peptic ulcer disease, PUD)¹⁾ 및 위식도 역류질환(gastro-esophageal reflux disease, GERD)은 높은 이환율과 낮은 치료율로 인한 난치성 질환으로 간주되어 외과적 수술이 치료의 근간을 이루고 있었다. 1970년대 초반 Black 등에 의하여 H2 수용체 길항제(H2 receptor antagonists, 이하 H2RA) 약물이 개발되어 해당 질환에 대한 약물치료의 길이 열렸다. 이어 1980년대 초반 Olbe 등에 의한 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitors, PPI) 약물의 개발로 약물에 의한 치료법이 보편화되면서 현재는 내과적인 약물 투약이 치료의 근간을 이루고 있다.

최근 우리나라도 불규칙한 식습관, 비만 및 노령 인구의 증가 등으로 인해 소화성 질환자가 늘어나고 있다. 건강보험심사평가원의 자료에 따르면 위식도 역류질환으로 진료를 받은 환자는 2010년에서 2014년 사이에 28%나 늘어났다(2010년 284만7천763명 → 2014년 364만6천561명). 이에 따라 소화성 질환에 대한 국내의 의약품의 수요도 증가하고, 다양한 소화성 궤양 치료제가 허가되어 사용되어 오고 있다. 현재 H2RA에는 cimetidine, famotidine, lafutidine, nizatidine, ranitidine, roxatidine 등이, 양성자 펌프 억제제로는 omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, espantoprazole, ilaprazole, pantoprazole, rabeprazole 등이 식품의약품안전처(이하 식약처)의 허가를 거쳐 건강보험에서 급여되어 처방되고 있다.

H2RA는 위산을 분비하고 위벽세포의 H2 수용체에 위산분비를 촉진하는 히스타민이 결합하는 것을 막음으로써 산분비를 억제한다. 양성자 펌프 억제제는 위를 산성화 하는 양성자(H⁺)의 분비 자체를 억제하는 역할을 한다. 양성자 펌프 억제제는 작용기전상

1) 위궤양(gastric ulcer, GU)과 십이지장궤양(duodenal ulcer, DU) 등을 총칭

H2RA에 비해 더 직접적이고 효과적으로 산분비를 억제하는 것으로 알려져 있다. 체계적 문헌고찰에 기반하여 총 32건의 무작위임상연구(randomized controlled trial, RCT) 결과를 평가한 논문에 따르면, 양성자 펌프 억제제는 H2RA나 위장관 운동촉진제(prokinetics agents)에 비해 산과다 분비로 인한 속쓰림을 완화하는데 더 효과적이라고 보고된다.²⁾ 이런 근거들에 힘입어 임상 의들은 양성자 펌프 억제제의 사용을 선호하기 시작했는데 특히 2000년대 중반부터 양성자 펌프 억제제에 대한 건강보험 급여기준이 완화되면서³⁾ 국내에서의 사용 빈도는 급속하게 증가하였다.

모든 의약품들은 사용에 따른 편익 뿐 아니라 부작용 발생의 위험을 내포하고 있다. 위식도 역류질환은 재발하기 쉽고 증상의 호전과 악화가 반복되는 만성적인 질환이라 일부 환자는 의약품을 장기간 복용하기도 한다. 양성자 펌프 억제제의 장기간 사용은 여러 부작용의 가능성을 증가시킨다는 문제제기가 있어 왔다. 특히 양성자 펌프 억제제의 약물작용 기전에 의하여, 불용해성 칼슘의 흡수와 골밀도가 감소하여 골절의 위험성이 증가할 수 있다.

최근 외국 연구 보고에 따르면 양성자 펌프 억제제를 장기간 사용할 경우 골절 증가에 영향을 줄 수 있다는 사실이 보고되고 있다. 우리나라 식약처에서도 2010년 5월 26일, "미국 FDA에서 양성자 펌프 억제제와 관련된 복수의 약물역학조사 결과를 검토한 결과에 따라, 동 제제의 고용량 또는 장기간 사용 시 고관절, 손목뼈, 척추 골절 위험이 증가할 수 있음"이란 내용이 포함된 안전성 서한을 발표하였고, 제품 허가사항에 이에 대한 내용을 추가하기도 하였다.

최근 우리나라의 건강보험 빅데이터를 이용하여 골다공증 골절의 발생 양상을 파악한 결과, 50세 이상에서 골다공증 골절의 발생은 2008년 14.7만 건에서 2012년 21.7만 건으로 증가하였고, 여성에서의 발생률이 높았다.⁴⁾ 향후 인구의 고령화로 골절의 발생 위험, 소화성 질환에 대한 약물치료 모두 증가한다는 것을 고려하였을 때, 양성자 펌프 억제제의 사용이 골절에 미치는 영향을 면밀히 파악할 필요가 있다.

이러한 상황에도 불구하고, 국내에서 양성자 펌프 억제제의 장기간 사용으로 인한 골

2) van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;(3):CD002095. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD002095.
3) 개정고시(보건복지부 고시 제2005-40호, 05.7.1 시행)에 의하여 "내시경 검사 등으로 궤양이나 역류성식도염 등의 상병이 확인된 경우에 인정.." 내용이 삭제됨.
4) 국민건강보험공단 보도자료, "건강보험 빅데이터 분석, 골다공증 골절 환자 매년 10.2% 증가"(2015.10.19.)

절 발생의 위험에 대한 연구는 미미하다. 기존 연구들은 대부분 서양(미국, 유럽) 연구들이다. 골밀도 및 골절은 유전 및 인종 차이가 있다고 보고되어 있으므로 국내(아시아) 연구가 중요한 의미를 가질 것이다. 이에 따라 국내 대규모 자료를 기반으로 실제 임상현장에서 양성자 펌프 억제제의 사용 실태를 알아보고 골절 발생 가능성을 검증하여, 의약품 처방 적정 관리를 도모하는데 있어 중요한 근거자료를 산출할 필요가 있다.

2. 연구 목적

본 연구에서는 건강보험청구자료를 활용하여 양성자 펌프 억제제의 사용에 따른 골다공증성 골절 발생의 연관성을 파악하고자 한다.

구체적으로는 양성자 펌프 억제제 처방유무, 누적 사용일수, 사용 용량 등에 따른 골절 발생 위험양상을 살펴본다. 아울러 골절 발생일을 기준으로 가까운 시일 내에 양성자 펌프 억제제에 사용했는지의 여부에 따른 위험 양상을 파악한다. 마지막으로 골절 발생 기준 최근에 정기적으로 처방을 받는 환자들에서 골절 발생 위험이 더 높아지는지를 파악한다.

II

연구 배경

1. 양성자 펌프 억제제의 기전 및 효능

1.1. 기전

위(stomach)의 해부학적 구조는 <그림 2-1>과 같다. 위의 주세포는 pepsinogen을 분비하고 벽세포는 염산(HCl)을 분비한다. 위의 벽세포에는 세 개의 수용체(무스카린, 가스트린, 히스타민)가 존재하는데 수용체에 대한 길항제가 개발되어 그 길항제가 강력한 위산분비 억제, 궤양 치유작용을 하여 치료제로 이용하게 되었다. 대표적인 예가 히스타민 수용체에 길항하는 H2RA이다. 양성자 펌프 억제제는 벽세포 표면에 존재하는 3종류의 수용체 자극으로 활성화된 양성자 펌프에 공유 결합하여 효소 활성을 불활성화함으로써 수소 이온(H^+)의 방출을 저지한다. 경구로 섭취된 양성자 펌프 억제제는 장에서 흡수되어 혈류에 의해 위저선 점막에 존재하는 벽세포에 도달해 분비세관 내에서 위산의 작용으로 활성화되는 양자 펌프, 소위 H^+/K^+ -ATPase의 cystein 잔기에 결합하여 효소를 억제함으로써 효과적으로 산분비를 억제한다(그림 2-2).

현재 개발되어 있는 대부분의 양성자 펌프 억제제는 <그림 2-3>와 같은 형태를 가지고 있어 위를 산성화 하는 양성자(H^+)의 분비를 억제하는 역할을 한다. 경구 투여된 양성자 펌프 억제제는 십이지장 상부 또는 소장에서 흡수되고 혈류를 통해 위장 내벽세포 기저세포막을 통과하여 벽세포 내로 들어간다. 정맥으로 투여할 경우에는 바로 혈류를 따라 벽세포에 도달한다. 벽세포의 세포막을 통과한 양성자 펌프 억제제는 pro-drug 형태로 세포 내로 들어가 축적되며 산에 의해 활성체인 sulfenamide로 바뀌게 된다. 이 활성체가 세포막 내에 존재하는 양성자 펌프와 결합하여 양성자 펌프를 불활성화함으로써 산분비를 억제한다(그림 2-4).⁵⁾

5) Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors-Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs*. 1998;56(3):307-335.

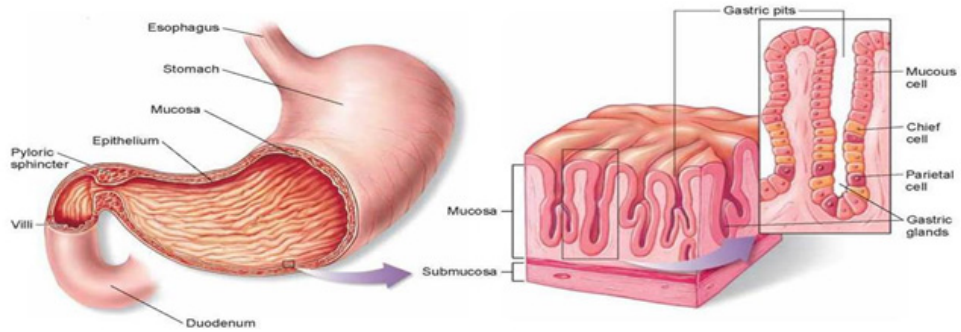


그림 2-1 위의 구조

(출처: Baggaley A. Human Body: An Illustrated Guide To Every Part Of The Human Body And How It Works. London: Dorling Kindersley; 2001.)

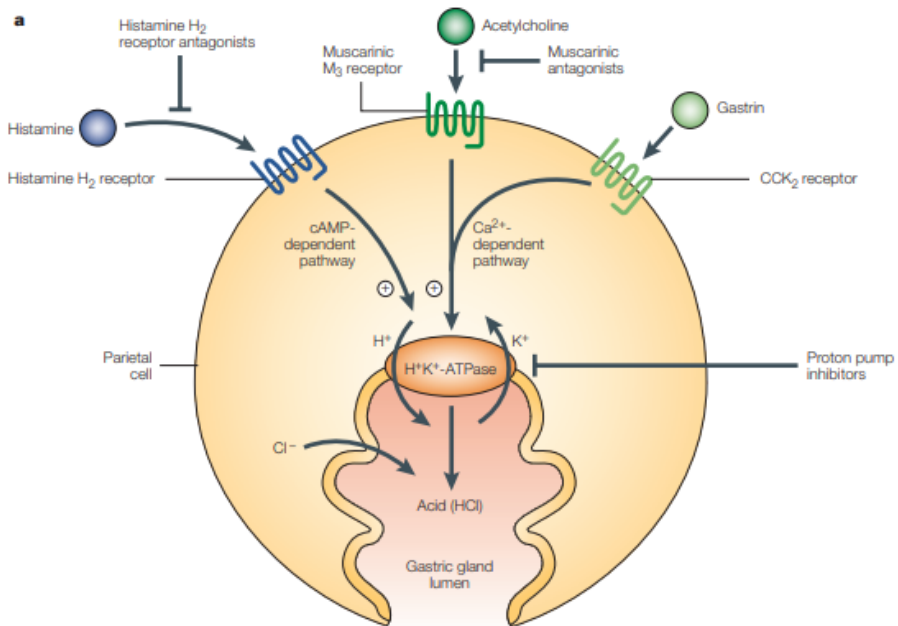


그림 2-2 약물 작용부위별 산분비 억제 기전

(출처: Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. Nat Rev Drug Discov. 2003 Feb;2(2):132-9.)

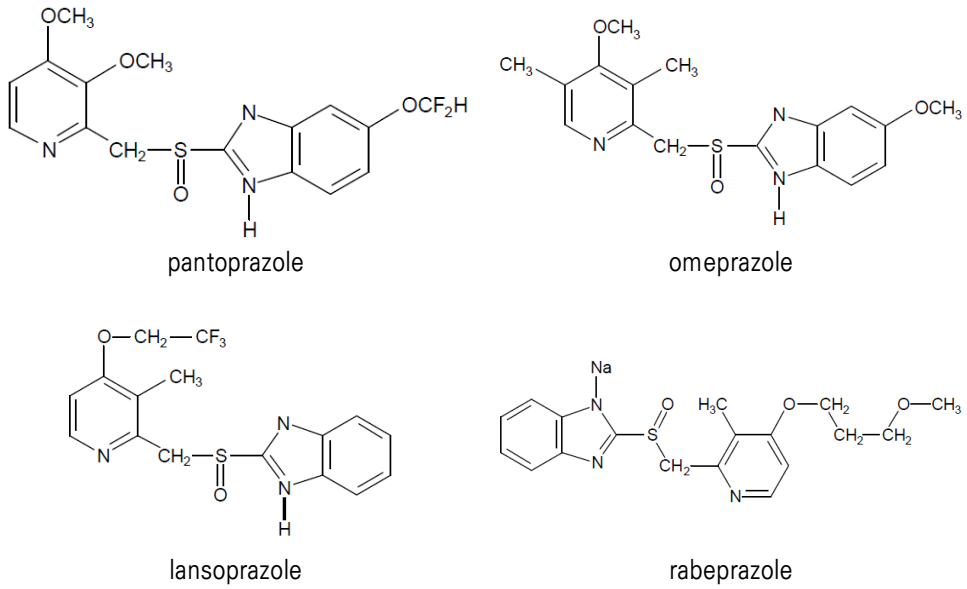


그림 2-3 대표적인 양성자 펌프 억제제들의 구조식

(출처: Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor. Basic & Clinical Pharmacology. 13th Ed. United States: McGraw-Hill Education; 2015.)

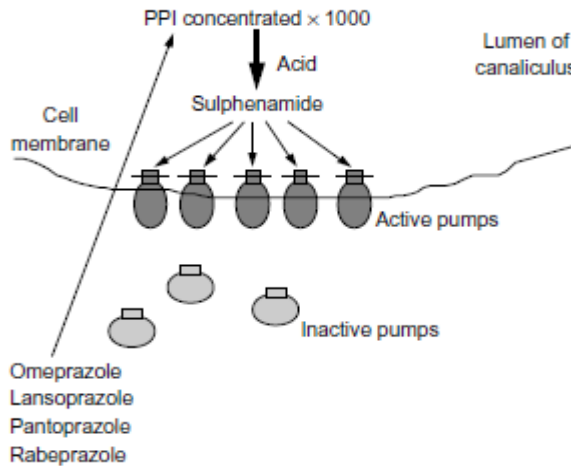


그림 2-4 양성자 펌프 억제제에 의한 H^+/K^+ -ATPase 억제 작용 기전

(출처: Paul R, Christopher J. Proton Pump Inhibitors-Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. Drugs 1998;56(3):307-335.)

양성자 펌프 억제제는 다른 위산 억제제들에 비해 약리적으로 가장 확실히 산분비 억제 작용을 발휘하나 효과 발현의 속도를 감안하여 복용하여야 하고 환자 요인이나 약제 차이에 따라 작용 발현 속도에 차이가 생길 수 있다. 양성자 펌프 억제제는 pro-drug 으로 투여되어 수소 이온(H⁺)의 존재 하에 비로소 활성화되므로 최초 투약 후 위내 pH 를 상승시키기까지는 여러 번의 투약이 필요하다. 종류별로 산분비 억제율이 다소 차이가 있는 것으로 알려져 있다(그림 2-5).

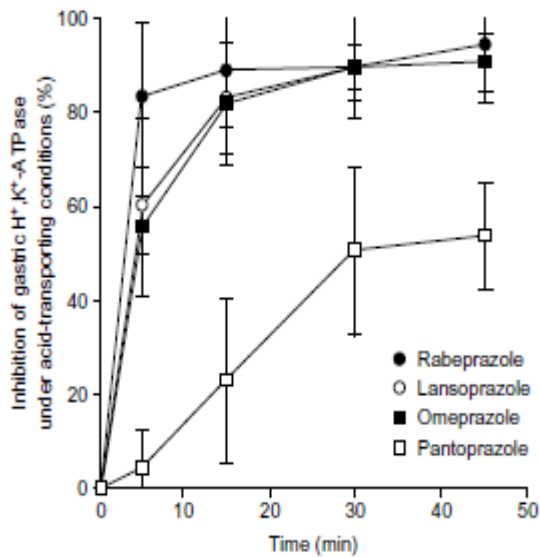


그림 2-5 산전달 억제 조건 하에서 위장관 H⁺/K⁺-ATPase 억제율

(출처: Paul R, Christopher J. Proton Pump Inhibitors-Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. Drugs 1998;56(3):307-335.)

1.2. 효능

가. 소화성 궤양

고위험 환자군에서 헬리코박터균(*Helicobacter pylori*) 제균과 비스테로이드 항염증제 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, 이하 NSAIDs)에 대한 위장관 독성에 대한 예방은 십이지장 궤양 치료의 중심이 되고 있다. Richardson 등(1998)의 연구에서는 십이지장 궤양 치료에 쓰이는 H2RA와 비교를 진행한 19개의 연구결과를 제시하고 있는데, 현재 사용되고 있는 모든 양성자 펌프 억제제는 표준 용량으로 사용해도 H2RA보다 치유율(healing rate)과 십이지장 궤양 치료의 시간적인 측면에서 모두 우수한 것으로 보고되고 있다.⁶⁾

Richardson 등(1998)의 연구에서는 위궤양 치료에 사용되는 H2RA와 비교를 진행한 5개의 연구결과를 제시하고 있는데, 십이지장 궤양과 마찬가지로 현재 시판되고 있는 모든 양성자 펌프 억제제는 양성 위궤양 치료에 있어서 H2RA보다 우수한 것으로 알려지고 있다.⁷⁾

불응성 궤양은 적어도 6주간 적절한 용량으로 H2RA나 다른 치료제를 사용함에도 불구하고 치료가 되지 않는 것으로 정의한다. 불응성 궤양은 십이지장궤양의 약 5~10% 정도를 차지하는데 불응성 궤양의 치료제로 양성자 펌프 억제제를 사용할 수 있다.

나. 헬리코박터균 제균

헬리코박터균은 소화성 궤양증과 연관된 가장 중요한 병인학적 요소이다. 또한 위암, 위말트림프종(gastric mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma)의 원인이다. 헬리코박터균이 위점막에 군집하게 되면 IL-8과 같은 cytokine이 매개하는 염증성 반응이 유발된다.⁸⁾ 현재 헬리코박터균을 제균할 수 있는 단일제제는 없다. 헬리코박터균에 사용되는 약제로는 양성자 펌프 억제제, 항생제, bismuth가 있는데 양성자 펌프 억제제를 포함한 3제 요법이 헬리코박터균 제균의 표준치료(gold standard)이다.⁹⁾ 양

6) Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors-Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs*. 1998;56(3):307-335.

7) Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors-Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs*. 1998;56(3):307-335.

8) Crabtree JE, Wyatt JI, Trejdosiewicz LK, et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol*. 1994;47:61-6.

9) Working Party of the European *H. pylori* Study Group. Guidelines for clinical trials in *H. pylori* infection. *Gut*. 1997;42:S10-8.

성자 펌프 억제제는 이러한 3제 요법에서 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

다. NSAIDs-induced ulcer의 예방

궤양의 30% 정도는 NSAIDs에 의해서 생긴다는 연구가 있다.¹⁰⁾ NSAIDs에 의한 출혈은 H2RA의 하나인 ranitidine이나 misoprostol보다 양성자 펌프 억제제의 일종인 omeprazole을 복용할 경우에 더 예방 효과가 크다고 알려져 있다.¹¹⁾¹²⁾ 인간을 대상으로 한 연구에서 omeprazole은 aspirin에 의해 생기는 급성 위 미란이나 위의 미세출혈을 감소시키는 데에 매우 효과적임을 증명하였다.¹³⁾ Omeprazole 20 mg을 하루에 한 번씩 3개월 이상 복용할 경우, placebo군에 비해서 소화성 궤양, 소화불량의 측면에서 효과적이었다.¹⁴⁾ 과거에 NSAIDs성 궤양의 과거력이 있는 환자, 고령, azaproprazone과 piroxicam과 같은 특정한 NSAIDs를 사용하는 환자군, 고용량의 NSAIDs를 사용하는 환자군, 와파린이나 스테로이드를 같이 사용하는 고위험군에서는 omeprazole 20 mg을 매일 한 번씩 복용함으로써 NSAIDs-induced ulcer를 예방할 수 있다.

라. 역류성 식도염의 치료

역류성 식도염은 금연, 체중조절, 식습관 개선으로 해결할 수 있는 질환이다. 그러나 많은 경우에서 산저하 약물(acid-lowering medication)이나 위장관 운동촉진제와 같은 약제 처방을 요구한다. 역류성 식도염 약물 치료의 목적은 증상 개선, 식도염 치유이다. 식도염이 반복되면 식도점막에 조직학적 변화가 발생할 수 있으며, 더 나아가 악성변화가 동반될 수 있기 때문에 증상과 무관하게 식도염은 치유하는 것이 바람직하다.¹⁵⁾ 현재

10) Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcers:facts and figures multiply, but do they add up? *BMJ*. 1990;300:278-84.

11) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal inflammatory drugs. The OMNIUM study. *N Engl J Med*. 1998;338:727-34.

12) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The ASTRONAUT study. *N Engl J Med*. 1998;338:719-26.

13) Daneshmend TK, Stein AG, Bhaskar NK, et al. Abolition by omeprazole of aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut*. 1990;31:514-7.

14) Ekström P, Carling L, Wetterhus S, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non steroidal anti-inflammatory drug therapy: a Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:753-8.

15) Jung HY. Pharmacological treatment for reflux esophagitis. *J Korean Med Assoc*. 2011;54(1):88-91.

사용되는 모든 양성자 펌프 억제제는 역류성 식도염에 사용될 수 있으며 omeprazole이나 lansoprazole의 경우에는 유지 치료에도 허용되고 있다. 양성자 펌프 억제제의 일종인 rabeprazole(20 mg qid¹⁶⁾와 H2RA의 하나인 ranitidine(150 mg qid)의 효과를 비교한 논문¹⁷에 따르면 치료 효과(4주차에 58% vs. 36%, 8주차에 88% vs. 65%)와 증상 개선 측면(4주차에 75% vs. 58%, 8주차에 79% vs. 68%)에서 모두 양성자 펌프 억제제가 보다 효과적이었다.¹⁷⁾ 그러나 양성자 펌프 억제제 간의 효과 차이를 비교한 연구에서는 양성자 펌프 억제제의 종류 간 역류성 식도염에 대한 치료 효과 차이는 밝히지 못하였다.¹⁸⁾

마. 기타 효능

졸링거-엘리슨 증후군(Zollinger-Ellison syndrome)은 고가스트린혈증(hypergastrinemia)의 특징이 있는 질환으로 주로 췌장이나 소장¹⁹에 발생하는 가스트린(gastrin)을 분비하는 종양이다. 고가스트린혈증은 산분비를 증가시키고 궁극적으로는 심한 소화성 궤양을 유발한다. 대략 20%의 환자는 수술로 완치가 가능하지만 80%의 환자들은 장기간 산억제(acid suppression)가 필요하다.¹⁹⁾ Omeprazole 20~80 mg qid는 49명의 환자에서 효과적이었고, 이들 중 68%는 유지요법으로 omeprazole 20 mg을 사용한다.²⁰⁾

크론병(Crohn's disease) 중에 위식도를 침범하는 경우는 흔하지 않다. 소규모 연구에서 omeprazole 40 mg qd²¹⁾은 염증을 감소시키는 것에 효과적이고, 8주 사용한 후에는 체중이 평균 6 kg 증가하였다.²²⁾

스트레스성 궤양의 예방에도 양성자 펌프 억제제의 사용이 고려되어 왔다. 스트레스성 점막 손상(stress-induced mucosal damage)은 주로 위점막 표면의 미란으로 특징

16) quater in die (1일 4회)

17) Humphries TJ, Spera A, Breiter P, et al. Rabeprazole sodium(E3810) once daily is superior to ranitidine 150 mg QID in the healing of erosive or ulcerative oesophagitis [abstract]. Gastroenterology. 1996;110:A139.

18) Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors-Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. Drugs. 1998;56(3):307-335.

19) Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors-Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. Drugs. 1998;56(3):307-335.

20) Termanini B, Gibril F, Stewart CA, et al. A prospective study of the effectiveness of low dose omeprazole as initial therapy in Zollinger-Ellison syndrome. Aliment Pharm Ther. 1996;10:61-71.

21) quaque die (1일 1회)

22) Woolfson K, Greenberg GR. Symptomatic improvement of gastroduodenal Crohn's disease with omeprazole. Can J Gastroenterol. 1992;6:21-4.

지을 수 있다.²³⁾ Omeprazole의 경우, H2RA인 famotidine에 비해 쥐를 대상으로 한 연구에서 위점막 손상을 감소시키는 데에 매우 효과적이었다.²⁴⁾²⁵⁾ 하지만 최근 연구에서는 치료 효과에 대한 근거 부족으로 스트레스성 궤양 예방을 위해 양성자 펌프 억제제의 사용을 추천하지는 않는다.²⁶⁾

1.3. 국내 사용현황

2000년대 중반 이후 건강보험의 급여기준이 완화되면서 소화성 궤양 치료제인 양성자 펌프 억제제의 처방이 급증하고 있는 경향이 있다. 양성자 펌프 억제제의 사용량은 2006년 이후 꾸준히 증가하였다. 2006년 양성자 펌프 억제제의 사용량은 약 6,100만 DDDs(Defined Daily Doses)로 전체 소화성 궤양용제 사용량의 약 7.5%에 불과하였으나 2011년에는 2006년 대비 약 3.3배 증가하였고, 약품비는 2006년 약 910억 원에서 2011년 2,660억 원으로 약 2.9배 증가하였다(표 2-1). 2006년 이후 전체 소화성 궤양용제의 약품비 대비 약제군별 약품비 비중은 H2RA가 33~35% 수준을 지속적으로 유지한 반면, 양성자 펌프 억제제는 증가(22.0% → 32.1%)하는 양상을 보인다(표 2-2).

건강보험청구자료 분석 결과, 주상병 또는 제1부상병으로 소화성 궤양(K25-28)²⁷⁾을 가진 환자의 양성자 펌프 억제제 처방률은 남성의 경우 53%, 여성의 경우 47%이다. 모든 상병기호(주, 부, 기타상병)에서 소화성 궤양(K25-28)을 포함하는 환자의 양성자 펌프 억제제 처방률 또한 남성 52%, 여성 48%로 소화성 궤양질환자의 절반 가까이가 양성자 펌프 억제제를 처방받는 것으로 알려져 있다.²⁸⁾

국내 2, 3차 의료 기관에 근무하는 소화기내과 전문의를 대상으로 위식도 역류질환의 초치료 및 유지치료에 대해 온라인 조사한 연구에 의하면 대부분 양성자 펌프 억제제를 근간으로 하는 약물치료를 시행하고 있었다. 초치료인 경우, 경증일 때는 저용량 양성자 펌프 억제제를(66%), 중증일 때는 표준용량의 양성자 펌프 억제제를(50%) 선호하였다. 유지요법은 66~68% 수준으로 시행하고 있었고 그 기간은 경증의 경우 7.7주(±5.1), 중

23) Tryba M. Stress bleeding. Pt 1. Pathogenesis, clinical picture and therapy. *Anaesthetist*. 1994;43(12):821-34.

24) Inaloz SS, Gloral V, Sari I, et al. Omeprazole, nitrendipine, famotidine and stress induced ulcers. *Acta Gastroenterol Belg*. 1997;60(3):192-6.

25) Canorac N, Ulak G, Guzel C, et al. Preventive action of omeprazole, famotidine or nitrendipine against stress ulcer formation in rats. *Turk J Med Sci*. 1994;22(1):1-5.

26) Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs*. 1997;54:581-96.

27) K25 위궤양; K26 십이지장궤양; K27 상세불명 부위의 소화성 궤양; K28 위공장궤양

28) 건강보험심사평가원 청구자료 기준

증의경우 15주(±9.4)로 나타났다. 치료기간을 결정하는 데 영향을 주는 요인으로는 증상의 증증도 및 빈도, 내시경에서 병변의 증증도 순이었고, 대부분 유지요법의 중요성에 대해 인식하고 있었다.²⁹⁾

표 2-1 연도별 소화성궤양용제의 사용량

(단위: 천 DDDs, 괄호 안은 %)

| | 2006년 | 2007년 | 2008년 | 2009년 | 2010년 | 2011년 |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| H2RA | 482,750 (58.50) | 451,723 (49.73) | 400,500 (42.49) | 418,494 (39.81) | 436,698 (39.04) | 453,320 (38.35) |
| PPI | 61,449 (7.45) | 91,718 (10.10) | 121,747 (12.92) | 157,573 (14.99) | 180,064 (16.10) | 199,840 (16.91) |
| 방어인자증강제 | 281,039 (34.06) | 364,925 (40.17) | 420,361 (44.60) | 475,238 (45.20) | 501,861 (44.86) | 528,775 (44.74) |
| 계 | 825,238 (100.00) | 908,366 (100.00) | 942,608 (100.00) | 1,051,304 (100.00) | 1,118,622 (100.00) | 1,181,934 (100.00) |

주. DDD로 환산한 사용량은 반올림하여 천(1,000) 단위로 표시하였으므로 개별 약제군의 값과 합계는 일치하지 않을 수도 있음.

출처: 유수연 등, 소화성궤양용제의 상대적 효과에 근거한 처방정보 제공방안 연구(건강보험심사평가원, 2013)

표 2-2 연도별 소화성궤양용제의 약품비

(단위: 백만원, 괄호 안은 %)

| | 2006년 | 2007년 | 2008년 | 2009년 | 2010년 | 2011년 |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| H2RA | 145,445 (35.19) | 166,549 (33.36) | 193,087 (32.80) | 236,121 (33.38) | 264,346 (33.92) | 281,975 (34.06) |
| PPI | 90,989 (22.02) | 127,578 (25.56) | 166,133 (28.22) | 212,671 (30.06) | 243,304 (31.22) | 266,044 (32.13) |
| 방어인자증강제 | 176,861 (42.79) | 205,083 (41.08) | 229,499 (38.98) | 258,667 (36.56) | 271,772 (34.87) | 279,938 (33.81) |
| 계 | 413,296 (100.00) | 499,210 (100.00) | 588,719 (100.00) | 707,460 (100.00) | 779,422 (100.00) | 827,956 (100.00) |

주. 약품비는 십만 단위에서 반올림하였으므로 개별 약제군의 값과 합계는 일치하지 않을 수도 있음.

출처: 유수연 등, 소화성궤양용제의 상대적 효과에 근거한 처방정보 제공방안 연구(건강보험심사평가원, 2013)

29) Chung SJ, Kim SG, Jung HC, Song IS, Kim JS. Clinical practice patterns of gastroenterologists for initial and maintenance therapy in gastroesophageal reflux disease. Korean J Gastroenterol. 2009;54:364-370.

2. 양성자 펌프 억제제의 부작용

2.1. 양성자 펌프 억제제의 사용과 골절 위험 증가

의약품은 효능을 발휘하여 질병을 치유하기도 하지만 사용에 따른 잠재적인 부작용 발현의 위험을 안고 있다. 현재 개발되어 있는 대부분의 양성자 펌프 억제제는 일반적으로 부작용이 거의 없다. 가장 흔한 부작용으로는 두통, 구역, 복통, 변비, 설사이다. 이러한 부작용은 보통 경미하고, 자연치유적이고 용량이나 나이와는 무관하다.³⁰⁾ 근래에 들어 주로 제기되는 양성자 펌프 억제제 사용 관련 부작용의 가능성은 주로 양성자 펌프 억제제가 체내에서 작용하는 기전에 근거한다. 대표적인 예로 골절, 감염, 비타민 B12의 결핍 등을 들 수 있다. 이 중 골절의 위험은 노인에게 특히 발생 가능성이 높고, 고령화가 진행되는 사회에서 향후 지속적으로 문제가 될 가능성이 크다.

칼슘 수용성은 칼슘 흡수에 중요한 역할을 한다.³¹⁾ 위장관의 산성 환경은 불용성 칼슘 염으로부터 이온화된 칼슘 방출을 촉진시킨다.³²⁾ 양성자 펌프 억제제의 사용으로 산분비가 억제되어 pH가 증가함에 따라, 분해와 용해가 느려지고(pH 1에서는 96%, pH 6.1에서는 23%), 결과적으로 칼슘의 흡수를 방해한다. 인체 내 칼슘의 부족은 장기적으로 골절의 발생 위험을 높일 수 있다.

폐경기 이후의 여성이 골다공증 및 골절 발생의 위험이 높아진다는 점에서 양성자 펌프 억제제의 사용이 여성에게 더 치명적일 가능성이 제기되어 왔다. 기존 연구에 의하면, 65세 이상의 여성에서 omeprazole을 매일 20 mg을 1주일간 투여하면 칼슘이 감소하는 것으로 나타났다.³³⁾ 또 다른 연구에서는 폐경기 노인 여성을 대상으로 양성자 펌프 억제제의 장기 복용과 낙상 및 골절로 인한 입원과 관련된성에 대한 전향적 코호트 연구를 수행하였다.³⁴⁾ 연구 결과, 장기간의 양성자 펌프 억제제 치료는 낙상 및 골절로 인한 입원의 가능성을 높였고(adjusted OR 2.17), 골절 구조(fracture structure)와는 연관이

30) Tauseef A, David R, William M, Tierney. Long-term safety concerns with Proton Pump Inhibitors. The American Journal of Medicine 2009;122: 896-903.

31) Nordin BE. Calcium and osteoporosis. Nutrition. 1997;13:664-686.

32) Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. N Engl J Med. 1987;317:532-536.

33) O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. Am J Med. 2005 Jul;118(7):778-81.

34) Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J, Prince RL. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. J Bone Miner Res. 2014 Nov;29(11):2489-97.

없는 것으로 나타났다.

반면 골절의 위험 자체가 상대적으로 낮은 젊은 남성에게서는 별 영향이 없다는 보고도 있다. Sharara 등의 연구(2013)에서는 속쓰림 증상을 자주 호소하는 18~50세 사이의 건강한 남성이 12주간 양성자 펌프 억제제 치료를 받았을 때 체내 칼슘과 뼈의 대사에 어떤 영향이 미치는지를 전향적으로 수행하였다(prospective matched controlled study).³⁵⁾ 연구결과 12주 동안 양성자 펌프 억제제를 치료받은 군과 치료받지 않은 군간의 parathormone(PTH), ionized calcium, vitamin D, osteocalcin, CrossLaps 수치에 차이가 없는 것으로 나타났고, 회귀분석 결과에서도 칼슘 수치 및 bone metabolism biomarkers에 차이가 없는 것으로 나타났다.

2.2 골절의 위험관련 체계적 문헌고찰

2011년에 수행된 연구에서는 1970년부터 2010년 10월 10일까지의 MEDLINE, EMBASE 등에서 양성자 펌프 억제제나 H2RA 사용과 골절의 위험성을 평가한 11개의 관련문헌에 대한 메타분석이 이루어졌다.³⁶⁾ 11개 연구 모두 환자-대조군(case-control) 연구 또는 코호트 연구였고 주로 노인을 대상으로 한 연구였는데, 양성자 펌프 억제제는 척추나 다른 부위의 골절을 중등도 정도로 상승시켰지만 H2RA의 사용은 골절의 위험성을 증가시키지 않은 것으로 나타났다.

2016년도에 업데이트된 체계적 문헌고찰에 기반 한 논문에는 총 18개의 문헌(골절 244,109건)이 메타분석에 포함되었다.³⁷⁾ 해당 연구에서 양성자 펌프 억제제를 사용하는 것이 전반적인 골절의 위험을 높이는 것으로 나타났다(RR 1.26). 코호트 연구로만 제한하여 메타분석을 한 결과도 골반 골절의 위험도를 높이는 것으로 나타났고, 척추와 그 외 부위 골절에서도 동일한 결과가 나타났다. 단, 대상군이 동질적이지 않고 이질적일 가능성을 언급했다.

35) Sharara AI, El-Halabi MM, Ghaith OA, Habib RH, Mansour NM, Malli A, El Hajj-Fuleihan G. Proton pump inhibitors have no measurable effect on calcium and bone metabolism in healthy young males: a prospective matched controlled study. *Metabolism*. 2013 Apr;62(4):518-26.

36) Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. 2011 Jun;124(6):519-26.

37) Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):339-47.

2.3 골절의 위험과 관련된 선행연구들

양성자 펌프 억제제가 칼슘의 흡수 및 골밀도를 감소시켜 골절의 위험을 증가시키는 것을 2차 자료를 이용하여 연구한 국내외 사례들에 대하여 조사하였다(표 2-3).

검토한 9편의 문헌 중 case-control 연구 6편, nested-case-control 연구 2편, 코호트 연구가 1편이 존재하였다. 대상 환자는 40(혹은 50)세 이상 성인을 대상으로 한 연구가 6편, 65세 노인 대상 연구 1편, 모든 성인 대상 연구 2편으로 대체로 고령자를 대상으로 하였다. 양성자 펌프 억제제 노출평가는 누적사용일수, 누적사용량(DDD), 사용여부, 순응도 등이었다. 결과 지표인 골절은 고관절 골절, 골다공증성 골절, 대퇴골 골절, 척추 골절, 전체 골절 등을 대상으로 하였다. 선행 연구에서 골절 관련 약물 사용, 동반질환, 생활습관 등의 변수를 보정변수로 포함하여 위험요인을 보정하였고, 조건부 로지스틱 회귀분석이나 콕스 비례 위험모형의 통계분석방법을 활용하였다.

대부분의 선행 연구에서 양성자 펌프 억제제 사용이 골절 위험과 관련이 있다고 보고하고 있으나(Yang, 2006; Vestergaard, 2006; Targownik, 2008; Corley, 2010; Chiu, 2010; Adams, 2014; Ding, 2014; Soriano, 2014), 일부 연구에서는 양성자 펌프 억제제와 골절 위험 간 유의한 상관관계가 있다고 보기에 근거가 희박하다고 보고하는 경우도 있었다(Pouwels, 2011³⁸; Reyes, 2013),

양성자 펌프 억제제의 사용량이 골절 위험에 미치는 영향에 대해서는 양성자 펌프 억제제 사용량이 증가할수록 골절 위험이 증가한다고 알려져 있다(Yang, 2006; Corley, 2010; Chiu, 2010; Adams, 2014). Corley 등(2010)은 양성자 펌프 억제제의 평균 일일 투여량이 0.74정일 때는 골절 위험에 대한 OR이 1.12(95% CI: 0.94-1.33), 1.5정일 때 OR이 1.41(95% CI: 1.21-1.64)로 사용량이 증가할수록 골절 위험이 증가하는 것을 확인하였다. Yang 등(2006)의 연구에서도 양성자 펌프 억제제의 사용량이 평균 투약량 대비 1.75배 이상 많은 경우 골절위험이 증가한다고 보고하고 있다.

또한 양성자 펌프 억제제 사용기간이 증가할수록 골절 위험이 증가하는 것으로 보고하고 있다(Yang, 2006; Targownik, 2008; Chiu, 2010; Corley, 2010). Chiu 등(2010)은 29 DDDs 이상 양성자 펌프 억제제 사용이 고관절 골절 위험과 관련이 있다고 하였고, Yang 등(2006)은 1년 이상 양성자 펌프 억제제 사용이, Corley 등(2010)은 2년 이상 사용이 고관절 골절 위험과 관련이 있다고 보고하고 있었다. Targownik 등(2008)은 양성자 펌프 억제제를 7년 이상 사용 시 골다공증성 골절 위험이 증가하며

38) 양성자 펌프 억제제의 최근 사용이 골절 위험과 유의한 결과를 보였으나, 사용기간이 증가할수록 이 상관성은 감소하여 연구가설을 뒷받침하기 어렵다고 주장함

(AOR=1.92, 95% CI: 1.16-3.18) 5년 이상 사용 시 고관절 골절 위험이 증가한다고 (AOR=1.62, 95% CI: 1.02-2.58) 보고하고 있다. 이렇듯 골절 위험에 영향을 주는 양성자 펌프 억제제 사용기간은 문헌에 따라 차이를 보였다.

골절 발생 위험과 양성자펌프 억제제 사용 시기 간 관계에 대해서도 관련 연구결과가 존재한다. Vestergaard 등(2006)은 1년 이내 양성자 펌프 억제제 사용이 고관절 골절 발생과 관련이 있다고 하였고, Adams 등(2014)도 양성자 펌프 억제제를 최근에 사용할 수록 고관절 골절 위험이 증가한다고 보고하였다. 한편 Chiu 등(2014)의 연구에서는 골절 발생 이전 양성자 펌프 억제제 사용 시기와 골절 발생 위험 간 큰 차이를 보이지는 않았다.

여러 연구에서 H2RA가 골절에 미치는 영향을 함께 보고하였지만 그 결과에 차이가 있었다. Corely 등(2010)과 Yang 등(2006)은 H2RA도 골절 발생에 영향을 준다고 보고하였다(AOR: 1.23, 95% CI: 1.09-1.40; OR: 1.18, 95% CI: 1.08-1.29). 그런데 Vestergaard 등(2006)은 H2RA 사용은 오히려 1년 이내 전체 및 고관절 골절 감소와 관련이 있다고 하였다(전체 골절, OR: 0.88, 95% CI: 0.82-0.95; 고관절 골절, OR: 0.69, 95% CI: 0.57-0.84). 한편 Pouwels 등(2011)은 H2RA와 골절 위험 간 유의한 상관관계가 있다고 보기에 근거가 희박하다고 하였다.

표 2-3 양성자 펌프 억제제 사용과 골절 위험 관련 선행연구

| 저자 (연도), 국가, 연구설계, 자료원 | 분석대상 | 노출 평가 | endpoint | 위험 요인 (confounder) | 통계분석 | 결과 요약 | 결론 |
|--|--|--|----------|--|--|---|--|
| Yang (2006) ³⁹⁾ , 영국, Nested case-control, General Practice Research Database (1987-2003) | <p>▶ Study cohort</p> <p>50세 이상의 PPI 치료군과 위산 억제제를 사용하지 않은 군</p> <p>▶ Case</p> <p>고관절 골절을 경험한 모든 환자</p> <p>▶ Control</p> <p>성, index date, 출생연도, index date 이전에 follow-up 기간 등에 기반하여 최대 10배수까지 incidence density sampling</p> | <p>▶ PPI 사용을 여러 형태로 구분</p> <p>(1) index date 이전에 1년 이상 PPI 사용여부</p> <p>(2) PPI 누적 사용기간을 1년부터 4년까지 (1년 단위 구분)</p> <p>(3) PPI 사용용량: 처방전당 평균 투약량에 비해 1.75배 이상이 투약되었는지의 여부</p> | 고관절 골절 | <p>BMI, smoking history, alcoholism, congestive heart failure, cerebral vascular accident, dementia, impaired mobility, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease 또는 asthma, peptic ulcer disease, peripheral vascular disease, rheumatoid arthritis, vision loss, celiac sprue, Paget disease, osteomalacia, chronic renal failure, Cushing disease, inflammatory bowel disease, 골절력, seizure disorder</p> | <p>Conditional logistic regression;</p> <p>(1) Primary: 모든 PPI 사용자 및 위산억제제 비사용자</p> <p>(2) Secondary: H2RA만 사용자 및 위산억제제 비사용자 (PPI와 H2RA 모두 사용한 사람들은 (1)번 모형에만 포함됨)</p> | <p>▶ 1년 이상 PPI 치료에서 골절위험 증가: adjusted odds ratio (AOR) 1.44 (95% CI, 1.30-1.59).</p> <p>▶ 장기간 고용량 처방받은 환자에서 골절위험 증가 (AOR, 2.65; 95% CI, 1.80-3.90).</p> <p>▶ PPI 치료기간이 늘어날수록 골절과의 연관성 증가 (1년, AOR 1.22 [95% CI, 1.15-1.30]; 2년, 1.41 [95% CI, 1.28-1.56]; 3년, 1.54 [95% CI, 1.37-1.73]; 4년, 1.59 [95% CI, 1.39- 1.80]).</p> | <p>PPI 장기복용 (특히 고용량)은 고관절 골절의 위험과 연관이 있음</p> |

| 저자 (연도), 국가, 연구설계, 자료원 | 분석대상 | 노출 평가 | endpoint | 위험 요인 (confounder) | 통계분석 | 결과 요약 | 결론 |
|--|--|---|---|---|--|---|--|
| Vestergaard (2006) ⁴⁰⁾ , 덴마크, Case-control, Database (National Board of Health, the Danish Medicines Agency, and the National Bureau of Statistics) | ▶ Case 2000년 골절을 경험한 모든 환자 ▶ Control 성, 출생연도 매칭한 3배수 incidence density sampling | ▶ PPI 및 기타 의약품 및 질환 노출 구분 (1)PPI (2)H2RA (3)기타 제산제 (4)H1RA (5)NSAIDs (6)위장관 질환력 (7)위십이지장 절제술 ▶ 누적 DDD | ▶ 골절 (1)모든 골절 (2)고관절 골절 (3)손목 골절 (4)척추 골절 | corticosteroids, anxiolytics, sedatives, neuroleptics, antidepressants, antiepileptics, 동반질환(Charlson index), 골절 전 임원일수-외료기관 방문일수, 소득, 교육수준, 동거인 수, 직업, 골절력, 음주 | Conditional logistic regression; (1) 골절 시기, 골절부위, 약제개열(PPI, H2RA, H1RA, 기타 제산제)별, DDDs 용량별 분석 (2) NSAIDs 사용, 위장관 질환력, 위십이지장 절제술 이력별 분석 | ▶ PPI 사용으로 1년 내 골절 위험 증가 (골절 OR=1.18 [95% CI: 1.12-1.43], 고관절 골절 OR=1.45 [95% CI: 1.28-1.65], 척추골절 OR=1.60 [95% CI: 1.25-2.04]) ▶ H2RA 사용으로 1년 내 골절 위험 감소 (골절 OR=0.88 [95% CI: 0.82-0.95], 고관절 골절 OR=0.69 [95% CI: 0.57-0.84]) | PPI 사용은 1년 이내 전체 고관절 골절 발생과 관련이 있음. H2RA 사용은 1년 이내 골절 감소와 관련이 있음. 다른 제산제는 전체 골절과 관련이 없으나 고관절 및 척추골절과 관련이 있음. |
| Targownik (2008) ⁴¹⁾ , 캐나다, Case-control, Population Health | ▶ Case 50세 이상 척추골절, 손목골절, 고관절골절, 골다공증성 골절 | ▶ PPI의 전체 노출시간 -처방일당 평균 처방용량이 0.7을 초과하는 경우 | ▶ 골다공증성 골절 ▶ 비골다공증성 골절(고관절 골절) | (1)골절 관련 약물: antiandrogens, antiestrogens, bisphosphonates, vasodilatory antianimals, | Conditional logistic regression; (1) PPI | ▶ 6년 이하 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험 간 유의한 관련성을 보지 못함. 7년 이상 PPI 노출은 | 7년 이상 PPI 노출은 골다공증성 골절과 관련이 있음. |

| 저자 (연도), 국가, 연구설계, 자료원 | 분석대상 | 노출 평가 | endpoint | 위험 요인 (confounder) | 통계분석 | 결과 요약 | 결론 |
|--|---|--|------------------|---|---|--|-------------------------------------|
| Research Data Repository | 환자 (1996-2004) ▶ Control 연령(5년 이내), 성별, comorbidity (Johns-Hopkins aggregated diagnosis groups), 인종 매칭 ▶ 충분한 분석기간이 확보된 경우에만 분석에 포함: 5년 이상 PPI 노출 위험 평가의 경우 index date 이전 분석기간이 5년 이상 자료 확보 | PPI에 노출되었다고 정의함 | | antihypertensives, anticoagulants, antidepressants, benzodiazepines, barbituates, antiepileptics, antipsychotics, NSAID (2)동반질환: epilepsy, diabetes, ischemic heart disease, hypertension, rheumatoid arthritis, chronic obstructive pulmonary disease, prior solid organ transplant, substance use, depression, schizophrenia, dementia, home care use (3)지역(도시, 농촌), 임금 | 노출기간별 분석: reference는 PPI 비사용 혹은 H2RA 사용 (2) 골절 종류별 분석 | 골다공증성 골절과 관련이 있음 (AOR=1.92, 95% CI: 1.16-3.18) ▶ PPI 노출 5년 이상 및 7년 이상에서 고관절 골절 위험이 증가함(AOR=1.62, 95% CI: 1.02-2.58, AOR=4.55, 95% CI: 1.68-12.29) | 5년 이상 PPI 노출은 고관절 골절 위험 증가와 관련이 있음 |
| Corley (2010) ⁽⁴²⁾ , 미국, Case-control, Kaiser Permanente Northern | ▶ Case 18세 이상 최초 고관절골절, 대퇴골골절 환자 (1995.1-2007.9) | ▶ PPI 및 H2RA -누적사용일수 -평균일투여량 (pills/day) | 고관절 골절, 대퇴골골절 골절 | (1) arthritis, cerebrovascular disease, hemiplegia, asthma, dementia, psychoses, diabetes mellitus, thyroid disease, epilepsy, ischemic | Conditional logistic regression: (1) PPI vs. non-user | ▶ 2년 이상 복용 시 골절 위험 증가 -PPI: OR=1.30 (95% CI:1.21-1.39) -H2RA: OR=1.18 (95% CI:1.08-1.29) | PPI와 H2RA 사용은 고관절 골절 위험 증가와 관련이 있음. |

| 저자 (연도), 국가, 연구설계, 자료원 | 분석대상 | 노출 평가 | endpoint | 위험 요인 (confounder) | 통계분석 | 결과 요약 | 결론 |
|---|--|--|--------------------|--|--|---|---|
| California Database (KPNC) | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Control 성별, 연령(3년), 멤버십기간, 멤버십 첫째, 인종으로 4배수 매칭 (incidence density sampling) ▶ index date 이전 최소 2년 이상 자료 확보 | | | heart disease, gait disorder, peptic ulcer disease, GERD, chronic kidney disease, visual impairment, hypertension, headache, colonpolyp, diverticulosis (2)흡연, 음주 (3)골절 관련 약물 (thyroid, glucocorticoids,estrogen, anxiolytics,thiazide diuretics , bisphosphonates) 기타(angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, non narcotic analgesics) | (2) H2RA vs. non-user (3)누적사용일수 별/평균일일투여량별/최근사용여부/골절위험요인 별 | <ul style="list-style-type: none"> ▶ 약물 복용 중단 시 골절 위험 감소 -current user: OR=1.30 (95% CI :1.21-1.41) -2-2.9년 이전 사용: OR=1.09 (95% CI:0.64-1.85) ▶ 고용량에서 골절 위험 증가 -1.5pills/day: OR=1.41 (95% CI: 1.21-1.64) -0.74pills/day: OR=1.12 (95% CI: 0.94-1.33) | 골절 위험요인이 하나 이상 존재하는 경우에 골절 위험이 더욱 증가함 |
| Chiu (2010) ⁴³⁾ , 대만, Case-control, National Healthcare Insurance Database | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Case 50세 이상 고관절 골절로 처음 진단받은 모든 환자, 척추골절 및 손목골절 제외 | <ul style="list-style-type: none"> ▶ PPI 누적 DDDs -1996년부터 index date 이전까지 사용량 | 고관절 골절 (2005-2006) | congestive heart failure, stroke, dementia, diabetes, myocardial infarction, peripheral vascular disease, hypertension, asthma, chronic obstructive | Conditional logistic regression; (1) PPI vs non-user (2)DDDs별/inde | <ul style="list-style-type: none"> ▶ 29 DDDs 이상 사용이 고관절골절과 관련이 있음 - <29 DDDs일 때, AOR=1.04 (95% CI:0.73-1.49) -29-70 DDDs일 때, | PPI 사용은 고관절골절 위험 증가와 관련이 있음. PPI 사용량이 증가할수록 |

| 저자 (연도), 국가, 연구설계, 자료원 | 분석대상 | 노출 평가 | endpoint | 위험 요인 (confounder) | 통계분석 | 결과 요약 | 결론 |
|---|--|--------------------------------------|------------------|---|---|--|--|
| | ▶ Control 성, 출생연도, index date(3일 이내) 매칭 | | | pulmonary disease, rheumatoid arthritis, chronic renal failure, anxiolytics, antidepressants, calcitonin, corticosteroids, NSAIDs, antidepressants, anti coagulants, thiazididiuretics, anti parkinsonian drugs, thyroxine, statins, hormone therapy, bisphosphonates -index date 이전 120일 동안 한 번 이상 처방 | x date 이전 1년/4년/전체 구분 | AOR=1.67 (95% CI:1.11-2.51) - >70 DDDs에서, AOR=2.51 (95% CI: 1.77-3.55) ▶ 골절 발생 이전 PPI 사용 시기별 큰 차이를 보이지 않음. 골절 발생 4년 이내 사용자의 골절위험이 더 큰 경향을 보임 | 골절 위험이 증가함 |
| Pouwels (2011) ⁴⁴ , 네덜란드, Case-control, Dutch PHARMO Record Linkage System | ▶ Case 18세 이상 고관절골절, 대퇴골골절로 인하여 처음 입원한 환자 (1991-2002) ▶ control 출생연도, 성별, | ▶ PPI 및 H2RA -누적 DDDs -사용시기 구분 | 고관절 골절 대퇴골 골절 | (1) 약물: 3개월 이내 anxiolytics/hypnotics 사용, antiacid, hormone replacement therapy, beta blockers, NSAIDs, antidiabetics, 6개월 이내 oral corticosteroids 평균 투여량, antirheumatic | Conditional logistic regression: (1) PPI vs. non-user (2) H2RA vs. non-user | ▶ PPI Current users는 골절 위험이 증가함 - AOR=1.20 (95% CI:1.04-1.40) ▶ 골절 위험은 사용 기간이 증가하면 감소함 | PPI 사용과 고관절 골절 간 위험에 유의한 상관관계가 없음. PPI의 current use이 |

| 저자 (연도), 국가, 연구설계, 자료원 | 분석대상 | 노출 평가 | endpoint | 위험 요인 (confounder) | 통계분석 | 결과 요약 | 결론 |
|---|---|---|---|---|---|--|--|
| | index date, 지역의 4배수 매칭 | | | drugs, antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants (2) 동반질환: diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, anaemia, mental disorders, endocrine disorders, congestive heart failure, cerebrovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, oesophagus/stomach/duodenum | (3)누적 DDDs별 /사용시기별/oral corticosteroids (4)민감도분석: index date 이전 1년 분석가능한 대상으로 제한 | -3개월 AOR=1.26 (95% CI:0.94-1.68) -3-12개월 AOR=1.31 (95% CI: 0.97-1.75) -13-36개월 AOR=1.18 (95% CI: 0.92-1.52) -36개월 이상 AOR=1.09 (95% CI: 0.81-1.47) | 골절위험과 유의한 결과를 보였으나 사용기간이 증가할수록 이 상관성은 감소하여 연구가설을 뒷받침하기 어려움 |
| Reyes (2013) ⁴⁵⁾ , 스페인, Case-control, 6개 병원 의무기록 | ▶ Case (선정기준) 50세 이상 fragility hip fracture를 진단받고 2007-2010년에 연구대상 병원에 등록, 방문한 사람 | index hip fracture(복수인 경우 가장 처음 골절)로부터 5년 동안 PPI처방, 1회 처방은 1달 치로로 가정 -continuous exposure: 처방받은 | 2007년1월-2010년12월 fragility hip fracture | ▶ BMI, 흡연, 음주, 고혈압, 당뇨, rheumatoid arthritis, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, epilepsy, depression, schizophrenia, dementia, solid organ transplant, | Conditional logistic regression: (1)comorbidities PPI 이외 처방여부 (2)성, 연령 구분 | ▶ PPI 사용은 고관절 골절 위험을 1.4배 높이나 potential confounders로 보정할 경우 연관성은 통계적으로 유의하지 않음 ▶ continuous/discon | PPI 사용과 hip fracture와의 연관성이 없음 |

| 저자 (연도), 국가, 연구설계, 자료원 | 분석대상 | 노출 평가 | endpoint | 위험 요인 (confounder) | 통계분석 | 결과요약 | 결론 |
|------------------------|---|--|----------|--|--|---|----|
| | <p>(제외기준) neoplastic process ▶ Control 성, 연령 매칭한 2배수 추출, hip fracture 진단을 받지 않은 의무기록에 등록된 50세 이상 환자</p> | <p>달수가 첫 처방과 골절 사이의 달수보다 많거나 같은 경우로 정의</p> | | <p>osteoporosis, substance abuse, visual or hearing impairment, unsteadiness, gastrectomy, pernicious anemia, 고관절 이외의 fragility fracture ▶ 병용약물: anti-anginal medication, anticoagulant, androgen deprivation therapy, calcium, vitamin D, NSAIDs, neuroleptics, lithium, benzodiazepines, thiazidic and nonthiazidic diuretics, beta-blockers, corticoids, thyroid hormone, oral antidiabetic, insulin, statins, osteoporosis treatment, selective serotonin re-uptake inhibitor antidepressants (SSRI), non-SSRI antidepressants</p> | <p>(3)continuous/discontinuous 구분 (4)PPI 용량, 종류 구분</p> | <p>tinuous consumption, PPI 용량, 종류, 성, 연령으로 분석을 제한했을 때에도 연관성 부족</p> | |

| 저자 (연도), 국가, 연구설계, 자료원 | 분석대상 | 노출 평가 | endpoint | 위험 요인 (confounder) | 통계분석 | 결과 요약 | 결론 |
|---|--|--|----------------------------------|---|--|---|--|
| Adams (2014) ⁴⁶⁾ , 미국, Case-control, Southern California region of Kaiser Permanente (KPSC) 자료 | <p>▶ Case</p> <p>1997-2006 사이에 골관절 골절을 경험한 45세 이상 남자</p> <p>▶ Control</p> <p>성, 인종, 의료기관, index date (골절발생) 시점의 건강보험 상태 등에 기반한 1:1 매칭. case와 동일하게 45세 이상 골관절 골절이 없는 성인</p> | <p>▶ PPI 사용을 4가지 형태로 구분:</p> <p>(1) 사용한다적 있음 (ever used) vs. 전혀 사용한 적 없음 (never used);</p> <p>(2) 순응도 (adherence);</p> <p>(Medication possession ratio(MPR))로 정의</p> <p>(3) 사용기간 (duration of use): index date 이전에 약물조제일수;</p> <p>(4) 최신사용 (recentness of use): 마지막 투약일과 index date 사이의 시간</p> | <p>고관절 골절</p> | <p>Comorbid burden (Charlson index의 변형형태), 당뇨, 고혈압</p> | <p>Conditional logistic regression;</p> <p>omeprazole과 pantoprazole을 각각 나누어 모델링 (PPI vs. no PPI)</p> | <p>(1) omeprazole 순응 정도가 큼 (MPR)80% (OR=1.33; 95% CI:1.09-1.62), 지속기간 상위 3분위(OR=1.23; 95% CI:1.02-1.48), 최신사용 (OR=1.22; 95% CI:1.02-1.47) 등은 골관절 골절과 연관</p> <p>(2) pantoprazole 장기투약(OR=1.25; 95% CI: 1.02-1.53), 가장 최신 사용 (OR=1.38; 95% CI: 1.12-1.71) 등은 골관절 골절과 연관</p> | <p>PPI 사용과 골관절 골절은 PPI 사용기간이 길수록, 더 최근에 사용할수록 증가</p> |
| Soriano (2014) ⁴⁷⁾ , 영국, Nested | <p>2000년1월-2008년 12월 동안 40-89세의 환자</p> | <p>▶ Current use: 처방이 index date까지 지속, 이전 사이의 시간</p> | <p>hip fracture (Read codes)</p> | <p>BMI, presence of cardiovascular disease, dementia, GERD,</p> | <p>Unconditional multiple logistic</p> | <p>▶ Hip fracture의 overall incidence는 1000 person-years</p> | <p>PPI 사용은 골관절 골절의</p> |

| 저자 (연도), 국가, 연구설계, 자료원 | 분석대상 | 노출 평가 | endpoint | 위험 요인 (confounder) | 통계분석 | 결과 요약 | 결론 |
|--|--|--|--------------------------------|--|--|---|-------------------|
| case-control, The Health Improvement Network-UK primary care research database | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Case hip fracture ▶ Control Incidence density sampling matched by age, sex, and calendar year (체외기준) 임환자 ▶ Index date Cases: 첫 번째 hip fracture 기록일 때 Controls: random date | <p>30일 내에 중단</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Recent use: index date 31~90일 전 처방 중단 ▶ Past use: index date 91~365일 전에 처방 중단 ▶ Non use: index date로부터 >365일 전에 중단, index date 전 사용기록 없음 ▶ Medium daily doses esomeprazole 40mg omeprazole 20mg lansoprazole 30mg pantoprazole 40mg rabeprazole 20mg <p>이상은 high doses, 이하는 low doses</p> | ▶ any bone fracture except for | osteoporosis, preexisting peptic ulcer, cerebrovascular disease, and rheumatoid arthritis, presence of anemia in the previous year, Charlson Comorbidity Index score, use of antidepressants, NSAIDs, oral steroids, statins, vitamin D plus calcium | <p>regression;</p> <p>(1)current use의 다양한 기간 정의를 통한 민감도 분석</p> <p>(2)성, 연령, 이전 누상의 층화 분석</p> | <p>당 1.310이었으며, potential confounder를 보정한 이후에도 hip fracture의 증가된 위험이 있음</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Non use와 비교하여 골절의 증가된 위험은 medium과 high doses의 PPI, high doses의 H2RA에서 관찰됨 ▶ Duration response는 관찰되지 않음 | 위험을 다소 증가시킴 |
| Ding (2014) ⁴⁸ , 미국, Cohort design, | <p>65세 이상 노인</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ PPI new users: 경구 PPI 치료를 | <p>PPI adherence level이 proportion of days</p> | ▶ any bone fracture except for | gender, race, age at index date, BMI, comorbidity, smoking | Cox proportional hazard model; | <ul style="list-style-type: none"> ▶ 100 person-years overall incidence of any fracture은 | PPI 사용은 노인에게서 골절의 |

| 저자 (연도), 국가, 연구설계, 자료원 | 분석대상 | 노출 평가 | endpoint | 위험 요인 (confounder) | 통계분석 | 결과 요약 | 결론 |
|---|--|---|---|---|---------------------------------|--|----------|
| Administrative pharmacy claims data, survey data, Medicare data (Pennsylvania's Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly program) | 1999년 1월-1999년 12월에 시작하고 주기적인 PPI 사용자가 되어 최소 2회 refill 받았고 관찰기간의 마지막 6개월 동안 refill 기록이 있는 PACE 프로그램 등록인 ▶ PPI non users: 연구기간동안 PPI 기록이 없지만 | covered(PDC) method로 측정됨. PDC는 최소 1회 처방기간과 전체 관찰기간과의 비율로 계산됨. ($\geq 0.80/0.40-0.79/\leq 0.40$) | skull fracture ▶ major osteoporotic fractures (hip, vertebral, wrist, humerus) | status, several non-PPI therapeutic classes | 인구학적 특성, 동반질환, BMI, 흡연, 병용약물 보정 | PPI user에서 8.7, non user에서 5.0 ▶ PPI사용의 골절 위험이 hip(HR=1.32), vertebral(HR=1.69) fractures에서 유의했고, major osteoporotic과 기타 골절의 위험은 유사했음 | 위험을 증가시킴 |

39) Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006 Dec;296(24):2947-53.

40) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H₂ receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. Calcif Tissue Int. 2006;79:76-83.

41) Targownik LE, Lix LM, Metzger CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ. 2008 Aug;179(4):319-26.

42) Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. Gastroenterology. 2010;139:93-101.

43) Chiu HF, Huang YW, Chang CC, Yang CY. Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2010;19:1131-6.

-
- 44) Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG, de Boer A, van Staa T, de Vries F. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int*. 2011;22:903-10.
- 45) Reyes C, Formiga F, Coderch M, Hoyo J, Ferriz G, Casanovas J, Monteserin R, Brotons C, Rojas M, Moral I. Use of proton pump inhibitors and risk of fragility hip fracture in a Mediterranean region. *Bone*. 2013;52:557-61.
- 46) Adams AL, Black MH, Zhang JL, Shi JM, Jacobsen SJ. Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Annals of Epidemiology*. 2014;24:286-90.
- 47) Soriano LC, Ruigomez A, Johansson S, Rodriguez LAG. study of the association between hip fracture and acid-suppressive drug use in a UK primary care setting. *Pharmacotherapy*. 2014;34(6):570-81.
- 48) Ding J, Heller DA, Ahern FM, Brown TV. The relationship between proton pump inhibitor adherence and fracture risk in the elderly. *Calcif Tissue Int* 2014;94:597-607.

III

연구 방법

1. 자료원

국민건강보험공단을 통해 수집된 건강보험청구자료의 진료일을 기준으로 2006년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 소화성 궤양 및 위식도 역류질환(질병분류기호: K21, K25, K26, K27, K28)⁴⁹⁾의 상병코드에 의한 의료이용이 있으면서 같은 기간 동안 양성자 펌프 억제제(PPI) 또는 H2RA에 의한 약물 처방 이력이 있는 대상자를 추출한 다음, 이들에 대한 의료이용 자료를 추출하였다. 이들에 대하여 국가건강검진자료 및 건강보험 자격자료를 추출하여 기저특성과 생활습관 관련 정보를 수집하였다. 자료원별 상세 활용 내역은 <표 3-1>과 같다.

49) K21 위-식도역류병; K25 위궤양; K26 십이지장궤양; K27 상세불명 부위의 소화성 궤양; K28 위공장궤양

표 3-1 자료원별 상세 활용 내역

| 자료원 | 내용 | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|-----|----|--------------|----------|-----------|----------------|-----------|------|-----------------|-------------|
| 연구 대상자 선정 | | | | | | | | | | | |
| 건강보험 청구자료 | 2006~2015년 소화성 궤양 및 위식도 역류 질환(질병분류기호: K21, K25, K26, K27, K28) 진단력이 있으면서 이에 대한 약물치료(PPI 또는 H2RA)를 1회 이상 받은 환자 | | | | | | | | | | |
| 자료원 별 주요 변수 | | | | | | | | | | | |
| | 진료기간: 산출 대상자의 2005년~2015년(11개년도) 의료이용내역 상세 테이블 | | | | | | | | | | |
| 건강보험 청구자료 | <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">테이블</th> <th style="text-align: center;">내용</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T200 명세서일반내역</td> <td>명세서 요약정보</td> </tr> <tr> <td>T300 진료내역</td> <td>세부처치 및 원내 처방내역</td> </tr> <tr> <td>T400 상병내역</td> <td>상병정보</td> </tr> <tr> <td>T600 원외처방전 상세내역</td> <td>외래 처방 약제 정보</td> </tr> </tbody> </table> | 테이블 | 내용 | T200 명세서일반내역 | 명세서 요약정보 | T300 진료내역 | 세부처치 및 원내 처방내역 | T400 상병내역 | 상병정보 | T600 원외처방전 상세내역 | 외래 처방 약제 정보 |
| 테이블 | 내용 | | | | | | | | | | |
| T200 명세서일반내역 | 명세서 요약정보 | | | | | | | | | | |
| T300 진료내역 | 세부처치 및 원내 처방내역 | | | | | | | | | | |
| T400 상병내역 | 상병정보 | | | | | | | | | | |
| T600 원외처방전 상세내역 | 외래 처방 약제 정보 | | | | | | | | | | |
| 국가 일반건강검진 자료 | 검진기간: 산출 대상자의 2005년~2015년 검진/문진자료 상세변수: 검진일자, 신장, 체중, 체질량지수(body mass index, BMI) 등의 검진자료와 흡연, 음주, 운동 등의 문진자료 | | | | | | | | | | |
| 건강보험 자격자료 | 자격기간: 산출 대상자의 2005년~2015년 자격자료 상세변수: 자격기준년월, 연령, 성별, 거주지, 소득수준 | | | | | | | | | | |

2. 연구설계

2.1. 연구 대상자 선정

본 연구는 소화성 궤양 및 위식도 역류질환 환자 코호트를 정의하여 이들 중에서 골다공증성 골절 발생자들(환자군)을 선별하고, 환자군과 동일한 추적기간(follow-up) 동안 골절이 발생하지 않은 대상자들을 대조군으로 선정하여 두 군 간에 약물 노출(양성자 펌프 억제제 사용)여부에 따른 골절 발생 위험을 관찰하는 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study)이다(그림 3-1).

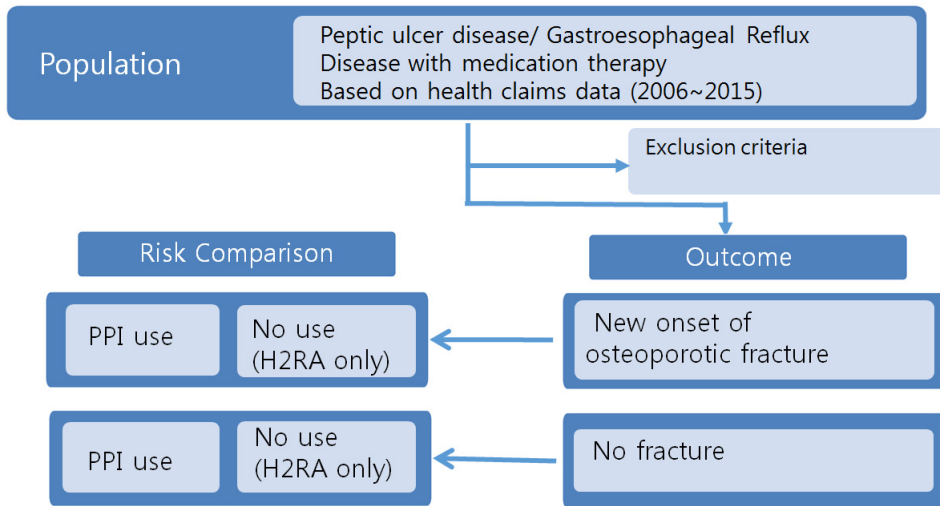


그림 3-1 코호트 내 환자 대조군 연구 개요

연구 대상자는 위에서 정의한 대로 연구기간(2006-2015)동안 소화성 궤양 및 위식도 역류질환 상병코드에 의한 의료 이용이 있으면서 약물 치료(PPI 또는 H2RA)를 1회 이상 받은 자이다. 코호트 입적일(cohort entry date)은 최초로 약물(PPI 또는 H2RA)을 처방받은 명세서의 요양개시일로 정의하였다. 최초 약물 치료를 정의하기 위하여, 코호트 입적 이전 1년 이내에 양성자 펌프 억제제 또는 H2RA를 처방받은 이력이 없는 신규 사용자만을 대상으로 하였다.

코호트 입적일 기준 50세 미만인 환자, 코호트 입적 이전 1년 이내에 암으로 인한 의료 이용을 했거나 후천성면역결핍증(AIDS)·골다공증·골절을 진단받거나 치료받은 경험이 있는 환자는 임상적 대상자 제외 기준으로 정의하였다. 또한 국가건강검진 미수검 환자의 경우 기저특성인 신장, 체중, 체질량지수(body mass index, BMI), 생활습관 등을 확인할 수 없어 비임상적 대상자 제외 기준으로 정의하였다. 최종 연구 대상자 추출을 위한 연구 대상자 선정 및 제외 기준은 <표 3-2>와 같다.

표 3-2 연구 대상자 선정, 제외기준

• 선정기준

- 연구기간(2006년 1월 1일~2015년 12월 31일)까지 소화성 궤양 또는 위식도 역류 질환으로 진단받고, 약물치료(PPI 또는 H2RA)를 받은 자

• 제외기준

- 코호트 입적일 기준 50세 미만인 환자
- 코호트 입적 이전 1년 이내에 PPI 혹은 H2RA를 처방 받은 이력이 있는 환자
- 코호트 입적 이전 1년 이내에 암으로 인한 의료 이용을 한 환자(특정기호구분: V193 / C, T 상병코드)
- 코호트 입적 이전 1년 이내에 후천성면역결핍증(AIDS)(B20~24)을 진단받은 환자
- 코호트 입적 이전 1년 이내에 골다공증(M80, 81, 82)을 진단받은 환자
- 코호트 입적 이전 1년 이내에 골절을 진단 받거나 치료(외래, 입원, 수술 등 포함)받은 경험이 있는 환자 (척추: S220, 221, 320, 327, M484, 485 / 근위 상완골: S422, 423 / 대퇴골: S72 / 원위 요골: S525, 526)
- 코호트 입적일로부터 1년 전후로 국가 일반건강검진 미수검자

환자군은 코호트 입적일로부터 2015년까지의 기간 동안 골다공증성 골절 발생군이다. 해당 기간 동안 골다공증성 골절이 2회 이상 일어난 경우 최초 골절 발생 시점으로 정의하였다. 대조군은 환자군과 동일한 코호트 입적일, 동일한 추적관찰 기간 동안 결과지표가 발생하지 않은 환자들 중에서 성별, 5세 단위의 연령군, bisphosphonates 사용 여부(50) 등에 의해 1:5 짝짓기(matching)에 의하여 선별하였다.

연구 대상자의 추적관찰 기간은 입적시점부터 결과지표(골다공증성 골절)가 최초로 발생 하는 시점(index date)까지이다. 사망으로 인해 의료이용 기록이 더 이상 없는 경우

50) Bisphosphonates 사용의 경우, 평균 추적관찰 기간인 3.8년 동안 처방 유무로 매칭하였다.

사망시점, 연구기간 동안 생존했으나 연구종료일(2015년 12월 31일)까지 결과지표가 발생하지 않은 경우는 연구종료일을 중도절단(censoring)으로 정의하였다.

2.2. 양성자 펌프 억제제 사용의 정의

추적관찰 기간 동안 양성제 펌프 억제제(PPI)의 사용 양상을 아래와 같은 다양한 방식으로 정의하여 분석하였다.

- (1) 추적관찰 기간 동안 PPI 처방을 최소 1회라도 받았는지의 여부에 따른 골절 발생
- (2) 추적관찰 기간 동안 PPI의 누적 사용일수에 따른 골절 발생
- (3) 추적관찰 기간 동안 PPI '저용량(PPI 사용일수 중 50% 이상이 표준용량 미만으로 사용)'과 '표준용량 이상(PPI 사용일수 중 50% 이상이 표준용량 이상으로 사용)' 사용에 따른 골절 발생
- (4) 골절 발생일을 기준으로 최근 1년간의 사용여부에 따른 골절 발생
- (5) 골절 발생일을 기준으로 최근 1년의 기간 안에 28일(4주) 이상 처방받은 분기의 횟수별 골절 발생

양성자 펌프 억제제와 H2RA에 대한 청구자료 상의 주성분코드는 <부록표 1>, <부록표 2>와 같다.

양성자 펌프 억제제 용량의 구분은 dexlansoprazole 60 mg, esomeprazole 40 mg, espantoprazole 20 mg, ilaprazole 10 mg, lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg을 표준용량으로 하여 그 이상의 용량을 '표준용량 이상', 그 미만의 용량을 '저용량'으로 정의하였다.

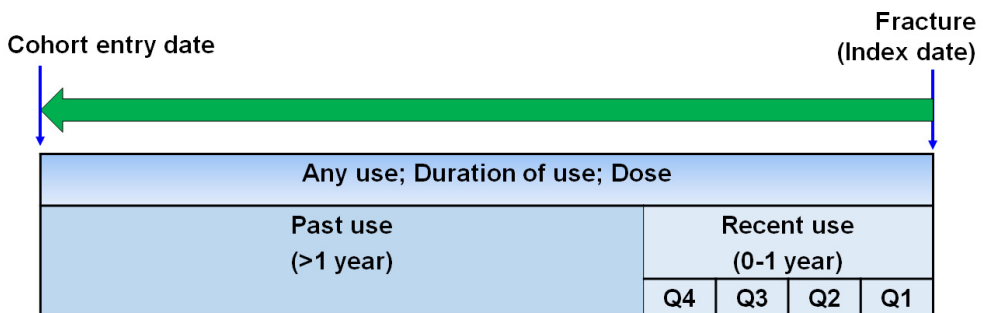


그림 3-2 양성자 펌프 억제제 사용에 대한 정의

2.3. 결과지표 정의

결과지표인 골다공증성 골절은 연구 대상자의 입적일 이후 건강보험청구자료 상병내역 자료에서 청구된 코드에 의하여 다음과 같이 정의하였다. 첫째, 병적 골절을 동반한 골다공증(질병분류기호: M80) 진단 기록이 나타나는 경우와 둘째, 연구 대상자의 입적일 이후 건강보험청구자료 상병내역 자료에서 골다공증(M81, 82)의 진단을 받은 적이 있는 사람이 골다공증성 골절을 경험한 경우이다. 이때 골다공증성 골절은 척추(S220, 221, 320, 327, M484, 485), 근위 상완골(S422, 423), 대퇴골(S72), 원위 요골(S525, 526)의 4개 부위에 골절을 당한 경우로 정의한다. 이에 해당하는 골절 발생 전 골다공증 진단을 받았거나, 골절 이후 90일 이내에 골다공증 진단을 받은 경우로 한정하였다.

2.4. 공변량 정의

양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골다공증성 골절 발생과 관련된 공변량으로서 성, 연령, 거주 지역, 소득분위 등의 인구·사회학적 요인과 신장, 체중, 체질량 지수(BMI), 음주⁵¹⁾, 흡연⁵²⁾, 운동력⁵³⁾ 등의 검진/문진 변수⁵⁴⁾, 골절 발생에 직접적 또는 간접적으로 영향을 줄 수 있는 병용약물 및 동반질환을 포함하였다.

병용약물로는 bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs) 등의 복용여부를 고려하였고 모두 약제코드(주성분코드)로 정의하였다(부록표 3).

동반질환들은 상병코드(주, 부상병 모두)에 의하여 정의되었다. 류마티스관절염(M05, 06, 45), 갑상선기능항진증(E05), 만성신장병(N18), 만성 폐쇄성 폐질환(J44, 45), 고환 기능저하(E29.1), 뇌하수체기능저하(E23.0), 부갑상선기능항진증(E21), 쿠싱증후군(E24), 고프로락틴혈증(E22.1), 비타민D 결핍(E55.9), 특발성 고칼슘뇨(E83.5), 당뇨(E11-14 및 당뇨 약제(부록표 4)), 고혈압(I10-13, I15 및 항고혈압 약제(부록표 5)), 장흡수장애

51) 09년 이전 검진: 설문에서 음주 빈도 월 2~3회 이상 + 음주량 소주 한 병 이상인 분율, 09년 이후 검진: 일일평균음주량(주간음주일수×일일음주량×8/7) > 0인 분율

52) 09년 이전, 이후 설문에서 현재흡연상태 응답자

53) 09년 이전 검진: 설문에서 신체활동빈도 1회 이상인 분율, 09년 이후 검진: 고강도신체활동 1일 이상이거나 중등도신체활동 1일 이상인 분율

54) 음주, 흡연, 운동력 등에 대하여 구분된 범주대로 환자의 분율을 환자입적연도별로 조사한 결과, 큰 차이가 없는 것으로 나타났음(부록표 6)

(K90), 만성 간질환(K72.1, 73, 74), 신경성 식욕부진(F50.0, 50.1), 전신홍반루푸스(M32), 염증성 장질환(K50, 51), 이차성 무월경(N91.1) 등이 포함되었다. 그 외 공변량으로 고려된 변수는 찰슨 동반상병 지수(Charlson comorbidity index, CCI) 등이었다. 모두 추적관찰 기간 동안 1회라도 청구가 되었으면 해당 동반질환이 있는 경우로 간주하였다.

3. 통계분석

연구 대상자의 인구·사회학적 요인, 동반질환 및 위험요인, 병용약물의 사용 등과 같은 범주형 변수의 경우 범주별 빈도 및 전체 대상자에서 차지하는 백분율을 제시하였다. 그 외 연령, 찰슨 동반상병 지수, 국가일반건강검진수치(신장, 체중, BMI 등) 등 연속형 변수에 대해서는 조작적 정의를 통해 구분한 범주별 빈도와 전체 대상자에서 차지하는 백분율과 함께 연속형 수치의 평균 및 표준편차를 추가로 제시하였다.

양성자 펌프 억제제의 사용이 골절에 미치는 영향을 파악하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석(conditional logistic regression)을 통하여 세 가지의 모형을 구축하여 제시하였다. 첫 번째 모형(model 1)은 다른 공변량 보정이 없는 모형이며, 두 번째 모형(model 2)은 연령, 성, BMI, 음주, 흡연, 운동력을 공변량으로 포함한 모형이고, 마지막 모형(model 3)은 Model 2에 포함된 공변량에 병용 약물들과 동반질환들을 모두 포함한 모형이다. 양성자 펌프 억제제 사용 구분별로 결과지표 오즈비(odds ratio, OR)를 추정하였고, 95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 및 유의확률(p-value)을 함께 제시하였다.

양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골다공증성 골절의 발생에 영향을 미치는 요인에 대한 추가적인 검토를 위해 짝짓기 변수로 사용된 성별, 연령, bisphosphonates 사용 여부에 따른 하위그룹 분석을 수행하였다.

IV

연구 결과

1. 연구 대상자 선정

2006년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 소화성 궤양 및 위식도 역류질환으로 양성자 펌프 억제제 혹은 H2RA를 복용한 환자는 35,520,188명이었다. 이 중 연령 50세 이상이면서 양성자 펌프 억제제 혹은 H2RA를 최초로 복용한 환자를 정의하기 위해 2005년에 해당 약제를 처방한 기록이 없는 환자를 연구대상으로 하였다(5,573,574명). 각 환자들이 2006년 이후 양성자 펌프 억제제 혹은 H2RA를 최초로 처방받은 날짜를 입적일로 설정하여, 각 입적일 1년 이내에 암, 후천성면역결핍증(AIDS), 골다공증, 골절로 의료이용을 한 환자를 제외하고 남은 환자가 5,130,821명이었다. 그리고 분석 변수로서 활용하는 건강검진 자료를 짝짓기할 수 없는 환자를 제외한 최종 연구 대상자는 2,388,137명이었다.

최종 연구 대상자 2,388,137명 중 78,465명(3.3%)에서 분석기간 중 골다공증성 골절이 발생했으며, 나머지 2,309,672명에게는 골다공증성 골절이 발생하지 않았다. 최종 연구 대상자들에 대해 기저특성을 유사하게 만들어 주기 위해 골절 환자와 비골절 환자 간 입적일, 추적관찰기간, 성별, 연령, bisphosphonate 사용에 대해 1:5 짝짓기를 시행하였다. 그 결과, 골절군(case)은 59,240명, 비골절군(control)은 296,200명으로 정의되었다.

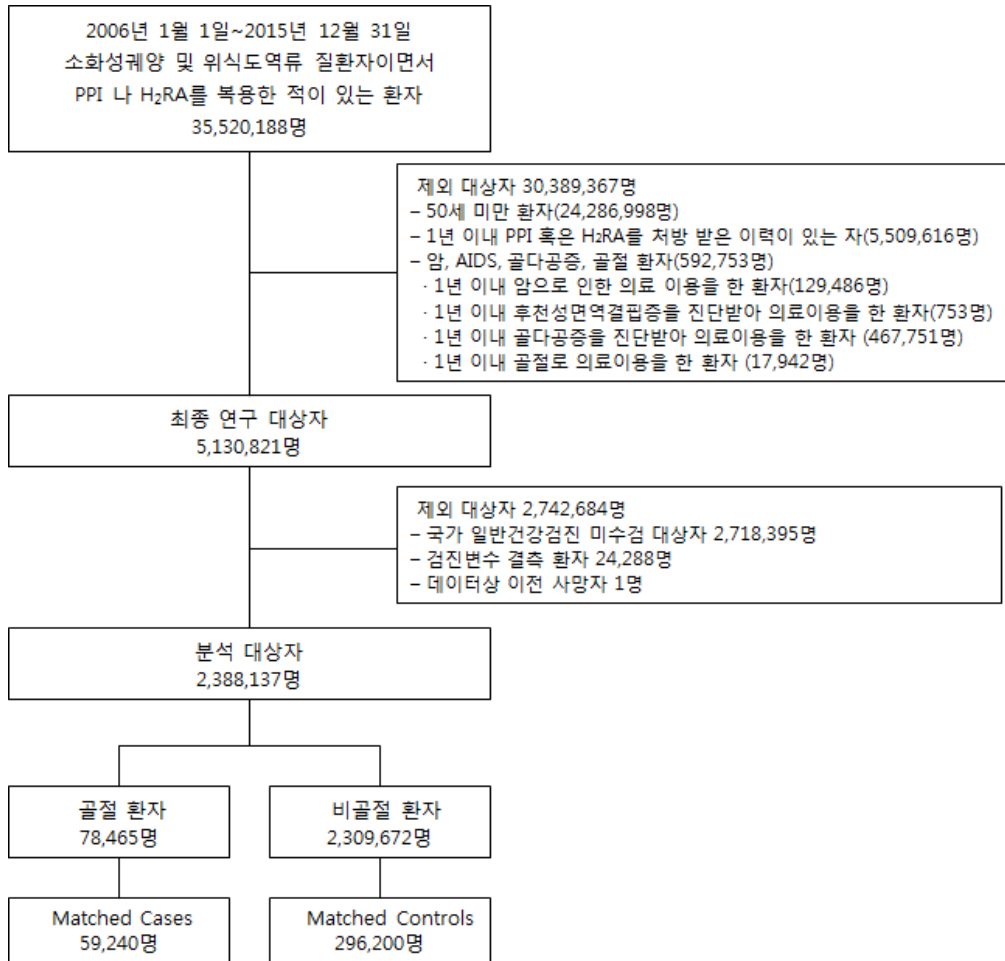


그림 4-1 분석대상자 선정과정

2. 연구 대상자 기저 특성

양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골다공증성 골절 발생 위험을 확인하기 위해 선정된 최종 분석 대상자는 355,440명(골절군 59,240명, 비골절군 296,200명)으로 이들의 평균 양성자 펌프 억제제 투약일수는 75.82일이었다.

분석대상자의 평균 연령은 골절군 64.83세, 비골절군 64.62세였으며, 성별 분포의 경우 두 군 모두 대상자의 78.01%가 여성이었고, bisphosphonate를 처방받은 비율은 두 군 모두 대상자의 24.12%로 나타났다. 이 밖에 거주지, 소득수준, 신장, 몸무게, BMI, 흡연, 음주, 운동, 골절 관련 의약품 처방, 동반질환의 경우에는 골절군과 비골절군 간 분포에 차이가 있었다(표 4-1).

표 4-1 연구대상자 기저특성

| 변수 | 골다공증성 골절 발생군 (Case) (N=59,240) | | 골다공증성 골절 비발생군 (Control) (N=296,200) | | p value |
|-------------------|--------------------------------------|--------|---|--------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | |
| | 코호트 입적 연도 | | | | |
| 2006 | 29,139 | (49.2) | 145,695 | (49.2) | |
| 2007 | 13,356 | (22.6) | 66,780 | (22.6) | |
| 2008 | 7,103 | (12.0) | 35,515 | (12.0) | |
| 2009 | 4,450 | (7.5) | 22,250 | (7.5) | |
| 2010 | 2,511 | (4.2) | 12,555 | (4.2) | |
| 2011 | 1,378 | (2.3) | 6,890 | (2.3) | |
| 2012 | 790 | (1.3) | 3,950 | (1.3) | |
| 2013 | 364 | (0.6) | 1,820 | (0.6) | |
| 2014 | 137 | (0.2) | 685 | (0.2) | |
| 2015 | 12 | (0.0) | 60 | (0.0) | |
| 인구·사회학적 특성 | | | | | |
| 성별, 여성 | 46,213 | (78.0) | 231,065 | (78.0) | 1 |
| 연령 | | | | | < .0001 |
| 평균 | 64.8±8.0 | | 64.6±8.1 | | |
| 50-54 | 7,654 | (12.9) | 38,270 | (12.9) | |
| 55-59 | 8,217 | (13.9) | 41,085 | (13.9) | |
| 60-64 | 14,314 | (24.2) | 71,570 | (24.2) | |

| 변수 | 골다공증성 골절 발생군 (Case) (N=59,240) | | 골다공증성 골절 비발생군 (Control) (N=296,200) | | p value |
|------------|--------------------------------------|--------|---|--------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | |
| | 65-69 | 10,974 | (18.5) | 54,870 | |
| 70-74 | 11,662 | (19.7) | 58,310 | (19.7) | |
| 75-79 | 4,282 | (7.2) | 21,410 | (7.2) | |
| 80-84 | 1,756 | (3.0) | 8,780 | (3.0) | |
| 85세 이상 | 381 | (0.6) | 1,905 | (0.6) | |
| 거주지 구분 | | | | | < .0001 |
| 구 지역 | 30,466 | (51.5) | 165,016 | (55.7) | |
| 구 없는 시 지역 | 17,374 | (29.3) | 85,554 | (28.9) | |
| 군 지역 | 11,373 | (19.2) | 45,575 | (15.4) | |
| 소득 수준 | | | | | < .0001 |
| 1분위/의료급여 | 13,252 | (22.4) | 64,122 | (21.7) | |
| 2분위 | 9,609 | (16.2) | 47,587 | (16.1) | |
| 3분위 | 10,846 | (18.3) | 53,715 | (18.1) | |
| 4분위 | 12,813 | (21.6) | 62,608 | (21.1) | |
| 5분위 | 12,720 | (21.5) | 68,168 | (23.0) | |
| 저소득층 인구 | 13,252 | (22.4) | 64,122 | (21.7) | 0.0001 |
| 검진/문진 자료 | | | | | |
| 신장 | | | | | < .0001 |
| 평균 | 155.0±7.9 | | 155.4±7.8 | | |
| 1분위 | 11,951 | (20.2) | 53,562 | (18.1) | |
| 2분위 | 12,179 | (20.6) | 60,257 | (20.3) | |
| 3분위 | 12,578 | (21.2) | 64,877 | (21.9) | |
| 4분위 | 10,780 | (18.2) | 55,949 | (18.9) | |
| 5분위 | 11,752 | (19.8) | 61,555 | (20.8) | |
| 체중 | | | | | < .0001 |
| 평균 | 57.3±9.3 | | 58.5±9.3 | | |
| 1분위 | 13,897 | (23.5) | 56,039 | (18.9) | |
| 2분위 | 12,364 | (20.9) | 60,120 | (20.3) | |
| 3분위 | 12,846 | (21.7) | 65,816 | (22.2) | |
| 4분위 | 9,550 | (16.1) | 52,291 | (17.7) | |
| 5분위 | 10,583 | (17.9) | 61,934 | (20.9) | |
| 체질량지수(BMI) | | | | | < .0001 |
| 평균 | 23.8±3.3 | | 24.2±3.1 | | |
| <18.5 | 2,454 | (4.1) | 7,809 | (2.6) | |
| 18.5-23 | 21,805 | (36.8) | 99,135 | (33.5) | |

| 변수 | 골다공증성 골절 발생군 (Case) (N=59,240) | | 골다공증성 골절 비발생군 (Control) (N=296,200) | | p value |
|-----------------|--------------------------------------|--------|---|--------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | |
| | 23-25 | 14,959 | (25.3) | 79,124 | |
| 25-30 | 17,929 | (30.3) | 98,833 | (33.4) | |
| 30- | 2,093 | (3.5) | 11,299 | (3.8) | |
| ≥25 | 20,022 | (33.8) | 110,132 | (37.2) | |
| ≥30 | 2,093 | (3.5) | 11,299 | (3.8) | |
| 현재 흡연 | 5,852 | (9.9) | 24,306 | (8.2) | < .0001 |
| 현재 음주 | 11,669 | (19.7) | 59,453 | (20.1) | 0.0378 |
| 현재 운동 | 20,962 | (35.4) | 118,472 | (40.0) | < .0001 |
| 동반 약물/질환 | | | | | |
| Bisphosphonates | 44,949 | (75.9) | 224,745 | (75.9) | 1 |
| Glucocorticoids | 48,134 | (81.3) | 219,574 | (74.1) | < .0001 |
| Anticonvulsants | 14,735 | (24.9) | 49,906 | (16.9) | < .0001 |
| HRT | 6,061 | (10.2) | 21,707 | (7.3) | < .0001 |
| Warfarin | 1,114 | (1.9) | 3,590 | (1.2) | < .0001 |
| Heparin | 7,193 | (12.1) | 20,023 | (6.8) | < .0001 |
| Antacids | 48,175 | (81.3) | 215,413 | (72.7) | < .0001 |
| SSRIs | 4,605 | (7.8) | 15,323 | (5.2) | < .0001 |
| Benzodiazepines | 46,995 | (79.3) | 207,468 | (70.0) | < .0001 |
| TCA | 11,024 | (18.6) | 38,293 | (12.9) | < .0001 |
| 류마티스관절염 | 9,994 | (16.9) | 33,677 | (11.4) | < .0001 |
| 갑상선기능항진증 | 4,023 | (6.8) | 15,451 | (5.2) | < .0001 |
| 만성신장병 | 994 | (1.7) | 2,990 | (1.0) | < .0001 |
| 만성 폐쇄성 폐질환 | 19,700 | (33.3) | 84,921 | (28.7) | < .0001 |
| 고환기능저하 | 29 | (0.1) | 111 | (0.0) | 0.1987 |
| 뇌하수체기능저하 | 75 | (0.1) | 167 | (0.1) | < .0001 |
| 부갑상선기능항진증 | 302 | (0.5) | 620 | (0.2) | < .0001 |
| 쿠싱증후군 | 254 | (0.4) | 522 | (0.2) | < .0001 |
| 고프로락틴혈증 | 35 | (0.1) | 119 | (0.0) | 0.0435 |
| 비타민D결핍 | 575 | (1.0) | 1,392 | (0.5) | < .0001 |
| 특발성 교갈습뇨 | 1,943 | (3.3) | 5,058 | (1.7) | < .0001 |
| 당뇨 | 9,692 | (16.4) | 42,790 | (14.5) | < .0001 |
| 장흡수장애 | 44 | (0.1) | 192 | (0.1) | 0.4149 |
| 만성 간질환 | 5,775 | (9.8) | 22,379 | (7.6) | < .0001 |
| 신경성 식욕부진 | 115 | (0.2) | 349 | (0.1) | < .0001 |
| 전신홍반루프스 | 183 | (0.3) | 508 | (0.2) | < .0001 |

| 변수 | 골다공증성 골절 발생군 (Case) (N=59,240) | | 골다공증성 골절 비발생군 (Control) (N=296,200) | | p value |
|---------------|--------------------------------------|--------|---|--------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | |
| | 염증성 장질환 | 409 | (0.7) | 1,661 | |
| 이차성 무월경 | 16 | (0.0) | 133 | (0.0) | 0.0521 |
| 고혈압성 질환 | 27,839 | (47.0) | 132,871 | (44.9) | < .0001 |
| 찰슨동반상병지수 | | | | | < .0001 |
| 0 | 19,228 | (32.5) | 107,655 | (36.4) | |
| 1 | 18,411 | (31.1) | 94,854 | (32.0) | |
| 2 | 10,021 | (16.9) | 47,437 | (16.0) | |
| ≥3 | 11,580 | (19.6) | 46,254 | (15.6) | |
| 평균 추적관찰 기간(년) | 3.8±2.4 | | 3.8±2.4 | | 1 |

HRT: Hormone replacement therapy
 SSRIs: Selective serotonin reuptake inhibitors
 TCAs: Tricyclic antidepressant

3. 양성자 펌프 억제제 노출과 골다공증성 골절

최종 분석 대상자 355,440명(골절군 59,240명, 비골절군 296,200명)에 대해 골절 발생 위험(오즈비)에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위해 조건부 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 모형 1은 양성자 펌프 억제제 사용 여부만 주요변수로 포함되고 공변량으로 보정이 없는 모형이며, 모형 2는 연령, 성, BMI, 음주, 흡연, 운동력을 공변량으로 포함한 모형이며, 모형 3은 모형 2에 포함된 공변량에 병용 약물과 동반질환을 추가한 모형이다(표 4-2).

3.1. 양성자 펌프 억제제의 사용 여부에 따른 골다공증성 골절 위험

모형 1, 2, 3 모두에서 양성자 펌프 억제제 사용(추적관찰 기간 동안 PPI 처방을 최소 1회라도 받았는지의 여부)에 따른 골다공증성 골절 발생의 오즈비는 1보다 커서 양성자 펌프 억제제 사용자는 그렇지 않은 경우에 비하여 골절의 위험이 증가하는 것으로 확인되었다. 이는 모형 1에서 1.24(95% CI: 1.22, 1.27), 모형 2에서 1.24(95% CI: 1.22, 1.27), 모형 3에서 1.11(95% CI: 1.08, 1.13)로 공변량이 추가될수록 감소하는 경향을 보였으나 여전히 통계적으로 유의하였다.

모형 3에서 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우는 사용하지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 1.11배 더 높게 나타났다. 또한, 비골절 환자와 비교하여 골절 환자의 BMI, 음주, 흡연, 운동에 대한 오즈비는 각각 0.96(95% CI: 0.95, 0.96), 0.98(95% CI: 0.95, 1.00), 1.21(95% CI: 1.17, 1.25), 0.85(95% CI: 0.84, 0.87)로 나타나 BMI가 높고 음주를 하고 운동을 하는 경우는 골절 발생 위험이 낮았지만 흡연을 하는 경우에는 골절 발생 위험이 증가하였다. 또한 저소득층 인구의 비율이 높을수록 골절 발생 위험이 높았고(1.03, 95% CI: 1.01, 1.06) 병용 약물(glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy, warfarin, heparin, antacids, SSRIs, benzodiazepines, TCAs)의 사용도 골절 발생 위험과 관련이 있었다. 골절 발생에 대한 동반질환 보유 여부의 경우 갑상선 기능 항진증, 만성 신장질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 부갑상선 기능 항진증, 쿠싱 증후군, 비타민 D 결핍증, 특발성 고칼슘뇨증, 만성 간질환, 고혈압성 질환을 보유한 환자에서 골절 발생 위험이 높은 것으로 나타났다.

표 4-2 PPI 사용 여부에 따른 골절 위험

| | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-----------------|----------|--------|---------|--------|--|-----------------------------|-----------------------------|
| | 발생군 | | 비발생군 | | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| | n | (%) | n | (%) | | | |
| PPI 비사용 | 35,929 | (60.7) | 192,458 | (65.0) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| PPI 사용 | 23,311 | (39.4) | 103,742 | (35.0) | 1.24 (1.22, 1.27) | 1.24 (1.22, 1.27) | 1.11 (1.08, 1.13) |
| 보정변수 | | | | | | | |
| 성 | | | | | | | |
| 연령 | | | | | | | |
| 체질량지수 | | | | | 0.97 (0.96, 0.97) 0.96 (0.95, 0.96) | | |
| 음주 | | | | | 0.97 (0.94, 0.99) 0.98 (0.95, 1.00) | | |
| 흡연 | | | | | 1.23 (1.19, 1.27) 1.21 (1.17, 1.25) | | |
| 운동 | | | | | 0.82 (0.81, 0.84) 0.85 (0.84, 0.87) | | |
| 저소득층 인구 | | | | | 1.03 (1.01, 1.06) | | |
| 특별/광역시 구분 | | | | | 0.75 (0.73, 0.77) | | |
| 시/군/구 구분 | | | | | 0.81 (0.79, 0.84) | | |
| Bisphosphonates | | | | | | | |
| Glucocorticoids | | | | | 1.44 (1.40, 1.48) | | |
| Anticonvulsants | | | | | 1.33 (1.30, 1.36) | | |
| HRT | | | | | 1.36 (1.32, 1.41) | | |
| Warfarin | | | | | 1.09 (1.01, 1.17) | | |
| Heparin | | | | | 1.59 (1.54, 1.64) | | |
| Antacids | | | | | 1.55 (1.51, 1.59) | | |
| SSRIs | | | | | 1.15 (1.11, 1.20) | | |
| Benzodiazepines | | | | | 1.45 (1.41, 1.48) | | |
| TCAs | | | | | 1.21 (1.18, 1.24) | | |
| 류마티스관절염 | | | | | 1.39 (1.35, 1.43) | | |
| 갑상선기능항진증 | | | | | 1.10 (1.06, 1.14) | | |

| | |
|------------|----------------------|
| 만성신장병 | 1.23 (1.14, 1.32) |
| 만성 폐쇄성 폐질환 | 1.11 (1.09, 1.13) |
| 고환기능저하 | 1.01 (0.65, 1.56) |
| 뇌하수체기능저하 | 1.14 (0.84, 1.55) |
| 부갑상선기능항진증 | 1.53 (1.32, 1.78) |
| 쿠싱증후군 | 1.47 (1.25, 1.72) |
| 고프로락틴혈증 | 1.03 (0.69, 1.55) |
| 비타민D결핍 | 1.98 (1.79, 2.19) |
| 특발성 교각습뇨 | 1.68 (1.59, 1.77) |
| 당뇨 | 1.09 (1.06, 1.12) |
| 장흡수장애 | 1.00 (0.71, 1.40) |
| 만성 간질환 | 1.17 (1.14, 1.21) |
| 신경성 식욕부진 | 1.13 (0.90, 1.41) |
| 전신홍반루프스 | 1.19 (0.99, 1.42) |
| 염증성 장질환 | 1.05 (0.94, 1.17) |
| 이차성 무월경 | 0.93 (0.61, 1.43) |
| 고혈압성 질환 | 1.03 (1.01, 1.06) |

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특발성 교각습뇨, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루프스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

3.2. 양성자 펌프 억제제의 누적 사용기간에 따른 골다공증성 골절 위험

양성자 펌프 억제제의 누적 사용량과 골절 위험 간의 관계를 확인하기 위하여 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수를 범주화하여(사용하지 않음, 30일 미만, 30일 이상 60일 미만, 60일 이상 90일 미만, 90일 이상 180일 미만, 180일 이상 1년 미만, 1년 이상) 누적 사용일수 구간별 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비를 분석하였다.

모형 1, 2, 3에서 어떤 범주의 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수에 대해서도 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생 위험과 관련이 있는 것으로 확인되었다. 모형 3에서는 양성자 펌프 억제제를 30일 미만으로 사용한 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 골절 발생 위험을 1.08배(95% CI: 1.06, 1.11) 높였고 이는 통계적으로 유의하였다. 이 위험도는 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수가 많을수록 증가하는 경향을 보였는데 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수 30일 이상 60일 미만에서 1.09배, 60일 이상 90일 미만에서 1.11배, 90일 이상 180일 미만에서 1.13배, 180일 이상 1년 미만에서 1.18, 1년 이상에서 1.42배로 나타났다(표 4-3).

양성자 펌프 억제제를 사용한 환자들에 대해서만 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수 구간별 양성자 펌프 억제제 사용이 골절 발생에 대한 오즈비를 <그림 4-2>에 나타내었다(reference: 30일 미만). 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수가 많을수록 양성자 펌프 억제제를 사용하는 것의 골절 발생 위험이 더욱 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

표 4-3 PPI 사용일수에 따른 골절 위험

| 누적 사용기간 | 골다공증성 골절 | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-------------------|---------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 발생군 n (%) | 비발생군 n (%) | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| PPI 비사용 | 35,929 (65.0) | 192,458 (60.6) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| 30일 미만 | 10,715 (17.3) | 51,337 (18.1) | 1.15 (1.13, 1.18) | 1.16 (1.13, 1.19) | 1.08 (1.06, 1.11) |
| 30일 이상 60일 미만 | 4,773 (7.4) | 21,788 (8.1) | 1.22 (1.18, 1.26) | 1.22 (1.18, 1.26) | 1.09 (1.05, 1.13) |
| 60일 이상 90일 미만 | 2,405 (3.5) | 10,408 (4.1) | 1.29 (1.23, 1.35) | 1.29 (1.23, 1.35) | 1.11 (1.06, 1.17) |
| 90일 이상 180일 미만 | 2,747 (3.8) | 11,249 (4.6) | 1.37 (1.31, 1.44) | 1.37 (1.31, 1.44) | 1.13 (1.08, 1.19) |
| 180일 이상 1년 미만 | 1,505 (1.8) | 5,417 (2.5) | 1.57 (1.48, 1.67) | 1.57 (1.48, 1.66) | 1.18 (1.11, 1.26) |
| 1년 이상 | 1,166 (1.2) | 3,543 (2.0) | 1.88 (1.75, 2.01) | 1.88 (1.76, 2.02) | 1.42 (1.32, 1.52) |
| p for trend | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특발성 교각습쇼, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루프스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

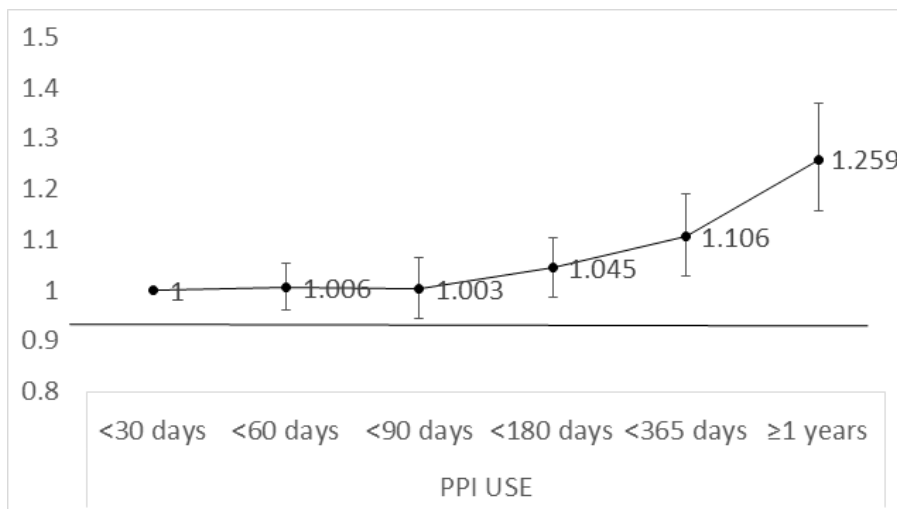


그림 4-2 PPI 사용일수별 골절 위험 (PPI 사용자들만 포함)

3.3. 양성자 펌프 억제제의 용량과 골다공증성 골절 위험

양성자 펌프 억제제의 용량과 골절 발생 위험 간의 관계를 확인하기 위하여, 양성자 펌프 억제제의 용량을 ‘저용량(양성자 펌프 억제제 사용일수 중 50% 이상이 표준용량 미만으로 사용)’과 ‘표준용량 이상(양성자 펌프 억제제 사용일수 중 50% 이상이 표준용량 이상으로 사용)’으로 나누어 골절 발생의 위험을 분석하였다(표 4-4).

모형 3에서 저용량 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 1.17(95% CI: 1.14, 1.21), 고용량 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 1.06(95% CI: 1.04, 1.21)로 큰 차이는 없었다.

표 4-4 PPI 투여용량에 따른 골절 위험

| PPI 투여용량 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-------------|----------|---------|---------|----------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | n | 발생군 (%) | n | 비발생군 (%) | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| PPI 비사용 | 35,929 | (60.6) | 192,458 | (65.0) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| 저용량 | 10,104 | (17.1) | 41,050 | (13.9) | 1.37 (1.33, 1.41) | 1.37 (1.34, 1.41) | 1.17 (1.14, 1.21) |
| 표준용량 이상 | 13,207 | (22.3) | 62,692 | (21.2) | 1.16 (1.14, 1.19) | 1.16 (1.14, 1.19) | 1.06 (1.04, 1.09) |
| p for trend | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |

저용량: 전체 양성자 펌프 억제제 사용일수 중 50% 이상이 표준용량 미만으로 처방된 경우

표준용량 이상: 전체 양성자 펌프 억제제 사용일수 중 50% 이상이 표준 용량 이상으로 처방된 경우

모형 1: 미조정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특발성 교각습윤, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루프스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

3.4. 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제 사용과 골다공증성 골절 위험

양성자 펌프 억제제의 사용 시점과 골절 발생 위험 간의 관계를 확인하기 위하여, 양성자 펌프 억제제의 사용 여부를 '최근 사용(골절 발생으로부터 1년 이내에 PPI 사용)'과 아닌 경우로 나누어 골절 발생의 위험을 분석하였다(표 4-5).

모형 1, 2, 3에서 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 각각 1.49(95% CI: 1.46, 1.52), 1.49(95% CI: 1.46, 1.52), 1.30(95% CI: 1.27, 1.33)으로 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우가 그렇지 않은 경우에 비하여 골절 위험이 증가하는 것으로 확인되었다. 즉, 모형 3에서 골절 발생 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우는 그렇지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 1.30배로 높게 나타났다.

표 4-5 최근 1년 이내 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험

| | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-------------|----------|--------|---------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 발생군 | | 비발생군 | | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| | n | (%) | n | (%) | | | |
| PPI 비사용 | 46,624 | (78.7) | 250,067 | (84.4) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| PPI 사용 | 12,616 | (21.3) | 46,133 | (15.6) | 1.49 (1.46, 1.52) | 1.49 (1.46, 1.52) | 1.30 (1.27, 1.33) |
| p for trend | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특발성 교감신경, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루푸스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

3.5. 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제의 주기적 사용과 골절 위험

앞서의 분석에서는 골절 발생 최근 1년 이내의 양성자 펌프 억제제 사용이 골절 발생 위험과 관련이 있다는 것을 확인하였다. 이번에는 골절 발생 최근 1년을 4분기로 나누어 양성자 펌프 억제제를 4주 이상 사용한 분기의 횟수와 골절 발생 위험간의 관계를 확인함으로써 양성자 펌프 억제제를 주기적으로 사용하는 것의 위험을 유추하고자 하였다. 따라서 골절 발생 최근 1년(4분기) 중 양성자 펌프 억제제를 사용한 분기의 횟수를 범주화하여(PPI 사용분기 0회, 1회, 2회, 3회, 4회) 주기적 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골다공증성 골절의 발생의 위험을 분석하였다(표 4-6).

모형 1, 2, 3에서 어떤 범주의 양성자 펌프 억제제 사용분기 횟수에 대해서도 양성자 펌프 억제제의 사용은 골절 발생 위험과 관련이 있는 것으로 확인되었다. 모형 3에서 최근 1년 이내 4주 이상의 양성자 펌프 억제제 사용분기 횟수가 1회 일 때 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우는 그렇지 않은 경우에 비하여 골절 발생 위험을 1.24(95% CI: 1.19, 1.29)배 높였고 이는 통계적으로 유의하였다. 이것을 양성자 펌프 억제제를 4주 이상 사용한 분기의 횟수별로 살펴보면, 골절 발생 위험은 양성자 펌프 억제제 사용분기 횟수가 1회일 때 1.24배, 2회일 때 1.19배, 3회일 때 1.32배, 4회일 때 1.37배로 점차 증가하는 양상을 보였다.

표 4-6 최근 1년 이내 PPI를 4주 이상 사용한 분기수와 골다공증성 골절 위험

| | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-------------|----------|--------|---------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 발생군 | | 비발생군 | | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| | n | (%) | n | (%) | | | |
| PPI 비사용 | 53,019 | (89.5) | 274,084 | (92.5) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| 1회 | 3,812 | (6.4) | 14,123 | (4.8) | 1.41 (1.35, 1.46) | 1.41 (1.36, 1.46) | 1.24 (1.19, 1.29) |
| 2회 | 1,156 | (2.0) | 4,119 | (1.4) | 1.47 (1.37, 1.57) | 1.46 (1.37, 1.56) | 1.19 (1.11, 1.27) |
| 3회 | 564 | (1.0) | 1,793 | (0.6) | 1.64 (1.49, 1.81) | 1.65 (1.50, 1.81) | 1.32 (1.20, 1.46) |
| 4회 | 689 | (1.2) | 2,081 | (0.7) | 1.73 (1.59, 1.89) | 1.73 (1.59, 1.89) | 1.37 (1.26, 1.50) |
| p for trend | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특발성 교감습노, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루프스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

3.6. 분석대상 특성별 양성자 펌프 억제제 사용과 골다공증성 골절 위험

양성자 펌프 억제제 사용 여부와 골절 발생 위험 간의 관계를 성별, 연령별, bisphosphonate 사용별로 나누어 분석을 수행하였다. 양성자 펌프 억제제 사용 여부를 주요 변수로 하여(PPI 사용, PPI 비사용(H2RA 사용)) 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 위험을 산출하였다(표 4-7, 표 4-8).

성별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 남성에서 각각 1.25(95% CI: 1.20, 1.30), 1.25(95% CI: 1.20, 1.31), 1.08(95% CI: 1.03, 1.13), 여성에서 각각 1.24(95% CI: 1.21, 1.27), 1.24(95% CI: 1.21, 1.27), 1.12(95% CI: 1.09, 1.14)로 나타났으며 통계적으로 유의하였다. 모형 3의 경우, 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우는 그렇지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 남성은 1.08배, 여성은 1.12배로 여성이 남성보다 컸으나 통계적으로 유의하지 않았다.

연령별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 양성자 펌프 억제제를 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 모든 연령대에서 1보다 크고 통계적으로 유의하여 모든 연령대에서의 양성자 펌프 억제제 사용이 골절 발생 위험과 관련이 있는 것으로 확인되었다. 모형 3을 보면 50대에서 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 1.09(95% CI: 1.05, 1.13)로 통계적으로 유의하여 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우는 그렇지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 1.09배 더 많았다. 이 위험도는 연령대가 높을수록 증가하는 경향을 보였는데, 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 위험은 50대 1.09배, 60대 1.10배, 70대 1.13배, 80대 이상 1.84배로 나타났다. 남성, 여성 모두 전 연령대에서 PPI 복용여부에 따라 골절위험이 큰 것으로 나타났다.

Bisphosphonate 사용별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비를 확인하였다. Bisphosphonate를 사용하지 않은 경우 각각 1.25(95% CI: 1.22, 1.28), 1.249(95% CI: 1.22, 1.28), 1.10(95% CI: 1.08, 1.13)였고 bisphosphonate를 사용한 경우 1.23(95% CI: 1.18, 1.28), 1.23(95% CI: 1.18, 1.28), 1.12(95% CI: 1.07, 1.16)으로 통계적으로 유의하였다. 모형 3의 경우, 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우는 그렇지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 bisphosphonate를 사용하지 않은 경우 1.10배, bisphosphonate를 사용한 경우 1.12 배로 bisphosphonate를 사용한 환자에서 더 위험도가 큰 것으로 나타났으나, 통계적으로 유의하지 않았다.

표 4-7 분석대상 특성별 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험

| | PPI 사용여부 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-------------------|-------------|----------|--------|-----------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 발생군 n | (%) | 비발생군 n | (%) | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| 남성 | 비사용 | 7,465 | (57.3) | 40,372 | (62.0) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 5,562 | (42.7) | 24,763 | (38.0) | 1.25 (1.20, 1.30) | 1.25 (1.20, 1.31) | 1.08 (1.03, 1.13) |
| 여성 | 비사용 | 28,464 | (61.6) | 152,086 | (65.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 17,749 | (38.4) | 78,979 | (34.2) | 1.24 (1.21, 1.27) | 1.24 (1.21, 1.27) | 1.12 (1.09, 1.14) |
| p for interaction | | | | | | 0.7103 | 0.7758 | 0.5022 |
| 50대 | 비사용 | 8,915 | (54.4) | 49,013 | (58.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 7,486 | (45.6) | 34,340 | (41.2) | 1.23 (1.19, 1.28) | 1.23 (1.19, 1.28) | 1.09 (1.05, 1.13) |
| 60대 | 비사용 | 15,089 | (59.1) | 80,310 | (63.2) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 10,434 | (40.9) | 46,679 | (36.8) | 1.22 (1.18, 1.26) | 1.22 (1.18, 1.26) | 1.10 (1.07, 1.14) |
| 70대 | 비사용 | 10,387 | (67.7) | 55,043 | (72.4) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 4,948 | (32.3) | 21,023 | (27.6) | 1.28 (1.23, 1.34) | 1.29 (1.24, 1.34) | 1.13 (1.08, 1.18) |
| 80대 이상 | 비사용 | 1,538 | (77.6) | 8,092 | (82.6) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 443 | (22.4) | 1,700 | (17.4) | 1.40 (1.24, 1.59) | 1.41 (1.24, 1.60) | 1.18 (1.04, 1.35) |
| p for interaction | | | | | | 0.0485 | 0.0366 | 0.0388 |
| BSP 비사용 | 비사용 | 27,878 | (62.0) | 149,056 | (66.3) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 17,071 | (38.0) | 75,689 | (33.7) | 1.25 (1.22, 1.28) | 1.25 (1.22, 1.28) | 1.10 (1.08, 1.13) |
| BSP 사용 | 비사용 | 8,051 | (56.3) | 43,402 | (60.7) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 6,240 | (43.7) | 28,053 | (39.3) | 1.23 (1.18, 1.28) | 1.23 (1.18, 1.28) | 1.12 (1.07, 1.16) |
| p for interaction | | | | | | 0.5736 | 0.4889 | 0.3341 |

BSP: Bisphosphonates

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특별성 교감습노, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루프스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

표 4-8 성별, 연령별 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험

| 하위 그룹 | PPI 사용 여부 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-------------------|-----------------|----------|--------|-----------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 발생군 n | (%) | 비발생군 n | (%) | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| 50대 | 비사용 | 1,356 | (48.6) | 7,639 | (53.5) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 1,434 | (51.4) | 6,647 | (46.5) | 1.25 (1.15, 1.37) | 1.25 (1.15, 1.37) | 1.06 (0.97, 1.17) |
| 60대 | 비사용 | 3,039 | (54.6) | 16,201 | (58.7) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 2,527 | (45.4) | 11,398 | (41.3) | 1.21 (1.13, 1.29) | 1.20 (1.12, 1.28) | 1.02 (0.95, 1.09) |
| 남성 70대 | 비사용 | 2,646 | (64.7) | 14,210 | (69.7) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 1,441 | (35.3) | 6,167 | (30.3) | 1.29 (1.20, 1.39) | 1.30 (1.21, 1.41) | 1.12 (1.03, 1.21) |
| 80대 이상 | 비사용 | 424 | (72.6) | 2,322 | (80.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 160 | (27.4) | 551 | (19.2) | 1.59 (1.28, 1.97) | 1.62 (1.30, 2.02) | 1.34 (1.06, 1.70) |
| p for interaction | | | | | | 0.051 | 0.0255 | 0.2248 |
| 50대 | 비사용 | 7,559 | (55.5) | 41,374 | (59.9) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 6,052 | (44.5) | 27,693 | (40.1) | 1.23 (1.18, 1.28) | 1.23 (1.18, 1.28) | 1.10 (1.06, 1.15) |
| 60대 | 비사용 | 12,050 | (60.4) | 64,109 | (64.5) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 7,907 | (39.6) | 35,281 | (35.5) | 1.22 (1.18, 1.27) | 1.23 (1.19, 1.27) | 1.12 (1.08, 1.16) |
| 여성 70대 | 비사용 | 7,741 | (68.8) | 40,833 | (73.3) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 3,507 | (31.2) | 14,856 | (26.7) | 1.28 (1.22, 1.35) | 1.29 (1.23, 1.35) | 1.14 (1.08, 1.20) |
| 80대 이상 | 비사용 | 1,114 | (79.7) | 5,770 | (83.4) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 283 | (20.3) | 1,149 | (16.6) | 1.32 (1.13, 1.54) | 1.32 (1.13, 1.54) | 1.12 (0.95, 1.32) |
| p for interaction | | | | | | 0.3722 | 0.3617 | 0.227 |

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특발성 교감습노, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루프스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

3.7. 분석대상 특성별 양성자 펌프 억제제 누적 사용기간과 골다공증성 골절 위험

양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수와 골절 발생 위험 간의 관계를 성별, 연령별, bisphosphonate 사용별로 나누어 분석을 수행하였다. 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수를 범주화하여(사용하지 않음, 30일 미만, 30일 이상 60일 미만, 60일 이상 90일 미만, 90일 이상 180일 미만, 180일 이상 1년 미만, 1년 이상) 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 위험을 산출하였다(표 4-9, 표 4-10).

성별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 여성의 경우, 어떤 범주의 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수에 대해서도 양성자 펌프 억제제 사용이 골절 발생 위험과 관련이 있는 것으로 확인되었다. 그러나 남성의 경우, 모형 1과 2에서는 여성에서와 마찬가지로 모든 범주의 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수에 대해서 PPI 사용이 골절 발생 위험과 관련이 있었으나 모형 3에서는 다른 결과를 보였다. 모형 3에서 남성의 경우에는 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수가 90일 이상 180일 미만과 1년 이상일 때 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생에 대한 오즈비가 각각 1.14(95% CI: 1.039, 1.25)와 1.35(95% CI: 1.17, 1.56)로 통계적으로 유의한 결과를 보였으나 나머지 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수에서는 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. 여성의 경우, 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수가 많아질수록 증가하는 양상을 보였다. 모형 3에서 양성자 펌프 억제제 사용자는 그렇지 않은 경우에 비하여 골절 발생 위험이, 누적 사용일수 30일 이상 60일 미만에서 1.09배, 60일 이상 90일 미만에서 1.11배, 90일 이상 180일 미만에서 1.12배, 180일 이상 1년 미만에서 1.24, 1년 이상에서 1.40배로 나타났다.

연령별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3 중 모형 1과 2에서는 모든 범주의 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수에서 양성자 펌프 억제제 사용이 골절 발생 위험을 높이는 것으로 확인되었으나 모형 3에서는 다른 결과를 보였다. 모형 3에서 70대의 경우에는 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수가 60일 이상 90일 미만, 90일 이상 180일 미만을 제외한 나머지 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수에서 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생에 대한 오즈비가 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. 80대 이상의 경우에는 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수가 30일 이상 60일 미만일 때만 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생에 대한 위험이 1.37(95% CI: 1.07, 1.77)로 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 한편 50대와 60대의 경우에는, 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 위험이 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수가 많아질수록 증가하는 양상을 보였다. 즉

50대에서 양성자 펌프 억제제 사용자는 그렇지 않은 경우에 비하여 골절 발생 위험이 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수가 30일 미만에서 1.05배, 30일 이상 60일 미만일 때 1.08배, 60일 이상 90일 미만일 때 1.17배, 90일 이상 180일 미만일 때 1.17배, 180일 이상 1년 미만일 때 1.20배, 1년 이상일 때 1.54배 더 높은 것으로 나타났다. 60대의 경우에도 양성자 펌프 억제제 사용자는 그렇지 않은 경우에 비하여 골절 발생 위험이 30일 미만 1.08배, 30일 이상 60일 미만 1.08배, 60일 이상 90일 미만 1.10배, 90일 이상 180일 미만 1.10배, 180일 이상 1년 미만 1.21배, 1년 이상 1.36배로 나타났다. 즉, 연령대별로 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수와 골절 발생 위험 간의 관계를 살펴본 결과, 70대 미만에서만 양성자 펌프 억제제 누적 PPI 사용에 따른 골절 위험이 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수가 많아질수록 증가하는 양상을 확인할 수 있었다. 남성, 여성 모두 전 연령대에서 PPI 누적사용일수가 1년 이상이면 골절위험이 큰 것으로 나타났다. 특히 남성 70대 이상에서 골절위험이 높게 나타나고 있는데, 해당 연령대의 환자 수 자체가 적어서일 가능성이 크다.

Bisphosphonate 사용별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 bisphosphonate 사용 유무와 관계없이 양성자 펌프 억제제 사용이 골절 발생 위험과 관련이 있는 것으로 확인되었다. 그런데 이 골절 위험은 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수가 많아질수록 증가하는 양상을 보였는데, 이러한 양상은 bisphosphonate 비사용자에서 더 뚜렷이 확인할 수 있었다. 모형 3을 보면 bisphosphonate 비사용자의 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 위험은 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수가 30일 미만에서 1.08배, 30일 이상 60일 미만일 때 1.08배, 60일 이상 90일 미만일 때 1.12배, 90일 이상 180일 미만일 때 1.14배, 180일 이상 1년 미만일 때 1.16배, 1년 이상일 때 1.40배로 나타났다. 한편 bisphosphonate 사용자의 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 위험도는 양성자 펌프 억제제 누적 사용일수 별 30일 미만 1.09배, 30일 이상 60일 미만 1.10배, 60일 이상 90일 미만 1.10배, 90일 이상 180일 미만 1.12배, 180일 이상 1년 미만 1.23배, 1년 이상 1.42배로 확인되었다.

표 4-9 분석대상 특성별 PPI 누적 사용기간에 따른 골다공증성 골절 위험

| | PPI 누적 사용기간 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-------------------|-------------------|----------|--------|---------|--------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 발생군 | | 비발생군 | | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| | | n | (%) | n | (%) | | | |
| 남성 | PPI 비사용 | 7,465 | (57.3) | 40,372 | (62.0) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 30일 미만 | 2,360 | (18.1) | 11,672 | (17.9) | 1.13 (1.07, 1.19) | 1.14 (1.08, 1.20) | 1.05 (0.99, 1.11) |
| | 30일 이상 60일 미만 | 1,178 | (9.0) | 5,444 | (8.4) | 1.213 (1.13, 1.30) | 1.21 (1.13, 1.30) | 1.06 (0.98, 1.14) |
| | 60일 이상 90일 미만 | 597 | (4.6) | 2,691 | (4.1) | 1.26 (1.14, 1.38) | 1.25 (1.13, 1.37) | 1.07 (0.97, 1.18) |
| | 90일 이상 180일 미만 | 715 | (5.5) | 2,728 | (4.2) | 1.49 (1.37, 1.63) | 1.49 (1.36, 1.63) | 1.14 (1.04, 1.25) |
| | 180일 이상 1년 미만 | 394 | (3.0) | 1,365 | (2.1) | 1.66 (1.47, 1.86) | 1.64 (1.45, 1.84) | 1.13 (0.99, 1.28) |
| | 1년 이상 | 318 | (2.4) | 863 | (1.3) | 2.13 (1.86, 2.44) | 2.14 (1.87, 2.46) | 1.35 (1.17, 1.56) |
| | p for trend | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |
| | PPI 비사용 | 28,464 | (61.6) | 152,086 | (65.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| 여성 | 30일 미만 | 8,355 | (18.1) | 39,665 | (17.2) | 1.16 (1.13, 1.19) | 1.16 (1.13, 1.20) | 1.09 (1.06, 1.12) |
| | 30일 이상 60일 미만 | 3,595 | (7.8) | 16,344 | (7.1) | 1.22 (1.17, 1.27) | 1.22 (1.17, 1.27) | 1.11 (1.06, 1.15) |
| | 60일 이상 90일 미만 | 1,808 | (3.9) | 7,717 | (3.3) | 1.30 (1.24, 1.38) | 1.31 (1.24, 1.38) | 1.13 (1.07, 1.20) |
| | 90일 이상 180일 미만 | 2,032 | (4.4) | 8,521 | (3.7) | 1.34 (1.27, 1.41) | 1.34 (1.27, 1.41) | 1.12 (1.06, 1.18) |
| | 180일 이상 1년 미만 | 1,111 | (2.4) | 4,052 | (1.8) | 1.54 (1.44, 1.65) | 1.54 (1.44, 1.65) | 1.24 (1.15, 1.33) |
| | 1년 이상 | 848 | (1.8) | 2,680 | (1.2) | 1.80 (1.66, 1.95) | 1.80 (1.66, 1.95) | 1.40 (1.29, 1.52) |
| | p for trend | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |
| | p for interaction | | | | | 0.0278 | 0.0484 | 0.0385 |
| | 50대 | PPI 비사용 | 8,915 | (54.4) | 49,013 | (58.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| 30일 미만 | | 3,421 | (20.9) | 17,417 | (20.9) | 1.11 (1.06, 1.16) | 1.11 (1.06, 1.17) | 1.05 (1.00, 1.10) |
| 30일 이상 60일 미만 | | 1,553 | (9.5) | 7,372 | (8.8) | 1.20 (1.13, 1.27) | 1.19 (1.12, 1.27) | 1.08 (1.01, 1.15) |
| 60일 이상 90일 미만 | | 813 | (5.0) | 3,391 | (4.1) | 1.38 (1.27, 1.50) | 1.38 (1.27, 1.49) | 1.17 (1.08, 1.28) |
| 90일 이상 180일 미만 | | 914 | (5.6) | 3,627 | (4.4) | 1.46 (1.35, 1.58) | 1.46 (1.35, 1.58) | 1.17 (1.08, 1.27) |
| 180일 이상 1년 미만 | | 466 | (2.8) | 1,661 | (2.0) | 1.64 (1.47, 1.83) | 1.63 (1.46, 1.82) | 1.21 (1.08, 1.35) |
| 1년 이상 | | 319 | (1.9) | 872 | (1.0) | 2.17 (1.90, 2.49) | 2.16 (1.88, 2.47) | 1.54 (1.34, 1.78) |

| | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | | |
|-----------|-------------------|-------------|--------|--------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | PPI 누적 사용기간 | 발생군 | | 비발생군 | | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| | | n | (%) | n | (%) | | | |
| | p for trend | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 | |
| | PPI 비사용 | 15,089 | (59.1) | 80,310 | (63.2) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| 60대 | 30일 미만 | 4,665 | (18.3) | 22,350 | (17.6) | 1.14 (1.10, 1.18) | 1.14 (1.10, 1.19) | 1.08 (1.04, 1.12) |
| | 30일 이상 60일 미만 | 2,149 | (8.4) | 9,926 | (7.8) | 1.19 (1.13, 1.25) | 1.19 (1.13, 1.25) | 1.08 (1.02, 1.14) |
| | 60일 이상 90일 미만 | 1,107 | (4.3) | 4,849 | (3.8) | 1.26 (1.17, 1.35) | 1.26 (1.17, 1.35) | 1.10 (1.02, 1.18) |
| | 90일 이상 180일 미만 | 1,256 | (4.9) | 5,269 | (4.1) | 1.31 (1.23, 1.40) | 1.31 (1.22, 1.40) | 1.10 (1.03, 1.18) |
| | 180일 이상 1년 미만 | 701 | (2.7) | 2,545 | (2.0) | 1.57 (1.44, 1.72) | 1.57 (1.43, 1.71) | 1.21 (1.10, 1.33) |
| | 1년 이상 | 556 | (2.2) | 1,740 | (1.4) | 1.82 (1.65, 2.02) | 1.82 (1.64, 2.01) | 1.36 (1.22, 1.51) |
| | | p for trend | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |
| | PPI 비사용 | 10,387 | (67.7) | 55,043 | (72.4) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| 70대 | 30일 미만 | 2,401 | (15.7) | 10,594 | (13.9) | 1.24 (1.18, 1.31) | 1.24 (1.18, 1.31) | 1.14 (1.08, 1.20) |
| | 30일 이상 60일 미만 | 973 | (6.3) | 4,160 | (5.5) | 1.28 (1.19, 1.38) | 1.28 (1.19, 1.38) | 1.10 (1.02, 1.19) |
| | 60일 이상 90일 미만 | 443 | (2.9) | 2,028 | (2.7) | 1.19 (1.07, 1.33) | 1.20 (1.07, 1.33) | 1.01 (0.90, 1.13) |
| | 90일 이상 180일 미만 | 543 | (3.5) | 2,206 | (2.9) | 1.34 (1.21, 1.47) | 1.35 (1.22, 1.49) | 1.11 (1.00, 1.23) |
| | 180일 이상 1년 미만 | 318 | (2.1) | 1,147 | (1.5) | 1.55 (1.36, 1.76) | 1.56 (1.37, 1.77) | 1.22 (1.06, 1.39) |
| | 1년 이상 | 270 | (1.8) | 888 | (1.2) | 1.68 (1.46, 1.94) | 1.71 (1.48, 1.98) | 1.35 (1.16, 1.57) |
| | | p for trend | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |
| | PPI 비사용 | 1,538 | (77.6) | 8,092 | (82.6) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| 80대 이상 | 30일 미만 | 228 | (11.5) | 976 | (10.0) | 1.27 (1.08, 1.49) | 1.26 (1.07, 1.49) | 1.11 (0.94, 1.32) |
| | 30일 이상 60일 미만 | 98 | (4.9) | 330 | (3.4) | 1.60 (1.26, 2.03) | 1.63 (1.28, 2.07) | 1.37 (1.07, 1.77) |
| | 60일 이상 90일 미만 | 42 | (2.1) | 140 | (1.4) | 1.60 (1.11, 2.30) | 1.63 (1.13, 2.34) | 1.24 (0.85, 1.82) |
| | 90일 이상 180일 미만 | 34 | (1.7) | 147 | (1.5) | 1.26 (0.85, 1.86) | 1.27 (0.86, 1.87) | 0.92 (0.61, 1.39) |
| | 180일 이상 1년 미만 | 20 | (1.0) | 64 | (0.7) | 1.70 (1.01, 2.86) | 1.72 (1.02, 2.91) | 1.38 (0.80, 2.38) |
| | 1년 이상 | 21 | (1.1) | 43 | (0.4) | 2.25 (1.31, 3.86) | 2.24 (1.30, 3.85) | 1.78 (0.99, 3.18) |
| | | p for trend | | | | < .0001 | < .0001 | 0.0056 |

| | PPI 누적 사용기간 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-------------------|-------------------|----------|--------|---------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 발생군 | | 비발생군 | | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| | | n | (%) | n | (%) | | | |
| p for interaction | | | | | | 0.0122 | 0.0129 | 0.0794 |
| BSP 비사용 | PPI 비사용 | 27,878 | (62.0) | 149,056 | (66.3) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 30일 미만 | 7,980 | (17.8) | 38,183 | (17.0) | 1.16 (1.12, 1.19) | 1.16 (1.13, 1.19) | 1.08 (1.05, 1.11) |
| | 30일 이상 60일 미만 | 3,521 | (7.8) | 16,020 | (7.1) | 1.22 (1.18, 1.27) | 1.22 (1.18, 1.27) | 1.08 (1.04, 1.13) |
| | 60일 이상 90일 미만 | 1,741 | (3.9) | 7,451 | (3.3) | 1.31 (1.24, 1.38) | 1.31 (1.24, 1.38) | 1.12 (1.06, 1.18) |
| | 90일 이상 180일 미만 | 1,971 | (4.4) | 7,935 | (3.5) | 1.40 (1.33, 1.47) | 1.40 (1.33, 1.48) | 1.14 (1.08, 1.21) |
| | 180일 이상 1년 미만 | 1,055 | (2.3) | 3,737 | (1.7) | 1.60 (1.49, 1.72) | 1.60 (1.49, 1.71) | 1.16 (1.08, 1.25) |
| | 1년 이상 | 803 | (1.8) | 2,363 | (1.1) | 1.94 (1.78, 2.11) | 1.95 (1.79, 2.12) | 1.40 (1.29, 1.53) |
| p for trend | | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |
| BSP 사용 | PPI 비사용 | 8051 | (56.3) | 43,402 | (60.7) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 30일 미만 | 2735 | (19.1) | 13,154 | (18.4) | 1.15 (1.09, 1.21) | 1.15 (1.09, 1.21) | 1.09 (1.04, 1.15) |
| | 30일 이상 60일 미만 | 1252 | (8.8) | 5,768 | (8.1) | 1.20 (1.13, 1.29) | 1.20 (1.13, 1.29) | 1.10 (1.03, 1.18) |
| | 60일 이상 90일 미만 | 664 | (4.6) | 2,957 | (4.1) | 1.25 (1.15, 1.37) | 1.25 (1.15, 1.37) | 1.10 (1.01, 1.21) |
| | 90일 이상 180일 미만 | 776 | (5.4) | 3,314 | (4.6) | 1.31 (1.21, 1.43) | 1.31 (1.21, 1.43) | 1.12 (1.03, 1.22) |
| | 180일 이상 1년 미만 | 450 | (3.1) | 1,680 | (2.4) | 1.51 (1.35, 1.68) | 1.50 (1.35, 1.67) | 1.23 (1.10, 1.38) |
| | 1년 이상 | 363 | (2.5) | 1,180 | (1.7) | 1.75 (1.55, 1.98) | 1.75 (1.54, 1.97) | 1.42 (1.25, 1.61) |
| p for trend | | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |
| p for interaction | | | | | | 0.0521 | 0.0406 | 0.0335 |

BSP: Bisphosphonates

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특발성 교각습노, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루푸스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

표 4-10 성별, 연령별 PPI 누적 사용기간에 따른 골다공증성 골절 위험

| 하위 그룹 | 누적 사용 기간 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-------------------|----------|----------|--------|-----------|--------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | | 발생군 n | (%) | 비발생군 n | (%) | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| 50대 | 1년미만 | 2,712 | (97.2) | 14,088 | (98.6) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1년이상 | 78 | (2.8) | 198 | (1.4) | 2.02 (1.53, 2.66) | 1.98 (1.49, 2.63) | 1.16 (0.84, 1.58) |
| 60대 | 1년미만 | 5,426 | (97.5) | 27,172 | (98.5) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1년이상 | 140 | (2.5) | 427 | (1.5) | 1.69 (1.38, 2.06) | 1.68 (1.37, 2.05) | 1.20 (0.96, 1.49) |
| 70대 | 1년미만 | 3,996 | (97.8) | 20,150 | (98.9) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1년이상 | 91 | (2.2) | 227 | (1.1) | 2.01 (1.55, 2.59) | 2.05 (1.58, 2.66) | 1.62 (1.22, 2.13) |
| 80대 이상 | 1년미만 | 575 | (98.5) | 2,862 | (99.6) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1년이상 | 9 | (1.5) | 11 | (0.4) | 2.96 (1.18, 7.45) | 3.33 (1.30, 8.55) | 4.22 (1.55, 11.46) |
| p for interaction | | | | | | 0.1697 | 0.121 | 0.1858 |
| 50대 | 1년미만 | 13,370 | (98.2) | 68,393 | (99.0) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1년이상 | 241 | (1.8) | 674 | (1.0) | 1.88 (1.62, 2.19) | 1.87 (1.61, 2.18) | 1.43 (1.22, 1.67) |
| 60대 | 1년미만 | 19,541 | (97.9) | 98,077 | (98.7) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1년이상 | 416 | (2.1) | 1,313 | (1.3) | 1.62 (1.44, 1.82) | 1.62 (1.44, 1.81) | 1.29 (1.15, 1.46) |
| 70대 | 1년미만 | 11,069 | (98.4) | 55,028 | (98.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1년이상 | 179 | (1.6) | 661 | (1.2) | 1.35 (1.14, 1.60) | 1.36 (1.15, 1.62) | 1.13 (0.95, 1.35) |
| 80대 이상 | 1년미만 | 1,385 | (99.1) | 6,887 | (99.5) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1년이상 | 12 | (0.9) | 32 | (0.5) | 1.74 (0.89, 3.40) | 1.72 (0.87, 3.37) | 1.70 (0.84, 3.44) |
| p for interaction | | | | | | 0.0493 | 0.0572 | 0.3689 |

모형 1: 미조정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특발성 교감습노, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루프스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

3.8. 분석대상 특성별 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제 사용과 골다공증성 골절 위험

양성자 펌프 억제제의 사용 시점과 골절 발생 위험 간의 관계를 확인하기 위하여, 성별, 연령별, bisphosphonate 사용별로 나누어 분석을 수행하였다. 양성자 펌프 억제제의 사용 시기를 최근 1년 이내 사용(골절 발생으로부터 1년 이내 PPI 사용)과 아닌 경우로 나누어 (최근 1년 이내 H2RA 사용 여부에 관계없이) 골절 발생에 대한 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제 사용의 위험을 산출하였다(표 4-11, 표 4-12).

성별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 남성에서 각각 1.56(95% CI: 1.49, 1.64), 1.56(95% CI: 1.49, 1.64), 1.28(95% CI: 1.22, 1.35), 여성에서 각각 1.47(95% CI: 1.43, 1.51), 1.47(95% CI: 1.43, 1.51), 1.30(95% CI: 1.26, 1.33)으로 통계적으로 유의하였다. 모형 3의 경우, 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우는 그렇지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 남성은 1.28배, 여성은 1.30배로 약간의 차이를 보였다.

연령별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 모든 연령대에서 1보다 커서, 모든 연령대에서의 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제 사용이 골절 발생 위험과 관련이 있는 것으로 확인되었다. 모형 3을 보면 50대에서 PPI 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 1.30(95% CI: 1.24, 1.36)로 통계적으로 유의하여, 최근 1년 이내에 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우는 그렇지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 1.30배 더 많았다. 이 위험도는 연령대에 따라 약간의 차이를 보여 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 위험은 50대 1.30배, 60대 1.27배, 70대 1.34배, 80대 1.35배로 나타났다. 남성, 여성 모두 전 연령대에서 PPI를 최근 1년 이내 사용한 경우 골절위험이 큰 것으로 나타났다.

Bisphosphonate 사용별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 양성자 펌프 억제제를 최근 1년 이내에 사용한 경우 골절 발생의 오즈비를 확인하였다. Bisphosphonate를 사용하지 않은 경우 각각 1.52(95% CI: 1.48, 1.56), 1.52(95% CI: 1.48, 1.56), 1.31(95% CI: 1.27, 1.34)였고, bisphosphonate를 사용한 경우 1.42(95% CI: 1.36, 1.48), 1.41(95% CI: 1.35, 1.48), 1.26(95% CI: 1.21, 1.32)으로 모두 통계적으로 유의하였다. 모형 3의 경우, 양성자 펌프 억제제의 최근 사용에 따른 골절 발생의 위험이 bisphosphonate를 사용하지 않은 경우 1.31배, bisphosphonate를 사용한 경우 1.26배로 bisphosphonate를 사용하지 않은 환자에서 더 위험도가 컸다.

표 4-11 분석대상 특성별 최근 1년 이내 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험

| 최근 1년 이내 PPI 사용여부 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | | |
|-------------------|----------|--------|--------|---------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 발생군 | | 비발생군 | | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 | |
| | n | (%) | n | (%) | | | | |
| 남성 | 비사용 | 9,967 | (76.5) | 54,295 | (83.4) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 3,060 | (23.5) | 10,840 | (16.6) | 1.56 (1.49, 1.64) | 1.56 (1.49, 1.64) | 1.28 (1.22, 1.35) |
| 여성 | 비사용 | 36,657 | (79.3) | 195,772 | (84.7) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 9,556 | (20.7) | 35,293 | (15.3) | 1.47 (1.43, 1.51) | 1.47 (1.43, 1.51) | 1.30 (1.26, 1.33) |
| p for interaction | | | | | 0.0212 | 0.0282 | 0.0504 | |
| 50대 | 비사용 | 12,479 | (76.1) | 68,800 | (82.5) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 3,922 | (23.9) | 14,553 | (17.5) | 1.51 (1.45, 1.58) | 1.51 (1.45, 1.58) | 1.30 (1.24, 1.36) |
| 60대 | 비사용 | 19,923 | (78.1) | 106,127 | (83.6) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 5,600 | (21.9) | 20,862 | (16.4) | 1.45 (1.40, 1.50) | 1.45 (1.40, 1.50) | 1.27 (1.22, 1.31) |
| 70대 | 비사용 | 12,524 | (81.7) | 66,269 | (87.1) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 2,811 | (18.3) | 9,797 | (12.9) | 1.54 (1.47, 1.62) | 1.55 (1.48, 1.63) | 1.34 (1.27, 1.40) |
| 80대 | 비사용 | 1,698 | (85.7) | 8,871 | (90.6) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 283 | (14.3) | 921 | (9.4) | 1.62 (1.39, 1.88) | 1.62 (1.40, 1.88) | 1.35 (1.15, 1.57) |
| p for interaction | | | | | 0.0994 | 0.0781 | 0.0212 | |
| BSP | 비사용 | 35,630 | (79.3) | 191,208 | (85.1) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 9,319 | (20.7) | 33,537 | (14.9) | 1.52 (1.48, 1.56) | 1.52 (1.48, 1.56) | 1.31 (1.27, 1.34) |
| BSP | 비사용 | 10,994 | (76.9) | 58,859 | (82.4) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 사용 | 3,297 | (23.1) | 12,596 | (17.6) | 1.42 (1.36, 1.48) | 1.41 (1.35, 1.48) | 1.26 (1.21, 1.32) |
| p for interaction | | | | | 0.009 | 0.0058 | 0.0092 | |

BSP: Bisphosphonates

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D결핍, 특발성 교감습노, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루푸스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

표 4-12 성별, 연령별 최근 1년 이내 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험

| 하위 그룹 | 최근 1년 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | | | |
|-------------------|-------------------|----------|-------|-----------|--------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 발생군 n | (%) | 비발생군 n | (%) | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 | | |
| 남성 | 50대 | 비사용 | 2,028 | (72.7) | 11,596 | (81.2) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 사용 | 762 | (27.3) | 2,690 | (18.8) | 1.65 (1.49, 1.81) | 1.65 (1.49, 1.82) | 1.31 (1.18, 1.46) | |
| | 60대 | 비사용 | 4,222 | (75.9) | 22,631 | (82.0) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 사용 | 1,344 | (24.1) | 4,968 | (18.0) | 1.49 (1.38, 1.60) | 1.48 (1.38, 1.59) | 1.20 (1.11, 1.30) | |
| | 70대 | 비사용 | 3,236 | (79.2) | 17,489 | (85.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 사용 | 851 | (20.8) | 2,888 | (14.2) | 1.61 (1.47, 1.76) | 1.62 (1.48, 1.77) | 1.35 (1.23, 1.48) | |
| | 80대 이상 | 비사용 | 481 | (82.4) | 2,579 | (89.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 사용 | 103 | (17.6) | 294 | (10.2) | 1.84 (1.43, 2.37) | 1.90 (1.47, 2.45) | 1.55 (1.18, 2.03) | |
| | p for interaction | | | | | | 0.0741 | 0.0383 | 0.1193 | |
| | 여성 | 50대 | 비사용 | 10,451 | (76.8) | 57,204 | (82.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | | | 사용 | 3,160 | (23.2) | 11,863 | (17.2) | 1.48 (1.42, 1.55) | 1.48 (1.42, 1.55) | 1.32 (1.26, 1.38) |
| | | 60대 | 비사용 | 15,701 | (78.7) | 83,496 | (84.0) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| 사용 | | | 4,256 | (21.3) | 15,894 | (16.0) | 1.44 (1.38, 1.50) | 1.44 (1.38, 1.50) | 1.29 (1.24, 1.34) | |
| 70대 | | 비사용 | 9,288 | (82.6) | 48,780 | (87.6) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 사용 | 1,960 | (17.4) | 6,909 | (12.4) | 1.52 (1.43, 1.60) | 1.52 (1.44, 1.61) | 1.33 (1.26, 1.41) | |
| 80대 이상 | | 비사용 | 1,217 | (87.1) | 6,292 | (90.9) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 사용 | 180 | (12.9) | 627 | (9.1) | 1.51 (1.25, 1.82) | 1.51 (1.25, 1.82) | 1.26 (1.04, 1.53) | |
| p for interaction | | | | | | 0.5824 | 0.5545 | 0.2476 | | |

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특발성 교각굽힘, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루프스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

3.9. 분석대상 특성별 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제의 주기적 사용과 골다공증성 골절 위험

양성자 펌프 억제제를 사용한 횟수와 골절 발생 위험간의 관계를 성별, 연령별, bisphosphonate 사용별로 나누어 분석을 수행하였다. 골절 발생 최근 1년(4분기) 중 양성자 펌프 억제제를 4주 이상 사용한 분기의 횟수를 범주화하여(PPI 사용분기 0회, 1회, 2회, 3회, 4회) 주기적 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골다공증성 골절의 발생의 위험을 산출하였다(표 4-13, 표 4-14).

성별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 여성과 남성에서 대체로 모든 범주의 양성자 펌프 억제제 사용분기 횟수에 대해 양성자 펌프 억제제의 사용이 골절 발생 위험과 관련이 있는 것으로 확인되었다. 모형 3에서 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 여성일 경우 양성자 펌프 억제제의 사용분기 횟수가 1회일 때 1.24배, 2회일 때 1.21배, 3회에서 1.28배, 4회에서 3.34배로 나타났다. 남성일 경우는 양성자 펌프 억제제 사용분기 횟수가 1회일 때 1.20배, 2회일 때 1.11배, 3회에서 1.42배, 4회에서 3.99배로 양성자 펌프 억제제 사용이 골절 발생 위험을 증가시키는 것으로 확인되었다.

연령별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 일부 통계적 유의성이 부족한 경우도 있었지만 대체로 모든 범주의 양성자 펌프 억제제 사용분기 횟수에서 양성자 펌프 억제제 사용이 따른 골절 발생 위험을 높이는 것으로 확인되었다. 모형 3에서 50대와 60대의 경우, 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 위험이 양성자 펌프 억제제의 사용분기 횟수가 많아질수록 증가하는 양상을 보였다. 즉 50대에서 양성자 펌프 억제제 사용자는 그렇지 않은 경우에 비하여 골절 발생 위험이 양성자 펌프 억제제 사용분기 횟수가 1회일 때 1.29배, 2회일 때 1.17배, 3회에서 1.46배, 4회에서 3.57배 더 높은 것으로 나타났다. 60대의 경우에도 양성자 펌프 억제제 사용자는 그렇지 않은 경우에 비하여 골절 발생 위험이, 1회일 때 1.18배, 2회일 때 1.12배, 3회에서 1.27배, 4회에서 1.43배로 나타났다. 그러나 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 위험이 PPI 사용분기 횟수가 많아질수록 증가하는 경향성은 70대와 80대에서는 확인하기 어려웠다. 남성, 여성 모두 전 연령대에서 골절 발생 최근 1년 이내 매분기마다 PPI를 4주동안 복용한 경우 골절위험이 큰 것으로 나타났다.

Bisphosphonate 사용별로 나누어 분석한 모형 1, 2, 3에서 bisphosphonate 사용 유무와 관계없이 어떤 범주의 양성자 펌프 억제제의 사용분기 횟수에 대해서도 양성자 펌프 억제제 사용은 골절 발생 위험과 관련이 있는 것으로 확인되었다. 그런데 이 골절 위험은 양성자 펌프 억제제 사용분기 횟수가 많아질수록 증가하는 양상을 보였는데, 이

러한 양상은 bisphosphonate 비사용자에서 더 뚜렷이 확인할 수 있었다. 모형 3을 보면 bisphosphonate 비사용자의 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 위험은 양성자 펌프 억제제 사용분기 횟수가 1회일 때 1.21배, 2회일 때 1.21배, 3회에서 1.29배, 4회에서 1.37배 더 높은 것으로 나타났다. 한편 bisphosphonate 사용자의 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 위험도는 양성자 펌프 억제제의 사용분기 횟수 별 1회일 때 1.30배, 2회일 때 1.16배, 3회에서 1.38배, 4회에서 1.38배 높은 것으로 확인되었다.

표 4-13 분석대상 특성별 최근 1년 이내 PPI 4주 이상 사용한 분기수와 골다공증성 골절 위험

| | 분기 횟수 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|-------------------|-------------|----------|--------|---------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 발생군 | | 비발생군 | | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| | n | (%) | n | (%) | | | | |
| 남성 | PPI 비사용 | 11,385 | (87.4) | 59,568 | (91.5) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1회 | 994 | (7.6) | 3,631 | (5.6) | 1.44 (1.34, 1.55) | 1.44 (1.34, 1.55) | 1.20 (1.11, 1.30) |
| | 2회 | 299 | (2.3) | 1,008 | (1.5) | 1.57 (1.38, 1.79) | 1.54 (1.35, 1.76) | 1.11 (0.97, 1.28) |
| | 3회 | 154 | (1.2) | 425 | (0.7) | 1.92 (1.59, 2.31) | 1.96 (1.62, 2.36) | 1.42 (1.16, 1.74) |
| | 4회 | 195 | (1.5) | 503 | (0.8) | 2.05 (1.73, 2.43) | 2.04 (1.72, 2.41) | 1.40 (1.17, 1.68) |
| | p for trend | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |
| 여성 | PPI 비사용 | 41,634 | (90.1) | 214,516 | (92.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1회 | 2,818 | (6.1) | 10,492 | (4.5) | 1.39 (1.34, 1.46) | 1.40 (1.34, 1.46) | 1.24 (1.19, 1.30) |
| | 2회 | 857 | (1.9) | 3,111 | (1.3) | 1.43 (1.33, 1.55) | 1.43 (1.32, 1.54) | 1.21 (1.11, 1.30) |
| | 3회 | 410 | (0.9) | 1,368 | (0.6) | 1.56 (1.40, 1.74) | 1.56 (1.40, 1.75) | 1.28 (1.15, 1.44) |
| | 4회 | 494 | (1.1) | 1,578 | (0.7) | 1.64 (1.48, 1.81) | 1.64 (1.48, 1.82) | 1.34 (1.21, 1.49) |
| | p for trend | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 |
| p for interaction | | | | | | 0.0024 | 0.0041 | 0.0059 |
| 50대 | PPI 비사용 | 14,529 | (88.6) | 76,834 | (92.2) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1회 | 1,208 | (7.4) | 4,430 | (5.3) | 1.45 (1.36, 1.55) | 1.45 (1.36, 1.55) | 1.29 (1.20, 1.38) |
| | 2회 | 326 | (2.0) | 1,180 | (1.4) | 1.49 | 1.48 | 1.17 |

| | 분기 횟수 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | |
|------------|-------------------|----------|--------|---------|--------------|---------------------|--------------|----------|
| | | 발생군 | | 비발생군 | | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 |
| | n | (%) | n | (%) | | | | |
| | | | | | (1.32, 1.69) | (1.31, 1.68) | (1.03,1.33) | |
| | 3회 | 167 | (1.0) | 470 | (0.6) | 1.90 | 1.89 | 1.46 |
| | | | | | (1.58, 2.28) | (1.58, 2.27) | (1.21,1.76) | |
| | 4회 | 171 | (1.0) | 439 | (0.5) | 2.12 | 2.12 | 1.57 |
| | | | | | (1.77, 2.55) | (1.77, 2.55) | (1.30, 1.90) | |
| | p for trend | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 | |
| | PPI 비사용 | 22,723 | (89.0) | 116,668 | (91.9) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1회 | 1,687 | (6.6) | 6,475 | (5.1) | 1.33 | 1.34 | 1.18 |
| | | | | | (1.26, 1.41) | (1.26, 1.41) | (1.11,1.25) | |
| 60대 | 2회 | 519 | (2.0) | 1,997 | (1.6) | 1.36 | 1.35 | 1.11 |
| | | | | | (1.23, 1.50) | (1.22, 1.50) | (1.00, 1.23) | |
| | 3회 | 257 | (1.0) | 850 | (0.7) | 1.57 | 1.58 | 1.27 |
| | | | | | (1.36, 1.81) | (1.36, 1.82) | (1.10, 1.48) | |
| | 4회 | 337 | (1.3) | 999 | (0.8) | 1.79 | 1.77 | 1.43 |
| | | | | | (1.57, 2.03) | (1.56, 2.01) | (1.26, 1.64) | |
| | p for trend | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 | |
| | PPI 비사용 | 13,929 | (90.8) | 71,200 | (93.6) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1회 | 818 | (5.3) | 2,950 | (3.9) | 1.42 | 1.43 | 1.24 |
| | | | | | (1.31, 1.54) | (1.32, 1.55) | (1.14, 1.34) | |
| 70대 | 2회 | 293 | (1.9) | 868 | (1.1) | 1.74 | 1.731 | 1.47 |
| | | | | | (1.51, 1.99) | (1.51, 1.99) | (1.27, 1.69) | |
| | 3회 | 134 | (0.9) | 452 | (0.6) | 1.52 | 1.545 | 1.28 |
| | | | | | (1.25, 1.85) | (1.27, 1.88) | (1.04, 1.57) | |
| | 4회 | 161 | (1.0) | 596 | (0.8) | 1.39 | 1.41 | 1.13 |
| | | | | | (1.17, 1.67) | (1.18, 1.69) | (0.94, 1.36) | |
| | p for trend | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 | |
| | PPI 비사용 | 1,838 | (92.8) | 9,382 | (95.8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | 1회 | 99 | (5.0) | 268 | (2.7) | 1.94 | 1.95 | 1.63 |
| | | | | | (1.52, 2.48) | (1.52, 2.49) | (1.26, 2.10) | |
| 80대 이상 | 2회 | 18 | (0.9) | 74 | (0.8) | 1.19 | 1.25 | 0.99 |
| | | | | | (0.70, 2.03) | (0.73, 2.13) | (0.58, 1.70) | |
| | 3회 | 6 | (0.3) | 21 | (0.2) | 1.39 | 1.30 | 1.27 |
| | | | | | (0.55, 3.51) | (0.51, 3.29) | (0.49, 3.30) | |
| | 4회 | 20 | (1.0) | 47 | (0.5) | 1.99 | 2.04 | 1.52 |
| | | | | | (1.15, 3.45) | (1.18, 3.54) | (0.84, 2.72) | |
| | p for trend | | | | < .0001 | < .0001 | 0.0051 | |
| | p for interaction | | | | 0.0043 | 0.0046 | 0.0408 | |
| | PPI 비사용 | 40,469 | (90.0) | 208,858 | (92.9) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| BSP 비사용 | 1회 | 2,760 | (6.1) | 10,316 | (4.6) | 1.39 | 1.39 | 1.21 |

| 분기 횟수 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | | |
|-------------------|----------|--------|--------|--------|---------------------|--------------|--------------|------|
| | 발생군 | | 비발생군 | | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 | |
| | n | (%) | n | (%) | | | | |
| | | | | | (1.33, 1.45) | (1.33, 1.46) | (1.16, 1.27) | |
| 2회 | 845 | (1.9) | 2,936 | (1.3) | 1.50 | 1.50 | 1.21 | |
| | | | | | (1.39, 1.62) | (1.38, 1.62) | (1.12, 1.31) | |
| 3회 | 394 | (0.9) | 1,232 | (0.5) | 1.67 | 1.68 | 1.29 | |
| | | | | | (1.49, 1.87) | (1.50, 1.88) | (1.14, 1.45) | |
| 4회 | 481 | (1.1) | 1,403 | (0.6) | 1.79 | 1.79 | 1.37 | |
| | | | | | (1.61, 1.99) | (1.61, 1.99) | (1.22, 1.52) | |
| p for trend | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 | |
| PPI 비사용 | 12,550 | (87.8) | 65,226 | (91.3) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| 1회 | 1,052 | (7.4) | 3,807 | (5.3) | 1.45 | 1.45 | 1.30 | |
| | | | | | (1.35, 1.55) | (1.35, 1.55) | (1.21, 1.40) | |
| BSP 사용 | 2회 | 311 | (2.2) | 1,183 | (1.7) | 1.38 | 1.37 | 1.16 |
| | | | | | (1.21, 1.56) | (1.21, 1.56) | (1.02, 1.32) | |
| 3회 | 170 | (1.2) | 561 | (0.8) | 1.59 | 1.59 | 1.38 | |
| | | | | | (1.34, 1.89) | (1.34, 1.89) | (1.16, 1.65) | |
| 4회 | 208 | (1.5) | 678 | (0.9) | 1.62 | 1.62 | 1.38 | |
| | | | | | (1.38, 1.89) | (1.38, 1.89) | (1.18, 1.62) | |
| p for trend | | | | | < .0001 | < .0001 | < .0001 | |
| p for interaction | | | | | 0.1617 | 0.1483 | 0.374 | |

BSP: Bisphosphonates

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D결핍, 특발성 교각습뇨, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루푸스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함

표 4-14 성별, 연령별 최근 1년 이내 PPI 4주 이상 사용한 분기수와 골다공증성 골절 위험

| 하위 그룹 | 분기 횟수 | 골다공증성 골절 | | | | Odds Ratio (95% CI) | | | | |
|-------------------|-------------------|----------|--------|-----------|--------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | | 발생군 n | (%) | 비발생군 n | (%) | 모형 1 | 모형 2 | 모형 3 | | |
| 남성 | 50대 | 0~3회 | 2,744 | (98.4) | 14,187 | (99.3) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 4회 | 46 | (1.6) | 99 | (0.7) | 2.44 (1.69, 3.54) | 2.46 (1.69, 3.60) | 1.53 (1.01, 2.32) | |
| | 60대 | 0~3회 | 5,480 | (98.5) | 27,348 | (99.1) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 4회 | 86 | (1.5) | 251 | (0.9) | 1.76 (1.37, 2.27) | 1.71 (1.32, 2.21) | 1.19 (0.91, 1.57) | |
| | 70대 | 0~3회 | 4,031 | (98.6) | 20,233 | (99.3) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 4회 | 56 | (1.4) | 144 | (0.7) | 1.95 (1.41, 2.69) | 1.96 (1.42, 2.72) | 1.55 (1.10, 2.18) | |
| | 80대 이상 | 0~3회 | 577 | (98.8) | 2,864 | (99.7) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 4회 | 7 | (1.2) | 9 | (0.3) | 2.70 (0.95, 7.68) | 2.95 (1.02, 8.51) | 3.50 (1.13, 10.89) | |
| | p for interaction | | | | | | 0.2882 | 0.2057 | 0.4772 | |
| | 여성 | 50대 | 0~3회 | 13,486 | (99.1) | 68,727 | (99.5) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| | | | 4회 | 125 | (0.9) | 340 | (0.5) | 1.93 (1.56, 2.38) | 1.93 (1.56, 2.38) | 1.49 (1.20, 1.85) |
| | | 60대 | 0~3회 | 19,706 | (98.7) | 98,642 | (99.2) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| 4회 | | | 251 | (1.3) | 748 | (0.8) | 1.71 (1.48, 1.98) | 1.70 (1.47, 1.97) | 1.34 (1.14, 1.56) | |
| 70대 | | 0~3회 | 11,143 | (99.1) | 55,237 | (99.2) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 4회 | 105 | (0.9) | 452 | (0.8) | 1.16 (0.93, 1.44) | 1.17 (0.94, 1.45) | 0.97 (0.78, 1.22) | |
| 80대 이상 | | 0~3회 | 1,384 | (99.1) | 6,881 | (99.5) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) | |
| | | 4회 | 13 | (0.9) | 38 | (0.5) | 1.70 (0.89, 3.25) | 1.72 (0.90, 3.29) | 1.50 (0.77, 2.94) | |
| p for interaction | | | | | | 0.0072 | 0.0078 | 0.2091 | | |

모형 1: 미보정

모형 2: 연령, 성, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동 공변량 포함

모형 3: 모형 2 + bisphosphonates, glucocorticoids, anticonvulsants, hormone replacement therapy(HRT), warfarin, heparin, antacids, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), benzodiazepines, tricyclic antidepressants(TCAs), 류마티스관절염, 갑상선기능항진증, 만성신장병, 만성 폐쇄성 폐질환, 고환기능저하, 뇌하수체기능저하, 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 비타민D 결핍, 특발성 교각습뇨, 당뇨, 장흡수장애, 만성 간질환, 신경성 식욕부진, 전신홍반루프스, 염증성 장질환, 이차성 무월경, 고혈압성 질환 공변량 포함



결론 및 정책제언

본 연구에서는 건강보험청구자료를 활용하여 양성자 펌프 억제제(PPI)의 사용에 따른 골다공증성 골절 발생의 양상을 파악하였다.

지난 10년간 소화성 궤양 및 위식도 역류질환으로 약물치료를 경험한 환자들은 35,520,188명으로 우리나라 국민들의 상당수가 해당질환으로 양성자 펌프 억제제 혹은 H2RA 등에 의한 약물치료를 받은 것으로 나타났다.

추적관찰 기간 동안 양성자 펌프 억제제를 1회라도 복용한 환자들의 경우, 사용하지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타나 연구가설에 부합하는 것을 알 수 있었다. 단, 여러 동반질환을 보정한 경우 골절의 오즈비가 1.11로 통계적으로 유의하긴 하나 양성자 펌프 억제제 사용자와 비사용자 간에 차이는 크게 나타나지 않았다. 이는 양성자 펌프 억제제 복용 자체로 인한 영향이 거의 없는 ‘PPI 소량 사용자들’도 양성자 펌프 억제제 사용에 의한 위해를 입을 가능성이 있는 ‘PPI 약물 노출자’로 포함됨으로써 전반적으로 위험이 과소추계 되었을 수 있다.

이런 점을 극복하기 위해 양성자 펌프 억제제의 사용기간을 더 세분화하여 볼 필요가 있다. 예상대로 추적관찰 기간 동안 양성자 펌프 억제제의 누적 사용일수가 높아질수록 골절 발생 위험이 높아지는 것으로 나타났다(p for trend <0.0001). 특히, 1년 이상 사용하였을 경우, 골절의 오즈비가 1.42로 비교적 높게 나타났다.

골절 발생 최근 1년 이내 양성자 펌프 억제제를 사용한 경우는 그렇지 않은 경우에 비해 골절 발생의 위험이 1.30배로 높게 나타났다. 생각해 볼 수 있는 원인으로는 기저 질환의 악화로 위장 장애가 함께 발생하였거나 새로 처방된 약물의 부작용으로 위장 장애가 발생하여 양성자 펌프 억제제를 동시에 복용하게 되었을 가능성이 높다는 것이다. 또 다른 가능성으로는 최근 1년 이내 복용한 환자가 그렇지 않은 환자들에 비해 양성자 펌프 억제제를 지속적으로 사용했을 가능성이 높을 것이라고 유추해 볼 수 있다. 이를 파악하기 위해 골절 발생 최근 1년 이내의 PPI 복용 환자들에서 주기적 복용 여부를 분석한 결과, 골절 발생 최근 1년 이내의 양성자 펌프 억제제의 주기적 복용횟수가 증가할

수록 골절 위험의 발생이 증가하였다(매분기 각각 28일 이상 PPI를 처방받은 경우의 골절 위험 오즈비 1.37, 95% 신뢰구간 1.26, 1.50).

폐경기 이후의 여성에게서 양성자 펌프 억제제 복용과 골절의 위험 간에 연관성이 크다는 연구 결과들이 보고된 바 있다.⁵⁵⁾⁵⁶⁾ 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였다. 50세 이상의 대상자들을 성별로 나누어 분석한 결과, 남성과 여성 모두 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골다공증성 골절의 위험이 높아지는 것으로 나타났고, 연관 인자들을 모두 보정한 후의 결과에서 여성의 오즈비가 남성의 오즈비보다 약간 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

연령별로 나누어 분석한 결과, 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 모든 연령대에서 통계적으로 유의하여, 모든 연령대에서의 양성자 펌프 억제제 사용이 골절 발생 위험과 관련이 있는 것으로 확인되었다. 이 위험도는 연령대가 높을수록 증가하는 경향을 보였다. 따라서 초고령층의 환자들에게 양성자 펌프 억제제를 투약할 때는 보다 세심한 주의가 필요하다.

골다공증 치료제인 bisphosphonate를 사용한 경우와 사용하지 않은 경우 모두에서 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 골절 위험이 큰 것으로 나타났다. Bisphosphonate와 양성자 펌프 억제제 사용 간에 교호작용에 대해서는 추적 기간 동안 단순 사용여부에서는 통계적 유의성이 없었으며, 이는 양성자 펌프 억제제 사용에 의한 증가된 고관절 골절 위험이 bisphosphonate와 양성자 펌프 억제제의 교호작용에 주로 기인한 것이라는 기존 연구⁵⁷⁾의 결과와 상반된다. 양성자 펌프 억제제 누적사용, 골절발생 1년 이내 사용, 골절 발생 1년 이내 4주 이상 처방된 분기횟수 변수 등과 골절 간의 교호작용에서는 통계적 유의성이 있었다($p < 0.05$). 양성자 펌프 억제제의 투약이 bisphosphonate의 체내흡수에 영향을 미쳐 bisphosphonate의 골절 예방효과에 영향을 미칠 수 있다는 의견도 제기되고 있다.⁵⁸⁾ 2015년에 발간된 메타연구에서는 골절의 위험을 bisphosphonate

55) O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005 Jul;118(7):778-81.

56) Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J, Prince RL. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014 Nov;29(11):2489-97.

57) Lee J, Youn K, Choi NK, Lee JH, Kang D, Song HJ, Park BJ. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol.* 2013 Sep;48(9):1016-22.

58) Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 13;171(11):998-1004.

와 양성자 펌프 억제제 사용 간에 상호작용과 결부지어 분석한 결과 상호작용이 있는 것으로 나타났으며,⁵⁹⁾ bisphosphonate를 투약받고 있는 골다공증 환자에게 양성자 펌프 억제제를 사용하는데 좀 더 주의를 기울일 것을 제안하고 있다.

임상의들은 양성자 펌프 억제제 처방 시 환자들이 양성자 펌프 억제제를 그동안 얼마나 복용해왔는지를 확인하고, 장기복용이 확인될 경우 양성자 펌프 억제제 처방의 필요성을 다시 판단하여 주의 깊게 투약할 필요가 있다. 증상이 적절히 조절될 때 가능한 최소 용량으로 양성자 펌프 억제제를 투여하는 것을 고려할 수 있다. 환자에게 양성자 펌프 억제제 치료를 줄일 수 있도록 생활습관 개선을 권장할 수 있다. 즉, 일상활동에 지장을 주지 않는 약하고 간헐적인 증상에는 증상을 유발하는 인자들(특정 음식이나 행동)을 자제할 것을 환자들에게 권고할 수 있는데 이를 위해서는 양성자 펌프 억제제의 치료 기간과 목적에 대해 환자와 충분히 의사소통할 필요가 있다.

장기처방이 요구되는 특히 고령의 환자들에게는 양성자 펌프 억제제의 위험성을 고지할 필요가 있다. 실제로 골다공증이 있는지 검사를 할 필요를 제시하고 골다공증이 진단된 환자들에 대해서도 양성자 펌프 억제제 처방에 주의를 기울일 필요가 있다. 이미 PPI 장기투약이 진행된 환자들에 대해서는 PPI 대신 H2RA를 투여하는 등 step-down 전략을 구사할 필요도 있다.

처방 가이드라인이 제대로 지켜지기 위해서는 환자의 약물 투약 이력에 대한 정확한 정보가 필요하다. 그러나 환자의 의료기관 선택이 자유로운 우리나라 의료체계의 특성상 환자들이 여러 의료기관을 방문하여 약물을 처방받은 내역이 서로 공유되지 않을 가능성이 크다.

이러한 의료제도상의 문제점을 보완하기 위한 여러 노력이 시행되고 있다. 의약품의 안전사용을 위하여 2008년 이후 의약품안전사용서비스(drug utilization review, DUR)가 확대 실시되어 오고 있다. 주로 금기사항들(병용, 연령, 임부), 용량주의, 기간주의, 효능 중복, 노인주의 의약품 등에 대하여 처방점검단계에서 처방자에게 정보를 제공함으로써 의약품의 안전한 사용을 도모해오고 있다. 2016년 1월 25일부터는 국민과 의료기관 각각을 대상으로 개인 투약이력조회 서비스를 제공하여 처방 후 실제 조제된 의약품 내역을 의약품 조제 시점을 기준으로 이전 6개월간의 투약 이력을 조회해 볼 수 있게 되었다.⁶⁰⁾ 양성자 펌프 억제제의 처방 시에도 이러한 일련의 서비스들을 활용하면 적절한 처

59) Yang SD, Chen Q, Wei HK, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(4):4899-910.

60) 내가 먹는 약! 한눈에 서비스: 건강보험심사평가원 홈페이지(www.hira.or.kr)

방에 도움이 될 수 있다. 본 연구의 결과, 양성자 펌프 억제제를 1년 이상 사용한 경우에 골절의 위험이 비교적 높게 증가한다는 것을 알 수 있었다. 따라서 더 장기적인 투약 이력이 요구될 수 있고, 이를 위해서 관련기관에 장기적인 투약 이력을 제공하고 활용할 수 있는 방안을 모색해 볼 필요도 있다.

건강보험심사평가원에서는 의약품의 적절한 처방을 유도하기 위하여 지표연동자율개선제의 운영지표를 설정하고 있다. 일례로 국내·외 여러 논문에서 벤조디아제핀계 약제 장기 사용 시 노인의 인지기능의 잠재적 약화로 인해 낙상·골절 등의 위험이 높아질 수 있다는 우려에 따라 2017년 지표 중에 ‘벤조디아제핀계 약제 장기처방률’ 지표를 설정하여 관리하기 시작했다.⁶¹⁾ 본 연구의 결과, 50세 이상에서 특히 연령이 늘어날수록 양성자 펌프 억제제 사용으로 인한 골절위험이 증가하고 있으므로 관련기관 (식약처, 의약품안전관리원, 심평원) 전문가들과 관련 이슈를 논의해볼 수 있다. 향후 양성자 펌프 억제제 사용으로 인한 골절 위험에 대한 국내외 연구결과가 조금 더 추가되면 관계기관 차원에서 양성자 펌프 억제제 사용에 대해서도 유사한 지표를 신설하여 관리가 필요한지를 더 검토해 볼 수도 있다.

본 연구는 국민건강보험공단의 건강보험청구자료 분석에 따른 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 청구자료에서 이용 가능한 변수로 보정하는데 한계가 있어 골절 발생에 영향을 미치는 기타 위험요소에 대한 보정이 제대로 이루어지지 않았을 가능성이 있다. 또한 자료의 수집기간이 제한적(2006-2015)이어서 연구에 포함되기 1년보다 그 이전에 양성자 펌프 억제제를 어느 정도 복용했는지의 여부는 반영되지 않았다.

이러한 몇 가지 제한점에도 불구하고 본 연구에서는 전국민을 대상으로 한 자료를 이용하여 우리나라에서 소화성 궤양 및 위식도 역류질환 치료제로서 광범위하게 처방되고 있는 양성자 펌프 억제제의 안전성을 검증해 보았다는데 의의가 있다. 향후 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 다른 부작용의 가능성도 검증해 볼 필요가 있다. 본 연구의 결과가 의약품 복용으로 인한 부작용을 예방할 수 있는 중요한 근거자료로 활용되기를 기대한다.

61) 건강보험심사평가원 보도자료, “심사평가원, '17년 지표연동자율개선제 운영 지표 공개 - 신설된 ‘벤조디아제핀계 약제 장기처방률’ 지표 등 6개 지표 운영“ (2016.12.27.)

VI

참고문헌

- 건강보험심사평가원 보도자료, “심사평가원, '17년 지표연동자율개선제 운영 지표 공개 - 신설된 ‘벤조디아제핀계 약제 장기처방률’ 지표 등 6개 지표 운영“ (2016.12.27.)
- 국민건강보험공단 보도자료, “건강보험 빅데이터 분석, 골다공증 골절 환자 매년 10.2% 증가” (2015.10.19.)
- 유수연, 이보람, 이수옥, 전하림, 김동숙, 배승진, 소화성궤양용제의 상대적 효과에 근거한 처방정보 제공방안 연구, 건강보험심사평가원, 2013.
- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 13;171(11):998-1004.
- Adams AL, Black MH, Zhang JL, Shi JM, Jacobsen SJ. Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Annals of Epidemiology.* 2014;24:286-90.
- Baggaley A. *Human Body: An Illustrated Guide To Every Part Of The Human Body And How It Works.* London: Dorling Kindersley; 2001.
- Bertram G, Katzung, Anthony J, Trevor. *Basic & Clinical Pharmacology.* 13th Ed. United States: McGraw-Hill Education; 2015.
- Canorac N, Ulak G, Guzel C, et al. Preventive action of omeprazole, famotidine or nitrendipine against stress ulcer formation in rats. *Turk J Med Sci.* 1994;22(1):1-5.
- Chiu HF, Huang YW, Chang CC, Yang CY. Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2010;19:1131-6.
- Chung SJ, Kim SG, Jung HC, Song IS, Kim JS. Clinical practice patterns of gastroenterologists for initial and maintenance therapy in gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol.* 2009;54:364-370.
- Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010;139:93-101.
- Crabtree JE, Wyatt JI, Trejdosiewicz LK, et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol.* 1994;47:61-6.

- Daneshmend TK, Stein AG, Bhaskar NK, et al. Abolition by omeprazole of aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut*. 1990;31:514-7.
- Ding J, Heller DA, Ahern FM, Brown TV. The relationship between proton pump inhibitor adherence and fracture risk in the elderly. *Calcif Tissue Int* 2014;94:597-607.
- Ekström P, Carling L, Wetterhus S, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non steroidal anti-inflammatory drug therapy: a Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:753-8.
- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal inflammatory drugs. The OMNIUM study. *N Engl J Med*. 1998;338:727-34.
- Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcers: facts and figures multiply, but do they add up? *BMJ*. 1990;300:278-84.
- Humphries TJ, Spera A, Breiter P, et al. Rabeprazole sodium(E3810) once daily is superior to ranitidine 150 mg QID in the healing of erosive or ulcerative oesophagitis [abstract]. *Gastroenterology*. 1996;110:A139.
- Inaloz SS, Gloral V, Sari I, et al. Omeprazole, nitrendipine, famotidine and stress induced ulcers. *Acta Gastroenterol Belg*. 1997;60(3):192-6.
- Jung HY. Pharmacological treatment for reflux esophagitis. *J Korean Med Assoc*. 2011;54(1):88-91.
- Lee J, Youn K, Choi NK, Lee JH, Kang D, Song HJ, Park BJ. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol*. 2013 Sep;48(9):1016-22.
- Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J, Prince RL. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014 Nov;29(11):2489-97.
- Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition*. 1997;13:664-686.
- O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med*. 2005 Jul;118(7):778-81.
- Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Feb;2(2):132-9.
- Paul R, Christopher J. Proton Pump Inhibitors-Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs* 1998;56(3):307-335.
- Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG, de Boer A, van Staa T, de Vries F. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int*. 2011;22:903-10.
- Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors-Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs*. 1998;56(3):307-335.

- Reyes C, Formiga F, Coderch M, Hoyo J, Ferriz G, Casanovas J, Monteserín R, Brotons C, Rojas M, Moral I. Use of proton pump inhibitors and risk of fragility hip fracture in a Mediterranean region. *Bone*. 2013;52:557-61.
- Sharara AI, El-Halabi MM, Ghaith OA, Habib RH, Mansour NM, Malli A, El Hajj-Fuleihan G. Proton pump inhibitors have no measurable effect on calcium and bone metabolism in healthy young males: a prospective matched controlled study. *Metabolism*. 2013 Apr;62(4):518-26.
- Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med*. 1987;317:532-536.
- Soriano LC, Ruigomez A, Johansson S, Rodriguez LAG. study of the association between hip fracture and acid-suppressive drug use in a UK primary care setting. *Pharmacotherapy*. 2014;34(6):570-81.
- Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008 Aug;179(4):319-26.
- Tauseef A, David R, Wiliam M, Tierney. Long-term safety concerns with Proton Pump Inhibitors. *The American Journal of Medicine* 2009;122: 896-903.
- Termanini B, Gibril F, Stewart CA, et al. A prospective study of the effectiveness of low dose omeprazole as initial therapy in Zollinger-Ellison syndrome. *Aliment Pharm Ther*. 1996;10:61-71.
- Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs*. 1997;54:581-96.
- Tryba M. Stress bleeding. Pt 1. Pathogenesis, clinical picture and therapy. *Anaesthetist*. 1994;43(12):821-34.
- van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD002095. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD002095.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006;79:76-83.
- Woolfson K, Greenberg GR. Symptomatic improvement of gastroduodenal Crohn's disease with omeprazole. *Can J Gastroenterol*. 1992;6:21-4.
- Working Party of the European H. pylori Study Group. Guidelines for clinical trials in H. pylori infection. *Gut*. 1997;42:S10-8.
- Yang SD, Chen Q, Wei HK, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(4):4899-4910.
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006 Dec;296(24):2947-53.

Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The ASTRONAUT study. *N Engl J Med.* 1998;338:719-26.

Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011 Jun;124(6):519-26.

Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):339-47.

VII

부록

부록표 1 양성자 펌프 억제제 성분 및 주성분코드

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 | 용량구분 | 제형 |
|-----------|--------------|-----------|------|-----|
| A02BC01 | omeprazole | 204301ATB | 저용량 | |
| | | 204401ACE | 표준용량 | |
| | | 204401ATE | 표준용량 | |
| | | 204402ATE | 고용량 | |
| | | 204403ACE | 저용량 | |
| | | 204403ATE | 저용량 | |
| A02BC02 | pantoprazole | 208901ATE | 저용량 | |
| | | 208902ATE | 표준용량 | |
| A02BC03 | lansoprazole | 181301ACE | 표준용량 | 경구제 |
| | | 181301ACH | 표준용량 | |
| | | 181301ATB | 표준용량 | |
| | | 181301ATD | 표준용량 | |
| | | 181301ATE | 표준용량 | |
| | | 181302ACE | 표준용량 | |
| | | 181302ACH | 저용량 | |
| | | 181302ATD | 저용량 | |
| 181302ATE | 저용량 | | | |
| A02BC04 | rabeprazole | 222201ATB | 저용량 | |
| | | 222201ATE | 저용량 | |
| | | 222202ATB | 표준용량 | |
| | | 222202ATE | 표준용량 | |
| A02BC05 | esomeprazol | 367201ACH | 저용량 | |
| | | 367202ACH | 표준용량 | |
| | | 367201ATB | 저용량 | |
| | | 367202ATB | 표준용량 | |
| | | 498001ACH | 저용량 | |

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 | 용량구분 | 제형 |
|----------|---------------------------------|-----------|------|-----|
| | | 498002ACH | 표준용량 | |
| | | 509901ACH | 표준용량 | |
| | | 509902ACH | 저용량 | |
| A02BC06 | dexlansoprazole | 621901ACR | 저용량 | |
| | | 621902ACR | 표준용량 | |
| | | 519201ATE | 표준용량 | |
| - | espantoprazol | 519202ATE | 저용량 | |
| | | 519203ATB | 고용량 | |
| | | 519203ATE | 고용량 | |
| - | ilaprazol | 505501ATE | 표준용량 | |
| - | omeprazole + sodium bicarbonate | 640200ATB | 고용량 | |
| A02BC01 | omeprazole | 204501BIJ | 고용량 | 주사제 |
| A02BC05 | esomeprazol | 459401BIJ | 표준용량 | |

부록표 2 H2 수용체 길항제 성분 및 주성분코드

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 | 제형 |
|----------|------------|-----------|-----|
| | | 133301ACH | |
| | | 133301ATB | |
| A02BA01 | cimetidine | 133302ATB | |
| | | 133303ATB | |
| | | 133305ATR | |
| | | 222801ATB | |
| | | 222803ATB | |
| A02BA02 | ranitidine | 222805ALQ | 경구제 |
| | | 222805ATB | |
| | | 222701ATB | |
| | | 157301ATB | |
| | | 157302ACS | |
| A02BA03 | famotidine | 157302ATB | |
| | | 157302ATD | |
| | | 157303ATB | |

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 | 제형 |
|----------|---|-----------|-----|
| A02BA04 | nizatidine | 202701ACH | |
| | | 202701ATB | |
| | | 202703ACH | |
| | | 202704ATB | |
| A02BA06 | roxatidine | 225201ACR | |
| | | 225202ACR | |
| A02BA08 | lafutidine | 489302ATB | |
| - | ranitidine hydrochloride + sucralfate hydrate + tripotassium bismuth dicitrate | 271800ATB | |
| | | 631800ATB | |
| A02BA01 | cimetidine | 133301BIJ | |
| | | 133330BIJ | |
| A02BA02 | ranitidine | 222802BIJ | 주사제 |
| | | 222804BIJ | |
| | | 222830BIJ | |
| | | 222831BIJ | |
| A02BA03 | famotidine | 157302BIJ | |

부록표 3 병용약물 성분 및 주성분코드

| ATC_4 명칭 | ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 | |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|
| Bisphosphonates | M05BA03 | pamidronic acid | 207901ACS | |
| | | | 207930BIJ | |
| | | | 228301ATB | |
| | | | 228302ATB | |
| | M05BA04 | alendronic acid | 228303ALQ | |
| | | | 228303ATB | |
| | Bisphosphonates | M05BA06 | ibandronic acid | 228305ATB |
| | | | | 480304ATB |
| | | M05BA07 | risedronic acid | 480330BIJ |
| | | | | 442301ATB |
| | | | 442302ATB | |
| | | | 442302ATE | |

| ATC_4 명칭 | ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|----------------------------------|----------|-----------------------------------|-----------|
| Bisphosphonates, combinations | M05BA08 | zoledronicacid | 442303ATB |
| | | | 442330ATB |
| | | | 420730BIJ |
| | | | 420731BIJ |
| | | | 420732BIJ |
| | M05BB03 | cholecalciferol + alendronic acid | 468000ATE |
| | | | 481100ATB |
| | | | 500200ATB |
| | M05BB04 | cholecalciferol + risedronic acid | 511200ATB |
| | M05BB | cholecalciferol + ibandronic acid | 518400ATB |
| 523900ATB | | | |
| Glucorticoids | | | |
| Glucorticoids | H02AB01 | betamethasone | 116401ATB |
| | | | 116530BIJ |
| | | | 141901ATB |
| | | | 141903ATB |
| | | | 141904ATB |
| | H02AB02 | dexamethasone | 142030BIJ |
| | | | 142230BIJ |
| | | | 142232BIJ |
| | | | 160201ATB |
| | H02AB03 | fludrocortisone | 193302ATB |
| | | | 193305ATB |
| | | | 193530BIJ |
| | H02AB04 | methylprednisolone | 193531BIJ |
| | | | 193601BIJ |
| | | | 193603BIJ |
| | | | 193604BIJ |
| | H02AB07 | prednisolone | 217001ATB |
| 217030ASY | | | |

| ATC_4 명칭 | ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|--|----------|------------------------------------|-----------|
| | | | 217034ASY |
| | | | 217035ASY |
| | | | 217302BIJ |
| | | | 243201ATB |
| | | | 243202ATB |
| | | | 243203ATB |
| | H02AB08 | triamcinolone | 243335BIJ |
| | | | 243336BIJ |
| | | | 243337BIJ |
| | | | 170901ATB |
| | | | 170906ATB |
| | H02AB09 | hydrocortisone | 171201BIJ |
| | | | 171202BIJ |
| | H02AB13 | deflazacort | 140801ATB |
| Corticosteroids for systemic use, combinations | H02BX | betamethasone + d-chlorpheniramine | 296900ATB |
| Anticonvulsants | | | |
| Barbiturates and derivatives | N03AA03 | primidone | 217801ATB |
| | | | 146830BIJ |
| | N03AB02 | phenytoin | 146831BIJ |
| | | | 146801ACH |
| Hydantoin derivatives | N03AB03 | diphenylhydantoin | 146801ATB |
| | | | 509330BIJ |
| | N03AB05 | fosphenytoin | 509331BIJ |
| Succinimide derivatives | N03AD01 | ethosuximide | 155901ACS |
| Benzodiazepine derivatives | N03AE01 | clonazepam | 136401ATB |
| | | | 123102ATB |
| Carboxamide derivatives | N03AF01 | carbamazepine | 123102ATR |
| | | | 123104ATR |

| ATC_4 명칭 | ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|------------------------|----------|---------------|-----------|
| | | carbamazepine | 123130ASY |
| | | | 206301ATB |
| | | | 206302ATB |
| | N03AF02 | oxcarbazepine | 206303ATB |
| | | | 206330ASS |
| | | | 206331ASS |
| | | | 509401ATB |
| | N03AF03 | rufinamide | 509402ATB |
| | | | 509403ATB |
| | | | 229701ACR |
| | | | 229701ATR |
| | | | 229703ATB |
| | | | 229704BIJ |
| | | | 229705ACR |
| | | | 229705ATB |
| | | | 229705ATR |
| | | | 229706ATR |
| | | | 229707ATR |
| | | | 229730BIJ |
| | | | 229731BIJ |
| Fatty acid derivatives | N03AG01 | valproic acid | 229733ASY |
| | | | 229734ASY |
| | | | 229735ASY |
| | | | 246901ATE |
| | | | 246902ATE |
| | | | 246903ATE |
| | | | 247001ACS |
| | | | 247002ACS |
| | | | 147701ATE |
| | | | 147701ATR |
| | | | 147702ATE |

| ATC_4 명칭 | ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|----------------------|----------|---------------|-----------|
| Other antiepileptics | | | 147702ATR |
| | | | 147801ACH |
| | N03AG04 | vigabatrin | 247701ATB |
| | | | 181001ATB |
| | N03AX09 | lamotrigine | 181002ATB |
| | | | 181003ATB |
| | | | 181004ATB |
| | | | 241801ATB |
| | | | 241803ACH |
| | N03AX11 | topiramate | 241803ATB |
| | | | 241804ACH |
| | | | 241804ATB |
| | N03AX12 | gabapentin | 164201ACH |
| | | | 164202ACH |
| | | | 164203ACH |
| | | | 164204ATB |
| | | | 164205ATB |
| | N03AX14 | levetiracetam | 488501ATB |
| | | | 488501ATR |
| | | | 488502ATB |
| | | | 488503ATB |
| | | | 488505ATB |
| | N03AX15 | zonisamide | 488505ATR |
| | | | 488530ALQ |
| | | | 488531ALQ |
| | N03AX17 | stiripentol | 250601ATB |
| | N03AX18 | lacosamide | 509101ACH |
| | | | 611702ATB |
| 611703ATB | | | |
| | | 611704ATB | |
| | | 611705ATB | |

| ATC_4 명칭 | ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|---|----------|------------------------------------|-----------|
| | | | 642401ATB |
| | | | 642402ATB |
| | | | 642403ATB |
| | N03AX22 | perampanel | 642404ATB |
| | | | 642405ATB |
| | | | 642406ATB |
| Other nervous system drugs | N07XX06 | tetrabenazine | 483701ATB |
| Hormone replacement therapy | | | |
| | | | 297000ATB |
| Progestogens and estrogens, sequential preparations | G03AB04 | estradiol + norethisterone acetate | 297100ATB |
| | | | 507600ATB |
| | | | 154901ATB |
| | G03CA03 | estradiol | 154903ATB |
| | | | 155001ATB |
| Natural and semisynthetic estrogens, plain | | | 155002ATB |
| | G03CA07 | estropipate | 155501ATB |
| | | | 155502ATB |
| | G03CA57 | conjugated estrogens | 155401ATB |
| | | | 155402ATB |
| Other estrogens | G03CX01 | tibolone | 239001ATB |
| Pregnen (4) derivatives | G03DA04 | micronized progesterone | 195001ACS |
| | G03DB01 | dydrogesterone | 150501ATB |
| Pregnadien derivatives | G03DB06 | chlormadinone | 131402ATR |
| | G03DB08 | dienogest | 615701ATB |
| | | | 433900ATB |
| Progestogens and estrogens, fixed combinations | G03FA12 | estradiol + medroxyprogesterone | 434000ATB |
| | | | 434100ATB |
| | G03FA14 | estradiol + dydrogesterone | 433800ATB |
| | G03FA17 | estrodial + drospirenone | 490400ATB |
| Progestogens and | G03FB06 | estradiol + medroxyprogesterone | 297600ATB |

| ATC_4 명칭 | ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|--|------------|----------------------------|-----------|
| estrogens, sequential preparations | G03FB08 | estradiol + dydrogesterone | 297400ATB |
| | | | 433700ATB |
| Antiandrogens, plain | G03HA01 | cyproterone | 139401ATB |
| Antiandrogens and estrogens | G03HB01 | estradiol + cyproterone | 398400ATB |
| Antigonadotropins and similar agents | G03XA01 | danazol | 140301ACH |
| | | | 140302ACH |
| Selective estrogen receptor modulators | G03XC01 | raloxifene | 358001ATB |
| | G03XC02 | bazedoxifene | 617101ATB |
| Parathyroid hormones and analogues | H05AA02 | teriparatide | 487502BIJ |
| | | | 646301BIJ |
| Vitamin K antagonists | | | |
| Vitamin K antagonists | B01AA03 | warfarin | 249103ATB |
| | | | 249105ATB |
| Heparin | | | |
| Heparin group | B01AB01 | heparin | 168630BIJ |
| | | | 168631BIJ |
| | B01AB02 | antithrombin III | 109301BIJ |
| | | | 140232BIJ |
| | | | 140234BIJ |
| | | | 140233BIJ |
| | B01AB04 | dalteparin | 140230BIJ |
| | | | 140231BIJ |
| | B01AB05 | enoxaparin | 152130BIJ |
| | | | 152131BIJ |
| | | | 152132BIJ |
| | | | 152133BIJ |
| B01AB06 | nadroparin | 152134BIJ | |
| | | 198430BIJ | |
| | | 198431BIJ | |
| | | | 198432BIJ |

| ATC_4 명칭 | ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|--|----------|---------------------|-------------------------------------|
| | B01AB07 | parnaparin | 447530BIJ |
| | B01AB11 | sulodexide | 233303ACS |
| | B01AB12 | bemiparin | 465830BIJ 465831BIJ |
| Antacids | | | |
| Magnesium compounds | A02AA02 | magnesium oxide | 187501ATB |
| | A02AA04 | magnesium hydroxide | 187402ATB |
| Aluminium compounds | A02AB01 | aluminum hydroxide | 105902ATB |
| | A02AB03 | aluminum phosphate | 106001ASS |
| Calcium compounds | A02AC01 | calcium carbonate | 121801ATB 121901ATB 105201ASS |
| Combinations and complexes of aluminium, calcium and magnesium compounds | A02AD03 | almagate | 105203ATB 105230ASS |
| | A02AD04 | hydrotalcite | 171431AGN |
| | A02AD05 | almasilate | 187201ASS 187203ATB |
| Selective serotonin reuptake inhibitors | | | |
| | | | 161501ACH 161501ATB |
| | N06AB03 | fluoxetine | 161502ACH 161502ATB 161502ATD |
| | N06AB04 | citalopram | 428301ATB |
| Selective serotonin reuptake inhibitors | | | 209301ATB 209304ATR |
| | N06AB05 | paroxetine | 209302ATB 209305ATR 209306ATR |
| | N06AB06 | sertraline | 227002ATB 227001ATB |

| ATC_4 명칭 | ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|----------------------------|----------|-------------------|--|
| | N06AB08 | fluvoxamine | 162502ATB 162501ATB 521101ATD 521102ATD |
| | N06AB10 | escitalopram | 474802ATB 474804ATB 474803ATB 474801ATB |
| Benzodiazepines | | | |
| | N03AE01 | clonazepam | 136401ATB 142901ATB 142930BIJ |
| | N05BA01 | diazepam | 142902ATB 142903ATB |
| | N05BA02 | chlordiazepoxide | 131201ATB 131202ATB 185504ATB |
| | N05BA06 | lorazepam | 185501ATB 185530BIJ 185531BIJ |
| Benzodiazepine derivatives | N05BA08 | bromazepam | 118501ATB |
| | N05BA09 | clobazam | 135702ATB 105502ATB 105504ATB |
| | N05BA12 | alprazolam | 105505ATB 105505ATR 105501ATB |
| | N05BA18 | ethyl loflazepate | 156201ATB 156202ATB 156503ATB |
| | N05BA19 | etizolam | 156502ATB |

| ATC_4 명칭 | ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|--|----------|-----------------------------|-----------|
| | | | 156501ATB |
| | N05BA21 | clotiazepam | 137302ATB |
| | N05BA23 | tofisopam | 241201ATB |
| | N05CD01 | flurazepam | 161801ATB |
| | N05CD03 | flunitrazepam | 160601ATB |
| | N05CD05 | triazolam | 243501ATB |
| | | | 243502ATB |
| | | | 195232BIJ |
| | N05CD08 | midazolam | 195230BIJ |
| | | | 195231BIJ |
| | | | 250501ATB |
| Benzodiazepine related drugs | N05CF02 | zolpidem | 250504ATR |
| | | | 250502ATB |
| | | | 250503ATR |
| Synthetic anticholinergic agents in combination with psycholeptics | A03CA02 | clidinium and psycholeptics | 255800ATB |
| Tricyclic antidepressants | | | |
| | N06AA02 | imipramine | 173701ATB |
| | | | 136301ACH |
| | N06AA04 | clomipramine | 136302ACH |
| | | | 107501ATB |
| Non-selective monoamine reuptake inhibitors | N06AA09 | amitriptyline | 107502ATB |
| | | | 107504ATB |
| | N06AA12 | doxepin | 149203ATB |
| | | | 149204ATB |
| | N06AA17 | amoxapine | 108001ATB |
| | | | 108002ATB |

부록표 4 당뇨 약제 성분 및 주성분코드

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|-------------------------------|-------------------|---|
| Insulins and analogues | | |
| A10AB01 | insulin (human) | 170130BIJ, 170131BIJ, 170430BIJ, 170431BIJ |
| A10AB04 | insulin lispro | 175330BIJ, 175331BIJ, 175332BIJ, 175333BIJ |
| A10AB05 | insulin aspart | 441330BIJ, 441331BIJ, 441332BIJ, 441333BIJ, 441334BIJ |
| A10AE04 | insulin glargine | 461830BIJ, 461831BIJ, 461832BIJ |
| A10AB06 | insulin glulisine | 484930BIJ, 484931BIJ |
| A10AE05 | insulin detemir | 488730BIJ |
| A10AE06 | insulin degludec | 626830BIJ, 626831BIJ |
| Biguanides | | |
| A10BA02 | metformin | 191501ATB, 191502ATB, 191502ATR, 191503ATB, 191504ATB, 191504ATR, 191505ATR |
| Sulphonylureas | | |
| A10BB01 | glibenclamide | 165402ATB |
| A10BB07 | glipizide | 165801ATB |
| A10BB09 | gliclazide | 165602ATB, 165603ATR, 165604ATR |
| A10BB12 | glimepiride | 165701ATB, 165702ATB, 165703ATB, 165704ATB |
| Thiazolidinediones | | |
| A10BG03 | pioglitazone | 431901ATB, 431902ATB |
| | lobeglitazone | 525901ATB |
| DPP-4 inhibitors | | |
| A10BH01 | sitagliptin | 501101ATB, 501102ATB, 501103ATB |
| A10BH02 | vildagliptin | 500801ATB |
| A10BH03 | saxagliptin | 613301ATB, 613302ATB |

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|----------|---------------|---------------------------------|
| A10BH04 | alogliptin | 624201ATB, 624202ATB, 624203ATB |
| A10BH05 | linagliptin | 616401ATB |
| A10BH06 | gemigliptin | 619101ATB |
| A10BH07 | evogliptin | 645301ATB |
| | teneligliptin | 627301ATB |
| | anagliptin | 639601ATB |

Combinations (복합제는 각 성분단위로 분류)

| | | |
|---------|----------------------------|--|
| A10BD05 | metformin + pioglitazone | 498100ATB |
| A10BD06 | glimepiride + pioglitazone | 525500ATB, 525600ATB |
| A10BD07 | metformin + sitagliptin | 502300ATB, 502300ATR, 502900ATB, 513700ATB, 513700ATR, 524700ATR |
| A10BD08 | metformin + vildagliptin | 507000ATB, 507100ATB, 519600ATB |
| A10BD09 | alogliptin + pioglitazone | 630300ATB, 630400ATB, 630500ATB, 630600ATB |
| A10BD10 | metformin + saxagliptin | 518500ATR, 518600ATR |
| A10BD11 | metformin + linagliptin | 520500ATB, 520600ATB, 520700ATB |
| A10BD13 | alogliptin + metformin | 635600ATB, 635700ATB |
| A10BD14 | metformin + repaglinide | 632100ATB, 637200ATB |
| A10BD15 | dapagliflozin + metformin | 639800ATR, 641400ATR |
| A10BD18 | gemigliptin + metformin | 523800ATR, 632000ATR, 645000ATR, 654100ATR |
| A10BD22 | evogliptin + metformin | 649900ATR, 650000ATR, 650100ATR |
| | metformin + anagliptin | 648400ATB, 648500ATB, 648600ATB |
| | metformin + glibenclamide | 443400ATB, 443500ATB, 471900ATB |
| | metformin + gliclazide | 497200ATB |
| | metformin + glimepiride | 474200ATB, 474300ATB, 474300ATR, 498600ATB |

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|---------------|---------------------------|--|
| | metformin + lobeglitazone | 653800ATR, 653900ATR, 654000ATR, 655700ATR |
| | metformin + mitiglinide | 518800ATB |
| | metformin + nateglinide | 631900ATB, 644900ATB |
| | metformin + teneligliptin | 641800ATR, 641900ATR, 642000ATR |
| | metformin + voglibose | 523600ATB, 523700ATB |
| Others | | |
| A10BF01 | acarbose | 100601ATB, 100602ATB |
| A10BF02 | miglitol | 406201ATB, 406202ATB |
| A10BF03 | voglibose | 249001ATB, 249001ATD, 249002ATB, 249002ATD |
| A10BJ01 | exenatide | 512130BIJ, 512131BIJ |
| A10BJ03 | lixisenatide | 626631BIJ, 626630BIJ |
| A10BJ04 | albiglutide | 644501BIJ, 644502BIJ |
| A10BJ05 | dulaglutide | 639701BIJ, 639702BIJ |
| A10BK01 | dapagliflozin | 527301ATB, 527302ATB |
| A10BK03 | empagliflozin | 628201ATB, 628202ATB |
| | ipragliflozin | 636101ATB |
| A10BX02 | repaglinide | 379501ATB, 379502ATB, 379503ATB |
| A10BX03 | nateglinide | 430201ATB, 430202ATB, 430203ATB |
| A10BX08 | mitiglinide | 486101ATB |

부록표 5 항고혈압 약제 성분 및 주성분코드

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|--|-------------------------|--|
| B-blocker (non-selective) | | |
| C07AA05 | propranolol | 219901ATB, 219904ATB, 219905ACR, 219906ACR |
| C07AA06 | timolol | 239601COS, 239602COS, 239607COS, 493000COS, 499100COS, 513800COS, |
| S01ED51 | timolol/travoprost | 516400COS, 517600COS, 519100COS, 526600COS |
| C07AA15 | carteolol | 124801ATB, 124802COS, 124803COS, 124806COS, 124807COS |
| C07AA07 | sotalol | 230401ATB, 230402ATB |
| B-blocker (selective) | | |
| C07AB02 | metoprolol | 193802ATB, 194003ATR, 262400ATR |
| C07AB52 | metoprolol combinations | 262600ATB |
| C07AB03 | atenolol | 111402ATB, 111403ATB, 262100ATB, 460200ATB |
| C07AB11 | S-atenolol | 483101ATB, 483102ATB |
| C07AB05 | betaxolol | 116803ATB |
| C07AB06 | bevantolol | 117002ATB, 117001ATB |
| C07AB07 | bisoprolol | 117903ATB, 469800ATB, 469900ATB, 470000ATB |
| C07AB08 | celiprolol | 129101ATB |
| C07AB09 | esmolol | 154401BIJ, 154402BIJ |
| C07AB12 | nebivolol | 489501ATB, 489502ATB |
| B-blocker (Alpha and beta blocking agents) | | |
| C07AG01 | labetalol | 180201BIJ, 180202BIJ, 125002ATB, 125001ATB, 125003ATB, |
| C07AG02 | carvedilol | 125004ACR, 125005ATB, 125006ACR, 125007ACR, 125008ACR |
| Calcium-channel blocker (vascular selective, Dihydropyridine derivatives) | | |
| C08CA01 | amlodipine | 107601ATB, 107602ATB, 107602ATD, 483201ATB, 483202ATB, 486502ATB, 107601ATB, 459801ACH, 459801ATB, 459802ACH, 459901ATB, 464601ATB, 470801ATB, 470802ATB, 476201ATB, 479701ATB, 486501ATB, 495901ATB |

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|--|---------------|---|
| C08CA02 | felodipine | 157501ATR, 157503ATR |
| C08CA03 | isradipine | 178902ACR |
| C08CA04 | nicardipine | 201001BIJ, 201002BIJ, 201002ATB, 201003ACR |
| C08CA05 | nifedipine | 201405ATR, 201409ATR, 201401ATB, 201401ACS, 201407ACS, 201408ATR, 201402ATB |
| C08CA06 | nimodipine | 201901ATB, 201902BIJ |
| C08CA07 | nisoldipine | 356202ATB, 356202ATR, 356203ATR, 356201ATB |
| C08CA08 | nitrendipine | 202402ACS |
| C08CA09 | lacidipine | 180301ATB, 180302ATB, 180303ATB |
| C08CA10 | nilvadipine | 201701ATB, 201702ATB |
| C08CA11 | manidipine | 188001ATB, 188002ATB |
| C08CA12 | barnidipine | 114001ACH, 114002ACH, 114003ACH |
| C08CA13 | lercanidipine | 182001ATB, 182002ATB |
| C08CA14 | cilnidipine | 133101ATB, 133102ATB |
| C08CA15 | benidipine | 115101ATB, 115102ATB, 115103ATB |
| Calcium-channel blocker (cardiac selective, Phenylalkylamine derivatives) | | |
| C08DA01 | verapamil | 247603ATR, 247605ATR, 247606ATB, 247607ATB, 247604BIJ |
| Calcium-channel blocker (cardiacselective, Benzothiazepine derivatives) | | |
| C08DB01 | diltiazem | 145703ACR, 145706ATB, 145707ATB, 145706ATR, 145707ATR, 145704BIJ, 145707ACR |
| ACE inhibitors, 단일 요법 | | |
| C09AA01 | captopril | 122901ATB, 122902ATB, 122903ATB |
| C09AA02 | enalapril | 151601ATB, 151603ATB |
| C09AA03 | lisinopril | 184501ATB |
| C09AA04 | perindopril | 211301ATB, 211302ATB, 501601ATB, 501602ATB |
| C09AA05 | ramipril | 222401ATB, 222402ATB, 222404ATB, 222401ACH |
| C09AA06 | quinapril | 221901ATB |
| C09AA07 | benazepril | 114701ATB |

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|--|----------------------------|---|
| C09AA08 | cilazapril | 133001ATB, 133002ATB, 133003ATB |
| C09AA09 | fosinopril | 163501ATB, 163502ATB |
| C09AA13 | moexipril | 196801ATB, 196802ATB |
| C09AA14 | temocapril | 235002ATB |
| C09AA15 | zofenopril | 510401ATB, 510402ATB, 510403ATB |
| C09AA16 | imidapril | 173401ATB, 173402ATB, 104201ATB, 104202ATB |
| ACE inhibitors + Diuretics (병용) | | |
| C09BA01 | captoprilandiuretics | 262200ATB, 262300ATB, 378700ATB |
| C09BA02 | enalapril and diuretics | 453700ATB, 440300ATB, 453700ATB |
| C09BA03 | lisinopril and diuretics | 499200ATB, 499300ATB |
| C09BA04 | perindopril and diuretics | 556200ATB |
| C09BA05 | ramipril and diuretics | 448600ATB, 448700ATB |
| C09BA13 | moexipril and diuretics | 440800ATB, 497900ATB |
| C09BA04 | perindopril and indapamide | 556200ATB |
| ACE inhibitors + calcium channel blockers (병용) | | |
| C09BB05 | ramipril and felodipine | 447100ATB, 447200ATB |
| C09BB06 | enalapril and nitrendipine | 466000ATB |
| ARB: Antiotensin II receptor antagonists, 단일 요법 | | |
| C09CA01 | losartan | 185701ATB, 185702ATB, 262500ATB, 378900ATB |
| C09CA02 | eprosartan | 429201ATB |
| C09CA03 | valsartan | 247101ATB, 247102ATB, 247103ATB, 247104ATB |
| C09CA04 | irbesartan | 177301ATB, 177303ATB |
| C09CA06 | candesartan | 122601ATB, 122602ATB, 122603ATB |
| C09CA07 | telmisartan | 378801ATB, 378802ATB |
| C09CA08 | olmesartan medoxomil | 468501ATB, 468502ATB, 468503ATB |
| | olmesartan cilexetil | 520901ATB, 520902ATB |
| C09CA10 | fimasartan | 515201ATB, 515202ATB, 515203ATB |
| Angiotensin II antagonists + diuretics (병용) | | |
| C09DA01 | losartan and diuretics | 262500ATB, 486900ATB, 378900ATB |

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|---|--|--|
| C09DA02 | eprosartan and diuretics | 460500ATB |
| C09DA03 | valsartan and diuretics | 356400ATB, 442600ATB |
| C09DA04 | irbesartan and diuretics | 385700ATB, 385800ATB, 177301ATB |
| C09DA06 | candesartan and diuretics | 423700ATB |
| C09DA07 | telmisartan and diuretics | 443200ATB, 443300ATB, 502600ATB |
| C09DA08 | olmesartan medoxomil and diuretics | 513600ATB |
| | fimasartan and diuretics | 522000ATB, 526800ATB |
| Statins (HMG CoA reductase inhibitors) + Angiotensin II antagonists (병용) | | |
| | Atorvastatin and irbesartan | 524000ATB, 524100ATB |
| C10BX10 | Rosuvastatin and valsartan | 525100ATB, 525200ATB, 525300ATB |
| | Rosuvastatin and Olmesartan | 526300ATB, 526400ATB, 526500ATB, 526900ATB |
| | Atorvastatin and irbesartan | 527000ATB, 527100ATB |
| Angiotensin II antagonists + calcium channel blockers (병용) | | |
| C09DB01 | valsartan and amlodipine | 495800ATB, 492800ATB, 492900ATB, 522700ATB, 522800ATB, 522900ATB, 523000ATB, 523100ATB, 523200ATB, 523300ATB, 523400ATB, 522600ATB, 522700ATB, 522800ATB, 522900ATB, 523000ATB, 523100ATB, 523200ATB, 523300ATB, 523400ATB |
| C09DB02 | olmesartan medoxomil and amlodipine | 500600ATB, 582400ATB, 500500ATB, 582200ATB, 582400ATB |
| C09DB04 | telmisartan and amlodipine | 511700ATB, 511600ATB, 511500ATB, 521200ATB, 521300ATB, 521400ATB |
| C09DB06 | losartan and amlodipine | 513900ATB, 502700ATB, 503000ATB |
| C09DB08 | valsartan + lercanidipine | 522200ATB, 522300ATB, 522400ATB |
| Angiotensin II antagonists, other combinations (병용) | | |
| C09DX03 | olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide | 519700ATB, 519800ATB, 519900ATB, 520000ATB, 520100ATB |
| Statins (HMG CoA reductase inhibitors) + calcium channel blockers (병용) | | |

| ATC_5 코드 | ATC_5 명칭 | 주성분코드 |
|--|------------------------------------|---|
| C10BX03 | atorvastatin + amlodipine | 472300ATB, 472400ATB, 472500ATB, 518900ATB, 614500ATB |
| B-blocker (selective) + calcium channel blockers (병용) | | |
| C07FB02 | metoprolol + felodipine | 262400ATR |
| C09BB05 | metoprolol + felodipine | 447100ATB |
| Alpha-blocker (AB) | | |
| | alfuzosin HCl | 104803ATR |
| | doxazosinmesylate (asdoxazocin) | 149101ATB, 149102ATB, 149104ATR |
| | tamsulosin HCl | 234601ACR, 234601ATR, 234602ACR, 235501ATB, 235502ATB 235503ATB |
| Vasodilator | | |
| | hydralazine HCl | 170701ATB, 170702BIJ |
| | minoxidil | 196102ATB |

부록표 6 흡연, 음주, 운동 여부의 정의에 따른 연도별 분포

| | 코호트 입적 연도 | | | | | | | | | |
|-----------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
| 흡연 | | | | | | | | | | |
| 해당 | 13,453 | 6,620 | 3,983 | 2,652 | 1,606 | 927 | 558 | 246 | 112 | 1 |
| 전체 | 174,834 | 80,136 | 42,618 | 26,700 | 15,066 | 8,268 | 4,740 | 2,184 | 822 | 72 |
| (%) | (7.7) | (8.3) | (9.4) | (9.9) | (10.7) | (11.2) | (11.8) | (11.3) | (13.6) | (1.4) |
| 음주 | | | | | | | | | | |
| 해당 | 32,935 | 16,190 | 9,138 | 5,669 | 3,397 | 1,907 | 1,170 | 496 | 210 | 10 |
| 전체 | 174,834 | 80,136 | 42,618 | 26,700 | 15,066 | 8,268 | 4,740 | 2,184 | 822 | 72 |
| (%) | (18.8) | (20.2) | (21.4) | (21.2) | (22.6) | (23.1) | (24.7) | (22.7) | (25.6) | (13.9) |
| 운동 | | | | | | | | | | |
| 해당 | 66,186 | 32,482 | 17,767 | 10,700 | 5,950 | 3,233 | 1,896 | 886 | 310 | 24 |
| 전체 | 174,834 | 80,136 | 42,618 | 26,700 | 15,066 | 8,268 | 4,740 | 2,184 | 822 | 72 |
| (%) | (37.9) | (40.5) | (41.7) | (40.1) | (39.5) | (39.1) | (40.0) | (40.6) | (37.7) | (33.3) |



발행일 2018. 5. 31.

발행인 이영성

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-448-0

