

NECA - 주제공모연구

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

2012. 12. 31

연구 경과

연구 시작일

2012년 4월 1일

연구 종료일

2012년 12월 31일

연구기획관리위원회 심의일

2013년 1월 3일

보고서 최종 수정일

2013년 3월 25일

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자

권진원

경북대학교 약학대학 교수

참여연구원

황진섭

한국보건의료연구원 책임연구원

오성희

한국보건의료연구원 연구사

곽수진

한국보건의료연구원 연구사

박은정

한국보건의료연구원 주임연구원

오강섭

성균관대의대 강북삼성병원 정신과학과 교수

이경옥

가톨릭의대 의정부성모병원 정신건강의학과 교수

이병철

한림의대 한강성심병원 정신건강의학과 교수

우종민

인제대학교 서울백병원 정신건강의학과 교수

목 차

Executive Summary	i
요약문	ix
1. 서론	1
1.1 연구 배경 및 필요성	2
1.2 연구의 목적	4
2. 선행연구 및 현황	5
2.1 벤조다이아제핀계열 약물	6
2.2 벤조다이아제핀계열의 약물과 관련된 선행연구 (국내연구결과)	11
3. 연구방법 및 결과	13
3.1 벤조다이아제핀계열 약물과 관련된 문헌고찰 방법	14
3.1.1 연구질문	14
3.1.2 연구대상, 중재, 비교대상, 결과, 시점 및 연구유형(PICOST)	14
3.1.3 문헌검색전략	14
3.1.4 문헌 선정기준과 선정방법	14
3.1.5 문헌 배제기준	15
3.2 벤조다이아제핀계열 약물과 관련된 문헌고찰 결과	16
3.2.1 문헌검색 결과 및 문헌 선택과정	16
3.2.2 문헌 분류 및 정리	16
3.3 건강보험심사평가원 청구자료 분석방법	65
3.3.1 벤조다이아제핀계열 약물의 국내 처방양상 조사	65
3.3.2 벤조다이아제핀계열 약물의 성과연구	74
3.4 건강보험심사평가원 청구자료 분석결과	79
3.4.1 벤조다이아제핀계열 약물의 국내 처방양상 조사	79
3.4.2 벤조다이아제핀계열 약물의 성과연구	117
4. 고찰	127

4.1 연구결과 요약	128
4.1.1 벤조다이아제핀 계열 약물과 관련된 문헌고찰	128
4.1.2 건강보험심사평가원 청구자료 분석	129
4.2 연구의 의의	131
4.3 연구의 한계	131
4.4 후속연구 제안	133
5. 결론 및 정책제언	135
6. 참고문헌	139
7. 부록	151
7.1 검색식	152
7.2 연구대상자 배제기준: 내시경코드	157
7.3 성과분석 보정변수	173
7.4 성분별 약물 처방건수	179
7.5 벤조다이아제핀 처방환자의 연도별 처방일수	185

표 차례

표 1 벤조다이아제핀계열 약물의 처방 및 사용현황	20
표 2 벤조다이아제핀계 약제 관련 지침에 대한 문헌고찰 논문	24
표 3 벤조다이아제핀계 약제의 질환별 지침을 개발한 해외 기관	27
표 4 벤조다이아제핀계 약제 처방 관련 문헌과 다양한 기관들의 지침 내용 요약	28
표 5 벤조다이아제핀 관련 차량사고 논문 요약	35
표 6 벤조다이아제핀 관련 인지기능 장애 논문 요약	41
표 7 벤조다이아제핀 관련 자살 논문 요약	47
표 8 벤조다이아제핀 관련 골절 및 낙상 논문 요약	48
표 9 벤조다이아제핀 관련 임신 논문 요약	52
표 10 벤조다이아제핀 관련 교육 및 중재 논문 요약	62
표 11 분석대상자의 선정과정	67
표 12 벤조다이아제핀 계열 약물분류와 Defined Daily Dose(일일 평균 유지용량)	69
표 13 벤조다이아제핀 계열 약물과 관련된 주요 질환 정의(ICD-10)	70
표 14 주요변수의 ICD-10 코드	75
표 15 벤조다이아제핀 계열 약물처방의 기본특성	80
표 16 진료과목(정신과, 비정신과)별 약물처방의 기본특성	88
표 17 벤조다이아제핀 계열 약물 처방 환자(5% 표본)의 연도별 일반적 특성	91
표 18 연간 벤조 처방일수에 따른 18세 이상의 벤조처방 유병률	93
표 19 연간 18세 이상 인구 100명 당 진료과목별 벤조처방 환자 수	94
표 20 18세 이상 인구 100명 당 의료기관 중별 벤조처방 환자 수	98
표 21 연간 18세 이상 인구 100명 당 성별 및 연령별 벤조처방 환자 수	100
표 22 벤조 성분에 따른 연간 18세 이상 인구 100명 당 외래·입원, 성별 및 연령별 환자 수	102
표 23 연간 18세 이상 벤조처방 환자에서 1일 평균 벤조 처방용량	103
표 24 연간 18세 이상 인구 천 명당 하루 평균 Defined Daily Dose (DDD)	104
표 25. 연간 18세 이상 인구 100명 당 IDDD 초과한 명세서를 처방받은 환자 수 ...	105
표 26 연간 18세 이상 벤조처방 환자 중 IDDD 초과한 명세서를 처방받은 환자 수...	107
표 27 연간 18세 이상 인구 100명 당 연속 30일 초과한 벤조처방 환자 수	109
표 28 질환분류에 따른 벤조처방 환자 중 30일 초과처방 환자 수	110
표 29 연간 18세 이상 인구 100명 당 만성폐색성폐질환 과거력이 있는 벤조처방 환자 수	112
표 30 연간 벤조 처방일수에 따른 18세 이상의 벤조처방 신환자 유병률	114
표 31 연간 벤조 처방일수에 따른 성별 18세 이상의 벤조처방 신환자 유병률	116
표 32 환자교체설계 연구대상자 특성	118

표 차례

표 33. 위험기간과 대조기간에서의 벤조다이아제핀 처방 현황	119
표 34 환자교차설계 : 약물별 모형적합 결과	119
표 35 환자교차설계 : 약물 및 환자 특성별 모형적합 결과	120
표 36 환자교차설계 : 장기처방 받은 자의 약물별 모형적합 결과	121
표 37 환자교차설계 : 단기처방 받은 자의 약물별 모형적합 결과	121
표 38 환자교차설계 : 윈도우기간 3일에 따른 약물별 모형적합 결과	122
표 39 환자교차설계 : 윈도우기간 7일에 따른 약물별 모형적합 결과	122
표 40 환자교차설계 : 윈도우기간 14일에 따른 약물별 모형적합 결과.....	122
표 41. 비노출기간과 노출기간에서의 골절발생 현황	124
표 42 자신-대조 환자-씨리즈 연구: 약물별 모형적합 결과	125
표 43 자신-대조 환자-씨리즈 연구: 약물 및 환자 특성별 모형적합 결과	125
표 44 자신-대조 환자-씨리즈 연구(opioid 사용자 제외): 모형적합 결과	126
표 45 Medline- Ovid	152
표 46 Embase	154
표 47 내시경검사의 심평원 코드	157
표 48 보정약물 분류와 심평원 코드	173
표 49 총 입원외래에서 벤조다이아제핀 계열 약물 성분별 처방건수	179
표 50 외래에서 벤조다이아제핀 계열 약물 성분별 처방건수	181
표 51 입원에서 벤조다이아제핀 계열 약물 성분별 처방건수.....	183
표 52 벤조다이아제핀 처방환자의 처방일수.....	185

그림 차례

그림 1 진정수면제의 용량-반응곡선	8
그림 2 벤조다이아제핀계의 핵심구조	9
그림 3 Pharmacophore model of the benzodiazepine binding site on the GABAA receptor.	9
그림 4 문헌 선정 흐름도	16
그림 5 case 기간과 control 기간 정의	76
그림 6 비노출 기간과 노출 기간 정의	77
그림 7 벤조 성분 분류에 따른 성별 약물 처방건수	83
그림 8 의료기관 종별 분류에 따른 벤조 성분별 연평균 약물 처방건수	84
그림 9 외래와 입원에 따른 대상자의 상병분포(%)	85
그림 10 진료과목별 벤조처방 명세서 건수	86
그림 11 정신과와 비정신과에 따른 대상자의 질환분포(%)	87
그림 12 18세 이상 인구 100명 당 처방일수별 벤조처방 유병률	92
그림 13 연간 18세 이상 인구 100명 당 입원·외래, 진료과목별 벤조 환자 수	95
그림 14 전체 벤조사용자에서 진료과목별 처방분포	96
그림 15 18세 이상 인구 100명 당 의료기관 종별 벤조처방 환자 수(%)	97
그림 16 전체 벤조처방 환자에서 의료기관 종별 처방분포	99
그림 17 성별 및 연령별 연간 인구 100명 당 약물과 질환에 따른 누적분포	100
그림 18 외래·입원에 따른 연간 인구 100명 당 약물 누적분포	101
그림 19 약물 분류별 연간 인구 천 명당 하루 평균 DDD	104
그림 20 18세 이상 벤조처방 환자의 연도별 처방일수	108
그림 21 연령별 연속 30일 초과하여 벤조 처방받은 환자 수	109
그림 22 연령, 성별 및 약물분류 별 벤조처방 환자 중 COPD를 진단받은 환자	111
그림 23 벤조다이아제핀 계열 약물의 신규처방환자 선정과정	113
그림 24 환자교차설계 디자인 연구대상자 선정과정	117
그림 25 자신-대조 환자-씨리즈 디자인 연구대상자 선정과정	123

Executive Summary

Objective

There were concerns regarding the potential over-prescription of Benzodiazepines (BZD) due to their nature for dependency and addiction. Prescription patterns and safety related issues for BZD were studied in several countries. But, there were few recent prescription pattern studies and the safety related with BZD use were rarely studied in Korea. Since January, 2010, the limitation of ≤30-day supply for sedative hypnotics including BZD was implemented in Korea due to the possibilities of their inappropriate use. Assessment whether this policy that decreased the use of BZD would be required in terms of public health aspects.

The objective of this study is as follows.

- To review literatures on inappropriate medication use, safety, and social-economic costs related with BZD use
- To investigate prescription patterns of BZD in South Korea between 2007 and 2011
- To investigate the association between fracture and BZD prescription in South Korea

Literature review

□ Methods

Using the database of Embase and Ovid-Medline, literatures on inappropriate medication use, safety, and social-economic costs related with BZD use were searched. The search strategy comprised controlled vocabulary such as MeSH (Medical Subject Headings) terms

and keywords. Methodological filters were applied to restrict the study types such as health technology assessments, systematic reviews, meta-analysis, economic studies, guideline, and randomized controlled studies. From Jan, 2005 to March, 2012, 798 literatures from Ovid-Medline and 3569 literatures from Embase were selected. After removal of duplicated literatures, 3879 literatures were selected. Firstly, 591 literatures were selected through the title review, and then 382 literatures were selected through the review of abstract. In reviewing of full texts, prescription/treatment pattern (n=10), clinical practice guidance (n=20), motor vehicle accidents (n=6), suicide (n=7), cognitive impairments (n=12), fall and fracture (n=7), pregnancy (n=3), and interventions related with BZD appropriate use (n=7) were finally selected.

□ Results

The percentage of people who filled BZD prescription of at least once was 8.4-18.6% during one year in all population without restriction of age. It was 3.9-14.5% and 3.3 -9.5% among adult population of ≥ 15 years old and of 15-64 years old, respectively. Among the elderly of 65 years old or more, it was 16.0-31.7%. The percentage of people who filled BZD prescription was lower using survey methods than claim database.

All the clinical practice guideline recommended that BZD were not recommended as the first line treatment for the mood and behavioral disorder, panic disorder, and insomnia. In particular, they recommended that health professionals should be cautiously prescribed BZD for the elderly. The use of long acting BZD and long term use were not recommended for the elderly. For the treatment dementia, the use of BZD may produce the benefits to reduce the psychotic symptoms and agitation/aggression that outweigh the risk of adverse events such as fall and confusion. The use of short-acting

BZD and the dose adjustment were recommended for dementia patients.

The use of BZD increased the risk of fall/fracture and motor vehicle accidents. When BZD used concomitantly with opioid, the risk of suicide commitment increased. In few article said that the evidence for the association between delirium and BZD use were not sufficient. But, most of article reported the higher possibility of adverse events of delirium related with BZD.

In western countries, numerous strategies (i.e. exclusion of BZD from reimbursement list or limitation of 30-day supply) related with the restriction of BZD prescription were implemented. But, these policies led to a moderate decrease of BZD prescription, but it was likely to increase alternative medicines such as serotonin-specific reuptake inhibitor (SSRI) or tricycle antidepressants and affected more for vulnerable people who were lower socio economic status and chronic mental health disease. In addition, several articles reported that educational program for general practitioners or patients improved appropriate use of BZD.

Prescription Trends of BZD using Health Insurance Review and Assessment (HIRA) Database

□ Methods

We selected study subjects by 5% random sampling from adult patients (≥ 18 years old) who visited clinics or hospitals and have prescription of BZD from Jan.1, 2007 to Dec.31, 2011 using HIRA database. BZD was defined using WHO ATC Index, HIRA drug master file, and etc and was grouped by short-acting, long-acting, and BZD like drug (Z-drug). Defined Daily Dose(DDD) by WHO was used to

analyze the data in terms of dose and periods of BZD prescription. Data analysis was performed by claim unit or patient unit. For the analysis of patient unit, each claim was merged by same patient. In patient unit analysis, weight value of 20 was multiplied in order to convert 5% sampling data into national data. Prescription patterns of BZD were presented by subgroup of inpatient vs out-patients, long-acting vs. short-acting vs. Z-drug, and indication for BZD prescription.

□ Results

Data analysis by claim-unit base

Among total BZD claim of 1,989,263, the percentage of BZD claims for inpatient and out-patients was 94.6% and 5.4%, respectively. One claim included average 1.56 active ingredients of BZD. The percentage of claim for short-acting, long acting, and Z-drug was 52.6%, 40.6%, and 6.7%, respectively. When BZD claims were classified by sex, the percentage of claim for women and men was 65.1% and 34.9%. Clinics were most frequent provider for BZD prescription (77.1%) when medical centers were divided by clinics, hospitals, and general hospital. Most frequent prescribing active ingredient was diazepam, and gastro-duodenal diseases was the most frequent indication for BZD prescription. (29.8% among out-patient claims and 14.7% among in-patient claims)

Data analysis by patient-unit base

BZD prescription of at least once during five years occurred for a total of 22,361,449 patients (≥ 18 years old) using 5% sampling data. The average national prescription prevalence per 100 people per one year was 23.7%, 7.9%, 4.7%, and 3.2 % for BZD annual prescription of ≥ 1 day, ≥ 30 days, ≥ 90 days, and ≥ 180 days, respectively using total number of population (≥ 18 years old) during study periods. Among elderly people of ≥ 65 years old, 46.0%,

23.3%, 15.2%, and 10.7%, respectively. Subgroup analysis was similar to claim data analysis. Clinics were most frequent provider of BZD prescription and the prescription prevalence was higher in the elderly (≥ 65 years old) than younger people (< 65 years old), women than men, non-psychiatric department than other departments, and non-mental disease than mental disease. The frequency of prescription of short acting and long acting were similar, and Z-drug was prescribed to subjects of $< 10\%$. Among the elderly in an out-patient setting, long-acting was slightly higher than short acting BZD. In terms of one day dosage, overall BZD dosage was lower than average one day dose defined by WHO. DDD per 1000 population per one day was 109.2. Among the subjects who were prescribed to BZD, the subjects with the prescription of 1 DDD or more were about 10%. The average prescription days per one year were 129days for the elderly and 62days for younger subjects (18-64 years old). Among 100 population (≥ 18 years old), 1.79 subjects had BZD prescription of continuous 30-day supply or more. Among the elderly who were prescribed to long-acting BZD, those who have COPD diagnosis were 10.6% for men and 5.5% for women. The subjects with new BZD prescription (defined as the subjects who had no BZD prescription over previous one year) were about 56.6% among people with BZD prescription. The subjects who had BZD prescription over 90-day supply and 180-day supply were 5.62% and 2.46% among subjects with new BZD prescription, respectively.

Outcome study using Health Insurance Review and Assessment (HIRA) Database

□ Methods

This study used case-crossover design and self-controlled case-series design to investigate the association between fracture and

prescription of BZD. These study designs used case only and had merit to control confounding bias such as individual medical and demographic characteristics. Patients with fracture was defined that patients visited emergency room and orthopedics with ICD-10 diagnosis code of fracture. If they had fracture due to the motor vehicle accident and stroke, they were excluded. Whereas case-crossover design presented Odds Ratio(OR) and 95% Confidence Interval (CI) using conditional logistic regression model, self-controlled case-series design showed incidence rate ratio(IRR) and 95% CI using conditional poisson regression model. Subgroup analysis by short-acting vs. long-acting vs. Z-drug and the kind of active ingredient were conducted. The OR and IRR value including 95% CI were presented by sex and age group.

□ Results

Case-crossover design

A total of 3,325 patients with fracture was selected among 461,584 people who were prescribed to BZD in 2009. ORs for fracture among people who were prescribed to BZD were about 1.5 times higher than people who were not prescribed to BZD. Using control period of before 150-151 days from case periods, OR was 1.48 (95% C.I.: 1.16, 1.90). Sensitivity analysis using different control periods (before 90-91 days and before 120-121 days from case development) showed similar results. The elderly who were prescribed to long-acting BZD showed higher OR than other groups. Patients with short-term prescription had higher ORs than people with long-term prescription. (OR=1.24, 95% C.I.=0.92-1.66 for long-term vs. OR=2.32, 95% C.I.=1.46-3.70 for short term).

Self-controlled case-series design

A total of 6,623 patients with fracture was selected from 264,290 people who were newly prescribed to BZD in 2009. When patients

who had BZD prescription during one month of Jan, they were excluded to put non-exposure period of one month. IRR for fracture among people who were prescribed to BZD were 1.87 times (95%CI=1.72-2.03) higher during initial four week periods than non exposure periods. IRR was lower when exposure periods were longer. Subgroup analysis was in accordance with the main results.

Conclusion

Overall BZD dosage was lower than WHO defined daily dose, but BZD prescription was frequent. The average national prescribing prevalence per 100 people per one year was 23.7% for ≥ 1 day, 7.8% for ≥ 30 days, 3.2% for ≥ 180 days, respectively using total number of population (≥ 18 years old) during study periods. BZD prescription was much frequent among elderly people of ≥ 65 years old and one-year prescription trend was similar during five years of study periods. BZD prescription much occurred at out-patient visit in clinics than other types of medical centers. When they were classified into kind of active ingredient, the prescription of diazepam, one kind of long-acting BZD, was most frequent. BZD was prescribed more for the indication of gastro-duodenal disease than neuro-psychological diseases. The risk for fracture was higher in patients with BZD prescription than people without BZD prescription. In particular, elderly people who were 65 years old and were prescribed to long-acting BZD had higher OR than other groups. The people with short-term BZD prescription or exposure in early period from BZD initial prescription had trends of higher risk for fracture than those with long-term or exposure in late period.

From the lesson on the experience of western countries, policy implementations such as limitation of supply periods and exclusion

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

from reimbursement list were likely to increase alternative medicines and affected more for vulnerable people who were lower socio economic status and chronic mental health disease. The validity for educational program for general practitioners or patients which was reported as effective measures in other countries would be investigated for appropriate use of BZD.

요 약 문

연구의 목적

벤조다이아제핀계열 약물은 오남용의 가능성이 높기 때문에 과량처방의 잠재적인 가능성에 대한 우려가 있다. 과량처방에 대한 연구는 국내외에서 비교적 많이 이루어졌으나, 국내에서는 2006년까지 고령자를 대상으로 연구가 주로 수행되었으며, 벤조다이아제핀계열 약물 사용과 관련된 부작용 연구는 거의 없었다. 따라서 국내에서 2006년 이후 고령자뿐만 아니라 성인에서 벤조다이아제핀 사용현황 조사의 필요성이 있으며, 2010년 1월 이후부터 최면진정제 처방을 1회 30일로 제한하는 급여기준 변경 후, 처방패턴의 변화가 있는지에 대한 확인이 필요하다. 추가적으로 국내자료를 이용하여 벤조다이아제핀의 오남용으로 인한 부작용의 정도를 파악하는 것이 필요하다.

따라서 본연구의 목적은 첫 번째는 벤조다이아제핀계열 약물과 관련된 오남용 및 안전성 문헌고찰연구를 수행하여, 국내외 문헌고찰을 통하여 부적절한 벤조다이아제핀계열 약물 사용 및 오남용으로 인한 안전성 문제 및 경제적 부담을 파악하고, 국외 벤조다이아제핀계열 약물의 사용률을 비교하고자 한다. 두 번째는 벤조다이아제핀계열 약물의 국내 처방양상 조사를 조사하여, 우리나라 벤조다이아제핀계열 약물의 처방규모, 장기 사용률, 처방받은자의 주요 동반질환 및 오남용 현황을 제시하는 것이다. 세 번째는 벤조다이아제핀계열 약물과 관련된 안전성 성과연구로서, 국내에서 골절을 성과변수로 하여 벤조다이아제핀계열 약물과 관련된 안전성을 조사하는 것이다.

문헌고찰 연구

■ 연구방법

Embase 와 Ovid-Medline의 문헌검색database를 이용하여, 벤조다이아제핀계열 약물에 대한 부적절한 사용(inappropriate medication use), 오남용 수준, 오남용으로 인한 안전성 문제 및 사회경제적 손실을 결과변수로 하는 문헌을 선택하였다. 2005년 1월 - 2012년 3월까지 Embase로부터 798편 Ovid-Medline를 통하여 3569 문헌을 찾아낸 후 중복을 제거하여 3879문헌을 선택하였다. 검색전략을 위하여 MeSH

(Medical Subject Headings) 과 주제어가 사용되었다. 의료기술평가, 체계적문헌고찰, 메타분석, 경제학적 연구, 임상지침, 무작위 조절된 임상시험을 찾기 위한 검색식등이 이용되었다. 제목검토를 통한 1차 배제를 수행하여 591개의 논문을 선택하였고, 초록검토를 통한 2차 배제를 통하여 382개의 논문을 선택하였다. 382개의 논문은 연구주제에 따라서 원문을 검토하여서, 벤조다이아제핀의 사용/처방현황 (n=10), 지침(n=23), 차량사고(n=6), 자살(n=7), 인지기능장애(n=12), 골절 및 낙상(n=7), 임신 (n=3), 교육관련 중재방법 (n=7)을 주제별로 최종선택하였다. 지침과 교육관련중재방법 주제에는 Embase와 Ovid-Medline에서 선택된 문헌이외의 수기검색을 통하여 문헌이 추가되었다.

■ 연구결과

지역사회에서 전체연령을 대상으로 한 연구에서의 1년간 벤조다이아제핀처방 또는 사용을 한번이라도 한 적이 있는 인구의 퍼센트는 8.4-18.6%이었다. 15세 이상의 성인을 대상으로 한 연구에서는 3.9-14.5%이었고, 15-64세의 성인을 대상으로 한 연구에서는 3.3-9.5% 이었다. 65세 이상의 고령자를 대상으로 한 연구에서는 16.0-31.7%의 인구가 벤조다이아제핀을 한번이라도 처방 또는 사용하는 것으로 보고하였다. 연구방법으로 보험청구자료자료를 이용한 연구에 비하여, 인구집단에 대한 설문조사를 이용한 디자인을 이용한 연구에서 벤조다이아제핀사용이 낮은 경향을 보였다. (3.3%-3.9%)

벤조다이아제핀사용과 관련된 국가들의 지침을 보면 기분·행동장애·공황장애·수면장애에 대해서는 보조치료제로 단기사용을 권고하였고 노인에서는 장기사용 및 장기작용제제의 사용이 권고되고 있지 않았다. 치매의 경우도 행동 정신장애가 있는 경우는 권고되지 않았고 임상적 동요가 있는 환자에게 사용이 가능하나 부작용을 고려하여 용량조절의 필요성이 있고 단기작용제제가 선호되고 있었다.

벤조다이아제핀은 차량사고 및 낙상·골절의 위험을 증가시키는 것으로 보고되었고, 마약 투약과 동반사용등이 자살위험을 높이는 것으로 보고되었다. 노인환자에서 벤조다이아제핀의 복용과 섬망발생과 같은 인지기능의 위험의 증거가 분명하지 않아서 더 많은 연구의 필요성을 진술하고 있으나, 대부분이 논문이 노인환자에서 벤조다이아제핀의 복용과 섬망발생과 같은 인지기능의 위험이 있을 수 있음을 언급하고 있다.

벤조다이아제핀계열약물의 오남용 사용을 줄이기 위해서는 급여기준에서 삭제 및 처방일

제한 등의 규제프로그램이 사용되었으나, 이러한 프로그램은 벤조다이아제핀의 사용량을 줄일 수 있으나, BZD의 적절한 사용에 대해서는 결론을 내리기가 어려우며, 벤조다이아제핀이 아닌 비슷한 고가의 다른 약제 처방이 증가하는 경향이 있었고, 정책의 변화가 연구집단 간에는 일관되지 않으며, 특히 만성적 정신질환이 있는 취약계층에서의 영향이 더 큰 경향을 보고 되었다. 처방 규제 프로그램이외 일차진료의사와 환자를 대상으로 한 교육 프로그램의 효과를 본 논문들은 이러한 프로그램이 벤조다이아제핀계열약물의 오남용 사용을 줄이는 데 효과적이라고 언급하고 있다.

건강보험심사평가원 청구자료 이용 벤조다이아제핀 계열 약물의 국내 처방양상 조사

■ 분석방법

건강보험심사평가원 (심평원) 청구자료의 요양개시일을 기준으로 2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 5년간 의료기관을 방문하여 벤조다이아제핀 계열 약물을 1회 이상 처방받은 18세 이상의 환자 중 무작위로 5% 표본을 추출하여 연구 대상으로 하였다. 벤조다이아제핀 계열 약물은 WHO의 ATC Index, 심평원 약가주성분 코드, 심평원 수가파일, 복지부 분류코드에 근거하여 선정되었고, 속효성작용제제, 장기작용제제, 및 벤조다이아제핀 계열 유사약물(Z-drug)로 분류하였다. 벤조다이아제핀 약물처방의 환자사용량 분석을 위하여 WHO에서 규정한 성인에서 주요 적응증 치료를 위하여 사용되는 약물의 일일 평균 유지용량 (Defined Daily Dose, DDD)을 사용하여 분석되었다. 분석은 명세서 단위와 환자 단위 분석을 수행하였다. 환자단위 분석에서는 5% 추출 자료를 전국민 자료에서의 처방비율로 환산하기 위하여 20배의 가중치를 적용하였다. 하위그룹 (입원·외래, 성별, 연령별, 장기작용제제·속효성제제·Z-drug, 질환별)으로 벤조다이아제핀의 처방양상을 제시하였다.

■ 연구결과

명세서 단위의 분석 결과, 2007~2011년까지 연간 벤조다이아제핀 계열 약물로 처방된 명세서 (1,989,263건) 중 외래 및 입원에서 청구된 명세서는 94.6%와 5.4%이었다. 1개의 명세서는 평균 1.56개의 벤조다이아제핀 계열 약물의 성분을 포함하였으며, 처방된 약물건수는 장기작용 제제, 속효성 제제, Z-drug 순으로 52.6%, 40.6%, 6.7%였다. 성별 분류에 따른 명세서 처방건수는 여성 65.1% 남성이 34.9%였고, 의

료기관 종별로 분류하면 77.1%가 의원에서 처방되었으며, 가장 많이 처방되는 성분은 장기작용 제제인 디아제팜이었다. 질환별로 분류하면 정신신경질환보다는 위·십이지장 질환으로 진단받은 경우가 가장 많았으며, 외래 명세서에 포함된 주·부상병 중 29.8% 입원 명세서 중 14.7%를 차지하였다.

환자 단위의 분석 결과, 2007년부터 2011년까지 5년간 1회 이상 벤조다이아제핀 계열 약물로 건강보험심사평가원에 청구된 18세 이상 환자 수는 총 22,361,449명이었다. 이러한 벤조처방 환자 모집단에서 연도별로 5% 무작위 표본 추출한 연구 대상자의 분석 결과에 20배의 가중치를 곱한 후 연령 및 성별 전국민 인구수 100명 당 환자 수(%)를 추정하였다.

연간 18세 이상 인구 100명당 벤조다이아제핀 계열 약물을 1년에 1일 이상·30일 이상·90일 이상·180일 이상 처방받은 환자는 23.7%, 7.9%, 4.7%, 3.2%였다. 65세 이상에서는 46.0%, 23.3%, 15.2%, 10.7%이었다. 환자단위별 분석에서도 벤조다이아제핀 계열 약물은 남성보다는 여성, 65세 미만보다 65세 이상, 정신과보다 비정신과에서 더 많이 처방되는 경향을 보였고, 질환별로는 정신신경질환보다 비정신신경질환을 진단받은 벤조처방 환자가 많았다. 약물별로는 속효성 제제와 장기작용 제제가 비슷하게 처방되었고, Z-drug은 10%미만으로 처방되었다. 외래에서 벤조를 처방받은 65세 이상 환자에서는 장기작용 제제가 속효성 제제보다 약간 높았다.

벤조약물의 처방용량을 분석하기 위하여 주요 성분별 약물의 일일 평균 유지용량(DDD)과 1일 평균 처방용량을 비교하였을 때, 전반적으로 모든 벤조 약물을 일일 평균 유지용량보다 적게 사용하고 있었다. 연간 인구 천 명당 벤조다이아제핀 계열 약물의 하루 평균 DDD는 109.2였으며, 연간 벤조다이아제핀을 처방받은 환자 중 1DDD를 초과하여 처방 받는 환자는 10.1%였다. 벤조다이아제핀 처방환자의 연간 처방일수 분석결과, 65세 이상의 벤조처방 환자의 연간 평균 총 처방일수는 129일, 65세 미만은 62일로 65세 이상에서 처방일수가 2배 이상 길었다. 전체 인구 100명당 1.79명은 연속 30일을 초과하여 벤조다이아제핀 약물을 처방받은 적이 있었다.

65세 이상 장기작용 제제를 처방받은 환자 중 만성폐색성폐질환을 진단받은 비율은 남성과 여성에서 각각 10.6%, 5.5%였다.

연구기간 동안 벤조다이아제핀 계열 약물을 처음 처방받은 신환자(과거 1년 동안 벤조다이아제핀의 처방 이력이 없는 환자)는 연간 벤조처방 환자 중 56.6%였다. 벤조처방 신환자 중 1년에 90일과 180일 이상 처방받은 환자의 비율은 5.62%, 2.46%로 조사되었다.

건강보험심사평가원 청구자료 이용 성과연구

■ 분석방법

본 연구에서는 벤조디아제핀계열 약물 사용이 골절발생에 미치는 영향을 살펴보기 위해 연구대상자 자신이 환자군인 동시에 대조군으로 활용될 수 있는 환자군만을 대상(case-only)으로 한 디자인 중 환자교차연구(case-crossover design) 방법과 자신-대조 환자-씨리즈 연구(self-controlled case-series design) 방법을 적용하였다. 이러한 연구디자인들은 개인의 특성(성별, 유전적 감수성 등)으로 인한 교란효과를 통제할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 골절의 진단코드를 가지고 응급실을 방문하거나 정형외과에서 처치 받은 대상자를 골절환자로 정의하였고, 교통사고나 뇌졸중 진단에 기인한 골절환자는 제외하였다. 환자교차설계 방법의 경우 conditional logistic regression 모형을 적용하여 오즈비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간을 제시하였으며 자신-대조 환자-씨리즈 연구 방법의 경우 conditional poisson regression 모형을 적용하여 발생률비(incidence rate ratio, IRR)와 95% 신뢰구간을 제시하였다. 하위그룹분석으로서 벤조디아제핀다아제핀 계열 약물을 속효성제제, 장기작용제제, z-drug (zolpidem), alprazolam, diazepam으로 구분하여 세부분석을 수행하였으며, 성별 및 연령대별(65세 미만, 65세 이상) 추정치 및 95% 신뢰구간을 제시하였다.

■ 연구결과

환자교차설계 연구

연구 대상자는 2009년 벤조디아제핀 계열 약물을 처방 받은 대상자 461,584명중에서 총 3,325명의 골절환자를 선정하였다. 150일전 대조기간을 기준으로 벤조디아제핀을 처방받지 않는 경우에 비해 벤조디아제핀을 처방받은 경우의 골절발생 오즈가 약 1.5배 높은 것으로 나타났다(OR=1.48, 95% C.I.: 1.16, 1.90). 다른 대조기간 시점(90일, 120일 전)에서도 오즈비의 차이는 크지 않았다.

하위그룹분석에서 65세 이상에서 장기작용제제사용 특히 디아제팜의 약물을 처방받은 하위 그룹에서 벤조디아제핀을 처방으로 인한 골절 발생의 위험의 오즈가 높았으며, 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다. 벤조디아제핀 계열 약물처방 유무에 따른 골절발생에 대한 오즈비(150일전 대조기간 기준)가 장기처방 받은 자(OR=1.24, 95% C.I.: 0.92, 1.66)에 비해 단기처방 받은 자(OR=2.32, 95% C.I.: 1.46, 3.70)에서 더 큰 것으로 나타났다.

자신-대조 환자-씨리즈 연구

연구 대상자는 2009년 벤조다이아제핀 계열 약물을 처음 처방받은 264,290명중 1개월간의 비노출기간을 설정하기 위하여 2009년 1월 한달 간 벤조다이아제핀을 처방받은 환자를 제외하고, 환자교차설계에서 정의한 골절이 발생한 6,623명의 환자를 대상으로 하였다. Conditional poisson regression 모형적합 결과를 살펴보면, 노출기간에서의 골절발생률이 더 높은 것으로 나타났으며(벤조다이아제핀 첫 처방~4주 기준 발생률비 = 1.87, 95% CI: 1.72, 2.03), 첫 벤조다이아제핀 처방일로부터 노출기간이 오래 될수록 발생률비는 점점 감소하는 경향을 나타내고 있었다. 하위그룹분석결과도 일관성을 보였다.

결론

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방용량은 전체적으로 WHO에서 규정한 일일 평균 유지용량보다 적었으나, 처방은 매우 빈번하게 이루어지고 있었다. 18세 이상 성인인구 100명당 벤조다이아제핀 계열 약물의 1일 이상·30일 이상·90일 이상·180일 이상 처방받은 환자 수는 23.7%, 7.9%, 4.7%, 3.2%였다. 특히 65세 이상의 고령자에서 더 빈번한 처방이 이루어졌고 2007년부터 2011년 사이에 처방패턴이 변화하지는 않았다. 벤조다이아제핀 처방은 의원급 외래에서 많이 이루어지고 있었고, 장기작용제제인 디아제팜처방이 많았고, 정신신경계질환보다 소화기질환에서의 처방이 더 많았다. 심평원 청구자료를 이용한 분석에서 골절과 벤조다이아제핀 처방과의 상관관계를 확인할 수 있었다. 특히 65세 이상의 장기작용제제를 처방받은 환자에서 주의가 요구되며 이 약을 처음 복용하는 환자들에 대한 주의가 필요하다. 벤조다이아제핀의 처방을 규제하기 위해서, 강제 규제프로그램의 도입은 외국사례를 참고할 때, 유사한 고가약의 처방을 증가시키거나 만성정신질환자나 소득이 낮은 취약계층에서 더 영향을 미칠 가능성이 있다. 현재 시행되고 있는 항정신성 의약품 중복처방 제한 및 DUR시행 (2011년)과 더불어, 벤조다이아제핀의 적절한 사용을 위해서는 외국에서 효과를 보이고 있는 일차진료의 및 환자를 대상으로 한 교육프로그램의 도입에 대한 타당성에 대한 검토가 필요하다.

1. 서론

1.1. 연구 배경 및 필요성

진정제나 수면제로 19세기에는 브롬, chloral paraaldehyde가 사용되었으나, 20 세기에 Barbiturates가 개발되면서 이를 대체하였다. 그러나 이 약물들은 효과는 우수하였으나, 진정·두통·혼돈·인지기능장애·역설적 흥분상태 등 부작용이 심하였고, 장기적으로 사용하였을 때 의존성과 심각한 금단증상을 유발하였다.

비슷한 효능을 가진 벤조다이아제핀은 1960년대에 Dr. Leo Sternbach 박사에 의하여 Chlorodiazepoxide가 처음 개발되었으며, 1963년에 Diazepam이 개발되었고 그 후 다양한 벤조다이아제핀계열의 약물이 개발되었다. 벤조다이아제핀약물들은 부작용이 심한 Barbiturates 대신에 불안증 및 불면증치료제로 오늘날까지 널리 사용되고 있다. 그러나 1969년부터 1982년사이에 Diazepam은 미국에서 가장 많이 처방된 약으로 보고되었고, 벤조다이아제핀계열 약물의 남용과 의존성의 문제들 또한 많은 국가에서 언급되고 있다. 벤조다이아제핀계열 약물을 장기간 복용하다가 갑자기 약물 복용을 중단하면 발한·구토·설사·신경질·경련·복통·근육통·환각·간질 등의 금단증상이 나타날 수 있다(Lader, 2011).

벤조다이아제핀계열 약물은 특히 노인에서의 사용에 대해서 주의가 필요하다고 알려져있다. 요양기관 또는 외래 노인 환자에 대한 신중투여 권고 목록인 Beers criteria에 의하면(Fick, 2003) 진단/상태와 관계없이 노인에서 신중 투여약물 및 특정질환 동반시 신중 투여 약물에서 벤조다이아제핀계열 약물을 언급하고 있다. 특히 반감기간 긴 장기작용기전을 가진 약물인 Diazepam 또는 Flurazepam 은 노인에서 반감기가 더욱 길어져 과도한 진정효과, 낙상 및 골절위험증가가 경고되어있다. 단기작용제제도 노인에서 용량제한이 필요하다는 경고를 하고 있다. 대부분의 임상지침들도 고령자에서의 벤조다이아제핀사용으로 부작용이 심각할 수 있으므로 의료인들이 고령자에서 벤조다이아제핀을 사용하는 것에 주의가 필요하다고 권고하고 있다.

전세계적으로도 벤조다이아제핀의 남용 때문에 처방일 제한 정책, 보험목록에서의 삭제 및 장기복용자들에게 편지를 보내거나 1차 진료의를 교육 시키는 다양한 방식의 중재 프로그램 등이 사용되고 있다. 우리나라에서도 벤조다이아제핀계열 약물에 한정되지는 않았으나 2010년 1월에 '불면증 수면장애 등 상병으로 의사의 경과관찰 없이 장기간 처방된 최면 진정제는 1회 처방 시 30일 이내로 인정하되, Triazolam은 식약청 허가사항 참조 3주 이내로 인정'하는 보험적용기준이 신설되어 처방일수를 제한하고자 하였다. 2011년 5월부터는 '향정신성 약물은 식약청장 허가사항 범위 내에서 1품목 투여를 원칙'으로 하는 조항이 신설되었다. 이러한 조치는 의약품 처방·조제 지원서비스(DUR)가 활성화됨으로서 보다

효율적으로 운영될 수 있게 되었다.

벤조다이아제핀 계열 약물의 사용양상에 관한 국내연구는 노인을 대상으로 한 연구가 대부분이었다. 2001년에 부산지역 입원환자에서 경구용 벤조다이아제핀 처방양상을 분석한 연구(Yang, 2001)와 2005년 전국 외래환자를 대상으로 한 약물사용평가 연구(Kong, 2005)가 있었고, 2008년에 전국 외래노인환자를 대상으로 2005년1월부터 2006년 6월까지 1년 6개월간 벤조다이아제핀 처방양상에 관한 연구가 있었다. 특히 최근에 시행된 Kim등의 연구에서 노인환자들의 약 50%가 벤조다이아제핀을 처방받았으며, 처방약물 중 장기작용을 가진 디아제팜이 48.6%로 높았으나, 기존 연구에 비해 장기제제 처방이 줄고 있고 대체약물로 권고되는 알프라졸람의 처방분율이 증가한 것은 긍정적인 방향으로 판단하였다(Kim, 2008). 벤조다이아제핀계열 약물사용은 의존·남용성 뿐만아니라, 약물사용과 관련된 바람직하지 못한 부작용발생 (골절, 자동차사고, 인지기능 등)에 대해서도 국외에서 보고가 되었다.

위에 언급된 것처럼 벤조다이아제핀계열 약물에 관한 연구는 국내외에서 비교적 많이 이루어졌으나, 국내에서는 2006년까지 고령자를 대상으로 연구가 수행되었고 벤조다이아제핀계열 약물 사용과 관련된 부작용 연구는 거의 없었다. 따라서 국내에서 2006년 이후 고령자뿐만 아니라 성인에서 벤조다이아제핀 사용현황 조사의 필요성이 있으며, 2010년 1월 이후부터 최면진정제 처방을 1회 30일로 제한하는 급여기준 변경 후, 처방패턴의 변화가 있는지에 대한 확인이 필요하다. 추가적으로 국내자료를 이용하여 벤조다이아제핀사용으로 인한 부작용의 정도를 파악하는 것은 벤조다이아제핀계열 약물들의 오남용 사용을 예방하기 위해서 요구된다.

1.2. 연구의 목적

□ 벤조디아제핀계열 약물과 관련된 오남용 및 안전성 문헌고찰연구

국내외 문헌고찰을 통하여 부적절한 벤조디아제핀계열 약물 사용 및 오남용으로 인한 안전성 문제 및 경제적 부담을 파악하고, 국외 벤조디아제핀계열 약물의 사용률을 비교하는 것이다.

□ 벤조디아제핀계열 약물의 국내 처방양상 조사

우리나라 벤조디아제핀계열 약물의 사용규모, 장기 사용률, 사용자의 주요 동반질환 및 오남용 현황을 제시하는 것이다.

□ 벤조디아제핀계열 약물과 관련된 안전성 성과연구

국내에서 벤조디아제핀계열 약물사용과 관련한 골절을 성과변수로 하여 벤조디아제핀 계열 약물과 관련된 안전성을 조사하는 것이다.

2. 선행연구 및 현황

2.1. 벤조다이아제핀계열 약물

□ 벤조다이아제핀계열 약물

벤조다이아제핀계열 약물은 불안상태 및 수면장애를 치료하는데 가장 널리 사용되는 진정수면제이다. 효과적인 항불안제는 불안을 줄이고 진정작용을 나타낸다. 진정제에 의한 중추신경계 억제는 최소화되면서 치료효능을 나타내야 한다. 수면제는 졸음을 유발하여 수면상태의 시작과 유지를 조절해야 한다.

수면효과는 진정작용보다 더 강하게 중추신경계를 억제하며, 이 효과는 대부분 이 계열 약물의 용량을 단순히 증가시킴으로써 나타낼 수 있다. 수면에 필요한 용량보다 증가시킬 경우, 전신마취의 상태를 넘어서 혼수 및 죽음의 원인이 될 수도 있다. 그러나 용량에 따른 중추신경계 억제 정도의 상관관계는 각 약물에 따라 다르다.

Barbiturate계 및 알코올계 약물을 포함한 구세대 진정수면제(그림 1. Drug A)는 용량-반응 관계가 직선형이므로 용량을 증가시킬수록 반응이 비례하여 증가하는데, 벤조다이아제핀계 약물(그림 1. Drug B)은 용량을 증가시킬수록 반응의 증가가 느려지므로 안전역이 비교적 넓은 약물이다.(Katzung, 2005)

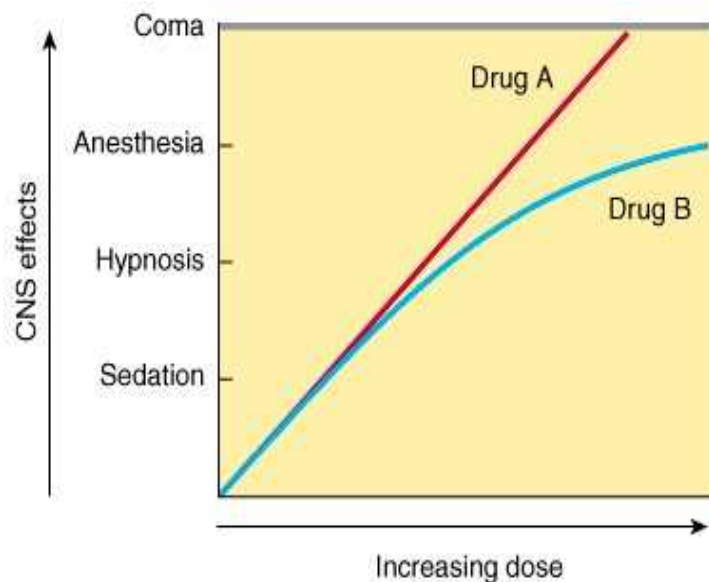


그림 1 진정수면제의 용량-반응곡선

○ 화학적 분류

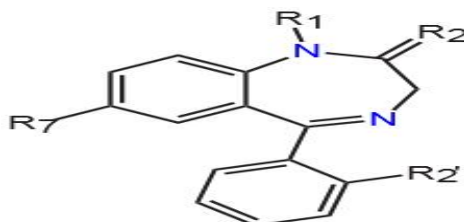


그림 2 벤조다이아제핀계의 핵

모든 구조는 1,4-benzodiazepin이며, 진정 수면작용을 위해서 제 7위치에 할로겐 또는 니트로기 군, 질소군의 치환이 필수적이다.

○ 약동학

벤조다이아제핀계 약물의 경구흡수율은 지질친화성의 영향을 받는다. 지질용해도는 진정 수면제가 중추신경계로 흡수되는 비율을 결정하는데 중요하므로 지질용해도가 큰 triazolm은 매우 빠르게 흡수된다. 또한 모든 진정수면제는 임신 중 태반장벽을 통과하므로 임신 중 투여시 신생아에서 생명기능 억제를 초래할 수 있다. 벤조다이아제핀계 약물 간 대사를 통해 배설된다. Diazepam 등의 원약물은 불활성화 상태에서 약리활성을 갖는 대사물로 전환되며, 또 다른 활성물질인 oxazepam으로 생체 내 변환이 된다. 약물에 따라 대사형으로 전환되기까지 많은 단계를 거치면서 활성형으로 오래 머물수록 약물의 작용 지속시간(반감기)이 길어지는 경향을 보인다. 반감기가 긴 약물의 경우 누적효과로 인하여 부작용이 나타날 수 있다.

○ 작용기전

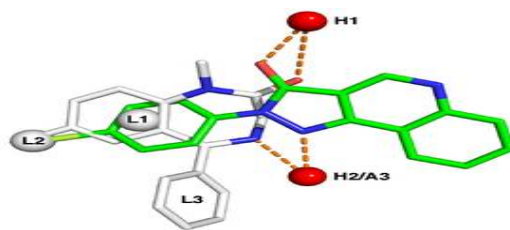


그림 3 Pharmacophore model of the benzodiazepine binding site on the GABAA receptor.

White sticks = carbon atoms of diazepam, green = carbon atoms of CGS-9896, red = oxygen, blue = nitrogen. The H1 and H2/A3 are presumed hydrogen bond donating and accepting sites respectively in the receptor. L1, L2, and L3 represent lipophilic binding sites.

벤조다이아제핀계 약물은 Gamma aminobutyric acid (GABA)A receptor에 결합하여 작용한다. 벤조계 약물이 GABAA 수용체복합체의 분자성분에 결합한 후, GABA가 결합하고, 염화이온통로의 개방을 촉진시키고, 염화이온이 세포내로 유입한다. 결과적으로 막 과분극이 일어나서 신경흥분을 감소시키게 된다. 즉, 벤조다이아제핀계 약물이 GABA의 결합을 향상시켜서 진정작용을 나타내게 되는 것이다.

○ 약리작용

진정작용: 저용량

수면작용: 특정약물, 용량, 약물투여의 빈도 등에 따라 수면효과가 발생한다. 정상수면형태에 대한 효과는 다음과 같다; a.수면잠복기의 시작(잠들기까지 시간)감소, b. 2단계 NREM¹⁾ 수면기간 증가, c. REM 수면기간 감소, d. 4단계 NREM 수면기간 감소. 앞의 두가지 효과는 임상적으로 유용하지만, c,d는 분명하지 않으며, REM 수면을 방해하면 불안, 과민성을 나타내므로 수면제는 수면패턴에 영향을 적게 미치는 것이 좋다.

마취작용: diazepam, midazolam, lorazepam은 수술실에서 정맥용 마취제로 사용, 전신마취제의 보조제(전마취제)로 사용될 경우, 마취 후 호흡억제가 지속되는 원인이 되기도 한다.

항경련작용: 발작, 간질 치료로 clonazepam, diazepam, lorazepam 등 사용

호흡 및 심혈관계 기능에 대한 작용: 억제작용이 나타나며, 특히 폐쇄성폐질환 환자의 경우 중대한 호흡억제를 유발하므로 주의 필요, 고용량에서 심혈관계 억제작용 일어남.

○ 내성과 의존성

내성은 진정수면제 사용의 일반적 특성이며, 진정 수면제 간 교차내성이 일부 생긴다는 것도 중요하다. 만성적으로 사용할 경우, 생리적 의존성을 유발하며, 금단증상의 경우 약물 에 따라 차이가 있고, 사용 중단 직전 약물의 용량에 따라 달라진다. 수면제 중 매우 짧은 반감기를 지닌 약물은 투약 간격 사이에 금단증상이 나타나기도 한다. 예를 들어 triazolam은 반감기가 짧은 벤조다이아제핀계 약물인데, 수면장애에 사용할 경우 주간 불안을 유발한다.

1) 수면상태에 따른 뇌파의 패턴을 EEG 패턴이라고 하며, awake, REM, NREM(stage1,2,3,4) 으로 나뉜다. REM에서 stage4 까지 시간별로 뇌파가 변화하며, 주기가 길었다가 짧아진다.

○ 임상 독성학

- 독성효과

약물의 흔한 부작용은 용량과 관련된 중추신경계의 억제이다. 비교적 저용량에서 졸음, 판단장애, 운동기술 감소, 운전능력, 직장일 또는 대인관계에 영향을 미치게 된다. 또한 벤조다이아제핀계 약물은 용량 의존적으로 선행성 건망유발효과를 일으킨다. 특히 이들 약물은 새로운 정보를 배우는 인지능력을 손상시키게 된다. 고용량에서는 호흡기와 심혈관계 억제가 나타난다. 심혈관계질환, 호흡질환, 간기능 장애가 있는 환자와 노인환자에서는 진정수면제의 감수성이 증가하며, 만성 폐질환이나 수면무호흡 증상을 보이는 환자의 호흡장애를 악화시킬 수 있다.

고의성 약물사고에 진정수면제가 연루되는 경우가 많은 것에 비하여 용량반응곡선이 완만한 벤조다이아제핀계 약물은 더 안전하다고 여겨지지만, 약물과용으로 인한 polypharmacy는 벤조다이아제핀계 약물의 안전성의 의미를 퇴색시킨다.

또한 벤조다이아제핀계 약물의 임신 중 사용이 태아의 기형을 일으킬 수 있다는 초기형성이 보고되고 있으므로 주의해야 한다.

- 약물반응의 변화

진정수면제의 장기적 사용으로, 용량이 증가되고 누적되면 생리적 의존상태가 일어난다. 금단증상은 심각하고 생명을 위협할 수 있으며, 초조, 불안, 허약, 기립성저혈압에서부터 hyperactive reflex, 대발작까지 이르게 된다. 금단증상은 짧은 반감기를 지닌 약물에서 심각하게 나타난다.

○ 약물 상호작용

중추신경계 억제 약물과의 상가작용이 대표적이다. 알코올, 마약성진통제, 항경련제 등과 함께 사용하게 되면 증가된 억제작용으로 심각한 결과를 초래한다. 명확하지는 않지만 항히스타민제, 항고혈압약물, 삼환계항우울제로도 중추신경계 억제가 증가된다는 근거가 존재한다.

○ 약물 적응증

벤조다이아제핀계약물은 불면증과 항불안약으로 단기 사용에 대한 적응증을 가지고 있다.

장기사용은 4주 이후 사용시 유용성의 부족 (Martin, Sainz-Pardo et al. 2007; Beland, Preville et al. 2011)과 의존성, 남용, 금단증상 때문에 벤조다이아제핀계 약물관련지침에서 권고되지 않는다.(Fick, Cooper et al. 2003; McIntosh, Clark et al. 2011) 그리고 장기사용은 인지기능과 인지장애의 잠재적인 악화를 일으킬 수 있다고 추정되고 있다.(Barker, Greenwood et al. 2004; Verdoux, Lagnaoui et al. 2005; Wu, Wang et al. 2009)

○ 벤조다이아제핀 유사약물

벤조다이아제핀유사제제는 비벤조다이아제핀 약물 또는 Z-drug 이라고도 불린다. 벤조다이아제핀과 분자구조가 다르지만, 벤조다이아제핀계 수용체의 BZ1 subtype에 선택적으로 결합하여 GABA억제 작용을 촉진한다. 이들 약물들은 벤조다이아제핀에 비하여 내성과 금단증상의 발현이 낮다고 제시하는 근거가 있으나, 그러한 결론을 확인하기에는 자료가 제한적이다.

2.2. 벤조다이아제핀계열의 약물과 관련된 선행연구 (국내 연구결과)

국내에서 실시한 벤조다이아제핀 처방양상과 관련된 연구는 노인을 대상으로 한 연구가 대부분이었다. 심평원청구자료를 이용한 벤조다이아제핀 처방양상과 관련한 3개의 연구가 있었다(Yang, 2001; Kong, 2005; Kim, 2008). Yang(2001)의 부산지역 노인 입원환자를 대상으로 한 벤조다이아제핀 처방양상연구, Kong(2005)의 전국 외래노인환자를 대상으로 3개월간 벤조다이아제핀 처방양상에 관한 연구, 및 Kim(2008) 전국 외래 노인환자를 대상으로 2005년 1월부터 2006년 6월까지 1년 6개월간 벤조다이아제핀 처방양상에 관한 연구가 있다.

특히 최근에 시행된 Kim의 연구에서 노인환자들의 약 50%가 벤조다이아제핀을 처방 받았으며, 처방약물 중 지속성작용을 가진 디아제팜이 48.6%로 높았고, 신경계 질환 불안증상에 처방한 경우는 23.2%, 수면장애 13.5%, 통증 관련 질환 28.0%, 관절염환자 24.9%, 소화성궤양 질환자는 56.1% 였다. 약물과 질병의 상호작용 때문에 신중투여가 권고되는 동반질환 (만성폐색성폐질환환자)의 처방 빈도가 9.2%로서 높은 것으로 나타났다. 지속성작용을 가진 디아제팜의 처방은 여전히 50%를 차지하지만, Yang 등 및 Kong 등의 선행연구에 비하여 처방이 줄었고, 대체약물로 권고되는 알프라졸람의 처방 분율이 증가한 것은 긍정적인 방향으로 판단하였다.

2005년 1월부터 2009년 12월까지 1개 병원 응급의학과를 방문한 중독환자를 조사하였다, 5년 동안 2179명의 중독환자가 있었고 그중에서 65세 이상은 244명 (11.2%) 이었다. 중독의 가장 일반적인 목적은 자살 (73.4%) 이었고, 중독의 물질로서 그들 자신의 약이 사용된 경우가 가장 많았다. 중독의 원인이 된 물질로서 벤조다이아제핀이 25.8%로 가장 많았고 그다음이 벤조다이아제핀이외의 진정제, 살충제, 화학물질, 제초제등 이었다(김보경, 2010).

2005년부터 2006년까지 건강심사평가원자료를 이용하여 노인 불면증환자에서 골절과 벤조다이아제핀계열약물과의 관계를 조사한 연구에 의하면, zolpidem 사용과 벤조다이아제핀계열약물과의 연관성은 1.72배 (95%CI 1.37-2.16) 높았다. 그러나 다른 벤조다이아제핀계열 수면제와 골절과는 통계학적으로 유의한 상관성이 관찰되지는 않았다(Kang, 2012).

3. 연구방법 및 결과

3.1. 벤조다이아제핀계열 약물과 관련된 문헌고찰 방법

3.1.1. 연구질문

본 연구의 주요 질문은 아래와 같이 선정하였다.

- 벤조다이아제핀계열 약물사용과 관련된 오남용수준은 ?
- 벤조다이아제핀계열 약물사용과 관련된 안전성문제 및 사회경제적 손실은 무엇인가?

3.1.2. 연구대상, 중재, 비교대상, 결과, 시점 및 연구유형(PICOST)

- 연구대상 (Patients) : 제한없음(일반인구)
- 중재법 (Intervention) : 벤조다이아제핀계열 약물
(BDZ or non BDZ: benzodiazepine-like drugs)
- 비교군 (Comparison) : 없음
- 결과 (Outcomes) : 부적절한 사용(inappropriate medication use), 오남용 수준, 오남용으로 인한 안전성 문제 및 사회경제적 손실
- 연구유형 (Types of Study): Systematic reviews; meta-analysis; technology assessments; randomized controlled trials; economic studies; guidelines
- 연구기간 : 2005년 1월 - 2012년 3월
- 검색언어 : 영어
- 문헌검색 데이터베이스 : Embase 1996 to 2012 Week 18
Ovid-Medline 1946 to present

3.1.3. 문헌검색 전략

Embase와 Ovid-Medline Database로부터 문헌을 검색하여, 중복문헌을 제거하여 추출하였다. 구체적인 검색용어 및 문헌편수는 (부록 7.1)에 수록하였음.

3.1.4. 문헌선정기준과 선정방법

검색된 모든 문헌에 대해서 사전에 정의된 아래의 배제 기준에 따라 검토하여 본연구에 필요한 문헌을 선정하였다. 문헌을 선택하기 위해 네 명의 독립적인 검토자를 두 그룹으로 나누고, 각 그룹에서 두 명의 검토자가 독립적으로 평가 후 합의하였다. 1차 선택과정에서

연구자 두 명이 제목을 검토하여 본 연구의 PICO에 맞지 않는 문헌을 배제하였고, 2차 선택 과정에서는 두 그룹으로 나뉜 연구자 네 명이 1차 선택된 초록을 검토하여 본 연구의 PICO에 맞는 문헌을 선정하였다. 1차 선택된 문헌은 벤조다이아제핀의 사용현황, 차량사고, 인지기능장애, 지침, 자살, 골절 및 낙상, 안전성, 임신관련, 교육중재 내용으로 분류한 후 원문구독을 하여, 문헌을 검토하였다. 원문검토를 통하여 적합한 주제의 논문을 선정하고 이를 정리요약 하였다.

3.1.5. 문헌 배제 기준

- 벤조다이아제핀 계열 약물을 복용하는 불안 또는 분열성 행동을 하는 환자에서 안전성이 보고되지 않은 자료(예를 들면, 불면증의 장기치료에 대한 임상 연구이면서 부작용 언급이 없는 문헌)
- 건강한 사람을 대상으로 시행한 연구
- 수술 전 전마취, 내시경 시술 시 진정작용과 관련된 논문
- 벤조의 부작용, 의존성 등을 완화하기 위한 다른 중재법의 효과와 관련된 논문
- 간질의 치료효과와 관련된 논문

3.2. 벤조다이아제핀계열 약물과 관련된 문헌고찰 결과

3.2.1. 문헌검색 결과 및 문헌 선택과정

[그림 4]와 같은 절차에 따라 2005년 1월 - 2012년 3월까지 Embase로부터 798편 Ovid-Medline를 통하여 3,569편의 문헌을 찾아낸 후 중복을 제거하여 3,879편의 문헌을 선택하였다. 제목 검토를 통한 1차 배제를 수행하여 591편의 논문을 선택하였고, 초록검토를 통한 2차 배제를 통하여 382편의 논문을 선택하였다. 382편의 논문은 연구 주제에 따라서 원문을 검토하여서, 벤조다이아제핀의 사용현황($n=10$), 지침($n=21$), 차량사고($n=6$), 자살 ($n=7$), 인지기능장애($n=12$), 골절 및 낙상($n=8$), 임신($n=5$), 교육관련 중재방법($n=6$)을 주제별로 최종 선택하였다. 지침과 교육관련 중재방법 주제에는 Embase와 Ovid-Medline에서 선택된 문헌이외의 수기검색을 통하여 문헌이 추가되었다.

3.2.2. 문헌 분류 및 정리

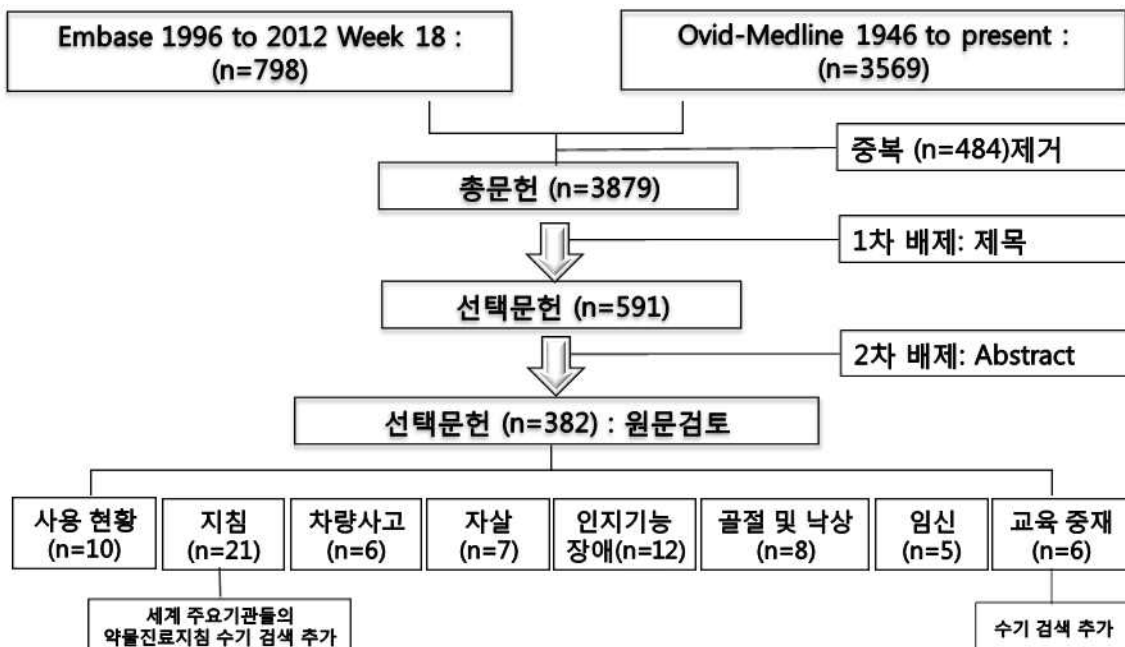


그림 4 문헌 선정 흐름도

3.2.2.1. 벤조다이아제핀계열 약물의 처방/사용현황 양상

선택문헌 382편 중 벤조다이아제핀의 처방/사용현황 양상 관련 문헌 82편을 선택하였으며, 처방양상 관련 문헌 82편에 대한고찰 결과 본 연구에 적용할 수 있는 논문 10편이 선택되었다. 이들 논문들은 전부 지역사회에 거주하고 있는 인구집단을 대상으로 한 연구들이었다. 벤조사용에 대한 조사방법과 기간을 어떻게 고려하는가에 따라 벤조사용현황이 다를 수 있으나, 연구결과를 요약해 보면 지역사회에서 전체연령을 대상으로 한 연구에서의 벤조사용 퍼센트는 8.4-18.6%이었다. 15세 이상의 성인을 대상으로 한 연구(Wiwanitkit, 2010; Petitjean, 2007)에서는 1년간 벤조사용을 한번이라도 한 적이 있는 인구의 퍼센트는 3.9-14.5%이었고, 15-64세의 성인을 대상으로 한 연구(Esposito, 2009; Petitjean, 2007)에서는 3.3-9.5% 이었다. 65세 이상의 고령자를 대상으로 한 연구(Voyer, 2010; Windle, 2007; Petitjean, 2007)에서는 16.0-31.7%의 인구가 벤조를 사용하는 것으로 보고하였다. 연구방법으로 보험청구자료 자료를 이용한 연구에 비하여, 인구집단에 대한 설문조사를 이용한 디자인(Wiwanitkit, 2010; Esposito, 2009)을 이용한 연구에서 벤조사용이 낮은 경향을 보였다. (3.3%-3.9%) 구체적인 논문의 결과는 아래와 같다.

Okechukwu(2006)는 아일랜드에서 수행한 연구로서 일반의들에게 문헌에서 확인된 11개의 처방질척도에 대해서 순위를 매기게 하는 설문을 행하였으며, 이와 별도로 처방데이터베이스에 동일한 처방질척도를 적용하여 분석하였다. 일반의들의 순위에서 벤조다이아제핀의 장기사용은 3번째로 중요한 처방질척도로 인식되었다. 그러나 실제로 처방데이터베이스를 분석해 본 결과 182,175명에서 18,171명 (10%)가 벤조다이아제핀을 사용하였으며 그 중 52.48%가 벤조다이아제핀의 장기사용 (4주 초과) 하는 것을 알 수 있었다. 질척도 적용에 있어서 이론과 임상현실사이의 차이를 확인할 수 있었다.

Canada British columbia지역에서 1996년부터 2002년까지 벤조다이아제핀의 처방패턴을 확인한 논문을 보면, 2002년에 한번 이상 벤조다이아제핀 복용한 사람은 400,000명중 9.7% 였다. 단기작용제제의 사용이 권고되는 기준이 잘 적용되지 않았다. 1996년부터 2002년까지 벤조다이아제핀 사용은 11% 증가하였으나, 항우울제는 73% 증가하였다. 항히스타민·항우울제·항정신병제가 진정 수면제로 사용되는 것이 Z drug을 포함한 벤조다이아제핀계열 약물사용에 비해 더 해로울 수가 있어서, 이에 대한 추가 연구가 필요하다는 의견도 제시하고 있다.

Cunningham(2010) 연구도 Canada British columbia지역에서 수행되었으며, 2006년의 한번 이상 벤조다이아제핀 복용한 사람은 8.4%였다. 그중 4.9% 단기기간

사용자이고 총처방일이 100일 이상이 장기기간 사용자는 3.5% 였다.

Fang(2009) 연구는 2000-2002년의 대만국가의료보험자료 중 2000년 1월 1일에 보험가입 된 외래환자 1%를 무작위추출하여 분석한 자료를 사용하여 분석하였다. 벤조다이아제핀 사용자는 2000년 34,855명(18.6%), 2001년 34,200명(18.3%), 2002년 33,450명(17.9%) 이었으며, 그중 장기사용자 (한해 180일 초과 사용)는 3,650명 (10.5%), 4,456명 (13.0%), 5,057명(15.1%) 이었다. 2000년 벤조다이아제핀 미사용자 152,558명 중 2001년 벤조다이아제핀 신환자는 15,833명 (10.4%)이었고 장기 사용자 (한해 180일 초과 사용)는 372명(2.4%)이었다. 2000년과 2001년에 모두 벤조다이아제핀을 장기 처방받은 사람 2,619명중 벤조다이아제핀을 계속 처방 받은 사람은 2,494명 (95.2%) 이었고, 사용중단은 125명(4.8%)이었다. 계속 처방 받는 사람중에 2,121명 (85.0%)이 계속해서 2002년에도 장기사용을 하였다.

Petitjean(2007) 연구는 2002년 1-6월의 6개월 기간 동안 스위스 3개지역 520,000명의 약국에서의 조제 기록을 이용하였다. 6개월 동안 한번 이상 벤조다이아제핀을 복용한 사람은 45,309명 (9.1%)이었다. 이를 1년 동안 으로 환산하면 1년 동안 한번 이상 벤조다이아제핀을 복용한 사람은 14.5%이며, 15-64세에서는 9.5%, 65세 이상의 고령자에서는 31.7%였다. 45,309명 중 반복해서 벤조다이아제핀을 복용하는 사람은 25,354명 (56%)이었다. 이들 중 권고용량을 2배 이상 초과하여 사용한 사람은 8.2%였다. 반복하여 벤조다이아제핀을 사용자에서 DDD로서 환산하여 계산하면, 43.3DDD/1000명/day이었다. Lorazepam (28.3%)이 가장 빈번하게 사용되는 벤조다이아제핀이었고 그다음이 Zolpidem (18.1%), Oxazepam (17.5%), Bromazepam (16.7%), Alprazolam (9.1%)순서이며, Diazepam, Midazolam, Flunitrazepam, Triazolam은 각각 2-2% 사용되었다.

Voyer P.(2010) 연구는 2005년 1월-2006년 9월동안 캐나다 퀘벡지역의 65세 이상의 고령자 2,785명을 대상으로한 연구이었다. 이들 중 벤조다이아제핀약물을 1번이상 복용한 사람은 707명 (25.4%)이었다. 벤조다이아제핀 사용자 707명중 67명 (9.5%)는 DSM-IV-TR 기준으로 물질 의존성이 있다고 판단되었고, 의존성이 없다고 한사람 639명중에서 263명 (42%)가 벤조다이아제핀에 의존성을 보고하였고, 179명 (28.1%)은 중지가 좋을 것 같다고 생각하고 있었다.

Windle(2007) 연구는 오스트렐리아의 일반의 처방 데이터베이스에서 65세 이상 고령자 3,790명을 조사하였다. 2002년 1년동안 1번 이상 벤조다이아제핀을 처방받은 사람은 625명 (15.7%) 이었다. 이 중 40%는 1회 처방을 받았고 15%가 적어도 7회

이상의 처방을 받았다. 처방의 69%은 단기작용제제였다.

Dollman(2005) 연구는 오스트렐리아에서 벤조다이아제핀의 사용감소를 위한 프로그램의 효과를 보기 위한 연구로서, 프로그램 시행으로 인해 벤조다이아제핀 6개월 간 처방이 19% 감소하였다. [234.9DDD/1000/day ('98-99), 212.8DDD/1000/day ('99-2000, -9% 감소), 190.9DDD/1000/day (2000-01, 19%감소)] 국가 전체적으로 6% 감소와 비교할 때 프로그램으로 인한 효과가 있음을 알 수 있었다.

Wiwanitkit V.(2010)는 태국에서 시행된 연구로서 15세 이상 성인에서 2008-09년 1년 동안 2,280명 (원인구 1,257,719) 설문조사를 시행하였다. 가중치를 고려한 전 인구에 환산한 결과 벤조다이아제핀의 사용자는 46,805명 (3.9%, 95%CI=2.2-6.4%) 였으며, 그중 57.2%가 잘못된 사용자, 16.6%가 남용자, 5.9%가 의존성을 가지고 있었다.

Esposito(2009) 연구는 이탈리아에서 시행된 연구로서 18-64세의 3,345명의 성인에 대해서 조사한 결과 벤조다이아제핀의 사용자는 3.3% (95%CI=2.6-4.1%)이었으며, 그 중 80%가 1년 이상 사용자였다.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 1 벤조다이아제핀계열 약물의 처방 및 사용현황

저자	발표 학회지	국가	연구디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD) 관련 결과
Okechukwu I.	Br J Clin Pharmacol. 2006 Aug;62(2):218-24	Ireland	Survey for health professionals, Population based study, Claim	모든 연령 (지역사회)	889,754건 (82,175)	BZD사용자(2005.1월):18,171/182,175(10%) 4주초과 BZD사용자: 52.48%(95%CI=51.95-53.01)
Therapeutics Initiative	Therapeutics Letter 2004;54:1,3	Canada	Population based study, Claim	모든 연령 (지역사회) British Columbia	NA	2002년에 한번 이상 BZD복용, 400,000명 중 : 9.7% 권장사항 (단기작용제제 사용 등)이 잘 준수되지 않음 1996-2002년 BZD 사용은 11% 증가 하였으나, 항우울제는 73%가 증가함. (항히스타민, 항우울제, 항정신병제와 같은 진정수면제는 BZD와 Z-drug에 비해 더 해로울 수 있음. 추가연구 필요함)
Cunningham CM	Health Policy 97 (2010) 122-129	Canada	Population based study, Claim	모든 연령 (지역사회) British Columbia	3,934,887	2006년에 1번 이상 BZD 복용은 8.4% (4.9% 단기간 사용, 3.5% 장기사용(총 처방량이 100일을 초과)) 2006년 장기사용자의 49%가 1996년에도 사용한 사람임. BZD의 젊은 연령에서의 노출은 후에 장기 사용자가 될 수 있음. 젊은 연령에 대한 주의가 필요함.
Fang SY	Drug Alcohol Depend. 2009 Sep 1;104(1-2):140-6	Taiwan	Population based study, Claim	모든 연령 (지역사회) 2000년1월1일 에보험가입된 외래환자1%를 무작위추출	187,413	BZD 사용자 2000년 34,855명(18.6%), 2001년 34,200명(3%), 2002년 33,450명(17.9%) 그 중 장기 사용자(한해180일 초과사용)는 3,650명(10.5%), 4,456명(13.0%), 5,057명(15.1%)임. 2000년 BZD의 미사용자 152,558명 중 2001년 BZD신환자 15,833명(10.4%)이며, 장기사용(한해180일 초과 사용) 2.4%(372명)임.
Windle A	Aust N Z J Public Health. 2007 Aug;31(4):379-81	Australia	Population based study, Claim	2002년 : 고령자 (지역사회)	3,970	2002년 1년동안 BZD를 한번 이상 사용한 자는 16%(CI: 11-21%)임

저자	발표 학회지	국가	연구디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD) 관련 결과
Petitjean S,	Int Clin Psychopharmacol. 2007 Sep;22(5):292-8	Swiss	Population based study, Claim	02년1-6월 (6개월)동안 성인(지역사회): Swiss 3개 지역약국 조제 기록 성인 (15세이상)	520,000 (Swiss 인구의 약 10%)	6개월동안 한번 이상 복용 : 45,309/520,000(9.1%) 1년동안 한번 이상 복용 : 14.5% 1년동안 15-64세 한번 이상 복용 : 9.5% 1년동안 ≥65세 한번 이상 복용 : 31.7% 43.3DDD/1000명/day 장기사용자 중 권고용량 2배 이상 초과 : BZD 사용자 중 8.2%
Voyer P	Can J Aging. 2010 Jun;29(2):205-13	Canada	Population based study, Survey (Face to face interview): Simple randome sampling	2005년 1월-2006년 9월 동안 고령자 (지역사회)	2,785	25.4%(707명/2785명) : BZD사용, 9.5%(67/707명) : DSM-IV-TR 기준 의존성이 없다고 한 사람(639명) 중에서 41%가 BZD에 의존성을 보고하였고, 28.1%는 중지가 좋을 것 같다고 생각함
Dollman WB	J Clin Pharm Ther. 2005 Oct;30(5):425-32	Australia	Population based study Claim			BZD 사용감소를 위한 프로그램의 효과, BZD 6개월간 처방 234.9DDD/1000/day('98-99) 212.8DDD/1000/day('99-2000,-9% 감소), 190.9DDD/1000/day(2000-01,19% 감소) 전체 국가적으로 6% 감소에 비해 많이 감소됨.
Wiwanitkit V	Indian J Psychol Med. 2010 Jul;32(2):128-30	Thailand	Population based study, Household survey	2008-2009 (1년동안조사): 성인(지역사회), 15세이상,	2,280 (원래 도시 전체인구 1,257,719)	BZD 사용유병율: 46,805 (3.9%, 95%CI=2.2-6.4%) 현재 사용자중 57.2%는 잘못된 사용자이며, 16.6%는 남용자이고 5.9%는 의존자임
Esposito E	Epidemiol Psichiatri Soc. 2009 Jul-Sep;18 (3):248-54	Italy	Population based study, survey	성인(지역사회) 18-64세	3,345	BZD 사용 유병율: 3.3%(95%CI=2.6-4.1%) 80%이상 1년 이상 사용자임

3.2.2.2. 지침

원문을 검토하여 벤조다이아제핀계열 지침에 해당되는 논문은 20개였으며, 이 논문 중에서 18개의 논문은 문헌고찰 논문이었으며, 그 이외에는 1개의 메타분석 논문(Scott, 2008)과 1개의 가이드라인 정립을 위한 관찰연구 논문(Terzano, 2006)이 포함되었다. 원문 검토를 진행한 18편의 논문 중에서 학회에서 합의를 이루거나 국가차원에서 제시한 지침에 해당되는 논문은 총 7편이었으며, 부가적으로 수기검색을 통해 14편의 문헌을 추가하여 총 21편 문헌을 검토하였다. 원문을 통해 추출된 7편의 논문 내용은 다음과 같다.

2008년 세계생물정신의학회(World Federation of Societies of Biological Psychiatry; WFSBP)에서는 공황장애, 불안 및 강박증 환자의 벤조다이아제핀계의 치료 약제 사용에 대한 가이드라인을 개정하여 약제별 처방 권고안을 제시하였는데 2008년 6월까지의 MEDLINE Database와 Science Citation Index Web of Science(ISI)에서 출판된 임상연구 논문 중심의 근거들을 기반으로 국제적인 전문가 패널의 합의하에 개발되었다. 이 지침에서는 공황장애 환자에서 Tricyclic antidepressants (TCAs; Clomipramine, Imipramine), selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs)에 1차 치료약제에 불응성이 있고 과거력에 벤조다이아제핀계에 의존성이 없으면 알프라졸람(Alprazolam), 클로나제팜(Clonazepam), 다이아제팜(Diazepam), 로라제팜(Lorazepam) 사용이 효과적이며, 우울증의 초기 처방단계에서 항우울증 효과가 나타나기 1주일내에서는 항우울증 약제와 병용이 가능하다고 제시하였다. 또한, 불안장애 환자에서도 1차 치료 약제에 불응성이 있고 과거력에 벤조다이아제핀계에 의존성이 없는 환자에서는 알프라졸람(Alprazolam), 다이아제팜(Diazepam) 사용이 효과적일 수 있다고 언급하고 있으며, 과복용하더라도 상대적으로 안전하지만 약물 의존성이 있어 4주 이내 처방을 권고하고 있고 진정, 어지러움, 반응시간 지연, 인지기능 및 운전미숙 등의 부작용이 나타날 수 있어 주의 처방할 것을 제시하였다.

Jonathan(2010)은 미국과 유럽에서의 주요 우울장애 치료 가이드라인에 대해 문헌들을 고찰하여 임상정신의학저널(Journal of Clinical Psychiatry)에 논문을 게재하였는데 이 논문은 "우울증 국제합의그룹(International Consensus Group on Depression)"의 원탁회의를 거쳐서 수록되었다. 벤조다이아제핀계약제는 Agitation, Anxiety, Insomnia 등에 대해 약제 효과는 빠르나, 4주이상 지속 처방은 권장하지 않으며, 약제 의존성으로 불안성 우울장애 치료 시 단독요법으로 사용하지는 않는 것이 좋으며 제한적으로 사용되어야 한다고 권고하고 있다. 미국의 정신과의사협회(APA)에 따르면, 심

한 우울증의 경우에는 정맥주사제로 벤조디아제핀계 사용이 효과적일 수 있으며, 단기 보조치료로 제한하고 있다. 미국정신과의사협회(APA; American Psychiatric Association), 영국정신과임상약리학회(BAP; British Association for Psychopharmacology), 영국보건의료연구소(NICE; National Institute for Health and Clinical Excellence), 텍사스 약제가이드프로젝트(TMAP; Texas Medication Algorithm Project)의 가이드라인에서도 벤조디아제핀계 약제사용은 불안 혹은 불면증 증상을 가진 환자에게 항우울제와 함께 단기요법 사용을 권고하고는 있으나, 미국정신과의사협회(APA)와 캐나다(CADTH; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)에서는 약제의존성이 있어 우울증 초기치료와 장기요법은 제한하고 있고 영국의 NICE는 벤조디아제핀계 약제가 항우울 효과는 없다고 제시하고 있다.

Michal(2012) 연구에서는 초조, 안절부절 증상을 나타내는 불안장애 환자의 정신약물 치료에 대해 미국의 응급의학회의 합의를 거쳐 논문으로 발표하였는데, 다양한 상황에서 급성 초조불안장애 환자를 치료할 경우, 벤조디아제핀계 약제 사용을 고려해 볼 수 있으며, 이에 대한 가이드라인을 제공하고 있다. 벤조디아제핀계 약제는 급성 초조불안 증상에 대해 일시적 증상완화 목적으로 초기 1차 치료약제로 사용할 수 있으며, 효과가 빠르게 나타나 환자를 진정시킬 수는 있으나, Agitation을 유발하는 근본적인 질환 치료는 할 수 없다고 언급하고 있다.

벤조디아제핀계 약제 사용에 대한 치료지침들은 주로 미국과 유럽 선진국에서 제공하고 있었으나, 선정된 문헌 중에는 이탈리아, 중국, 브라질의 연구논문이 포함되었다.

이탈리아의 Terzano(2006)는 2개의 대규모 역학연구를 바탕으로 695명의 일반의와 60명이상의 정신과 스페셜리스트들이 포함된 합의기관인 이탈리아 수면의학회(Italian Association of Sleep Medicine)를 통하여 불면증의 일반적 치료 가이드라인을 정립하여 제시하였다. 벤조디아제핀계 약제는 불면증에 효과적이지만, 비벤조디아제핀계 약제에 비해 부작용 위험성으로 선택적으로 사용되어지되 장·단기 기억장애 및 인지장애와 약제 의존성, 낙상 및 골절 위험 증가 및 호흡기전 등의 부작용으로 정신과 전문의가 처방하도록 권고하고 있다.

중국의 Zhang(2010)은 우울증 환자가 정신과적 진단이나 전문적인 치료를 받는 환자는 극히 소수이며, 약물 치료를 받는 우울증 환자에서 벤조디아제핀계와 tricyclic antidepressants 약제를 과도하게 처방되고 있어 중국의 우울증 환자 치료 가이드라인의 필요성을 언급하면서 치료 알고리즘을 제시하였다. 이 논문은 "우울증 국제합의그룹(International Consensus Group on Depression)"의 원탁회의를 거쳐서 수록되

었는데, 우울증 치료 알고리즘에는 벤조다이아제핀계 약제 처방이 제시되지 않았으며, 불안 초조우울증에서 보조치료제로서 단기요법 처방만을 권고하고 있고 정신과의사들에게 벤조다이아제핀계 약제의 Routine 처방과 장기처방에 대해 주의할 것을 언급하고 있다.

브라질의 Pinto(2010)는 벤조다이아제핀계 약제가 불면증 치료로 선택적으로 사용가능하나 약제 중단 시 불면증 증상이 다시 재발할 수 있음을 언급하였다. 약제 금단증상으로 투여 중지 시에는 천천히 진행하되 의존성이 나타나지 않도록 하되 적절한 치료방법을 모색해야하며, 환자의 불안과 불면 정도는 환자 상황에 따라 차이가 날 수 있음을 제시하였다. 벤조다이아제핀 계열 약물 처방은 수면, 진정 작용, 자기 관리의 억제, 폭포, 혼란, 기억 상실, 호흡환기 장애의 등으로 사망률을 높일 수 있으므로 주의해야 하며, 약물 중독과 알코올 중독환자에게는 처방을 금기하고, 노인환자, 신장·간·폐 기능 장애가 있는 환자 및 정신과적 문제가 있는 환자 처방에 대해 자제할 것을 권고하고 있다. 또한, 수면 중에 호흡 환기 장애가 유발되거나 산모에 대한 처방 등의 신속한 판단이 요구되는 상황들에 대해 지침이 확보되지 않으며, 인지행동치료와 GABA-A receptor-selective agonist계 수면제가 표준 처방이고 벤조다이아제핀 계열 약물은 선택적으로 처방 가능함을 권고하고 있다. 브라질의 또 다른 문헌에서는 Watanabe(2007)는 불면증 치료에서 벤조다이아제핀계 약제 처방과 임상심리치료와 병행할 경우 사회적 활동이 개선되고 공황장애의 빈도가 줄어들 수 있음을 체계적인 문헌고찰을 통해서 제시하고 있다.

본 연구진에서 진행한 문헌고찰 선정 절차이외에 벤조다이아제핀계 약제의 주요 논문들에서 언급된 참고문헌들과 국제적으로 주요 진료지침 개발 기관에서 언급하는 약제 사용 권고안에 대해 추가 조사를 진행하였다.

미국, 영국, 캐나다 등에서는 정신과 질환별로 약물사용과 벤조다이아제핀 약제 처방지침들이 개발되어 있었으며, 싱가포르의 경우는 벤조다이아제핀 약제에 대한 임상처방 가이드라인이 별도로 개발되어 각 질환별 사용을 근거수준별로 제시되어 있었고 수기검색한 지침들의 권고안에 대해서는 아래의 표로 정리하였다(표 2).

표 2 벤조다이아제핀계 약제 관련 지침에 대한 문헌고찰 논문

저자	논문제목	발표 학회지	국가
Bandelow B.	The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-traumatic Stress Disorders, a consensus panel of 30 international experts	The world Journal of Biological Psychiatry, 2008;9(4):248-312	UK

저자	논문제목	발표 학회지	국가
Davidson JR.	Davidson JR. (8144) 미국, 유럽에서의 major depressive disorder treatment guidelines를 비교	J Clin Psychiatry 2010;71[suppl E1]:e04	US/EU
Wilson MP.	Consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup	West J Emerg Med. 2012 Feb;13(1):26-34	US
Zhang M.	Major depressive disorder treatment guidelines in China	J Clin Psychiatry 2010; 71[suppl E1]:e06	China
Terzano MG	Insomnia in general practice : a consensus report produced by sleep specialists and primary-care physicians in ccc	Clin Drug Investig. 2005;25(12):745-64	Italy
Pinto Jr LR	The Brazilian Sleep Association	Arq Neuropsiquiatr 2010;68(4):666-675	Brazil
Watanabe N	Systematic review	BMC Psychiatry. 2007 May 14;7:18	

미국정신의학회(APA; American Psychiatric Association)는 1991년 정신과 질환별 임상가이드라인을 개발하기 시작하여 정신과 전문의들에게 임상 의사결정과 환자 진료 전략을 돕기 위해 체계적인 방법으로 근거중심의 표준화된 가이드라인을 제시하고 있었고 이 밖에 조사된 기관은 영국의 정신약물학회(BAP; British Association for Psychopharmacology)와 세계생물정신의학회(WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry) 등을 포함하였다.

지침들의 권고사항을 요약해 보면, 우울증치료에서 벤조다이아제핀 약제 사용에서는 매우 제한적인 역할을 하고 있으며, 우울증과 동반하여 불안증, 수면장애를 동반한 경우 보조치료제로서 사용할 수 있으나 대부분 단기사용을 권고하고 있었다. 불안증의 경우 초기 1차 치료약제와 장기치료 약제로는 권고하지 않으며, 심각한 불안 및 행동장애의 증상이 있는 경우 항불안제와 함께 2-4주 동안 저용량 보조요법으로 처방이 가능하나, 약물의존형 환자에서는 처방을 피하고 단기처방을 권고하고 있다.

또한, 공황장애 환자에 대하여 안전성 측면에서 단독요법 또는 1차 치료제로서 권고되지는 않으며, 노인에서의 장기작용제제의 처방은 가능한 피해야 한다. 불면증 환자에서는 비약물학적 용법에 반응하지 않는 환자의 경우, 약물요법으로 벤조다이아제핀 제제와 벤조다이아제핀 유사약물(Z-drug)이 사용되나, 약제의 효과 및 이상반응 등에 대한 강력한 근거들이 불충분한 상황으로 환자 선호도와 비용에 따라 수면제를 선정하도록 권고하고 있다. 치매환자에서의 벤조다이아제핀의 사용은 임상적으로 유의한 동요가 있는 응급상황에서 고

려될 수 있으나, 인지장애의 악화, 섬망, 낙상의 증가, 호흡장애의 악화 등으로 권고되지는 않는다.

우리나라의 경우에는 대한불안의학회의 지원으로 개발된 한국형 범불안장애 약물치료 알고리즘 2009(III)(한국형 범불안장애 약물치료 알고리즘 2009 연구단에서 우울 장애가 공존하는 범불안장애의 치료에서 전문가들과 합의를 이룬 1차 선택 약물은 venlafaxine XR, escitalopram, fluoxetine, paroxetine CR, sertraline, mirtazapine으로 처방하되, 상위 2차약제로 속효성 벤조다이아제핀 약제가 포함되는데 milacipran, fluvoxamine, alprazolam를 선정하였고, 하위 2차는 amitriptyline, imipramine, buspirone, bromazepam, clonazepam, diazepam, lorazepam, bupropion, clobazam로 장기작용 벤조다이아제핀 약제가 포함되었다. 또한, 다른 불안장애가 공존질환일 경우에는 venlafaxine XR, escitalopram, paroxetine CR, sertraline alprazolam, clonazepam를 1차 선택약물에 속효성 및 장기작용제제 벤조다이아제핀 약제가 포함되는 것으로 합의하였다. 또한, 국내 전문가들은 물질 의존이 동반된 범불안장애에 있어서는 약물의존성이 있는 벤조다이아제핀계 약물 처방은 피하고 venlafaxine XR, escitalopram, paroxetine CR, sertraline 등 불안에 효과적 이면서 의존성이 없는 항우울제에 처방에 대해 합의를 보았다.

또한, 한국형 공황장애 약물치료 지침서 'Korean Medication Algorithm Project for Panic Disorder 2008'가 발표되어 치료 불응성 공황장애 및 공존질환이 동반된 공황장애의 치료전략을 제시한 논문(서호석, 2009)에서는 치료 불응성 공황장애 환자에게 고효능 벤조다이아제핀계 약제를 초기 단계에서부터 다른 약물과 병합 사용하는 것에 대해 1차 선택으로 합의되었고, 여러 항우울제에 대한 반응이 없을 경우 즉, 1~3단계에서 효과가 없으면 효능이 높은 벤조다이아제핀계 약제를 고용량으로 사용하도록 상위 2차 약물로 선정되었다. 또한, 공존질환이 동반될 경우의 공황장애는 SNRI가 1차 치료약제로 선택될 수 있고, 항불안제에 alprazolam과 clonazepam이 1차 선택 치료약물로 선정되었는데, 치료 불응성 치료전략에서와 마찬가지로 국내 전문가들은 벤조다이아제핀계 약제의 처방에 합의를 보았다.

표 3 벤조다이아제핀 계열 약물의 질환별 지침을 개발한 해외 기관

세계 주요 기관	해당 기관 웹사이트
APA (American Psychiatric Association)	http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx
BAP British Association for Psychopharmacology	http://www.bap.org.uk/docsbycategory.php?docCatID=2
CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	http://www.canmat.org/guides.php
Expert Consensus Guidelines	http://psychguides.ls.net/archives/sites/psychguides.com/files/docs
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)	http://guidance.nice.org.uk/CG/Published
TMAP (Texas Medication Algorithm Project)	http://www.pbhsolutions.org/pubdocs/upload/documents/TMAP%20Depression%202010.pdf
BC GPAC (Province of British Columbia Ministry of Health Service)	http://www.bcguidelines.ca/submenu_mental.html
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006)	http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html
WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry)	http://www.wfsbp.org/treatment-guidelines.html
Singapore Clinical Practice Guidelines (MOH Clinical Practice Guidelines)	http://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/HPP/Doctors/cpg_medical/current/2008/CPG_Prescribing%20of%20Benzodiazepines_Booklet.pdf

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 4 벤조다이아제핀계 약물 처방 관련 문헌과 다양한 기관들의 지침 내용 요약

질환	지침발행기관	대상	벤조다이아제핀(BZD) 처방지침 관련 내용
1. 기분 및 행동 장애	American Psychiatric Association(APA), (Work Group on Panic Disorder; Murray B. Stein, et al, 2009)	성인	불안 및 행동장애 환자 에는 약제 의존성과 부작용으로 인해 초기 1차 치료약제와 장기치료 약제로 BZD계 약제를 권고하지 않으며, 심각한 불안 및 행동장애의 증상이 있는 경우 보조요법으로서 항우울제와 함께 병용하여 처방 가능하나, 약제의존성과 부작용으로 인해 단기 사용을 권고함
	British Association for Pasychopharmacology (BAP)	성인	심각한 불안 및 행동장애의 증상이 있는 경우 항우울제와 함께 병용하여 처방이 가능하나, 약제 의존성과 부작용으로 인해 단기 사용을 권고함
	National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE)	성인	우울증 환자 에서 특별한 항우울 효과가 없으므로 단독 사용보다는 항우울제와 함께 병용하여 처방이 가능하나, 약제 의존성과 부작용으로 인해 단기 사용을 권고하고 있음
	Texas Medication Algorithm Project(TMAP)	성인	우울증 환자 의 불면증 보조치료제로 선택 가능하나 가급적 용량 줄여나가면서 수주일이내에서 처방 중단해야하며 예시약제로 로라제팜(Lorazepam) 0.5-2.0mg/daily 처방이 가능함을 제시 불안증 환자 에서 심한 불안감과 초조 증상이 심할 경우, 보조치료제로 선택적으로 사용 가능하며, 4-6시간 간격으로 처방이 가능하며, 예시약제로 로라제팜(Lorazepam) 0.5-2.0mg/daily 가능함을 제시
	World Federation of Societies of Biological Psychiatry(WFSBP)	아동, 청소년	불안 및 강박장애 에서 BZD(Alprazolam)의 효능에 대한 근거 부족
		성인	우울증 의 초기 처방단계에서 항우울증 효과가 나타나기 1주 이내에서는 항우울증 약제와 병용이 가능함. 전신불안장애 환자에서 다이아제팜(Diazepam) 5.0-15.0mg/daily, 로라제팜(Lorazepam) 2.0-8.0mg/daily 처방과 사회적 불안장애환자에서는 클로나제팜(Clonazepam) 1.5-8.0mg/daily 사용을 권고함

질환	지침발행기관	대상	벤조다이아제핀(BZD) 처방지침 관련 내용
2. 공황장애	Canadian Coalition for Seniors' Mental Health (Conn DK, Gibson M. et al. 2010)	노인	우울증 환자 에서 심각한 행동증상이 있는 경우 1차 약물치료로 비정형성 항정신병증치료제 또는 항우울제를 사용해야 함. 심각한 행동증상이 있는 경우 약물학적 치료로 carbamazepine 또는 단기 또는 중기 BZD 사용을 포함할 수 있음. 약물학적 치료의 잠재적인 위험과 이익을 고려하여 치료할 것.
	Singapore Clinical Practice Guidelines (MOH Clinical Practice Guidelines)	성인	우울증 에서 불안 혹은 수면장애가 있는 경우, 초기치료단계에서 4주 이내 처방 가능하나 단독요법 처방은 안 됨. 불안증의 경우, 항불안제와 함께 2-4주 동안 저용량 보조요법으로 처방 가능하나, 약물의존형 환자에서는 처방을 피하고 공황장애와 우울증이 동반된 경우에도 단독요법치료로는 적합하지 않다고 권고함
	Major depressive disorder treatment guidelines in China(Zhang M et al.,2010)		우울증 치료 BZD계 약제 처방이 제시되지 않았음. 불안 초조 우울증에서 보조치료제로서 단기요법 처방만을 권고하고 있음. 정신과의사들에게 BZD계 약제의 정기적 처방과 장기처방에 대해 주의할 것을 언급하고 있음
	American Psychiatric Association (Stein, Goin et al., 2009)	성인	공황장애 에 대한 효능과 빠른 증상완화들이 보고되고는 있지만, 안전성 측면에서 단독요법 혹은 1차 치료약제로 권고되지는 않으며, 진정, 피로, 운동장애, 기억력 감퇴, 허약감 등의 부작용을 가져올 수 있으므로 잠재적인 부작용을 고려하여 환자상태에 따라 보조 치료 약제로서의 처방이 가능하며, 일반적인 하루 치료용량은 알프라졸람(Alprazolam) 2.0-4.0mg, 클로나제팜(Clonazepam) 1.0-2.0mg, 로라제팜(Lorazepam) 4.0-8.0mg로 권고함.
		노인	공황장애 에서 가능한 처방을 피해야 하며, 장기 작용하는 BZD 및 장기간의 BZD의 사용은 고령자에서 문제를 일으킬 수 있음. 낙상과 골절의 부작용이 발생할 수 있음.
	World Federation of Societies of Biological Psychiatry(WFSBP)	성인	공황장애 에서 Tricyclic antidepressants (TCAs; Clomipramine, Imipramine), selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs)에 1차 치료약제에 불응성이 있고 과거력에 BZD계에 의존성이 없으면 알프라졸람(Alprazolam) 1.5-8.0mg/daily, 클로나제팜(Clonazepam)1.0-4.0mg/daily, 다이아제팜(Diazepam) 5.0-20.0mg/daily, 로라제팜(Lorazepam) 2.0-8.0mg/daily으로 처방 가능함

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

질환	지침발행기관	대상	벤조다이아제핀(BZD) 처방지침 관련 내용
	Texas Medication Algorithm Project(TMAP)	성인	공황장애 에서 보조치료제로 선택적으로 사용 가능하며, 하루종일 4-6시간 간격으로 처방 필요 로라제팜(Lorazepam) 0.5-2.0mg/daily 처방 가능함
	British Association for Psychopharmacology (BAP)	성인	불면증 치료를 위해 Z-drugs과 속효성 BZD 약제는 효과적일 수 있으며, 안정성면에서 반감기가 줄어드는 시점에서는 중대이상반응은 거의 없어 1차치료약제로 선택할 수 있으나, 의존성이 나타날 수 있어 2-3주 이내 단기 사용으로 제한할 것을 권고하고 있음
	Texas Medication Algorithm Project(TMAP)	성인	불면증 의 증상 완화를 위한 보조치료제로 선택 사용 가능하나 가급적 용량 줄여나가면서 수주 이내에 처방을 중단해야하며 로라제팜(Lorazepam) 0.5-2.0mg/daily 처방 가능함
	National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE)	성인	Z-drugs(zolpidem, zopiclone)과 속효성 BZD 약제의 효과 및 이상반응 등에 대한 강력한 근거들이 불충분한 상황으로 환자 선호도와 비용에 따라 수면제를 선정하도록 권고하고 있음
3. 수면장애	Singapore Clinical Practice Guidelines (MOH Clinical Practice Guidelines)	아동, 청소년	약제사용 효과와 안전성에 대한 자료가 불충분하여 1차 약제선택은 피하도록 권고하고 있음
		성인	4주 이내 단기사용을 권고하며 약제 의존성과 부작용을 최소화 하는 범위에서 사용 권고 만성불면증의 경우, 비약제 치료를 권고하고 있으며, 장기사용의 효능 근거가 명확하지 않음
	American Medical Directors Association(American Medical Directors Association, 2006)	노인	BZD계 약제의 장기간 사용으로 인한 약제 의존성과 노인에서의 일반적인 유해한 부작용 보고가 많아 장기간 사용을 금기함
	National Institute of Health (National Institute of Health, 2005)	노인	만성불면증을 가진 고령자에서 부작용으로 낮 시간의 진정, 인지기능의 장애, 불면증의 재발, 의존성, 운동장애 (motor incoordination) 고령자에서 부작용이 심하게 나타남.
	Clinical Evidence, 2007 (Montgomery and Lilly, 2007)	노인	만성불면증이 있는 고령자에서 효과가 있으나, 낙상, 고관절골절, 인지기능의 장애, 자동차사고등의 부작용이 있음. 1개월 이상 BZD 사용에 따르는 임상적 이익과 부작용에 관한 증거는 거의 없음.

질환	지침발행기관	대상	벤조다이아제핀(BZD) 처방지침 관련 내용
4. 치매	Terzano MG et al.(2006) Insomnia in general practice : a consensus report produced by sleep specialists and primary-care physicians in Italy	성인	BZD계 약제는 불면증에 효과적이지만, 비BZD계 약제에 비해 부작용 위험성으로 선택적으로 사용되어지며, 장·단기 기억장애 및 인지장애와 약제 의존성, 낙상 및 골절 위험 증가 및 호흡기전 등의 부작용으로 정신과 전문의가 처방하도록 권고하고 있음.
	The Brazilian Sleep Association (Pinto Jr LR et al.,2010)	성인	BZD계 약제가 불면증 치료로 선택적으로 사용가능하나 약제 중단 시 불면증 증상이 다시 재발할 수 있음. BZD계 약제 처방은 수면, 진정 작용, 자기 관리의 억제, 폭포, 혼란, 기억 상실, 호흡환기 장애의 등으로 사망률을 높일 수 있으므로 주의해야 하며, 약물 중독과 알코올 중독환자에게는 처방을 금기하고, 노인환자, 신장·간·폐 기능 장애가 있는 환자 및 정신과적 문제가 있는 환자 처방에 대해 자제할 것을 권고하고 있음. 또한, 수면 중에 호흡 환기 장애가 유발되거나 산모에 대한 처방 등의 신속한 판단이 요구되는 상황들에 대해 지침이 확보되지 않음
	Watanabe N et al.(2007) Systematic review	성인	불면증 치료에서 BZD계 약제 처방과 임상심리치료와 병행할 경우 사회적 활동이 개선되고 공황장애의 빈도가 줄어 들 수 있음
	BC GPAC (Province of British Columbia Ministry of Health Service, 2007)	노인	치매에서의 행동 정신장애가 있는 경우, 약물치료로서 BZD은 정신혼동과 낙상의 위험 때문에 사용이 권장되지 않음.
	SCIE-NICE (National Collaborating Centre for Mental Health, 2007)	노인	임상적으로 유의한 동요가 있는 치매환자에게 항정신병용약 및 벤조다이아제핀의 주사의 응급사용이 고려될 수 있으나, 유용성이 위험성을 상회하는 경우에 사용할 수 있음. 사용시 심장호흡기계 부작용을 고려하여 투여하며, 용량조절 할 필요가 있음.
	SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006)	노인	불안증상을 포함한 치매의 증상의 치료에 BZD의 유용성을 조사한 무작위 비교임상 또는 체계적 문헌고찰은 없음.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

질환	지침발행기관	대상	벤조다이아제핀(BZD) 처방지침 관련 내용
	American Psychiatric Association (Rabins, Blacker et al., 2007)	노인	BZD 사용에 의한 이익을 보여주는 자료는 많지 않으나, 현저한 불안증상, 정신혼동, 발치 또는 의학적 검사의 진정작용을 위하여 사용할 수 있음. BZD의 부작용은 진정, 인지장애의 악화, 섬망, 낙상의 증가, 호흡장애의 악화등이 있음. Diazepam 또는 clonazepam과 같은 장기작용제제에 비하여 활성대사체가 없는 lorazepam 과 oxazepam 같은 단기작용제제가 선호됨.
5. 기타	Consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup	응급환자	다양한 응급상황에서 급성 초조불안장애 환자 를 치료할 경우, BZD계 약제 사용을 고려해 볼 수 있음. BZD계 약제는 급성 초조불안 증상에 대해 일시적 증상완화 목적으로 초기 1차 치료약제로 사용할 수 있으며, 효과가 빠르게 나타나 환자를 진정시킬 수는 있으나, Agitation을 유발하는 근본적인 질환 치료는 할 수 없다고 언급하고 있다.

BZD = Benzodiazepine, **BC-GPAC** = British Columbia Guidelines and Protocols Advisory Committee, **SCIE** = Social Care Institute for Excellence, **NICE** = National Institute for Health and Clinical Excellence, **SIGN** = Scottish Intercollegiate Guidelines Network

3.2.2.3. 차량사고

선택문헌 382편 중 차량사고 관련 문헌은 28편이었다. 차량사고 관련 문헌 28편에 대한 고찰 결과 본 연구에 적용할 수 있는 논문 6편이 선택되었으며 논문의 결과는 아래와 같다.

Dassanayake(2011)는 항정신성 약물 (benzodiazepines, non-benzodiazepine hypnotics, antidepressants and opioids) 사용 관련한 교통사고 위험과 운전 수행력을 조사하기 위하여 1966년 1월~2010년 1월 PubMed와 EMBASE 에서 영어로 작성된 논문을 확인하였다.

제시된 결과는 벤조다이아제핀 사용 후 교통사고 위험은 60-80% 증가하였으며, 'accident responsibility'는 40% 증가하는 것으로 나타났다.

벤조다이아제핀과 알코올 동시에 복용하였을 경우는 사고 위험이 7.7배 높아진다는 결과를 제시하고 있었다.

벤조다이아제핀 사용은 사고 발생에 대한 운전자의 책임과 교통 사고 위험을 증가시키는 데 있어 유의한 관련성이 있음을 보여주고 있으며, 사고 위험은 알코올 병용 섭취에 의해 뚜렷하게 증가하는 것으로 나타났다.

Hebert(2007)는 노년층에서의 차량사고위험에 있어 벤조다이아제핀(long half-life) 사용의 상반된 결과를 두 편의 논문에서 확인하였다. case-control 연구에서는 벤조다이아제핀(장기작용제제) 사용 후 차량 사고 상해율이 증가됨을 제시하였으나 case-crossover 연구에서는 어떠한 관련성도 확인 할 수 없었다. 이전 결과와의 불일치는 연구설계와 분석의 차이점으로 설명될 수 있다고 밝히고 있다.

Hou(2011)의 연구 목적은 입원이 필요한 차량사고와 항정신성 약물간의 관련성을 확인하기 위함이었다. 환자군(254명), 대조군(254명)에서 차량사고로 인한 입원위험을 고려한 분석결과는 벤조다이아제핀 복용군 OR 3.41(95%CI 1.76-6.70), alcohol 섭취군 OR 3.50(95%CI 1.81-6.85), 벤조다이아제핀-알코올 동시 복용군 OR 5.12(95%CI 1.77-15.91)로 유의한 관련성을 보여주었다. 자동차 운전자들의 약물 사용은 입원이 필요한 차량사고 위험을 증가시키는 것으로 확인되었다.

Rapoport(2009)는 벤조다이아제핀 사용 관련 운전장애에 대한 역학적 근거를 조사하였다. case-control 6편의 OR 1.61(95%CI 1.21-2.13), cohort 3편의 OR은 1.60(95%CI 1.29-1.97)으로 차량사고와 벤조다이아제핀 사용 관련하여 벤조다이아제핀 사용자는 비사용자에 비해 차량사고의 위험성을 유의하게 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

Smink(2010)는 벤조다이아제핀 사용과 교통사고(culpability, injury, accident

severity 포함)의 관련성을 조사하기 위해 역학연구에 대해 체계적 문헌고찰을 수행한 연구이다. 벤조다이아제핀에의 노출은 사고 위험 증가와 관련있다는 근거가 쌓이고 있으며, 벤조다이아제핀(장기작용제제)의 사용량 증가는 차량사고 위험을 높일 수 있는 것으로 문헌에서 제시하고 있는 것으로 나타났다.

Verster(2006)는 벤조다이아제핀 포함 Z-drug을 복용하는 외래 환자 대다수에서 약물 복용일에 자동차 사고를 일으키는 경우가 있어 약물의 안전성을 결정하기 위한 메타분석을 시행하였다. 연구진은 벤조다이아제핀과 Zopiclone의 복용 시간이 야간이었을 경우 오전에 자동차를 운전하는 것은 안전하지 않음을 밝히고 있다.

표 5 벤조다이아제핀 관련 차량사고 논문 요약

저자	발표 학회지	국가	연구배경 및 목적	연구 디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD) 관련 결과
Dassanayake T	Drug Saf. 2011 Feb 1;34(2):12 5-56	Australia	항정신성약품 사용 관련 교통사고 위험과 운전 수행력 조사 위험	체계적 문헌고찰	13 case-control and 8 cohort studies	NA	Case-control studies: pooled odds ratio 1.59(95% CI 1.10-2.31) cohort studies: pooled incidence rate ratio 1.81(95% CI 1.35- 2.43) BZD 사용 후 교통사고 위험 60-80% 증가
Hebert C	Pharmac oepidemi ol Drug Saf. 2007 Aug;16(8): 845-9	Canada	BZD 사용 관련한 노년층에서의 차량사고 위험 조사	환자- 대조군 연구 & 환자 교차연구	자동차 사고 상해자	5579	Case control study : long acting BZD OR=1.57 (95%CI 1.18-1.96) Case cross over study : long acting BZD OR=0.99 (95%CI 0.81-1.21) Long acting BZD (infrequent users=> 1-4 prescriptions in year prior to index date OR=1.57 (95%CI 1.05-2.33) BZD 관련 차량사고에 대해 연구설계에 따른 불일치 나타남
Hou CC	Prev Sci. 2012 Feb;13(1): 36-42	Taiwan	입원 필요한 차량사고와 항정신성 약품간의 관련성 확인위험	환자- 대조군연 구	입원이 필요한 자동차 사고 환자	245	BZD 복용군에서의 입원 필요한 차량사고 OR 3.41(95%CI 1.76-6.70) alcohol 섭취군에서의 입원 필요한 차량사고 OR 3.50(95%CI 1.81-6.85) BZD-alcohol 동시 복용군에서의 입원 필요한 차량사고 OR 5.12 (95%CI 1.77-15.91) 자동차 운전자들의 약물 사용은 입원이 필요한 차량사고 위험을 증가시키는 것으로 확인됨

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

저자	발표 학회지	국가	연구배경 및 목적	연구 디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD) 관련 결과
Rapoport MJ	J Clin Psychiatr y. 2009 May;70(5) :663-73	Canada	BZD 사용 관련 driving impairment에 대한 역학적 근거 조사	메타분석	6편 환자-대조군연구 3편 코호트연구 2편 Case-control culpability study 9편 simulator study 7편 on-road study		case-control studies: pooled odds ratio 1.61(95% CI 1.21-2.13) cohort studies: pooled incidence rate ratio 1.60(95% CI 1.29- 1.97) BZD 사용자가 비사용자에 비해 차량사고 위험성 유의하게 증가시키는 것으로 밝혀짐
Smink BE	CNS Drugs. 2010 Aug;24(8): 639-53	Netherlands	BZD 사용과 교통사고(culpability, injury, accident severity 포함)의 관련성 조사	체계적 문헌고찰	66편 연구		BZD 사용과 교통사고 유형별 관련성 accident risk 54%, culpability 20%, injury or accident severity 24%, impairment or mortality 12% BZD의 사용량 증가는 차량사고 위험을 높일 수 있는 것으로 문헌에서 제시하고 있었음
Verster JC	Curr Drug Saf. 2006 Jan;1(1):6 3-71.	Netherlands	BZD 포함 Z-drug 복용하는 외래 환자 대다수에서 약물 복용일에 자동차 사고 일으키는 경우가 있어 약물의 안전성을 결정하기 위함	메타분석	10편	207	Driving test : zopiclone 7.5 mg (ES=1.51, CI=0.85 to 2.17), zolpidem 10 mg (ES=0.66, CI=0.13 to 1.19) zolpidem 20 mg (ES=1.16, CI=0.60 to 1.72). Zaleplon (10 and 20 mg) did not affect driving performance BZD와 Zopiclone의 복용 시간이 야간이었을 경우 오전에 자동차를 운전하는 것은 안전하지 않음을 밝힘

3.2.2.4. 인지기능장애

문헌검색을 통하여 선정된 선택문헌은 총 148편이었으며, 인지기능장애와 관련된 문헌은 41편이었고 문헌고찰의 결과를 확인하여 본 연구에 적용할 수 있는 논문은 12편이었다. 최종 선정된 12편 논문 중에 7편은 체계적 문헌고찰이었고 2편 (Pandharipande, 2006; Pisani, 2009)은 코호트기반 연구, 1편은 임상시험연구이었으며, 병원데이터베이스를 활용한 NIS 자료 기반 분석연구 1편과 대만의 National Health Insurance Research database 기반으로 치매 환자-대조군 연구 1편이 포함되었다. 소수의 논문에서는 아직 노인환자에서 벤조디아제핀의 복용과 섬망발생과 같은 인지기능의 위험의 증거가 분명하지 않아서 더 많은 연구의 필요성을 진술하고 있으나, 대부분이 논문이 노인환자에서 벤조디아제핀의 복용과 섬망발생과 같은 인지기능의 위험이 있을 수 있음을 언급하고 있다. 특히 지속성제제의 경우 그 위험성이 더 높을 수 있다고 언급되어 있다. 실제로 노인환자에서 속효성 벤조디아제핀계열 약물은 섬망치료를 위해 2차 약물치료 약제로 처방되는 경우도 많기 때문에 벤조디아제핀 장기 치료 시에는 환자에게 인지기능 저하에 대한 잠재적 부작용들을 알려 주어야 하고 잠재적인 부작용들에 대해 약물이 갖는 장점들을 고려한 처방이 필요하다. 논문별 구체적 내용은 아래와 같다.

노인환자에서 병원 약물로 유발된 섬망을 확인하고 약물 관리를 위해 연구한 Catic (2011)의 종설논문에서는 속효성 벤조디아제핀계열 약물은 섬망을 위해 2차 약물치료 약제로 일반적으로 처방되고 있으나, 대부분의 노인의학전문의를 속효성 벤조디아제핀 (e.g. Lorazepam)은 진정, 알코올 금단증상, 파킨슨병 혹은 신경마비성악성증후군 (Neuroleptic malignant syndrome)을 가진 노인환자 처방으로 제한하는데 동의하고 있다고 2010년 Arch Intern Med에 게재된 논문(Dorsey, 2010)을 근거로 제시하고 있었다. 이 논문은 벤조디아제핀계 약제사용과 섬망과의 관련성을 보고한 세 편의 논문(Marcantonio, 1994; Foy, 1995; Pisani, 2009)에 대해 문헌고찰을 진행하였다. Marcantonio(1994)는 전향적 코호트 연구를 기반으로 nested case-control 연구를 진행하여 50세 이상의 입원 환자에서 섬망 발생과 벤조디아제핀 약물 사용과의 관련성을 평가하였으며, 수술이후에 벤조디아제핀 약물 사용인 경우에는 섬망발생과 통계적으로 유의한 관련성이 있었고 속효성 벤조디아제핀보다는 지속성 벤조디아제핀이 섬망 발생과의 더 강한 관련성을 보였다. Foy(1995)의 연구에서는 인지기능이 명확한 59-88세까지의 입원환자를 대상으로 전향적 코호트 연구를 진행한 결과, 벤조디아제핀 약제인 다이아제팜(diazepam)을 하루 5mg 이상 복용량을 유지한 환자는 벤조디아제핀 약제를 복용하지 않는 환자와 비교 시 인지장애의 위험성이 더 높았다. Pisani

(2009)의 연구에서는 전향적 코호트 연구로 ICU에 입원한 60세 이상의 고령자에서 섬망 기간과 벤조다이아제핀 약제 사용과의 관련성이 있음을 보고하였고, 기도삽관의 영향과 약제사용과의 효과를 분리하여 설명하기에는 제한점을 제시하였으며, 향후 기도삽관의 상태와 기간 등을 고려하여 벤조다이아제핀 복용여부에 따른 섬망 지속 기간을 비교하도록 제안하고 있었다.

Clegg(2010)의 장기요양환자 혹은 입원환자에서 약제와 섬망과의 관련성을 평가한 종합논문에서는 무작위 임상시험(3편), 전향적 코호트연구(10편), 환자-대조군 연구(1편)를 포함한 총14편의 연구($n=4652$, 평균연령 55~89세)중에서 7편의 논문에서 벤조다이아제핀 약제가 포함되었으나, 연구 대상자와 연구 방법 상 연구들 간의 이질성으로 메타분석을 진행하지는 않았으며, 벤조다이아제핀 약물과 섬망 발생 위험을 높이는데 관련되어 있다고 결론을 짓고 있었다.

입원환자에서 섬망 발생의 위험요인으로 정신활성약물이 보고되어 Gaudreau(2005)는 섬망의 병인론적 관점에서 정신활성 약물들에 대한 근거들을 검토하고 입원환자에서 정신활성약물과 섬망과의 관련성 보여 준 연구들의 방법론 상의 잠재적 제한점들을 분석하고자 체계적 문헌고찰을 진행하였다. 타당도가 검증된 진단도구를 사용하거나 임상적 진단 혹은 정신과적 사정을 통해 섬망으로 진단받은 입원 환자를 대상으로 약제 비교가 가능한 22편의 논문을 최종 선정하여 고찰하였으며, 이 논문 중에서 벤조다이아제핀 약제 사용과 섬망과의 관련성을 확인할 수 있는 문헌은 11편이었다. 이 문헌 중 관련성에 유의한 결과를 보인 문헌은 4편에 불과하였는데 Dubois(2001), Litaker(2001), Schor(1992) 세 연구에서는 다른 변수들을 보정하지 않은 Crude 오즈비에 대한 유의한 결과만을 제시하였고 또 다른 한 편의 Marcantonio(1994)의 연구에서는 벤조다이아제핀 복용과 섬망 위험에 대한 오즈비는 3.0(95% CI:1.3-6.8)이었으며, 약제타입을 분류하여 오즈비를 확인한 결과, 속효성 벤조다이아제핀은 2.6(95% CI:1.1-6.5)이고 지속성 벤조다이아제핀은 5.4(95% CI:1.0-29.2)로 나타났다. 따라서, 정신과약제와 섬망 발생과의 관련성에 대해 현재는 역학적 근거가 부족하고 게재되거나 보고된 연구들이 방법론적으로 한계가 있어 향후 추가 연구가 이루어져야 한다고 제시하고 있었다.

1998년에서 2005년 동안 National Inpatient Sample (NIS)로 미국의 입원환자에서 약물로 인한 섬망 환자에 대해 분석한 Robert(2010)는 비정신과 성인 입원 환자에서 섬망 비율이 0.54%를 차지하였으며, 약물로 인한 섬망이 매년 통계적으로 유의하게 증가함($p<0.0001$)을 보고하였다. 또한, 약물로 인한 섬망환자($n=53,732$) 중에서 약제 이상반응 코드에 포함되는 비율은 67.7%이었으며, 약물로 인한 이상반응으로서 섬망의 빈도가 높은 약제는 Opioids, 벤조다이아제핀 혹은 다른 진정제들이었다. 벤조다이

아제핀 혹은 진정제로 인해 유발된 섬망 환자의 입원은 약물 이상반응 환자 중에 15.2%의 비율을 차지하였다. Pratik(2006)의 연구에서는 인공호흡기를 사용하는 198명의 중환자실의 환자에서 진정-진통제를 투약 후 24시간 이내 섬망을 유발하는 독립적인 위험요인에 대해 확인하였는데 Markcov regression 모델을 통해 11가지 임상변수들을 보정한 결과 매일 lorazepam을 투여할 경우, 섬망 발생의 위험을 20%(95% CI 1.1-1.4)를 높이며, lorazepam의 투여용량을 20mg까지 높일 수록 섬망 발생 위험 확률도 용량에 비례해서 높아지며, 65세 이후 노인에게 투여할 경우는 연령이 한 살씩 증가할수록 섬망 발생위험확률은 급격하게 올라간다고 제시하였다.

Pisani(2009)는 중환자실의 노인 입원환자에서 유병율이 높은 섬망은 이상반응과 관련이 있으며, 약물 사용으로 인한 섬망은 수정가능한 위험요인으로서 확인할 필요가 있어 노인 환자에서 벤조다이아제핀, opioid의 약제 사용과 ICU 섬망기간에 미치는 영향을 밝히기 위해 60세이상 304명의 입원환자를 대상으로 전향적 코호트 연구를 진행하였다. 연구대상자의 79%에서 섬망증상이 있었고 ICU 섬망의 평균기간은 3일이었고 벤조다이아제핀 혹은 opioid의 약제 사용은 섬망 발생의 상대적 위험도를 1.64배(95%CI:1.27-2.10) 높이고 섬망기간의 증가와 관련이 있는 것으로 나왔다. 섬망기간과 관련된 다른 변수들의 상대위험도는 과거치매여부가 1.19(95%CI:1.07-1.33), haloperidol의 투약이 1.35(95%CI: 1.21-1.50), 질병상태의 중증도가 1.01(95%CI:1.00-1.02)로 결과를 제시하였다. 벤조다이아제핀 혹은 opioid의 약제 사용은 첫 번째 발생하는 섬망의 지속기간과 관련이 있으며, ICU 환자에 대한 임상적 치료에 있어서 벤조다이아제핀, opioid 및 haloperidol의 약물 사용에 대해 신중하게 평가해야 한다고 결론을 내리고 있었다.

Puustinen(2007)는 벤조다이아제핀 혹은 관련 약제들이 노인의 건강과 신체기능 능력과 인지기능과 관련이 있음을 밝히기 위해 65세 이상 164명의 입원환자를 대상으로 임상 연구를 진행하였으며, 연구대상자 중에서 벤조다이아제핀 혹은 관련 약제들의 2-3가지 병용하는 대상자의 비율은 26%(n=20)이었으며, 이 약제들의 장기 사용은 중추신경계에 영향을 주는 약제들의 병용약제수량과 여성에서 관련이 있었고, 이러한 혼란변수들을 통제 한 후에는 벤조다이아제핀 혹은 관련 약제 사용과 인지기능과의 관련성이 없었다. 그러나, 입원초기의 단기 주종의 현기증, 무기력함, 피로감과 입원 초기기간동안의 심한 우울증상 정도와는 벤조다이아제핀 혹은 관련 약제 사용과의 관련이 있었으며, 입원 초기기간동안의 밤수면시간이 짧은 경향은 보행능력 감소와 관련이 있었다. 벤조다이아제핀 혹은 관련 약제를 하나를 사용하는 것보다 병용하거나 한 개이상 장기복용하는 노인 환자는 급성 질환으로의 입원이 일반적이며, 장기 약제 사용은 좋지 않은 건강 상태를 주야로 증상에서 간접적으로

나타나게 되고 잠재적으로 약물의 이상반응을 초래하게 된다고 밝히고 있었다.

Robert(2011)는 GABA receptor에 반응하는 약제의 섬망 위험과 진정 및 수면작용의 기전을 확인하였으며, 2편의 무작위 임상연구에 대해 문헌을 고찰하였다. 벤조다이아제핀 사용은 섬망 발생 및 섬망기간이 늘어나며, 수면장애를 유발한다. 이는 벤조다이아제핀이 GABA 수용체 활동 통해 빠르게 신경전달억제반응을 낮추기 때문이다. 기억력 감퇴 효과 및 섬망 부작용은 두 가지 Dexmedetomidine와 midazolam이 비슷하다고 제시하고 있었다.

Stewart(2005)는 부작용이 거의 없다고 여겨진 벤조다이아제핀이 최근에는 금단증상과 의존성 및 부작용의 위험이 뒤따른다고 알려져 있고 이 중에서 인지장애에 대한 논쟁이 끊이지 않고 있어서 보고된 메타분석들을 peer-review 형식으로 문헌고찰을 진행하였다. 다수의 문헌에서 벤조다이아제핀 약물의 장기 사용은 인지기능장애의 부작용이 있으며, 벤조다이아제핀 약물을 중단 이후에는 환자의 인지기능을 나타내는 도메인들이 회복되었지만, 대조군에 비해 인지기능저하가 남아 있을 수 있다고 언급하였다. 신경학적 영상연구에서 벤조다이아제핀 투여 후 뇌의 변화가 관찰되었으나, 벤조다이아제핀 장기 투여를 받는 치료환자에서는 뇌의 이상병변을 발견할 수 없었다. 임상적은 벤조다이아제핀 장기 치료 시에는 환자에게 인지기능 저하에 대한 잠재적 부작용들을 알려 주어야 하고 잠재적인 부작용들에 대해 약물이 갖는 장점들을 고려하여 처방해야 한다고 언급하고 있다.

입원환자 대상의 벤조다이아제핀 약물 사용에 대해 분석한 논문이 다수를 차지한 반면, Wu(2011)의 논문에서는 벤조다이아제핀 사용 중단이 치매 발생 위험과의 관련성을 확인하기 위하여 일반인구 집단을 기반으로 환자-대조군 연구를 진행하였으며, 지역사회에서 무작위로 선정된 45세 이상의 성인을 대상으로 벤조다이아제핀 약물 복용자와 비복용자로 분류하여 분석하였다. 벤조다이아제핀 약물을 사용하지 않는 사람에 비하여 벤조다이아제핀 약물 지속 복용자의 치매위험에 대한 오즈비는 2.71(95% CI:2.46-2.99)이며, 벤조다이아제핀 약물 중단 기간이 길어질 수록 벤조다이아제핀 약물 지속 사용자에 비해 치매 위험에 대한 오즈비가 감소하는 경향을 보였다. 또한, Helene(2004)은 일반 인구집단 대상으로 진행된 역학 연구들에 대해서 벤조다이아제핀 사용이 인지기능 저하의 위험성을 높이는 것과 관련성이 있는지 6편의 문헌을 고찰하였다. 2편의 연구에서는 벤조다이아제핀 약물사용이 인지기능 감소 위험을 줄여주고, 또 다른 2편의 연구는 벤조다이아제핀 약물 사용과 인지기능 감소와 관계가 없다고 하였으며, 3편의 연구에서는 인지기능 장애와 치매 위험을 높인다고 보고하여 각 연구결과의 일관성이 보이지 않았다. 이러한 연구 결과는 연구 방법론적인 차이와 인지기능에 대한 결과변수와 각 노출변수에 대한 정의의 차이로 나타날 수 있고 추후 약물역학 연구가 필요하다고 제언하였다.

표 6 벤조다이아제핀 관련 인지기능 장애 논문 요약

저자	학회지	국가	연구배경 및 목적	연구디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD)과 연관된 결과
Angela G. Catic	Drugs Aging 2011;28(9):737-748	US	Opioids, BZD, anticholinergics 및 항우울제 등의 특정 약물이 섬망 발생과 관련이 있으며, 모든 약물은 노인에서 섬망을 초래할 수 있어서 치료약물들의 유용성을 이해하고 섬망을 예방하고자 입원환자에서 약물로 인한 섬망을 확인하기 위해	체계적 문헌고찰 1편 환자-대조군 연구 2편 전향적 코호트	- 50세이상 병원입원 환자 - 59-88세사이 명백한 인지장애를 가진 입원 환자 - 60세이상의 ICU입원환자	3편	섬망 발생과 BZD 약물 사용과의 관련성을 평가하였으며, 수술이후에 BZD 약물 사용인 경우에는 섬망발생과 통계적으로 유의한 관련성이 있었고 속효성 BZD보다는 지속성 BZD이 섬망 발생과의 더 강한 관련성을 보임. BZD 약제인 다이아제팜(diazepam)을 하루 5mg 이상 복용량을 유지한 환자는 BZD 약제를 복용하지 않는 환자와 비교 시 인지장애의 위험성이 더 높음. 섬망 기간과 BZD 약제 사용과의 관련성이 있음을 보고하였고, 기도삽관의 영향과 약제사용과의 효과를 분리하여 설명하기에는 제한점을 제시하였으며, 향후 기도삽관의 상태와 기간 등을 고려하여 BZD 복용여부에 따른 섬망 지속 기간을 비교하도록 제안함
Clegg, A.	Ann Intern Med. 2011 June 21; 154(12): JC6-J10	UK	장기치료 환자 혹은 입원환자에서 약제와 섬망과의 관련성이 있는 약제를 확인하고 BZD 약제의 위험성을 확인하기 위해	체계적 문헌고찰 3편 무작위 임상시험 10편 전향적 코호트 1편 Nested Case-control	55-89세 입원환자	14편 (n=4,652)	BZD은 섬망 발생 위험의 증가와 관련성이 있으나, Morphine과 fentanyl를 포함한 Opioid 약제와 다른 약제들의 섬망발생 위험에 대한 근거는 불충분함
	Age and ageing 2011; 40: 23-29	UK	섬망은 일반적인 임상문제 이고 건강 이상반응과 관련이 있음. 많은 약제는 섬망 발생과 관련이 있지만, 섬망 위험환자에서 금기해야 할 약제가 명확하지 않음				BZD 복용으로 인한 섬망 발생 위험의 오즈비는 3.0(95%CI:1.3-6.8)이며, 섬망 위험이 있는 대상자는 BZD의 새롭게 처방하는 것을 피하거나 가능한 약물을 줄이거나 중단해야 함

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

저자	학회지	국가	연구배경 및 목적	연구디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD)과 연관된 결과
Jean David Gaudreau	Psychosomatics 46:4, July-August 2005	CA	정신활성억제제와 섬망과의 관련성 확인 및 근거를 요약하고 입원환자에서 정신활성억제제와 섬망과의 관련성 연구들의 방법론적인 잠재적 제한점들을 파악하고자 함	체계적 문헌고찰 섬망 진단 혹은 섬망 사정을 받은 성인 입원환자로 약제 비교에 대한 데이터가 충분한 전-후향적 연구	18세이상 성인 입원환자로서 중양환자, 중환자실 환자, 수술환자 등 약제 복용자	11편 연구 (n=3,067)	BZD과 섬망과의 관련성을 본 11편 중에서 4편의 연구에서 관련성을 보였음. Dubois(2001), Litaker(2001), Schor(1992) 세 연구에서는 Crude 오즈비가 유의한 결과를 보였으며, Marcantonio(1994)에서는 BZD 복용은 섬망 위험에 대한 오즈비가 3.0(95% CI:1.3-6.8)이고 약제타입에 따라 속효성 BZD은 2.6(95% CI:1.1-6.5)이고 지속성 BZD은 5.4(95% CI:1.0-29.2)로 나타났으나, 정신과약제와 섬망 발생과의 관련성에 대해 현재는 역학적 근거가 부족하고 출판된 연구들의 방법론적 한계 있어 향후 연구에서 다루어져야 함.
Rober D. Sanders	Can J Anesth/J Can Anesth (2011)58:149-156	UK	GABA receptor에 반응하는 약제의 섬망 위험과 진정 및 수면작용에 대한 기전을 확인	체계적 문헌고찰	중환자실 인공호흡기 사용 환자 BZD으로 진정 환자	5편	BZD 사용은 섬망 발생 증가와 기간이 늘어나며, 수면장애를 유발함. BZD는 GABA수용체 활동 통해 빠르게 신경전달억제반응을 낮추고 기억력 감퇴 효과를 나타냄. 섬망효과에 대해 Dexmedetomidine과 midazolam이 비슷하지만, 부작용은 dexmedetomidine이 적음
Samantha A. Stewart	J Clin Psychiatry 2005;66 [suppl 2]:9-13	US	BZD 약제와 인지기능장애와의 관련성 확인	체계적 문헌고찰 메타분석	BZD 약물의 장기사용 환자	13편	다수의 문헌에서 BZD 약물의 장기 사용은 인지기능장애의 부작용이 있으며, BZD 약물을 중단 이후에는 환자의 인지기능을 나타내는 도메인들이 회복되었지만, 대조군에 비해 인지기능저하가 남아 있을 수 있음. BZD 장기 치료 시에는 환자에게 인지기능 저하에 대한 잠재적 부작용들을 알려 주고 잠재적인 부작용들에 대해 약물이 갖는 장점들을 고려하여 처방해야 한다.

저자	학회지	국가	연구배경 및 목적	연구디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD)과 연관된 결과
Helene Verdoux	Psychological Medicien 2005, 35, 307-315	France	BZD 약물의 복용이 인지기능 저하와 치매의 발생의 위험요인인지에 대해 역학적 연구 고찰	체계적 문헌고찰	일반인구	6편	2개 연구는 BZD 사용이 인지기능 감소 위험을 줄여주고, 2개 연구는 BZD 사용과 인지기능 감소와 관계가 없다고 하였으며, 3개 연구는 인지기능 장애와 치매 위험을 높인다고 보고하므로서 각 연구 간의 결과가 일관성이 보이지 않음
Robert Y. Lin	Drugs Aging 2010; 27(1): 51-61	US	NIS database에서 입원환자의 섬망 유병율을 확인하고 약제 이상반응으로 나타나는 섬망과 관련된 위험요인들을 확인	NIS Databases (1998-2005 입원환자)	18세 이상 성인 정신병력 없고 약물-기타의존 성이 없는 약제로 인한 섬망 입원 환자	1,269,185	1998년에서 2008년동안 NIS database에서 비정신과 성인 입원 환자에서 섬망 비율이 0.54%를 차지하였으며, 약제로 인한 섬망이 통계적으로 유의하게 증가하였다($p<0.0001$). 빈도가 가장 높은 이상반응을 보인 약제는 Opioids, BZD 혹은 다른 진정제들이었으며 BZD 혹은 다른 진정제로 인한 섬망 입원은 15.2%를 차지함
Pratik Pandharipande	Anesthesiology 2006; 104:21-6	US	진정 및 진통제 사용과 섬망 발생과 섬망 발생위험을 높이는 독립적인 결정요인 확인	임상 코호트 연구	중환자실 인공 호흡기 사용환자	198	인공호흡기 사용환자의 정기적인 진정-진통제 사용에서 로라제팜을 매일 정기투여하는 것은 섬망 발생의 독립적인 위험요인으로 발생위험을 20%(95% CI 1.1~1.4)를 높이며, 20mg까지 용량을 높일수록 섬망발생 위험확률이 점차적으로 높아지고 65세 이후 노인에게 투여할 경우는 그 위험확률이 급격히 높아짐
Pisani MA, et al.	Crit Care Med 2009 Vol. 37, No.1	US	노인환자에서 BZD 사용과 중환자실 섬망 발생과 지속기간에 미치는 영향 확인	전향적 임상 코호트 연구	60세 이상 중환자실 환자	304	연구대상자의 79%에서 섬망증상이 발생하였고 ICU 섬망의 평균기간은 3일이었다. BZD 혹은 opioid의 약제 사용은 섬망 발생의 상대적 위험도를 1.64배(95%CI:1.27-2.10) 높이고 섬망기간의 증가와 관련이 있는 것으로 나왔다. BZD 혹은 opioid의 약제 사용은 첫 번째 발생하는 섬망 지속기간과 관련이 있음
Juha Puustinen	Drugs Aging 2007; 24(12): 1045-1059	Finland	BZD 또는 유사약제 사용이 노인환자에게서 건강, 활동 및 인지기능에 대한 영향을 확인	비무작위 임상연구	병용요법을 포함, BZD을 처방받은 65세이상 환자	164	BZD 및 유사약제의 장기 사용과 두 가지 이상 병용은 노인입원환자에서 일반적이며, BZD 및 유사약제의 장기 사용한 노인환자에서의 현기증, 수면장애, 피로감, 우울증상의 건강상태를 보이는 것과 관련이 있음

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

저자	학회지	국가	연구배경 및 목적	연구디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD)과 연관된 결과
Wu, Chi-Shin	The American Journal of Geriatric Psychiatry; Feb 2011; 19, 2	Taiwan	BZD 복용 중단이 치매 발생 위험을 줄여주는지 확인하기 위해	일반인구기반의 환자-대조군 연구 (치매환자-정상인, 성, 연령 matching)	NHI Research database에서 무작위로 선정된 45세 이상 성인	25,140 (8,434/16,706)	BZD 약물을 사용하지 않는 사람에 비하여 BZD 약물 지속 복용자의 치매위험에 대한 오즈비는 2.71(95% CI:2.46-2.99)이며, BZD 약물 중단 기간이 길어질 수록 BZD 약물 지속 사용자에 비해 치매 위험에 대한 오즈비가 감소하는 경향을 보임

3.2.2.5. 자살

선택문헌 382편 중 자살 관련 문헌은 21편이었다. 자살관련 문헌 21편에 대한 고찰 결과 본 연구에 적용할 수 있는 논문 7편이 선택되었다. 그 중 3개의 논문은 문헌고찰논문이었다. 마약관련 과량 투여 사망에 대한 원인을 조사한 문헌고찰 논문에서 마약 과량 투여 사망자들에서 대부분 다른 약물이 검출되었고, 약 17%에서 벤조다이아제핀 약물이 함께 검출되었다고 조사되었다. 즉 많은 마약투여 환자들에서 벤조다이아제핀 약물이 동반 사용되며 이는 약물 중독으로 인한 사망 위험을 높일 수 있음을 시사하고 있다. 구체적으로 벤조다이아제핀 사용과 사망과의 관계를 조사하기 위하여 시행된 체계적 문헌고찰 논문에서는 벤조다이아제핀의 과량 투여와 독성으로 인한 사망에 중점을 둔 2개의 논문(Rogers, 2007; Shah, 2001)에 대한 언급이 있었다.

Rogers 등(2007)의 논문에서는 벤조다이아제핀의 과량 투여와 독성으로인한 사망이 연령이 10세 증가할 때 1.7배 증가 (OR=1.7, 95%CI=1.4 to 2.0)한다고 언급하고 있다. Shah 등의 논문에서는 약물중독과 과량투여로 인해서는 15,720명이 사망이 있었고, 그 중 벤조다이아제핀 단독투약으로 인한 사망은 476명(29%)였고, 다른 약물과 병용투여로 인한 사망은 1191명(71%) 이었다. 남성의 젊은 연령 (25-34세에서 높음) 과 여성의 고령자 (65세 이상)에서 높은 것으로 조사되었다. 다른 체계적 문헌고찰 논문(Youssef, 2008)에서는 1958년-2006년 사이에 출판된 논문 중에서 우울증이 있는 환자에서 급성 불안증의 치료에서 진정수면제의 사용과 관련된 근거를 조사하였다. 이 논문에서는 진정수면제가 우울증 환자들에게 자살로 부터 보호해준다는 자료가 있으나, 진정수면제가 약 5% 환자에서는 우울을 유발하고 탈억제(억제를 잃음)작용을 유발한다는 근거를 언급하였다. (case report 와 case series 연구에서 벤조다이아제핀계열 약물 사용자의 5-10%) 특히 미다졸람을 마취목적으로 정맥주사로 사용한 경우 탈억제보고가 많았다고 보고하였다. 그러나 우울증에서 벤조다이아제핀의 사용이 자살을 증가시키는지에 대한 분명한 증거는 없으며, 그 이유로서 벤조다이아제핀 독성을 약화시키는 해독 약물이 있기 때문으로도 생각된다고 언급하고 있다. 추가적으로 자살 충동을 느끼는 우울증환자에게 진정 수면제의 처방은 자살의 위험을 증가시킬 수 있다고 언급하고 있다. 약에 의한 치명적인 독성의 발생을 추정하기 위해서 스웨덴의 3개지역에서 행하여진 연구에서는 1574명의 사망자 중 12명이 약에 의한 독성으로 사망하였고, 고의적, 비고의적 사망자를 포함하고 있다. 이 논문에서는 일반 국민에서 약의 독성에 의한 사망자는 6.5/100,000 (95%CI=2.3-10.7/100,000)이며, 벤조다이아제핀이 이 중 30%를 차지한다고 보고하고 있다(Jonsson, 2009).

치료가 되지 않는 우울증 청소년에서 자살 부작용 발생 (정의 : 12주 이내에 자살생각의 악화, 자살위험, 자살시도로서 정의할 수 있음)을 조사한 논문에서는, 투여보조요법으로서 벤조다이아제핀을 사용한 경우($n=10$)와 아닌 경우($n=324$)을 비교하였을 때, 자살의 부작용은 투여보조요법으로서 벤조다이아제핀을 사용한 경우에서 통계학적으로 유의하게 높았다. (6/10명 (60%) vs. 42/324명 (13.0%), $p<0.001$)(Brent DA, 2009) 이 논문의 저자는 이러한 결과는 기존의 연구에서 연관성을 보이지 않은 경우도 있음으로 조심스럽게 해석되어야 한다고 언급하고 있으며, 이러한 기전으로서, 벤조다이아제핀약물이 위험을 감수하고 외부자극에 억제를 잃은 인지효과와 관련 있을 수 있다고 설명하고 있다. 노인에서 질병과 의약품사용이 자살에 미치는 영향을 조사하기 위해서 지역사회에서 환자 대조군연구를 실시한 논문(Voaklander, 2008)은 노인에서의 자살과 벤조다이아제핀 사용이 관련성이 있음을 조사하였다. 벤조다이아제핀 사용은 다른 요인들을 보정한 후에도 약 4.5배가량 높은 자살에 의한 사망을 나타냈다. 505명의 조현병환자에서의 자살율에 미치는 요인을 조사한 논문에서(Xiang, 2008), 벤조다이아제핀 약물사용은 약 2배 가량 높은 자살시도와 관련이 있었다.

표 7 벤조다이아제핀 관련 자살 논문 요약

저자	발표 학회지	국가	연구배경 및 목적	연구 디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD)과 연관된 결과
Lynn R. Webster	Pain Medicine 2011; 12: S26-S35	USA	마약관련 과량 투여 사망에 대한 원인 규명을 위함	SR	마약 과량 투여 사망자		마약 과량 투여 사망자들에서 대부분 다른 약물들도 검출됨. (알콜, BZD (17%), 항우울제 등)
Fiona Charlson Bpharm	Pharmacoe pidemiolog y and drug safety 2009; 18: 93-103	Australia	BZD 사용과 사망과의 관계를 조사하기 위하여 시행됨	SR	1) Roger 등 : 독성감시시스 템에 보고된 성인 2) Shah등: 약물중독으로 인한 사망자	1) 72,694 2) 15,720	1) Rogers등 [Rogers JJ, Heard K. Does age matter? Comparing case fatality rates for selected poisonings reported to U.S. poison centers. Clin Toxicol (Phila). 2007 Sep;45(6):705-8; 연령의 10세 증가에 따른 보정된 OR=1.7 (95%CI=1.4 to 2.0)] 2) Shah등 [Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. Trends in deaths from drug overdose and poisoning in England and Wales 1993-1998. J Public Health Med. 2001 Sep;23(3):242-6] : 약물중독과 과량투여로 인해서는 15,720명이 사망이 있었고, 그 중 BZD 단독투약으로 인한 사망은 476명(29%)였고, 다른 약물과 병용투여로 인한 사망은 1191명(71%) 이었다. 남성의 젊은 연령 (25-34세에서 높음)과 여성의 고령자 (65세이상)에서 높았음.
Nagy A. Youssef	Annals of Clinical Psychiatry, 20[3]: 157-169, 2008	USA	우울증이 있는 환자에서 급성 불안증의 치료에서 진정수면제의 사용과 관련된 근거를 조사하기 위함.	SR	우울증이 있는 환자		진정수면제가 우울증 환자들에게 자살로 부터 보호해준다는 자료가 있으나, 진정수면제가 약 5% 환자에서는 우울을 유발하고 탈억제(억제를 잃음) 작용을 유발한다는 근거가 있음 (BZD로 인한 탈억제 보고가 많음 (case report 와 case series, BZD사용자의 5-10%) 또한 미다졸람을 마취목적으로 정맥주사로 사용한 경우 탈억제보고가 많음. 그러나 우울증에서 BZD의 사용이 자살을 증가시키는지에 대한 분명한 증거는 없음.(BZD 독성을 약화시키는 해독 약물이 있기 때문으로도 생각됨.) 하지만 자살 충동을 느끼는 우울증환자에게 진정 수면제의 처방은 자살의 위험을 증가시킬 수 있음.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

저자	발표 학회지	국가	연구배경 및 목적	연구 디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD)과 연관된 결과														
David A. Brent	Am J Psychiatry 2009; 166:428-426	USA	첫 12주 동안 치료가 되지 않는 우울증 청소년에서의 자기 피해 부작용에 대한 예측요인을 확인하기 위함.	무작위 디자인	청소년우울증 환자 (12-18세)	334	보조요법으로서 BZD을 사용한 경우(n=10) vs 아닌 경우(n=324) 자살의 부작용은 6/10명 (60%) 42/324명 (13.0%) (Fishers Exact Test, p<0.001) BZD의 사용은 환자의 기본적인 특성을 보정한 후에도, 자살사건의 조기발생과 통계학적으로 유의성있는 관련을 보였다.														
Anna K Jonsson	BMC Clinical Pharmacology 2009, 9:7	Sweden	약에 의한 치명적인 독성의 발생율을 추정하기 위함	Case review	사망자	1,574	1574명의 사망자 중 12명이 약에 의한 독성 사망자 (고의적 비교의적 포함) 의학적 기록 검토 결과 9명이 약에 의한 독성 사망자 (4명: 고의적, 3명:비고의적, 2명 불분명함.) 일반 국민에서 약의 독성에 의한 사망 : 6.5/100,000 (2.3-10.7/100,000) -> BZD가 약 1/3를 차지함.의 독성에 의한 사망을 말함.														
DC Voaklander	JEpidemiol Community Health, 2008 :62:138-146	Canada	노인에서 질병과 의약품사용이 자살에 미치는 영향을 조사하기 위함.령자	환자대조 군	환자(자살자) 및 연령 성별 매치한 대조군	602 vs. 2,999	BZD 사용 : Fully adjusted OR= 4.46 (95%CI=3.25-6.11) <table><tr><th>BZD</th><th>All suicide (n=602) adjusted OR (95%CI)</th><th>Non-poisoning suicides (n=474) adjusted OR (95%CI)</th></tr><tr><td>None</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr><tr><td>1 prescription</td><td>3.30 (2.24-4.86)</td><td>2.82 (1.82-4.35)</td></tr><tr><td>2 prescriptions</td><td>3.44 (1.50-7.92)</td><td>4.47 (1.55-12.92)</td></tr></table>			BZD	All suicide (n=602) adjusted OR (95%CI)	Non-poisoning suicides (n=474) adjusted OR (95%CI)	None	1.0	1.0	1 prescription	3.30 (2.24-4.86)	2.82 (1.82-4.35)	2 prescriptions	3.44 (1.50-7.92)	4.47 (1.55-12.92)
BZD	All suicide (n=602) adjusted OR (95%CI)	Non-poisoning suicides (n=474) adjusted OR (95%CI)																			
None	1.0	1.0																			
1 prescription	3.30 (2.24-4.86)	2.82 (1.82-4.35)																			
2 prescriptions	3.44 (1.50-7.92)	4.47 (1.55-12.92)																			
Yu-Tao Xiang	Journal of Psychiatric Research 42 (2008) 495-502	China	조현병 환자에서의 자살율이 사회 인구학적 요인과 임상적 요인에 따라 다른지 알아보기 위함.	cross-sectional analysis	조현병 환자(18-60세)	505	BZD 사용 : Adjusted OR=1.955 (95%CI=1.242-3.078)														

3.2.2.6. 골절 및 낙상

선택문헌 382편 중 골절 및 낙상 관련 문헌은 12편이었으며 문헌 고찰 결과 본 연구에 적용할 수 있는 8편이 선택되었으며, 결과는 아래와 같다.

Berdot(2009)은 노년층의 potentially inappropriate medication 사용을 확인하기 위한 명백한 기준인 Beers criteria가 있으나 부적절 약물 사용의 역학적 근거가 부족함을 확인하였다. 연구 목적은 노년층에 있어 빈번하게 발생하는 심각한 문제인 낙상 위험과 잠재적 부적절 약물 사용간의 관련성을 밝히기 위함이다. 본 연구는 프랑스에서 multicenter prospective cohort study로 4년간 추적 관찰한 연구이며 65세 이상의 지역사회 노인을 무작위로 선별하였다. 낙상 관련 Data는 baseline에서 측정 후 2년과 4년 시점에 각각 수집되었다. 기저치에서 대상자의 32%와 대상자의 2/3인 29%에서 부적절약물 사용이 보고되었다. 대략적으로, 부적절 약물 사용자들은 낙상의 위험이 증가되었으며 이러한 증가는 장기작용제제 벤조다이아제핀 사용이 주된 원인이라 여겨졌다 (adjusted odds ratio=1.4, 95%CI=1.1-1.8). 3년간의 처방수와 낙상 위험간의 용량 반응 관계가 입증되지 않았기 때문에 long-acting 벤조다이아제핀 사용자에 대한 추가 분석이 필요하지만 노년층 낙상위험 증가와 long-acting 벤조다이아제핀 사용과의 관련성을 확인하였다는데 의의가 있다.

Bulat(2008)은 노년층의 벤조다이아제핀 처방이 불균형적으로 이루어지고 있음을 확인하였다. 노년층의 벤조다이아제핀 사용과 낙상의 메타분석(Leipzig, 1999a)(pooled OR 1.48)에서 통계적 유의성을 확인 할 수 있었으나 short-and long-acting 벤조다이아제핀들 간의 차이는 없었다.

모든 환자들은 벤조다이아제핀이 균형을 잡는데 악영향을 끼친다는 것을 인지하고 벤조다이아제핀 복용을 천천히 줄여나가야 할 것이다. 장기작용 벤조다이아제핀을 복용하는 환자들은 단기작용 벤조다이아제핀을 복용하거나 비벤조다이아제핀으로 교체한다면 낙상 및 고관절골절의 위험성을 줄이는데 효과가 있을 것으로 제언하고 있다.

Chang(2011)은 입원 환자 낙상의 대부분은 다양한 약물과 건강 상태를 가진 노인이며 본 연구는 입원중인 노인에 있어 건강 상태와 약물, 낙상과의 관련성을 확인하기 위함이다. case-control 연구 설계를 사용하였으며 2006년 대학병원에서 낙상으로 Taiwan Patient-Safety Reporting System에 보고된 65세 이상 노인을 선별하였다. 암환자 또는 졸피뎀(zolpidem), 벤조다이아제핀, 나르코틱스(narcotics), 항히스타민(antihistamines)을 복용한 노인 환자에서 입원 기간 동안 낙상이 유의하게 증가하였다.

노인 암환자에서 낙상 예방을 위한 전략은 졸피뎀(zolpidem), 벤조다이아제핀, 나르코틱스(narcotics), 항히스타민(antihistamines) 사용을 최소화 해야 하는 것이라고 결론짓고 있다.

Glass(2005)은 노인 불면증에 단기간동안 진정 수면제 사용의 위험(부작용과 오전 이후 정신 역동 부족)과 잠재적 이득(수면양상에 대한 주관적 보고)을 비교하고 정량화하기 위하여 연구를 진행하였다. 정신과 문제가 없으면서 최소 5일 밤 동안 불면증세가 있어 약물 치료 받고 있는 60세 이상 환자에 대한 무작위비교임상연구가 포함된 24편의 연구로 진행된 체계적문헌고찰 연구이다.

불면증 치료에 사용된 진정수면제는 zalepron, zolpidem, zopiclone이며 통계적으로 유의하였으나 효과의 크기는 작았으며 노인의 경우 불면증 치료의 효과보다는 부작용이 더 컸음을 확인하였다.

Hartikainen(2010)은 9개 약물(antihypertensives, diuretics, β -blockers, sedatives/hypnotics, neuroleptics/antipsychotics, antidepressants, benzodiazepine, narcotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs)에 대한 낙상 관계를 규명하였다. 임상 의와 환자들은 안전하고 효과적인 치료법을 선별하고자 적절한 용량 및 위험관련요인에 대해 알기를 원하지만 아직까지는 노인에 있어 임상시험의 약물 부작용으로 낙상이 고려되지 않고 있다. 약물 사용과 낙상위험의 최신 근거는 주로 관찰 연구에 기반하고 있으며, 이러한 연구들은 방법론적 제한점을 지니고 있다. 노인 낙상의 위험과 특정 약물을 고려한 높은 질적 연구가 필요한 상황이다. 이러한 연구들의 체계적 문헌고찰과 메타분석은 임상 의와 환자들이 약물 치료가 필요할 때 가장 적절한 약물을 선별하는데 있어 도움을 줄 수 있을 것으로 결론짓고 있다.

Hines(2011)의 연구목적은 관찰연구의 2가지 방법인 cohort와 case-control 연구 디자인으로 노인 환자에서 특정 약물의 효과를 설명하기 위함이다. 65세 이상의 환자 및 특정 약물의 효과가 보고된 관찰연구 중 cohort 또는 case-control 연구가 포함되었다. 선정된 17편의 연구 중 16편의 연구에서 약물 상호작용과 관련하여 노인 입원환자의 낙상 위험 증가를 보고하였다.

낙상 위험과 관련된 상호작용에 포함된 약물은 trimethoprim, benzodiazepine, zolpidem, calcium channel blockers 등이 있으며, 대다수의 인구집단을 기반으로 한 연구에서도 노인 환자에 있어 약물 상호작용과 관련된 위험이 유의하게 보고되고 있다. 잠재적인 위험 약물 복용과 관련하여 약물에 대한 위험의 최소화과 노출을 감소시키기 위한 목적으로 경고와 중재들을 증가시켜야함이 밝혀졌다.

Salonoja(2012)은 낙상 위험 유발 약물(psychotropics or opiates or potent

anticholinergics)의 중단 효과를 평가하였으며 특히 alprazolam, lorazepam, zolpidem을 interacting drugs(strong inhibitors of CYP3A4, stockley's와 DRUGEX에 list된 약물)와 함께 복용했을 경우 고관절골절로 입원하는 경우가 많았음을 확인하였다.

Woolcott(2009)은 노인들의 인지 향상을 위해 사용되는 특정 약물이 낙상 유발에 영향을 주고 있음이 밝혀져 약물 사용과 낙상 관련한 메타분석을 실시하였다. 22편의 논문이 선택되었으며 9종의 약물을 메타분석하였으며 대상자수는 79081명이었으며 Bayesian method를 적용하였다. 벤조다이아제핀은 Bayesian OR 1.57(95%CrI 1.43-1.72)이었으며, 노인에서 벤조다이아제핀의 사용은 낙상과 유의한 관계를 가지고 있음이 밝혀졌다.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 8 벤조다이아제핀 관련 골절 및 낙상 논문 요약

저자	발표 학회지	국가	연구배경 및 목적	연구 디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD) 관련 결과
Sarah Berdot	BMC Geriatrics 2009, 9:30	France	potentially inappropriate medications을 복용과 낙상간의 관계를 평가하기 위함	multicentre prospective cohort study	Elderly (지역사회)	6,343	반감기가 긴 BZD 복용할 경우 낙상 위험성 커졌으나, 반감기가 짧은 BZD 복용할 경우에는 낙상과 크게 관련 없었음. BZD복용량에 따른 위험성 여부에 대해서는 아직 연구 필요
Tatjana Bulat	Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 20(2008) 55-62	USA	BZD subalgorithms 개발	medication management algorithms			관찰 자료에 의하면 BZD 반감기의 길고 짧음이 낙상 유발에 차이를 일으키는것이 아니라 BZD 복용 자체가 낙상 유발. prospective study에 의하면 lorazepam이 가장 높은 낙상률을 diazepam이 가장 낮은 낙상률 발생. Meta-analysis에서도 long/short acting BZD간 차이를 나타내기 보다는 BZD 사용 자체가 낙상 유발.
Chia-Ming Chang	Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26: 602-607	Taiwan	노인 입원환자에서 약물과 낙상 관련성 확인	case-control design	노인 (입원환자)	165 cases/ 165 controls	노인 환자중 암환자나, BZD등의 약물을 복용하는 환자들은 입원기간내 낙상 호발. 암 치료후에도 BZD 복용은 여전히 노인 환자들에게 낙상의 위험성과 관련 있음이 밝혀짐
Jennifer Glass	BMJ, doi:10.1136/bmj.38623.768588.47	Canada	불면증환자들을 대상으로 short term treatment with sedative hypnotics의 이점과 위험성을 비교 분석하기 위함	SR		24 studies/ 2,417 지원자	Sedatives가 불면증 치료에는 효과가 있었으나 그 효과의 크기는 작았으며, 노인의 경우 불면증 치료의 효과보다는 부작용이 더 컸음

저자	발표 학회지	국가	연구배경 및 목적	연구 디자인	대상자	대상자수 (명)	벤조다이아제핀(BZD) 관련 결과
Sirpa Hartikainen	Evidence-Based Medicine volume 15 number 2	Finland	Sedatives, hypnotics, antidepressants, BZD의 사용과 노인 낙상의 관계 규명	meta analysis	노인(입원환 자)	79,081	노인의 BZD 사용과 낙상의 관련성 밝힘
Lisa E. Hines	The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy December 2011 volume9 number6	USA	노인환자에게 나타나는 specific drug interaction을 알아보기 위함	11 year nested case control	노인(지역사 회)		alprazolam, lorazepam, zolpidem을 interacting drugs(strong inhibitors of CYP3A4, stockley's와 DRUGEX에 list된 약물)와 함께 복용했을 경우 hip fracture로 입원 경향 높음
Salonoja M.	Archives of Gerontology and Geriatrics 54(2012) 160-167	Finland	psychotropic 약물 사용의 중단이 낙상 위험 감소하는지 알아보기 위함	non randomize d controlled trial	노인(지역사 회)	528	12개월간의 intervention동안 BZD 사용 중지한 군과 BZD 사용 계속한 군간의 낙상위험의 차이는 발견되지 않음. Intervention 1년 후 낙상위험감소하였으나 2년 후에는 두 그룹간 차이 없었음.
John C. Woolcott	Arch Intern Med 2009;169(21):19 52-1960	Canada	노인들에게 특정 medication이 낙상에 영향을 주는지 추가적 연구 진행 위함	meta analysis	노인(지역사 회)	79,081	BZD 사용은 노인들에게 치료효과 보이기도 하지만 낙상 위험성도 가지고 있음을 확인

3.2.2.7. 임신

선택문헌 382편 중 임신 관련 문헌은 5편이 선택되었으며 결과는 아래와 같다.

Eberhard-Gran(2005)은 Mood disorder의 treatment인psychotropic drugs의 teratogenicity, neonatal effects, long term neurobehavioural effect를 보여준 연구에 대한 최신 리뷰를 확인하고자 했다. RCT의 결과 부족으로 인해 임신 기간 동안 항우울제 복용이 제한되었다. SSRIs와 TCAs는 중대한 기형발생의 위험 증가와 관련성이 없었으나 신생아가 적응에 어려움 있음이 설명되었다. 벤조다이아제핀의 임신초기 사용은 구개 파열과 관련 있으며, 벤조다이아제핀과 리튬은 신생아에 있어 적응 문제를 야기할 수 있다. 항정신병약의 태내 노출은 선천성 기형과 관련이 없으나 결과들은 여전히 제한적이다. 모든 약물에 대한 신생아에서의 장기간 신경행동효과는 여전히 제한적이며 추가 연구가 필요하다.

항정신제에 대한 태내 노출의 부작용 가능성은 치료하지 않은 임신부 기분장애의 부작용에 반하여 균형있게 다루어져야하나 산모의 건강이 태아 건강에 중요함을 강조하였다.

Einarson(2005)는 임신기간 동안 정신과 약물 사용의 안전성에 대한 논문에서 정신 질환은 임신한 여성에 있어 일반적이며 정신과 약물 또한 처방 받고 있음을 밝히고 있다. 임신기간 동안 이러한 약물들의 상대적 안전성이 최신 연구에서 보고되었음에도 불구하고 보건의료 제공자와 환자에서는 안전성과 관련하여 높은 수준의 불안이 잔존해 있다. 본 리뷰의 목적은 임신 기간 동안 정신과 치료제의 사용을 고려한 문헌의 모든 정보를 확인하기 위함이다. 이러한 약물들의 안전성에 관하여 근거에 기반한 정보를 보건의료 제공자와 여성들에게 제공하여 임신기간 약물치료를 고려하고 있는 여성의 결정을 도와주기 위함이다. 벤조다이아제핀을 임신 초기에 사용시 구개파열의 위험성이 높아지고 임신 말기 벤조다이아제핀 과량 섭취시 신생아 적응 문제가 야기됨을 확인하였다.

Enato(2011)은 벤조다이아제핀의 태안 안전에 관한 9편의 메타분석에서 벤조다이아제핀은 기형 위험을 증가시키는 것으로 나타나지 않았으나 case-control 연구에서는 구개 파열의 위험을 두배 증가시키는 것으로 확인되었다.

Marinucci(2011)은 구개파열 유무 원인의 유전적, 환경적 요인이 결합된 국제 연구를 확인하고 유전적, 환경적 요인들에 대한 제한점과 성공을 설명하기 위함이다. 구개파열은 선천적 얼굴 기형의 가장 흔한 형태이며 환자와 가족들의 정서적 스트레스와 의료비 부담 측면에서 주요 보건 의료 부담이 되고 있다. 구개파열을 유발하는 벤조다이아제핀 중 가장 일반적으로 사용되는 diazepam에 대한 돌연변이와 유전 독성 물질을 평가한 최신의 보고서로 작성되었으나 보다 많은 연구에서 태내 발달 기간동안 diazepam에 대한 영

향을 심도있게 연구할 필요가 있음을 제시하고 있다.

Wang(2010)은 대만에서 수행 된 연구에서 임신 기간중 불면증 치료로 zolpidem을 복용한 산모와 복용하지 않은 산모의 좋지 않은 임신 결과 위험을 비교하기 위하여 수행하였으며, 저체중아 출산, 조기 분만, 선천성 기형, 제왕절개 등이 좋지 않은 임신결과로 정의 되었다. 저체중아 출산의 OR 1.39(95%CI 1.17-1.64), 조기 분만 OR 1.49(95%CI .28-1.74), 제왕절개 OR 1.74(95%CI 1.59-1.90)으로 임신 기간 동안 zolpidem 치료를 받은 산모에서 좋지 않은 임신 결과가 더 높은 것으로 확인되었다.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 9 벤조다이아제핀 관련 임신 논문 요약

저자	발표 학회지	국가	연구배경 및 목적	연구 디자인	대상자수(명)	벤조다이아제핀(BZD) 관련 결과
Malin Eberhard-Gran	Drug Safety 2005;28(8):695-706	Norway	기분장애 치료시 최기형성 및 신생아에 미치는 영향 및 장기간 신경독성효과 조사	문헌고찰	NA	1.최기형성 Cleft palate의 위험성 2.신생아 효과: 'Floppy infant syndrome' 과 withdrawal syndromes 3.Long-term neurobehavioural effects: 발달지연을 일으킬 수 있다는 증거 발견
Adrienne Einarson	Medscape General Medicine 7(4); 2005	USA	정신과질환에 사용되는 약들을 임신기간에 사용했을 때 안전성 확인하기 위함	체계적 문헌고찰	NA	Case control study: BZD 사용이 major malformation risk를 증가 Cohort study: BZD 사용과 태아의 oral cleft 발생과는 관련 없음 BZD 사용이 태아에 해롭다는 근거 부족
Ehijie Enato	J Obstet Gynaecol Can 2011;33(1):46-48	Canada	BZD의 태아 안전성 확인	체계적 문헌고찰	9 studies over one million pregnancies	첫3개월에서 BZD에 노출시: 중요한기형 OR 1.06(95%CI 0.91-1.25) 심장기형 연구한 case-control : 심장기형은 BZD 관련 부작용 나타나지 않음 [OR1.27(95%CI 0.69-2.32)]
Lorella Marinucci	Expert Opin. Drug Saf. (2011) 10(1):23-33	UK	임신 시에 diazepam 복용했을 때의 위험성을 확인	체계적 문헌고찰	NA	BZD를 임신시 복용시 최기형성 (Ocs, skeletal anomalies, cardiac malformation) 발생, adipose tissue, lungs, hearts에 축적되어 태아의 I간에서도 BZD 고용량 발견
L-H Wang	Clinical Pharmacology & Therapeutics Volume 88 No. 3	Taiwan	Zolpidem을 복용한 임산부와 zolpidem을 복용하지 않은 임산부의 부작용 위험을 비교	2 nationwide population-based data sets from Taiwan were linked ?국가대표	497 복용자/ 12,485 비복용자(randomly selected)	zolpidem 복용 산모에서 저출산아, 조산, 선천성기형 및 제왕절개의 위험이 높았음. 저출산아 OR 1.39(95% CI=1.17-1.64) 조산 OR 1.49(95% CI 1.28-1.74) Gestational age(SGA) infants 출산 OR 1.34(95% CI 1.26-1.49) 제왕절개 OR 1.74(95% CI:=1.59-1.90)

3.2.2.8. 중재 프로그램

선택문헌 382편 중 교육 및 중재 관련 문헌은 6편이 선택되었으며 결과는 아래와 같다.

Fisher(2012)는 벤조다이아제핀 모니터링 프로그램의 결과에 대한 검토논문에서 벤조다이아제핀의 잠재적 과량 사용 및 오남용을 서술하였으며, 처방 모니터링 프로그램(PMPs; prescription monitoring programmes)의 영향을 문헌 고찰하였다. 이 논문은 1989년 뉴욕주의 처방 모니터링 프로그램에 대해서 연구한 32개의 논문 및 보고서를 요약하였다. 이 프로그램은 벤조다이아제핀 사용률과 불법적 사용을 억제하기 위해 시행되었다. 이 프로그램에서는 처방시 과거력에 대한 평가가 요구되며 처방은 대체로 30일로 제한하였으나 90일 처방에 대해서는 인격장애, 경련, 주의력 결핍 장애, 임종이 임박한 극심한 통증의 노년층 환자와 같은 특별한 경우 허용하였다. 문헌에서는 처방 모니터링 프로그램의 시행은 부작용 개선 및 몇몇 긍정적 결과와 관련 있으며 벤조다이아제핀의 전반적 사용을 감소시킨다는 주장을 제기하고 있으나, 의도하지 않았던 부작용도 일으키는 것으로 나타났다. 예를 들면 비벤조다이아제핀의 항우울제 및 수면제의 사용증가 등이며, 이정책의 영향은 인구집단 간에는 일관되지 않은 것으로 특히 만성적 정신질환이 있는 취약계층이 더 큰 영향을 받는 것으로 조사되었다. 추후 장기간의 비용과 이익을 고려한 연구가 필요한 것으로 확인되었다.

Hoebert(2012)은 일차의료의들의 벤조다이아제핀 사용의 감소와 급여 제한이라는 연구에서 급여 제한은 새롭게 진단 된 불안 또는 수면 장애 환자들에서의 벤조다이아제핀 초기 사용과 진단 발생률의 숫자를 적당히 감소시키는 역할을 해 오고 있음을 확인하였다. 2009년 1월 네덜란드에서는 오남용 및 약가 절약을 위해 벤조다이아제핀이 항불안제, 최음제, 진정제로 사용될 경우 급여 목록에서 제외되었다. Netherlands Information Network of General Practice(LINH)에 기초한 전자 의무 기록지로부터 2008년 1월에서 2009년 12월까지의 18세 이상 환자와 불안, 수면장애 진단 발생률을 확인 한 후향적 관찰 연구이며 이러한 진단들로 인한 벤조다이아제핀 사용과 SSRI 의 초기 치료가 2008년과 2009년 사이 비교되었다. 불안 또는 수면장애로 진단 받은 13,596명의 환자가 확인 되었으며 불안(31.1% vs 33.7% $p<.05$)과 수면장애(59.1% vs 67.0% $p<.05$) 모두에서 2008년에 비해 2009년이 진단 후 벤조다이아제핀 처방이 더 낮은 분율을 나타냈다.

한 가지 이상의 벤조다이아제핀이 처방된 분율의 현황은 불안 진단 시 2009년 36.4% vs 2008년 42.6% $p<.05$ 였으며 수면장애는 2009년 35.0% vs 2008년

42.6% $p < .05$ 로 확인되었다.

이러한 결과는 급여 제한이 없는 보건 의료 환경에서는 전문의들이 벤조다이아제핀 처방을 감소시킬 여지가 남아 있음을 제시해주고 있다.

Midlov(2005)는 남부 스웨덴 일차 보건의료 시설 노인 환자들에 대한 벤조다이아제핀 및 향정신성 의약품 처방의 교육 효과를 확인하였으며, 노년층의 벤조다이아제핀과 향정신성 의약품 처방에 영향을 미칠 수 있는 GP(General Practitioner)의 처방 양상에 대한 교육 효과 측정 후 참여한 GP의 의견을 평가하였다. 노년층에서 사용되는 벤조다이아제핀은 인지 부작용 뿐만 아니라 고관절 골절의 위험도 증가하는 것으로 보고된다. 미국 연구에서는 벤조다이아제핀 치료에 적정량을 사용했음에도 고관절 골절의 위험이 증가하는 것으로 나타나며, 이러한 골절은 병원비 상승을 이끈다. 유럽 연구에서는 벤조다이아제핀과 관련된 사건 상해로 매년 Euro 1.5-2.2 billion의 비용이 드는 것으로 추산하고 있다. 향정신성 약물들은 치매 환자의 행동 증상들 치료에 종종 사용되고 있으며, 이러한 약물들은 섬망을 포함한 추체외로 증상과 같은 심각한 부작용과도 관련되어 있다.

일반적인 전통적 향정신성 약제들은 섬망의 위험을 증가시키는 것으로 보고되며(Rosen, 1990), 본 연구의 목적은 일차의료의들의 처방 양상에 교육적 방문 프로그램의 영향 및 교육에 참여한 일차의료의들의 의견을 측정하기 위함이다. 본연구에 참여하기로 한 15개의 일차의료의들 병원을 무작위로 분류하여 대조군과 실험군으로 나누고 실험군에는 연구 기간동안 교육 프로그램을 시행하였다. 프로그램은 의사와 약사가 2-8주 간격으로 회당 2회씩 방문을 하는 outreach visit이며 내용은 다음과 같이 구성된다. 첫 번째 방문은 노년층의 혼동의 원인을 다루며 감염 또는 다른 질병들 뿐 아니라 의약품까지 포함하여 문헌과 실제 사례들에 대해 논의가 이루어지며, 두 번째 방문에서는 노년층의 향정신성 약물과 벤조다이아제핀의 효과를 다루며, 중장기작용을 가진 벤조다이아제핀의 위험성이 논의된다. 주요 메시지는 이러한 약물들을 노년층에서 사용할 경우 후에 발생할 잠재적 위험성들이 고려되어야 한다는 것과 금단 증상에 대한 장기 치료가 쉽지 않음을 강조하는 것으로 구성되며 실제 사례들에 대해 논의 되었다. 두 번째 방문 후 의사들의 프로그램에 대한 의견이 되었다.

연구결과에 따르면 교육적 방문 프로그램 1년 후 실험군에서의 중장기작용 벤조다이아제핀의 처방은 대조군에 비해 실험군에서 26.63% 감소하였으며 통계적으로도 유의하였으나($p < 0.05$), 향정신성 약물들은 실험군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다. 일차의료의들 교육 참여 후 그들의 임상 실무와 지식 향상에 적절했다는 긍정적 의견을 제시하였으며 교육 1년 후 실험군에서의 중·장기 벤조다이아제핀 처방양상이 유의하게 감소되었고 GP의 처방 습관을 수정하는데 효과적인 것으로 확인되었다.

Pit(2007)는 노년층에서의 의약품 사용, 낙상, 삶의 질에 관해서 일차의료의를 대상으로 의약품 프로그램의 질적 사용을 위한 교육 프로그램의 효과를 조사하기 위해서 시행되었다. 본 연구는 무작위 조절시험으로 시행되었고 20명의 일차의료의와 이들의 환자 849명이 참여하였다. 시험에서의 중재방법으로 교육 (이론적 세부내용, 피드백과 처방 정보 지원), 약물 위험 평가, 약물검토 체크리스트의 완성의 3가지 방법이 사용되었다. 주요 결과 변수는 벤조다이아제핀, NSAIDs, thiazide diuretics의 사용을 반영한 복합 score를 1차 변수, 약물 사용 확인, 낙상, 삶의 질을 2차 변수로 확인하였다.

교육 내용은 Nursing home 환자들에 대한 의약품 검토 수행한 경험이 있는 임상 약사에 의해 제작되었다. 약사는 특별히 항고혈압제, NSAIDs/COX-2 inhibitors, 벤조다이아제핀에 대한 의약품 검토 수행 방법에 대한 맞춤형 된 교육정보를 제공하면서 의사를 2회 방문하였다. 탁상용 크기의 한 페이지 처방정보가 제공되었다. 일차 의료의들은 환자들에게 사용되는 표적 약물 개수의 피드백 및 10개의 의약품 검토 체크리스트 완성에 따른 금전적 보상과 약사 방문 시간에 대한 금전적 보상을 제공 받았다.

중재군의 참가자들은 대기실에서 의약품 위험 평가를 수행하였으며, 환자는 의사에게 작성한 서류를 제출 후, 의약품 검토 대상이 될지가 결정되었다.

위험 평가 수행 서류는 의약품의 부작용에 대한 위험 요인들을 평가하는 31개 항목들로 구성되며 항목들의 예는 3개 이상의 건강문제들과 4가지 이상의 약물을 사용 및 수면부족과 같은 부작용이다. 의사들은 위험상태에 있는 대상자들을 대상으로 의약품 검토 체크리스트를 완성하였다. 각 파트는 어떤 문제에 대한 잠재적 해결책 및 고려해야 할 항목들로 구성되었다. 사용 약물에 대한 개수의 인식, 복약준수율의 문제, 몇 개의 특별한 약물 분류 (벤조다이아제핀, SSRI, antipsychotics, other sedatives/ hypnotics/ tranquilisers/ antidepressants, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 inhibitors, other analgesics, diuretics, β -blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, H2 antagonists, proton pump inhibitors, prochlorperazine, metoclopramide, oral corticosteroids, sulfonylureas, metformin, other hypoglycaemics, digoxin, quinine, allopurinol, over-the-counter or complementary medicines and warfarin) 및 위해 약물 반응, 권고 사항으로 구성된다. 대조군의 참가자들도 의약품 위험 평가를 수행하였지만 일차 의료의들에게 제출하는 대신 연구진들에 의해 수거되었고 대조군의 의사들은 의약품 검토 및 의약품 위험 요인들에 대한 피드백을 제공받지 못하였다. 195명 의사 가운데 23명이 동의 후 본 연구에 참여하였으며 대조군이 9명, 중재군이 13명이었다. 참여율은 중재그룹에서 더 높게 나타

났다($\chi^2=2.18$; $P=0.16$). 추적 소실의 이유는 두 그룹간 유사하였으나, 중재군에서 85세 이상 참가자들의 분율이 높았던 까닭에 추적 소실이 더 높게 나타났다($\chi^2=8.93$; $P=0.03$). 의약품 검토를 위한 환자들이 결정될 때 어떤 것을 주의해야하는지를 의사가 인식할 수 있도록 환자 모집 전 최초 방문이 이루어지며, 동일한 날에 수행된 모든 환자의 의약품 위험 평가 검토를 완벽히 수행하는데 의사가 한명이었으므로 실제적으로는 참가자들의 의약품 전체를 볼 수는 없었다. 다른 의사는 의약품 검토를 수행하지 않았으며 논의된 모든 환자들의 의약품을 정기적으로 확인하였다. 검토 및 실행 기간 동안 정의된 약물 관련 문제들과 이러한 문제들을 해결하기 위한 실행 방안들은 문헌검토를 통해 이루어졌다. 중재 그룹에서 7명의 의사들은 일차의료의로서 20년 이상의 경력이 있었으나 중재 그룹에서는 2명뿐인 것을 제외하고는 두 그룹 간 의사의 특성은 일반적으로 유사하였다. 중재군에서 여성의 분율이 높은 것(67% vs. 51%)을 제외하고 중재군과 대조군의 참가자들은 baseline(연구자가 이용 가능하도록 자세히 요구됨)에서 유사하였다. 분석을 위해 보정을 하였고 향상된 의약품사용 종합 점수는 중재군에서 4개월 째 더 높은 adjusted odds(AOR) ($AOR=1.86$; 95%CI, 1.21-2.85)가 제시되었지만 12개월에서는 통계적 유의성은 보이지 않았다. ($AOR=1.33$; 95%CI, 0.83-2.14) 벤조디아제핀 4개월($AOR=0.51$; 95%CI, 0.20-1.30)과 12개월($AOR=0.65$; 95%CI, 0.27-1.57)에 통계학적으로 유의하지는 않았으나 사용의 감소가 발견되었다. 중재군에서는 낙상, 낙상으로 인한 상해 또는 치료가 필요한 낙상에 있어 12개월에 더 낮은 adjusted odds($AOR=0.46$; 95%CI, 0.30-0.70)가 확인되었다. 일차의료의들에 의해 수행되는 의약품 검토 교육은 의약품 사용 개선에 사용할 수 있으며, 이러한 중재들은 노년층 낙상 예방과도 관련되어 있음을 파악할 수 있었다.

Stewart(2006)의 연구는 만성 벤조디아제핀 사용자에게 편지발송의 효과를 조사한 것이다. 147명의 일차의료의들 중에서 56명이 벤조디아제핀 교육에 참여하였고, 그중 19명은 중재군으로 배당되었다. 중재군의 일차의료의들은 벤조디아제핀의 만성 사용자들에게 지속적 사용으로 인한 위험성이 강조된 사용 중단 또는 감소를 권고하는 편지를 발송하였다. 편지의 내용은 지역 일차의료의들 대표의 자문으로 결정되었으며, 편지에는 지속성 벤조디아제핀 사용의 부작용들이 강조되었다. 환자들은 벤조디아제핀 사용 감소 또는 중단을 논의하는 모임에 초청되었다. Royal Dutch Pharmaceutical Society에서 제작된 벤조디아제핀에 대한 정보 전단이 편지와 함께 발송되도록 하였다.

본 연구는 6개월 간격으로 3회에 걸쳐 진행되었으며, 6개월 간 환자 1인당 일차의료의들에 의해 처방되는 벤조디아제핀 처방 DDD의 합을 결과로 나타냈다. model 1에서는 편지발송과 교육이라는 두 가지 중재를 측정 하였고 "intervention by post

period 1"과 "intervention by post period 2"라는 상호작용 변수들에 의해 "post intervention periods 1"과 "post intervention periods 2"로 측정되었다.

편지발송 의해서 벤조다이아제핀사용의 유의한 감소가 period 1($t=-12.5$, $p<0.001$)과 period 2($t=-10.6$, $p<0.001$)에서 나타났다. 또한, 교육에 의한 중재도 유의한 결과를 제시하였다($t=2.1$, $p=0.04$). 이는 baseline에서 교육을 수행하는 일차의료의들과 수행하지 않는 일차의료의들이 차이가 있음을 의미한다.

이 연구에서는 벤조다이아제핀의 만성 장기 사용자들에게 GP와 환자의 특성들을 고려하여 벤조다이아제핀의 사용을 중단하거나 줄일 것을 권고하는 편지를 발송하면 일반 병의원에서 벤조다이아제핀 사용이 6개월 후에는 16%, 1년 후에는 14%의 감소가 나타났다.

Greeske(2008)는 만성적으로 벤조다이아제핀 사용 환자에서 다양한 부정적 건강상태가 나타나 벤조다이아제핀 사용자에게 맞춤형 환자교육 프로그램을 제공하고 장기간 효과에 대해 연구하였다. 3개의 중재방법 (단일 맞춤형 중재 편지, 복합적 맞춤형 중재 편지, 일반의료의들 편지)에 대한 장기 효과 연구를 시행하였다. 맞춤형 중재편지는 목표의 설명과 합리적 정보에 대한 소개를 시작으로 하고 있다. 벤조다이아제핀 사용 중단의 긍정적 기대들의 자각 증대, 사용에 대한 긍정적 기대 저하, 사용 중단을 고려한 자기효능감 증대라는 주요 세 가지 요인을 언급하는 것을 기본으로 단일 맞춤형 중재 편지는 사용 중단에 대해 대략 1,200단어를 사용하여 5-6 페이지로 작성된다. 복합적 맞춤형 중재는 400단어를 사용한 3 페이지 분량의 편지를 작성하며, 세 차례에 걸쳐 1달 간격으로 발송된다. GP 편지는 단일 또는 복합적 맞춤형 중재 편지와 유사하게 벤조다이아제핀 사용의 부작용을 강조하며 벤조다이아제핀 사용 중단 방법에 대한 간략한 조언을 200단어로 서술하여 작성한다. 중재 방법에 따라 세 그룹으로 나누어 무작위 시험을 진행한 후 12개월 뒤에 사후조사를 진행하였으며, 벤조다이아제핀 약물 중단은 일반의의 편지를 받은 사람보다는 맞춤형 프로그램을 제공받은 사람이 2배정도 많이 나타났다.

벤조다이아제핀 약물 사용에 있어서는 중단 의도가 전혀 없던 사람의 13%, 중단 의도가 있던 사람의 34%에서 복용을 중단하는 것으로 나타났다. 단일 맞춤형 중재와 복합 맞춤형 중재 효과 간의 차이는 크게 없었지만 환자 맞춤형 교육은 벤조다이아제핀 약제 사용을 감소시킬 수 있는 효과적인 중재임을 확인할 수 있었다.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 10 벤조다이아제핀 관련 교육 및 중재 논문 요약표

저자	발표학회지	국가	프로그램 유형	교육 및 중재 내용	벤조다이아제핀(BZD) 관련 결과
Fisher J.	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2012;37:7-21	Canada	■ 처방모니터링 프로그램 (PMPs; prescription monitoring programmes)	■ 뉴욕주의 처방프로그램의 효과를 연구한 연구 32편이 선택됨 ■ 환자의 처방 과거력에 대한 평가가 요구되며 처방은 30일로 제한하였으나 90일 처방에 대해서는 인격장애, seizure, 주의력 결핍 장애, 임종이 임박한 극심한 통증의 노년층 환자들과 같은 특별한 경우 허용 ■ BZD 사용에 대한 처방 모니터링 프로그램의 영향을 언급한 32편에 대한 문헌고찰 결과 실험연구와 case study는 18편, summary와 letter가 12편, 정부 보고서 2편으로 구성된 후향적 연구	■ 문헌에서는 처방 모니터링 프로그램의 시행은 부작용 개선 및 몇몇 긍정적 결과와 관련 있으며 BZD의 전반적 사용을 감소시킨다는 주장 제기. 그러나 BZD의 적절한 사용에 대해서는 결론을 내리기가 어려움. (비벤조의 다른 약제 처방이 증가) ■ 정책의 변화가 연구집단간에는 일관되지 않은 것으로 특히 만성적 정신질환이 있는 취약계층에서의 영향이 더 큼. ■ 추후 장기간의 비용과 이익을 고려한 연구가 필요함.
Hoebert J. et al.	Annals of Family Medicine	Netherlands	■ Reimbursement Restriction	■ 2008년 중반 Netherlands에서 BZD의 급여 기준 변화가 이루어졌으며, 2009년 1월 1일 강제 시행 후 BZD은 불안제, 수면제, 진정제로 사용 시 급여 목록에서 제외 ■ Dutch Foundation for Pharmaceutical Statistics는 BZD의 전반적 사용은 16% 감소하였으나 2008년도와 비교시 2009년의 만성 사용자는 14.5% 감소 ■ BZD은 가장 많이 처방되는 10대 의약품 목록에서 사라졌으며 처방수의 급격한 감소(http://www.sfk.nl; www.gipdatabank.nl)로 이어졌으며, 규제 변화의 영향을 결정시 새로운 정책 전후의 수행에 있어 주의깊은 관찰 요구됨	■ 불안 진단 후 SSRI로 치료를 시작하는 환자들의 수는 낮았으며, 2008년과 2009년 232명(새롭게 진단 된 환자의 6.2%)과 196명의 환자들(5.3%)이 SSRI로 치료를 시작 ■ 불안 및 수면장애에서 여성이 남성보다 높은 비율 나타냄 ■ 진단에 따른 BZD 처방 환자들의 비율은 불안(33.7% vs 30.1%, P<.05)과 수면 장애(67.0% vs 59.1%, P<.05) 모두에서 2008년보다 2009년이 약간 낮았음 ■ 급여 제한은 불안 또는 수면 장애로 새롭게 진단된 환자들의 치료에 있어 BZD 으로의 시작 및 incidence diagnoses의 수를 감소 시키는데 있어 긍정적 효과를 나타냄

저자	발표학회지	국가	프로그램 유형	교육 및 중재 내용	벤조디아제핀(BZD) 관련 결과
Midlov P.	Family Practice 2006;23:60-64	Sweden	■ Outreach visit	15개의 일차의료의 병원이 연구에 참석 (8개 병원 실험군, 7개 병원 : 대조군) 실험군에 의사와 약사는 2-8주 간격으로 회당 2회씩 방문하여 교육을 함. (대조군은 연구기간 후 교육함) 실험군과 대조군의 BZD의 사용량을 관찰함. 첫 번째 방문에서 노년층의 혼동의 원인으로 질환뿐만 아니라 의약품까지 함께 논의함. 문헌과 실제 사례들에 대해 논의됨 두 번째 방문에서는 항정신약물과 BZD의 효과를 다루며, 중장기 작용 BZD의 위험성을 논의 (주요 메시지는 이러한 약물들이 노년층에서 사용될 경우 후에 발생할 잠재적 위험성들에 대해 고려되어야 한다는 것과 금단증상에 대한 장기 치료가 쉽지않음을 강조하며 실제 사례들이 논의되고 제안됨) 연구기간동안의 약물 처방과 교육프로그램에 대한 일차의료의들의 만족도를 조사함.	■ 처방 : 교육적 방문 프로그램 1년 후 중 총벤조 다이아제핀의 처방이 실험군에서 대조군에 비해 25.80% 감소 및 중장기 작용을 가진 BZD처방은 26.63% 감소하였으며 통계학적으로 유의함. ■ 교육프로그램에 대한 일차의료의들의 의견: 본 연구의 교육적 프로그램들에서 일반의들의 의견은 대체적으로 긍정적이며 참여 의사들은 본 교육이 그들의 임상 실무와 지식 향상에 적절하다는 것에 동의함.
Pit S.	MJA 2007; 187(1):23-30	Australia	■ 학문적 세부사항 및 처방정보 제공과 피드백 교육 ■ 의약품 위험 평가 ■ 의약품 검토 체크리스트 완성	노년층에서의 의약품 사용, 낙상, 삶의 질에 관해서 일차의료의를 대상으로 의약품 프로그램의 질적 사용을 위한 교육프로그램의 효과를 조사하기 위해서 시행됨. 중재방법으로 교육(이론적 세부내용, 피드백과 처방 정보 지원), 약물위험평가, 약물검토 체크리스트의 완성 ■ 중재군의 참가자들은 의약품 부작용에 대한 위험 요인들을 평가하는 31개 항목들로 구성된 의약품 위험 평가 수행하였으며, 의사에게 작성한 서류 제출 후 의약품 검토 대상으로 결정된 환자에 대해서 의사들은 의약품검토 체크리스트를 완성 ■ 대조군의 참가자들은 의약품 위험 평가를 수행하지만 일차의료의들에게 제출하는 대신 연구진들에 의해 수거되었으며, 대조군의 의사들은 의약품 검토 및 의약품 위험 요인들에 대한 피드백을 제공받지 못함	■ 보정 후 향상된 의약품 사용의 종합점수는 중재군의 odds가 대조군보다 4개월 추적 시점에서 높게 나타남(AOR, 1.86; 95%CI, 1.21-2.85) ■ 중재군의 BZD의 4개월(AOR=0.51;95%CI, 0.20-1.30), 12개월째 (AOR=0.65; 95%CI, 0.27-1.57)통계적으로 유의하지 않으나 사용 감소의 경향을 나타냄.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

저자	발표학회지	국가	프로그램 유형	교육 및 중재 내용	벤조다이아제핀(BZD) 관련 결과
Stewart R.	Journal of Clinical Epidemiology 2007;60:1076-1084	Netherlands	■ 편지 발송	47명의 일차의료의들에게 진료를 받는 8,170명의 BZD 만성 사용자들을 대상교육 대상 일차의료의들 56명 그 중 19명 일차의료의들이 BZD 만성 사용자들을 대상으로 지속적 사용으로 인한 위험성이 강조된 사용 중단 또는 감소를 권고하는 편지 발송함 (중재군) ■ 6개월 간격으로 3회에 걸쳐 진행되었으며, 6개월 간 환자 1인당 일차의료의들에 의해 처방되는 BZD 처방 DDD의 합을 결과로 제시	■ BZD의 만성 장기 사용자들에게 GP와 환자의 특성을 고려하여 BZD의 사용을 중단하거나 줄일 것을 권고하는 편지 발송시 일반 병원에서 BZD 사용이 6개월 후에는 16%, 1년 후에는 14%의 감소 나타남
Geeske Brecht Ten Wolde	Addiction 103, 662-670, 2008	Netherlands	■ 단일 맞춤형 중재 편지 / 복합적 맞춤형 중재 편지 / 일차의료의들 편지 에 대한 장기 효과 연구	일차의료인들에게 진료를 받는 벤조사용자 508명이 참가함. 3개의 그룹으로 할당됨. 단일 맞춤형 중재 편지 (n=163), 복합적 맞춤형 중재 편지(n=185), 일차의료의들의 편지(n=159) 맞춤형 편지는 사용 중단에 대한 주요 세 가지 요인을 언급 1)BZD 사용 중단의 긍정적 기대들의 자각 증대, 2)BZD 사용에 대한 기대를 낮춤, 3)사용 중단을 고려한 자기효능감 증대 ■ 단일 맞춤형 중재 편지는 사용 중단에 대한 세가지 결정 요인을 언급한 5-6페이지로 구성(대략 1,200 단어) ■ 복합적 맞춤형 중재 편지는 3페이지로 구성(대략 400 단어)하여 1개월 간격으로 발송. ■ 일차의료의들 편지는 BZD 사용의 부작용을 강조하며 BZD 사용 중단 방법에 대한 간략한 조언이 포함(대략 200 단어)	■ BZD 약물중단은 일반의의 편지를 받은 사람보다는 맞춤형의 프로그램을 제공받은 사람에서 2배 정도 많았음 ■ BZD 약물사용에 있어서는 중단 의도가 전혀 없던 사람의 13%, 중단 의도가 있던 사람의 34%에서 복용을 중단하는 것으로 나타남 ■ 단일 맞춤형 중재와 복합 맞춤형 중재 효과 간의 차이는 크게 없지만 환자 맞춤형 교육은 BZD 약제 사용을 감소시킬 수 있는 효과적인 중재임을 확인

3.3. 건강보험심사평가원 청구자료 분석방법

3.3.1. 벤조다이아제핀 계열 약물의 국내 처방양상 조사

3.3.1.1. 자료원

건강보험심사평가원(이하 심평원) 청구자료의 요양개시일을 기준으로 2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 5년간 의료기관을 방문하여 벤조다이아제핀 계열 약물(벤조다이아제핀 계열 유사약물 포함, 표 11)을 1회 이상 처방받은 18세 이상의 환자를 대상으로 한다. 이 때 건강보험 가입자와 의료급여 대상자를 포함하였으며, 서면청구 또는 질병군별 포괄수가(Diagnosis Related Group, 이하 DRG) 청구, 추가 청구된 환자는 제외하였다. 이러한 기준을 충족시키는 환자 중 연도별 5% 환자를 무작위 추출하여 해당 환자의 5년 간 전수자료를 요청하였다. 심평원 청구자료의 개요는 아래 내용과 같다.

- 진료기간: 2007.1.1.~2011.12.31(5개년도, 2012년 3월 심사분까지 포함)
- 보험자: 건강보험, 의료급여
- 의료기관: 상급종합병원, 종합병원, 병원, 요양병원, 의원, 보건소, 보건지소, 보건진료소, 보건의료원
- 진료형태: 의과입원, 의과외래, 보건기관 입원외과, 보건기관 외래외과, 정신과낮병동, 정신과입원, 정신과외래
- 상병코드: 전체(주상병+부상병, 5개)
- 표본추출 자료: 벤조다이아제핀 계열 약물을 1회 이상 처방받은 18세 이상의 환자를 모집단으로 하여, 연도별 5%를 무작위 추출한 벤조사용자의 5년 간 전수자료

청구자료에 포함된 상세내역은 다음과 같다.

첫째, 명세서 일반내역(200)의 포함변수는 명세서 조인키, 보험자종별 구분코드, 수진자개인식별대체키, 수진자연령, 성별구분, 요양기관식별대체키, 요양기관종별구분코드, 지역코드, 서식구분코드, 주상병코드, 부상병코드, 진료과목코드, 요양개시일자, 요양종료일자, 최초입원일자, 입내원일수, 요양일수, 심결요양급여비용총액, 수술여부, 상해외인구분코드, 진료결과구분코드, 입원도착경로구분코드, 요양기관지역 형태코드이다.

둘째, 진료내역(300)의 정보는 명세서 조인키, 분류코드구분, 분류코드, 1회투약량, 1일투약량, 1일투여량 또는 실시회수, 총투여일수 또는 실시회수, 총사용량, 가산적용금액, 일반명코드, 진료예외구분코드 변수를 포함한다.

셋째, 수진자 상병내역(400)의 정보로서 명세서조인키, 일련번호, 상병코드, 상병분류구분, 진료과목코드 변수를 포함하였다.

넷째, 원외 처방이 있는 경우, 원외처방전상세내역(530) 정보로서 명세서 조인키, 처방전교부번호, 분류코드, 분류코드구분, 1회 투약량, 1일 투여횟수, 총투여일수, 총사용량, 금액, 일반명코드 변수를 포함하였다.

3.3.1.2. 연구대상자 정의 및 선정과정

벤조디아제핀 계열 약물의 국내 처방양상을 조사하기 위한 연구대상자 선정과정은 다음과 같다. 2007년부터 2011년까지 5년 간 1회 이상 벤조디아제핀 계열 약물을 처방받은 18세 이상 환자를 모집단으로 하며, 수진자개인식별대체키로 연도별 5%를 무작위 표본 추출하였다. 5% 표본 환자에서 연도별 내시경으로 인한 벤조처방 환자를 제외하였다. 우리나라에서는 내시경 하 수술 또는 건강검진을 위해 소화기 수면내시경을 실시할 때 마취목적으로 midazolam 또는 diazepam 등의 벤조디아제핀 계열 약물을 많이 사용하고 있는데, 이러한 경우 항불안, 수면진정제 등 정신신경질환의 치료목적으로 사용되는 벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성을 보고자 하는 본 연구의 목적에 부합되지 않는다는 임상 전문가와 연구진의 의견에 따라, 내시경으로 인한 벤조처방 환자를 제외하였다. 심평원에 수면내시경 코드가 존재하지 않으므로, 심평원의 청구관련코드 조회를 통해 내시경을 포함하는 모든 수가코드를 검색하였고, 임상 전문가의 자문을 통해 배제 대상이 되는 내시경 코드를 확정하였다(부록 7.2). 또한 벤조디아제핀 계열 약물 처방 시점에서 18세 이상인 환자의 2007년부터 2011년까지의 전수자료를 받았으므로 5년의 분석기간 중 18세 미만인 벤조처방 환자의 청구자료가 포함될 수 있다. 그러므로 수면내시경이 제외된 벤조를 처방받은 환자 중 18세 미만과 연도별 연령 missing인 환자를 분석대상에서 제외하였다.

최종 선정된 연구대상자는 2007~2011년까지 1회 이상 벤조를 처방받은 18세 이상 환자 모집단에서 5%를 무작위 표본추출한 후, 수면내시경으로 인한 벤조처방 환자를 제외한 연도별 벤조처방 환자이다. 선정과정과 연구대상자 수는 <표 11>과 같다.

연도별 벤조처방 환자(22,361,449명)				
2007	2008	2009	2010	2011
9,717,414	9,599,574	9,828,101	9,865,216	9,962,031

연도별 5% 표본 벤조처방 환자(2,329,686명)				
2007	2008	2009	2010	2011
485,871	479,979	491,406	493,261	498,102

수면내시경 사용자를 제외한 연도별 5% 표본 벤조처방 환자				
2007	2008	2009	2010	2011
461,545	454,961	463,054	462,663	465,874

분석대상자		18세 이상 연도별 5% 표본 벤조처방 환자		
2007	2008	2009	2010	2011
458,480	452,777	461,584	462,050	465,869

3.3.1.3.1. 벤조다이아제핀 계열 약물 선정과 분류

- 67 -

diazepam, clonazepam, Z-drug은 zolpidem (zolpidem, zolpidem tartrate, zolpidem tartarate), zopiclone을 포함한다.

3.3.1.3.2. 벤조다이아제핀 계열 약물 사용량 정의

벤조다이아제핀 계열 약물처방 환자의 사용량을 분석하기 위하여 Defined daily dose(일일 평균 유지용량, 이하 DDD)를 활용하였다. WHO(2009)에 따르면, DDD는 성인에서 주요 적응증 치료를 위하여 사용되는 약물의 일일 평균 유지용량(average maintenance dose per day)을 의미한다. DDD는 약물의 측정 단위일 뿐, 반드시 권고용량이나 처방용량을 의미하는 것은 아니며, 개별 환자의 특성과 약동학적 고려사항에 따라 용량은 변화할 수 있다. 그러나 DDD는 약물대사의 유전적 차이와 상관없이 국제적 용량을 반영한 표준화된 값이며, 약물의 활성물질 혹은 약가의 차이가 존재함에도 불구하고 국가 간 약물 사용의 비교를 가능하게 하는 기술적인 측정단위이다.

본 연구에서는 벤조다이아제핀 계열 약물 사용량을 계산하기 위한 방법 중 하나로 Defined daily dose (DDD) methodology(이하 DDD 방법론)를 사용하였다. WHO는 약물 사용량을 구하고 비교하기 위한 연구 방법으로 DDD 방법론을 권고하고 있으며, 홈페이지에서 약물 별 DDD Index를 제공하고 있다. 산출하고자 하는 값은 다음 Box 내용과 같다(Busto, 1989).

- DDD per 1000 inhabitants per day(인구 천 명당 하루 평균 DDD)

벤조다이아제핀 계열 약물 성분 i의 함량을 DDD 단위로 전환하여 1일 투약량과 1회 투약량, 총투여일수를 고려한 연도별 총사용량을 곱해서 벤조 성분 별 1년 사용량(DDD 단위)을 계산한 후, 벤조다이아제핀 계열 약물 성분 별 '인구 천 명당 하루 평균 DDD'를 다음의 공식을 이용하여 계산한다.

$$[\text{연도별 총사용량} \times (\text{벤조 성분 i의 함량} \div X_i) / 365] \times 1000 / \text{인구수}$$

X_i : 벤조 성분 i의 1DDD = X_i mg (DDD Index, WHO)

위의 공식을 통해 계산된 약물 분류에 따른 해당 성분 i의 값을 합하면, 속효성 제제와 장기작용 제제, 벤조 유사제제 그리고 전체 벤조다이아제핀 계열 약물의 '인구 수 천 명당 하루 평균 DDD'를 계산할 수 있다.

분석에 포함된 약물의 성분명과 그에 따른 DDD는 <표 12>와 같다.

표 12 벤조다이아제핀 계열 약물분류와 Defined Daily Dose(일일 평균 유지용량)

심평원 성분코드	주성분명칭	DDD (단위 mg)	함량	함량 단위
속효성 제제	105503ATB	alprazolam	1	2 mg
	105505ATR	alprazolam	1	500 μ g
	105506ATB	alprazolam	1	800 μ g
	105502ATB	alprazolam	1	250 μ g
	105504ATB	alprazolam	1	400 μ g
	105505ATB	alprazolam	1	500 μ g
	105501ATB	alprazolam	1	1 mg
	118501ATB	bromazepam	10	3 mg
	119101ATB	brotizolam	0.25	250 μ g
	137302ATB	clotiazepam	30	5 mg
	137301ATB	clotiazepam	30	10 mg
	156501ATB	etizolam	3	1 mg
	156502ATB	etizolam	3	500 μ g
	156503ATB	etizolam	3	250 μ g
	160001ATB	fludiazepam	0.75	250 μ g
	185503ATB	lorazepam	2.5	2 mg
	185504ATB	lorazepam	2.5	500 μ g
	185501ATB	lorazepam	2.5	1 mg
	185505BIJ	lorazepam	2.5	2 mg
	185502BIJ	lorazepam	2.5	4 mg
	195204BIJ	midazolam	15	3 mg
	195203BIJ	midazolam	15	50 mg
	195202BIJ	midazolam	15	5 mg
	195201BIJ	midazolam	15	15 mg
	195301ATB	midazolam maleate	15	10.2 mg
	385101ATB	oxazepam	50	10 mg
	241201ATB	tofisopam	150	50 mg
	243501ATB	triazolam	0.25	125 μ g
	243502ATB	triazolam	0.25	250 μ g
	551101ATB	loprazolam	1	1,254 mg
장기작용제제	131201ATB	chlordiazepoxide HCl	30	10 mg
	131202ATB	chlordiazepoxide HCl	30	5 mg
	255800ATB	chlordiazepoxide	50	5 mg
	135701ATB	clobazam	20	10 mg
	135702ATB	clobazam	20	5 mg
	136401ATB	clonazepam	8	0.5 mg
	142903BIJ	diazepam	10	5 mg
	142902ATB	diazepam	10	2 mg
	142901ATB	diazepam	10	10 mg
	142903ATB	diazepam	10	5 mg
	142901BIJ	diazepam	10	10 mg
	154501ATB	estazolam	3	1 mg

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

심평원 성분코드	주성분명칭	DDD (단위 mg)	함량	함량 단위	
154502ATB	estazolam	3	2	mg	
156202ATB	ethyl loflazepate	2	2	mg	
156201ATB	ethyl loflazepate	2	1	mg	
161801ATB	flurazepam HCl	30	15	mg	
203001ATB	nordazepam	15	5	mg	
203002ATB	nordazepam	15	10	mg	
212602ACH	pinazepam	20	5	mg	
212601ACH	pinazepam	20	2.5	mg	
137101ACH	clorazepate dipotassium	20	10	mg	
137102ACH	clorazepate dipotassium	20	5	mg	
194201ATB	mexazolam	3	0.5	mg	
194202ATB	mexazolam	3	1	mg	
410201ATB	flutoprazepam	30	2	mg	
553001ATB	quazepam	15	15	mg	
553002ATB	quazepam	15	20	mg	
160601ATB	flunitrazepam	1	1	mg	
벤조다이아제핀 계열 유사제제 (Z-drug)	250701ATB	zopiclone	7.5	7.5	mg
	250704ATD	zolpidem tartarate	10	10	mg
	250501ATB	zolpidem	10	10	mg
	250702ATR	zolpidem tartrate	12.5	6.25	mg
	250703ATR	zolpidem tartrate	12.5	12.5	mg

3.3.1.4. 분석대상 주요 질환 정의

5% 표본 대상자의 전체 질환분포를 분석하여 다빈도 질환을 선정하고, 선행연구를 참고하여, ICD-10 코드로 연구진이 관련 질환을 선정한 후, 임상 전문가의 자문을 받아 벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 분석을 위한 진단코드를 정의하였다. 또한 선정된 질환에 대하여 벤조를 적응증으로 사용하는 정신신경질환과, 유병률이 높은 만성질환 또는 안전성 문제와 관련하여 주의하여 살펴보아야 할 질환을 포함하는 비정신신경질환으로 분류하였다<표 13>.

표 13 벤조다이아제핀 계열 약물과 관련된 주요 질환 정의(ICD-10)

질환분류		진단명(ICD-10)	
정신신경 질환	불안장애	Phobic anxiety disorders(공포성 불안장애)	F40
		Other anxiety disorders(기타 불안장애)	F41
		Reaction to severe stress, and adjustment (심한 스트레스에 대한 반응 및 적응 장애)	F43
	수면장애	Sleep disorders(수면장애)	G47

질환분류	진단명(ICD-10)	
정신분열병	비기질성 수면장애(Nonorganic sleep disorders)	F51
	Schizophrenia(정신분열병)	F20
	지속성 망상장애(Persistent delusional disorders)	F22
	급성 및 일과성 정신병적 장애 (Acute and transient psychotic disorders)	F23
	유발된 망상장애(Induced delusional disorder)	F24
	분열정동성 장애(Schizoaffective disorders), 상세불명의 비기질적 정신병 (Unspecified nonorganic psychosis)	F25 F29
	지속성 기분 [정동] 장애 (Persistent mood [affective] disorders)	F34
	기타 기분 [정동] 장애(Other mood [affective] disorders)	F38
	상세불명의 기분 [정동] 장애 (Unspecified mood[affective] disorder)	F39
	우울증	F32
조병, 양극성 장애	Depressive episode(우울병 에피소드)	F33
	Recurrent depressive disorder(재발성 우울병장애)	F30
조병, 양극성 장애	조병 에피소드(Manic episode)	F31
	양극성 정동장애(Bipolar affective disorder)	F48
기타신경성장애	Other neurotic disorder	G40
간질	Epilepsy	
알코올 관련 정신장애	알코올 사용에 의한 정신 및 행동장애 (Mental and behavioural disorders due to use of alcohol)	F10
기타 정신 및 행동장애	연구에 포함된 F 코드를 제외한 이외의 F 코드	F_others
위 및 십이지장의 질환 (이하 위·십이지장 질환)	위-식도역류병(Gastro-oesophageal reflux disease)	K21
	위궤양(Gastric ulcer)	K25
	십이지장궤양(Duodenal ulcer)	K26
	상세불명 부위의 소화성궤양(Peptic ulcer, site unspecified)	K27
	위공장궤양(Gastrojejunal ulcer)	K28
	위염 및 십이지장염(Gastritis and duodenitis)	K29
	소화불량(Dyspepsia)	K30
	위 및 십이지장의 기타 질환 (Other diseases of stomach and duodenum)	K31
	본태성고혈압	I10
	관절증	M15-M19
비정신 신경질환	기타 등병증	M50-M54
	만성폐색성폐질환 (이하 COPD)	J44
	급성인지 만성인지 명시되지 않은 기관지염 (Bronchitis, not specified as acute or chronic)	J40
	단순성 및 점액농성 만성 기관지염 (Simple and mucopurulent chronic bronchitis)	J41
	상세불명의 만성 기관지염 (Unspecified chronic bronchitis)	J42
	천식	J45
	천식지속상태(Status asthmaticus)	J46

3.3.1.5. 분석방법

2007~2011년까지 1회 이상 벤조를 처방받은 18세 이상 환자 모집단에서 5%를 무작위 표본추출한 후, 수면내시경으로 인한 벤조사용자를 제외한 연도별 벤조사용자를 대상으로 명세서 단위와 환자단위의 분석을 수행하였다. 모든 분석은 총 입원외래와 외래, 입원의 하위그룹으로 별로 수행하였으며, 입원은 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자를 포함하며, 외래는 의과외래, 정신과외래, 정신과낮병동 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자를 포함한다. 총 입원외래는 입원 또는 외래에서 한 번이라도 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받은 전체 환자를 포함한다. 의료기관 종별 구분의 보건기관은 요양종별코드의 보건소(71), 보건지소(72), 보건의료원(75)을 포함하는 것으로 정의하였다.

□ 명세서 단위의 분석

2007년부터 2011년까지 5년간 1회 이상 벤조다이아제핀 계열 약물로 건강보험심사평가원에 청구된 18세 이상 환자 중 5% 표본 대상자의 벤조다이아제핀 계열 약물의 청구명세서 분석 결과는 2007년부터 2012년까지 5년의 평균값으로 제시되었으며, 소수 첫째자리에서 반올림하였다.

약물 처방 기본특성은 연평균 명세서 건수로 나타내었고, 이 때 한 가지 이상의 벤조 성분이 처방된 명세서의 경우 약물 분류(속효성 제제, 장기작용 제제, Z-drug, 총 벤조)별 최대 1건으로 계산하였다. 벤조의 성분 분류에 따른 처방건수 분석은 해당 명세서에 처방된 모든 벤조약물 성분의 개수를 기준으로 결과를 제시하였으며, 세부분석으로 주요 성분에 따른 성별, 의료기관 종별, 지역별 약물 처방건수를 분석하였다. 연구 대상자의 질환분포는 동일 명세서에 포함된 주상병과 부상병을 합하여 총 5개까지의 질환을 모두 포함하여 분석하였다. 명세서 일반내역(200)의 진료과목코드를 기준으로 정신과와 비정신과(정신과: 03 이외의 진료과목코드로 청구된 명세서)로 구분하여 진료과목별 청구된 명세서 건수를 분석하였으며, 정신과와 비정신과의 질환분포는 명세서의 주상병 하나만 포함하였다.

□ 환자 단위의 분석

5% 표본 대상자의 환자 단위 분석은 표본 대상자의 분석결과에 20배의 가중치를 곱한 후 연령 및 성별 인구수 100명 당 환자 수(%)를 추정하였다. 2007년에서 2011년까지 통계청의 연령별(시도) 추계인구를 활용하여 계산한 성별 연령별 인구수를 모수로 18세 이상 인구 100명 당 벤조처방 환자 수를 계산하였으며, 결과는 연도별로 특이적인 경

향성을 나타내지 않을 경우 평균값을 제시하였다.

벤조처방 환자의 처방일수별 유병률 분석에서 벤조 처방일수는 1년 동안 벤조를 처방받은 기간을 합하여 연간 벤조를 1일, 30일, 90일, 180일 이상 처방받은 환자군으로 나누어 분석을 수행하였다.

하위그룹 분석으로 진료과목별, 의료기관 종별 벤조처방 현황을 분석하였다. 진료과목에 따른 하위그룹은 명세서 일반내역(200)의 진료과목코드를 기준으로 전체 벤조사용자를 정신과, 비정신과, 정신과&비정신과로 구분하여 정의하였으며, 정신과는 정신과에서만 벤조 처방받은 환자(코드 03), 비정신과는 정신과가 아닌 과에서만 벤조 처방받은 환자, 정신과 & 비정신과는 정신과와 비정신과 두 곳에서 벤조를 처방받은 환자를 의미한다. 의료기관 종별 구분을 위하여 명세서 일반내역(200)의 서식구분코드를 기준으로 의원, 종합병원, 의원&종합병원을 정의하였다. 의원만 방문한 환자는 의원, 보건소, 보건지소, 병원 중 한 곳 이상에서 벤조를 1회 이상 처방받고, 종합병원에서 벤조를 처방받지 않은 환자를 의미하며, 종합병원만 방문한 환자는 상급종합, 종합, 요양병원, 보건의료원 중 한 곳 이상에서 벤조를 1회 이상 처방받고, 의원에서 벤조를 처방받은 적이 없는 환자를 의미한다. 의원&종합병원은 앞서 정의한 의원과 종합병원 두 곳에서 벤조를 처방받은 환자를 포함한다.

벤조다이아제핀 처방환자의 처방용량 분석에서 성별 및 65세 기준 연령 구분에 따른 연간 1일 평균 벤조 처방용량은 성분별 총 처방용량을 처방일수로 나누어준 평균값이며, 인구 천 명당 하루 평균 DDD는 DDD 단위의 연간 총 사용량을 인구수와 365일로 나누어준 평균을 구하였다. 벤조다이아제핀계열 약물을 처방받은 연구대상자의 처방일수는 해당 벤조약물의 1년 총 처방일수를 합산하여 연간 평균과 표준편차, q3(3사분위수)를 제시하였으며, 연속 30일 초과 처방환자는 연속 30일을 초과하여 벤조를 처방받은 명세서를 1건 이상 가지고 있는 환자로 정의하고 분석하였다.

Beers criteria에 의하여 (Fick, 2003) 만성폐색성폐질환을 동반한 노인 환자에서 신중하게 투여할 것을 권고받고 있는 장기작용제제의 처방 현황 분석을 위하여 연구대상자의 1년 history를 파악하였으며, 2007~2011년까지 해당 연도의 첫 벤조 처방시점 이전 1년 이내 만성폐색성폐질환(COPD)으로 진단받은 과거력이 있는 벤조처방 환자수를 분석하였다.

벤조의 신규처방환자를 대상으로 환자의 처방일수별 유병률 분석을 수행하였다. 해당 연도별 첫 벤조 처방시점 이전 1년간 벤조처방 이력이 없는 환자를 벤조다이아제핀 신환자로 정의하고, 1년 동안 벤조를 처방받은 기간을 합하여 연간 벤조를 1일, 90일, 180일 이상 처방받은 환자군 별 분석을 수행하였다.

3.3.2. 벤조다이아제핀 계열 약물의 성과연구

3.3.2.1. 연구 디자인

본 연구에서는 벤조다이아제핀 계열 약물 사용이 골절발생에 미치는 영향을 살펴보기 위해 연구대상자 자신이 환자군인 동시에 대조군으로 활용될 수 있는 환자군만을 대상(case-only)으로 한 디자인 중 환자교차연구(case-crossover design) 방법과 자신-대조 환자-씨리즈 연구(self-controlled case-series design) 방법을 적용하였다.

환자교차설계는 임상시험의 교차설계 또는 짝지은 환자대조군 연구와 비슷하다. 그러나 임상시험의 교차시험과는 달리 후향적으로 관찰하며, 짝지은 환자대조군연구에서는 대조군과 환자군이 동일인이 아니지만 환자교차연구에서는 자신이 대조군이 된다는 점에서 다르다. 환자대조군연구에서는 환자가 된 동일인이 환자가 된 시점(위험기간)에서의 관심 있는 요인(약물)의 노출과 질병발생전의 대조기간에서의 약물의 노출을 비교하여서 약물의 노출이 질병발생과 관련이 있는지를 보는 연구 디자인이다. 이 연구디자인은 일과적인 노출(transient exposure)이면서 급성사건(acute outcome) 발생과의 연관성을 연구하기에 적절한 연구 디자인이다.

자신-대조 환자-씨리즈 연구는 약물이 노출된 적이 있는 환자군만을 대상으로 약물 노출 이전의 시간부터 관찰하여서 약물노출 이전 시점과 약물노출 이후 시점을 연속적인 시간으로 관찰하여서 비노출기간과 노출기간에서 질병의 발병율을 비교하는 연구디자인이다. 환자교차연구는 시간의 흐름에 따른 약물 노출 및 질병발생이 시간에 따른 차이가 없다는 가정이 필요한 한계점이 있으나, 자신-대조 환자-씨리즈 연구는 시간적 요인을 보정하여 시간에 따른 노출변화와 결과변수간의 관련성을 볼 수 있는 연구디자인이다.

위의 두 가지 연구디자인들은 개인의 특성(성별, 유전적 감수성 등)으로 인한 교란효과를 통제할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

본 연구의 결과변수인 골절은 ICD-10 코드를 이용하여 정의되었고, 골절의 진단코드를 가지고 응급실을 방문하거나 정형외과에서 처치 받은 대상자를 골절환자로 정의되었다. 교통사고(ICD-10: V00-99)로 골절이 발생했거나 골절발생 이전 180일 이내에 뇌졸중(ICD-10:I60-64)진단이 있었던 대상자는 골절환자에서 제외하였다. 2009년에 골절이 발생한 환자를 선별하기 위하여 2007-2008년 2년간의 과거기간에 골절발생 과거력이 있는 환자는 제외되었다. <표 14>에 주요변수인 골절과 뇌졸중, 교통사고의 ICD-10 코드를 제시하였다.

표 14 주요변수의 ICD-10 코드

골절	S02	Fracture of skull and facial bones
	S12	Fracture of cervical vertebra and other parts of neck
	S22	Fracture of rib(s),sternum and thoracic spine
	S32	Fracture of lumbar spine and pelvis
	S42	Fracture of shoulder and upper arm
	S52	Fracture of forearm
	S62	Fracture at wrist and hand level
	S72	Fracture of femur
	S82	Fracture of lower leg, including ankle
	S92	Fracture of foot and toe, except ankle
	T02	Fractures involving multiple body regions
뇌졸중	I60	Subarachnoid haemorrhage
	I61	Intracerebral haemorrhage
	I62	Other nontraumatic intracranial haemorrhage
	I63	Cerebral infarction
	I64	Stroke, not specified as haemorrhage or infarction
교통사고	V00-09	Pedestrian injured in transport accident
	V10-V19	Pedal cyclist injured in transport accident
	V20-V29	Motorcycle rider injured in transport accident
	V30-V39	Occupant of three-wheeled motor vehicle injured in transport accident
	V40-V49	Car occupant injured in transport accident
	V50-V59	Occupant of pick-up truck or van injured in transport accident
	V60-V69	Occupant of heavy transport vehicle injured in transport accident
	V70-V79	Bus occupant injured in transport accident
	V80-V89	Other land transport accidents
	V90-V94	Water transport accidents
	V95-V97	Air and space transport accidents
	V98-V99	Other and unspecified transport accidents

첫번째 환차교차연구 방법에서는 골절 발생 이전 1년 이내 골절발생과 높은 상관관계가 있을 가능성이 있는 opioid를 치료 목적으로 처방받은 사람은 제외하고 분석되었다. 위험기간(case period)은 약물의 반감기를 고려하여 2009년 처음으로 골절이 일어난 시점으로부터 하루 전 (-1일) 으로 정의하였으며, 대조기간(control period)은 첫 골절 발생 이전 150일 시점을 기준으로 위험기간과 동일하게 1일을 윈도우기간(window period) 으로 분석을 수행하였다. 즉 150일 기준으로 대조기간을 설정한 경우 대조기간은 골절발생일로부터 150-151일전이 된다. 90일, 120일 시점의 대조기간에 대해서도 민감도 분석을 수행하였다. 또한 윈도우기간을 3, 7, 14일로 하여 민감도분석을 시행하였다.

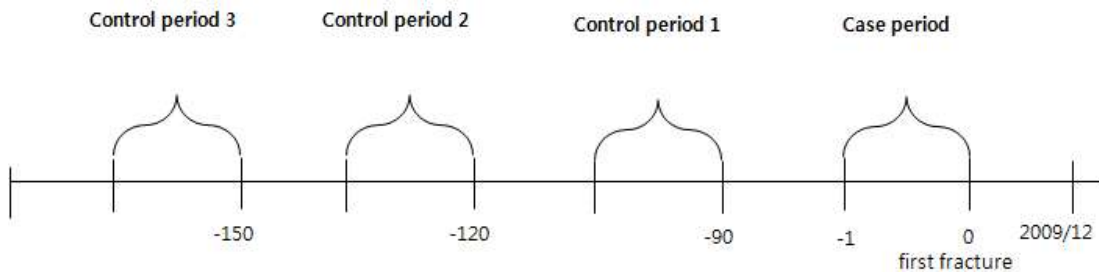


그림 5. case 기간과 control 기간 정의

위험기간과 대조기간 동안의 벤조디아제핀 처방유무는 각 시점 이전 벤조디아제핀 처방일수를 고려하여 정의하였다. 예를 들어 첫 골절 발생 5일전에 벤조디아제핀 처방이 있었으며 이 때의 처방일수가 4일이었다면 이 대상자는 위험기간 동안 벤조디아제핀 처방받은 자로 정의되는 반면 처방일수가 2일이었다면 이 대상자는 벤조디아제핀 처방이 없는 자로 정의된다. 단 골절일에 벤조디아제핀 처방이 발생한 경우에는 골절로 인한 벤조디아제핀 사용의 가능성이 높음으로 벤조디아제핀 처방받은 자로 정의되지 않았다.

두 번째, 자신-대조 환자-씨리즈 연구 방법을 살펴보면, 첫 벤조디아제핀 처방이전 특정 기간 동안의 골절 발생률과 벤조디아제핀 처방이후 특정 기간 동안의 골절 발생률을 비교하는 디자인으로 비노출(unexposed)기간은 첫 벤조디아제핀 처방이전 4주, 노출(exposed)기간은 첫 벤조디아제핀 처방일로부터 4주, 4~8주, 8~12주, 12~16주로 정의하였다. 노출기간에 따른 연구대상자 수는 변하게 되는데 예를 들어 첫 벤조디아제핀 처방일로부터 4주까지의 노출기간에 대한 연구대상자는 첫 벤조디아제핀 처방일로부터 4주 이상 지속처방 받은 자로 제한되며, 4~8주의 노출기간에 대한 연구대상자는

첫 벤조다이아제핀 사용일로부터 8주 이상 지속처방 받은 자로 제한된다. 여기서 지속처방 받은 자의 정의는 처방일수를 고려하여 7일 이내에 재청구가 있는 경우로 정의하였다. 각 기간에서의 골절발생 정의는 환자교차설계 방법과 마찬가지로 골절의 ICD-10 코드를 가지고 응급실 또는 정형외과를 방문한 환자이며, 교통사고 및 뇌졸중에 기인한 골절을 배제하고 정의하였다.

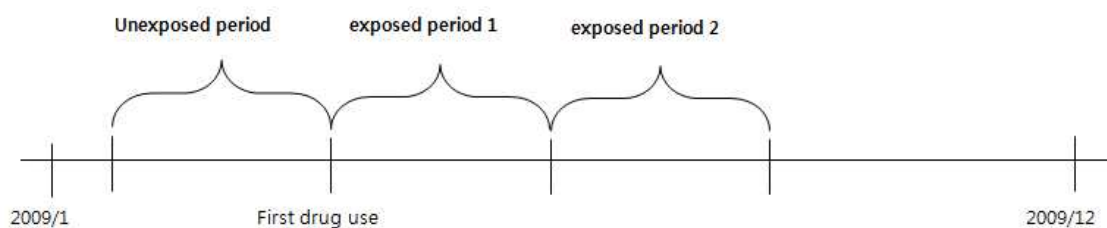


그림 6. 비노출 기간과 노출 기간 정의

3.3.2.2. 통계분석

두 디자인의 경우 매칭 된 자료 분석방법을 적용해야 하므로 환자교차설계 방법의 경우 conditional logistic regression 모형을 적용하여 오즈비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간을 제시하였으며 자신-대조 환자-씨리즈 연구 방법의 경우 conditional Poisson regression 모형을 적용하여 발생률비(incidence rate ratio, IRR)와 95% 신뢰구간을 제시하였다. 하위그룹분석으로서 벤조다이아제핀다디아제핀 계열 약물을 속효성제제, 장기작용제제, z-drug (zolpidem), alprazolam, diazepam으로 구분하여 세부분석을 수행하였으며, 성별 및 연령대별(65세 미만, 65세 이상) 추정치 및 95% 신뢰구간을 제시하였다.

환자교차설계 방법 연구에서는 위험기간과 대조기간 사이 시간에 따라 변화하는 교란요인으로서 골절에 영향을 미칠 수 있는 약물(벤조를 제외한 항불안수면진정제, 항우울제, 항정신병약물, 기분조절제, MAOI, 1세대 항히스타민, Opioid)을 보정하기 위해 벤조다이아제핀 사용유무와 마찬가지로 처방일수를 고려하여 각 기간 동안의 기타약물 사용여부를 정의하였다. 보정약물은 (부록 7.3)에 제시하였다. 장기처방 받은 자와 단기처방 받은 자를 구분하기 위해 첫 골절 발생시점 1년 이전부터 벤조다이아제핀 처방이 있는 대상자와 1년 이내에 첫 벤조다이아제핀 처방이 있는 대상자를 구분하여 결과를 제시하였다.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

자신-대조 환자-씨리즈 연구방법에서는 연구기간 동안 Opioid(부록 7.3) 처방력이 있는 대상자를 제외한 대상자를 바탕으로 한 하위그룹 분석결과를 제시하였다. 하위그룹에서 약물별로는 연구대상자가 충분하지 않아 분석을 수행하지 않았다.

3.4. 건강보험심사평가원 청구자료 분석결과

3.4.1. 벤조다이아제핀 계열 약물의 국내 처방양상 조사

3.4.1.1. 벤조다이아제핀 계열 약물의 청구 명세서 분석

3.4.1.1.1. 명세서 단위 기본특성

2007년부터 2011년까지 벤조다이아제핀 계열 약물로 건강보험심사평가원에 청구된 18세 이상 환자의 5% 무작위 추출된 표본 환자의 연평균 명세서 건수를 계산하였다. 동일 명세서 상에 한 가지 이상의 약물 성분이 여러 건 처방된 경우, 속효성 제제, 장기작용 제제, Z-drug의 약물 분류 당 최대 명세서 건수 1건으로 계산하였다.

외래 또는 입원 환자에서 벤조다이아제핀 계열 약물을 1회 이상 처방한 총 입원외래 환자의 연평균 명세서 건수는 1,989,263건이며, 외래에서 청구된 명세서는 전체 명세서의 94.6%(1,881,713건), 입원은 5.4%(107,551건)이다. 외래와 입원, 총 입원외래의 경우 모두 남성(34.9%)보다 여성(65.1%)에서 벤조처방 명세서 건수가 많았으며, 약물 분류별로 외래와 입원 모두 속효성 제제, 장기작용 제제, Z-drug의 순서로 청구된 명세서 건수가 높게 나타났다. 속효성 제제는 전체 명세서 1,989,263건 중 53.5%에서 처방되었으며, 장기작용 제제는 47.7%, Z-drug은 9.9%를 차지하였다. 외래에서 처방된 명세서 1,881,713건을 분석한 결과, 속효성 제제는 52.5%에서 처방되었으며, 장기작용 제제는 48.4%, Z-drug은 9.5%로 전체 명세서와 유사한 경향을 보였다. 반면, 입원으로 벤조가 처방된 명세서 107,551건 중에서는 속효성 제제가 70.1%, 장기작용 제제가 34.8%, Z-drug은 17.7%로 입원으로 처방된 벤조약물 중 속효성 제제가 차지하는 비중이 외래보다 높게 나타났다.

연령대별로 살펴보면, 외래에서 청구된 벤조 명세서는 61-70세가, 입원이 51-60세가 가장 높게 나타났으며, 총 입원외래 환자는 61-70세에서 가장 많이 처방되었다. 의료기관 종별로 분석한 결과, 외래 명세서의 대부분이 의원(81.9%)에서 청구되었으며, 입원 명세서는 병원(38.6%)에서 가장 많이 청구된 것을 확인할 수 있었다. 전반적으로 벤조계열 약물은 입원보다 주로 외래에서 처방되었기 때문에, 외래 또는 입원에서 한 번이라도 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받은 총 입원외래 환자의 명세서 단위의 기본특성 분석 결과는 외래에서의 벤조 처방특성과 거의 일치한다.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 15 벤조다이아제핀 계열 약물처방의 기본특성

(단위: 연평균 명세서 건수, %)

구분	총 입원외래(100%)					외래(94.6%)				입원(5.4%)			
	총 벤조 명세서(건)	속효성(%)	장기작용(%)	Z-drug(%)	총 벤조 명세서(건)	속효성(%)	장기작용(%)	Z-drug(%)	총 벤조 명세서(건)	속효성(%)	장기작용(%)	Z-drug(%)	
총	1,989,263	53.5	47.7	9.9	1,881,713	52.5	48.4	9.5	107,551	70.1	34.8	17.7	
성 별	남성	694,646	52.7	48.3	10.5	641,595	51.3	49.3	9.8	53,050	70.2	35.6	18.2
	여성	1,294,618	53.9	47.3	9.6	1,240,117	53.1	47.9	9.3	54,500	70.1	33.9	17.3
연 령 (세)	18-30	113,732	53.1	48.2	10.3	105,365	51.2	49.5	10.3	8,367	76.9	31.2	10.5
	31-40	195,424	54.9	48.0	10.4	182,512	53.5	48.9	10.2	12,911	74.3	35.1	13.2
	41-50	339,908	55.6	47.6	9.5	317,618	54.5	48.4	9.1	22,290	72.0	37.4	15.7
	51-60	403,685	54.5	47.7	9.4	381,228	53.6	48.4	8.9	22,457	70.6	35.1	17.3
	61-70	452,285	52.2	48.6	9.0	433,334	51.5	49.2	8.5	18,951	68.1	33.7	19.3
	71-80	380,709	51.7	47.2	10.6	364,678	51.1	47.8	10.1	16,031	64.7	34.4	23.1
	81-90	97,625	51.8	44.3	13.6	91,652	51.0	45.1	12.8	5,973	63.9	33.0	25.9
	91 이상	5,896	53.5	38.5	18.2	5,326	52.4	39.5	17.4	570	63.8	29.6	25.6
	65세미만	1,207,503	54.6	47.8	9.6	1,134,328	53.4	48.6	9.3	73,176	72.3	35.2	15.5
	65세이상	781,760	51.7	47.4	10.4	747,385	51.1	48.1	9.8	34,375	65.5	34.0	22.5
의 료 기 관 종 별	상급종합	94,995	65.8	32.0	16.6	72,539	62.1	35.0	16.5	22,456	77.9	22.3	17.1
	종합	178,151	64.0	35.6	15.7	147,406	62.8	36.4	14.8	30,746	69.9	31.4	20.1
	병원	145,722	59.0	46.0	13.2	104,214	55.3	47.6	11.7	41,508	68.3	41.8	17.0
	요양병원	10,718	56.8	36.9	23.4	7,133	54.5	39.2	19.8	3,585	61.4	32.3	30.6
	의원	1,550,599	51.0	50.3	8.4	1,541,371	50.9	50.3	8.4	9,228	63.6	46.1	9.5
	보건기관	9,078	43.0	35.6	25.9	9,049	42.9	35.6	25.9	17,863	0.1	27.9	4.9
지	서울	205,131	58.2	43.9	10.9	192,753	57.3	44.8	10.4	12,379	137.6	30.6	28.3

구분	총 입원외래(100%)				외래(94.6%)				입원(5.4%)				
	총 벤조 명세서(건)	속효성(%)	장기작용(%)	Z-drug(%)	총 벤조 명세서(건)	속효성(%)	장기작용(%)	Z-drug(%)	총 벤조 명세서(건)	속효성(%)	장기작용(%)	Z-drug(%)	
역	부산	101,676	56.4	44.0	11.8	96,006	55.5	44.8	11.3	5,670	115.1	31.2	30.7
	인천	119,239	51.5	50.3	10.5	112,725	50.6	50.6	10.0	6,514	53.7	44.6	14.4
	대구	71,874	49.2	52.1	9.8	67,093	47.7	53.2	9.3	4,780	94.1	37.2	23.6
	광주	71,867	52.8	49.9	8.8	68,149	51.7	51.0	8.3	3,718	81.3	29.9	18.1
	대전	42,905	56.6	47.0	8.6	40,357	55.7	47.7	8.1	2,548	102.0	36.0	20.9
	울산	276,142	54.0	46.2	11.2	261,580	53.1	46.9	10.8	14,562	10.2	33.6	6.8
	경기	121,616	57.6	41.8	12.1	114,824	56.7	42.4	11.7	6,792	195.1	32.1	39.5
	강원	72,192	50.9	51.4	8.7	69,048	50.1	52.0	8.3	3,143	73.6	37.6	19.0
	충북	106,471	48.9	52.6	7.9	102,992	48.3	53.1	7.5	3,479	59.4	38.0	16.0
	충남	109,469	52.5	49.7	7.8	104,988	51.8	50.2	7.4	4,481	53.0	37.9	16.3
	전북	100,369	50.4	50.3	7.0	94,981	49.5	50.8	6.6	5,388	61.4	40.5	13.3
	전남	116,722	50.5	50.0	8.8	111,403	49.9	50.3	8.3	5,319	68.9	43.7	15.9
	경북	138,846	52.9	49.9	7.7	130,762	52.1	50.5	7.1	8,084	41.2	40.4	14.4
	경남	44,149	52.4	49.0	10.7	41,509	51.6	49.6	10.1	2,640	224.9	39.2	47.0
	제주	19,346	47.8	50.2	14.7	18,398	46.7	51.1	14.1	948	53.2	32.4	19.0

- 입원: 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자 명세서
- 외래: 서식구분코드 기준 의과외래, 정신과외래, 정신과나트병동 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자 명세서
- 총 입원외래: 입원 또는 외래에서 한번이라도 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받은 환자 명세서
- 총 벤조명세서: 벤조다이아제핀 계열 약물을 1가지 성분 이상 포함한 명세서 건수
- 약물분류(%): 총 입원외래, 외래, 입원의 총 벤조명세서 중 속효성 제제/장기작용 제제/Z-drug을 처방한 명세서 건수(%)를 의미함. 명세서 건수 중복 count 가능.
- 한 건의 명세서에 동일한 약물분류 내 성분이 여러 개 처방된 경우, 100% 초과인 경우 존재
- 보건기관: 요양종별코드의 보건소(71), 보건지소(72), 보건의료원(75) 포함

3.4.1.1.2. 벤조의 성분 분류에 따른 약물 처방건수

2007년부터 2012년까지 벤조다이아제핀 계열 약물을 1회 이상 처방받은 18세 이상 환자의 5% 표본 벤조사용자를 대상으로, 약물 성분 분류에 따른 약물 처방건수를 분석하였다. 동일 명세서 내에 여러 성분의 벤조 약물이 처방되어 있다면, 처방된 약물 개수를 기준으로 분석하였다.

외래 또는 입원환자에서 청구된 모든 명세서에 포함된 2007~2012년 연간 벤조다이아제핀 계열 약물의 연평균 처방건수를 비교한 결과, 총 입원외래 명세서 1,989,263건에 포함된 벤조 약물은 3,096,540건으로 명세서 1건 당 평균 1.56개의 벤조를 처방하였고, 외래명세서(1,881,713건)의 처방된 약물개수는 2,898,968건으로 명세서 1건 당 평균 1.54건의 약물을 포함하였다. 입원명세서(107,551건)는 197,572건의 벤조약물을 처방하여, 명세서 1건 당 1.84건의 벤조 약물을 포함하는 것으로 나타났다. 처방된 약물 개수를 기준으로, 외래에서는 장기작용 제제가 54.3%(1,572,947건), 입원에서는 속효성 제제가 59.5%(117,539건)로 가장 많이 처방되었으며, 총 입원외래에서 처방된 약물 개수는 장기작용 제제 52.6%(1,630,061건), 속효성 제제 40.6%(1,257,521건), Z-drug 6.7%(208,958건)의 순으로 높게 나타났다. 전체 명세서 건수를 비교했을 때 속효성 제제를 1개 이상 포함한 명세서 건수가 장기작용 제제를 1개 이상 포함한 명세서 건수보다 많은 반면<표 15>, 처방된 약물 건수는 장기작용 제제가 가장 많았다. 약물 분류에 따른 주요 성분별로 외래와 입원 모두 속효성 제제 alprazolam, 장기작용 제제 diazepam, Z-drug zolpidem류(zolpidem, zolpidem tartrate, zolpidem tartarate)의 처방빈도가 가장 높게 나타났다. 주요 성분에 따른 성별, 연령별, 의료기관 종별, 지역별 약물 처방건수는 (부록 7.4)에 제시하였다.

3.4.1.1.2.1. 성별 약물 처방건수

총 입원외래 명세서에 포함된 벤조 약물처방 연간 평균건수는 남성 35.1% (1,087,757건), 여성 64.9%(2,008,783건)이며, 외래명세서는 남성 34.0% (986,931건), 여성 66.0%(1,912,037건), 입원명세서는 남성 51.0%(100,826 건), 여성 48.7%(96,746건)로 나타났다. 전반적으로 입원보다는 외래에서, 남성보다는 여성에서 약물 처방이 많이 이루어진 것을 확인할 수 있었다. 성분별 처방빈도를 살펴보면, 외래를 방문한 여성과 남성 벤조사용자에서 모두 장기작용 제제 diazepam, 속효성 제제 alprazolam, Z-drug zolpidem류의 순으로 처방빈도가 높게 나타났다. 입원의 경우는 남녀 벤조처방 건수가 큰 차이를 보이지 않았다[그림 7].

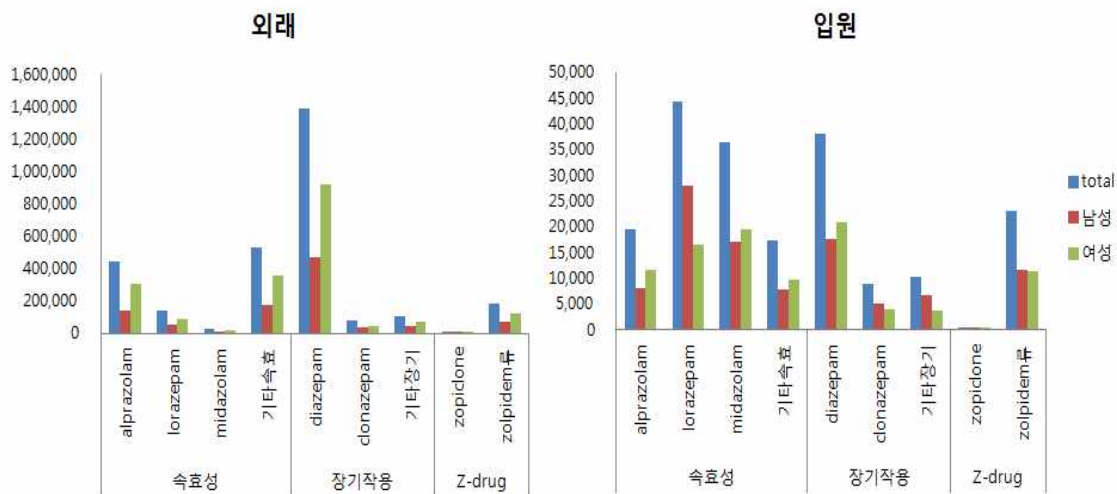


그림 7 벤조 성분 분류에 따른 성별 약물 처방건수

3.4.1.1.2.2. 의료기관 종별 약물처방 건수

의료기관 종별 분류에 따른 벤조 성분별 연평균 처방건수를 조사하기 위해 상급종합, 종합, 병원, 요양병원, 의원, 보건기관(보건소, 보건지소, 보건의료원)에서 청구된 1,989,263건 명세서의 벤조처방 건수를 분석하였다. 총 입원외래의 전체 벤조약물 처방 건수 3,096,540건 중 77.1%(2,387,956건)가 의원에서 처방되고 있었으며, 그중 가장 많이 처방되는 성분은 장기작용 제제인 diazepam으로 나타났다. 외래와 입원으로 분류하여 보면, 외래환자는 의원(2,371,646건, 81.8%)에서 벤조를 가장 많이 처방받았고, 입원환자는 주로 병원(81,809건, 41.4%)에서 벤조를 처방받은 것을 확인할 수 있었다[그림 8].

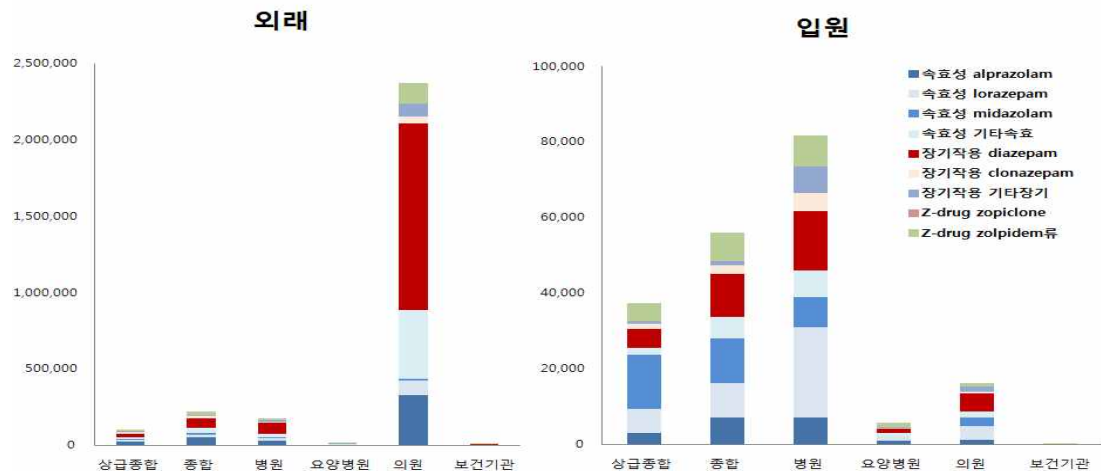


그림 8 의료기관 종별 분류에 따른 벤조 성분별 연평균 약물 처방건수

3.4.1.1.3. 대상자의 질환분포

2007년에서 2012년까지 벤조다이아제핀 계열 약물을 한번이라도 처방받은 18세 이상 환자의 5% 표본에서 질환분포를 보고자, 벤조를 처방한 총 입원외래, 외래, 입원 명세서에 포함된 최대 5개(주상병+부상병)의 진단코드를 모두 분석하였다.

외래에서 벤조를 처방받은 환자의 5년 간 명세서(연평균 1,881,713건)에 포함된 주상병 또는 부상병은 주로 위·십이지장 질환(29.8%), 불안장애(12.4%), 수면장애(10.8%)이며, 입원 명세서(연평균 107,551건)는 위·십이지장 질환(14.7%), 본태성 고혈압(13.6%), 수면장애(11.3%)가 높은 비중을 차지하였다. 외래와 입원으로 벤조를 처방받은 환자의 질환분포를 보면, 위·십이지장질환을 진단받은 경우가 가장 많았으며, 위·십이지장질환이 차지하는 비중은 외래로 청구된 명세서(29.8%)에서 입원(14.7%)보다 특히 크게 나타났다[그림 9].

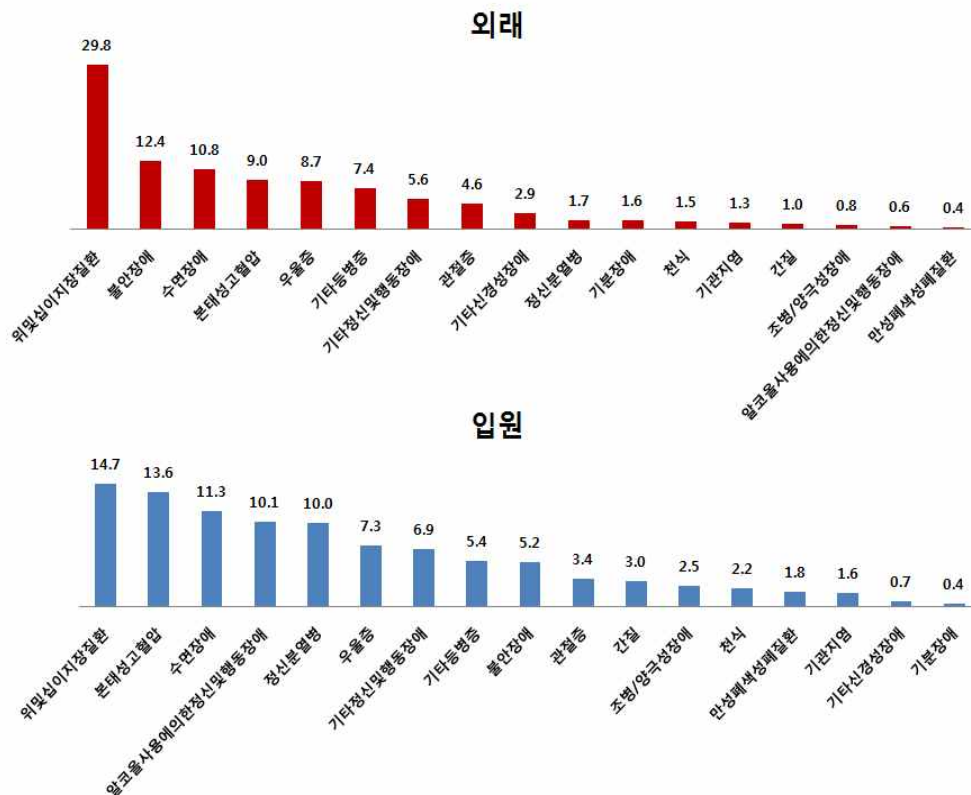


그림 9 외래와 입원에 따른 대상자의 상병분포(%)

3.4.1.1.4. 진료과목(정신과, 비정신과)별 약물처방 현황

진료과목별 벤조처방 현황을 분석하기 위하여 명세서 일반내역(200)의 진료과목코드를 기준으로 정신과와 비정신과(정신과(03) 이외의 진료과목코드로 청구된 명세서)로 구분하여 총 1,989,263건의 명세서를 분석하였다. 전체 벤조처방 명세서 중 17.8% (354,309건)가 정신과에서 처방되었으며, 82.2%(1,634,954건)는 비정신과에서 처방된 것으로 나타났다. 외래와 입원으로 구분하여 보면, 외래 명세서의 18.1%(341,509건)가 정신과, 81.9%(1,540,204건)가 비정신과에서 처방되었고, 입원 명세서의 11.9%(12,800건)는 정신과, 88.1%(94,750건)는 비정신과에서 처방되어서 입원과 외래 명세서 모두 정신과보다 비정신과에서 더 많이 처방된 것을 알 수 있었다[그림 10].

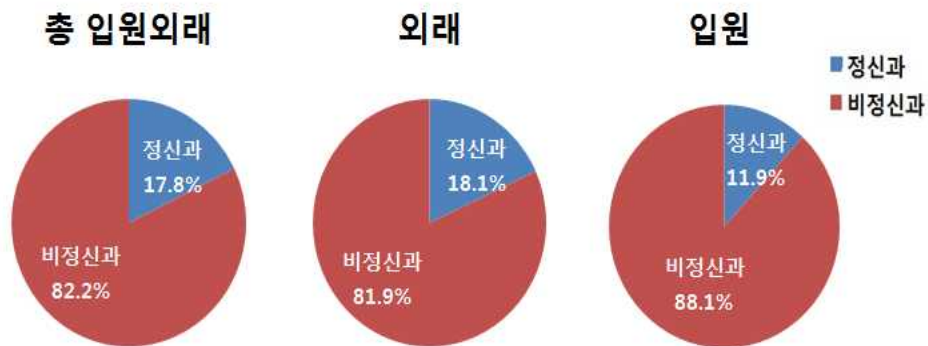


그림 10 진료과목별 벤조처방 명세서 건수

(1) 연령 구분에 따른 진료과목 별 명세서 건수

65세 연령 구분에 따른 진료과목별 명세서 분석 결과, 벤조디아제핀 계열 약물로 18세 이상 65세 미만에서 청구된 명세서 1,207,503건 중 정신과에서 청구된 명세서는 260,266건(21.6%), 비정신과 947,238건(78.4%)이며, 65세 이상에서 청구된 명세서 781,760건 중 정신과는 94,044건(12.0%), 비정신과는 687,716건(88.0%)를 차지하였다. 명세서 단위로 분석한 진료과목별 기본특성을 <표 16>에 제시하였다.

(2) 진료과목별 질환분포

벤조를 처방받은 연구 대상자의 진료과목(정신과와 비정신과)별 질환분포를 알아보기 위하여, 총 1,989,263건 명세서의 주상병을 분석하였다. 벤조약물과 관련된 질환으로 선택한 17가지 주요 질환에 대하여 정신과에서 청구된 명세서를 분석한 결과, 정신과 외래의 벤조 명세서 341,509건 중 우울증이 122,564건(35.9%), 불안장애가 78,159건(22.9%), 위·십이지장 질환이 91건(0.03%)을 차지하였고, 정신과 입원 명세서 12,800건 중 정신분열병이 4,328건(33.8%), 알코올관련 정신장애가 4,247건(33.4%)으로 나타났다. 비정신과의 외래 명세서 1,540,204건 중 주상병이 위·십이지장 질환인 경우가 232,831건(15.1%)으로 가장 높았으며, 수면장애(38,541건, 2.5%)와 불안장애(16,410건, 1.1%)는 상대적으로 낮은 비중을 차지하였다. 비정신과 입원 명세서 94750건 중 정신분열병이 6,858건(7.2%)으로 가장 높은 질환분포를 보였다. [그림 11]은 진료과목(정신과, 비정신과)별 대상자의 질환분포를 제시하였다.

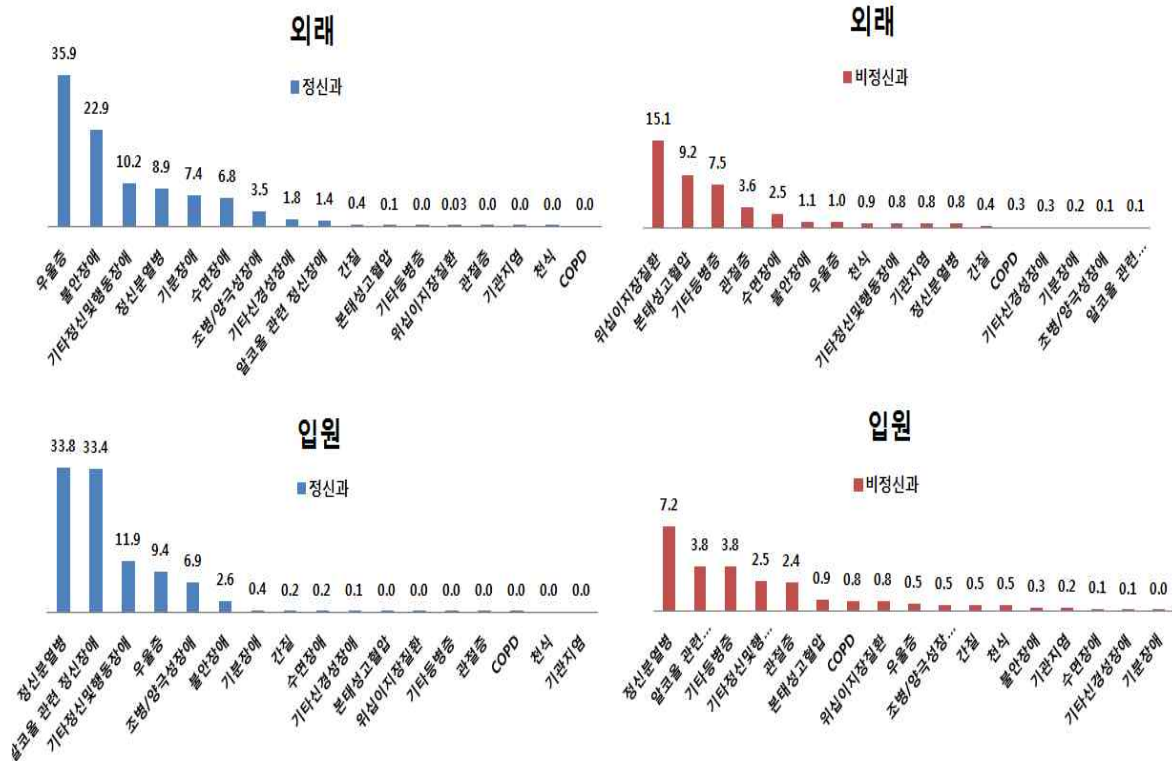


그림 11 정신과와 비정신과에 따른 대상자의 질환분포(%)

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 16 진료과목(정신과, 비정신과)별 약물처방의 기본특성

(단위: 연평균 명세서 건수, %)

구분		총 입원외래					외래					입원				
		정신과		비정신과		총 명세서 건수	정신과		비정신과		총 명세서 건수	정신과		비정신과		총 명세서 건수
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
총		354,309	17.8	1,634,954	82.2	1,989,263	341,509	18.1	1,540,204	81.9	1,881,713	12,800	11.9	94,750	88.1	107,551
성별	남성	132,383	19.1	562,263	80.9	694,646	124,404	19.4	517,191	80.6	641,595	7,979	15.0	45,072	85.0	53,050
	여성	221,926	17.1	1,072,691	82.9	1,294,618	217,105	17.5	1,023,013	82.5	1,240,117	4,822	8.8	49,678	91.2	54,500
연령 (세)	18-30	34,625	30.4	79,108	69.6	113,732	33,017	31.3	72,348	68.7	105,365	1,608	19.2	6,759	80.8	8,367
	31-40	55,239	28.3	140,185	71.7	195,424	52,936	29.0	129,576	71.0	182,512	2,303	17.8	10,609	82.2	12,911
	41-50	73,391	21.6	266,517	78.4	339,908	70,376	22.2	247,242	77.8	317,618	3,015	13.5	19,275	86.5	22,290
	51-60	72,990	18.1	330,695	81.9	403,685	70,348	18.5	310,880	81.5	381,228	2,643	11.8	19,815	88.2	22,457
	61-70	63,276	14.0	389,008	86.0	452,285	61,538	14.2	371,795	85.8	433,334	1,738	9.2	17,213	90.8	18,951
	71-80	44,341	11.6	336,368	88.4	380,709	43,322	11.9	321,356	88.1	364,678	1,019	6.4	15,012	93.6	16,031
	81-90	9,810	10.0	87,816	90.0	97,625	9,391	10.2	82,261	89.8	91,652	418	7.0	5,554	93.0	5,973
	91이상	638	10.8	5,258	89.2	5,896	581	10.9	4,745	89.1	5,326	57	9.9	513	90.1	570
	65세 미만	260,266	21.6	947,238	78.4	1,207,503	250,011	22.0	884,317	78.0	1,134,328	10,255	14.0	62,921	86.0	73,176
	65세 이상	94,044	12.0	687,716	88.0	781,760	91,498	12.2	655,887	87.8	747,385	2,545	7.4	31,830	92.6	34,375
의료 기관 종별	상급종합	21,163	22.3	73,833	77.7	94,995	20,484	28.2	52,056	71.8	72,539	679	3.0	21,777	97.0	22,456
	종합	28,495	16.0	149,656	84.0	178,151	27,644	18.8	119,761	81.2	147,406	851	2.8	29,894	97.2	30,746
	병원	30,972	21.3	114,750	78.7	145,722	22,106	21.2	82,108	78.8	104,214	8,865	21.4	32,643	78.6	41,508
	요양병원	978	9.1	9,740	90.9	10,718	703	9.9	6,430	90.1	7,133	275	7.7	3,310	92.3	3,585

구분	총 입원외래					외래					입원					
	정신과		비정신과		총 명세서 건수	정신과		비정신과		총 명세서 건수	정신과		비정신과		총 명세서 건수	
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%		
의원	272,628	17.6	1,277,971	82.4	1,550,599	270,498	17.5	1,270,873	82.5	1,541,371	2,130	23.1	7,098	76.9	9,228	
보건기관	73	0.8	9,005	99.2	9,078	73	0.8	8,976	99.2	9,049	0	0.0	29	100.0	29	
지역	서울	76,496	21.2	284,344	78.8	360,840	74,775	22.1	263,218	77.9	337,993	1,721	7.5	21,126	92.5	22,847
	부산	36,997	22.3	128,707	77.7	165,704	36,009	23.1	120,100	76.9	156,109	988	10.3	8,607	89.7	9,595
	인천	16,824	19.8	68,002	80.2	84,827	16,162	20.2	64,034	79.8	80,197	662	14.3	3,968	85.7	4,630
	대구	20,496	16.0	107,314	84.0	127,810	19,747	16.3	101,181	83.7	120,927	749	10.9	6,133	89.1	6,883
	광주	9,457	16.4	48,268	83.6	57,725	8,864	16.6	44,670	83.4	53,534	592	14.1	3,598	85.9	4,191
	대전	16,580	22.3	57,905	77.7	74,485	16,276	22.9	54,648	77.1	70,924	304	8.5	3,258	91.5	3,561
	울산	7,110	20.2	28,062	79.8	35,172	6,866	20.8	26,120	79.2	32,986	243	11.1	1,943	88.9	2,186
	경기	64,474	18.9	277,056	81.1	341,531	61,528	19.0	261,544	81.0	323,073	2,946	16.0	15,512	84.0	18,458
	강원	10,099	16.3	51,748	83.7	61,846	9,721	16.6	48,825	83.4	58,545	378	11.5	2,923	88.5	3,301
	충북	11,473	15.3	63,384	84.7	74,857	11,002	15.3	60,842	84.7	71,844	471	15.6	2,542	84.4	3,013
	충남	17,766	15.6	96,075	84.4	113,841	17,205	15.6	93,050	84.4	110,255	561	15.7	3,025	84.3	3,586
	전북	16,326	14.9	93,264	85.1	109,589	15,844	15.1	89,008	84.9	104,852	482	10.2	4,256	89.8	4,738
	전남	7,383	7.6	89,543	92.4	96,926	6,854	7.5	84,457	92.5	91,311	529	9.4	5,086	90.6	5,616
	경북	15,067	12.4	105,983	87.6	121,050	14,174	12.2	101,575	87.8	115,749	894	16.9	4,408	83.1	5,302
	경남	22,377	15.5	121,981	84.5	144,357	21,214	15.7	114,293	84.3	135,508	1,162	13.1	7,687	86.9	8,850
	제주	5,385	28.8	13,302	71.2	18,687	5,268	29.4	12,624	70.6	17,893	117	14.7	678	85.3	795

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

구분	총 입원외래					외래					입원				
	정신과		비정신과		총 명세서 건수	정신과		비정신과		총 명세서 건수	정신과		비정신과		총 명세서 건수
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	n
진단 코드	간질	1,291	17.2	6,205	82.8	7,496	1,263	18.0	5,742	82.0	7,004	29	5.8	463	492
	관절증	33	0.1	57,910	99.9	57,943	32	0.1	55,676	99.9	55,709	1	0.0	2,233	2,234
	기관지염	3	0.0	11,959	100.0	11,962	3	0.0	11,752	100.0	11,755	0	0.0	207	207
	기분장애	25,150	89.9	2,835	10.1	27,986	25,101	90.0	2,803	10.0	27,904	49	60.0	33	82
	기타등병증	135	0.1	119,556	99.9	119,691	134	0.1	115,985	99.9	116,120	1	0.0	3,570	3,571
	기타 신경성장애	6,052	59.8	4,070	40.2	10,122	6,036	60.0	4,022	40.0	10,058	16	25.1	48	64
	기타 정신 및 행동장애	36,443	71.7	14,375	28.3	50,818	34,923	74.5	11,962	25.5	46,885	1,520	38.6	2,413	3,933
	COPD	0	0.0	5,210	100.0	5,211		0.0	4,471	100.0	4,471	0	0.1	739	739
	본태성고혈압	222	0.2	142,887	99.8	143,109	220	0.2	142,035	99.8	142,255	2	0.3	852	854
	불안장애	78,491	82.5	16,652	17.5	95,143	78,159	82.6	16,410	17.4	94,570	332	57.9	241	573
	수면장애	23,134	37.4	38,675	62.6	61,810	23,108	37.5	38,541	62.5	61,649	26	16.1	134	160
	알코올관련 정신장애	8,953	62.6	5,343	37.4	14,297	4,679	72.6	1,766	27.4	6,445	4,274	54.4	3,578	7,852
	우울증	123,766	88.7	15,823	11.3	139,589	122,564	88.9	15,324	11.1	137,887	1,202	70.7	499	1,701
	위·십이지장 질환	93	0.0	233,566	100.0	233,659	91	0.0	232,831	100.0	232,922	2	0.2	735	737
	정신분열병	34,682	65.3	18,433	34.7	53,115	30,354	72.4	11,575	27.6	41,929	4,328	38.7	6,858	11,186
	조병/양극성장애	12,931	84.6	2,362	15.4	15,293	12,048	86.4	1,896	13.6	13,944	883	65.5	466	1,349
	천식	1	0.0	14,898	100.0	14,899	1	0.0	14,450	100.0	14,452	0	0.0	447	447

- 입원: 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자 명세서
- 외래: 서식구분코드 기준 의과외래, 정신과외래, 정신과낮병동 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자 명세서
- 총 입원외래: 입원 또는 외래에서 한번이라도 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받은 환자의 명세서
- 정신과: 명세서 일반내역(200)의 진료과목코드 03/ 비정신과: 정신과 이외의 진료과목코드로 청구된 명세서
- 보건기관: 요양종별코드의 보건소(71), 보건지소(72), 보건의료원(75) 포함
- 진단코드: 벤조와 관련이 있는 질환으로 선정된 질환과 명세서의 주상병만 고려한 명세서 건수

3.4.1.2. 벤조다이아제핀 계열 약물의 청구 환자 분석

3.4.1.2.1. 연구 대상자의 일반적 특성

2007년부터 2011년까지 5년간 1회 이상 벤조다이아제핀 계열 약물로 건강보험심사평가원에 청구된 18세 이상 환자 수는 2007년 9,717,414명, 2008년 9,599,574명, 2009년 9,828,101명, 2010년 9,865,216명, 2011년 9,962,031명이며 중복을 제외하고 총 22,361,449명이다<표 11>. 이러한 벤조 사용자 모집단에서 연도별로 5% 무작위 표본 추출한 연구 대상자의 연도별 일반적 특성은 <표 17>와 같다. 2007년부터 2011년의 5년간 벤조처방 환자 중 남성은 37.1~38.3%, 여성은 62.9~61.7%로 여성이 남성보다 벤조를 더 많이 처방받은 것으로 나타났으며, 벤조를 처방받은 환자의 평균연령은 51.3(± 16.4)세~53.3(± 16.3)세로 연도별로 유사한 분포를 보였다. 벤조처방 환자 중 연령대 별로 차지하는 비중은 41-50세(20.1~21.9%), 51-60세(19.5~22.2%), 61-70세(17.6~18.1%)의 순으로 높게 나타났다. 전반적으로 벤조다이아제핀 계열 약물의 인구학적 특성은 연도별로 유사한 경향을 보이는 것을 확인할 수 있었다.

표 17 벤조다이아제핀 계열 약물 처방 환자(5% 표본)의 연도별 일반적 특성

구분	2007		2008		2009		2010		2011		
	n(명)	%	n(명)	%	n(명)	%	n(명)	%	n(명)	%	
총	458,480	100.0	452,777	100.0	461,584	100.0	462,050	100.0	465,869	100.0	
성 별	남성	170,266	37.1	169,290	37.4	173,275	37.5	174,725	37.8	178,569	38.3
	여성	288,214	62.9	283,487	62.6	288,309	62.5	287,325	62.2	287,300	61.7
연 령 (세)	평균(sd), 중앙값	51.3(±16.4), 51.0	51.9(±16.6), 52.0	52.4(±16.4), 52.0	52.9(±16.4), 53.0	53.3(±16.3), 53.0					
	18-30	53,767	11.7	50,302	11.1	50,561	11.0	48,098	10.4	46,346	10.0
	31-40	72,363	15.8	67,723	15.0	65,866	14.3	62,812	13.6	60,311	13.0
	41-50	100,293	21.9	97,266	21.5	97,399	21.1	95,552	20.7	93,236	20.0
	51-60	89,561	19.5	91,445	20.2	94,521	20.5	98,244	21.3	103,459	22.2
	61-70	80,718	17.6	80,573	17.8	82,871	18.0	83,417	18.1	84,229	18.1
	71-80	48,829	10.7	51,761	11.4	55,136	11.9	57,708	12.5	60,476	13.0
	81-90	12,118	2.6	12,793	2.8	14,197	3.1	15,130	3.3	16,524	3.6
	91이상	831	0.2	914	0.2	1,033	0.2	1,089	0.2	1,288	0.3

3.4.1.2.2. 처방일수별 벤조처방 유병률

약물 처방일수에 따라 18세 이상의 인구 100명 당 벤조다이아제핀 계열 약물 처방환자 수를 유병률로 정의하고, 유병률을 추정하기 위하여 연구 대상자인 5% 표본의 벤조사용자수에 20배의 가중치를 곱하고, 통계청의 연령별(시도) 추계인구를 토대로 산출한 성별, 연령별 인구수를 모수로 하여 백분율을 계산하였다. 2007년부터 2011년까지 총 입원외래 전체 환자에서 연간 벤조를 1일, 30일, 90일, 180일 이상 처방받은 환자군 별 유병률(%)을 [그림 12]에 연도별로 제시하였다. 처방일수가 길어질수록 유병률은 낮아졌으며, 연도에 따른 변화는 나타나지 않았다.

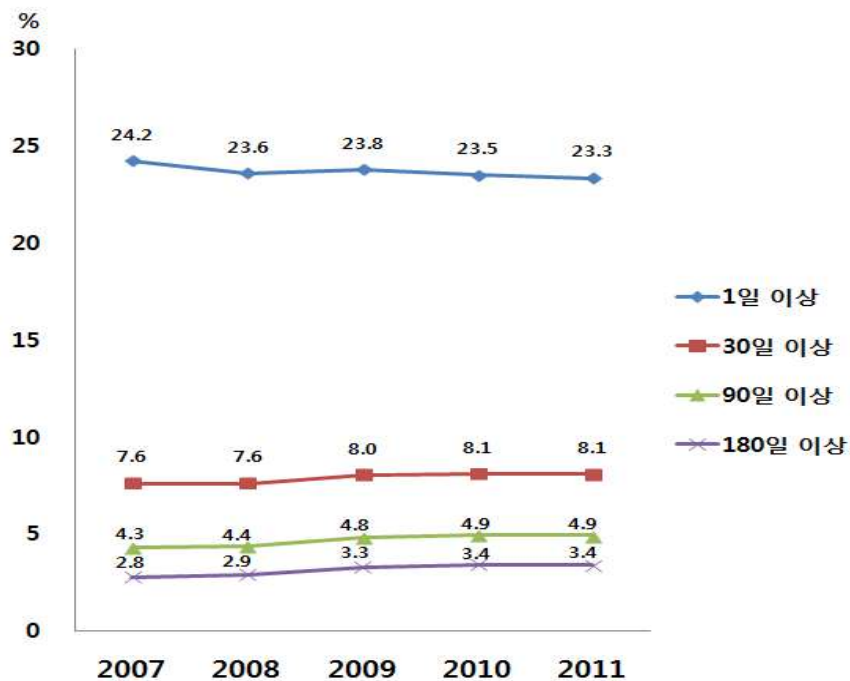


그림 12 18세 이상 인구 100명 당 처방일수별 벤조처방 유병률

연간 1일, 30일, 90일, 180일 이상 벤조다이아제핀 약물을 처방받은 18세 이상 환자의 5년 평균 인구 100명 당 유병률은 <표 18>과 같다. 총 입원외래 전체 환자 100명 당, 벤조를 1년에 한번이라도 처방받은 환자는 23.7%, 1년에 30일 이상은 7.9%, 1년에 90일 이상 4.7%, 1년에 180일 이상 3.2%로 감소하였으며, 외래로 벤조를 처방받은 환자군의 결과와 큰 차이가 없었다. 연령대별 유병률은 71~80세에서 1일 이상 처

방받은 환자가 47.2%에서 180일 이상 11.9%로 가장 높게 나타났으며, 감소하는 경향은 유사하였다. 65세 기준의 하위그룹 별 분석 결과, 65세 미만 환자에서 1일 이상 처방이 인구 100명 당 20.2명, 180일 이상 처방은 2.0명이며, 65세 이상 환자군은 1일 이상 처방이 46.0명, 180일 이상 처방 10.7명으로 더 높게 나타났으며, 두 군 모두 처방일수가 길어질수록 유병률이 낮아지는 경향이 나타났다.

표 18 연간 벤조 처방일수에 따른 18세 이상의 벤조처방 유병률

(단위: %)

구분	인구수 (명, 모수)	총 입원외래				외래				입원				
		1일	30일	90일	180 일	1일	30일	90일	180 일	1일	30 일	90 일	180 일	
총	38,887,285	23.67	7.87	4.67	3.15	21.94	7.56	4.48	3.01	3.36	0.50	0.21	0.11	
성 별	남성	19,277,986	17.97	5.83	3.55	2.41	16.24	5.49	3.34	2.25	3.00	0.52	0.24	0.14
	여성	19,609,299	29.26	9.88	5.77	3.87	27.54	9.60	5.61	3.75	3.70	0.48	0.17	0.08
연 령 (세)	18-30	9,252,240	10.77	1.44	0.74	0.46	9.79	1.37	0.69	0.43	1.33	0.12	0.06	0.03
	31-40	8,307,453	15.84	3.14	1.67	1.10	14.51	2.98	1.57	1.02	1.99	0.25	0.13	0.07
	41-50	8,413,151	23.00	6.15	3.29	2.12	21.32	5.83	3.08	1.96	2.98	0.47	0.24	0.14
	51-60	6,012,535	31.75	11.01	6.20	4.04	29.61	10.57	5.94	3.85	4.32	0.66	0.29	0.17
	61-70	3,828,514	43.03	19.43	12.04	8.20	40.48	18.88	11.73	7.99	6.30	0.88	0.30	0.15
	71-80	2,320,408	47.22	25.00	16.71	11.91	44.19	24.21	16.26	11.59	8.36	1.48	0.45	0.19
	81-90	685,365	41.30	22.40	15.21	10.78	36.96	21.20	14.52	10.33	9.50	1.98	0.69	0.31
	91이상	67,619	30.49	15.04	9.84	6.55	24.85	13.68	9.19	6.09	8.88	1.69	0.63	0.37
	65세 미만	33,638,488	20.19	5.47	3.02	1.97	18.67	5.23	2.87	1.86	2.64	0.37	0.17	0.01
	65세 이상	5,248,797	45.95	23.29	15.23	10.69	42.88	22.52	14.79	10.39	7.93	1.34	0.43	0.19

- 벤조 처방일수 분류: 1년 동안 1일 이상, 30일 이상, 90일 이상, 180일 이상 벤조를 처방받은 환자군
- 인구수, n: 2007~2011까지 통계청의 연령별(시도) 추계인구를 토대로 산출한 성별, 연령별 인구수 벤조처방 환자 수(%)의 모수
- 입원: 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자, 외래와 중복가능
- 외래: 서식구분코드 기준 의과외래, 정신과외래, 정신과낮병동 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자, 입원과 중복가능
- 총 입원외래: 입원 또는 외래에서 한번이라도 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받은 환자

3.4.1.2.3. 진료과목(정신과/비정신과)별 벤조처방 현황

진료과목별 벤조처방 현황을 분석하기 위하여 명세서 일반내역(200)의 진료과목코드를 기준으로 전체 벤조사용자를 정신과(정신과에서만 벤조 처방받은 환자), 비정신과(정신과를 제외한 과에서만 벤조 처방받은 환자), 정신과&비정신과(정신과와 비정신과 두 곳에서 벤조를 처방받은 환자)의 하위그룹 분석을 수행하였다. 연간 18세 이상 인구 100명 당 진료과목별 벤조를 처방받은 환자 수를 추정한 결과, 2007년부터 2011년까지 연도별로 유사한 경향을 보였으므로 5년 평균값을 제시하였다<표 19>.

표 19 연간 18세 이상 인구 100명 당 진료과목별 벤조처방 환자 수

(단위: %)

구분	인구수 (명, 모수)	총 입원외래			외래			입원		
		정신과	비 정신과	정신과& 비정신과	정신과	비 정신과	정신과& 비정신과	정신과	비 정신과	정신과& 비정신과
총	38,887,285	1.32	20.76	1.58	1.26	19.10	1.57	0.12	2.92	0.32
성별	남성	19,277,986	1.13	15.83	1.01	1.05	14.20	0.99	0.14	2.61
	여성	19,609,299	1.51	25.61	2.15	1.48	23.92	2.14	0.09	3.23
연령 (세)	18-30	9,252,240	0.99	9.36	0.42	0.96	8.41	0.42	0.09	1.16
	31-40	8,307,453	1.25	13.83	0.77	1.20	12.55	0.76	0.12	1.73
	41-50	8,413,151	1.39	20.27	1.34	1.33	18.67	1.33	0.12	2.61
	51-60	6,012,535	1.55	27.96	2.24	1.47	25.91	2.23	0.13	3.77
	61-70	3,828,514	1.60	37.79	3.63	1.52	35.35	3.61	0.12	5.46
	71-80	2,320,408	1.56	41.27	4.39	1.49	38.34	4.36	0.10	7.18
	81-90	685,365	1.54	36.36	3.39	1.41	32.23	3.33	0.16	8.35
	91이상	67,619	1.57	26.79	2.14	1.27	21.52	2.06	0.33	7.79
	65세 미만	33,638,488	1.28	17.72	1.19	1.23	16.26	1.18	0.11	2.31
	65세 이상	5,248,797	1.59	40.25	4.11	1.50	37.30	4.08	0.12	6.85

- 인구수: 2007~2011까지 통계청의 연령별(시도) 추계인구를 토대로 산출한 성별, 연령별 인구수; 벤조처방 환자 수(%)의 모수
- 입원: 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자, 외래와 중복 가능
- 외래: 서식구분코드 기준 의과외래, 정신과외래, 정신과낮병동 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자, 입원과 중복 가능
- 총입원외래: 입원 또는 외래로 청구된 전체 환자
- 정신과: 정신과(명세서 일반내역의 진료과목코드:03)에서만 벤조를 처방받은 환자
- 비정신과: 정신과를 제외한 과에서만 벤조 처방받은 환자
- 정신과&비정신과: 정신과와 비정신과 두 곳 모두에서 벤조를 처방받은 환자

(1) 성별, 연령 및 입원·외래 구분에 따른 진료과목별 벤조처방 환자 수

성별 및 연령 구분에 따른 전체 18세 이상 인구 100명 중 정신과에서만 벤조를 처방 받은 환자는 연평균 1.3명, 비정신과에서만 벤조를 처방받은 환자는 20.8명, 정신과와 비정신과 두 곳에서 벤조를 처방받은 환자는 1.6명이었다. 연령대로는 71-80세가 비정신과에서 벤조를 처방받은 환자가 차지하는 비중이 45.7%로 가장 높게 나타났다. 성별 분석 결과, 벤조를 처방받은 여성 중 정신과에서 처방받은 환자가 3.7%, 비정신과가 27.8%이며, 벤조를 처방받은 남성 중 정신과에서 처방된 환자가 2.1%, 비정신과 처방이 16.8%로 남녀 모두 정신과보다 비정신과에서 처방받은 비율이 더 높았다<표 19>.

입원환자의 경우, 비정신과에서 벤조를 처방받은 비율이 인구 100명 당 2.9명으로 외래의 19.1명보다 낮지만, 입원과 외래환자 모두 정신과보다 비정신과에서 벤조를 더 많이 처방받은 것으로 나타났다[그림 13].

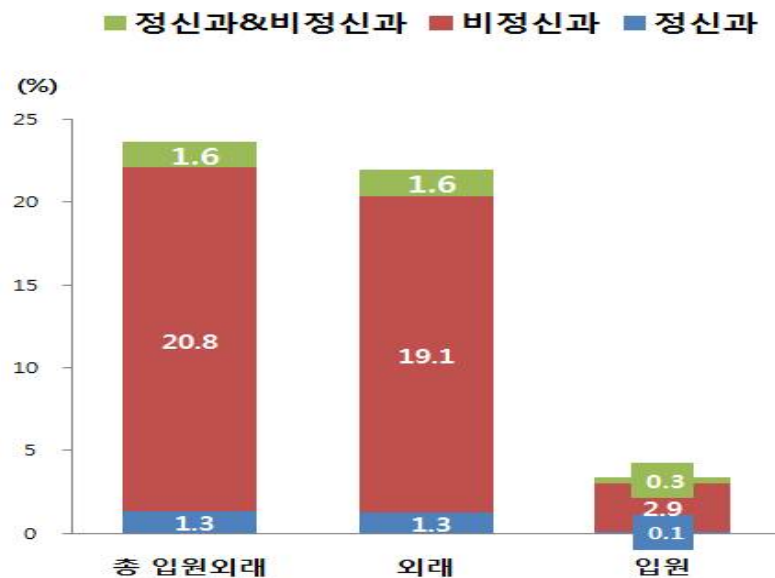


그림 13 연간 18세 이상 인구 100명 당 입원·외래, 진료과목별 벤조 환자 수

(2) 전체 벤조처방 환자 중 진료과목별 처방분포

외래 또는 입원으로 벤조를 1회 이상 처방받은 총 입원외래 전체 환자 중에서 진료과목별 연평균 처방분포를 분석한 결과, 총 벤조처방 환자의 5%는 정신과에서만 벤조를 처방 받았으며, 88%는 비정신과에서만 벤조를 처방받았다. 또한 7%는 정신과와 비정신과 두 곳 모두에서 벤조를 처방받은 것으로 나타났다[그림 14].

■ 정신과 ■ 비정신과 ■ 정신과&비정신과

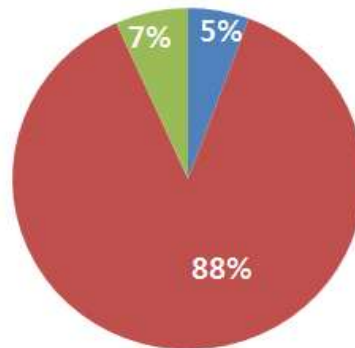


그림 14 전체 벤조사용자에서 진료과목별 처방분포

3.4.1.2.4. 의료기관 종별 벤조 처방환자 현황

의료기관 종별 구분에 따른 벤조다이아제핀 계열 약물 처방 현황을 조사하기 위하여, 명세서 일반내역(200)의 서식구분코드를 기준으로 의원, 종합병원, 의원&종합병원을 정의하고 하위그룹 분석을 수행하였다. 의원만 방문한 환자는 의원, 보건소, 보건지소, 병원 중 한 곳 이상에서 벤조를 1회 이상 처방받고, 종합병원에서 벤조를 처방받지 않은 환자를 의미하며, 종합병원만 방문한 환자는 상급종합, 종합, 요양병원, 보건의료원 중 한 곳 이상에서 벤조를 1회 이상 처방받고, 의원에서 벤조를 처방받은 적이 없는 환자를 의미한다. 의원&종합병원은 앞서 정의한 의원과 종합병원 두 곳에서 벤조를 처방받은 환자를 포함한다.

(1) 연도별 의료기관 종별 벤조처방 환자 수

18세 이상 전체 인구 100명 중 의원에서만 1회 이상 벤조를 처방받은 환자는 2007년부터 2011년까지 17.5~18.8%로, 종합병원에서만 벤조를 처방받은 환자 3.2~3.5%보다 많으며, 의원과 종합병원 두 곳 모두에서 벤조를 처방받은 환자는 2.2~2.3%로 조사되었다[그림 15]. 성별 구분에 따르면 벤조를 처방받은 환자 수가 의원의 경우 남성 13.3%, 여성 22.8%, 종합병원은 남성 3.1%, 여성 3.6%로 의원에서 벤조를 처방받은 여성이 남성에 비하여 많음을 확인할 수 있었다. <표 20>은 2007~2011년의 성별 및 연령에 따라 연도별 18세 이상 인구 100명 당 의료기관 종별 벤조처방 환자 수를 추정한 결과이다.

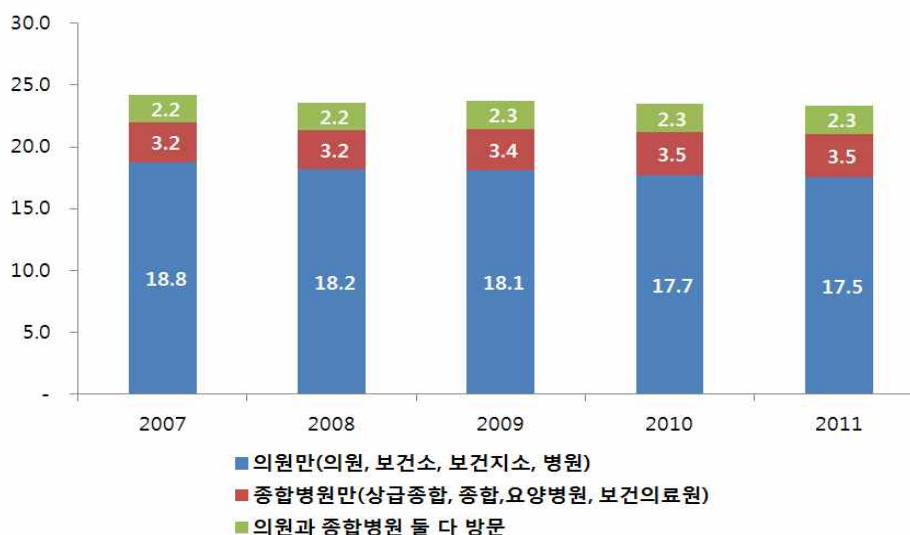


그림 15 18세 이상 인구 100명 당 의료기관 종별 벤조처방 환자 수(%)

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 20 18세 이상 인구 100명 당 의료기관 종별 벤조처방 환자 수

(단위: %)

구분	인구수 (명, 모수)	의원						종합병원						의원&종합병원					
		2007	2008	2009	2010	2011	평균	2007	2008	2009	2010	2011	평균	2007	2008	2009	2010	2011	평균
총	38,887,285	18.8	18.2	18.1	17.7	17.5	18.1	3.2	3.2	3.4	3.5	3.5	3.4	2.2	2.2	2.3	2.3	2.3	2.3
성별	남성	19,277,986	13.6	13.2	13.3	13.1	13.1	13.3	3.0	3.0	3.1	3.2	3.3	3.1	1.5	1.5	1.6	1.6	1.6
	여성	19,609,299	23.9	23.0	22.8	22.2	21.9	22.8	3.4	3.4	3.6	3.7	3.7	3.6	2.9	2.9	3.0	3.0	2.9
연령 (세)	18-30	9,252,240	9.5	8.8	8.9	8.5	8.2	8.8	1.5	1.5	1.5	1.4	1.4	1.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
	31-40	8,307,453	13.9	13.0	12.6	12.1	11.7	12.6	2.1	2.1	2.2	2.2	2.2	2.2	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8
	41-50	8,413,151	19.1	18.3	18.0	17.4	16.8	17.9	3.0	3.0	3.1	3.2	3.2	3.1	1.8	1.6	1.8	1.7	1.6
	51-60	6,012,535	25.4	24.4	23.8	23.4	23.3	24.1	4.5	4.5	4.5	4.7	4.7	4.6	3.4	3.1	3.2	3.2	3.2
	61-70	3,828,514	32.6	31.6	31.1	30.2	29.9	31.1	5.7	5.9	6.2	6.3	6.4	6.1	5.8	5.6	5.7	5.6	5.5
	71-80	2,320,408	34.7	34.6	34.5	33.7	33.6	34.2	6.8	6.8	6.9	7.1	7.0	6.9	7.5	7.5	7.7	7.9	7.5
	81-90	685,365	30.0	30.7	31.1	29.6	30.1	30.3	8.0	7.2	7.7	8.3	8.2	7.9	6.5	6.3	6.6	6.8	6.6
	91이상	67,619	20.3	22.9	23.3	23.3	24.8	22.9	8.2	7.2	7.7	7.1	7.8	7.6	3.5	3.2	3.6	3.5	3.8
	65세 미만	33,638,488	16.5	15.8	15.6	15.3	15.1	15.7	2.7	2.7	2.8	2.9	2.9	2.8	1.6	1.5	1.6	1.6	1.5
	65세 이상	5,248,797	34.2	33.9	33.7	32.7	32.3	33.3	6.6	6.5	6.8	7.1	7.0	6.8	6.9	6.8	6.9	7.0	6.8

- 인구수: 2007~2011까지 통계청의 연령별 추계인구를 토대로 산출한 성별, 연령별 인구수; 벤조처방 환자 수(%)의 모수
- 의원: 의원, 보건소, 보건지소, 병원 중 한 곳 이상에서 벤조를 처방받았으며, 종합병원에서 처방받지 않은 환자군
- 종합병원: 상급종합, 종합, 요양병원, 보건의료원 중 한 곳 이상에서 벤조를 처방받았으며, 의원에서 벤조처방 받지 않은 환자군
- 의원&종합병원: 의원과 종합병원 두 곳 모두에서 벤조를 처방받은 환자군

(2) 의료기관 종별 처방분포

다음으로 18세 이상 전체 인구에서 1회 이상 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받은 환자 중 의료기관 종별(의원, 종합병원, 의원&종합병원) 처방분포를 조사하였다. 우리나라 연간 벤조처방 환자의 76%는 의원에서만 벤조를 처방받았으며, 14%는 종합병원에서만 벤조를 처방받았다. 의원과 종합병원 두 곳을 모두 방문하여 벤조를 1회 이상 씹 처방받은 환자가 전체 벤조처방 환자 중 10%를 차지하는 것으로 나타났다[그림 16].



그림 16 전체 벤조처방 환자에서 의료기관 종별 처방분포

3.4.1.2.5. 성별 및 연령별 벤조 처방환자 현황

2007~2011년 심평원 청구자료를 이용하여 18세 이상의 성별, 연령별 인구 100명 당 총 입원외래를 방문하여 벤조를 처방받은 연평균 환자 수를 추정하였다. 65세 이상의 여성인구 100명 당 벤조다이아제핀 약물을 한번이라도 처방받은 적이 있는 환자는 52.0%로, 65세 미만 여성 25.0%보다 많으며, 65세 이상 남성인구 100명 당 환자는 39.8%로, 65세 미만 남성 15.3%보다 많다. 약물 분류에 따르면, 65세 이상 여성 인구 100명 당 장기작용 제제를 1회 이상 처방받은 환자가 32.8%, 65세 이상 남성 인구에서 장기작용 제제를 처방받은 환자가 23.8%로 나타났으며, 속효성 제제와 큰 차이가 없었다. 질환별로는 65세 이상 여성 인구에서 한 가지 이상의 비정신신경질환을 진단받은 벤조처방 환자가 43.0%, 정신신경질환을 진단받은 벤조처방 환자가 30.7%를 나타냈다<표 21>.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 21 연간 18세 이상 인구 100명 당 성별 및 연령별 벤조처방 환자 수

(단위: %)

구분	남성		여성		
	65세 미만 (n=17,143,249)	65세 이상 (n=2,134,737)	65세 미만 (n=16,495,240)	65세 이상 (n=3,114,060)	
약물	총 벤조	15.3	39.8	25.0	52.0
	속효성	9.1	24.6	15.4	33.8
	장기작용	8.1	23.8	14.0	32.8
	Z-drug	1.4	6.9	2.6	8.5
질환	정신신경질환	6.3	20.7	11.9	30.7
	비정신신경질환	9.2	29.4	16.6	43.0

- 인구수, n: 2007~2011년까지 통계청의 연령별 추계인구를 토대로 산출한 성별, 연령별 인구수; 벤조처방 환자 수(%)의 모수
- 약물: 각 약물 분류(표 21)에 해당하는 약물을 1회 이상 처방받은 환자 수, 분류 별 중복 가능
- 질환: (표 22)에서 정의한 질환으로 1회 이상 처방받은 환자 수, 분류 별 중복 가능

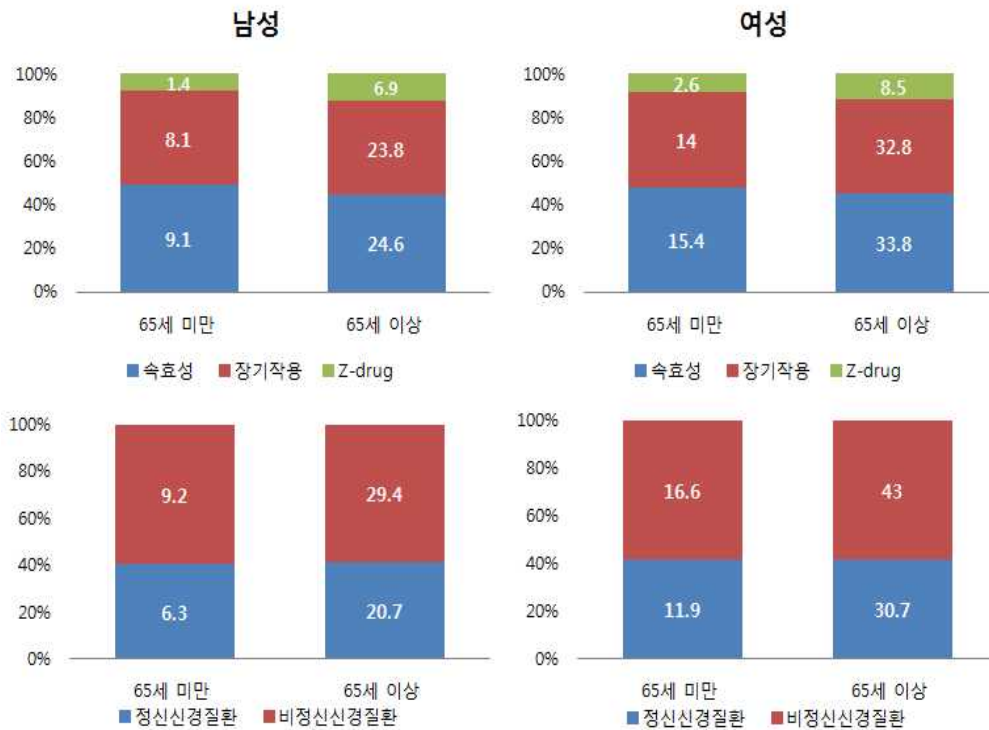


그림 17 성별 및 연령별 연간 인구 100명 당 약물과 질환에 따른 누적분포

[그림 17]은 성별 및 연령별로 약물과 질환 분류에 따른 벤조처방 환자의 누적분포이다. 전체적으로 남성보다는 여성이, 65세 미만보다 65세 이상에서 벤조를 처방받은 환자가 많았으며, 성별 및 연령별 약물 및 질환 분류에 따른 분포는 성별 및 연령 구분과 무관하게 약물별로는 속효성 제제, 장기작용 제제, Z-drug의 순서로 약물을 1회 이상 처방받은 환자가 많았으며, 질환별로는 정신신경질환보다 비정신신경질환을 진단받은 환자가 더 높게 나타났다.

(1) 외래·입원에 따른 벤조처방 현황

18세 이상의 성별 및 연령별 인구에서 벤조를 1회 이상 처방받은 연평균 환자 수(%)를 벤조 주요 성분에 따라 입원과 외래, 성별 및 연령별로 분석하였다. 외래에서는 65세 이상 벤조를 처방받은 남성(22.1%)과 여성(31.3%) 모두 장기작용 제제를 속효성 제제보다 많이 처방받았으며, 65세 미만 외래 벤조처방 환자와 입원 벤조처방 환자는 속효성 제제, 장기작용제제, Z-drug의 순으로 많이 처방받은 것으로 조사되었다[그림 18].

외래에서 벤조를 처방받은 환자는 성별, 연령 구분에 상관없이 속효성 제제로 alprazolam, 장기작용 제제로 diazepam, Z-drug은 zolpidem을 가장 많이 처방받았으며, 입원에서 벤조를 처방받은 환자는 속효성 제제는 midazolam을 많이 처방받았고, 나머지는 외래와 동일하였다. 외래와 입원에서 벤조를 처방받은 환자 수는 모두 남성보다는 여성, 65세 미만보다는 65세 이상에서 더 높게 나타났다. 벤조 성분에 따른 외래·입원, 성별 및 연령별 환자 수(%)를 <표 22>에 제시하였다.

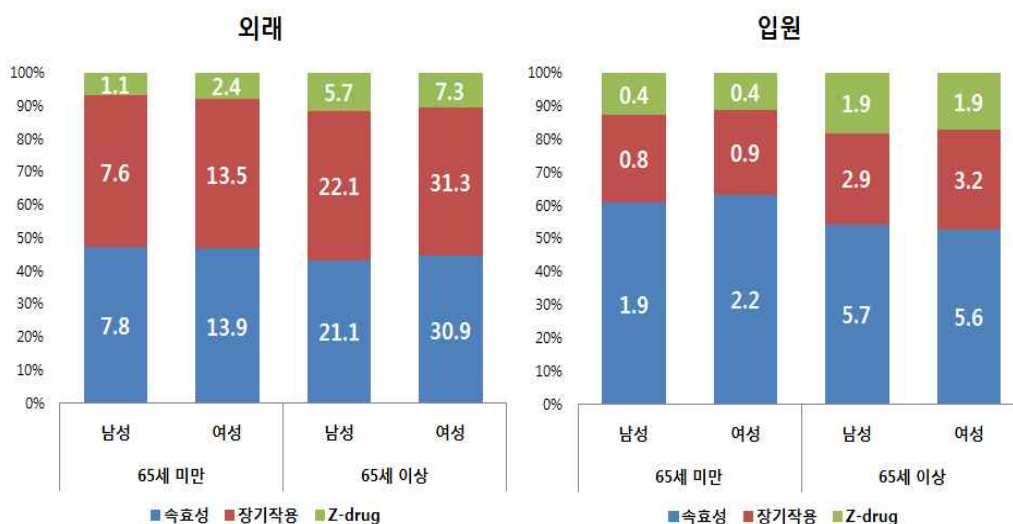


그림 18 외래·입원에 따른 연간 인구 100명 당 약물 누적분포

벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 22 벤조 성분에 따른 연간 18세 이상 인구 100명 당 외래·입원, 성별 및 연령별 환자 수
(단위: %)

구분	외래				입원				
	남성		여성		남성		여성		
	65세 미만	65세 이상	65세 미만	65세 이상	65세 미만	65세 이상	65세 미만	65세 이상	
n	17,143,249	2,134,737	16,495,240	3,114,060	17,143,249	2,134,737	16,495,240	3,114,060	
총 벤조	13.8	36.2	23.5	49.2	2.4	7.9	2.9	8.1	
속효성 제제	속효성	7.8	21.1	13.9	30.9	1.9	5.7	2.2	5.6
	alprazolam	2.6	8.8	5.6	15.1	0.2	1.2	0.3	1.6
	lorazepam	0.8	2.6	1.4	3.7	0.5	1.8	0.4	1.4
	midazolam	1.1	2.0	1.2	1.3	1.2	3.0	1.5	2.6
	기타	4.3	12.5	8.3	19.1	0.3	1.2	0.3	1.5
장기 작용 제제	장기	7.6	22.1	13.5	31.3	0.8	2.9	0.9	3.2
	diazepam	6.8	20.1	12.4	29.0	0.6	2.4	0.8	2.8
	clonazepam	0.5	1.7	0.7	2.0	0.1	0.3	0.1	0.3
	기타	0.7	1.9	1.2	2.7	0.2	0.3	0.1	0.3
Z- drug	z-drug	1.1	5.7	2.4	7.3	0.4	1.9	0.4	1.9
	zolpidem	1.1	5.7	2.4	7.3	0.4	1.9	0.4	1.9
	zopiclone	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

- 인구수, n: 2007~2011년 통계청의 연령별 추계인구를 토대로 산출한 성별, 연령별 인구수; 벤조처방 환자 수(%)의 모수
- 입원: 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자, 외래와 중복 가능
- 외래: 서식구분코드 기준 의과외래, 정신과외래, 정신과낮병동 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자, 입원과 중복 가능
- 속효성/ 장기/ z-drug: 속효성/ 장기작용/ Z-drug를 1회 이상 처방받은 환자 수(%), 약물 분류 별 중복 가능
- 기타: 약물 분류별 주요 성분 이외의 속효성 제제, 장기작용 제제 약물
- midazolam: midazolam, midazolam maleate 포함
- zolpidem: zolpidem, zolpidem tartrate, zolpidem tartarate 포함

3.4.1.3. 벤조다이아제핀 처방환자의 처방용량 분석

3.4.1.3.1. 연간 1일 평균 벤조 처방용량

2007년부터 2011년까지 벤조다이아제핀 계열 약물로 건강보험심사평가원에 청구된 명세서에 포함된 벤조약물의 주요 성분별 사용량을 분석하기 위하여 1일 평균 처방용량을 계산하였다. 약물 사용량 분석을 위하여 WHO에서 정의한 약물의 일일 평균 유지용량(DDD)과 1일 평균 처방용량을 비교하였을 때, 입원에서 lorazepam의 처방용량은 3.1~3.9 mg, 65세 이상 입원 남성에서의 midazolam 처방용량이 21.0mg으로 DDD보다 약간 높게 나타났으며, 속효성 제제인 lorazepam과 midazolam의 1일 평균 처방용량은 외래보다 입원에서 평균적으로 높게 나타났다. 그러나 전반적으로 모든 벤조약물을 일일 평균 유지용량보다 적게 사용하고 있었고 일부 성분도 약간 상회하는 수준으로 사용하고 있었다<표 23>.

표 23 연간 18세 이상 벤조처방 환자에서 1일 평균 벤조 처방용량

(단위: mg)

구분	DDD (mg)	총 입원외래				외래				입원				
		남성		여성		남성		여성		남성		여성		
		65세 미만	65세 이상	65세 미만	65세 이상	65세 미만	65세 이상	65세 미만	65세 이상	65세 미만	65세 이상	65세 미만	65세 이상	
속효성 제제	alprazolam	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6	0.5
	lorazepam	2.5	2.3	2.4	1.6	1.7	1.5	1.3	1.3	1.2	3.8	3.9	3.1	3.1
	midazolam	15	8.2	15.2	6.6	9.7	5.2	5.4	5.3	5.5	11.0	21.0	7.5	11.6
장기 작용 제제	diazepam	10	7.3	7.0	7.1	7.0	7.2	6.9	7.1	6.9	8.0	7.7	7.7	7.1
	clonazepam	8	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	1.0	0.7	0.9	0.7
Z- drug	zolpidem	10- 12.5	10.3	9.9	10.0	9.7	10.4	10.2	10.1	9.9	10.0	8.9	9.6	8.7

- DDD: 일일 평균 유지용량(Defined daily dose)

3.4.1.3.2. 인구 천 명당 하루 평균 DDD

약물 사용량을 계산하고 비교하기 위하여 WHO가 권고하고 있는 DDD 방법론을 이용하여 벤조다이아제핀 계열 약물 분류에 따라 2007년부터 2011년의 연간 18세 이상 인구 천 명당 하루 평균 DDD를 계산하였다. 우리나라 연간 인구 천 명당 총 벤조다이아제핀 계열 약물의 하루 평균 DDD는 109.2이며<표 24>, 전체 벤조처방량 중 속효성 제제는 47%, 장기작용 제제는 35%, Z-drug은 18%를 차지하는 것으로 나타났다[그림 19].

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 24 연간 18세 이상 인구 천 명당 하루 평균 Defined Daily Dose (DDD)

(단위: DDD per day/1000 inhabitants)

구분	전체	남성			여성		
		65세 미만	65세 이상	총	65세 미만	65세 이상	총
총 입원외래	총 벤조	109.2	60.0	268.6	83.1	90.9	367.7
	속효성	51.8	28.4	120.0	38.6	43.1	179.5
	장기작용	38.3	22.1	93.6	30.0	31.6	125.5
	z-drug	19.1	9.5	55.0	14.6	16.2	62.6
외래	총 벤조	103.7	54.0	257.7	76.6	87.5	357.3
	속효성	48.9	25.3	114.1	35.1	41.3	174.0
	장기작용	36.7	20.2	91.4	28.1	30.5	123.3
	z-drug	18.1	8.6	52.2	13.4	15.7	60.0
입원	총 벤조	6.1	6.9	11.0	7.4	3.8	10.0
	속효성	3.2	3.6	5.9	3.9	1.9	5.2
	장기작용	1.9	2.3	2.3	2.3	1.3	2.3
	z-drug	1.1	1.0	2.7	1.2	0.6	2.5

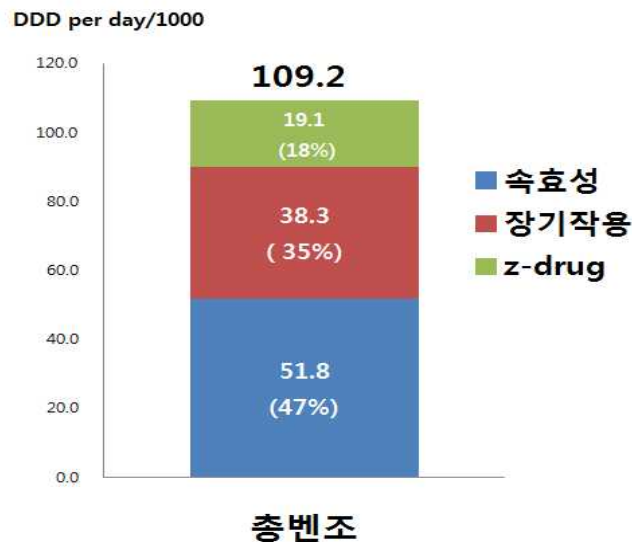


그림 19 약물 분류별 연간 인구 천 명당 하루 평균 DDD

3.4.1.3.3. 1DDD 초과 벤조처방 환자 수

벤조다이아제핀 계열 약물의 사용량 분석을 위하여 2007~2011년 벤조다이아제핀 계열 약물을 1회 이상 처방받은 18세 이상 환자를 대상으로, 성별 및 연령 구분에 따른 연간 인구 100명 당 명세서 한 건당 1DDD(일일 유지 용량 한 단위)를 한번이라도 초과한 명세서를 가지고 있는 벤조를 처방받은 환자(%)를 <표 25>에 계산 하였다.

표 25. 연간 18세 이상 인구 100명 당 IDDD 초과한 명세서를 처방받은 환자 수

(단위: %)

구분	전체	남성			여성			
		65세미만	65세 이상	18세 이상 총 남성	65세 미만	65세 이상	18세 이상 총 여성	
n	38,887,285	17,143,249	2,134,737	19,277,986	16,495,240	3,114,060	19,609,299	
총 입원 외래	총 벤조	2.39	1.57	5.93	2.05	2.06	6.24	2.72
	속효성	1.70	1.19	4.39	1.55	1.40	4.22	1.85
	alprazolam	0.47	0.26	0.81	0.32	0.48	1.36	0.62
	lorazepam	1.07	0.86	2.81	1.08	0.83	2.28	1.06
	midazolam	0.15	0.10	0.81	0.18	0.07	0.39	0.12
	장기작용	0.83	0.57	1.62	0.69	0.76	2.00	0.96
	diazepam	0.62	0.38	1.25	0.48	0.59	1.66	0.76
	clonazepam	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	z-drug	0.32	0.21	0.85	0.28	0.27	0.82	0.36
	zolpidem	0.32	0.21	0.84	0.28	0.27	0.82	0.36
외래	총 벤조	1.50	0.89	2.84	1.11	1.51	3.91	1.89
	속효성	0.94	0.57	1.69	0.70	0.96	2.39	1.19
	alprazolam	0.43	0.24	0.73	0.29	0.44	1.27	0.57
	lorazepam	0.40	0.28	0.56	0.31	0.43	0.74	0.48
	midazolam	0.01	0.01	0.04	0.01	0.01	0.03	0.01
	장기작용	0.56	0.34	0.94	0.41	0.58	1.35	0.70
	diazepam	0.40	0.23	0.68	0.28	0.42	1.04	0.52
	clonazepam	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	z-drug	0.21	0.11	0.56	0.16	0.20	0.58	0.26
	zolpidem	0.21	0.11	0.56	0.16	0.20	0.58	0.26

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

구분	전체	남성			여성		
		65세미만	65세 이상	18세 이상 총 남성	65세 미만	65세 이상	18세 이상 총 여성
n	38,887,285	17,143,249	2,134,737	19,277,986	16,495,240	3,114,060	19,609,299
총 벤조	1.15	0.91	3.61	1.21	0.76	2.84	1.09
속효성	0.93	0.78	3.01	1.03	0.59	2.14	0.83
alprazolam	0.07	0.04	0.11	0.05	0.06	0.18	0.08
lorazepam	0.78	0.69	2.38	0.88	0.50	1.67	0.69
midazolam	0.14	0.10	0.78	0.17	0.06	0.36	0.10
입원 장기작용	0.32	0.28	0.73	0.33	0.22	0.70	0.30
diazepam	0.24	0.17	0.60	0.22	0.18	0.66	0.26
clonazepam	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
z-drug	0.13	0.12	0.33	0.14	0.09	0.28	0.12
zolpidem	0.13	0.12	0.33	0.14	0.09	0.28	0.12

- 인구수, n: 2007~2011년 통계청의 연령별 추계인구를 토대로 산출한 성별, 연령별 인구수; 환자 수(%)의 모수
- 외래: 서식구분코드 기준 의과외래, 정신과외래, 정신과낮병동 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자, 입원과 중복 가능
- 입원: 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자, 외래와 중복 가능
- 총입원외래: 입원 또는 외래로 청구된 전체 환자
- 속효성/장기/z-drug: 약물 분류 별 포함된 주요성분 한 가지라도 IDDD 초과 시 1회 count

연간 18세 이상 전체 인구 100명 당 입원 또는 외래에서 1DDD를 초과하는 벤조를 처방받은 환자는 2.39%이며, 65세 이상 남성에서는 연간 5.93%, 여성에서는 연간 6.24%가 1DDD를 초과하는 벤조를 적어도 한 번 이상 처방받은 것을 확인할 수 있었다. 65세 미만 남성은 연간 1.57%, 여성은 2.06%로 65세 이상에서보다 낮게 나타났다. 연간 벤조를 처방받은 연구대상자 중 IDDD 초과한 명세서를 처방받은 환자가 차지하는 비중을 보면, 입원 남성이 65세 미만 37.9%, 65세 이상 45.6%, 입원 여성이 65세 미만 26.5%, 65세 이상 35.1%가 IDDD를 초과하여 벤조를 처방받은 것으로 높게 나타났다. 특히, 특히 속효성 제제를 처방받은 65세 이상 남성 입원 환자에서 절반 이상(52.8%)이 IDDD를 초과하여 벤조를 처방받은 것으로 조사되었다<표 26>.

표 26 연간 18세 이상 벤조처방 환자 중 IDDD 초과한 명세서를 처방받은 환자 수

(단위: %)

구분		남성		여성	
		65세 미만	65세 이상	65세 미만	65세 이상
총 입원외래	총 벤조	10.3	14.9	8.2	12.0
	속효성	13.1	17.9	9.1	12.5
	장기작용	7.1	6.8	5.5	6.1
	Z-drug	15.1	12.3	10.5	9.7
외래	총 벤조	6.5	7.8	6.5	8.0
	속효성	7.4	8.0	6.9	7.7
	장기작용	4.5	4.3	4.3	4.3
	Z-drug	9.7	9.9	8.4	7.9
입원	총 벤조	37.9	45.6	26.5	35.1
	속효성	41.7	52.8	26.3	38.0
	장기작용	34.7	25.2	24.9	22.1
	Z-drug	29.5	17.1	21.4	14.9

3.4.1.4. 벤조다이아제핀 처방환자의 연간 처방일수 분석

3.4.1.4.1. 연간 벤조다이아제핀 처방일수

2007년부터 2011년까지 벤조다이아제핀계열 약물을 처방받은 18세 이상 연구대상자의 연간 처방일수를 분석하여 평균과 q3(3사분위수)를 제시하였다. 65세 이상의 벤조처방 환자의 연간 평균 총 처방일수는 129일, 65세 미만은 62일로 65세 이상에서 처방일수가 2배 이상 길었으며, 연간 평균 q3(3사분위수)에 해당하는 처방일수는 65세 이상에서 163일, 65세 미만이 37일로 차이가 크게 나타났다. 성별 및 연령에 따른 벤조처방 환자의 연도별 처방일수는 (부록 7.5)에 제시하였다.

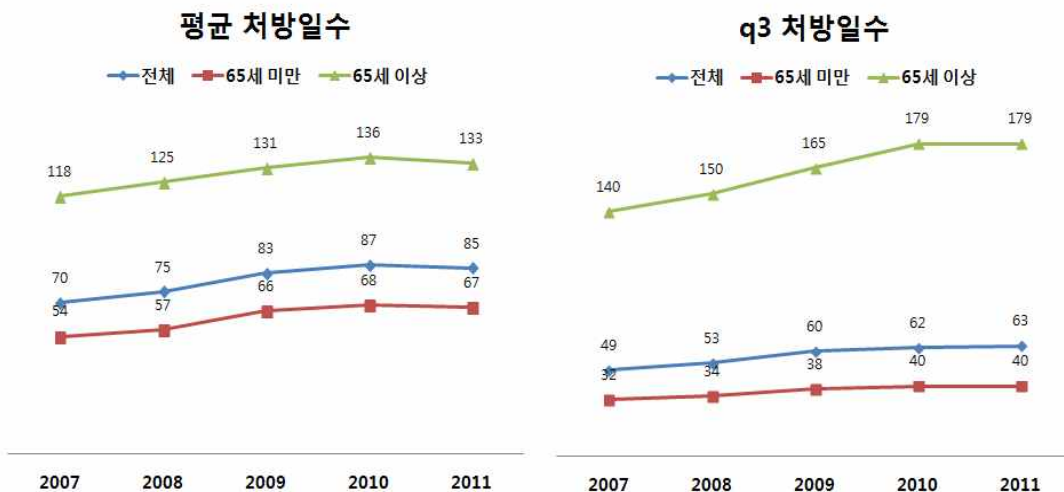


그림 20 18세 이상 벤조처방 환자의 연도별 처방일수

3.4.1.4.2. 연속 30일을 초과하여 벤조를 처방받은 환자

2007년~2011년 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받은 대상자 중, 한 번이라도 벤조 약물을 1회에 연속 30일을 초과하여 처방받은 적이 있는 성별 및 연령별 연간 환자 수를 약물과 질환 분류에 따라 추정하였다. 30일 초과 연속 처방된 벤조약물 명세서를 가지고 있는 환자는 65세 이상 여성 인구 100명 당 6.68%로 가장 높았으며, 65세 남성에서는 4.98%였고, 65세 미만 여성 중 1.02%, 65세 미만 남성 중 1.25%로 65세 이상에서 더 높게 나타났다[그림 21]. 전체 인구 100명 당 1.79명이 연속 30일을 초과하는 기간 동안 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받은 적이 있었다.

표 27 연간 18세 이상 인구 100명 당 연속 30일 초과한 벤조처방 환자 수

(단위: %)

구분		전체	남성			여성			
			65세 미만	65세 이상	18세 이상 총 남성	65세 미만	65세 이상	18세 이상 총 여성	
n		38,887,285	17,143,249	2,134,737	19,277,986	16,495,240	3,114,060	19,609,299	
총 입원 외래	총 벤조	1.79	1.02	4.98	1.46	1.25	6.68	2.11	
	약물	속효성	1.09	0.60	2.71	0.84	0.79	4.21	1.34
		장기작용	0.78	0.48	2.32	0.69	0.53	2.66	0.86
	분류	z-drug	0.23	0.13	0.72	0.20	0.16	0.80	0.26
		질환	정신신경질환	1.12	0.63	2.65	0.86	0.90	3.91
	분류	비정신신경질환	0.95	0.40	2.71	0.66	0.61	4.47	1.23
외래	총 벤조	1.58	0.82	4.47	1.23	1.13	6.17	1.93	
	약물	속효성	0.96	0.48	2.40	0.69	0.73	3.89	1.23
		장기작용	0.69	0.39	2.14	0.58	0.47	2.48	0.79
	분류	z-drug	0.18	0.09	0.57	0.15	0.14	0.66	0.22
		질환	정신신경질환	1.00	0.55	2.30	0.75	0.85	3.41
	분류	비정신신경질환	0.83	0.35	2.31	0.56	0.57	3.85	1.09
입원	총 벤조	0.25	0.24	0.62	0.28	0.14	0.66	0.23	
	약물	속효성	0.15	0.14	0.36	0.17	0.08	0.39	0.13
		장기작용	0.11	0.11	0.22	0.12	0.07	0.22	0.09
	분류	z-drug	0.05	0.04	0.17	0.06	0.02	0.16	0.05
		질환	정신신경질환	0.13	0.10	0.40	0.13	0.06	0.55
	분류	비정신신경질환	0.13	0.06	0.46	0.11	0.05	0.70	0.15

- 인구수, n: 2007~2011년 통계청의 연령별 추계인구를 토대로 산출한 성별, 연령별 인구수; 환자 수(%)의 모수

- 외래: 서식구분코드 기준 의과외래, 정신과외래, 정신과낮병동 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자, 입원과 중복 가능

- 입원: 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자, 외래와 중복 가능

- 총입원외래: 입원 또는 외래로 청구된 전체 환자

- 속효성/장기/z-drug: 연속 30일을 초과하여 한번이라도 처방받은 적 있다면 count, 중복 가능

- 정신신경질환과 비정신신경질환 중복 가능



그림 21 연령별 연속 30일 초과하여 벤조 처방받은 환자 수

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

<표 28>은 질환분류에 따른 성별 및 연령별 벤조처방 환자 중 연속적으로 30일을 초과하여 벤조를 처방받은 적이 있는 환자의 비율을 계산하였다. 전반적으로 65세 미만보다는 65세 이상의 벤조를 처방받은 환자가 한번에 연속 30일을 초과하는 벤조약물 처방을 받은 비율이 높았으며, 비정신신경질환으로 진단받은 환자보다는 정신신경질환으로 진단받은 환자 중 30일 초과하여 연속처방을 받은 환자의 비율이 더 높게 조사되었다.

표 28 질환분류에 따른 벤조처방 환자 중 30일 초과처방 환자 수

(단위: %)

구분			전체	남성			여성		
				65세 미만	65세 이상	총	65세 미만	65세 이상	총
총 입원 외래	질환 분류	정신신경질환	9.8	10.0	12.8	10.8	7.6	12.7	9.2
		비정신신경질환	5.9	4.4	9.2	5.8	3.7	10.4	5.9
		COPD	10.4	8.5	10.0	9.6	7.5	12.6	11.3
	n	정신신경질환	222,388	54,467	22,171	76,638	97,850	47,899	145,750
		비정신신경질환	313,850	78,527	31,339	109,865	137,106	66,879	203,984
		COPD	4,400	614	1,704	2,318	531	1,550	2,081
외래	질환 분류	정신신경질환	9.1	9.3	11.7	10.0	7.3	11.5	8.7
		비정신신경질환	5.5	4.1	8.6	5.4	3.6	9.5	5.5
		COPD	10.3	8.3	11.2	10.4	6.9	11.5	10.2
	n	정신신경질환	213,628	51,040	20,939	71,978	95,438	46,212	141,650
		비정신신경질환	294,701	71,733	28,524	100,257	131,186	63,258	194,444
		COPD	3,087	408	1,083	1,491	437	1,158	1,595
입원	질환 분류	정신신경질환	14.4	13.5	17.3	14.6	9.1	21.4	14.2
		비정신신경질환	7.4	5.8	9.3	7.0	3.8	12.3	7.7
		COPD	9.0	7.3	6.7	6.9	9.1	13.5	12.7
	n	정신신경질환	18,235	6,168	2,469	8,637	5,588	4,010	9,598
		비정신신경질환	34,112	9,642	5,242	14,885	10,363	8,864	19,227
		COPD	1,624	248	786	1,034	110	481	590

- 벤조처방 환자 수, n: 2007~2011년 연간 벤조를 처방받고 정신신경질환, 비정신신경질환, COPD를 진단받은 환자, 중복 가능

- COPD: 만성폐색성폐질환, 비정신신경질환에 속함

3.4.1.5. 특정질환자에서의 벤조다이아제핀 처방 환자 분석

3.4.1.5.1. 만성폐색성폐질환 노인 환자에서의 벤조다이아제핀 처방

2007년부터 2011년까지 건강보험심사평가원에 벤조다이아제핀계열 약물로 1회 이상 청구된 18세 이상의 연구대상자 중, 해당 연도의 첫 벤조 처방시점 이전 1년 이내 만성폐색성폐질환(COPD)으로 진단받은 과거력이 있는 벤조처방 환자를 파악하였다. 성별 및 연령별 인구 100명 당 COPD를 진단받은 과거력이 있는 벤조처방 환자를 분석한 결과, 65세 이상 전체 인구의 2.40%가 COPD 과거력이 있으면서 속효성 제제를 처방받은 것으로 조사되었으며, 2.08%가 장기작용 제제를 처방받았다. 65세 미만에서는 속효성 제제 0.18%, 장기작용 제제 0.14%로 더 낮게 나타났다. 전반적으로 COPD 과거력이 있는 남녀모두 연령대로는 65세 이상에서 약물별로는 속효성 제제를 처방받은 비중이 높게 나타났으나 속효성과 장기작용 제제 간 큰 차이는 없었다<표 29>.

다음으로 Beers criteria(Fick, 2003)에 따라, COPD가 있는 노인 환자에서 신중한 투여가 요구되는 장기작용 제제의 처방 현황을 살펴보았다. 벤조를 처방받은 환자 중 COPD를 진단받은 환자가 차지하는 비중을 보면, 65세 이상 장기작용 제제를 처방받은 남성 환자 중 COPD를 진단받은 비율은 10.6%로 65세 미만 1.7%보다 높았고, 여성의 경우도 65세 이상에서 더 높게 나타난 것을 확인할 수 있었다[그림 22].

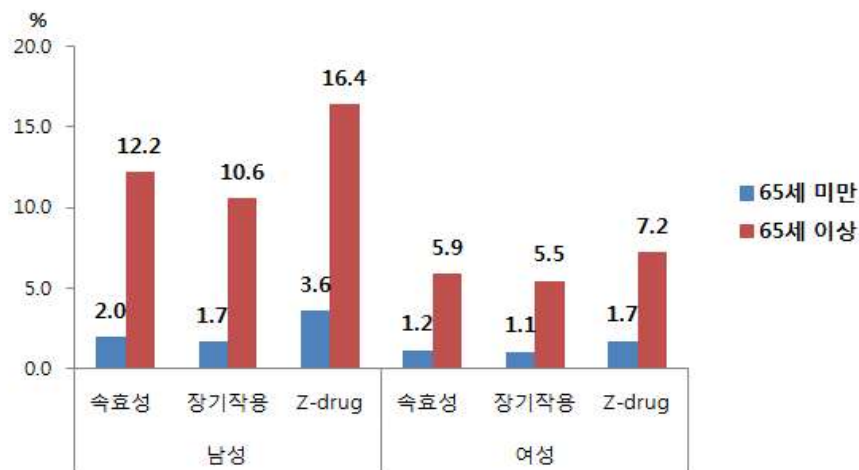


그림 22 연령, 성별 및 약물분류 별 벤조처방 환자 중 COPD를 진단받은 환자

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 29 연간 18세 이상 인구 100명 당 만성폐색성폐질환 과거력이 있는 벤조처방 환자 수
(단위: %)

구분		남성		여성		전체	
		65세 미만(n=17,143,249)	65세 이상(n=2,134,737)	65세 미만(n=16,495,240)	65세 이상(n=3,114,060)	65세 미만(n=33,638,488)	65세 이상(n=5,248,797)
총 입원 외래	속효성	0.18	2.99	0.18	2.00	0.18	2.40
	alprazolam	0.06	1.21	0.08	1.00	0.07	1.08
	lorazepam	0.03	0.62	0.02	0.32	0.03	0.44
	midazolam	0.06	0.70	0.04	0.28	0.05	0.45
	기타	0.08	1.51	0.09	1.12	0.09	1.28
	장기작용	0.14	2.51	0.15	1.79	0.14	2.08
	diazepam	0.12	2.27	0.14	1.66	0.13	1.91
	clonazepam	0.01	0.26	0.01	0.14	0.01	0.19
	기타	0.02	0.24	0.02	0.17	0.02	0.20
	Z-drug	0.05	1.13	0.05	0.61	0.05	0.82
	zolpidem	0.05	1.13	0.05	0.61	0.05	0.82
	속효성	0.14	2.33	0.15	1.73	0.15	1.97
	alprazolam	0.06	1.07	0.07	0.93	0.07	0.99
	lorazepam	0.02	0.31	0.02	0.21	0.02	0.25
	midazolam	0.02	0.19	0.01	0.06	0.02	0.11
	기타	0.07	1.38	0.09	1.05	0.08	1.18
외래	장기작용	0.12	2.25	0.14	1.66	0.13	1.90
diazepam	0.11	2.03	0.13	1.54	0.12	1.74	
clonazepam	0.01	0.22	0.01	0.12	0.01	0.16	
기타	0.01	0.21	0.01	0.15	0.01	0.17	
	Z-drug	0.04	0.86	0.04	0.49	0.04	0.64
	zolpidem	0.04	0.86	0.04	0.49	0.04	0.64
외래	속효성	0.06	1.09	0.04	0.52	0.05	0.76
	alprazolam	0.01	0.26	0.01	0.17	0.01	0.20
	lorazepam	0.02	0.36	0.01	0.14	0.01	0.23
	midazolam	0.04	0.54	0.03	0.22	0.03	0.35
	기타	0.01	0.24	0.01	0.14	0.01	0.18
	장기작용	0.03	0.49	0.02	0.27	0.02	0.36
	diazepam	0.02	0.42	0.01	0.24	0.02	0.31
	clonazepam	0.00	0.07	0.00	0.03	0.00	0.04
	기타	0.00	0.04	0.00	0.02	0.00	0.03
	Z-drug	0.02	0.43	0.01	0.20	0.02	0.29
	zolpidem	0.02	0.43	0.01	0.20	0.02	0.29

- 인구수, n: 2007~2011년 통계청의 연령별 추계인구를 토대로 산출한 성별, 연령별 인구수; 환자 수(%)의 모수
- 외래: 서식구분코드 기준 의과외래, 정신과외래, 정신과낮병동 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자, 입원과 중복 가능
- 입원: 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자, 외래와 중복 가능
- 총 입원외래: 입원 또는 외래로 청구된 전체 환자

3.4.1.6. 벤조다이아제핀 계열 약물 신환자 분석

3.4.1.6.1. 신규처방환자의 선정

2007년부터 2011년까지 1회 이상 벤조를 처방받은 18세 이상 환자 모집단에서 5%를 무작위 표본추출한 후, 수면내시경 사용자를 제외한 벤조처방 환자에서, 해당 연도별 첫 벤조 처방시점 이전 1년 동안 벤조처방 과거력이 없는 환자를 벤조다이아제핀 계열 약물의 신규처방환자로 정의하였다. 2008~2011년의 신환자 선정과정과 연도별 신환자 수는 [그림 23]과 같다.

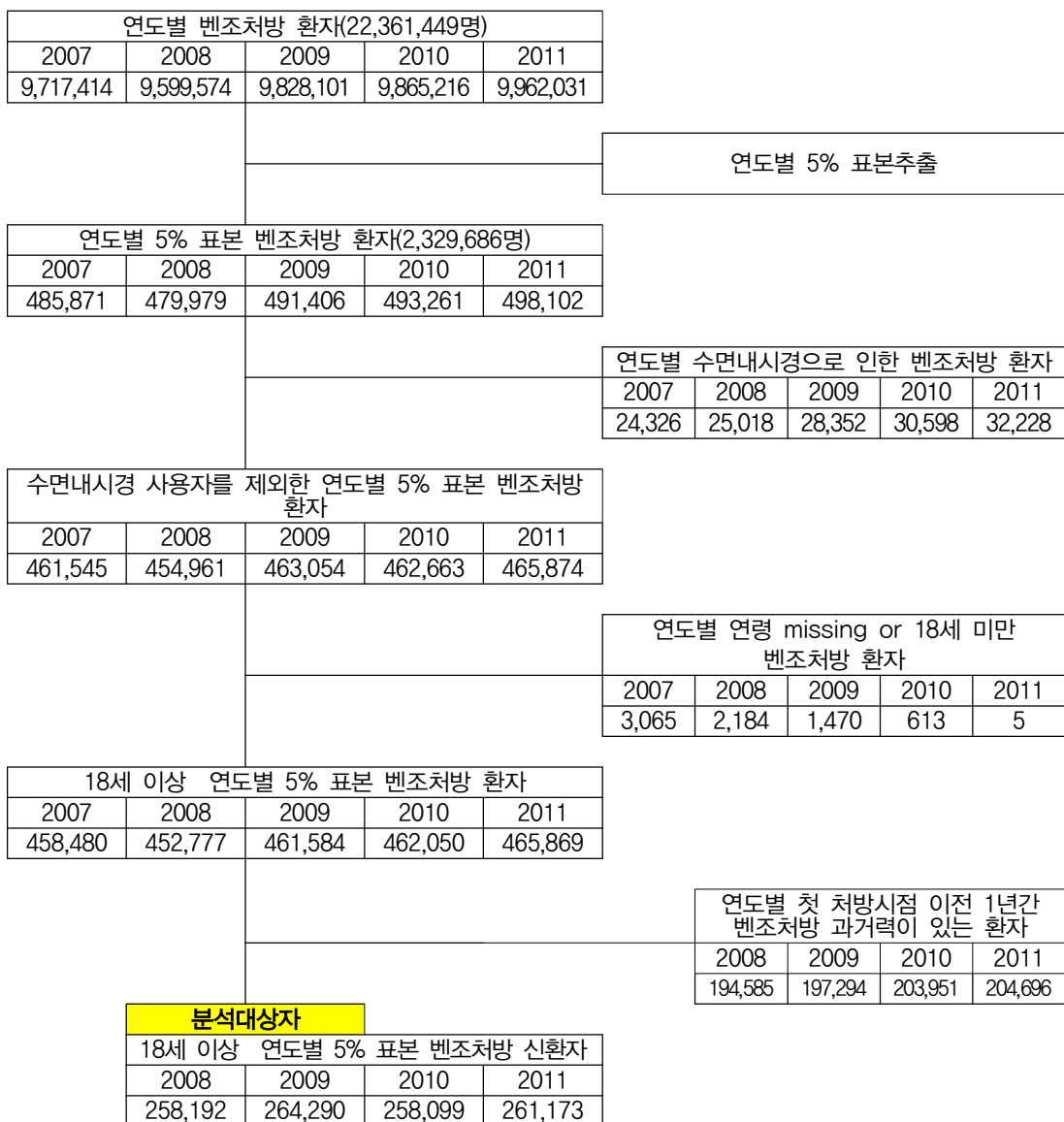


그림 23 벤조다이아제핀 계열 약물의 신규처방환자 선정과정

3.4.1.6.2. 신환자의 처방일수별 벤조처방 유병률

2008년부터 2011년까지 벤조의 신규처방환자를 대상으로 환자의 처방일수별 연간 유병률을 조사하기 위하여, 1년 동안 벤조를 처방받은 기간을 합하여 연간 벤조를 1일, 90일, 180일 이상 처방받은 환자군 별로 분석하였다. <표 30>은 연간 인구 수 100명당 1일 이상 벤조를 처방받은 환자와 신환자, 연간 90일 이상과 180일 이상 벤조를 처방받은 환자의 유병률을 제시하였고, 벤조처방 신환자 중 90일과 180일 이상 처방받은 환자의 비율을 계산한 결과이다.

표 30 연간 벤조 처방일수에 따른 18세 이상의 벤조처방 신환자 유병률

(단위: %)

구분	벤조처방 환자	신환자	(벤조처방 환자 중 신환자 비율)	90일	(신환자 중 90일 처방비율)	180일	(신환자 중 180일 처방비율)	
총 입원 외래	총벤조	23.54	13.31	(56.55)	0.75	(5.62)	0.33	(2.46)
	속효성	14.62	7.71	(52.73)	0.33	(4.23)	0.14	(1.76)
	장기작용	13.16	6.75	(51.29)	0.34	(5.08)	0.14	(2.12)
	z-drug	2.95	1.11	(37.60)	0.06	(5.60)	0.02	(1.82)
	정신신경질환	11.67	5.17	(44.32)	0.54	(10.45)	0.29	(5.63)
	비정신신경질환	16.19	8.38	(51.74)	0.59	(7.04)	0.25	(2.98)
외래	총벤조	21.77	11.92	(54.75)	0.68	(5.75)	0.29	(2.44)
	속효성	12.91	6.46	(50.04)	0.29	(4.55)	0.12	(1.81)
	장기작용	12.51	6.33	(50.60)	0.32	(5.07)	0.13	(2.06)
	z-drug	2.53	0.90	(35.39)	0.06	(6.18)	0.02	(1.94)
입원	총벤조	3.42	2.01	(58.97)	0.05	(2.68)	0.03	(1.28)
	속효성	2.59	1.55	(59.87)	0.03	(1.75)	0.01	(0.83)
	장기작용	1.15	0.58	(50.49)	0.02	(3.15)	0.01	(1.67)
	z-drug	0.62	0.26	(42.12)	0.00	(1.77)	0.00	(0.53)

- 인구수(n=39,138,353명): 2008~2011까지 통계청의 연령별 추계인구를 토대로 산출한 연평균 인구수;

벤조처방 환자, 신환자, 90일, 180일(%)의 모수

- 벤조 처방일수 분류: 연간 1일 이상(벤조처방 환자), 90일 이상(90일), 180일 이상(180일) 벤조를 처방받은 환자군
- 입원: 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자, 외래와 중복가능
- 외래: 서식구분코드 기준 의과외래, 정신과외래, 정신과낮병동 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자, 입원과 중복가능
- 총 입원외래: 입원 또는 외래에서 한번이라도 벤조디아제핀 계열 약물을 처방받은 환자

전체 인구 39,138,353명 중 벤조를 한번이라도 처방받은 환자는 23.54%이며, 신환자는 13.31%로 연간 벤조처방 환자의 약 56.55%는 과거 1년간 벤조사용 이력이 없는 환자임을 알 수 있었다. 1년에 90일 이상 벤조를 처방받는 신환자는 연간 인구 100명 당 0.75%, 180일 이상은 0.33%로 처방기간이 길어질수록 신환자의 유병률은 낮아지는 것으로 나타났다. 외래와 입원으로 나누어 분석한 결과, 외래에서의 신환자 유병률이 높게 나타났으며, 처방기간에 따라 유사한 경향을 확인할 수 있었다. 약물 분류별로는 속효성 제제, 장기작용 제제, z-drug을 처방받은 순서로 벤조처방 신환자 유병률이 높게 나타났으며, 질환 분류에 따라서는 정신신경질환보다 비정신신경질환을 진단받은 벤조처방 신환자의 연간 인구 100명 당 유병률이 더 높았다.

<표 31>은 여성과 남성의 하위그룹 분석 결과이다. 2008년부터 2011년까지 평균 여성 인구 19,735,854명에서 벤조처방 신환자는 15.53%이며, 남성 인구 19,402,499명 중 벤조처방 신환자는 11.05%로 여성에서 더 높게 조사되었다. 벤조처방 환자 중 과거 1년 벤조처방을 받지 않은 신환자는 여성 53.48%, 남성 61.60%로 남성이 더 높았으며, 1년 동안 처방기간이 길어질수록 유병률이 낮아지고, 속효성, 장기작용, z-drug의 순으로 처방받은 신환자 수가 많으며, 정신신경질환보다 비정신신경질환을 진단받은 벤조처방 신환자가 많은 경향은 남성과 여성에서 동일하게 나타났다.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 31 연간 벤조 처방일수에 따른 성별 18세 이상의 벤조처방 신환자 유병률

(단위: %)

구분		벤조처방 환자	신환자	(벤조처방 환자 중 신환자 비율)	90일	(신환자 중 90일 처방비율)	180일	(신환자 중 180일 처방비율)	
여성(n=19,735, 854)	총 입 원 외 래	총벤조	29.04	15.53	(53.48)	0.81	(5.22)	0.35	(2.24)
		속효성	18.24	8.97	(49.17)	0.36	(4.06)	0.15	(1.66)
		장기작용	16.61	8.03	(48.35)	0.36	(4.44)	0.14	(1.79)
		z-drug	3.74	1.32	(35.46)	0.07	(4.98)	0.02	(1.50)
		정신신경질환	15.12	6.40	(42.30)	0.59	(9.27)	0.31	(4.90)
		비정신신경질환	20.81	10.11	(48.56)	0.70	(6.93)	0.30	(2.95)
	외 래	총벤조	27.28	14.15	(51.87)	0.76	(5.39)	0.32	(2.26)
		속효성	16.49	7.71	(46.78)	0.34	(4.41)	0.14	(1.75)
		장기작용	15.95	7.61	(47.73)	0.34	(4.46)	0.13	(1.76)
		z-drug	3.31	1.12	(33.87)	0.06	(5.44)	0.02	(1.59)
	입 원	총벤조	3.77	2.08	(55.35)	0.04	(1.80)	0.02	(0.80)
		속효성	2.83	1.60	(56.42)	0.02	(1.12)	0.01	(0.51)
		장기작용	1.26	0.60	(47.38)	0.01	(2.09)	0.01	(1.00)
		z-drug	0.65	0.25	(38.86)	0.00	(1.18)	0.00	(0.36)
남성(n=19,402, 499)	총 입 원 외 래	총벤조	17.93	11.05	(61.60)	0.68	(6.19)	0.31	(2.77)
		속효성	10.93	6.42	(58.76)	0.29	(4.48)	0.12	(1.89)
		장기작용	9.66	5.45	(56.43)	0.33	(6.03)	0.14	(2.62)
		z-drug	2.14	0.89	(41.40)	0.06	(6.55)	0.02	(2.29)
		정신신경질환	8.17	3.93	(48.12)	0.49	(12.41)	0.27	(6.84)
		비정신신경질환	11.48	6.62	(57.61)	0.48	(7.20)	0.20	(3.03)
	외 래	총벤조	16.17	9.65	(59.69)	0.61	(6.28)	0.26	(2.71)
		속효성	9.27	5.18	(55.94)	0.25	(4.76)	0.10	(1.90)
		장기작용	9.00	5.02	(55.79)	0.30	(6.01)	0.13	(2.52)
		z-drug	1.74	0.67	(38.34)	0.05	(7.44)	0.02	(2.54)
	입 원	총벤조	3.06	1.94	(63.50)	0.07	(3.63)	0.03	(1.80)
		속효성	2.35	1.50	(64.10)	0.04	(2.42)	0.02	(1.18)
		장기작용	1.04	0.57	(54.29)	0.02	(4.28)	0.01	(2.38)
		z-drug	0.58	0.27	(45.82)	0.01	(2.34)	0.00	(0.70)

- 인구수, n: 2008~2011까지 통계청의 성별 및 연령별 추계인구를 토대로 산출한 연평균 인구수;

벤조처방 환자, 신환자, 90일, 180일(%)의 모수

- 벤조 처방일수 분류: 연간 1일 이상(벤조처방 환자), 90일 이상(90일), 180일 이상(180일) 벤조를 처방받은 환자군
- 입원: 서식구분코드 기준 의과입원 또는 정신과입원으로 청구된 환자, 외래와 중복가능
- 외래: 서식구분코드 기준 의과외래, 정신과외래, 정신과낮병원 또는 보건기관외래의과로 청구된 환자, 입원과 중복가능
- 총 입원외래: 입원 또는 외래에서 한번이라도 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받은 환자

3.4.2. 벤조다이아제핀 계열 약물의 성과연구

3.4.2.1. 환자교차설계

연구대상자는 2009년 벤조다이아제핀 처방받은 대상자 461,584명중에서 과거 2년 동안 골절발생 과거력이 있거나, 기타사유 (예 : 응급실이나 정형외과에서 처치 받지 않은 골절환자, 교통사고로 골절이 발생했거나, 골절발생 이전 180일이내에 뇌졸중진단이 있었던 대상자)로 발생한 골절을 배제하고 골절발생에 영향이 크다고 알려진 opioid 처방 과거력이 있는 대상자를 제외하여 총 3,325명이 선정되었다.

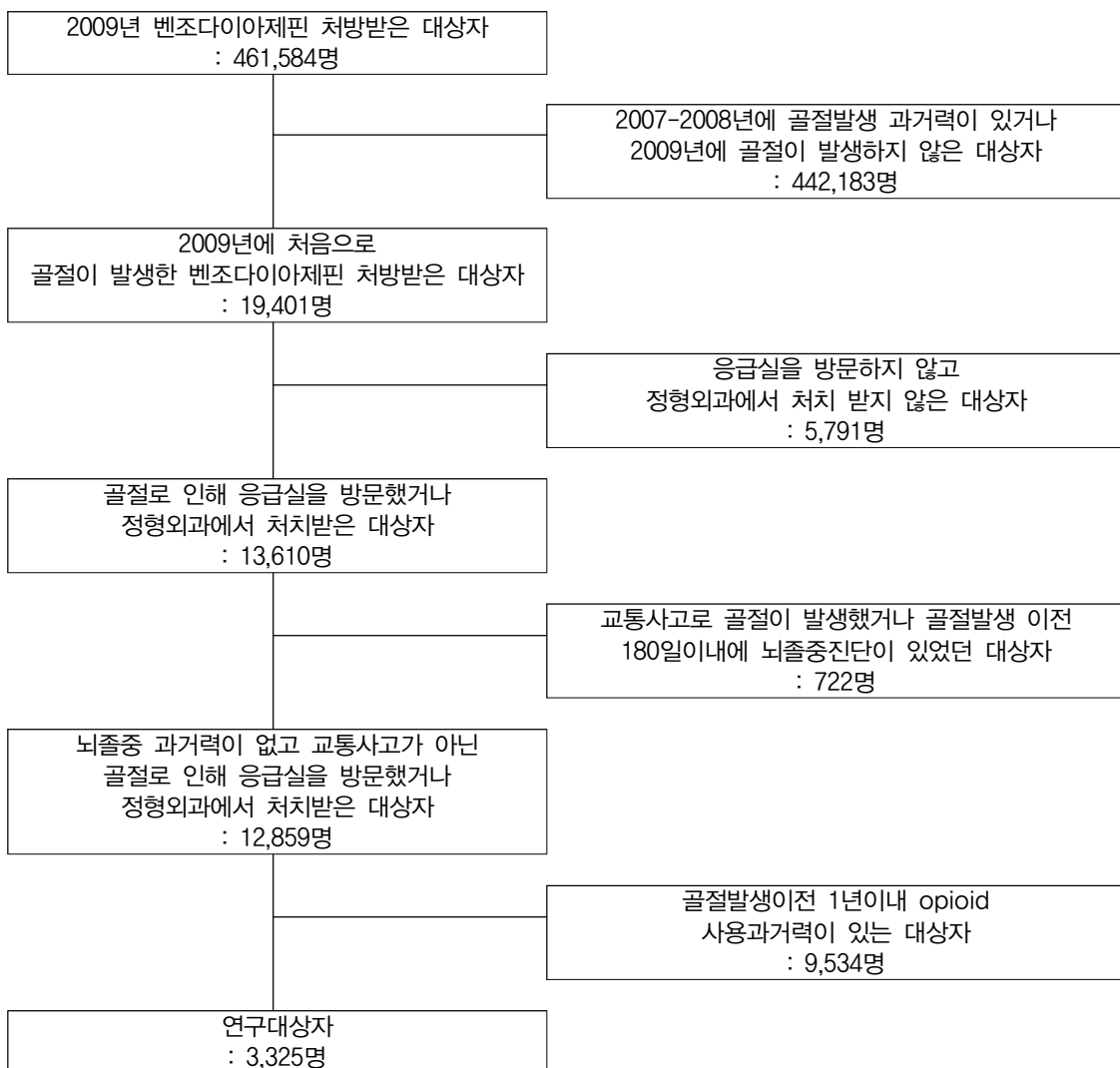


그림 24. 환자교차설계 디자인 연구대상자 선정과정

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

환차교차설계 연구대상자 3,325명 중 남성은 1,565명(47.1%), 여성은 1,760명(52.9%)이었다. 이들의 평균 연령은 51.6세였으며, 65세 미만이 2,474명(74.4%), 65세 이상이 851명(25.6%) 이었다.

표 32 환차교체설계 연구대상자 특성

구분		n	%
total		3,325	100.0%
성별	남성	1,565	47.1%
	여성	1,760	52.9%
평균(sd), 중앙값		51.6(17.5), 51	
연령(세)	18-30세	460	13.8%
	31-40세	491	14.8%
	41-50세	651	19.6%
	51-60세	680	20.5%
	61-70세	503	15.1%
	71-80세	360	10.8%
	81-90세	161	4.8%
	91이상	19	0.6%

위험기간과 대조기간에서의 벤조다이아제핀 처방받은 현황을 살펴보면, 연구대상자 3,325명 중 위험기간에서는 413명(12.4%), 대조기간(90, 120, 150일전)에서는 351명(10.6%), 361(10.9%), 345명(10.4%)로 위험기간에서의 비율이 다소 높게 나타났다.

표 33. 위험기간과 대조기간에서의 벤조다이아제핀 처방 현황

구분	벤조다이아제핀 처방받은 자	%
위험기간	413	12.4
대조기간 1 (90일전) (-90~-91)	351	10.6
대조기간 2 (120일전) (-120~-121)	361	10.9
대조기간 3 (150일전) (-150~-151)	345	10.4

conditional logistic regression 모형적합 결과를 살펴보면, 150일전 대조기간을 기준으로 벤조다이아제핀을 사용하지 않는 경우에 비해 벤조다이아제핀을 사용하는 경우의 골절발생 오즈가 약 1.5배 높은 것으로 나타났다(OR=1.48, 95% C.I.: 1.16, 1.90). 다른 대조기간 시점(90일, 120일 전)에서도 오즈비의 차이는 크지 않았다.

하위그룹분석에서는 골절환자수의 감소로 통계학적 유의성을 보이지 못하는 경우가 많았으나, 벤조다이아제핀 처방이 없는 경우에 비해 벤조다이아제핀을 처방받은 경우의 골절발생 오즈가 높은 경향을 보였다. 장기작용제제와 디아제팜 처방받은 자의 하위그룹분석에서는 90일, 150일전 대조기간을 기준으로 한 경우 통계적으로 유의하게 나타났다.

표 34 환자교차설계 : 약물별 모형적합 결과

구분	대조기간					
	90일전 (-90~-91)		120일전 (-120~-121)		150일전 (-150~-151)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
벤조다이아제핀	1.58	1.23, 2.04	1.33	1.04, 1.70	1.48	1.16, 1.90
속효성	1.34	0.97, 1.85	1.13	0.82, 1.55	1.15	0.85, 1.57
장기작용	1.49	1.06, 2.09	1.23	0.89, 1.71	1.80	1.27, 2.55
z-drug(zolpidem)	0.96	0.53, 1.73	1.74	0.97, 3.09	1.19	0.69, 2.06
alprazolam	1.44	0.87, 2.39	1.43	0.92, 2.24	1.27	0.80, 20.1
diazepam	1.58	1.07, 2.34	1.36	0.94, 1.98	1.99	1.32, 2.98

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

성별 및 연령으로 구분한 경우에는 여성에서 벤조다이아제핀을 처방받지 않는 경우에 비해 벤조다이아제핀을 처방받은 경우의 골절발생 오즈가 높은 경향이 통계적으로 유의하였으나(OR=1.64, 95% C.I.: 1.20, 2.24), 남성에서는 차이를 보이지 않았다(OR=1.26, 95% C.I.: 0.84, 1.88). 여성 및 65세 이상에서 장기작용제 처방 받은 하위그룹 또는 디아제팜약물 처방받은 하위그룹에서 벤조다이아제핀의 처방으로 인한 골절 발생의 위험이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다.

표 35 환자교차설계 : 약물 및 환자 특성별 모형적합 결과

구분	성별				연령			
	남성		여성		65세 미만		65세 이상	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
벤조다이아제핀	1.26	0.84, 1.88	1.64	1.20, 2.24	1.45	1.04, 2.01	1.53	1.05, 2.21
속효성	1.12	0.68, 1.84	1.18	0.79, 1.75	1.23	0.82, 1.84	1.06	0.66, 1.71
장기작용	1.16	0.68, 1.97	2.49	1.55, 4.01	1.47	0.94, 2.28	2.47	1.38, 4.40
z-drug(zolpidem)	1.19	0.47, 3.00	1.21	0.62, 2.38	1.03	0.47, 2.24	1.42	0.65, 3.08
alprazolam	1.55	0.70, 3.44	1.12	0.63, 1.98	1.25	0.69, 2.24	1.28	0.60, 2.75
diazepam	1.30	0.71, 2.39	2.73	1.56, 4.78	1.61	0.95, 2.71	2.68	1.40, 5.14

* control 시점 150일 기준

연구대상자 3,325명 중 첫 골절 발생 1년 이전부터 벤조다이아제핀을 처방받은 대상자(장기사용자)는 1,483명이었으며, 1년 이내에 처음으로 벤조다이아제핀을 처방받은 대상자(단기사용자)는 1,842명이었다. 각 대상자들에 대해 conditional logistic regression 모형적합결과를 살펴보면 벤조다이아제핀 처방유무에 따른 골절발생에 대한 오즈비(150일전 대조기간 기준)가 장기처방 받은 자(OR=1.24, 95% C.I.: 0.92, 1.66)에 비해 단기처방 받은 자(OR=2.32, 95% C.I.: 1.46, 3.70)에서 더 큰 것으로 나타났다.

표 36 환자교차설계 : 장기처방 받은 자의 약물별 모형적합 결과

구분	대조기간					
	90일전 (-90~-91)		120일전 (-120~-121)		150일전 (-150~-151)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
벤조다이아제핀	1.23	0.91, 1.66	1.06	0.79, 1.42	1.24	0.92, 1.66
속효성	1.12	0.77, 1.63	1.02	0.70, 1.48	0.99	0.69, 1.44
장기작용	1.30	0.86, 1.95	1.02	0.70, 1.49	1.59	1.06, 2.40
z-drug(zolpidem)	1.06	0.54, 2.11	2.12	1.07, 4.21	1.41	0.74, 2.67
alprazolam	1.14	0.64, 2.03	1.31	0.79, 2.19	1.12	0.65, 1.94
diazepam	1.38	0.87, 2.17	1.15	0.76, 1.75	1.81	1.13, 2.89

표 37 환자교차설계 : 단기처방 받은 자의 약물별 모형적합 결과

구분	대조기간					
	90일전 (-90~-91)		120일전 (-120~-121)		150일전 (-150~-151)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
벤조다이아제핀	2.91	1.78, 4.79	2.44	1.51, 3.97	2.32	1.46, 3.70
속효성	2.71	1.35, 5.43	1.79	0.99, 3.25	1.69	0.96, 2.99
장기작용	2.01	1.07, 3.78	2.25	1.12, 4.51	2.45	1.25, 4.81
z-drug(zolpidem)	1.13	0.38, 3.32	1.25	0.44, 3.59	1.02	0.37, 2.79
alprazolam	4.04	1.14, 14.22	2.36	0.91, 6.09	1.86	0.75, 4.60
diazepam	2.30	1.04, 5.07	2.59	1.08, 6.20	2.52	1.11, 5.68

다른 윈도우기간(3일, 7일, 14일)에 따른 민감도 분석결과, 윈도우기간 1일에서의 오즈비와 크게 차이나지 않았다.

벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 38 환자교차설계 : 윈도우기간 3일에 따른 약물별 모형적합 결과

구분	대조기간					
	90일전 (-90~-93)		120일전 (-120~-123)		150일전 (-150~-153)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
벤조디아제핀	1.56	1.23, 1.97	1.34	1.07, 1.69	1.59	1.26, 2.00
속효성	1.21	0.90, 1.63	1.06	0.79, 1.42	1.18	0.88, 1.58
장기작용	1.56	1.14, 2.14	1.38	1.01, 1.88	1.88	1.36, 2.61
z-drug(zolpidem)	1.14	0.64, 2.03	1.58	0.93, 2.68	1.33	0.77, 2.30
alprazolam	1.20	0.74, 1.92	1.16	0.76, 1.77	1.22	0.78, 1.92
diazepam	1.60	1.12, 2.27	1.62	1.13, 2.31	2.04	1.41, 2.96

표 39 환자교차설계 : 윈도우기간 7일에 따른 약물별 모형적합 결과

구분	대조기간					
	90일전 (-90~-97)		120일전 (-120~-127)		150일전 (-150~-157)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
벤조디아제핀	1.37	1.10, 1.70	1.31	1.06, 1.62	1.47	1.19, 1.82
속효성	1.18	0.89, 1.55	1.07	0.81, 1.41	1.21	0.93, 1.58
장기작용	1.32	0.99, 1.78	1.34	0.99, 1.80	1.68	1.24, 2.28
z-drug(zolpidem)	0.95	0.56, 1.61	1.30	0.78, 2.18	1.20	0.71, 2.03
alprazolam	1.21	0.76, 1.92	1.13	0.74, 1.72	1.24	0.81, 1.91
diazepam	0.95	0.56, 1.61	1.30	0.78, 2.18	1.20	0.71, 2.03

표 40 환자교차설계 : 윈도우기간 14일에 따른 약물별 모형적합 결과

구분	대조기간					
	90일전 (-90~-104)		120일전 (-120~-134)		150일전 (-150~-164)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
벤조디아제핀	1.49	1.22, 1.82	1.42	1.17, 1.73	1.53	1.25, 1.86
속효성	1.24	0.96, 1.59	1.13	0.88, 1.46	1.40	1.08, 1.80
장기작용	1.55	1.18, 2.04	1.52	1.15, 2.00	1.71	1.29, 2.27
z-drug(zolpidem)	1.21	0.75, 1.95	1.48	0.92, 2.39	1.31	0.83, 2.08
alprazolam	1.25	0.81, 1.93	1.09	0.73, 1.64	1.30	0.85, 1.98
diazepam	1.54	1.14, 2.07	1.59	1.18, 2.16	1.74	1.27, 2.38

3.4.2.2. 자신-대조 환자-씨리즈 연구 (Self-controlled case series design)

연구 대상자는 2009년 벤조다이아제핀 사용자 중 과거 2년간 벤조다이아제핀 처방이 있었던 환자를 제외하고 벤조다이아제핀 처방을 처음 받은 환자 264,290명을 선별하였다. 1개월간의 비노출기간을 설정하기 위하여 2009년 1월 한 달간 벤조다이아제핀 처방이 있는 환자를 제외하고, 환자교차설계에서 정의한 골절 발생환자 6,623명(골절의 ICD-10 코드를 가지고 응급실 또는 정형외과를 방문한 환자로서, 교통사고 또는 뇌졸중에 기인한 골절로 판단되지 않는 경우)을 대상으로 하였다.



그림 25. 자신-대조 환자-씨리즈 디자인 연구대상자 선정과정

첫 벤조다이아제핀 처방이전 4주의 비노출기간과 각 노출기간에서의 골절 발생률을 비교하기 위한 연구대상자는 첫 벤조다이아제핀 처방일로부터 4주의 노출기간에 대해서는 2,871명이었으며, 4~8주는 2,074명, 8~12주는 1,644명, 12~16주는 1,357명이었다. 각각의 노출기간에 따른 연구대상자들에 대한 비노출기간과 노출기간에서의 골절 발생률을 살펴보면, 비노출기간에서의 골절 발생률이 모든 노출기간에서의 골절 발생률에 비해 낮게 나타났으며 노출기간이 첫 벤조다이아제핀 처방일로부터 오래 될수록 골절 발생률 차이는 8.8%에서 6.6%로 감소하는 경향이 나타났다.

표 41. 비노출기간과 노출기간에서의 골절발생 현황

구분		연구대상자 수	골절발생자 수	%	% 차이
첫 벤조디아제핀 처방~4주	비노출	2,871	566	19.7	8.8
	노출		818	28.5	
4~8주	비노출	2,074	429	20.7	9.4
	노출		624	30.1	
8~12주	비노출	1,644	356	21.7	6.6
	노출		464	28.2	
12~16주	비노출	1,357	302	22.3	6.6
	노출		391	28.8	

conditional poisson regression 모형적합 결과를 살펴보면, 노출기간에서의 골절 발생률이 더 높은 것으로 나타났으며(벤조디아제핀 첫 처방일로부터 4주 이내 기준 IRR=1.87, 95% CI: 1.72, 2.03), 첫 벤조디아제핀처방일부턴 노출기간이 오래 될수록 발생률비는 점점 감소하는 경향을 나타내고 있었다. 하위그룹분석결과도 일관성을 보였으며, 약물별로 분석시 z-drug(zolpidem) 사용자에서의 골절 발생률비가 가장 큰 경향을 보였다(벤조디아제핀 첫 처방일로부터 4주 이내 기준 IRR=2.29 95% CI: 1.48, 3.56).

표 42 자신-대조 환자-씨리즈 연구: 약물별 모형적합 결과

구분	노출기간							
	첫 벤조다이아제핀 처방-4주		4-8주		8-12주		12-16주	
	IRR	95% CI	IRR	95% CI	IRR	95% CI	IRR	95% CI
벤조다이아제핀	1.87	1.72, 2.03	1.45	1.30, 1.62	1.30	1.15, 1.48	1.29	1.13, 1.49
속효성	1.54	1.33, 1.78	1.25	1.02, 1.53	1.07	0.84, 1.36	0.99	0.74, 1.31
장기작용	1.95	1.67, 2.27	1.48	1.21, 1.82	1.31	1.04, 1.65	1.35	1.05, 1.74
z-drug(zolpidem)	2.29	1.48, 3.56	1.90	0.93, 3.89	2.33	0.92, 5.93	1.83	0.72, 4.64

표 43 자신-대조 환자-씨리즈 연구: 약물 및 환자 특성별 모형적합 결과

구분	성별				연령			
	남성		여성		65세 미만		65세 이상	
	IRR	95% CI	IRR	95% CI	IRR	95% CI	IRR	95% CI
벤조다이아제핀	1.97	1.73, 2.24	1.80	1.62, 2.01	1.89	1.69, 2.10	1.84	1.62, 2.09
속효성	1.49	1.21, 1.84	1.58	1.29, 1.93	1.69	1.41, 2.02	1.31	1.03, 1.68
장기작용	2.20	1.69, 2.86	1.82	1.51, 2.20	1.95	1.59, 2.38	1.94	1.53, 2.47
zolpidem	2.38	1.31, 4.32	2.22	1.17, 4.22	2.10	1.19, 3.70	2.57	1.27, 5.19

* 첫 벤조다이아제핀처방일~4주 기준

연구기간동안 골절발생과 관련이 높을 것으로 생각되는 opioid 사용자를 제외한 하위그룹에 대한 모형적합결과 전체 대상자에 비해 작은 골절 발생률비를 나타내고 있었으며, 전체 대상자에서와 마찬가지로 첫 벤조다이아제핀 처방일로부터 노출기간이 오래 될수록 발생률비가 감소하는 경향을 나타내고 있었다.

벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

표 44 자신-대조 환자-씨리즈 연구(opioid 사용자 제외): 모형적합 결과

구분		노출기간							
		첫 벤조디아제핀 처방-4주		4-8주		8-12주		12-16주	
		IRR	95% CI	IRR	95% CI	IRR	95% CI	IRR	95% CI
전체		1.67	1.36, 2.04	1.28	0.97, 1.69	1.29	0.93, 1.78	1.08	0.75, 1.56
성별	남성	1.92	1.40, 2.64	1.43	0.93, 2.22	1.35	0.81, 2.24	1.05	0.59, 1.87
	여성	1.51	1.16, 1.96	1.18	0.82, 1.70	1.24	0.81, 1.90	1.10	0.69, 1.78
연령	65세 미만	1.70	1.33, 2.16	1.43	1.03, 1.98	1.34	0.90, 1.99	1.16	0.74, 1.80
	65세 이상	1.61	1.13, 2.30	0.96	0.55, 1.66	1.17	0.66, 2.07	0.94	0.49, 1.81

4. 고찰

4.1. 연구결과 요약

4.1.1. 벤조다이아제핀 계열 약물과 관련된 문헌고찰

지역사회에서 전체연령을 대상으로 한 연구에서의 1년간 벤조다이아제핀처방 또는 사용을 한번이라도 한 적이 있는 인구의 퍼센트는 8.4-18.6%이었다. 15세 이상의 성인을 대상으로 한 연구에서는 3.9-14.5%이었고, 15-64세의 성인을 대상으로 한 연구에서는 3.3-9.5% 이었다. 65세 이상의 고령자를 대상으로 한 연구에서는 16.0-31.7%의 인구가 벤조다이아제핀을 한번이라도 처방 또는 사용하는 것으로 보고하였다. 연구방법으로 보험청구자료자료를 이용한 연구에 비하여, 인구집단에 대한 설문조사를 이용한 디자인을 이용한 연구에서 벤조다이아제핀사용이 낮은 경향을 보였다(3.3%-3.9%) .

벤조다이아제핀사용과 관련된 국가들의 지침을 보면 기분·행동장애·공황장애·수면장애에 대해서는 보조치료제로 단기사용을 권고하였고 노인에서는 장기사용 및 장기작용제제의 사용이 권고되고 있지 않았다. 치매의 경우도 행동 정신장애가 있는 경우는 권고되지 않았고 임상적 동요가 있는 환자에게 사용이 가능하나 부작용을 고려하여 용량조절의 필요성이 있고 단기작용제제가 선호되고 있었다.

벤조다이아제핀은 차량사고 및 낙상·골절의 위험을 증가시키는 것으로 보고되었고, 마약 투약과 동반사용등이 자살위험을 높이는 것으로 보고되었다. 노인환자에서 벤조다이아제핀의 복용과 섬망발생과 같은 인지기능의 위험의 증거가 분명하지 않아서 더 많은 연구의 필요성을 진술하고 있으나, 대부분이 논문이 노인환자에서 벤조다이아제핀의 복용과 섬망발생과 같은 인지기능의 위험이 있을 수 있음을 언급하고 있다.

벤조다이아제핀 계열 약물의 오남용 사용을 줄이기 위해서는 급여기준에서 삭제 및 처방일 제한 등의 규제프로그램이 사용되었으나, 이러한 프로그램은 벤조다이아제핀의 사용량을 줄일 수 있으나, BZD의 적절한 사용에 대해서는 결론을 내리기가 어려우며, 벤조다이아제핀이 아닌 비슷한 고가의 다른 약제 처방이 증가하는 경향이 있었고, 정책의 변화가 연구 집단 간에는 일관되지 않으며, 특히 만성적 정신질환이 있는 취약계층에서의 영향이 더 큰 경향을 보고 되었다. 처방 규제 프로그램이외 일차진료의사와 환자를 대상으로 한 교육 프로그램의 효과를 본 논문들은 이러한 프로그램이 벤조다이아제핀 계열 약물의 오남용 사용을 줄이는 데 효과적이라고 언급하고 있다.

4.1.2. 건강보험심사평가원 청구자료 분석

▶ 벤조다이아제핀 계열 약물의 국내 처방양상 조사

■ 명세서 단위의 분석

2007~2011년까지 연간 벤조다이아제핀 계열 약물로 처방된 명세서 (1,989,263건) 중 외래 및 입원에서 청구된 명세서는 94.6%와 5.4%이었다. 1개의 명세서는 평균 1.56개의 벤조다이아제핀 계열 약물의 성분을 포함하였으며, 처방된 약물건수는 장기작용 제제, 속효성 제제, Z-drug 순으로 52.6%, 40.6%, 6.7%였다. 성별 분류에 따른 명세서 처방건수는 여성 65.1% 남성이 34.9%였고, 의료기관 종별로 분류하면 77.1%가 의원에서 처방되었으며, 가장 많이 처방되는 성분은 장기작용 제제인 디아제팜이었다. 질환별로 분류하면 정신신경질환보다는 위·십이지장 질환으로 진단받은 경우가 가장 많았으며, 외래 명세서에 포함된 주·부상병 중 29.8% 입원 명세서 중 14.7%를 차지하였다.

■ 환자 단위의 분석

2007년부터 2011년까지 5년간 1회 이상 벤조다이아제핀 계열 약물로 건강보험심사평가원에 청구된 18세 이상 환자 수는 총 22,361,449명이었다. 이러한 벤조처방 환자 모집단에서 연도별로 5% 무작위 표본 추출한 연구 대상자의 분석결과에 20배의 가중치를 곱한 후 연령 및 성별 전국민 인구수 100명 당 환자 수(%)를 추정하였다.

연간 18세 이상 인구 100명당 벤조다이아제핀 계열 약물을 1년에 1일 이상·30일 이상·90일 이상·180일 이상 처방받은 환자는 23.7%, 7.9%, 4.7%, 3.2%였다. 65세 이상에서는 46.0%, 23.3%, 15.2%, 10.7%이었다. 환자단위별 분석에서도 벤조다이아제핀 계열 약물은 남성보다는 여성, 65세 미만보다 65세 이상, 정신과보다 비정신과에서 더 많이 처방되는 경향을 보였고, 질환별로는 정신신경질환보다 비정신신경질환을 진단받은 벤조처방 환자가 많았다. 약물별로는 속효성 제제와 장기작용 제제가 비슷하게 처방되었고, Z-drug은 10%미만으로 처방되었다. 외래에서 벤조를 처방받은 65세 이상 환자에서는 장기작용 제제가 속효성 제제보다 약간 높았다.

벤조약물의 처방용량을 분석하기 위하여 주요 성분별 약물의 일일 평균 유지용량(DDD)과 1일 평균 처방용량을 비교하였을 때, 전반적으로 모든 벤조 약물을 일일 평균 유지용량보다 적게 사용하고 있었다. 연간 인구 천 명당 벤조다이아제핀 계열 약물의 하루 평균 DDD는 109.2였으며, 연간 벤조다이아제핀을 처방받은 환자 중 1DDD를 초과하여 처방 받는 환자는 10.1%였다. 벤조다이아제핀 처방환자의 연간 처방일수 분석결과, 65세

이상의 벤조처방 환자의 연간 평균 총 처방일수는 129일, 65세 미만은 62일로 65세 이상에서 처방일수가 2배 이상 길었다. 전체 인구 100명당 1.79명은 연속 30일을 초과하여 벤조다이아제핀 약물을 처방받은 적이 있었다.

65세 이상 장기작용 제제를 처방받은 환자 중 만성폐색성폐질환을 진단받은 비율은 남성과 여성에서 각각 10.6%, 5.5%였다.

연구기간 동안 벤조다이아제핀 계열 약물을 처음 처방받은 신환자(과거 1년 동안 벤조다이아제핀의 처방 이력이 없는 환자)는 연간 벤조처방 환자 중 56.6%였다. 벤조처방 신환자 중 1년에 90일과 180일 이상 처방받은 환자의 비율은 5.62%, 2.46%로 조사되었다.

▶ 건강보험심사평가원 청구자료 이용 성과연구

■ 환자교차설계

연구 대상자는 2009년 벤조다이아제핀처방 받은 대상자 461,584명중에서 총 3,325명의 골절환자를 선정하였다. 150일전 대조기간을 기준으로 벤조다이아제핀을 처방받지 않는 경우에 비해 벤조다이아제핀을 처방받은 경우의 골절발생 오즈가 약 1.5배 높은 것으로 나타났다(OR=1.48, 95% C.I.: 1.16, 1.90). 다른 대조기간 시점(90일, 120일 전)에서도 오즈비의 차이는 크지 않았다.

하위그룹분석에서 65세 이상에서 장기작용제제사용 특히 디아제팜의 약물을 처방받은 하위그룹에서 벤조다이아제핀을 처방으로 인한 골절 발생의 위험의 오즈가 높았으며, 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다. 벤조다이아제핀 계열 약물처방 유무에 따른 골절발생에 대한 오즈비(150일전 대조기간 기준)가 장기처방 받은 자(OR=1.24, 95% C.I.: 0.92, 1.66)에 비해 단기처방 받은 자(OR=2.32, 95% C.I.: 1.46, 3.70)에서 더 큰 것으로 나타났다.

■ 자신-대조 환자-씨리즈 연구

연구 대상자는 2009년 벤조다이아제핀 계열 약물을 처음 처방받은 264,290명중 1개월간의 비노출기간을 설정하기 위하여 2009년 1월 한달 간 벤조다이아제핀을 처방받은 환자를 제외하고, 환자교차설계에서 정의한 골절이 발생한 6,623명의 환자를 대상으로 하였다. Conditional poisson regression 모형적합 결과를 살펴보면, 노출기간에서의 골절발생률이 더 높은 것으로 나타났으며(벤조다이아제핀 첫 처방~4주 기준 발생률비=1.87, 95% CI: 1.72, 2.03), 첫 벤조다이아제핀 처방일로부터 노출기간이 오래 될수록 발생률

비는 점점 감소하는 경향을 나타내고 있었다. 하위그룹분석결과도 일관성을 보였다.

4.2. 연구의 의의

본 연구는 최근의 국내의 심평원자료 조사를 통하여 전 국민을 대표할 수 있는 벤조다이아제핀 계열 약물처방현황을 조사하였고, 현재까지 국내에서는 고령자를 대상으로한 자료만이 조사가 되었으나, 18세 이상의 모든 성인에서 처방현황을 조사하였다는 데 의의가 있다고 할 수 있다.

국내에서 또한 2010년 1월 이후부터 최면진정제 처방을 1회 30일로 제한하는 급여 기준 변경 후, 처방패턴의 변화양상을 검토하는 자료가 될 수 있으며, 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받은 환자에서의 골절위험과 관련하여, 외국의 선행연구와 유사한 결과를 확인할 수 있었다.

타국가의 중재방법을 검토하여 벤조다이아제핀의 올바른 처방과 복약을 위하여 추가 조치의 필요성과 보다 효과적인 방법 논의의 필요성을 제시하였다.

4.3. 연구의 한계

본 연구는 건강보험심사평가원 청구자료를 이용하여 처방현황을 분석한 자료로서, 몇 가지 한계점이 있다.

첫째, 벤조다이아제핀을 처방받은 사람 중에서 연도별 무작위 표본추출을 통하여 5%의 벤조다이아제핀 처방 환자를 추출하고 이 자료를 분석하였으며, 20배라는 가중치를 적용하여 전국민에 대한 자료로 환산하였다. 우리나라에서 벤조다이아제핀 처방이 타 국가에 비하여 빈번한 것은 알 수 있지만, 환자들의 복용양상 및 임상적인 상황에 대한 정확한 자료분석이 불가능하여, 벤조다이아제핀 계열 약물이 우리나라에서 실제로 오남용되고 있다고 단정하는데 한계점이 있을 수 있다.

두 번째, 벤조다이아제핀을 처방한 적응증에 관해서도 비용청구를 기반으로 한 심평원자료로서 적응증과 처방을 명확하게 일치시키기 어려운 단점이 있다. 즉 한 명세서 안에 여

러약들이 처방되어 있고 다양한 적응증을 포함하는 경우가 많다. 따라서 본 자료 분석을 위해서는 벤조다이아제핀 처방이 들어있는 명세서안의 적응증을 표시하였으나, 이 적응증은 벤조다이아제핀이 아닌 같은 명세서 안의 타약물에 기인한 적응증일 가능성이 있다.

세 번째, 본 연구는 2007년부터 2011년기간동안 의 벤조다이아제핀의 처방받은자를 대상으로 함으로, 향정신성의약품 중복처방 제한 및 DUR시행 (2011년)의 효과를 추정하기에는 본 자료의 추적기간이 짧은 한계점이 있다.

골절과 벤조다이아제핀 처방과의 연관성을 본 연구는 후향적 코호트를 이용한 자료로서 자료 분석의 몇가지 한계점이 있다.

첫째는 약물의 처방자료를 기반으로 한 자료로서 환자들이 실제로 복용을 하였는지에 대해서 확인할 수가 없다. 약물복용이 처방에 준하여 나타났을 것으로 간주하여 반영하였다, 그러나, 환자들이 처방기간 내에서 복용하지 않은 약을 계속적으로 복용할 수 있다. 이러한 개개인의 실제적인 복약정보 등의 확인이 심평원청구자료로는 확인이 불가능하며 반영할 수 없는 단점이 있다.

두 번째는 환자의 질병 정보와 다른 약물의 복용 등의 교란변수의 조절이 어려운 한계점을 가지고 있다. 이러한 한계점을 극복하기 위하여 연구디자인을 자기 자신이 대조군이 될 수 있는 case cross over (대조기간과 위험기간의 다른 위험이 되는 약물을 보정) 또는 self-controlled case series 디자인을 사용하여 교란변수를 통제하려고 하였으나, 보다 질이 높은 연구를 통하여 이를 보완할 필요가 있다.

4.4. 후속연구 제안

벤조다이아제핀 계열 약물의 사용으로 인한 건강위험에 관한 질 높은 연구가 필요하다. 벤조다이아제핀의 사용은 차량사고, 자살, 인지장애, 낙상·골절 등의 위험이 있다고 보고된 적이 많으나, 대부분 후향적 자료를 사용하여 교란변수 통제가 적절하게 이루어지지 않은 경우가 많으므로, 전향적 연구를 통하여 벤조다이아제핀 계열 약물이 가지는 건강위험에 대한 질 높은 근거생성이 필요하다.

본 연구결과 벤조다이아제핀 계열 약물은 정신과 영역뿐만 아니라 소화기 질환 영역에서 주로 병·의원급에서 처방되는 경우가 빈번하였다. 실제로 국내에서 소화기 질환 영역에서 개발된 지침에서도 위식도 역류질환에서는 항불안약 (예: 벤조다이아제핀)의 사용이 도움을 줄 수 있다고 언급하고 있으며,(Lee JH et al, 2011) 과민성장증후군에서는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant)와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor) 사용을 권고하고 있다.(Kwon JG, 2011) 실제로 다양한 소화기 질환에서 비교적 값이 저렴한 벤조다이아제핀이 삼환계 항우울제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 대신하여 사용되는 경우가 빈번한 것으로 보인다. 그러나 소화기 질환에서 오남용의 우려가 있는 벤조다이아제핀의 적절한 사용 방법에 관한 구체적인 지침이 존재하지 않으며, 병의원급의 의사들에 대한 적절한 약물사용에 대한 교육이 이루어지지 않고 있다. 따라서 벤조다이아제핀의 소화기 영역에서의 적절한 사용과 지침에 관한 연구 및 올바른 사용을 유도할 수 있는 교육방법에 관한 연구가 필요하다고 생각된다.

5. 결론 및 정책제언

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방용량은 전체적으로 WHO에서 규정한 일일 평균 유지 용량보다 적었으나, 처방은 매우 빈번하게 이루어졌다. 18세 이상 성인 전체인구의 7.9%가 연간 30일 이상의 벤조다이아제핀의 처방을 받았다. 65세 이상의 인구에서 처방의 빈도가 더 높아져, 65세 이상의 23.3%가 연간 30일 이상의 벤조다이아제핀 계열 약물을 처방받았다. 65세 이상인구에서 연간 180일 이상 처방받은 환자의 비율도 10.7%로 높았다. 벤조다이아제핀 계열 약물의 인구 천 명당 하루 평균 DDD는 109.2로 다른 국가에 비하여 높은 수준이었다. 일반 외래에서의 처방이 많았고, 장기작용제제인 디아제팜처방이 많았으며, 소화기질환에서의 처방이 가장 많았다.

소화기질환 영역에서의 항불안제와 항우울제의 사용은 국내지침에서 언급하고 있으나, 벤조다이아제핀 계열 약물의 사용과 관련된 구체적인 지침이 존재하지는 않는다. 따라서 벤조다이아제핀의 소화기 영역에서의 적절한 사용과 지침에 관한 연구 및 올바른 사용을 유도할 수 있는 교육방법에 관한 연구가 필요하다고 생각된다.

65세 이상에서 장기작용제제의 처방은 Beers criteria에 의하면 노인에서 반감기가 더욱 길어져 과도한 진정효과, 낙상 및 골절위험증가 반감기가 짧은 약물의 대체사용이 권고되고 있으나, 연령이 낮은 그룹에 비하여 더 많이 처방되고 있었다. 65세 이상 여성 인구 100명 당 장기작용 제제를 1회 이상 처방받은 환자가 32.8%, 65세 이상 남성 인구에서 장기작용 제제를 처방받은 환자가 23.8%로 나타났다.

장기작용 제제는 Beers criteria에 따라 만성폐색성폐질환이 있는 노인 환자에서 신중한 투여가 요구된다. 장기작용 제제를 처방받은 65세 이상 남성 환자 중 만성폐색성폐질환을 진단받은 비율은 10.6%, 65세 이상 여성에서 5.5%였다. 65세 이상 노인에서 연령이 낮은 그룹에 비하여 벤조장기작용제제 처방자 중 만성폐색성폐질환을 진단받은 사람의 비율이 높았다.

벤조다이아제핀의 복용은 차량사고, 골절, 자살, 인지기능장애 등의 위험요인으로서 주의하여 복용해야 한다는 국내외 보고가 많으며, 본 연구에서도 심평원 청구자료의 분석에서도 골절과 벤조다이아제핀 처방과의 상관관계를 확인할 수 있었다. 특히 여성 또는 65세 이상의 노인이 장기작용제제를 사용하였을 때와 벤조다이아제핀을 처음 사용하는 사람에게서 골절의 위험이 더 높은 경향이 있으므로, 이들 집단에 대한 벤조다이아제핀의 사용 주의가 더욱 필요하다.

2007년부터 2011년 사이에 벤조다이아제핀의 처방행태가 크게 변화하지는 않아서, 최면진정제처방기간 제한정책이 효과를 나타낸 것으로 보이지는 않았다. 그러나 향정신성의약품 중복처방 제한 및 DUR시행 (2011년)의 효과를 추정하기에는 본 자료의 추적기간이

짧은 한계점이 있으며, 벤조다이아제핀을 규제하기 위해서, 강제 규제프로그램의 도입은 외국사례를 참고할 때, 유사한 고가약의 처방을 증가시키거나 만성정신질환자나 소득이 낮은 취약계층에서 더 영향을 미칠 가능성이 있다. 현재 시행되고 있는 향정신성의약품 중복처방 제한 및 DUR시행 (2011년)과 더불어, 벤조다이아제핀의 적절한 사용을 위해서는 외국에서 효과가 있다고 보고된 일차진료의 및 환자를 대상으로 한 교육프로그램의 도입에 대한 타당성에 대한 검토가 필요하다.

6. 참고문헌

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

권중구, 박경식, 박정호, 박재명, 박철희, 이광재, et al. 기획종설: 소화기 운동 관련 질환의 치료에 관한 임상진료지침; 과민성 장증후군 치료에 관한 임상진료지침. 대한소화기학회지. 2011;57(2):82-99.

김보경, 정시영, 정구영. 노인 중독 환자의 특성. 대한임상독성학회지. 2010;8(2):61-8.

Adjunctive antipsychotics for major depression. The Medical letter on drugs and therapeutics. 2011 Sep 19;53(1373):74-5. PubMed PMID: 21921872.

Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. CNS drugs. 2004;18(1):37-48.

Béland SG, Prévile M, Dubois MF, Lorrain D, Voyer P, Bossé C, et al. The association between length of benzodiazepine use and sleep quality in older population. International journal of geriatric psychiatry. 2011;26(9):908-15.

Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls-A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. BMC geriatrics. 2009;9(1):30.

Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. Journal of General Internal Medicine. 2007 Sep;22(9):1335-50.

Busto U, Lanctot K, Isaac P, Adrian M. Benzodiazepine use and abuse in Canada. CMAJ: Canadian Medical Association Journal. 1989;141(9):917.

- Chang C-B, Chan D-C. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs & aging*. 2010 Dec 1;27(12):947-57.
- Clegg A. Review: Insufficient evidence exists about which drugs are associated with delirium; benzodiazepines may increase risk. *Annals of Internal Medicine*. 2011 June 21;154(12):JC6-10.
- Conn D, Gibson M, Feldman S, Hirst S, Leung S, MacCourt P. National guidelines for seniors' mental health: the assessment and treatment of mental health issues in long-term care homes (focus on mood and behaviour symptoms). *Can J Geriatr*. 2006;9(suppl 2):S59-S64.
- Cunningham CM, Hanley GE, Morgan S. Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: Examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. *Health policy*. 2010;97(2):122-9.
- Dollman WB, Leblanc V, Stevens L, O'connor P, Roughead EE, Gilbert AL. Achieving a sustained reduction in benzodiazepine use through implementation of an area-wide multi-strategic approach. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2005;30(5):425-32.
- Dorsey E, Rabbani A, Gallagher SA, Conti RM, Alexander GC. Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(1):96.
- Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive care medicine*. 2001;27(8):1297-304.

- Einarson A. The safety of psychotropic drug use during pregnancy: a review CME. *Med Gen Med*. 2005;7(3).
- Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis.[Erratum appears in *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Apr;33(4):319]. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC*. 2011 Jan;33(1):46-8.
- Esposito E, Barbui C, Patten SB. Patterns of benzodiazepine use in a Canadian population sample. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*. 2009 Jul-Sep;18(3):248-54.
- Fang S-Y, Chen C-Y, Chang IS, Wu EC-H, Chang C-M, Lin K-M. Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug & Alcohol Dependence*. 2009 Sep 1;104(1-2):140-6.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24.
- Fisher J, Sanyal C, Frail D, Sketris I. The intended and unintended consequences of benzodiazepine monitoring programmes: a review of the literature. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2012;37(1):7-21.
- Foy A, O'Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1995;50(2):M99.

- Gaudreau JD, Gagnon P, Roy MA, Harel F, Tremblay A. Association between psychoactive medications and delirium in hospitalized patients: A critical review. *Psychosomatics*. 2005 July/August;46(4):302-16.
- Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *Bmj*. 2005;331(7526):1169.
- Hartikainen S, Lonnroos E. Use of sedatives and hypnotics, antidepressants and benzodiazepines in older people significantly increases their risk of falls. *Evidence-Based Medicine*. 2010 April;15(2):59.
- Hebert C, Delaney JAC, Hemmelgarn B, Levesque LE, Suissa S. Benzodiazepines and elderly drivers: A comparison of pharmacoepidemiological study designs. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007 August;16(8):845-9.
- Hien LTT, Cumming RG, Cameron ID, Chen JS, Lord SR, March LM, et al. Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(8):1290-5.
- Hoebert JM, Souverein PC, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, van Dijk L. Reimbursement restriction and moderate decrease in benzodiazepine use in general practice. *Annals of Family Medicine*. 2012 Jan-Feb;10(1):42-9.
- Hou C-C, Chen S-C, Tan L-B, Chu W-Y, Huang C-M, Liu S-Y, et al. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle crash injuries in southern Taiwan. *Prevention Science*. 2012 Feb;13(1):36-42.

- Kang DY, Park S, Rhee CW, Kim YJ, Choi NK, Lee J, et al. Zolpidem Use and Risk of Fracture in Elderly Insomnia Patients. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2012;45(4):219-26.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11e. Mc Graw Hill. 2009. Chapter22 Sedative-Hypnotic Drugs.
- Kim MS, Yu BH, Kim CH, Yang JC, Lee SH, Lee JY, et al. Korean Medication Algorithm Project for Generalized Anxiety Disorder 2009 (I): Initial Treatment Strategy. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*. 2010;49(6):546-52.
- Kim Y, Jung S, Choi N, Kim H, Kim J, Chang Y. Benzodiazepine prescription patterns for the elderly patients at ambulatory care in Korea. *J Pharmacoepidemiol Risk Manag*. 2008;1:60-7.
- Kong JL. Drug Utilization Review for benzodiazepines in the elderly outpatients in Korea [dissertation]. Seoul Seoul National University; 2005.
- Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction*. 2011 Dec;106(12):2086-109.
- Lee JH, Cho YK, Jeon SW, Kim JH, Kim N, Lee JS, et al. 위식도역류질환의 치료에 관한 임상진료지침. *Korean J Gastroenterol*. 2011;57(2):57-66.
- Lee SH, Yang JC, Suh HS, Lee JY, Kim MS, Kim CH, et al. Korean Medication Algorithm Project for Generalized Anxiety Disorder 2009 (III): Treatment Strategy for Comorbid Conditions. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*. 2010;49(6):564-9.

- Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *General hospital psychiatry*. 2001;23(2):84-9.
- Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1994;272(19):1518-22.
- Marinucci L, Balloni S, Carinci F, Locci P, Pezzetti F, Bodo M. Diazepam effects on non-syndromic cleft lip with or without palate: epidemiological studies, clinical findings, genes and extracellular matrix. *Expert opinion on drug safety*. 2011 Jan;10(1):23-33.
- Martin JLR, Sainz-Pardo M, Furukawa TA, Martin-Sanchez E, Seoane T, Galan C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of psychopharmacology*. 2007 Sep;21(7):774-82.
- McIntosh B, Clark M, Spry C. Benzodiazepines in Older Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 (Rapid Response Report: Peer-Reviewed Summary with CriticalAppraisal).
- Midlöv P, Bondesson Å, Eriksson T, Nerbrand C, Höglund P. Effects of educational outreach visits on prescribing of benzodiazepines and anti-psychotic drugs to elderly patients in primary health care in southern Sweden. *Family practice*. 2006;23(1):60-4.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

Montgomery P, Lilly J. Insomnia in the elderly. Clinical Evidence. 2007. PubMed PMID: 19450355.

Okechukwu I, Bennett K, Feely J. General practitioners' ranking of evidence-based prescribing quality indicators: a comparative study with a prescription database. British journal of clinical pharmacology. 2006;62(2):218-24.

Organization WH. ATC/DDD index 2009. WHO CCDSM Oslo; 2009.

Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. Anesthesiology. 2006 Jan;104(1):21-6.

Petitjean S, Ladewig D, Meier CR, Amrein R, Wiesbeck GA. Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. International clinical psychopharmacology. 2007 Sep;22(5):292-8.

Pinto Jr LR, Alves RC, Caixeta E, Fontenelle JA, Bacellar A, Poyares D, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. Arquivos de neuro-psiquiatria. 2010;68(4):666-75.

Pisani MA, Murphy TE, Araujo KLB, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of ICU delirium in an older population. Critical care medicine. 2009;37(1):177.

Pit SW, Byles JE, Henry DA, Holt L, Hansen V, Bowman DA. A Quality Use of Medicines program for general practitioners and older people: a cluster randomised controlled trial. Medical Journal of Australia. 2007 Jul 2;187(1):23-30.

- Rabins P, Blacker D, Rovner B. APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12 suppl):5-56.
- Rapoport M, Mamdani M, Shulman KI, Herrmann N, Rochon PA. Antipsychotic use in the elderly: shifting trends and increasing costs. *International journal of geriatric psychiatry*. 2005;20(8):749-53.
- Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, Robertson HL, Gallagher CN, Zygun DA. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Critical Care Medicine*. 2011 Dec;39(12):2743-51.
- Salonoja M, Salminen M, Aarnio P, Vahlberg T, Kivela S-L. One-time counselling decreases the use of benzodiazepines and related drugs among community-dwelling older persons. *Age & Ageing*. 2010 May;39(3):313-9.
- Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA*. 1992 Feb 12;267(6):827-31.
- Smink BE, Egberts ACG, Lusthof KJ, Uges DRA, de Gier JJ. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. *CNS drugs*. 2010 Aug 1;24(8):639-53.
- Stein M, Goin M, Pollack M. Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association Practice Guideline: Treatment of Patients with Panic Disorder. 2010.

- Stewart R, Niessen WJM, Broer J, Snijders TAB, Haaier-Ruskamp FM, Meyboom-De Jong B. General Practitioners reduced benzodiazepine prescriptions in an intervention study: a multilevel application. *Journal of clinical epidemiology*. 2007;60(10):1076-84.
- Stewart SH, Buffett-Jerrott SE, Finley GA, Wright KD, Valois Gomez T. Effects of midazolam on explicit vs implicit memory in a pediatric surgery setting. *Psychopharmacology*. 2006 Nov;188(4):489-97.
- Suh HS, Lee SH, Kim MS, Yang JC, Kim CH, Yoon S, et al. Korean Medication Algorithm for Panic Disorder 2008: Consensus Regarding Treatment Strategies in Cases of Non-Responsive and Comorbid Conditions. *Korean Journal of Psychopharmacology*. 2009;20(1):40-51.
- Terzano MG, Parrino L, Bonanni E, Cirignotta F, Ferrillo F, Gigli GL, et al. Insomnia in general practice: a consensus report produced by sleep specialists and primary-care physicians in Italy. *Clinical drug investigation*. 2005;25(12):745-64.
- Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychological medicine*. 2005;35(3):307-15.
- Verster JC, Veldhuijzen DS, Patat A, Olivier B, Volkerts ER. Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. *Current drug safety*. 2006;1(1):63-71.
- Voaklander D, Rowe B, Dryden D, Pahal J, Saar P, Kelly K. Medical illness, medication use and suicide in seniors: a population-based case-control study. *Journal of epidemiology and community health*. 2008;62(2):138-46.

- Voyer P, Roussel M, Berbiche D, Preville M. Effectively detect dependence on benzodiazepines among community-dwelling seniors by asking only two questions. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*. 2009;17(4):328-34.
- Wang L, Lin H, Lin C, Chen Y. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010;88(3):369-74.
- Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combination of psychotherapy and benzodiazepines versus either therapy alone for panic disorder: a systematic review. *BMC psychiatry*. 2007;7(1):18.
- Windle A, Elliot E, Duszynski K, Moore V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Australian and New Zealand journal of public health*. 2007;31(4):379-81.
- Wiwanitkit V. Benzodiazepines misuse. *Indian journal of psychological medicine*. 2011 Jul;33(2):216.
- Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons. *Medications and Falls in Elderly Persons*. *Archives of internal medicine*. 2009;169(21):1952-60.
- Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang I, Lin KM. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *American Journal of Geriatric Psych*. 2011;19(2):151.
- Yang KH, Bae JM, Park BJ. Drug utilization review on benzodiazepines for the elderly Korean inpatients. *Kor J Clin Pharmacol Ther*. 2001;9:27-36.

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

Zhang M. Major depressive disorder treatment guidelines in China. The Journal of clinical psychiatry. 2010;71:e06.

7. 부록

7.1. 검색식

표 45 Medline- Ovid

#▲	Searches	Results
1	meta-analysis.pt.	33020
2	meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or exp technology assessment, biomedical/	52599
3	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.	40327
4	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.	4435
5	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.	7925
6	(data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.	10537
7	(handsearch* or hand search*).ti,ab.	4267
8	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.	10600
9	(met analy* or metanaly* or health technology assessment* or HTA or HTAs).ti,ab.	2210
10	(meta regression* or metaregression* or mega regression*).ti,ab.	1546
11	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	81336
12	(medline or Cochrane or pubmed or medlars).ti,ab,hw.	63986
13	(cochrane or health technology assessment or evidence report).jw.	9299
14	or/1-13	149598
15	*Economics/	10127
16	exp "Costs and Cost Analysis"/	163596
17	(sensitivity analysis or sensitivity analyses).ti,ab.	11026
18	(cost or costs or costing or cost-effective\$).ti,ab.	264704
19	or/15-18	359940
20	exp clinical pathway/	3928
21	exp clinical protocol/	110066
22	exp consensus/	3767
23	exp consensus development conference/	8051
24	exp consensus development conferences as topic/	1972
25	critical pathways/	3928
26	exp guideline/	22230
27	guidelines as topic/	27895
28	exp practice guideline/	16482
29	practice guidelines as topic/	67111
30	health planning guidelines/	3631

#▲	Searches	Results
31	(guideline or practice guideline or consensus development conference or consensus development conference, NIH).pt.	28840
32	(position statement* or policy statement* or practice parameter* or best practice*).ti,ab.	11642
33	(standards or guideline or guidelines).ti.	58579
34	((practice or treatment*) adj guideline*).ab.	12570
35	(CPG or CPGs).ti.	3689
36	consensus*.ti.	12056
37	consensus*.ab. /freq=2	12104
38	((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol)).ti,ab.	9619
39	recommendat*.ti.	20349
40	(care adj2 (standard or path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans)).ti,ab.	21860
41	(algorithm* adj2 (screening or examination or test or tested or testing or assessment* or diagnosis or diagnoses or diagnosed or diagnosing)).ti,ab.	3180
42	(algorithm* adj2 (pharmacotherap* or chemotherap* or chemotreatment* or therap* or treatment* or intervention*)).ti,ab.	3854
43	or/20-42	340198
44	Randomized Controlled Trial.pt.	325021
45	Randomized Controlled Trials as Topic/	79324
46	Randomized Controlled Trial/	325021
47	Randomization/	73867
48	Random Allocation/	73867
49	Double-Blind Method/	114081
50	Double Blind Procedure/	0
51	Double-Blind Studies/	114081
52	Placebos/	30742
53	Placebo/	0
54	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw.	844354
55	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw.	159135
56	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw.	289
57	Single-Blind Method/	15979
58	Single Blind Procedure/	0
59	Single-Blind Studies/	15979
60	or/44-59	864576
61	exp Benzodiazepines/ or (benzodiazepine* or Alprazolam or Bromazepam or Chlordiazepoxide or Clobazam or Clonazepam or Clorazepate or Diazepam or Flurazepam or Lorazepam or Midazolam or Nitrazepam or Oxazepam or Temazepam or Triazolam or Brotizolam or Clotiazepam or Etizolam or Fludiazepam or Loprazolam or Tofisopam or Estazolam or	75011

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

#▲	Searches	Results
	Ethyl loflazepate or Flunitrazepam or Flutoprazepam or Mexazolam or Nordazepam or Pinazepam or Quazepam or Zolpidem or Zopiclone or ativan or xanax or lectopam or rivotril or valium or anexate or dalmane or mogadon or restoril or librax or nitrazadon or diazemuls or Lendormin or Clozan or Distensan or Trecalmo or Rize or Rizen or Veratran or Etilaam or Etizola or Sedekopan or Pasaden or Depas or Erispan or Dormonoct or Havlane or Sonin or Somnovit or Emandaxin or Grandaxin or ProSom or Eurodin or Meilax or Ronlax or Victan or Rohypnol or Restas or Melex or Sedoxil or Nordaz or Stilny or Madar or Vegesan or Calmday or Domar or Duna or Doral or Dormalin or Ambien or Stilnox or Imovane or Zimovane or BZD).ti,ab. or (57801-81-7 or 33671-46-4 or 40054-69-1 or 3900-31-0 or 61197-73-7 or 22345-47-7 or 29975-16-4 or 28911-01-5 or 1622-62-4 or 25967-29-7 or 31868-18-5 or 1088-11-5 or 52463-83-9 or 36735-22-5 or 82626-48-0 or 43200-80-2 or 12794-10-4 or 28981-97-7 or 1812-30-2 or 58-25-3 or 58-25-3 or 22316-47-8 or 1622-61-3 or 57109-90-7 or 439-14-5 or 17617-23-1 or 846-49-1 or 59467-70-8 or 146-22-5 or 604-75-1 or 846-50-4 or 28911-01-5).rn.	
62	limit 61 to english language	63676
63	limit 62 to yr="2005 -Current"	14618
64	14 and 63	558
65	19 and 63	337
66	43 and 63	434
67	60 and 63	2801
68	or/64-67	3569

Ⅱ 46 Embase

#▲	Searches	Results
1	meta-analysis.pt.	0
2	meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or exp technology assessment, biomedical/	96688
3	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.	48573
4	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.	4252
5	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*))).ti,ab.	9199

#▲	Searches	Results
6	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.	12253
7	(handsearch* or hand search*).ti,ab.	5037
8	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.	10206
9	(met analy* or metanaly* or health technology assessment* or HTA or HTAs).ti,ab.	2912
10	(meta regression* or metaregression* or mega regression*).ti,ab.	1906
11	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	129428
12	(medline or Cochrane or pubmed or medlars).ti,ab,hw.	81868
13	(cochrane or health technology assessment or evidence report).jw.	12315
14	or/1-13	198055
15	*Economics/	2246
16	exp "Costs and Cost Analysis"/	165733
17	(sensitivity analysis or sensitivity analyses).ti,ab.	13917
18	(cost or costs or costing or cost-effective\$).ti,ab.	255292
19	or/15-18	356453
20	exp clinical pathway/	4594
21	exp clinical protocol/	54685
22	exp consensus/	15574
23	exp consensus development conference/	6796
24	exp consensus development conferences as topic/	6796
25	critical pathways/	4594
26	exp guideline/	0
27	guidelines as topic/	192661
28	exp practice guideline/	254422
29	practice guidelines as topic/	192661
30	health planning guidelines/	44458
31	(guideline or practice guideline or consensus development conference or consensus development conference, NIH).pt.	0
32	(position statement* or policy statement* or practice parameter* or best practice*).ti,ab.	13584
33	(standards or guideline or guidelines).ti.	52902
34	((practice or treatment*) adj guideline*).ab.	15835
35	(CPG or CPGs).ti.	4007
36	consensus*.ti.	11488
37	consensus*.ab. /freq=2	11909
38	((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol)).ti,ab.	11014
39	recommenda*.ti.	18912
40	(care adj2 (standard or path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans)).ti,ab.	26331

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

#▲	Searches	Results
41	(algorithm* adj2 (screening or examination or test or tested or testing or assessment* or diagnosis or diagnoses or diagnosed or diagnosing)).ti,ab.	3361
42	(algorithm* adj2 (pharmacotherap* or chemotherap* or chemotreatment* or therap* or treatment* or intervention*)).ti,ab.	4910
43	or/20-42	398927
44	Randomized Controlled Trial.pt.	0
45	Randomized Controlled Trials as Topic/	14593
46	Randomized Controlled Trial/	268643
47	Randomization/	47574
48	Random Allocation/	47574
49	Double-Blind Method/	80906
50	Double Blind Procedure/	80906
51	Double-Blind Studies/	64150
52	Placebos/	148319
53	Placebo/	148319
54	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw.	800501
55	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw.	123741
56	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw.	257
57	Single-Blind Method/	14242
58	Single Blind Procedure/	14242
59	Single-Blind Studies/	14242
60	or/44-59	809839
61	*benzodiazepine/ or *bromazepam/ or *chlordiazepoxide/ or *clobazam/ or *clonazepam/ or *clorazepate dipotassium/ or *diazepam/ or *flurazepam/ or *lorazepam/ or *nitrazepam/ or *oxazepam/ or *temazepam/ or *Triazolam/ or *Brotizolam/ or *Clotiazepam/ or *Etizolam/ or *Fludiazepam/ or *Loprazolam/ or *Tofisopam/ or *Estazolam/ or *Ethyl loflazepate/ or *Flunitrazepam/ or *Flutoprazepam/ or *Mexazolam/ or *Nordazepam/ or *Pinazepam/ or *Quazepam/ or *Zolpidem/ or *Zopiclone/	9125
62	limit 61 to english language	7748
63	limit 62 to yr="2005 -Current"	2966
64	14 and 63	90
65	19 and 63	81
66	43 and 63	97
67	60 and 63	628
68	or/64-67	794

7.2. 연구대상자 배제기준: 내시경코드

표 47 내시경검사의 심평원 코드

심평원 코드	명칭/산정명칭
B4151	Helicobacter Pylori검사(내시경하)-CLO Test(Urease Test)/
B4152	Helicobacter Pylori검사(내시경하)-배양 및 동정/
B4153	Helicobacter Pylori검사(내시경하)-Warthin-Starry Silver Stain/
E7611	상부소화관내시경검사/
E7611010	상부소화관내시경검사/내시경하 생검
E7611300	상부소화관내시경검사/만8세미만
E7611310	상부소화관내시경검사/만8세미만 내시경하 생검
E7621	내시경적역행성담(췌)관조영술/
E7621010	내시경적역행성담(췌)관조영술/내시경하 생검
E7621300	내시경적역행성담(췌)관조영술/만8세미만
E7621310	내시경적역행성담(췌)관조영술/만8세미만 내시경하 생검
E7760	신내시경검사/
E7760010	신내시경검사/내시경하 생검
E7760300	신내시경검사/만8세미만
E7760310	신내시경검사/만8세미만 내시경하 생검
EX961	고실내시경검사/
EX961010	고실내시경검사/내시경하 생검
EX961300	고실내시경검사/만8세미만
EX961310	고실내시경검사/만8세미만 내시경하 생검
EZ936	유관내시경검사/
EZ937	캡슐내시경검사 [소장질환 진단목적에 한함]/
EZ938	이중풍선 소장내시경검사 [유도로 포함] /
EZ939	단일풍선 소장내시경검사 [유도로 포함] /
EZ940	기관지내시경조음파를이용한세침흡입술/
N1494	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/
N1494001	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/제2의수술
N1494002	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/재수술(주된수술)
N1494003	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/재수술(제2의수술)
N1494010	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/야간
N1494011	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/야간 제2의수술
N1494012	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/야간 재수술(주된수술)
N1494013	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/야간 재수술(제2의수술)
N1494050	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/공휴일
N1494051	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/공휴일 제2의수술
N1494052	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/공휴일 재수술(주된수술)
N1494053	내시경하 중간판제거술(척추후궁절제술 포함)/공휴일 재수술(제2의수술)
O0953	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/
O0953001	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O0953002	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O0953003	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O0953010	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/야간
O0953011	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O0953012	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O0953013	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O0953050	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O0953051	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O0953052	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O0953053	비용적출술(단발성)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O0954	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/
O0954001	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술

벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

심평원 코드	명칭/산정명칭
O0954002	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O0954003	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O0954010	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/야간
O0954011	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O0954012	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O0954013	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O0954050	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O0954051	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O0954052	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O0954053	비용적출술(범발성)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O0967	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/
O0967001	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O0967002	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O0967003	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O0967010	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/야간
O0967011	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O0967012	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O0967013	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O0967050	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O0967051	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O0967052	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O0967053	비강양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O0968	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/
O0968001	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O0968002	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O0968003	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O0968010	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/야간
O0968011	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O0968012	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O0968013	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O0968050	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O0968051	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O0968052	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O0968053	부비동양성종양적출술,비내접근-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1011	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/
O1011001	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1011002	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1011003	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1011010	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1011011	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1011012	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1011013	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1011050	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1011051	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1011052	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1011053	하비갑개절제술(중비갑개절제술 포함)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1022	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/
O1022001	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1022002	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1022003	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1022010	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1022011	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1022012	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1022013	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1022050	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일

심평원 코드	명칭/산정명칭
O1022051	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1022052	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1022053	하비갑개점막하 절제술(중비갑개점막하 절제술포함)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1042	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/
O1042001	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1042002	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1042003	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1042010	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1042011	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1042012	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1042013	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1042050	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1042051	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1042052	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1042053	비인강혈관섬유종적출술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1043	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/
O1043001	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1043002	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1043003	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1043010	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1043011	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1043012	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1043013	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1043050	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1043051	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1043052	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1043053	비인강양성종양적출술(기타의 것)-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1051	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/
O1051001	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1051002	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1051003	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1051010	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1051011	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1051012	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1051013	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1051050	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1051051	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1051052	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1051053	상악동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1056	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/
O1056001	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1056002	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1056003	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1056010	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1056011	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1056012	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1056013	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1056050	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1056051	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1056052	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1056053	상악동후비공 용종 적출술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1101	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/
O1101001	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1101002	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1101003	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)

벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

심평원 코드	명칭/산정명칭
O1101010	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1101011	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1101012	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1101013	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1101050	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1101051	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1101052	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1101053	사골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1121	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/
O1121001	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1121002	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1121003	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1121010	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1121011	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1121012	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1121013	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1121050	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1121051	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1121052	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1121053	접형골동비내수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1131	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/
O1131001	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1131002	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1131003	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1131010	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1131011	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1131012	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1131013	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1131050	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1131051	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1131052	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1131053	전부비강근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1141	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/
O1141001	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1141002	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1141003	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1141010	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1141011	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1141012	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1141013	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1141050	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1141051	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1141052	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1141053	상악동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1151	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/
O1151001	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1151002	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1151003	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1151010	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1151011	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1151012	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1151013	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1151050	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1151051	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1151052	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)

심평원 코드	명칭/산정명칭
O1151053	상악동사골동접형골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1161	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/
O1161001	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1161002	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1161003	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1161010	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1161011	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1161012	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1161013	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1161050	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1161051	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1161052	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1161053	전두동사골동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1171	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/
O1171001	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1171002	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1171003	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1171010	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1171011	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1171012	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1171013	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1171050	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1171051	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1171052	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1171053	전두동사골동접형골동 근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1176	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/
O1176001	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1176002	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1176003	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1176010	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1176011	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1176012	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1176013	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1176050	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1176051	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1176052	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1176053	전두동,사골동,상악동근본수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1181	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/
O1181001	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
O1181002	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
O1181003	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
O1181010	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/야간
O1181011	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
O1181012	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
O1181013	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
O1181050	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
O1181051	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
O1181052	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
O1181053	사골동접형골동수술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
O1222	후두양성종양적출술-연성내시경하/
O1222001	후두양성종양적출술-연성내시경하/제2의수술
O1222002	후두양성종양적출술-연성내시경하/재수술(주된수술)
O1222003	후두양성종양적출술-연성내시경하/재수술(제2의수술)
O1222010	후두양성종양적출술-연성내시경하/야간
O1222011	후두양성종양적출술-연성내시경하/야간 제2의수술

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

심평원 코드	명칭/산정명칭
O1222012	후두양성종양적출술-연성내시경하/야간 재수술(주된수술)
O1222013	후두양성종양적출술-연성내시경하/야간 재수술(제2의수술)
O1222050	후두양성종양적출술-연성내시경하/공휴일
O1222051	후두양성종양적출술-연성내시경하/공휴일 제2의수술
O1222052	후두양성종양적출술-연성내시경하/공휴일 재수술(주된수술)
O1222053	후두양성종양적출술-연성내시경하/공휴일 재수술(제2의수술)
O1315	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/
O1315001	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/제2의수술
O1315002	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/재수술(주된수술)
O1315003	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/재수술(제2의수술)
O1315010	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/야간
O1315011	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/야간 제2의수술
O1315012	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/야간 재수술(주된수술)
O1315013	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/야간 재수술(제2의수술)
O1315050	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/공휴일
O1315051	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/공휴일 제2의수술
O1315052	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/공휴일 재수술(주된수술)
O1315053	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-연성기관지경/공휴일 재수술(제2의수술)
O1316	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/
O1316001	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/제2의수술
O1316002	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/재수술(주된수술)
O1316003	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/재수술(제2의수술)
O1316010	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/야간
O1316011	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/야간 제2의수술
O1316012	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/야간 재수술(주된수술)
O1316013	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/야간 재수술(제2의수술)
O1316050	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/공휴일
O1316051	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/공휴일 제2의수술
O1316052	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/공휴일 재수술(주된수술)
O1316053	내시경적기관또는기관지종양제거술(육아조직포함)-경성기관지경/공휴일 재수술(제2의수술)
O1318	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/
O1318001	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/제2의수술
O1318002	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/재수술(주된수술)
O1318003	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/재수술(제2의수술)
O1318010	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/야간
O1318011	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/야간 제2의수술
O1318012	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/야간 재수술(주된수술)
O1318013	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/야간 재수술(제2의수술)
O1318050	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/공휴일
O1318051	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/공휴일 제2의수술
O1318052	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/공휴일 재수술(주된수술)
O1318053	내시경적 냉동치료[기관(지) 및 폐 종양]/공휴일 재수술(제2의수술)
O1332	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/
O1332001	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/제2의수술
O1332002	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/재수술(주된수술)
O1332003	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/재수술(제2의수술)
O1332010	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/야간
O1332011	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/야간 제2의수술
O1332012	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/야간 재수술(주된수술)
O1332013	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/야간 재수술(제2의수술)
O1332050	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/공휴일
O1332051	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/공휴일 제2의수술
O1332052	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/공휴일 재수술(주된수술)
O1332053	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(연성기관지경)/공휴일 재수술(제2의수술)
O1333	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/

심평원 코드	명칭/산정명칭
O1333001	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/제2의수술
O1333002	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/재수술(주된수술)
O1333003	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/재수술(제2의수술)
O1333010	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/야간
O1333011	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/야간 제2의수술
O1333012	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/야간 재수술(주된수술)
O1333013	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/야간 재수술(제2의수술)
O1333050	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/공휴일
O1333051	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/공휴일 제2의수술
O1333052	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/공휴일 재수술(주된수술)
O1333053	내시경적 기관 또는 기관지이물제거술(경성기관지경)/공휴일 재수술(제2의수술)
O1346	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/
O1346001	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/제2의수술
O1346002	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/재수술(주된수술)
O1346003	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/재수술(제2의수술)
O1346010	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/야간
O1346011	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/야간 제2의수술
O1346012	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/야간 재수술(주된수술)
O1346013	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/야간 재수술(제2의수술)
O1346050	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/공휴일
O1346051	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/공휴일 제2의수술
O1346052	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/공휴일 재수술(주된수술)
O1346053	내시경적기관또는기관지협착확장술-풍선카테터에의한것/공휴일 재수술(제2의수술)
O1347	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/
O1347001	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/제2의수술
O1347002	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/재수술(주된수술)
O1347003	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/재수술(제2의수술)
O1347010	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/야간
O1347011	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/야간 제2의수술
O1347012	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/야간 재수술(주된수술)
O1347013	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/야간 재수술(제2의수술)
O1347050	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/공휴일
O1347051	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/공휴일 제2의수술
O1347052	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/공휴일 재수술(주된수술)
O1347053	내시경적기관또는기관지협착확장술-스텐트삽입술에의한것/공휴일 재수술(제2의수술)
O1348	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/
O1348001	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/제2의수술
O1348002	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/재수술(주된수술)
O1348003	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/재수술(제2의수술)
O1348010	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/야간
O1348011	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/야간 제2의수술
O1348012	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/야간 재수술(주된수술)
O1348013	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/야간 재수술(제2의수술)
O1348050	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/공휴일
O1348051	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/공휴일 제2의수술
O1348052	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/공휴일 재수술(주된수술)
O1348053	내시경적기관또는기관지협착확장술-기타(레이저치료등)/공휴일 재수술(제2의수술)
O1935	심낭창형성술(내시경하)/
O1935001	심낭창형성술(내시경하)/제2의수술
O1935002	심낭창형성술(내시경하)/재수술(주된수술)
O1935003	심낭창형성술(내시경하)/재수술(제2의수술)
O1935010	심낭창형성술(내시경하)/야간
O1935011	심낭창형성술(내시경하)/야간 제2의수술
O1935012	심낭창형성술(내시경하)/야간 재수술(주된수술)
O1935013	심낭창형성술(내시경하)/야간 재수술(제2의수술)

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

심평원 코드	명칭/산정명칭
O1935050	심낭창형성술(내시경하)/공휴일
O1935051	심낭창형성술(내시경하)/공휴일 제2의수술
O1935052	심낭창형성술(내시경하)/공휴일 재수술(주된수술)
O1935053	심낭창형성술(내시경하)/공휴일 재수술(제2의수술)
O1935200	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의
O1935201	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 제2의수술
O1935202	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 재수술(주된수술)
O1935203	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 재수술(제2의수술)
O1935210	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 야간
O1935211	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 야간 제2의수술
O1935212	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 야간 재수술(주된수술)
O1935213	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 야간 재수술(제2의수술)
O1935250	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 공휴일
O1935251	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 공휴일 제2의수술
O1935252	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 공휴일 재수술(주된수술)
O1935253	심낭창형성술(내시경하)/흉부외과 전문의 공휴일 재수술(제2의수술)
OA272	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/
OA272001	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/제2의수술
OA272002	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/재수술(주된수술)
OA272003	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/재수술(제2의수술)
OA272010	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/야간
OA272011	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/야간 제2의수술
OA272012	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/야간 재수술(주된수술)
OA272013	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/야간 재수술(제2의수술)
OA272050	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/공휴일
OA272051	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/공휴일 제2의수술
OA272052	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/공휴일 재수술(주된수술)
OA272053	단순후두협착증수술(내시경하킬,스텐트삽입등)/공휴일 재수술(제2의수술)
OZ132	후두내시경 펄스다이레이저 후두수술/
Q2281	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/
Q2281001	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/제2의수술
Q2281002	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(주된수술)
Q2281003	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/재수술(제2의수술)
Q2281010	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/야간
Q2281011	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/야간 제2의수술
Q2281012	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(주된수술)
Q2281013	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/야간 재수술(제2의수술)
Q2281050	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일
Q2281051	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 제2의수술
Q2281052	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(주된수술)
Q2281053	아데노이드절제술-내시경하에서 실시한 경우/공휴일 재수술(제2의수술)
Q2612	위루술(경피적[내시경유도포함])/
Q2612001	위루술(경피적[내시경유도포함])/제2의수술
Q2612002	위루술(경피적[내시경유도포함])/재수술(주된수술)
Q2612003	위루술(경피적[내시경유도포함])/재수술(제2의수술)
Q2612010	위루술(경피적[내시경유도포함])/야간
Q2612011	위루술(경피적[내시경유도포함])/야간 제2의수술
Q2612012	위루술(경피적[내시경유도포함])/야간 재수술(주된수술)
Q2612013	위루술(경피적[내시경유도포함])/야간 재수술(제2의수술)
Q2612050	위루술(경피적[내시경유도포함])/공휴일
Q2612051	위루술(경피적[내시경유도포함])/공휴일 제2의수술
Q2612052	위루술(경피적[내시경유도포함])/공휴일 재수술(주된수술)
Q2612053	위루술(경피적[내시경유도포함])/공휴일 재수술(제2의수술)
Q2893	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/
Q2893001	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/제2의수술

심평원 코드	명칭/산정명칭
Q2893002	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/재수술(주된수술)
Q2893003	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/재수술(제2의수술)
Q2893010	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/야간
Q2893011	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/야간 제2의수술
Q2893012	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/야간 재수술(주된수술)
Q2893013	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/야간 재수술(제2의수술)
Q2893050	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/공휴일
Q2893051	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/공휴일 제2의수술
Q2893052	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/공휴일 재수술(주된수술)
Q2893053	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/공휴일 재수술(제2의수술)
Q2893100	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의
Q2893101	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 제2의수술
Q2893102	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 재수술(주된수술)
Q2893103	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 재수술(제2의수술)
Q2893110	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 야간
Q2893111	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 야간 제2의수술
Q2893112	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 야간 재수술(주된수술)
Q2893113	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 야간 재수술(제2의수술)
Q2893150	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 공휴일
Q2893151	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 공휴일 제2의수술
Q2893152	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 공휴일 재수술(주된수술)
Q2893153	직장종양절제술(경향문내시경적미세수술)/외과 전문의 공휴일 재수술(제2의수술)
Q7611	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/
Q7611001	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/제2의수술
Q7611002	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/재수술(주된수술)
Q7611003	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/재수술(제2의수술)
Q7611010	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/야간
Q7611011	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/야간 제2의수술
Q7611012	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/야간 재수술(주된수술)
Q7611013	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/야간 재수술(제2의수술)
Q7611050	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/공휴일
Q7611051	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/공휴일 제2의수술
Q7611052	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/공휴일 재수술(주된수술)
Q7611053	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7611800	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-단순/건강검진 당일 소화기내시경하시술
Q7612	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/
Q7612001	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/제2의수술
Q7612002	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/재수술(주된수술)
Q7612003	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/재수술(제2의수술)
Q7612010	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/야간
Q7612011	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/야간 제2의수술
Q7612012	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/야간 재수술(주된수술)
Q7612013	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/야간 재수술(제2의수술)
Q7612050	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/공휴일
Q7612051	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/공휴일 제2의수술
Q7612052	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/공휴일 재수술(주된수술)
Q7612053	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7612800	내시경적 상부 소화관 이물 제거술-복잡/건강검진 당일 소화기내시경하시술
Q7620	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/
Q7620001	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/제2의수술
Q7620002	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/재수술(주된수술)
Q7620003	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/재수술(제2의수술)
Q7620010	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/야간
Q7620011	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/야간 제2의수술
Q7620012	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/야간 재수술(주된수술)

벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

심평원 코드	명칭/산정명칭
Q7620013	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/야간 재수술(제2의수술)
Q7620050	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/공휴일
Q7620051	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/공휴일 제2의수술
Q7620052	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/공휴일 재수술(주된수술)
Q7620053	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7631	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법/
Q7631001	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법/제2의수술
Q7631010	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법/야간
Q7631011	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법/야간 제2의수술
Q7631050	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법/공휴일
Q7631051	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법/공휴일 제2의수술
Q7632	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법(15일 이내 추가시술)/
Q7632001	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법(15일 이내 추가시술)/제2의수술
Q7632010	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법(15일 이내 추가시술)/야간
Q7632011	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법(15일 이내 추가시술)/야간 제2의수술
Q7632050	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법(15일 이내 추가시술)/공휴일
Q7632051	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-경화요법(15일 이내 추가시술)/공휴일 제2의수술
Q7633	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법/
Q7633001	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법/제2의수술
Q7633010	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법/야간
Q7633011	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법/야간 제2의수술
Q7633050	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법/공휴일
Q7633051	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법/공휴일 제2의수술
Q7634	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법(15일 이내 추가시술)/
Q7634001	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법(15일 이내 추가시술)/제2의수술
Q7634010	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법(15일 이내 추가시술)/야간
Q7634011	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법(15일 이내 추가시술)/야간 제2의수술
Q7634050	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법(15일 이내 추가시술)/공휴일
Q7634051	내시경적 식도 또는 위 정맥류 치료-결찰요법(15일 이내 추가시술)/공휴일 제2의수술
Q7641	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/
Q7641001	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/제2의수술
Q7641002	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/재수술(주된수술)
Q7641003	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/재수술(제2의수술)
Q7641010	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/야간
Q7641011	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/야간 제2의수술
Q7641012	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/야간 재수술(주된수술)
Q7641013	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/야간 재수술(제2의수술)
Q7641050	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/공휴일
Q7641051	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/공휴일 제2의수술
Q7641052	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/공휴일 재수술(주된수술)
Q7641053	내시경적 상부 소화관 확장술-부지법/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7642	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/
Q7642001	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/제2의수술
Q7642002	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/재수술(주된수술)
Q7642003	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/재수술(제2의수술)
Q7642010	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/야간
Q7642011	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/야간 제2의수술
Q7642012	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/야간 재수술(주된수술)
Q7642013	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/야간 재수술(제2의수술)
Q7642050	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/공휴일
Q7642051	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/공휴일 제2의수술
Q7642052	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/공휴일 재수술(주된수술)
Q7642053	내시경적 상부 소화관 확장술-풍선확장법/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7643	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/
Q7643001	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/제2의수술

심평원 코드	명칭/산정명칭
Q7643002	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/재수술(주된수술)
Q7643003	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/재수술(제2의수술)
Q7643010	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/야간
Q7643011	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/야간 제2의수술
Q7643012	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/야간 재수술(주된수술)
Q7643013	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/야간 재수술(제2의수술)
Q7643050	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/공휴일
Q7643051	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/공휴일 제2의수술
Q7643052	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/공휴일 재수술(주된수술)
Q7643053	내시경적 상부 소화관 확장술-스텐트삽입/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7651	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/
Q7651001	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/제2의수술
Q7651002	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/재수술(주된수술)
Q7651003	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/재수술(제2의수술)
Q7651010	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/야간
Q7651011	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/야간 제2의수술
Q7651012	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/야간 재수술(주된수술)
Q7651013	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/야간 재수술(제2의수술)
Q7651050	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/공휴일
Q7651051	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/공휴일 제2의수술
Q7651052	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/공휴일 재수술(주된수술)
Q7651053	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7651800	내시경적 상부 소화관 종양 수술-종양절제/건강검진 당일 소화기내시경하수술
Q7652	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/
Q7652001	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/제2의수술
Q7652002	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/재수술(주된수술)
Q7652003	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/재수술(제2의수술)
Q7652010	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/야간
Q7652011	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/야간 제2의수술
Q7652012	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/야간 재수술(주된수술)
Q7652013	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/야간 재수술(제2의수술)
Q7652050	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/공휴일
Q7652051	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/공휴일 제2의수술
Q7652052	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/공휴일 재수술(주된수술)
Q7652053	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7652800	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술/건강검진 당일 소화기내시경하수술
Q7660	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/
Q7660001	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/제2의수술
Q7660002	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/재수술(주된수술)
Q7660003	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/재수술(제2의수술)
Q7660010	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/야간
Q7660011	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/야간 제2의수술
Q7660012	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/야간 재수술(주된수술)
Q7660013	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/야간 재수술(제2의수술)
Q7660050	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/공휴일
Q7660051	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/공휴일 제2의수술
Q7660052	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/공휴일 재수술(주된수술)
Q7660053	내시경적 상부 소화관 천공 치료술/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7692	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/
Q7692001	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/제2의수술
Q7692002	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/재수술(주된수술)
Q7692003	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/재수술(제2의수술)
Q7692010	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/야간
Q7692011	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/야간 제2의수술
Q7692012	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/야간 재수술(주된수술)

벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

심평원 코드	명칭/산정명칭
Q7692013	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/야간 재수술(제2의수술)
Q7692050	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/공휴일
Q7692051	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/공휴일 제2의수술
Q7692052	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/공휴일 재수술(주된수술)
Q7692053	결장경하 협착 확장술-내시경적 결장 스텐트삽입술/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7710	내시경적 S상 결장 염전 감압술/
Q7710001	내시경적 S상 결장 염전 감압술/제2의수술
Q7710002	내시경적 S상 결장 염전 감압술/재수술(주된수술)
Q7710003	내시경적 S상 결장 염전 감압술/재수술(제2의수술)
Q7710010	내시경적 S상 결장 염전 감압술/야간
Q7710011	내시경적 S상 결장 염전 감압술/야간 제2의수술
Q7710012	내시경적 S상 결장 염전 감압술/야간 재수술(주된수술)
Q7710013	내시경적 S상 결장 염전 감압술/야간 재수술(제2의수술)
Q7710050	내시경적 S상 결장 염전 감압술/공휴일
Q7710051	내시경적 S상 결장 염전 감압술/공휴일 제2의수술
Q7710052	내시경적 S상 결장 염전 감압술/공휴일 재수술(주된수술)
Q7710053	내시경적 S상 결장 염전 감압술/공휴일 재수술(제2의수술)
Q7761	역행성 담체관 내시경 수술-유두괄약근절개술/
Q7761002	역행성 담체관 내시경 수술-유두괄약근절개술/재수술(주된수술)
Q7761010	역행성 담체관 내시경 수술-유두괄약근절개술/야간
Q7761012	역행성 담체관 내시경 수술-유두괄약근절개술/야간 재수술(주된수술)
Q7761050	역행성 담체관 내시경 수술-유두괄약근절개술/공휴일
Q7761052	역행성 담체관 내시경 수술-유두괄약근절개술/공휴일 재수술(주된수술)
Q7762	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)관배액술/
Q7762002	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)관배액술/재수술(주된수술)
Q7762010	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)관배액술/야간
Q7762012	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)관배액술/야간 재수술(주된수술)
Q7762050	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)관배액술/공휴일
Q7762052	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)관배액술/공휴일 재수술(주된수술)
Q7763	역행성 담체관 내시경 수술-내시경적 담(체)관 협착확장술/
Q7763002	역행성 담체관 내시경 수술-내시경적 담(체)관 협착확장술/재수술(주된수술)
Q7763010	역행성 담체관 내시경 수술-내시경적 담(체)관 협착확장술/야간
Q7763012	역행성 담체관 내시경 수술-내시경적 담(체)관 협착확장술/야간 재수술(주된수술)
Q7763050	역행성 담체관 내시경 수술-내시경적 담(체)관 협착확장술/공휴일
Q7763052	역행성 담체관 내시경 수술-내시경적 담(체)관 협착확장술/공휴일 재수술(주된수술)
Q7764	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(바스켓 또는 풍선카테타 이용 기계적 쇄석술시)/
Q7764002	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(바스켓 또는 풍선카테타 이용 기계적 쇄석술시)/재수술(주된수술)
Q7764010	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(바스켓 또는 풍선카테타 이용 기계적 쇄석술시)/야간
Q7764012	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(바스켓 또는 풍선카테타 이용 기계적 쇄석술시)/야간 재수술(주된수술)
Q7764050	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(바스켓 또는 풍선카테타 이용 기계적 쇄석술시)/공휴일
Q7764052	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(바스켓 또는 풍선카테타 이용 기계적 쇄석술시)/공휴일 재수술(주된수술)
Q7765	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(전기수압쇄석술시)/
Q7765002	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(전기수압쇄석술시)/재수술(주된수술)
Q7765010	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(전기수압쇄석술시)/야간
Q7765012	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(전기수압쇄석술시)/야간 재수술(주된수술)
Q7765050	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(전기수압쇄석술시)/공휴일
Q7765052	역행성 담체관 내시경 수술-담(체)석제거술(전기수압쇄석술시)/공휴일 재수술(주된수술)
Q7766	역행성 담체관 내시경 수술-용종 및 종양제거술/
Q7766002	역행성 담체관 내시경 수술-용종 및 종양제거술/재수술(주된수술)
Q7766010	역행성 담체관 내시경 수술-용종 및 종양제거술/야간
Q7766012	역행성 담체관 내시경 수술-용종 및 종양제거술/야간 재수술(주된수술)
Q7766050	역행성 담체관 내시경 수술-용종 및 종양제거술/공휴일
Q7766052	역행성 담체관 내시경 수술-용종 및 종양제거술/공휴일 재수술(주된수술)
Q7767	역행성 담체관 내시경 수술-이물질제거술/
Q7767002	역행성 담체관 내시경 수술-이물질제거술/재수술(주된수술)

심평원 코드	명칭/산정명칭
Q7767010	역행성 담체관 내시경 수술-이물질제거술/야간
Q7767012	역행성 담체관 내시경 수술-이물질제거술/야간 재수술(주된수술)
Q7767050	역행성 담체관 내시경 수술-이물질제거술/공휴일
Q7767052	역행성 담체관 내시경 수술-이물질제거술/공휴일 재수술(주된수술)
QX701	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술(위)/
QX701001	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술(위)/제2의수술
QX701002	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술(위)/재수술(주된수술)
QX701003	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술(위)/재수술(제2의수술)
QX701800	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술(위)/건강검진 당일 소화기내시경하시술
QX702	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술(식도)/
QX702001	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술(식도)/제2의수술
QX702002	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술(식도)/재수술(주된수술)
QX702003	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술(식도)/재수술(제2의수술)
QX702800	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막절제술 및 점막하종양절제술(식도)/건강검진 당일 소화기내시경하시술
QX704	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술(위)/
QX704001	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술(위)/제2의수술
QX704002	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술(위)/재수술(주된수술)
QX704003	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술(위)/재수술(제2의수술)
QX704800	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술(위)/건강검진 당일 소화기내시경하시술
QX705	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술(식도)/
QX705001	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술(식도)/제2의수술
QX705002	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술(식도)/재수술(주된수술)
QX705003	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술(식도)/재수술(제2의수술)
QX705800	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술(식도)/건강검진 당일 소화기내시경하시술
QZ375	타액선 내시경술/
QZ931	내시경적 광역동 치료술/
QZ932	이중풍선 소장내시경하 시술 [시술시의 내시경검사 및 유도료 포함] /
QZ933	내시경적 상부 소화관 종양 수술-점막하 박리절제술/
QZ933001	내시경적 점막하 박리절제술/제2의수술
QZ933002	내시경적 점막하 박리절제술/재수술(주된수술)
QZ933003	내시경적 점막하 박리절제술/재수술(제2의수술)
QZ933800	내시경적 점막하 박리절제술/건강검진 당일 소화기내시경하시술
QZ934	단일풍선 소장내시경하 시술 [시술시의 내시경검사 및 유도료 포함] /
R3303	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/
R3303001	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/제2의수술
R3303002	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/재수술(주된수술)
R3303003	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/재수술(제2의수술)
R3303010	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/야간
R3303011	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/야간 제2의수술
R3303012	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/야간 재수술(주된수술)
R3303013	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/야간 재수술(제2의수술)
R3303050	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/공휴일
R3303051	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/공휴일 제2의수술
R3303052	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/공휴일 재수술(주된수술)
R3303053	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]/공휴일 재수술(제2의수술)
R3304	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/
R3304001	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/제2의수술
R3304002	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/재수술(주된수술)
R3304003	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/재수술(제2의수술)
R3304010	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/야간
R3304011	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/야간 제2의수술
R3304012	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/야간 재수술(주된수술)
R3304013	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/야간 재수술(제2의수술)
R3304050	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/공휴일
R3304051	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/공휴일 제2의수술

벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

심평원 코드	명칭/산정명칭
R3304052	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/공휴일 재수술(주된수술)
R3304053	신내시경하신장이물제거술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/공휴일 재수술(제2의수술)
R3305	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/
R3305001	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/제2의수술
R3305002	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/재수술(주된수술)
R3305003	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/재수술(제2의수술)
R3305010	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/야간
R3305011	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/야간 제2의수술
R3305012	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/야간 재수술(주된수술)
R3305013	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/야간 재수술(제2의수술)
R3305050	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/공휴일
R3305051	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/공휴일 제2의수술
R3305052	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/공휴일 재수술(주된수술)
R3305053	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]/공휴일 재수술(제2의수술)
R3306	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/
R3306001	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/제2의수술
R3306002	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/재수술(주된수술)
R3306003	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/재수술(제2의수술)
R3306010	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/야간
R3306011	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/야간 제2의수술
R3306012	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/야간 재수술(주된수술)
R3306013	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/야간 재수술(제2의수술)
R3306050	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/공휴일
R3306051	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/공휴일 제2의수술
R3306052	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/공휴일 재수술(주된수술)
R3306053	신내시경하신중앙절제술[경피적신루설치술,방사선료포함]-기존의신루를이용한경우/공휴일 재수술(제2의수술)
S4741	뇌내시경수술-진단목적/
S4741001	뇌내시경수술-진단목적/제2의수술
S4741002	뇌내시경수술-진단목적/재수술(주된수술)
S4741003	뇌내시경수술-진단목적/재수술(제2의수술)
S4741010	뇌내시경수술-진단목적/야간
S4741011	뇌내시경수술-진단목적/야간 제2의수술
S4741012	뇌내시경수술-진단목적/야간 재수술(주된수술)
S4741013	뇌내시경수술-진단목적/야간 재수술(제2의수술)
S4741050	뇌내시경수술-진단목적/공휴일
S4741051	뇌내시경수술-진단목적/공휴일 제2의수술
S4741052	뇌내시경수술-진단목적/공휴일 재수술(주된수술)
S4741053	뇌내시경수술-진단목적/공휴일 재수술(제2의수술)
S4742	뇌내시경수술-개창술/
S4742001	뇌내시경수술-개창술/제2의수술
S4742002	뇌내시경수술-개창술/재수술(주된수술)
S4742003	뇌내시경수술-개창술/재수술(제2의수술)
S4742010	뇌내시경수술-개창술/야간
S4742011	뇌내시경수술-개창술/야간 제2의수술
S4742012	뇌내시경수술-개창술/야간 재수술(주된수술)
S4742013	뇌내시경수술-개창술/야간 재수술(제2의수술)
S4742050	뇌내시경수술-개창술/공휴일
S4742051	뇌내시경수술-개창술/공휴일 제2의수술
S4742052	뇌내시경수술-개창술/공휴일 재수술(주된수술)
S4742053	뇌내시경수술-개창술/공휴일 재수술(제2의수술)
S4743	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/
S4743001	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/제2의수술
S4743002	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/재수술(주된수술)
S4743003	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/재수술(제2의수술)
S4743010	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/야간

심평원 코드	명칭/산정명칭
S4743011	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/야간 제2의수술
S4743012	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/야간 재수술(주된수술)
S4743013	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/야간 재수술(제2의수술)
S4743050	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/공휴일
S4743051	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/공휴일 제2의수술
S4743052	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/공휴일 재수술(주된수술)
S4743053	뇌내시경수술-종양또는낭종절제/공휴일 재수술(제2의수술)
S4744	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/
S4744001	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/제2의수술
S4744002	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/재수술(주된수술)
S4744003	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/재수술(제2의수술)
S4744010	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/야간
S4744011	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/야간 제2의수술
S4744012	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/야간 재수술(주된수술)
S4744013	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/야간 재수술(제2의수술)
S4744050	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/공휴일
S4744051	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/공휴일 제2의수술
S4744052	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/공휴일 재수술(주된수술)
S4744053	뇌내시경수술-기타[혈중,농양배액등]/공휴일 재수술(제2의수술)
S5184	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/
S5184001	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/제2의수술
S5184002	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/재수술(주된수술)
S5184003	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/재수술(제2의수술)
S5184010	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/야간
S5184011	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/야간 제2의수술
S5184012	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/야간 재수술(주된수술)
S5184013	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/야간 재수술(제2의수술)
S5184050	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/공휴일
S5184051	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/공휴일 제2의수술
S5184052	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/공휴일 재수술(주된수술)
S5184053	안와감압술(2-Wall Decompression)-내시경하/공휴일 재수술(제2의수술)
S5185	내시경하시신경감압술/
S5185001	내시경하시신경감압술/제2의수술
S5185002	내시경하시신경감압술/재수술(주된수술)
S5185003	내시경하시신경감압술/재수술(제2의수술)
S5185010	내시경하시신경감압술/야간
S5185011	내시경하시신경감압술/야간 제2의수술
S5185012	내시경하시신경감압술/야간 재수술(주된수술)
S5185013	내시경하시신경감압술/야간 재수술(제2의수술)
S5185050	내시경하시신경감압술/공휴일
S5185051	내시경하시신경감압술/공휴일 제2의수술
S5185052	내시경하시신경감압술/공휴일 재수술(주된수술)
S5185053	내시경하시신경감압술/공휴일 재수술(제2의수술)
S5192	안와농양절개술-내시경하[안와]/
S5192001	안와농양절개술-내시경하[안와]/제2의수술
S5192002	안와농양절개술-내시경하[안와]/재수술(주된수술)
S5192003	안와농양절개술-내시경하[안와]/재수술(제2의수술)
S5192010	안와농양절개술-내시경하[안와]/야간
S5192011	안와농양절개술-내시경하[안와]/야간 제2의수술
S5192012	안와농양절개술-내시경하[안와]/야간 재수술(주된수술)
S5192013	안와농양절개술-내시경하[안와]/야간 재수술(제2의수술)
S5192050	안와농양절개술-내시경하[안와]/공휴일
S5192051	안와농양절개술-내시경하[안와]/공휴일 제2의수술
S5192052	안와농양절개술-내시경하[안와]/공휴일 재수술(주된수술)
S5192053	안와농양절개술-내시경하[안와]/공휴일 재수술(제2의수술)

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

심평원 코드	명칭/산정명칭
S5193	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/
S5193001	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/제2의수술
S5193002	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/재수술(주된수술)
S5193003	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/재수술(제2의수술)
S5193010	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/야간
S5193011	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/야간 제2의수술
S5193012	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/야간 재수술(주된수술)
S5193013	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/야간 재수술(제2의수술)
S5193050	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/공휴일
S5193051	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/공휴일 제2의수술
S5193052	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/공휴일 재수술(주된수술)
S5193053	안와농양절개술-내시경해[안와주위]/공휴일 재수술(제2의수술)
S5525	내시경하누관스텐트삽입술/
S5525001	내시경하누관스텐트삽입술/제2의수술
S5525002	내시경하누관스텐트삽입술/재수술(주된수술)
S5525003	내시경하누관스텐트삽입술/재수술(제2의수술)
S5525010	내시경하누관스텐트삽입술/야간
S5525011	내시경하누관스텐트삽입술/야간 제2의수술
S5525012	내시경하누관스텐트삽입술/야간 재수술(주된수술)
S5525013	내시경하누관스텐트삽입술/야간 재수술(제2의수술)
S5525050	내시경하누관스텐트삽입술/공휴일
S5525051	내시경하누관스텐트삽입술/공휴일 제2의수술
S5525052	내시경하누관스텐트삽입술/공휴일 재수술(주된수술)
S5525053	내시경하누관스텐트삽입술/공휴일 재수술(제2의수술)
SZ631	내시경적 경막외강 신경근성형술/

7.3. 성과분석 보정변수

표 48 보정약물 분류와 심평원 코드

약물 분류	성분명	심평원 성분코드	성분명	심평원 성분코드
벤조 제외한	hydroxyzine HCl	172103ASY	hydroxyzine HCl	172102BIJ
항불안	hydroxyzine HCl	172106ASY	hydroxyzine HCl	172104BIJ
수면진 정제	hydroxyzine HCl	172101ATB	buspirone HCl	120502ATB
	hydroxyzine HCl	172105ATB	buspirone HCl	120501ATB
	hydroxyzine HCl	172104ATB	buspirone HCl	120503ATB
	etifoxine	355701ACH		
	amitriptyline	107501ACR	dothiepin	148902ATB
	amitriptyline	107501ATB	imipramine	173701ATB
	amitriptyline	107502ACR	nortryptiline	203401ATB
	amitriptyline	107502ATB	nortryptiline	203402ATB
	amitriptyline	107503ACR	Amoxapine	108001ATB
	amitriptyline	107504ATB	quinupramine	222101ATB
항 우울제 (TCA)	clomipramine	136301ACH	quinupramine	222102ATB
	clomipramine	136301ATB	maprotiline	188101ATB
	clomipramine	136302ACH	maprotiline	188102ATB
	clomipramine	136302ATB	maprotiline	188103ATB
	clomipramine	136303ACH	maprotiline	188104ATB
	doxepin	149201ACH	mianserin	194501ATB
	doxepin	149202ACH	mianserin	194502ATB
	doxepin	451901CCM	mianserin	194503ATB
	dothiepin	148901ACH		
	escitalopram	474801ATB	fluvoxamine	162501ATB
	escitalopram	474802ATB	fluvoxamine	162502ATB
	escitalopram	474803ATB	paroxetine	209301ATB
항 우울제 (SSRI)	fluoxetine	161501ACH	paroxetine	209302ATB
	fluoxetine	161502ATR	paroxetine	209303ATB
	fluoxetine	161503ASY	paroxetine	209304ATE
	fluoxetine	161504ACR	paroxetine	209305ATE
	fluoxetine	161502ATB	sertraline	227001ATB
	fluoxetine	161502ACH	setiptilin	227201ATB
	fluoxetine	161505ACH	citalopram	428301ATB
	milnacipran	355802ACH	venlafaxine	247503ATB
	milnacipran	355801ACH	venlafaxine	247504ACR
	mirtazapine	196201ATB	venlafaxine	247504ATR
	mirtazapine	196201ATD	venlafaxine	247504ATB
	mirtazapine	196202ATB	venlafaxine	247505ATB
	mirtazapine	196202ATD	venlafaxine	247502ATB
항 우울제 (기타)	trazodone	242901ACH	bupropion	428101ATB
	trazodone	242901ATB	bupropion	428102ATR
	trazodone	242902ACH	tianeptine	229601ATB
	trazodone	242902ATB	nefazodone	199802ATB
	trazodone	242903ATR	nefazodone	199803ATB
	venlafaxine	247501ACR	nefazodone	199801ATB
	venlafaxine	247502ACR	duloxetine 30mg	495501ACH
	venlafaxine	247502ATR	duloxetine 60mg	495502ACH
	chlorpromazine HCl	131901ATB	chlorprothixene	132102ATB
항정신 병약물	chlorpromazine HCl	131908ATB	chlorprothixene	132101ATB
	chlorpromazine HCl	131905ATB	pimozide	212401ATB
	chlorpromazine HCl	131902BIJ	pimozide	212402ATB

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

약물 분류	성분명	심평원 성분코드	성분명	심평원 성분코드
	chlorpromazine HCl	131904BIJ	loxapine	186001ACH
	chlorpromazine HCl	131906BIJ	loxapine	186002ACH
	chlorpromazine HCl	131907ATB	loxapine	186003ACH
	levomepromazine	183302ATB	clozapine	137502ATB
	levomepromazine	183303ATB	clozapine	137501ATB
	levomepromazine	183301ATB	olanzapine	204004ATB
	triflupromazine	243901BIJ	olanzapine	204002ATB
	perphenazine	211401ATB	olanzapine	204002ATD
	perphenazine	211402BIJ	olanzapine	204003ATB
	prochlorperazine	448501ATB	olanzapine	204001ATB
	prochlorperazine	455201CSP	olanzapine	204001ATD
	trifluoperazine	243801ATB	olanzapine	204005ATB
	trifluoperazine	294500ATB	olanzapine	204001BIJ
	thioridazine	238004ATB	quetiapine	378601ATB
	thioridazine	238001ATB	quetiapine	378602ATB
	thioridazine	238003ATB	quetiapine	378603ATB
	thioridazine	238002ATB	quetiapine	378604ATB
	mesoridazine	191004ATB	sulpiride	233401ATB
	mesoridazine	191001ATB	sulpiride	233402ACH
	haloperidol	167909ATB	tiapride	238801ATB
	haloperidol	167903ATB	tiapride	238801BIJ
	haloperidol	167906ATB	amisulpride	420003ATB
	haloperidol	167908ATB	amisulpride	420002ATB
	haloperidol	167904ATB	amisulpride	198406BIJ
	haloperidol	167905ATB	amisulpride	420004ATB
	haloperidol	167902BIJ	levosulpiride	183501ATB
	haloperidol	168001BIJ	risperidone	224204ATB
	melperone	189801ATB	risperidone	224201ATB
	bromperidol	118903ATB	risperidone	224202ATB
	bromperidol	118904ATB	risperidone	224203ATB
	bromperidol	118901ATB	risperidone	224205BIJ
	bromperidol	118902BIJ	risperidone	224206BIJ
	droperidol	150203BIJ	risperidone	224204ALQ
	molindone	196903ATB	risperidone	224204ATD
	molindone	196901ATB	risperidone	224201ALQ
	molindone	196902ATB	risperidone	224201ATD
	ziprasidone	464901ACH	risperidone	224202ATD
	ziprasidone	464902ACH	risperidone	224207ATB
	ziprasidone	464903ACH	risperidone	224202ALQ
	ziprasidone	464904ACH	zotepine	250801ATB
	flupentixol	161704ATB	zotepine	250802ATB
	flupentixol	161701ATB	zotepine	250803ATB
	flupentixol	161702ATB	aripiprazole	451503ATB
	clopenthixol	134401ATB	aripiprazole	451501ATB
	clopenthixol	134402ATB	aripiprazole	451502ATB
기본 조절제	carbamazepine	123103ASY	divalproex sodium	147702ATR
	carbamazepine	123101ATB	divalproex sodium	147703ATB
	carbamazepine	123102ATR	divalproex sodium particle	147801ACH
	carbamazepine	123102ATB	divalproex sodium particle	147801ACS
	carbamazepine	123104ATR	lamotrigine	181005ATB
	oxcarbazepine	206301ATB	lamotrigine	181004ATB
	oxcarbazepine	206303ATB	lamotrigine	181001ATB
	oxcarbazepine	206302ATB	lamotrigine	181002ATB
	oxcarbazepine	206304ASS	lamotrigine	181003ATB

약물 분류	성분명	심평원 성분코드	성분명	심평원 성분코드
	valproic acid	229709AGR	topiramate	241803ACH
	valproic acid	229710AGR	topiramate	241803ATB
	valproic acid	229706AGR	topiramate	241804ACH
	valproic acid	229711AGR	topiramate	241804ATB
	valproic acid	229712AGR	topiramate	241801ATB
	valproic acid	247001ACS	topiramate	241802ATB
	valproic acid	247002ACS	gabapentin	164201ACH
	divalproex sodium	147701ATB	gabapentin	164202ACH
	divalproex sodium	147701ATE	gabapentin	164203ACH
	divalproex sodium	147701ATR	gabapentin	164204ATB
	divalproex sodium	147702ATB	gabapentin	164205ATB
	divalproex sodium	147702ATE	lithium	184701ATB
MAOI	moclobemide	196701ATB	tolaxatone	241301ACH
	moclobemide	196702ATB		
1세대 항히스 타민	carbinoxamine maleate	485800ACH	chlorpheniramine maleate	433400ATB
	carbinoxamine maleate	458300ACH	chlorpheniramine maleate	433600ATB
	carbinoxamine maleate	428500ACH	chlorpheniramine maleate	456800ACH
	carbinoxamine maleate	402900ACH	chlorpheniramine maleate	261700ACH
	carbinoxamine maleate	397000ACH	chlorpheniramine maleate	255600ACH
	carbinoxamine maleate	396100ALQ	chlorpheniramine maleate	253300ATB
	carbinoxamine maleate	396000ALQ	chlorpheniramine maleate	269900ASY
	carbinoxamine maleate	269000AGN	chlorpheniramine maleate	378300ACH
	carbinoxamine maleate	268600ACH	chlorpheniramine maleate	458200ACH
	carbinoxamine maleate	265800ASY	chlorpheniramine maleate	457800ATB
	carbinoxamine maleate	265700ASY	chlorpheniramine maleate	433400ACH
	carbinoxamine maleate	261500ACR	chlorpheniramine maleate	433200ACH
	carbinoxamine maleate	261500ACH	chlorpheniramine maleate	462300ACH
	clemastine fumarate	135203ASY	chlorpheniramine maleate	268900ATB
	clemastine fumarate	135202BIJ	chlorpheniramine maleate	402300ATB
	clemastine fumarate	135201ATB	chlorpheniramine maleate	261600ACH
	diphenhydramine	344700COM	chlorpheniramine maleate	261300ACH
	diphenhydramine	342000CLN	chlorpheniramine maleate	269100ASY
	diphenhydramine citrate	384000ATB	chlorpheniramine maleate	307300ATB
	diphenhydramine HCl	459600COM	chlorpheniramine maleate	267100ACH
	diphenhydramine HCl	408000CLQ	chlorpheniramine maleate	315000BIJ
	diphenhydramine HCl	384900ATB	chlorpheniramine maleate	452000ATB
	diphenhydramine HCl	344600CLT	chlorpheniramine maleate	356600ACS
	diphenhydramine HCl	344100CLQ	chlorpheniramine maleate	419600ACH
	diphenhydramine HCl	342500CPO	chlorpheniramine maleate	493200ATB
	diphenhydramine HCl	342300CPO	chlorpheniramine maleate	410000ASY
	diphenhydramine HCl	342200CPO	chlorpheniramine maleate	410400ATB
	diphenhydramine HCl	342100CPO	chlorpheniramine maleate	410500ASY
	diphenhydramine HCl	341900CLQ	chlorpheniramine maleate	396900ASY
	diphenhydramine HCl	341800CCM	chlorpheniramine maleate	131801ATB
	diphenhydramine HCl	341500CPO	chlorpheniramine maleate	131802BIJ
	diphenhydramine HCl	341000CCM	chlorpheniramine maleate	131804ATB
	diphenhydramine HCl	338500COM	chlorpheniramine maleate	267200ASY
	diphenhydramine HCl	268500ATB	chlorpheniramine maleate	367100ASY
	diphenhydramine HCl	268500ACH	chlorpheniramine maleate	433600ACH
	diphenyl hydramine HCl	377600COM	chlorpheniramine maleate	450200ATB
	diphenylpyraline	407600CSI	chlorpheniramine maleate	465900ACH
	diphenylpyraline	361500CSI	chlorpheniramine maleate	402100COM
	diphenylpyraline HCl	259100ACH	chlorpheniramine maleate	396700ACH
	diphenylpyraline HCl	259000ATB	chlorpheniramine maleate	442500ACS

벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

약물 분류	성분명	심평원 성분코드	성분명	심평원 성분코드
	diphenylpyraline HCl	146903ATB	chlorpheniramine maleate	266100ATB
	diphenylpyraline HCl	146903ACS	chlorpheniramine maleate	462600ATB
	diphenylpyraline HCl	146902APD	chlorpheniramine maleate	462400ACH
	diphenylpyraline HCl	146901BIJ	chlorpheniramine maleate	268100ATB
	doxylamine succinate	447400ACS	chlorpheniramine maleate	268000ATB
	doxylamine succinate	363900ASY	chlorpheniramine maleate	419700ATB
	doxylamine succinate	269500ATB	chlorpheniramine maleate	355600APD
	doxylamine succinate	268400ACH	chlorpheniramine maleate	307700ATB
	doxylamine succinate	149801ATB	chlorpheniramine maleate	131803ASY
	doxylamine succinate	149801ACS	chlorpheniramine maleate	341400COM
	brompheniramine maleate	259600AEL	chlorpheniramine maleate	268200ATB
	brompheniramine maleate	269600AEL	chlorpheniramine maleate	268700ACH
	brompheniramine maleate	259700ACS	chlorpheniramine maleate	386200ATB
	brompheniramine maleate	259800ATB	chlorpheniramine maleate	392700CLQ
	brompheniramine maleate	260500ATB	chlorpheniramine maleate	386300ATB
	brompheniramine maleate	409000ATB	chlorpheniramine maleate	254000ATB
	brompheniramine maleate	395301ATB	chlorpheniramine maleate	267500ACH
	brompheniramine maleate	259700ATB	chlorpheniramine maleate	419600ACS
	brompheniramine maleate	385500ASY	chlorpheniramine maleate	408800ASY
	brompheniramine maleate	269700ACS	chlorpheniramine maleate	471300ASY
	dexbrompheniramine maleate	385600ATB	chlorpheniramine maleate	456100ACS
	chlorpheniramine maleate	261200ACS	chlorpheniramine maleate	433100ATB
	chlorpheniramine maleate	265900ACH	chlorpheniramine maleate	450400ASY
	chlorpheniramine maleate	261300ACS	chlorpheniramine maleate	396200ATB
	chlorpheniramine maleate	267000ATB	chlorpheniramine maleate	396300ATB
	chlorpheniramine maleate	261400ATB	dexbrompheniramine maleate	385600ATB
	chlorpheniramine maleate	267300ASY	dl-chlorpheniramine maleate	255100ACH
	chlorpheniramine maleate	267400ATB	dl-chlorpheniramine maleate	384800ACH
	chlorpheniramine maleate	270800ATB	dl-chlorpheniramine maleate	254800ACH
	chlorpheniramine maleate	267800ASY	dl-chlorpheniramine maleate	296900ATB
	chlorpheniramine maleate	267900ASY	pheniramine maleate	211601ATB
	chlorpheniramine maleate	265300ATB	pheniramine maleate	211601BIJ
	chlorpheniramine maleate	266000ATB	pheniramine maleate	332600COS
	chlorpheniramine maleate	267600ASY	promethazine HCl	219101ATB
	chlorpheniramine maleate	267700ASY	promethazine HCl	219102ATB
	chlorpheniramine maleate	255000ACH	oxomemazine HCl	265400ACH
	chlorpheniramine maleate	255300ACH	oxomemazine HCl	266900ACH
	chlorpheniramine maleate	260700ACS	oxomemazine HCl	265600ACH
	chlorpheniramine maleate	260800ASY	oxomemazine HCl	362400ASY
	chlorpheniramine maleate	261100ACS	oxomemazine	265500ASY
	chlorpheniramine maleate	253400ATB	mequitazine	190501ASY
	chlorpheniramine maleate	253600ACH	mequitazine	190502ATB
	chlorpheniramine maleate	253700ACH	buclicline 2HCl	119303ASY
	chlorpheniramine maleate	253900ACH	buclicline 2HCl	119301ATB
	chlorpheniramine maleate	258900ATB	buclicline 2HCl	119302ATB
	chlorpheniramine maleate	254900ACH	oxatomide	206201ATB
	chlorpheniramine maleate	260900ASY	cypheptadine orotate	305100ACH
	chlorpheniramine maleate	254500ASY	cypheptadine HCl	139301ATB
	chlorpheniramine maleate	252700ATB	phenindamine tartrate	385401ATB
	chlorpheniramine maleate	254700ATB	antazoline HCl	330900COS
	chlorpheniramine maleate	255200ACH	antazoline HCl	331000COS
	chlorpheniramine maleate	255700ACH	triprolidine HCl	266400ASY
	chlorpheniramine maleate	260600ACS	triprolidine HCl	260400ASY
	chlorpheniramine maleate	261000ATB	triprolidine HCl	252200ATB

약물 분류	성분명	심평원 성분코드	성분명	심평원 성분코드
Opioid (마약성 진통제)	chlorpheniramine maleate	268300ACH	triprolidine HCl	260300ATB
	chlorpheniramine maleate	268800ACH	triprolidine HCl	266400AEL
	chlorpheniramine maleate	402400APD	triprolidine HCl	260200ASY
	chlorpheniramine maleate	260000ASY	triprolidine HCl	260300ACH
	chlorpheniramine maleate	374900ACH	azatadine maleate	258600ASY
	chlorpheniramine maleate	395900ACS	azatadine maleate	258700ATB
	homochlorcyclizine HCl	169201ATB		
	tramadol HCl	242301ACR	hydromorphone HCl	441101BIJ
	tramadol HCl	242301ASY	hydromorphone HCl	441102ATB
	tramadol HCl	242301ATR	hydromorphone HCl	441102BIJ
	tramadol HCl	242301BIJ	hydromorphone HCl	441103ATB
	tramadol HCl	242301CSP	hydromorphone HCl	441103BIJ
	tramadol HCl	242302ATR	hydromorphone HCl	441104ATB
	tramadol HCl	242302BIJ	hydromorphone HCl	441105BIJ
	tramadol HCl	242303BIJ	hydromorphone HCl	441106ATR
	tramadol HCl	242304ATR	hydromorphone HCl	441107ATR
	tramadol HCl	242305ACH	hydromorphone HCl	441108ATR
	tramadol HCl	242305ATB	hydromorphone HCl	441109ATR
	tramadol HCl	242306ATR	hydromorphone HCl	441110ATR
	tramadol HCl	242307ATR	hydrocodone bitartrate	313200ATB
	tramadol HCl	430600ATB	hydrocodone bitartrate	371600ATB
	tramadol HCl	480600ATB	hydrocodone bitartrate	371700ATB
	tramadol HCl	513000ATB	hydrocodone bitartrate	371800ATB
	tramadol HCl	514100ATR	fentanyl	158201CPC
	pethidine HCl	211501BIJ	fentanyl	158202CPC
	pentazocine HCl	210501ATB	fentanyl	158203CPC
	pentazocine HCl	210503ATB	fentanyl	158204CPC
	pentazocine HCl	210502BIJ	fentanyl	158205CPC
	oxycodone HCl	359001ATR	fentanyl	158206CPC
	oxycodone HCl	359002ATR	fentanyl	158207CPC
	oxycodone HCl	359003ATR	fentanyl citrate	158301BIJ
	oxycodone HCl	359004ATB	fentanyl citrate	158302BIJ
	oxycodone HCl	359005ATB	fentanyl citrate	158303BIJ
	oxycodone HCl	359006ATB	fentanyl citrate	158304BIJ
	oxycodone HCl	359007ATR	fentanyl citrate(as fentanyl)	158305ATC
	oxycodone HCl	380500ATB	fentanyl citrate(as fentanyl)	158305ATD
	oxycodone HCl	440600ACH	fentanyl citrate(as fentanyl)	158306ATC
	oxycodone HCl	564000ATR	fentanyl citrate(as fentanyl)	158306ATD
	oxycodone HCl	564100ATR	fentanyl citrate(as fentanyl)	158307ATC
	nalbuphine HCl	198901BIJ	fentanyl citrate(as fentanyl)	158307ATD
	nalbuphine HCl	198902BIJ	fentanyl citrate(as fentanyl)	158308ATC
	nalbuphine HCl	198903BIJ	fentanyl citrate(as fentanyl)	158308ATD
	nalbuphine HCl	198904BIJ	fentanyl citrate(as fentanyl)	158309ATC
	morphine HCl	197201BIJ	fentanyl citrate(as fentanyl)	158309ATD
	morphine HCl	197202BIJ	fentanyl citrate(as fentanyl)	158310ATC
	morphine sulfate	197301ACR	fentanyl citrate(as fentanyl)	158310ATD
	morphine sulfate	197301ATB	fentanyl citrate	158311BIJ
	morphine sulfate	197301ATR	dihydrocodeine tartrate	144901ATR
	morphine sulfate	197301BIJ	butorphanol tartrate	121101BIJ
	morphine sulfate	197301CSP	butorphanol tartrate	121102BIJ
	morphine sulfate	197302ACR	butorphanol tartrate	121103CSI
	morphine sulfate	197302ATR	buprenorphine HCl	120201BIJ
	morphine sulfate	197302CSP	buprenorphine HCl	120202BIJ
	morphine sulfate	197303BIJ	alfentanil HCl	104701BIJ

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

약물 분류	성분명	심평원 성분코드	성분명	심평원 성분코드
	morphine sulfate	197303CSP	alfentanil HCl	104702BIJ
	morphine sulfate	197304BIJ	alfentanil HCl	104703BIJ
	morphine sulfate	197304CSP	alfentanil HCl	104704BIJ
	morphine sulfate	197305ATB	sufentanil citrate	232501BIJ
	morphine sulfate	197305BIJ	sufentanil citrate	232502BIJ
	morphine sulfate	197306BIJ	sufentanil citrate	232503BIJ
	morphine sulfate	197307BIJ	remifentanil HCl	457601BIJ
	morphine sulfate	197308BIJ	remifentanil HCl	457602BIJ
	morphine sulfate	197311BIJ	remifentanil HCl	457603BIJ

- 1세대 항히스타민: 중추신경계 작용(진정작용)이 있는 항히스타민

7.4. 성분별 약물 처방건수

표 49 총 입원외래에서 벤조다이아제핀 계열 약물 성분별 처방건수

총 입원외래		속효성 (n=1,257,521)				장기작용 (n=1,630,061)			Z-drug (n=208,958)		총 벤조 (n=3,096,540)
		alprazolam	lorazepam	midazolam	기타속효	diazepam	clonazepam	기타장기	zopiclone	zolpidem류	
성별	total	464,129	186,445	62,083	544,865	1,427,231	87,210	115,620	140	208,817	3,096,540
	남성	148,218	80,980	29,354	181,961	486,683	36,966	45,997	68	77,531	1,087,757
	여성	315,911	105,465	32,729	362,904	940,548	50,244	69,623	73	131,287	2,008,783
연령대 1(세)	18-30	23,795	13,430	5,499	29,134	73,439	8,498	7,049	5	12,358	173,208
	31-40	45,082	24,141	8,354	51,207	128,384	12,628	13,779	6	21,372	304,952
	41-50	79,471	40,255	13,948	93,998	232,071	16,844	23,708	16	34,336	534,646
	51-60	93,824	38,834	14,751	113,407	287,081	16,314	26,985	29	39,868	631,092
	61-70	105,533	33,691	11,615	124,642	344,393	16,303	24,268	30	42,871	703,346
	71-80	91,897	27,543	6,427	103,753	288,105	13,391	16,336	42	42,763	590,257
	81-90	23,191	7,860	1,398	27,122	70,122	3,077	3,301	12	14,104	150,187
	91이상	1,337	691	91	1,601	3,636	155	194	1	1,145	8,852
연령대 2	65세 미만	278,313	129,073	47,407	330,612	835,125	60,038	80,545	67	122,935	1,884,115
	65세 이상	185,816	57,372	14,676	214,253	592,106	27,172	35,074	73	85,882	1,212,425
의료기관 종별	상급종합	29,827	16,383	17,795	15,428	26,880	13,200	4,225	15	17,947	141,700
	종합	62,101	25,562	18,734	41,109	75,343	17,116	6,854	41	31,500	278,360
	병원	37,738	39,627	11,938	33,184	88,411	12,184	15,057	15	22,275	260,429
	요양병원	3,129	2,380	87	2,878	5,573	778	425	0	2,936	18,186
	의원	329,871	102,086	13,507	450,125	1,227,761	43,754	88,975	67	131,809	2,387,956

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

총 입원외래	속효성 (n=1,257,521)				장기작용 (n=1,630,061)			Z-drug (n=208,958)		총 벤조 (n=3,096,540)	
	alprazolam	lorazepam	midazolam	기타속효	diazepam	clonazepam	기타장기	zopiclone	zolpidem류		
지역	보건기관	1,462	408	21	2,140	3,263	177	84	1	2,352	9,910
	서울	73,628	39,422	18,275	101,295	227,740	21,101	19,960	48	44,604	546,073
	부산	44,497	21,800	4,841	48,391	100,023	5,613	19,918	12	17,038	262,134
	인천	18,441	9,198	2,983	24,183	53,549	4,057	3,838	1	10,944	127,194
	대구	29,461	6,128	5,388	33,155	97,083	6,408	13,233	9	13,951	204,815
	광주	14,790	4,974	2,197	11,951	45,865	2,799	3,419	6	5,521	91,522
	대전	19,632	5,999	2,333	18,720	54,893	3,948	4,057	4	7,071	116,657
	울산	9,796	3,414	1,218	10,010	24,871	1,505	2,318	0	2,942	56,074
	경기	79,923	35,935	10,728	94,303	235,509	16,876	12,386	17	42,212	527,890
	강원	18,260	5,883	1,171	18,031	40,154	2,478	2,006	7	6,479	94,468
	충북	13,447	6,190	996	22,870	66,206	3,036	1,543	5	6,559	120,852
	충남	25,709	7,857	1,541	30,630	96,568	3,728	3,224	2	9,659	178,917
	전북	24,686	11,251	3,060	29,614	82,161	4,520	6,265	2	8,585	170,143
	전남	21,158	6,547	1,819	26,800	83,338	2,548	3,791	12	7,329	153,343
	경북	29,492	7,056	2,062	30,938	96,292	4,097	6,884	7	11,592	188,421
	경남	36,258	12,992	3,096	40,519	108,844	3,530	11,811	6	11,906	228,962
	제주	4,949	1,799	374	3,454	14,111	965	967	2	2,425	29,046

- 기타속효: alprazolam, lorazepam, midazolam (midazolam maleate 포함)를 제외한 속효성 제제
- 기타장기: diazepam, clonazepam을 제외한 장기작용 제제
- zolpidem: zolpidem, zolpidem tartrate, zolpidem tartarate을 포함
- 보건기관: 요양종별코드의 보건소(71), 보건지소(72), 보건의료원(75) 포함

표 50 외래에서 벤조다이아제핀 계열 약물 성분별 처방건수

외래	속효성 (n=1,139,982)				장기작용 (n=1,572,947)			Z-drug (n=186,039)		총 벤조 (n=2,898,968)	
	alprazolam	lorazepam	midazolam	기타속효	diazepam	clonazepam	기타장기	zopiclone	zolpidem류		
	total	444,542	142,152	25,742	527,546	1,389,096	78,355	105,496	121	185,918	2,898,968
성별	남성	140,303	53,190	12,472	174,247	469,267	32,032	39,424	56	65,939	986,931
	여성	304,239	88,962	13,270	353,299	919,828	46,323	66,072	64	119,979	1,912,037
연령 (세)	18-30	22,731	10,048	1,361	28,323	70,805	7,560	6,476	4	11,285	158,594
	31-40	43,496	17,840	3,213	49,666	124,079	11,258	12,273	5	19,298	281,128
	41-50	76,179	28,286	6,920	90,824	224,386	14,680	20,502	14	30,139	491,929
	51-60	90,102	28,680	7,240	110,016	279,288	14,529	24,527	22	35,229	589,634
	61-70	101,622	27,566	4,828	121,403	337,445	15,080	22,963	26	38,447	669,380
	71-80	87,676	23,153	1,940	100,212	281,799	12,359	15,519	36	38,277	560,971
	81-90	21,541	6,074	235	25,639	67,844	2,758	3,064	11	12,269	139,435
	91이상	1,195	506	5	1,462	3,450	131	172	1	975	7,897
	65세 미만	267,315	94,828	20,963	320,548	810,190	53,339	72,262	56	109,331	1,748,834
	65세 이상	177,227	47,325	4,779	206,998	578,905	25,016	33,234	65	76,587	1,150,135
의료기 관종별	상급종합	26,689	9,999	3,529	13,596	21,869	11,841	3,644	13	13,042	104,223
	종합	54,900	16,542	6,808	35,405	63,955	15,038	5,661	30	23,970	222,308
	병원	30,683	15,628	3,999	26,045	72,677	7,447	8,096	10	14,034	178,619
	요양병원	2,210	1,121	38	2,016	4,399	558	254	0	1,713	12,309
	의원	328,603	98,461	11,347	448,349	1,222,954	43,294	87,757	67	130,813	2,371,646
	보건기관	1,456	401	20	2,135	3,242	177	84	1	2,346	9,863
지역	서울	70,948	31,893	6,087	98,791	221,486	19,300	18,947	42	39,611	507,105

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

외래	속효성 (n=1,139,982)				장기작용 (n=1,572,947)			Z-drug (n=186,039)		총 벤조 (n=2,898,968)
	alprazolam	lorazepam	midazolam	기타속효	diazepam	clonazepam	기타장기	zopiclone	zolpidem류	
부산	42,409	17,630	2,503	46,535	96,432	5,101	18,943	9	14,785	244,348
인천	17,728	6,517	974	23,688	52,213	3,694	3,497	1	9,888	118,198
대구	28,297	4,235	2,545	32,345	93,872	5,845	11,569	9	12,455	191,173
광주	13,835	3,366	758	11,264	44,506	2,530	3,042	6	4,710	84,017
대전	18,997	4,992	707	18,223	53,832	3,622	3,813	4	6,291	110,480
울산	9,270	2,645	613	9,596	23,994	1,345	2,034	0	2,538	52,035
경기	76,593	26,912	4,516	91,761	229,413	15,114	11,021	15	38,302	493,648
강원	17,355	4,175	375	17,367	38,878	2,168	1,825	5	5,748	87,895
충북	12,904	4,686	355	22,191	64,944	2,741	1,290	5	5,958	115,074
충남	25,020	6,361	727	29,843	95,094	3,376	2,994	1	8,799	172,214
전북	23,874	9,419	1,833	28,446	80,180	4,209	5,842	1	7,742	161,545
전남	19,836	4,314	718	25,621	80,972	1,987	3,337	9	6,352	143,147
경북	28,299	4,789	1,325	29,988	94,397	3,371	5,855	7	10,432	178,463
경남	34,359	8,915	1,520	38,502	105,117	3,070	10,636	5	10,119	212,242
제주	4,816	1,304	186	3,384	13,742	883	853	2	2,189	27,358

- 기타속효: alprazolam, lorazepam, midazolam (midazolam maleate 포함)를 제외한 속효성 제제
- 기타장기: diazepam, clonazepam을 제외한 장기작용 제제
- zolpidem: zolpidem, zolpidem tartrate, zolpidem tartarate을 포함
- 보건기관: 요양종별코드의 보건소(71), 보건지소(72), 보건의료원(75) 포함

표 51 입원에서 벤조다이아제핀 계열 약물 성분별 처방건수

입원		속효성 (n=117,539)				장기작용 (n=57,114)			Z-drug (n=22,919)		총 벤조 (n=197,572)
		alprazolam	lorazepam	midazolam	기타속효	diazepam	clonazepam	기타장기	zopiclone	zolpidem류	
성별	total	19,586	44,293	36,341	17,319	38,135	8,855	10,123	20	22,899	197,572
	남성	7,915	27,790	16,882	7,714	17,415	4,934	6,572	11	11,592	100,826
	여성	11,672	16,503	19,459	9,605	20,720	3,921	3,551	9	11,307	96,746
연령대 1(세)	18-30	1,063	3,383	4,137	812	2,634	938	573	1	1,073	14,614
	31-40	1,586	6,301	5,142	1,541	4,305	1,370	1,506	1	2,073	23,824
	41-50	3,292	11,969	7,028	3,173	7,686	2,164	3,205	1	4,198	42,717
	51-60	3,722	10,153	7,511	3,391	7,793	1,785	2,458	6	4,639	41,458
	61-70	3,910	6,125	6,787	3,239	6,948	1,223	1,305	4	4,424	33,966
	71-80	4,221	4,390	4,488	3,540	6,306	1,032	817	5	4,486	29,286
	81-90	1,650	1,786	1,162	1,483	2,277	319	237	1	1,836	10,752
	91이상	142	185	86	139	186	24	22	0	171	955
연령대 2	65세 미만	10,998	34,245	26,444	10,064	24,934	6,699	8,283	11	13,604	135,281
	65세 이상	8,589	10,047	9,897	7,255	13,201	2,157	1,840	9	9,295	62,290
의료기관 종별	상급종합	3,137	6,383	14,266	1,832	5,010	1,359	581	3	4,905	37,477
	종합	7,201	9,019	11,927	5,704	11,388	2,079	1,193	11	7,530	56,052
	병원	7,055	23,999	7,938	7,139	15,734	4,738	6,961	5	8,241	81,809
	요양병원	919	1,258	49	862	1,174	220	171	0	1,223	5,877
	의원	1,268	3,625	2,160	1,776	4,807	460	1,218	1	995	16,310
	보건기관	6	8	1	5	22	0	0	0	6	47
	보건소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	보건지소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	보건의료원	6	8	1	5	22	0	0	0	6	47
지역	서울	2,680	7,530	12,188	2,504	6,253	1,801	1,013	6	4,993	38,968
	부산	2,088	4,170	2,339	1,856	3,591	512	975	2	2,252	17,786

벤조다이아제핀 계열 약물의 처방양상 및 안전성

입원	속효성 (n=117,539)				장기작용 (n=57,114)			Z-drug (n=22,919)		총 벤조 (n=197,572)
	alprazolam	lorazepam	midazolam	기타속효	diazepam	clonazepam	기타장기	zopiclone	zolpidem류	
인천	713	2,681	2,009	495	1,336	364	342	0	1,056	8,996
대구	1,164	1,892	2,843	810	3,210	563	1,664	0	1,496	13,642
광주	955	1,608	1,439	687	1,359	269	377	0	812	7,505
대전	635	1,006	1,626	497	1,061	326	245	0	781	6,177
울산	526	770	605	414	877	160	284	0	403	4,039
경기	3,330	9,022	6,212	2,542	6,096	1,762	1,365	2	3,910	34,242
강원	905	1,708	796	664	1,275	310	181	2	731	6,573
충북	543	1,505	641	679	1,262	295	253	0	602	5,778
충남	689	1,496	814	787	1,475	352	230	1	860	6,703
전북	812	1,832	1,227	1,169	1,982	311	423	1	843	8,599
전남	1,322	2,233	1,101	1,179	2,366	561	454	4	977	10,196
경북	1,194	2,267	737	950	1,895	726	1,029	0	1,160	9,958
경남	1,898	4,077	1,576	2,017	3,727	460	1,175	2	1,787	16,720
제주	133	495	188	69	370	83	114	0	236	1,688

- 기타속효: alprazolam, lorazepam, midazolam (midazolam maleate 포함)를 제외한 속효성 제제
- 기타장기: diazepam, clonazepam을 제외한 장기작용 제제
- zolpidem: zolpidem, zolpidem tartrate, zolpidem tartarate을 포함
- 보건기관: 요양종별코드의 보건소(71), 보건지소(72), 보건의료원(75) 포함

7.5. 벤조다이아제핀 처방환자의 연도별 처방일수

표 52 벤조다이아제핀 처방환자의 처방일수

(단위: 일)

구분	2007				2008				2009				2010				2011				5년 평균			
	n	평균	sd	q3	n	평균	sd	q3	n	평균	sd	q3	n	평균	sd	q3	n	평균	sd	q3	n	평균	sd	q3
총 입 원 외 래	총	458,480	70	154	49	452,777	75	164	53	461,584	83	180	60	462,050	87	186	62	465,869	85	178	63	460,152	80	57
	남	170,266	68	153	47	169,290	73	163	51	173,275	83	179	60	174,725	87	184	62	178,569	86	179	63	173,225	80	57
	여	288,214	70	154	50	283,487	75	165	54	288,309	83	181	60	287,325	86	186	62	287,300	85	177	63	286,927	80	58
	65세 미만	347,062	54	135	32	336,061	57	144	34	339,488	66	165	38	337,046	68	170	40	338,082	67	161	40	339,548	62	37
	65세 이상	111,418	118	193	140	116,716	125	204	150	122,096	131	210	165	125,004	136	215	179	127,787	133	208	179	120,604	129	163
외 래	총	428,404	72	156	52	421,533	77	167	57	427,658	85	181	63	426,214	89	187	68	428,845	88	178	70	426,531	82	62
	남	155,473	71	156	51	153,850	77	166	56	156,311	85	179	63	156,945	90	185	70	160,190	88	179	70	156,554	82	62
	여	272,931	72	155	53	267,683	78	167	58	271,347	85	182	63	269,269	89	188	68	268,655	88	178	70	269,977	82	62
	65세 미만	324,551	56	137	34	312,455	59	146	36	313,429	67	164	40	309,581	70	170	42	309,745	68	160	42	313,952	64	39
	65세 이상	103,853	121	194	147	109,078	130	206	161	114,229	136	212	180	116,633	142	217	189	119,100	139	211	188	112,579	134	173
입 원	총	58,916	21	61	15	60,504	18	54	14	66,506	28	88	15	69,482	29	91	15	70,961	29	92	15	65,274	25	15
	남	25,945	22	62	15	26,627	21	62	14	29,680	37	105	19	30,826	37	110	18	31,707	38	110	18	28,957	31	17
	여	32,971	20	60	14	33,877	16	46	13	36,826	21	70	14	38,656	22	72	13	39,254	21	72	13	36,317	20	13
	65세 미만	39,486	17	53	10	40,695	17	53	10	45,558	31	98	14	47,239	32	103	13	48,510	32	103	13	44,298	26	12
	65세 이상	19,430	30	75	24	19,809	21	55	19	20,948	22	59	18	22,243	21	58	18	22,451	21	59	18	20,976	23	19

- q3: 3사분위수

발행일 2013. 12. 31.

발행인 이선희

발행처 한국보건의료연구원

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

