



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학석사 학위논문

말기 암환자에서
잠재적 부적절 약물
사용 현황 및 관련인자 분석

Analysis of Potentially Inappropriate
Medication Use and Related Factors
in Terminal Cancer Patients

2021년 2월

서울대학교 대학원

약학과 예방·임상·사회약학 전공

김성환

말기 암환자에서
잠재적 부적절 약물
사용 현황 및 관련인자 분석

지도 교수 이 주 연

이 논문을 약학석사 학위논문으로 제출함

2020년 12월

서울대학교 대학원

약학과 예방·임상·사회약학 전공

김 성 환

김성환의 약학석사 학위논문을 인준함

2020년 12월

위원장	_____ 오 정 미 _____	(인)
부위원장	_____ 김 은 경 _____	(인)
위원	_____ 이 주 연 _____	(인)



국 문 초 록

암환자는 암 치료에 대한 약제뿐 아니라, 다른 기저질환에 대한 치료제와 항암치료에 따른 부작용 증상 완화를 위한 보조약제 등을 함께 투약하여 다약제 사용의 빈도가 높다. 말기 암환자는 암의 종류나 환자의 임상 상태에 따라 6개월에서 12개월의 여명이 예상되는데, 이러한 상황에서 치료는 암 관련된 증상으로 인한 고통을 완화하고 불필요한 치료를 피하는 것과 같이 삶의 질을 향상시키는데 중점을 두어야 한다. 그럼에도 불구하고 말기 환자에서 장기간 복용해야 이익을 얻을 수 있는 약물의 복용을 유지하는 경우가 흔한데, 이러한 불필요한 다약제 사용으로 인해 약물상호작용, 약물 부작용, 환자 삶의 질 저하 등의 문제가 발생할 수 있다.

Deprescribing은 더 이상 유익성이 없거나 위험을 야기시킬 수 있는 약의 용량을 감량하거나 중단하는 과정이며, STOPPFrail, OncPal은 기대여명이 얼마 남지 않은 노쇠한 환자에게 잠재적으로 부적절한 약물(potentially inappropriate medication, PIM)을 제시한 deprescribing 가이드라인이다. 본 연구에서는 한국의 말기 암환자에서 STOPPFrail, OncPal 가이드라인에 따른 잠재적 부적절 약물의 사용 현황을 파악하고 관련 인자를 분석하고자 하였다.

2018년 건강보험심사평가원 청구자료와 2019년 서울대학교병원에서 호스피스 상담 의뢰된 암환자의 처방내역을 분석하였다. 일차적으로 잠재적 부적절 약물은 STOPPFrail, OncPal 가이드라인의 항목을

종합하여 본 연구에서 적용 가능한 기준으로 수정하여 선정하였다. 전국민 표본자료에서는 암환자 중에서 사망 기록이 있거나 이전에 진료기록이 있었으나 6개월 이상 청구 내역이 없는 환자를 사망한 환자로 간주하고, 이 중에서 마약성 진통제나 식욕촉진제인 megestrol을 사용한 기록이 있거나 90일 이상 입원한 기록이 있는 환자를 말기 암환자 사망한 것으로 정의하였다. 사망 전 3개월 간의 처방을 분석하였으며, 7일 이상 사용한 경구약 처방을 분석하였다. 서울대학교병원 호스피스 환자 자료에서는 호스피스 상담 의뢰일을 기준으로, 이전 및 이후 한 달 간의 처방내역에서 잠재적 부적절 약물을 분석하였다.

2018년 전국민 표본자료의 총 1,481,921명 중 말기 암환자로 추정되는 1,558명의 처방을 분석한 결과, 1,133명(72.7%)이 5종 이상 약물을 사용하는 것으로 나타났고 이 중 630명(40.4%)는 10종 이상의 약물을 사용하는 것으로 나타났다. 미리 정의한 PIM을 하나 이상 사용한 것으로 확인된 환자는 914명으로 전체의 58.7%를 차지하였으며, 3종 이상 사용한 환자는 210명(13.5%)이었다. 가장 흔한 PIM은 이상지질혈증 치료제(307명, 19.7%), 프로톤펌프억제제(274명, 17.6%), 혈당강하제(221명, 14.2%), 알파차단제(전립선 비대증에 대한, 182명, 11.7%), H2-수용체차단제(110명, 7.1%) 순으로 나타났다.

2019년 서울대학교병원 호스피스 상담 의뢰된 암환자 총 1,243명을 분석한 결과, 794명(63.9%)이 5종 이상 약물을 동시에 사용하는 것으로 나타났고 이 중 312명(25.1%)는 10종 이상 다약제를

사용하였다. PIM을 하나 이상 사용한 것으로 확인된 환자는 532명(42.8%)였고, 93명(7.5%)에서는 3종 이상의 PIMs를 사용하는 것으로 확인되었다. 기대여명이 짧은 암환자에서 가장 흔히 사용된 PIM의 계열은 이상지질혈증 치료제(142명, 11.4%), 영양제(133명, 10.7%), 종합 비타민제(103명, 8.3%), H2 수용체 차단제(95명, 7.6%), 프로톤펌프억제제(91명, 7.3%) 순으로 나타났다.

본 연구 결과, 우리나라 임상 현실에서 여명이 길지 않은 말기 암환자에서 실제로 다약제 사용과 deprescribing의 대상으로 검토가 필요한 잠재적 부적절 약물의 사용이 빈번함을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 이들 환자 대상으로 약물치료에 대한 검토 및 중재가 필요함을 시사한다.

주요어: Deprescribing, Potentially inappropriate medication, Terminal cancer patient, STOPPFrail, OncPal

학 번 : 2019-26558

목 차

1. 서론	1
1.1 연구의 배경	1
1.2 연구의 필요성	5
1.3 연구의 목적	7
2. 연구 방법	8
2.1 연구 자료	8
2.2 연구 대상	11
2.3 분석 기간 설정	33
2.4 결과 변수	35
2.5 PIM 발생 빈도 관련 인자 분석	35
2.6 통계 분석	35
3. 연구 결과	36
3.1 연구 대상자 선정 및 기초 특성 파악	36
3.2 단일 상급종합병원 자료에서 PIM 발생 빈도 분석	42
3.3 건강보험심사평가원 자료에서 PIM 발생 빈도 분석	47
3.4 상급종합병원 자료에서 PIM 발생 빈도 관련인자 분석	51
3.5 심평원 표본 자료에서 PIM 발생 빈도 관련인자 분석	54
4. 고찰	58
5. 결론	69

List of Tables

Table 1 List of data contents included in Health Insurance Review & Assessment	
Service dataset	10
Table 2 Potentially inappropriate medications for frail patients with limited life expectancy (comparison of criteria)	19
Table 3 List of potentially inappropriate medications used in this study	27
Table 4 Diagnosis and KCD7 code used for PIM analysis	32
Table 5 Patients characteristics of the terminal cancer patients	40
Table 6 Frequency of polypharmacy and potentially inappropriate medications for single tertiary hospital 2019 data	44
Table 7 Frequency of potentially inappropriate medications according to STOPPFrail criteria version 2 in single tertiary hospital 2019 data	46
Table 8 Frequency of polypharmacy and potentially inappropriate medications in population database (2018-HIRA-NPS)	49
Table 9 Factors related with PIMs in terminal cancer patients received hospice care in single tertiary hospital	53
Table 10 Factors related to PIMs in terminal cancer patients from population database (2018-HIRA-NPS)	56

List of Figures

Figure 1 Timeline of periods analyzed in this study	34
Figure 2 Inclusion flow diagram of the terminal cancer patients from NPS 2018 claim data	39

1. 서 론

1.1 연구의 배경

1.1.1 말기 암환자에서 다약제 사용

암환자는 암 치료에 대한 약제뿐 아니라, 다른 기저질환에 대한 치료제, 항암치료에 따른 증상완화를 위한 보조약제 등을 사용하게 되어 다약제 사용의 빈도가 높다[1-3]. 말기 암환자는 암의 종류나 환자의 임상 상태에 따라 6개월에서 12개월의 여명이 예상되는데, 이러한 상황에서 치료는 암 관련된 증상으로 인한 고통을 완화하고 불필요한 치료를 피하는 것과 같이 삶의 질을 향상시키는데 중점을 두어야 한다[4].

삶의 마지막 해에 처방되는 많은 약물들이 질병의 진행을 멈추거나 장기간 질병 합병증을 예방하기 위한 목적으로 수년 전에 시작되어 지속되고 있다[5, 6]. 하지만, 노쇠가 진행하고, 환자 상태가 심각해지고 예후가 나빠지는 등, 시간이 지남에 따라 치료의 목표가 달라질 수 있으며, 이러한 상황에서 이상지질혈증 치료제, 항고혈압제, 혈당강하제 등 여러 기저 질환에 대한 약물을 지속하는 것은 다약제 사용에 따른 약물상호작용, 약물이상반응, 환자의 삶의 질 저하 등의 문제를 유발할 수 있다[2, 7, 8]. 완화의료를 받는 환자들에서 다약제 사용은 삶의 질 저하, 복용순응도, 약물-약물 상호작용과 관련이 있으며, 이들 말기 환자들은 복용하는 약의 수를 부담스럽게 느끼고 종종 이를 줄이기를 희망하는 것으로 보고 되었다[9].

1.1.2 말기 환자에서 잠재적 부적절 약물

잠재적 부적절 약물(potentially inappropriate medications, PIM)이란 (1) 약의 사용이 부작용 발생 위험을 높임(misprescribing), (2) 명확한 적응증 없이 처방(overprescribing), (3) 이로울 것으로 예상되는 처방이 누락됨(underprescribing)의 개념을 포함한다[10].

잠재적 부적절 약물의 사용은 일차 치료 세팅에서 21.4-42.5%, 입원 환자에서는 20.6-84.1% 발생하는 것으로 보고되었으며, 연령 증가, 여성, 다약제, 동반질환, 신체기능저하, 노인성 장애(낙상, 불안-우울증, 인지기능 저하나 정신질환) 등이 PIM의 사용과 관련되었다고 알려져 있다[11].

만연한 다약제 사용으로 인한 문제점들을 예방하기 위해 잠재적으로 부적절한 약물을 규정하고 이들 약물의 사용을 줄일 것을 권고하는 임상적 가이드라인이 발표되었으며, 대표적으로 Beers criteria, STOPP/START criteria 등이 있지만[12, 13], 이들 가이드라인들은 일반적인 노인에서 흔한 PIM을 규정하고 있어, 사망이 근접한 시기에서는 얻을 수 있는 이익이 거의 없는 약물(예를 들어 statins)의 중단을 권고하지 않는 등, 노쇠한 환자들에게는 적합하지 않은 측면이 있다. 이에 최근에는 기대여명이 얼마 남지 않은 상황의 환자에게 부적절한 약물을 제시한 STOPPFrail, 말기 암환자의 특정 집단에 적용되는 OncPal과 같은 가이드라인도 발표되었다[14, 15].

STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail Older Adults with limited life expectancy)은 기대여명이 1년

정도로 예상되는 노쇠한 환자들에서의 PIM에 초점을 맞춘 deprescribing criteria이다[14]. STOPPFrail이 적용되는 대상환자는 다음의 조건을 만족하는 경우이다: (1) 말기의 비가역적인 병리, (2) 1년 이하의 기대여명, (3) 심각한 기능적 장애나 심각한 인지적 장애 혹은 둘 다, (4) 질병 진행 예방보다는 증상 조절이 우선함. STOPPFrail은 17명의 경험이 많은 임상 교원(노인의학, 임상약리학, 완화의학, 노년 정신과, 일차 진료, 임상약학 등을 대표하는)을 대상으로 한 델파이설문을 통해 검증되었으며, 총 27개의 PIM을 도출하였다[14]. 2017년 처음 발표되었으며, 2020년 일부 내용을 수정하여 두 번째 버전이 발표되었다[16].

OncPal deprescribing 가이드라인은 기대여명이 6개월 이하인 말기 암환자에서 이익이 제한적이어서 deprescribing에 적합한 약물을 선정하는데 도움을 주기 위해 개발되었으며, 총 7가지의 PIM을 규정하고 있다[15]. 말기 암환자의 처방을 OncPal 가이드라인에 따라 분석하여 한 약사가 찾은 PIM을 전문가 패널(3명의 완화의료 전문가, 3명의 종양 전문가, 3명의 약사)이 찾은 PIM과 비교하는 방식으로 검증한 결과, 94%의 약이 0.83의 Kappa 값으로 매치되어 높은 일치도를 보인 것으로 보고 되었다[15].

1.1.3 Deprescribing

Deprescribing은 더 이상 유익성이 없거나 위해를 야기시킬 수 있는 약의 용량을 감량하거나 중단하는 과정이다[17]. 다만, 의사들은 종종

환자와 보호자들의 반감, 시간 제약, 안 좋은 결과에 대한 두려움, 소송에 대한 두려움, 제한적인 지식, 명확한 deprescribing 가이드라인의 부재, deprescribing에 대한 근거 기반 연구의 부족 등 다양한 이유로 장기 예방약물(long-term preventative medications)을 중단하는 것에 어려움을 겪게 된다[18-21].

Deprescribing을 수행하는 방법으로 전문가의 임상적인 검토(review)가 표준이지만, 중단할 약물에 대한 검토를 시간-효율적으로 수행할 수 있도록 도움을 주는 도구들이 개발되고 있으며, 상술한 STOPPFrail과 OncPal 가이드라인은 이러한 도구의 한 예이다.

1.2 연구의 필요성

보다 안전하고 환자 삶의 질을 향상시킬 수 있는 약물치료를 수행하기 위해서는 실제 임상진료 현장에서 다약제와 PIM의 사용 현황을 파악할 필요가 있다.

오스트리아의 한 3차 병원 암센터에서 100명의 말기 암환자의 처방을 분석한 연구에 따르면, 96%의 환자가 사망 일주일 전까지 5개 이상의 약물을 사용한 것으로 보고되었으며[22], 터키의 한 완화의료 병동에 입원한 암환자 92명의 처방을 분석한 연구에서는 88%의 환자가 5개 이상의 약물을 사용한 것으로 보고되는 등[23], 말기 암환자에서 다약제가 만연하고 있음이 해외 여러 연구에서 보고되고 있다.

또한 미국 Medicare 데이터베이스를 기반으로 66세 이상 유방암 환자 1,595명과 대장직장암 환자 1,528명의 처방을 분석한 연구에서 유방암 환자 31.5%와 대장직장암환자 30.9%에서 STOPP 가이드라인에 따른 PIM이 사용되었음이 보고되는 등[24] 노인 암환자에서 PIM에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다.

그러나 기대여명 1년 이내인 말기 상황을 고려했을 때, 불필요한 처방의 사용이 더 많을 것으로 예상되는 말기 암환자에서의 PIM 현황에 대한 연구는 아직 부족한 상황이다.

우리나라에서도 암환자를 대상으로 Beer's criteria에 따른 PIM을

분석한 연구가 있었으며, 전체 대상환자 301명 중 137명(45.5%)이 최소 1종의 PIM을 사용한 것으로 보고된 바 있다[25]. 하지만 기대여명이 길지 않은 말기 환자를 대상으로 고안된 STOPPFrail 및 OncPal 가이드라인에 따라 말기 암환자에서의 PIM 현황을 파악한 연구는 없었으며, 본 연구를 통해 이를 파악해 보는 것이 의미 있을 것으로 생각한다.

1.3 연구의 목적

본 연구에서는 국내 말기 암환자에서 STOPPFrail 및 OncPal 가이드라인에 따른 잠재적 부적절 약물의 사용 현황을 파악하고 관련 인자를 분석해 보고자 하였다.

2. 연구 방법

2.1 연구 자료

본 연구는 건강보험심사평가원의 2018년 환자 표본 자료와 상급종합병원인 서울대학교병원의 전자의무기록(electronic medical record, EMR)을 기반으로 분석한 후향적 연구이다.

건강보험심사평가원의 표본자료는 환자의 전체 수진 내역을 포괄한 자료로서 여러 의료기관의 처방 정보를 종합하여 분석할 수 있고 대규모 환자의 경향을 확인할 수 있다는 장점이 있으나, 검사 수치 확인 등 환자 개별 임상 상태를 파악하기 어렵다는 한계가 있다. 반면에 단일 상급종합병원의 자료에서는 환자 개별 임상 상태를 파악하는 것은 가능하나, 타 요양기관의 처방내역, 진단내역 등은 확인할 수 없다는 한계가 있다. 따라서 본 연구에서는 두 자료를 모두 활용함으로써 각 자료의 한계를 보완하고 전체적인 경향성을 파악해 보고자 하였다.

건강보험심사평가원의 청구 데이터는 국민건강보험을 통해 의료서비스를 받은 모든 환자들의 진료내역 및 처방내역을 포괄하는 자료이며, 이 중 환자 표본 자료는 전체 환자의 약 3%에 해당하는 환자의 데이터를 추출하여 제공한다. 명세서 일반내역, 진료내역, 상병내역, 원외 처방전 상세내역, 약품마스터, 요양기관 현황정보 등 6개의 테이블로 구성되어 있으며, 각 테이블에서 제공하는 정보는 다음과 같다(Table 1). 명세서 일반내역 테이블에는 익명화된 개인식별자번호와 성별, 및 연령군 등을 확인할 수 있고, 진료내역

테이블에서는 처치, 수술, 원내 약 처방 등 상세 의료서비스 정보를 얻을 수 있다. 상병내역 테이블에서는 수진자의 모든 상병 정보를 확인할 수 있으며 원외 처방전 상세내역 테이블에는 원외 처방된 모든 약에 대한 정보가 담겨있다.

본 연구에서 사용한 2018년도 전체환자표본 데이터(HIRA-NPS-2018)에는 1,481,921명의 환자가 포함되었으며, 성별, 연령군, 상병코드, 요양개시일자, 요양종료일자, 진료결과, 처방약 주성분코드, 투여일수, 처치코드, 요양기관 종별코드를 추출하여 분석하였다.

상급종합병원인 서울대학교병원 전자의무기록에서는 대상환자의 성별, 연령, 진단명, 약품명, 처방일, 투여일수, 검사결과, 처치내역 등의 정보를 수집하여 분석하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회로부터 승인받아 진행하였다(IRB 심의번호: H-2004-072-1117).

Table 1 List of data contents included in Health Insurance Review & Assessment Service dataset

Files	Variables	Common variables
General information variables	Beneficiary ID*, age, gender, insurance number, type of insurance, date of review, provider ID, indicators for inpatients/ outpatients, indicators for types of providers Operation related to primary diagnosis Specialty dates of treatment, dates of dispense Primary diagnosis, secondary diagnosis, surgery, area of provider's practice No. of days undergoing care, first visit to a physician, dates of encounter, date of admission, date of discharge No. of days of supply for prescriptions, quantity of prescriptions, special codes for different out-of-pocket costs	Billing statement code, date & year of receipts
Healthcare services	Procedures, inpatient prescriptions, diagnostic tests, treatments Operation, injection, and examination Unit price, quantity per day, days of supply, etc.	
Diagnosis	All diagnoses	
Outpatient prescription	Quantity per time, quantity per day, days of supply, drug code, unit price, amount, date of prescription	
Drug master	Drug code, date of starting (and terminating) coverage, drug name, unit, manufacturer, channel of administration, coverage, unit price, etc.	
Providers information	Provider ID, location, zip code, name of providers, types of provider, address, date of open, no. of business, no. of beds, etc.	

(Source: Adapted from [Kim J-A et al., Towards Actualizing the Value Potential of Korea Health Insurance Review and Assessment (HIRA) Data as a Resource for Health Research: Strengths, Limitations, Applications, and Strategies for Optimal Use of HIRA Data, 2017])

2.2 연구 대상

2.2.1 연구 대상 환자

2.2.1.1 건강보험심사평가원 전국민 표본 자료

본 연구는 말기 암환자를 대상으로 하였다. 전국민 표본 데이터에서 사망이 가까운 말기 암환자를 추출하기 위해, 우선 2018년 사망한 환자를 추정하였다. 전국민 표본 데이터에는 사망 정보가 명확히 기록되지 않는 경우가 많다는 점을 고려하여, 이전에 진료 기록이 있었으나 6개월 이상 수진 내역이 없는 환자는 사망한 것으로 간주하였다. 그리고 사망 전 최소 3개월 간의 처방 내역을 확인하기 위해 2018년 1월에서 3월 사이에 마지막 청구 데이터가 있는 환자는 제외하였다. 즉 2018년 4월에서 6월 사이에 마지막 청구 데이터가 있는 환자를 추출하였다. 여기에 7월 이후 청구 데이터가 있더라도 진료결과구분코드가 ‘사망(코드번호 4)’으로 명시되어 사망하였음을 확인할 수 있는 환자를 추가로 포함하였다. 이렇게 추출한 사망 환자 중에서 암질환 진단코드(C00-97: 악성신생물, D01-09: 제자리암종, D37-48: 행동양식 불명 또는 미상의 신생물)를 가진 환자를 암환자로 정의하였다. 이 중에서 마약성 진통제나 식욕촉진제인 megestrol을 사용한 기록이 있거나 90일 이상 입원한 기록이 있는 환자를 말기 암환자로 선정하였다. 청구 데이터만으로는 긴급하게 주사약 사용이 필요한 환자의 임상 상태를 파악하기 어려운 점을 고려하여 주사약

처방은 분석에서 제외하였다. 또한 일시적인 약물 사용이 과도하게 PIM으로 분류되는 것을 막기 위해, 최소한 투약일이 7일 이상인 경우에만 해당 약품을 사용한 것으로 간주하였다. 복합제의 경우, 유효 성분을 분리하여 각각을 독립적인 약물로 간주하여 분석하였다.

2.2.1.2 상급종합병원 자료

상급종합병원 데이터에서는 2019년 한 해 동안 완화의료팀으로 호스피스상담 의뢰된 환자 중에서 주진단이 암인 환자를 말기 암환자로 정의하여 이들의 처방내역을 분석하였다. 전국민 표본자료와 마찬가지로 7일 이상 사용한 경구약 처방만을 분석 대상으로 삼았다.

2.2.2 잠재적 부적절 약물 정의

잠재적 부적절 약물은 ‘STOPPFrail 기준’[14]과 ‘OncPal deprescribing 가이드라인’[15]에서 제시한 조건들을 종합하고 수정하여 전국민 표본 데이터에서 확인이 가능한 약물들로 선정하였다(Table 2).

일반항목에서 명확한 적응증이 없거나 현재는 해결된 증상에 대한 약물, 교육과 제형 변경 등의 노력에도 환자가 지속적으로 제대로 복용할 수 없는 약물들이 deprescribing의 대상약물로 제시되었으나, 전국민 표본자료에서 얻을 수 있는 정보가 제한적이고 이 항목들에 대한 적절한 평가가 어려워 본 연구의 PIM 약물에는 포함시키지 않았다.

2.2.2.1 건강보험심사평가원 전국민 표본 자료

두 가이드라인 모두에서 이상지질혈증 치료제를 단기간 사용 시 이익이 적은 것으로 제시하여 본 연구에서도 PIM으로 선정하였다(Table 2). 혈압치료 목적으로 비선택적 알파차단제를 사용한 경우, 저혈압, 낙상 등의 위험이 커질 수 있어 PIM으로 정하였다. 혈압약에 대한 조건이 OncPal 가이드라인과 STOPPFrail 기준 version2에 제시되어있는데, 혈압 수치 정보를 확인할 수 없어서 전국민 표본 데이터 분석 시에는 포함하지 못하였다. STOPPFrail 기준 version2에는 협심증 치료제도 추가되었으나, 상세한 증상 발현 여부를 확인할 수 없어 본 연구에서는 제외하였다.

항혈소판제제는 두 가이드라인 모두에서 일차예방 목적으로는 적절하지 않다고 제시되어있으며, 이차예방 목적인 것을 제외하기 위해, 뇌졸중, 허혈성 심질환, 심근경색, 협심증의 진단이력이 없는 환자에서 사용된 경우를 PIM으로 정의하였다.

항정신병약물은 STOPPFrail 기준에서 현재 행동적, 정신적 치매 증상을 겪고 있지 않다면, 12주 이상 사용하는 것이 적절하지 않은 것으로 제시되어있으며, 본 연구에서는 치매, 정신분열증, 양극성 장애 진단 없이 항정신병약물을 12주 이상 사용한 경우를 PIM으로 정의하였다. Memantine은 치매의 행동적, 정신적 증상을 확실히 개선시키지 않는 이상 중단할 것을 권고하고 있어, 본 연구에서는 memantine을 사용하면 모두 PIM으로 간주하였다.

프로톤펌프억제제와 H₂-수용체차단제는 두 가이드라인에서 모두 장기간 사용이 부적절한 것으로 제시되어있었으며, 본 연구에서는 8주 이상 사용하면 PIM으로 분류하였다.

STOPPFrail 기준에서는 계속해서 재발하는 장관 증상이 있지 않는 한, 규칙적으로 위장관 진경제를 지속하는 것은 항콜린성 작용으로 인한 이상반응의 위험 때문에 적절하지 않다고 제시하고 있었고, 본 연구에서는 일주일 이상 위장관 진경제를 사용한 경우 PIM으로 분류하였다.

Theophylline은 치료역이 좁고 상호작용도 많아 사용이 적절하지 않은 약물로 제시되어 PIM으로 정하였고, leukotriene 길항제는 COPD에는 이익이 없어 천식에만 사용하도록 하고 있어, 본 연구에서는 천식 진단명 없이 사용된 경우 PIM으로 분류하였다.

칼슘 보충제는 단기간 복용 시 이익이 없어 PIM으로 정하였으며, 골다공증 치료제와 선택적 에스트로겐수용체조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)도 단기 복용 시에 효과가 없다고 제시되어, 골다공증 진단명이 있는 환자에게 사용 시 PIM으로 정의하였다.

NSAIDs와 스테로이드제제의 경우, 두 달 이상 장기간 사용 시 궤양, 출혈 등의 위험이 커져 부적절한 것으로 제시되어, 두 달 이상 사용한 경우 PIM으로 분류하였다. STOPPFrail 기준 version2에서는 근골격계질환 약물에 vitamin D가 추가되었는데, 본 연구에서는 종합비타민(multivitamin) 분류에 cholecalciferol 등 vitamin D 관련 약물도 포함하여 분석하였다.

전립선비대에 사용된 5α -환원효소억제제, α -차단제, 무스카린길항제 등은 장기간 도뇨관이 삽입되어 있는 경우 이익이 없는 것으로 제시되어, 도뇨관 삽입된 환자에서 사용한 경우 PIM으로 분류하였다. 전국민 표본자료에서 도뇨관 삽입 여부는 도뇨관 처치코드의 유무로 결정하였다.

당뇨약의 경우, OncPal 가이드라인에서는 당뇨관련 사건의 이차 예방 목적으로 가벼운 고혈당을 조절하는 데는 당뇨약이 불필요하다고 하고 있고 STOPPFrail에서도 혈당을 엄격하게 조절할 필요 없이 HbA1c 8% 넘기지 않는 정도로 관리하면서 혈당강하제를 하나로 줄여서 사용할 것을 권장하였다. 본 연구에서는 HbA1c나 혈당 수치를 확인하기 어려운 상황이므로, 당뇨약을 2종 이상 사용하는 경우를 PIM으로 정의하였다. 또한 STOPPFrail에서는 당뇨병성 신장질환을 예방하기 위해 사용하는 angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor와 angiotensin II receptor blocker (ARB)는 이익이 없으므로 중단할 것을 권장하고 있어, 전국민 표본자료 분석 시에는 고혈압 진단 없는 당뇨환자에서 ACE inhibitor와 ARB를 사용하는 경우 PIM으로 분류하였다.

폐경기 증상에 전신 에스트로겐 호르몬 요법을 사용하는 것이 뇌졸중, 정맥혈전색전증(venous thromboembolism, VTE) 위험을 높일 수 있는 것으로 제시되어 있으며, 본 연구에서는 여성에서 에스트로겐 요법을 사용한 경우 PIM으로 분류하였다.

종합비타민제와 영양제도 결핍에 대한 치료 목적이 아닌 경우

불필요한 것으로 제시되었고, 본 연구에서는 결핍의 증상이나 수치를 확인할 수 없어, 단순화하여 종합 비타민제와 영양제를 사용한 경우 모두 PIM으로 포함하였다.

요로감염과 봉와직염에 대한 예방적 항생제 사용도 부적절한 것으로 제시되었는데, 본 연구에서는 주상병으로 요로감염이나 봉와직염 진단이 있는 환자가 경구 항생제를 2주 이상 사용한 경우 PIM으로 정의하였다.

이상 총 26가지의 PIM 조건을 적용하여 처방내역을 분석하였다. PIM 약물 계열과 상세 내역은 Table 3에 정리했으며, PIM의 분류에 사용한 질환명과 제7차 한국표준질병·사인분류(KCD-7) 코드는 Table 4에 정리하였다.

2.2.2.2 상급종합병원 자료

기본적인 조건은 전국민 표본 자료와 같으나, 상급종합병원 자료에서 검사 수치를 확인할 수 있는 경우 일부 조건을 추가하였다.

STOPPFrail 기준 version2에는 혈압 수치에 따른 혈압약의 PIM 조건이 제시되어 있으며, 전자의무기록에서 혈압 수치를 확인할 수 있는 상급종합병원 자료 분석 시에는 1개월 평균 수축기 혈압이 130 mmHg 이하이면서 2개 이상의 혈압약을 사용하고 있는 경우 PIM으로 포함하였다.

프로톤펌프억제제와 H₂-수용체차단제는 두 가이드라인에서 모두 장기간 사용이 부적절한 것으로 제시되어있는데, 한 달 간의 처방내역을

분석한 상급종합병원 자료에서는 4주 이상 사용 시 PIM으로 분류하였다.

NSAIDs와 스테로이드제제의 경우, 두 달 이상 장기간 사용 시 궤양, 출혈 등의 위험이 커져 부적절한 것으로 제시되어있으나, 처방 분석 기간이 짧은 상급종합병원 자료에서는 4주 이상 사용한 경우 PIM으로 분류하였다.

전립선비대에 사용된 5 α -환원효소억제제, α -차단제, 무스카린길항제 등은 장기간 도뇨관이 삽입되어 있는 경우 이익이 없는 것으로 제시되어, 도뇨관이 삽입된 환자에서 사용한 경우 PIM으로 분류하였다. 상급종합병원 자료에서는 의무기록에서 해당 약물 사용기간 동안 도뇨관이 있었는지 여부를 확인하였다.

STOPPFrail 기준에는 혈당을 엄격하게 조절할 필요 없이 HbA1c 8% 넘기지 않는 정도로 관리하면서 혈당강하제를 하나로 줄여서 사용할 것을 권장하고 있다. 이에 상급종합병원 자료 분석 시에는 호스피스 상담 의뢰일 전후 3개월간 HbA1c 값이 8미만이면서 당뇨약을 2종 이상 사용한 경우를 PIM으로 정의하였다.

STOPPFrail version2에서는 혈압약 관련한 조건이 추가되면서 ACE inhibitor와 ARB, 비선택적 알파차단제에 대한 조건은 삭제되었으며, version2의 혈압약 조건을 반영하여 분석한 상급종합병원 자료에서는 비선택적 알파차단제, ACE inhibitor와 ARB를 PIM에서 제외하였다. 또한 version2 조건에서 선택적 에스트로겐수용체조절제, 전신 에스트로겐 제제, 위장관 진경제 등은 드물게 사용되어 삭제되었으며,

예방적 항생제의 경우 폐경기 여성의 요로감염 예방에 효과가 있다는 연구가 있어 삭제되었다. 이에, 상급종합병원 자료에서 STOPPFrail 기준 version2 적용하여 분석 시에는 이를 반영하여 위의 약물들은 PIM에서 제외하였다.

Table 2. Potentially inappropriate medications for frail patients with limited life expectancy (comparison of criteria)

STOPPFrail	OncPal	Adjusted criteria for this study
<p style="text-align: center;">General</p> <ul style="list-style-type: none"> • Any drug that the patient persistently fails to take or tolerate despite adequate education and consideration of all appropriate formulations. • Any drug without clear clinical indication. • Any drug for symptoms which have now resolved.# 		
<p style="text-align: center;">Cardiovascular system</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lipid lowering therapies (statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, fibrates, nicotinic acid and acipimox) <ul style="list-style-type: none"> - These medications need to be prescribed for a long duration to be of benefit. For short-term use, the risk of ADEs outweighs the potential benefits • Alpha-blockers for hypertension* <ul style="list-style-type: none"> - Stringent blood pressure control is not required in very frail older people. Alpha blockers in particular can cause marked vasodilatation, which can result in marked postural hypotension, falls 	<p style="text-align: center;">Cardiovascular system</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyslipidemia medications (statins, fibrates, ezetimibe) <ul style="list-style-type: none"> - Long-term benefits at population level. Little short or intermediate term risk of stopping • Antihypertensives (ACE inhibitors, ARBs, beta blockers, CCBs, thiazide, diuretics) <ul style="list-style-type: none"> - If sole use is to reduce mild to moderate hypertension for secondary prevention 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipid lowering agents use in any patients of the study • Non-selective alpha-blocker use in male patients without BPH diagnosis and with hypertension diagnosis • None-selective alpha-blocker use in female patients with hypertension diagnosis

<p>and injuries</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihypertensive therapies[#] <ul style="list-style-type: none"> - Carefully reduce or discontinue these drugs in patients with systolic blood pressure (SBP) persistently <130 mmHg. An appropriate SBP target in frail older people is 130-160 mmHg. • Anti-anginal therapy (specifically nitrates, nicorandil, ranolazine)[#] <ul style="list-style-type: none"> - None of these anti-anginal drugs have been proven to reduce cardiovascular mortality or the rate of myocardial infarction. Aim to carefully reduce and discontinue these drugs in patients who have had no reported angina symptoms in the previous 12 months and who have no proven or objective evidence of coronary artery disease. 	<p>of cardiovascular events or as management of stable coronary artery disease</p> <ul style="list-style-type: none"> - Long-term benefits at population level. Ongoing therapy unnecessary in most shortened life expectancy 	<ul style="list-style-type: none"> • Antihypertensive medication in patients with 1 month average SBP<130 mmHg and using 2 or more antihypertensive medications (for SNUH data)
<p style="text-align: center;">Coagulation system</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-platelets <ul style="list-style-type: none"> - Avoid anti-platelet agents for primary cardiovascular prevention (no evidence of benefit) • Aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation[#] <ul style="list-style-type: none"> - Aspirin has little or no role for stroke prevention in frail older people who are not candidates for 	<p style="text-align: center;">Blood and blood-forming organs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspirin <ul style="list-style-type: none"> - for limited benefit for primary prevention only - Drugs for primary prevention have, in general, no place in the treatment of end-of-life patients since the time-to-benefit usually exceeds life expectancy 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiplatelet agents use in patients without diagnosis of stroke, ischemic heart disease, myocardial infarction, angina pectoris

<p>anticoagulation therapy and may significantly increase bleeding risk.</p>		
<p style="text-align: center;">Central Nervous System</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuroleptic antipsychotics <ul style="list-style-type: none"> - Aim to reduce dose and gradually discontinue these drugs in patients taking them for longer than 12 weeks if there are no current clinical features of behavioural and psychiatric symptoms of dementia • Memantine <ul style="list-style-type: none"> - Discontinue and monitor in patients with moderate to severe dementia, unless memantine has clearly improved behavioural and psychiatric symptoms of dementia 		<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotics use for longer than 12weeks in patients without diagnosis of dementia, schizophrenia, or bipolar disorder (in SNUH patients for longer than 4 weeks) • Memantine use in any patients of the study
<p style="text-align: center;">Gastrointestinal system</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proton pump inhibitors <ul style="list-style-type: none"> - Proton pump inhibitors at full therapeutic dose ≥ 52, unless persistent dyspeptic symptoms at lower maintenance dose • H2 receptor antagonist <ul style="list-style-type: none"> - H2 receptor antagonist at full therapeutic dose for $\geq 8/52$, unless persistent dyspeptic symptoms at lower maintenance dose • Gastrointestinal antispasmodics** 	<p style="text-align: center;">Alimentary tract and metabolism</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peptic ulcer prophylaxis (proton pump inhibitors, H₂ antagonists) <ul style="list-style-type: none"> - Lack of any medical history of gastrointestinal bleeding, peptic ulcer, gastritis, GORD or the concomitant use of anti-inflammatory agents including NSAIDs and steroids - Ongoing therapy unnecessary in most shortened life expectancy 	<ul style="list-style-type: none"> • Proton Pump Inhibitors use for longer than 8 weeks (in SNUH patients for longer than 4 weeks) • H2 receptor antagonists use for longer than 8 weeks (in SNUH patients for longer than 4 weeks)

<ul style="list-style-type: none"> - Regular daily prescription of gastrointestinal antispasmodics agents unless the patient has frequent relapse of colic symptoms because of high risk of anticholinergic side effects 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrointestinal antispasmodics use for longer than 1 week
<p style="text-align: center;">Respiratory system</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Theophylline <ul style="list-style-type: none"> - This drug has a narrow therapeutic index, requires monitoring of serum levels and interacts with other commonly prescribed drugs putting patients at an increased risk of ADEs ▪ Leukotriene antagonists (Montelukast, Zafirlukast) <ul style="list-style-type: none"> - These drugs have no proven role in COPD, they are indicated only in asthma 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Theophylline use in any patients of the study ▪ Montelukast use in patients without diagnosis of asthma or allergic rhinitis ▪ Zafirlukast use in patients without diagnosis of asthma
<p style="text-align: center;">Musculoskeletal system</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Calcium supplementation <ul style="list-style-type: none"> - Unlikely to be of any benefit in the short term ▪ Vitamin D (ergocalciferol and colecalciferol)[#] <ul style="list-style-type: none"> - Lack of clear evidence to support the use of vitamin D to prevent falls and fractures, cardiovascular events or cancers. ▪ Anti-resorptive/bone anabolic drugs for osteoporosis (bisphosphonates, strontium, 	<p style="text-align: center;">Musculo-skeletal system</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteoporosis medications (bisphosphonates, raloxifene, strontium, denosumab) <ul style="list-style-type: none"> - Except if used for the treatment of hypercalcaemia secondary to bone metastases. Long-term benefits at population level. Little short or intermediate term risk of stopping 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calcium supplements in any patients of the study ▪ Anti-resorptive/bone anabolic drugs use in patients with diagnosis of osteoporosis ▪ SERM use in patients with diagnosis of osteoporosis

<p>teriparatide, denosumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unlikely to be of any benefit in the short term • SERMs for osteoporosis** <ul style="list-style-type: none"> - Benefits unlikely to be achieved within 1 year, increased short–intermediate term risk of associated ADEs particularly venous thromboembolism and stroke • Long-term oral NSAIDs <ul style="list-style-type: none"> - Increased risk of side effects (peptic ulcer disease, bleeding, worsening heart failure, etc.) when taken regularly for ≥ 2 months • Long-term oral steroids <ul style="list-style-type: none"> - Increased risk of side effects (peptic ulcer disease, etc.) when taken regularly for ≥ 2 months. Consider careful dose reduction and gradual discontinuation 		<ul style="list-style-type: none"> • Oral NSAIDs use for longer than 2 months (in SNUH patients for longer than 4 weeks) • Oral steroids use for longer than 2 months (in SNUH patients for longer than 4 weeks)
<p style="text-align: center;">Urogenital system</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-Alpha reductase inhibitors <ul style="list-style-type: none"> - No benefit with long-term urinary bladder catheterization • Alpha blockers <ul style="list-style-type: none"> - No benefit with long-term urinary bladder catheterization • Muscarinic antagonists 		<ul style="list-style-type: none"> • 5-Alpha reductase inhibitor use in patients with diagnosis of BPH and urinary catheterization • Alpha blocker use in patients with diagnosis of BPH and urinary catheterization

<ul style="list-style-type: none"> - No benefit with long-term urinary bladder catheterization, unless clear history of painful detrusor hyperactivity → Drugs for overactive bladder(muscarinic antagonists and mirabegron)^{##} - No benefit in patients with persistent, irreversible urinary incontinence unless clear history of painful detrusor hyperactivity 		<ul style="list-style-type: none"> • Muscarinic antagonists use in patients with diagnosis of BPH and urinary catheterization
<p style="text-align: center;">Endocrine system</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetic oral agents <ul style="list-style-type: none"> - Aim for monotherapy. Target of HbA1c < 8%. Stringent glycaemic control is unnecessary → De-intensify therapy. Avoid HbA1c targets (HbA1c<7.5% associated with net harm in this population). The goal of care is to minimize symptoms related to hyperglycemia.^{##} • ACE-inhibitors for diabetes* <ul style="list-style-type: none"> - Stop where prescribed only for prevention and treatment of diabetic nephropathy. There is no clear benefit in older people with advanced frailty with poor survival prognosis • Angiotensin receptor blockers for diabetes* <ul style="list-style-type: none"> - Stop where prescribed only for prevention and treatment of diabetic nephropathy. There is no clear 	<p style="text-align: center;">Oral Hypoglycaemics</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin, Sulfonylureas, thiazolidinediones, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, acarbose <ul style="list-style-type: none"> - If sole use is to reduce mild hyperglycaemia for secondary prevention of diabetic associated events - Potential short-term complications outweigh benefit 	<ul style="list-style-type: none"> • Concurrent use of more than two diabetic oral agents (HbA1c <8% and concurrent use of more than two diabetic oral agents for SNUH data) • ACE-inhibitor use in patients with diagnosis of diabetes and without diagnosis hypertension • Angiotensin receptor blockers use in patients with diagnosis of diabetes and without diagnosis of hypertension

<p>benefit in older people with advanced frailty with poor survival prognosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic estrogens for menopausal symptoms** <ul style="list-style-type: none"> - Increases risk of stroke and VTE disease. <p>Discontinue and only consider recommencing if recurrence of symptoms</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Oral estrogens use in female patients
<p style="text-align: center;">Miscellaneous</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multi-vitamin combination supplements <ul style="list-style-type: none"> - Discontinue when prescribed for prophylaxis rather than treatment • Folic acid# <ul style="list-style-type: none"> - Discontinue when treatment course is completed. The usual treatment duration is 1-4 months unless malabsorption, malnutrition or concomitant methotrexate use. • Nutritional supplements (other than vitamins) <ul style="list-style-type: none"> - Discontinue when prescribed for prophylaxis rather than treatment • Prophylactic antibiotics*** <ul style="list-style-type: none"> - No firm evidence for prophylactic antibiotics to prevent recurrent cellulitis or UTIs 	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamins, Minerals <ul style="list-style-type: none"> - If not indicated to treat a low blood plasma concentration - No evidence for effectiveness • Complementary—alternative medicines <ul style="list-style-type: none"> - No evidence for effectiveness 	<ul style="list-style-type: none"> • Oral Vitamins use in any patients of the study • Nutritional supplements use in any patients of the study • Oral antibiotics use for longer than 2 weeks in patients with UTI or cellulitis.

#Added in STOPPFrail version2

##Corrected in STOPPFrail version2

*Removed in STOPPFrail version2: new criterion relating to antihypertensive therapies included in STOPPFrail version2.

**Removed in STOPPFrail version2: rarely applied

***Removed in STOPPFrail version2: there is evidence that long-term antibiotic therapy has a role in the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women.

Table 3. List of potentially inappropriate medications used in this study

Class	WHO-ATC code	Generic name
Lipid Lowering agents	C10AA	Simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin
	C10AB	Gemfibrozil, fenofibrate, choline fenofibrate
	C10AC	Cholestyramine
	C10AX	Omega-3-triglycerides, ezetimibe
Non-selective	C02CA	Doxazosin
α -blocker	G04CA	Terazosin
Anti-hypertensive agent	C03AA	Hydrochlorothiazide
	C03BA	Indapamide
	C07AA	Propranolol
	C07AB	Atenolol, bisoprolol, nebivolol
	C07AG	Carvedilol,
	C08CA	Amlodipine, nifedipine, nimodipine, lacidipine, barnidipine, lercanidipine
	C08DA	Verapamil
	C08DB	Diltiazem
	C09AA	Enalapril, perindopril, ramipril
C09CA	Losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, olmesartan, fimasartan	

	C09DX	Valsartan and sacubitril
Antiplatelets	B01AC	Clopidogrel, acetylsalicylic acid, beraprost, cilostazol, sapogrelate
Antipsychotics	N05AD	Haloperidol
	N05AH	Olanzapine, quetiapine
	N05AL	Amisulpride
	N05AX	Aripiprazole, risperidone
Proton pump inhibitors	A02BC	Omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole, dexlansoprazole, ilaprazole
H2 receptor antagonists	A02BA	Cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, roxatidine, lafutidine
Leukotriene antagonists	R03DC	Pranlukast, montelukast
Ca supplements	A12AA	Calcium, calcium citrate
		Calcium carbonate and vitamin D,
	A12AX	Calcium citrate and vitamin D
		Calcium and vitamin D
Osteoporosis medication	M05BA	Alendronic acid, risedronic acid
Selective estrogen receptor modulator	G03XC	Raloxifene
Non-steroidal anti-	M01AB	Aceclofenac

inflammatory drugs	M01AC	Meloxicam
	M01AE	Loxoprofen, pelibuprofen, zaltoprofen, ibuprofen, naproxen, dexibuprofen
	M01AG	Mefenamic acid
	M01AH	Polmacoxib, celecoxib
	M01AX	Nabumetone, morniflumate
	M01BA	Acetylsalicylic acid
Glucocorticosteroids	H02AB	Dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone, triamcinolone, hydrocortisone, deflazacort
5 α -reductase inhibitor	G04CB	Finasteride, dutasteride
α -blocker	G04CA	Doxazosin, naftopidil, alfuzosin, tamsulosin, terazosin, silodosin
Muscarinic antagonists for overactive bladder	G04BD	Propiverine, tolterodine, solifenacin, fesoterodine
	G04BX	Imidafenacin
Oral hypoglycemic agents	A10BA	Metformin
	A10BB	Glibenclamide, gliclazide, glimepiride
	A10BF	Acarbose, voglibose,
	A10BG	Lobeglitazone, pioglitazone
	A10BH	Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin, gemigliptin, anagliptin, evogliptin, teneligliptin

	A10BK	Dapagliflozin, empagliflozin
	A10BX	Nateglinide
ACE inhibitors	C09AA	Ramipril
Angiotensin Receptor Blockers	C09CA	Losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan, olmesartan, fimasartan
	C09DX	Valsartan and sacubitril
Oral estrogens	G03CA	Estradiol
	G03CX	Tibolone
	G03DB	Dienogest
Multivitamins	A11BA	Multivitamins
	A11CC	Alfacalcidol, calcitriol, colecalciferol
	A11DA	Thiamine
	A11EB	Vitamin B-complex with vitamin C
	A11GA	Ascorbic acid
Nutritional supplements	V06B	Protein supplements
	V06DB	Fat/carbohydrates/proteins/minerals/vitamins combinations
Antibiotics	A07AA	Nystatin, oral vancomycin, rifaximin
	J01AA	Doxycycline, minocycline
	J01CA	Amoxicillin
	J01CR	Amoxicillin and clavulanic acid, sultamicillin

J01DB	Cefalexin, cefadroxil, cefradine, cefroxadine
J01DC	Cefuroxime, cefaclor
J01DD	Cefixime, cefpodoxime, cefdnir, cefditoren, cefcapene
J01EE	Sulfamethoxazole and trimethoprim
J01FA	Roxithromycin, clarithromycin, azithromycin
J01MA	Ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
J01XD	Metronidazole

Table 4. Diagnosis and KCD7^a code used for PIM^b analysis

Diagnosis	KCD7 code
Benign prostatic hyperplasia	N40
Hypertension	I10-I15
Ischemic heart disease	I20, I21-23, I24, I25
Stroke	I63, I64, I65, I69, G459
Dementia	F00, F01, F02, F03, G30, G31.82
Psychiatric	F2, F30, F31
Asthma	J45
Osteoporosis	M80, M81, M82
Diabetes	E10-E14
Urinary tract infection	N30, N300, N301, N302, N303, N308, N309, N10, N110, N111, N118, N119, N12, N340, N370, N378
Cellulitis	K122, L983, N4821, N730, M731, N732, H601

^aKCD, Korean standard classification of disease

^bPIM, potentially inappropriate medication

2.3 분석 기간 설정

시기에 따른 약물 처방 양상의 변화를 확인하기 위해, 30일 단위로 기간을 구분하여 분석하였다. 전국민 표본자료는 추정 사망일 이전 90일을 세 개의 기간(M1, -90~-60일, M2, -60~-30일, M3, -30일~사망일)으로 나누었고 서울대학교병원 자료는 호스피스 상담 의뢰일 이전 30일을 M1, 상담의뢰일 이후 30일을 M2로 설정하여 각 기간에서 처방내역을 분석하였다. 기간에 대한 모식도는 다음과 같다(Figure 1).

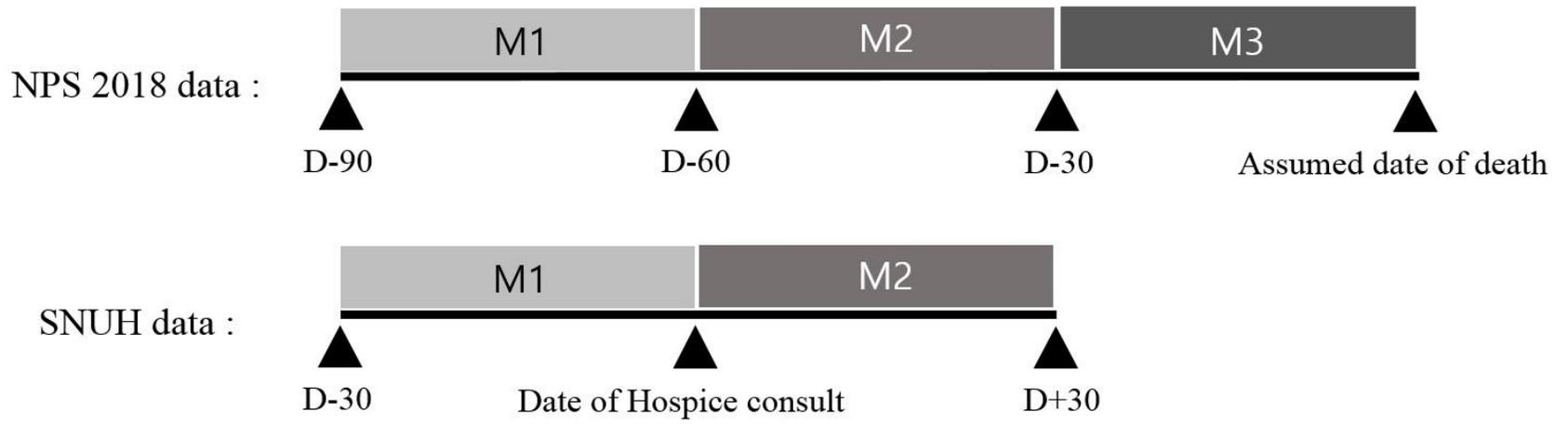


Figure 1 Timeline of periods analyzed in this study

2.4 결과 변수

본 연구의 결과 변수는 분석대상 환자 중에서 미리 정의된 PIM을 사용한 환자의 빈도이다. 약물 계열별로 PIM 발생 빈도를 구하고 각 기간별 차이를 비교하였다.

다약제 복용의 빈도도 구하였으며, 환자가 동시에 5종 이상의 약물을 복용하는 것을 다약제 복용으로 정의하였다.

2.5 PIM 발생 빈도 관련 인자 분석

말기 암환자의 어떤 특징이 PIM의 발생 빈도와 관련이 있는지 확인하기 위해, 상급종합병원 호스피스 의뢰 환자 자료 및 전국민 표본자료를 바탕으로 성별, 나이, 동반질환, 암종, 약제수, 환자의 위치, 요양기관 종류 등을 변수로 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다.

2.6 통계 분석

모든 분석은 SAS Enterprise guide 7.15 (2017 SAS Institute, Cary, NC, USA) 프로그램을 이용하여 시행하였다. 기간별 PIM의 빈도 비교 시에는 McNemar 검정을 이용하였고 통계적 유의성 수준은 P값 0.05 미만으로 정의하였다. PIM과 관련 있는 인자 분석에는 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

3. 연구 결과

3.1 연구 대상자 선정 및 기초 특성 파악

건강보험심사평가원의 2018년 전체 환자 표본자료(NPS 2018)에는 총 1,481,921명의 수진 내역이 있었으며, 7월 이후 수진 내역이 없어서 사망한 것으로 추정되거나, 사망 기록이 확인된 환자는 74,431명이었다. 최소한 3개월의 처방내역을 확인하기 위해, 이 중 4월 이전에 사망 기록이 있거나, 4월 이전에 마지막 수진내역이 있는 1,424명을 제외하여, 4월에서 6월 사이 추정 사망환자 73,007명을 선정하였다. 이 중 암질환 진단코드를 바탕으로 암환자로 분류한 환자는 2,231명이었다. 이 중에서 마약성 진통제나 megestrol을 사용하였거나 입원일이 90일 이상인 환자를 말기 암환자로 간주하여 1,558명을 추출하였다. 이 1,558명을 PIM의 발생 빈도를 계산하기 위한 모수로 삼아 처방을 분석하였다(Figure 2). 서울대학교병원에서는 2019년 한 해 동안 호스피스 상담 의뢰되었던 암환자 1,243명(SNUH 2019)을 분석 대상으로 삼았다.

연구에 포함된 환자의 기본 정보는 다음 표와 같다(Table 5). 건강보험심사평가원 자료에서는 전체 환자의 63.7%가 남성이었으며, 65세 이상이 1,046명으로 67.1%를 차지하였다. 서울대학교병원 자료에서는 남성이 57.4%, 65세 이상인 환자가 50.8%이었다.

건강보험심사평가원 자료 환자의 암종은 간담도암(373명, 23.9%), 폐암(360명, 23.1%), 위암(189명, 12.1%), 대장직장암(168명, 10.8%), 췌장암(132명, 8.5%) 등의 순으로 나타났으며, 두 개 이상의 암진단명을 가지는 경우도 있어, 환자수 보다 암종의 수가 더 많았다. 서울대학교병원 자료에서는 주진단 암종 1종을 선택하여 기록하였으며, 폐암(273명, 22%), 간담도암(146명, 11.8%), 췌장암(121명, 9.7%), 대장직장암(106명, 8.5%), 위암(80명, 6.5%) 등의 순서로 흔하게 나타났다.

전국민 표본자료의 환자들이 주로 갖고 있는 동반 질환으로는 고혈압(994명, 63.8%), 당뇨병(763명, 49.0%), 천식(752명, 48.3%), 전립선비대증(420명, 27.0%), 허혈성 심질환(281명, 18.0%), 치매(270명, 17.3%), 뇌졸중(248명, 15.9%), 정신질환(235명, 15.1%), 골다공증(215명, 13.8%) 등이 있었다. 허혈성 심질환에는 협심증, 심근경색, 기타 허혈성 심질환 등을 포함하였고 정신질환에는 정신분열증과 양극성 장애를 포함하였다. 서울대병원 호스피스 의뢰 환자들은 고혈압(419명, 33.7%), 당뇨병(299명, 24.1%), 전립선비대증(98명, 7.9%), 뇌졸중(82명, 6.6%), 허혈성 심질환(61명, 4.9%), 정신질환(32명, 2.6%), 치매(29명, 2.3%), 골다공증(29명, 2.3%), 천식(27명, 2.2%) 등의 질환을 동반하고 있었다.

전국민 표본자료에서는 사망에 가까운 시기에 주로 방문했던 요양기관의 종류를 분류해 보았는데, 상급종합병원이

44.9%(699명)으로 가장 많은 비율을 차지하였고 이어서 종합병원 (26.9%, 419명), 병원 및 보건소 (15.5%, 242명), 요양병원(12.7%, 198명) 순이었다.

서울대학교병원 자료에서는 호스피스 상담을 의뢰한 장소도 확인할 수 있었는데, 외래에서 의뢰된 환자가 631명(50.8%)이었고 병동입원환자가 545명(43.9%), 응급실 방문환자가 55명(4.4%), 중환자실 입실 환자가 12명(1.0%)으로 나타났다.

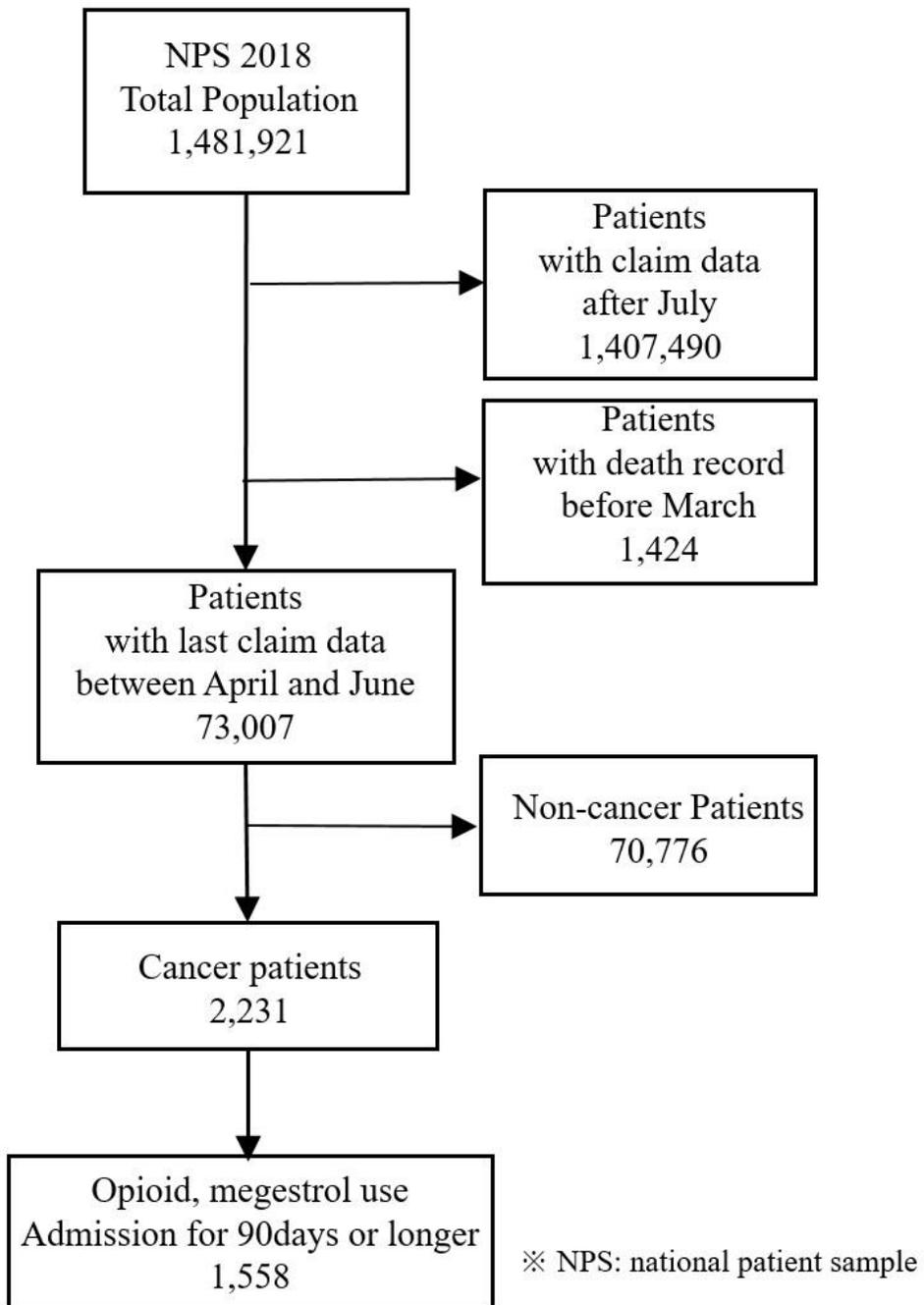


Figure 2 Inclusion flow diagram of the terminal cancer patients from NPS 2018 claim data

Table 5 Patient characteristics of the terminal cancer patients

Population data (N=1,558)		Single tertiary hospital data (N=1,243)	
Gender	N (%)	Gender	N (%)
Male	993 (63.7%)	Male	714 (57.4%)
Female	565 (36.3%)	Female	529 (42.6%)
Age group (years)		Age group (years)	
≤64	512 (32.8%)	≤64	612 (49.2%)
65-74	389 (25.0%)	65-74	356 (28.6%)
75≤	657 (42.2%)	75≤	275 (22.1%)
Type of cancer*		Type of cancer	
Hepatobiliary	373 (23.9%)	Lung	273 (22.0%)
Lung	360 (23.1%)	Hepatobiliary	146 (11.8%)
Stomach	189 (12.1%)	Pancreas	121 (9.7%)
Colorectal	168 (10.8%)	Colorectal	106 (8.5%)
Pancreas	132 (8.5%)	Stomach	80 (6.5%)
Other	101 (6.5%)	Breast	78 (6.3%)
Renal	88 (5.7%)	Other	73 (5.9%)
Prostate	80 (5.1)	Lymphoma	55 (4.4%)
Gynecologic	53 (3.4%)	Brain	54 (4.3%)
Leukemia	44(2.8%)	Head and Neck	54 (4.3%)
Breast	43 (2.8%)	Sarcoma	51 (4.1%)
Head and Neck	40 (2.6%)	Renal	39 (3.1%)
Esophagus	39 (2.5%)	Gynecologic	30 (2.4%)
Thyroid	34 (2.2%)	Leukemia	27 (2.2%)
Brain	33 (2.1%)	Prostate	25 (2.0%)
GIST	30 (1.9%)	Esophagus	19 (1.5%)
Lymphoma	29 (1.9%)	Thyroid	12 (1.0%)
Comorbidity*		Comorbidity*	
Hypertension	994 (63.8%)	Hypertension	419 (33.7%)
Diabetes	763 (49.0%)	Diabetes	299 (24.1%)
Asthma	752 (48.3%)	BPH**	98 (7.9%)
BPH**	420 (27.0%)	Stroke	82 (6.6%)
IHD***	281 (18.0%)	IHD***	61 (4.9%)
Dementia	270 (17.3%)	Psychiatric disease****	32 (2.6%)
Stroke	248 (15.9%)	Dementia	29 (2.3%)

Psychiatric disease****	235 (15.1%)	Osteoporosis	29 (2.3%)
Osteoporosis	215 (13.8%)	Asthma	27 (2.2%)
Type of Hospital		Location of patient	
Tertiary hospital	699 (44.9%)	Outpatient	631 (50.8%)
Secondary hospital	419 (26.9%)	Ward	545 (43.9%)
Primary hospital, clinic	242 (15.5%)	Emergency room	55 (4.4%)
Nursing hospital	198 (12.7%)	Intensive care unit	12 (1.0%)

* Type of cancer, comorbidities in NPS 2018 data were allowed duplicate entries

** BPH, benign prostatic hyperplasia

***IHD, ischemic heart disease includes angina, myocardial infarction

****Psychiatric disease include schizophrenia and bipolar disorder

3.2 단일 상급종합병원 자료에서 PIM 발생 빈도 분석

2019년 대상 병원에서 호스피스 상담에 의뢰된 암환자 1,243명의 처방을 분석한 결과, 상담의뢰일 기준으로 30일 이전에서 상담의뢰일 사이 기간인 M1에 5종 이상 다약제를 사용한 환자는 794명(63.9%)이었으며, 10종 이상 다약제를 사용한 환자도 312명으로 25.1%를 차지하였다. 상담의뢰일로부터 30일 이후까지의 기간인 M2에는 5종 이상 다약제 사용 환자가 681명(54.8%)이었고 10종 이상 사용한 환자는 260명(20.9%)이었다. M1 기간에 비해 M2 기간에 다약제 사용 빈도가 유의하게 감소하였다($p < 0.001$) (Table 6).

PIM 조건에 해당하는 약물을 1종 이상 사용한 환자는 M1 기간에 532명으로 42.8%를 차지하였으며, PIM 약물 2종 사용한 환자는 160명(12.9%), 3가지 이상 사용한 환자는 93명(7.5%)이었다. M2 기간에는 PIM을 1종 이상 사용한 환자가 489명으로 39.3%를 차지하였으며, 2종 사용한 환자 148명(11.9%), 3가지 이상 PIM을 사용한 환자는 67명(5.4%)이었다(Table 6).

구체적인 PIM 계열별로 살펴보면, M1 기간 중 흔하게 발견된 PIM은 이상지질혈증치료제(142명, 11.4%), 영양제(133명, 10.7%), 종합비타민제(103명, 8.3%), H2-수용체차단제(95명, 7.6%), 프로톤펌프 억제제(91명, 7.3%), 혈당강하제(79명, 6.4%), 장기간 복용 경구 NSAIDs(62명, 5.0%), 장기간 복용 경구 스테로이드제제(60명,

4.8%), 칼슘보충제(49명, 3.9%) 등의 순서를 보였다(Table 6).

M1 기간에 비해 M2 기간의 PIM의 빈도도 감소하는 경향을 보였는데, 이상지질혈증치료제(M1 11.4% vs. M2 9.9%, $p=0.004$), 종합비타민제(8.3% vs. 6.3%, $p=0.001$), 혈당강하제(M1 6.4% vs. M2 5.3%, $p=0.009$), 칼슘보충제(M1 3.9% vs M2 2.6%, $p=0.002$), 항혈소판제(M1 3.3% vs M2 2.6%, $p=0.003$)는 유의한 차이를 나타내었다. 단, 항정신질환제는 M1 기간에 비해 M2 기간에서 PIM의 빈도가 유의하게 더 높게 나타났다(M1 2.3% vs M2 3.8%, $p=0.009$).

STOPPFrail version2의 변경사항을 일부 반영하여 항고혈압약을 PIM으로 추가하여 분석했을 때, M1 기간에는 69명(5.6%), M2 기간에는 65명(5.2%)이 PIM인 항고혈압약을 사용하고 있었으며 두 기간 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 7). STOPPFrail version 2 변경사항을 일부 반영하여 PIM 개수를 다시 계산하면 PIM을 1종 이상 사용한 환자는 M1 기간에 537명(43.2%), M2 기간에는 498명(40.1%)이었고 PIM을 2종 사용한 환자는 M1 기간에 172명(13.8%), M2 기간에 149명(12.0%) 그리고 PIM을 3종 이상 사용한 환자는 M1 기간에 103명(8.3%), M2 기간에 81명(6.5%)로 나타났으며, M1에 비해 M2 기간에 유의하게 감소하였다($p=0.020$) (Table 7).

Table 6 Frequency of polypharmacy and potentially inappropriate medications for single tertiary hospital 2019 data (N=1,243)

	M1 (D-30 ~ D0)	M2 (D1 ~ D30)	
	N (%)	N (%)	<i>P</i> value
Polypharmacy			
≤4	449 (36.1%)	562 (45.2%)	
5-9	482 (38.8%)	421 (33.9%)	< 0.001
10≤	312 (25.1%)	260 (20.9%)	
Number of PIMs per patient			
0	711 (57.2%)	754 (60.7%)	
1	279 (22.4%)	274 (22.0%)	0.018
2	160 (12.9%)	148 (11.9%)	
3≤	93 (7.5%)	67 (5.4%)	
Category of PIMs			
Lipid lowering agents	142 (11.4%)	123 (9.9%)	0.004
Nutritional supplements	133 (10.7%)	122 (9.8%)	0.288
Multivitamins	103 (8.3%)	78 (6.3%)	0.001
H2 receptor antagonists	95 (7.6%)	80 (6.4%)	0.139
Proton pump inhibitors	91 (7.3%)	84 (6.8%)	0.463
Hypoglycemic agents	79 (6.4%)	66 (5.3%)	0.009
Long term oral NSAIDs	62 (5.0%)	57 (4.6%)	0.522
Long term oral steroids	60 (4.8%)	48 (3.9%)	0.121
Calcium supplements	49 (3.9%)	32 (2.6%)	0.002
Antiplatelets	41 (3.3%)	32 (2.6%)	0.003
Antipsychotics	28 (2.3%)	47 (3.8%)	0.009
Memantine	7 (0.6%)	6 (0.5%)	0.317
Gastrointestinal antispasmodics	7 (0.6%)	2 (0.2%)	0.059
ARBs for diabetic nephropathy	5 (0.4%)	7 (0.6%)	0.157
Estrogens	4 (0.3%)	3 (0.2%)	0.655

α -blocker for urinary symptom	3 (0.2%)	4 (0.3%)	0.564
Theophylline	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0.317
Drugs for osteoporosis	2 (0.2%)	2 (0.2%)	1.000
Muscarinic antagonist for overactive bladder	2 (0.2%)	2 (0.2%)	1.000
Prophylactic antibiotics	2 (0.2%)	2 (0.2%)	1.000
Leukotriene antagonists	1 (0.1%)	0 (0%)	
5 α -reductase inhibitors	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1.000
Non-selective α -blockers for hypertension	0 (0%)	1 (0.1%)	
ACE inhibitors for diabetic nephropathy	0 (0%)	0 (0%)	
SERM for Osteoporosis	0 (0%)	0 (0%)	

PIM, potentially inappropriate medication; SERM selective estrogen receptor modulator; NSAIDs nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ARB, angiotensin receptor antagonist

Table 7 Frequency of potentially inappropriate medications according to STOPPFrail criteria version2 in single tertiary hospital 2019 data (N=1,243)

	M1 (D-30 ~ D0)	M2 (D1 ~ D30)	
	N (%)	N (%)	<i>P</i> value
Number of PIMs per patient			
0	706 (56.8%)	745 (59.9%)	0.020
1	262 (21.1%)	268 (21.6%)	
2	172 (13.8%)	149 (12.0%)	
3 ≤	103 (8.3 %)	81 (6.5%)	
Added PIM Category			
Anti-hypertensive medications	69 (5.6%)	65 (5.2%)	0.586

PIM, potentially inappropriate medication

3.3 건강보험심사평가원 자료에서 PIM 발생 빈도 분석

2018년 건강보험심사평가원 전국민 표본환자 자료를 분석한 결과, 추정 사망일로부터 90일 이전에서 60일 이전 사이의 기간(M1)에는 5종 이상의 약물을 사용하는 다약제 사용 환자가 전체 1,558명의 환자 중 1,133명(72.7%)을 차지하였고 10종 이상 약물을 사용하는 환자도 6309명(40.4%)이었다. 추정 사망일로부터 60일 이전에서 30일 이전 사이의 기간(M2)에는 5종 이상의 약물을 사용한 환자가 74.4%(1,159명)이었고 10종 이상 사용하는 환자는 43.8%(683명)이었다. 추정 사망일로부터 가장 가까운, 30일 이전부터 사망일 사이의 기간(M3)에서는 5종 이상 약물 사용 환자가 67.8%(1,055명), 10종 이상 사용한 환자는 579명 (37.2%)으로 나타났다(Table 8).

본 연구에서 미리 정의한 PIM 조건에 해당하는 약물을 1종 이상 사용한 환자는 M1 기간에는 914명(58.7%), M2 기간에는 905명(58.1%), M3 기간에는 803명(51.6%)이었다. PIM을 2종 사용한 환자는 M1 기간에 258명(16.6%), M2 기간에는 253명(16.2%), M3 기간에는 221명(14.2%)이었고, 3가지 이상의 PIMs를 사용한 환자도 M1 기간 210명(13.5%), M2 기간 218명(14.0%) 그리고 M3 기간에는 177명(11.4%)이었다(Table 8).

추정 사망일에서 3개월 이전 기간(M1)에서 흔하게 발견된 PIM

계열은 이상지질혈증 치료제(307명, 19.7%), 프로톤펌프억제제(274명, 17.6%), 혈당강하제(221명, 14.2%), 배뇨관련 증상에 대한 알파차단제(182명, 11.7%), H₂-수용체차단제(110명, 7.1%), 영양제(102명, 6.6%), 장기간 복용한 경구 NSAIDs(87명, 5.6%), 항혈소판제(80명, 5.1%) 등과 같은 순서로 나타났다.

추정 사망일에 가까워질수록 처방 양상이 변화하는지를 확인하기 위해 M1, M3 기간의 결과를 McNemar 검정을 통해 서로 비교해 보았다. M1 기간에 비해 M3 기간에 다약제 사용환자의 빈도가 유의하게 감소하였다(다약제 사용환자 빈도 M1 72.7% vs M3 67.8%, $p < 0.001$). 환자 당 PIM 건수도 M1 기간에 비해 M3 기간에 유의하게 감소하였다(PIM 0개 환자 M1 41.3% vs M3 48.5%, PIM 1개 환자 M1 28.6% vs M3 26.0%, PIM 2개인 환자 M1 16.6% vs M3 14.2%, PIM 3개 이상인 환자 M1 13.5% vs M3 11.4%, $p < 0.001$). PIM 계열별로 비교했을 때, 이상지질혈증 치료제(M1 19.7% vs M3 15.9%, $p < 0.001$), 프로톤펌프억제제(M1 17.6% vs M3 16.4%, $p = 0.018$), 혈당강하제(M1 14.2% vs M3 10.9%, $p < 0.001$), 배뇨증상에 대한 알파차단제(M1 11.7% vs M3 10.0%, $p = 0.006$), 항혈소판제(M1 5.1% vs M3 3.7%, $p = 0.001$) 그리고 예방적 항생제(M1 2.4% vs M3 1.2%, $p = 0.003$) 등은 M1 기간에 비해 M3 기간에 유의하게 감소한 수치를 나타내었다(Table 8).

Table 8 Frequency of polypharmacy and potentially inappropriate medications in population database (2018-NPS) (N=1,558)

	M1 (D-90~D-60)	M2 (D-60~D-30)	M3 (D-30~D0)	
	N (%)	N (%)	N (%)	P value^a
Polypharmacy				
≤4	425 (27.3%)	399 (25.6%)	503 (32.3%)	
5 – 9	503 (32.3%)	476 (30.6%)	476 (30.6%)	< 0.001
10 ≤	630 (40.4%)	683 (43.8%)	579 (37.2%)	
Number of PIMs per patient				
0	644 (41.3%)	653 (41.9%)	755 (48.5%)	
1	446 (28.6%)	434 (27.9%)	405 (26.0%)	< 0.001
2	258 (16.6%)	253 (16.2%)	221 (14.2%)	
3 ≤	210 (13.5%)	218 (14.0%)	177 (11.4%)	
Category of PIMs				
Lipid lowering agents	307 (19.7%)	299 (19.2%)	247 (15.9%)	< 0.001
Proton pump inhibitors	274 (17.6%)	2880 (18.5%)	256 (16.4%)	0.018
Hypoglycemic agents	221 (14.2%)	209 (13.4%)	170 (10.9%)	<0.001
α-blocker for urinary symptom	182 (11.7%)	171 (11.0%)	156 (10.0%)	0.006
H2 receptor antagonists	110 (7.1%)	124 (8.0%)	106 (6.8%)	0.493
Nutritional supplements	102 (6.6%)	107 (6.9%)	100 (6.4%)	0.855
Long term oral NSAIDs	87 (5.6%)	93 (6.0%)	79 (5.1%)	0.088
Antiplatelets	80 (5.1%)	78 (5.0%)	58 (3.7%)	0.001
Calcium supplements	67 (4.3%)	67 (4.3%)	56 (3.6%)	0.071
Long term oral steroids	57 (3.7%)	59 (3.8%)	52 (3.3%)	0.197
5 α-reductase inhibitors	52 (3.3%)	53 (3.4%)	51 (3.3%)	0.853
Multivitamins	46 (3.0%)	49 (3.2%)	44 (2.8%)	0.683
Prophylactic antibiotics	37 (2.4%)	35 (2.3%)	19 (1.2%)	0.003
Memantine	20 (1.3%)	18 (1.2%)	15 (1.0%)	0.096
Muscarinic antagonist for overactive bladder	19 (1.2%)	14 (0.9%)	11 (0.7%)	0.046
Gastrointestinal antispasmodics	16 (1.0%)	12 (0.8%)	14 (0.9%)	0.695
Theophylline	12 (0.8%)	15 (1.0%)	15 (1.0%)	0.467
Antipsychotics	5 (0.3%)	5 (0.3%)	5 (0.3%)	1.000
Drugs for Osteoporosis	5 (0.3%)	9 (0.6%)	7 (0.5%)	0.414
Non-selective α-blockers for hypertension	4 (0.3%)	4 (0.3%)	4 (0.3%)	1.000
SERM for Osteoporosis	4 (0.3%)	3 (0.2%)	2 (0.1%)	0.414

Leukotriene antagonists	2 (0.1%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	1.000
Estrogens for menopausal symptoms	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1.000
ACE inhibitors for diabetic nephropathy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000
ARBs for diabetic nephropathy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	

NPS, National population sample; PIM, potentially inappropriate medication; SERM selective estrogen receptor modulator; NSAIDs nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ARB, angiotensin receptor antagonist

^aMcNemar test was performed to compare M1 and M3

3.4 상급종합병원 자료에서 PIM 발생 빈도 관련인자 분석

PIM의 발생빈도에 영향을 미치는 인자에는 어떤 것들이 있는지 로지스틱 회귀분석을 통해 확인해 보았다. 전자의무기록 자료를 바탕으로 동반 질환, 사용하는 약제수, 성별, 나이, 암종, 호스피스 의뢰 당시 환자의 위치 등을 PIM과 관련 가능성이 있는 인자로 입력하고 분석하였다(Table 9).

동반 질환 중에서는 허혈성심질환(adjusted odds ratio, aOR 4.54, 95% confidence interval, CI 1.94–10.64)과 당뇨병(aOR 2.20, 95% CI 1.53–3.17)을 가지고 있는 경우에 PIM이 있을 가능성이 높아지는 것으로 나타났다.

사용하는 약제수가 증가할 때도 PIM이 있을 가능성이 증가하였고(aOR 1.45, 95% CI 1.38–1.52), 75세이상의 연령군이 64세 이하 연령군에 비해 PIM이 있을 가능성이 약 1.6배 가량 큰 것으로 확인되었다(aOR 1.65, 95% CI 1.09–2.49).

암종에 따른 분석에서는 가장 흔한 암종이었던 폐암(273명, 22.0%) 대비 다른 암종들의 PIM 발생 가능성 정도를 계산하였다. 전립선암(aOR 5.02, 95% CI 1.73–14.63), 갑상선암(aOR 9.70, 95% CI 1.68–55.85), 뇌종양(aOR 3.53, 95% CI 1.56–7.99), 두경부암(aOR 2.39, 95% CI 1.14–5.03), 식도암(aOR 3.18, 95% CI 1.05–9.62) 환자는 PIM의 발생 가능성이 폐암 환자보다 높은 것으로

나타났다.

호스피스 상담의뢰 당시 환자의 위치에 따라서도 PIM 발생 가능성이 영향을 받았는데, 중환자실에 입원해 있는 환자가 외래에서 치료를 받는 환자보다 유의하게 PIM 발생 가능성이 높은 것으로 나타났다(aOR 4.46, 95% CI 1.01-19.75)

Table 9 Factors related with PIMs in terminal cancer patients received hospice care in single tertiary hospital

	Odds Ratio Estimates	95% Wald Confidence Limits	
Comorbidity			
Ischemic heart disease	4.54	1.94	10.64
Diabetes	2.20	1.53	3.17
Stroke	1.43	0.79	2.59
Hypertension	0.94	0.67	1.31
Dementia	1.70	0.64	4.54
Benign prostatic hyperplasia	1.09	0.60	1.96
Psychiatric disease	1.01	0.40	2.53
Number of medications	1.45	1.38	1.52
Female	1.19	0.85	1.67
Age			
≤64 years	1,00		
65-74 years	1.32	0.92	1.90
≥ 75 years	1.65	1.09	2.49
Type of Cancer			
Lung	1.00		
Prostate	5.02	1.73	14.63
Thyroid	9.70	1.68	55.85
Brain	3.53	1.56	7.99
Head and Neck	2.39	1.14	5.03
Esophagus	3.18	1.05	9.62
Sarcoma	2.02	0.95	4.28
Hepatobiliary	1.57	0.92	2.67
Stomach	1.71	0.89	3.30
Leukemia	2.71	0.81	9.08
Breast	1.43	0.73	2.81
Pancreas	1.21	0.68	2.16
Colorectal	1.15	0.62	2.12
Other	1.09	0.53	2.25
Lymphoma	1.14	0.52	2.51
Gynecologic	0.60	0.20	1.82
Renal	0.38	0.15	1.59
Location of patient			
Ambulatory	1.00		
Intensive care unit	4.46	1.01	19.75
General ward	0.77	0.55	1.07
Emergency room	0.75	0.36	1.59

3.5 심평원 표본 자료에서 PIM 발생 빈도 관련인자 분석

심평원의 전국민 표본 자료를 바탕으로도 PIM 발생 빈도와 관련있는 인자를 도출하고자 하였다. 동반 질환, 사용하는 약제수, 성별, 나이, 암종, 주 영양기관 종류 등을 PIM과 관련 가능성이 있는 인자로 입력하고 분석하였다(Table 10).

동반 질환 중에서는 전립선 비대증(aOR 2.04, 95% confidence interval, CI 1.47–2.83)과 당뇨병(aOR 1.75, 95% CI 1.35–2.27) 그리고 고혈압(aOR 1.51, 95% CI 1.14–1.99) 환자에서 PIM을 사용할 가능성이 높아지는 것으로 나타났다.

사용하는 약제수가 증가할 때도 PIM이 있을 가능성이 증가하였고(aOR 1.28, 95% CI 1.24–1.34), 65–74세의 연령군이 64세 이하 연령군에 비해 PIM이 있을 가능성이 약 1.4배 가량 큰 것으로 확인되었다(aOR 1.42, 95% CI 1.01–1.32).

암종에 따른 분석에서는 가장 흔한 암종이었던 간담낭암(373명, 23.9%) 대비 다른 암종들의 PIM 발생 가능성 정도를 계산하였다. 식도암(aOR 4.23, 95% CI 1.33–13.51), 위암(aOR 1.77, 95% CI 1.06–2.98), 대장직장암(aOR 1.73, 95% CI 1.02–2.93) 환자는 PIM의 발생 가능성이 간담낭암 환자보다 높은 것으로 나타났다.

환자가 사망 전에 주로 방문했던 영양기관의 종류에 따라 PIM 발생

빈도가 영향을 받는지 확인해 보았다. 1차 병원 및 의원에 비해 상급종합병원(3차 의료기관)이나 종합병원(2차 의료기관) 그리고 요양병원 환자에서의 PIM 발생 가능성에는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(상급종합병원 aOR 1.08, 95% CI 0.74-1.57, 종합병원 aOR 0.99, 95% CI 0.66-1.48, 요양 병원 aOR 0.39, 95% CI 0.23-0.65)

Table 10 Factors related to PIMs in terminal cancer patients from population database (2018-HIRA-NPS)

	Odds Ratio Estimates	95% Wald Confidence Limits	
Comorbidity			
Benign prostatic hyperplasia	2.04	1.47	2.83
Diabetes	1.75	1.35	2.27
Hypertension	1.51	1.14	1.99
Stroke	1.35	0.91	2.01
Ischemic heart disease	1.05	0.72	1.53
Dementia	1.05	0.71	1.57
Psychiatric disease	1.01	0.69	1.47
Number of medications	1.28	1.24	1.34
Female	1.19	0.85	1.67
Age			
≤ 64 years	1.00		
65-74 years	1.42	1.01	1.32
≥ 75 years	0.95	0.68	1.34
Type of Cancer			
Hepatobiliary	1.00		
Esophagus	4.23	1.33	13.51
Stomach	1.77	1.06	2.98
Colorectal	1.73	1.02	2.93
Pancreas	1.85	0.99	3.46
Other	1.79	0.99	3.25
Multiple cancer	1.52	0.96	2.41
Head and Neck	2.64	0.94	7.41
Renal	2.00	0.92	4.35
Prostate	1.96	0.76	5.06
Lung	1.16	0.76	1.77
Leukemia	1.66	0.69	3.97
Breast	1.24	0.52	2.94
Gynecologic	1.03	0.47	2.23
Thyroid	1.73	0.41	7.25
Lymphoma	1.33	0.37	4.82
Brain	1.17	0.33	4.11
GIST	0.44	0.01	127.90

Type of hospital			
hospital and clinic	1.00		
Tertiary hospital	1.08	0.74	1.57
Secondary hospital	0.99	0.66	1.48
Nursing hospital	0.39	0.23	0.65

HIRA-NPS, Health Insurance Review and Assessment service-National population sample;
GIST, gastrointestinal stromal tumor

4. 고찰

본 연구에서는 건강보험심사평가원의 환자 표본 자료와 단일 상급종합병원 호스피스 치료를 받은 암환자 자료를 활용하여 PIM 발생 빈도를 확인해 보았다.

본 연구 결과, 5종 이상 다약제 사용환자가 전국민 표본자료에서는 72.7%, 상급종합병원 자료에서 63.9%였고 10종 이상 과다 다약제 사용 환자도 심평원 자료에서 40.4%, 상급종합병원 자료에서 25.1%에 이르러, 실제 우리나라 말기 암환자에서 다약제 사용이 빈번하게 일어나고 있음을 확인할 수 있었다. 이러한 연구 결과는 장기 요양원 거주 환자를 대상으로 한 SHELTER 연구에서 보고된 5-9종 약물사용 환자 48.7%, 10종 이상 약물 사용 환자 24.3%의 결과와 비슷한 양상이다[26].

PIM을 1종 이상 사용한 환자는 전국민 표본 자료에서 58.7%, 상급종합병원 호스피스에 의뢰된 환자 자료에서 42.8%를 차지하여 절반에 가까운 말기 암환자에서 잠재적으로 부적절한 약물을 사용하고 있는 것으로 나타났다. 아일랜드에서 이루어진 장기 요양시설 노인 환자 274명의 처방을 STOPPFrail에 따라 분석한 연구에서 1개 이상의 PIM을 사용한 환자가 91.2%로 보고되었고[27], 스페인에서 이루어진 완화의료를 받는 환자 235명의 처방을 STOPPFrail에 따라 분석한 연구에서도 1개 이상의 PIM을 사용한 환자가 67.2%로 보고되어[28],

본 연구에서 보다 높은 빈도를 보였다. 이들 연구에서 가장 흔한 PIM으로 제시된 조건이 명확한 적응증 없는 처방(각각 47.0%, 43.8%)이었는데, 본 연구에서는 자료의 제약으로 해당약의 적응증을 명확하게 확인하지 못하여 이를 제외하였기 때문에 발생한 것으로 설명할 수 있다. 따라서 우리나라 말기 암환자에서도 이런 deprescribing 조건을 엄격하게 적용하면 더 많은 PIM이 발견될 가능성이 있다고 추정된다.

상급종합병원 호스피스 환자 자료에서 흔하게 발생한 PIM 계열은 이상지질혈증 치료제(11.4%), 영양제(10.7%), 종합 비타민제(8.3%), H2-수용체차단제(7.6%), 프로톤펌프억제제(7.3%), 혈당강하제(6.4%) 순이었고 전국민 표본자료에서는 이상지질혈증 치료제(19.7%), 프로톤펌프 억제제(17.6%), 혈당강하제(14.2%), 배뇨증상에 대한 알파차단제(11.7%), H2-수용체차단제(7.1%), 영양제(6.6%) 순으로 나타났다. 아일랜드의 장기 요양기관 환자를 대상으로 한 연구에서도 프로톤펌프억제제(31.4%), 이상지질혈증 치료제(29.6%), 영양제(25.5%) 등이 흔한 PIM으로 보고되어 비슷한 양상을 확인할 수 있었다[27]. 다만, 전국민 표본자료에서는 배뇨증상에 대한 알파차단제가 상급종합병원 자료 보다 큰 차이로 많이 발견이 되었는데(전국민 표본자료 11.7% vs 상급종합병원 자료 0.2%), 상급종합병원 자료 분석 시에는 직접 의무기록에서 약물 사용 기간 중에도뇨관 삽입이 되어있는지를 확인한 반면, 전국민 표본자료 분석 시에는

전체 수진기간 처치코드 중에 도뇨관 처치코드가 있으면 도뇨관이 삽입되어 있다고 가정하면서, 도뇨관 삽입이 실제보다 많이 반영되었을 가능성이 있다.

본 연구에서 말기 암환자에서 제시한 여러 PIMs는 지속해서 사용하면서 얻을 수 있는 이익보다 위험이 큰 것으로 알려져 있다. 대표적으로 이상지질혈증 치료제로 가장 빈번하게 사용되는 statins의 경우, 100명의 환자가 5년 동안 복용 시 약 5건의 주요 심혈관 사건을 예방할 수 있고 5년 심혈관계 사망률을 20~30% 가량 줄일 수 있는 것으로 알려져 있으나, 이런 예방효과는 약을 1~2년 복용했을 때 얻을 수 있다. 또한 statins는 오심, 구토나 복통 같은 위장관계 부작용을 흔하게 일으키고 드물지만 심각한 근육병증을 일으킬 수 있으며, 특히 고령, 간기능이나 신기능 저하, 저알부민혈증, 갑상선기능 저하, 전해질 불균형, 감염, 다약제로 인해 근육병증의 위험이 커질 수 있다. 덧붙여 다른 약물과의 상호작용으로도 이러한 부작용이 심해 질 수 있다[29]. 즉, statins를 중단하면 심혈관계 사건 위험이 약간 증가할 수 있으나, 그것이 여러 부작용 위험을 고려했을 때, 그리고 환자의 복용 약제 수 부담(pill burden)과 약값 등 삶의 질과 관련된 사항을 고려했을 때, 기대여명이 1년 미만인 말기 환자에서는 불필요한 약물로 볼 수 있는 것이다. 실제로 Kutner 등이 기대여명 1년 이내인 말기 환자를 대상으로 수행한 무작위 배정 연구에서 statins를 중단한 군과 중단하지 않는 군에서 심혈관계 사건 발생 건수는 큰 차이가 없었던 것으로

보고하였다(중단군 : 189명 중 13명, 지속군 : 192명 중 11명) [30].

STOPPFrail은 2017년 version 1이 발표되었고 일부 내용을 업데이트하여 2020년에 version 2가 발표되었다. OncPal에는 항고혈압약에 대한 조건이 있었으나, 구체적이지 않아 적용에 어려움이 있었지만, STOPPFrail version 2에는 항고혈압약에 대한 조건이 추가되면서 구체적인 목표혈압이 제시되어 실제 환자에게 적용하기에 용이해진 측면이 있다. 또한 발생빈도가 많지 않은 PIM 조건들(위장관계 진경제, 골다공증에 대한 SERM, 폐경기 증상에 대한 estrogen)이 삭제되었는데, 이들 PIM은 본 연구에서도 빈도가 적은 것을 확인할 수 있었다(상급종합병원 자료: 진경제 0.6%, SERM 0%, estrogen 0.3% / 전국민 표본자료: 진경제 1.0%, SERM 0.3%, estrogen 0.1%).

본 연구에서는 기간에 따른 처방 양상의 변화를 살펴보기 위해, 1개월 간격으로 기간을 나누어 PIM 발생 빈도를 비교해 보았다. 상급종합병원 자료의 경우, 호스피스상담 의뢰 전 후 1개월을 비교했는데, 호스피스 상담의뢰 전 1개월(M1)보다 호스피스 상담의뢰 후 1개월(M2)에 PIM의 빈도가 감소하였다(M1 42.8% vs M2 39.3%, $p=0.018$). 각 약물 계열로 나누어 분석했을 때도 대부분 감소하는 경향을 보였으며, 유의하게 감소한 약물로는 이상지질혈증 치료제(M1 11.4% vs M2 9.9%, $p=0.004$), 종합 비타민제(M1 8.3% vs M2 6.3%, $p < 0.001$), 혈당강하제(M1 6.4% vs M2 5.3%, $p=0.009$), 칼슘보충제(M1 3.9% vs

M2 2.6%, $p=0.002$), 항혈소판제(M1 3.3% vs M2 2.6%, $p=0.003$) 등이 있었다. 호스피스에 의뢰되고, 이들이 사망에 가까워졌음을 인식하고, 이에 대한 관리를 시작하면서 불필요한 약제를 줄이는 시도가 이루어지고 있는 것으로 간주해 볼 수 있다. 이러한 효과로 전체적으로 복용하는 약물 수의 감소도 확인할 수 있었다(복용 약물 수 4개 이하 환자: M1 36.1% vs M2 45.2%, $p < 0.001$). 그러나 PIM으로 분류된 항정신질환제는 M2 기간에 오히려 사용 환자 비율이 증가하였다(M1 2.3% vs 3.8%, $p=0.009$). 벨기에의 청구자료를 바탕으로 사망 전 12개월-6개월(P1)과 사망 전 4개월-사망일(P2) 기간의 처방내역에서 PIM을 분석한 연구에서는 P1에 있었던 PIM이 P2에 중단된 환자가 전체의 20%를 차지했으며, 중단된 대표적인 약으로는 theophylline, 이상지질혈증 치료제, 골다공증 치료제, H₂-수용체차단제, 성호르몬제 등이 있었다고 보고하였다[31]. 그러나 프로톤펌프억제제(중단 8.9% vs 시작 31.8%)와 항정신질환제(중단 16.7% vs 시작 20.6%)는 P2 기간에 중단한 경우보다 오히려 새로 시작한 경우가 더 많았다고 한다[31]. STOPPFrail에서는 현재 정신 행동적 치매 임상 증상을 보이지 않으면 항정신질환제 사용을 중단하라고 권장한다. 그러나 Richard McNeill 등이 수행한 50명의 완화의료(palliative care)를 받는 환자의 처방을 OncPal과 STOPPFrail을 기준으로 검토한 연구에 따르면 PIM으로 분류된 항정신질환제 중 haloperidol이 항구토 목적으로 사용되었고 해당 연구에서 처방을 검토했던 전문가들은 haloperidol은 계속 유지해야 하는 약으로 분류하였다[9]. 본 연구에서

PIM으로 분류되었던 항정신질환제 47건 중에서도 6건(12.8%)이 haloperidol이었으며, Richard McNeill 등의 연구에서처럼 항구토 목적으로 사용했을 가능성이 있으나, 본 연구에서는 이에 대한 고려를 하지 못하였다.

전국민 표본자료에서는 추정 사망일 이전 90일을 30일씩 3개의 기간으로 나누어 분석하였는데, 상급종합병원 자료와 마찬가지로 M1에 비해 사망시점에 가까워지는 M3에서 PIM의 빈도가 감소하였다(PIM 1종 이상인 환자: M1 58.7% vs M2 51.5%, $p < 0.001$).

상급종합병원 자료와 전국민 표본 자료를 바탕으로 PIM의 발생빈도와 관련된 인자를 도출해 보았다. 먼저 상급종합병원 자료에서는 약제수(aOR 1.45, 95% CI 1.38–1.52), 75세 이상의 고령(aOR 1.65, 95% CI 1.09–2.49), 허혈성심질환(aOR 4.54, 95% CI 1.94–10.64), 당뇨병(aOR 2.20, 95% CI 1.53–3.17)이 PIM을 사용할 가능성이 높은 관련인자로 나타났다.

전국민 표본자료에서도 약제수(aOR 1.28, 95% CI 1.24–1.34), 65세에서 74세 사이의 고령(aOR 1.42, 95% CI 1.01–1.32)이 PIM을 사용할 가능성을 높이는 인자로 나타났으며, 동반질환 중에는 전립선비대증(aOR 2.04, 95% CI 1.47–2.83), 당뇨병(aOR 1.75, 95% CI 1.35–2.27), 고혈압(aOR 1.51, 95% CI 1.14–1.99)을 앓고 있는 환자가 PIM을 사용할 확률이 높은 것으로 나타났다.

상급종합병원 자료에서는 동반질환으로 허혈성심질환, 전국민 자료에서는 고혈압, 그리고 두 자료 모두 당뇨병이 있는 환자의 경우 PIM 약제를 사용하고 있을 가능성이 유의하게 높은 것으로 확인되었다. 이들 질환 환자들은 심혈관계 사건을 예방하기 위해 이상지질혈증 치료제, 항혈소판제제를 사용하는 경우가 많고 이들 약제의 사용이 말기 암환자에서 PIM으로 정의되어 PIM 발생율이 높게 나타난 것으로 추정된다.

호스피스 상담 의뢰 당시 환자가 중환자실에 있었을 경우, 외래 방문 환자보다 PIM 사용 가능성이 높았는데(aOR 4.46, 95% CI 1.01-19.75), 중환자실 입실 환자의 경우에 중증도가 높고 그에 따라 많은 약제를 사용하게 되는 것이 원인일 수 있다. 중환자의 경우, 특히 약물의 흡수, 대사가 변할 수 있고 그로 인한 상호작용, 부작용도 커질 수 있으므로 중환자의 처방에 대한 면밀한 검토를 통한 deprescribing이 특히 중요하리라 생각한다.

상급종합병원 자료에서는 전립선암(aOR 5.02, 95% CI 1.73-14.62), 갑상선암(aOR 9.70, 95% CI 1.68-55.85), 뇌종양(aOR 3.53, 95% CI 1.56-7.99), 두경부암(aOR 2.39, 95% CI 1.14-5.03), 식도암(aOR 3.18, 95% CI 1.05-9.62) 환자가 폐암 환자에 비해 PIM을 사용할 위험이 높은 것으로 나타났다. 전국민 표본자료에서는 식도암(aOR 4.23, 95% CI 1.33-13.51), 위암(aOR 1.77, 95% CI 1.06-2.98), 대장직장암(aOR 1.73, 95% CI 1.02-2.93) 환자가 간담낭암 환자에

비해 PIM을 사용할 가능성이 높은 것으로 나타났다. 두 자료에서 제시하는 암종의 차이가 크고 이들 암에서 다른 암종에 비해 PIM의 사용이 많은 것에 대한 구체적인 특성을 확인할 수 없었다. 암종에 따른 PIM의 위험도에 대해서는 향후 더 상세한 의무기록 검토를 통한 연구가 필요할 것으로 보인다.

OncPal 가이드라인은 기대여명이 6개월 미만인 암환자를 대상으로 하고, STOPPFrail 기준은 65세 이상, 비가역적인 말기 상태로 1년 미만의 기대여명을 가진, 심각한 신체기능적 또는 인지적 결함이 있고 치료 목표가 질병 진행을 막는 것 보다는 증상 조절에 우선순위를 둔 환자를 대상으로 한다. Richard McNeil 등은 이렇게 제한된 조건의 환자에만 적용한다면 많은 환자들은 가이드라인의 적용을 받지 못하고 가이드라인의 활용도가 낮아지게 된다고 언급하였다. 그래서 이들은 OncPal 및 STOPPFrail 가이드라인의 선정기준에 적합하지 않은 완화의료 환자에서도 두 가이드라인을 적용할 수 있는지 확인해 보고자 하였으며, 전문가의 임상적 검토와 비교하였을 때 OncPal 가이드라인과 STOPPFrail 기준은 각각의 선정 기준에 속하는 환자가 아니어도 완화의료를 받는 환자에서 75% 이상의 높은 양성예측도(positive predictive value, PPV), 음성예측도(negative predictive value, NPV)를 보여 적절한 것으로 확인되었다[9]. 이에 본 연구에서 기대여명이 길지 않은 암환자를 모두 대상으로 포함시킨 것도 타당하다 생각된다.

또한 OncPal과 달리 STOPPFrail은 말기 암환자만을 대상으로 만들어진 기준은 아니나, 비가역적인 말기의 병리상태인 환자를 포함하는 것으로 고안되어, 본 연구에서는 말기의 암환자에도 적용 가능한 기준이라고 판단하였다. 실제로 벨기에의 영양원 거주 말기 환자를 대상으로 STOPPFrial을 적용해 PIM 처방을 분석한 Paque K. 등의 연구에서 전체 296명의 환자 중 6%는 말기 암환자를 포함하였고[32] 영국의 장기요양원 거주자 464명을 대상으로 STOPPFrial 기준으로 PIM을 분석한 Lavan A.H. 등의 연구에서도 말기 암환자가 5.7% 포함된 것으로 보고되었다[27].

본 연구에서는 STOPPFrail과 OncPal의 PIM 기준을 종합하여 본 연구의 자료에 적용이 가능한 조건들로 수정하여 PIM을 정의하였다. 이렇게 수정된 PIM의 조건들이 말기 암환자에 적절한 것인지 타당도 검증이 선행되었다면 보다 객관적이고 의미 있는 결과를 얻을 수 있었을 것이나, 자료의 제약으로 타당도 검증은 수행하지 못하였다.

건강보험심사평가원의 전국민 표본자료는 전체 보험 청구자료의 3%에 해당하는 표본을 층화추출방식으로 구성한 자료이며, 환자당 가중치 변수를 함께 제공하고 있다. 그러나 본 연구에서는 가중치를 적용한 분석은 수행하지 못하였으며, 따라서 본 연구의 표본자료 결과를 전국민을 대상으로 한 것으로 확대 해석하는 것은 적절하지 않다.

또한 상급종합병원 자료는 단일기관의 진단 내역만 수집한 것이므로 타 요양기관의 진단 내역은 확인할 수 없었다. 그에 따라 전체 진단

내역을 포함한 심평원 표본자료 보다 동반질환의 비율이 적게 반영되는 한계가 있다(예, 전국민 표본자료 고혈압 63.8%, 상급종합병원 자료 고혈압 33.7%).

본 연구는 국내 말기 암환자에서 STOPPFrail, OncPal 같은 말기 환자를 대상으로 하는 deprescribing 가이드라인을 적용한 최초의 연구라는 점에서 의미가 있다. 또한 건강보험 심사평가원의 청구자료와 서울대학교병원의 환자기록을 바탕으로 비교적 대규모 환자군에서 실제 임상현장의 처방을 분석하였다는 장점이 있다.

하지만 본 연구는 다음과 같은 한계를 가지고 있다. 암진단명, megestrol 및 마약성 진통제 사용 여부 등을 통해 암환자를 추출하였으나, 후향적인 분석이고 청구자료를 활용하였기 때문에 개별 환자의 상황을 파악하는데 제약이 있어, 사망이 암으로 인한 것인지 여부는 확인할 수 없었고 말기를 정의하기 위한 사망일을 특정할 수 없는 경우 6개월 간 수진 기록이 없는 것으로 사망을 추정하였다는 한계가 있다. 또한 청구자료나 병원 의무기록에 기록되지 않는 일반의약품은 확인할 수 없었다는 한계가 있다. 후향적 연구로 환자의 상태를 정확하게 파악할 수 없어 말기 환자에서의 PIM을 조작적으로 정의하여 분석했기 때문에 개별 환자의 상황에서 필요한 약물이었을 가능성이 있으며, 이러한 측면에서는 과다 추정될 가능성도 배제할 수 없다. 그러나 본 연구의 조작적 정의에서 포함시키지 못하는 개별 환자 상황에서 적응증 없음에 해당하는 약물 사유를 포함하지 못하여 전체

PIM의 사용 규모는 과소 추정되었을 수 있다.

5. 결론

본 연구에서는 2019년 한 상급종합병원 호스피스 상담 의뢰된 암환자의 처방내역과 2018년 건강보험심사평가원 청구자료 중 말기 암환자의 처방내역을 추출하여 다약제 사용과 잠재적 부적절 약물 사용의 현황을 분석해 보았다.

본 연구를 통해, 우리나라 말기 암환자에서 잠재적 부적절 약물 사용이 흔하게 일어나고 있음을 확인할 수 있었고 다약제 사용, 고령, 동반질환 등이 부적절 약물 사용과 관련이 있음을 알 수 있었다. 이러한 자료를 바탕으로 안전하고 효과적인 약물치료와 삶의 질 향상을 위해 말기 암환자에서 약물 사용에 대한 재검토와 deprescribing 노력이 필요할 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Lees, J. and A. Chan, *Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management*. The Lancet Oncology, 2011. **12**(13): p. 1249-1257.
2. LeBlanc, T.W., et al., *Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation*. The Lancet Oncology, 2015. **16**(7): p. e333-e341.
3. Kotlinska-Lemieszek, A., et al., *Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients*. J Pain Symptom Manage, 2014. **48**(6): p. 1145-59.
4. Fede, A., et al., *Use of unnecessary medications by patients with advanced cancer: cross-sectional survey*. Support Care Cancer, 2011. **19**(9): p. 1313-8.
5. Todd, A., et al., *Inappropriate prescribing of preventative medication in patients with life-limiting illness: a systematic review*. BMJ Support Palliat Care, 2017. **7**(2): p. 113-121.
6. Riechelmann, R.P., M.K. Krzyzanowska, and C. Zimmermann, *Futile medication use in terminally ill cancer patients*. Support Care Cancer, 2009. **17**(6): p. 745-8.
7. Schenker, Y., et al., *Associations Between Polypharmacy, Symptom Burden, and Quality of Life in Patients with Advanced, Life-Limiting Illness*. J Gen Intern Med, 2019. **34**(4): p. 559-566.
8. McNeil, M.J., et al., *The Burden of Polypharmacy in Patients Near the End of Life*. J Pain Symptom Manage, 2016. **51**(2): p. 178-83 e2.
9. McNeill, R., et al., *Polypharmacy in Palliative Care: Two Deprescribing Tools Compared with a Clinical Review*. J Palliat Med, 2020.
10. O'Connor, M.N., P. Gallagher, and D. O'Mahony, *Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention*. Drugs Aging, 2012. **29**(6): p. 437-52.
11. Sevilla-Sánchez, D., et al., *Potentially inappropriate medication at hospital admission in patients with palliative care needs*. Int J Clin Pharm, 2017. **39**(5): p.

1018-1030.

12. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert, P., *American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*. J Am Geriatr Soc, 2019. **67**(4): p. 674-694.
13. O'Mahony, D., et al., *STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2*. Age Ageing, 2015. **44**(2): p. 213-8.
14. Lavan, A.H., et al., *STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation*. Age Ageing, 2017. **46**(4): p. 600-607.
15. Lindsay, J., et al., *The development and evaluation of an oncological palliative care deprescribing guideline: the 'OncPal deprescribing guideline'*. Support Care Cancer, 2015. **23**(1): p. 71-8.
16. Curtin, D., P. Gallagher, and D. O'Mahony, *Deprescribing in older people approaching end-of-life: development and validation of STOPPFrail version 2*. Age Ageing, 2020.
17. Thompson, W. and B. Farrell, *Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us?* Can J Hosp Pharm, 2013. **66**(3): p. 201-2.
18. Ailabouni, N.J., et al., *Challenges and Enablers of Deprescribing: A General Practitioner Perspective*. PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0151066.
19. Palagyi, A., et al., *Barricades and brickwalls--a qualitative study exploring perceptions of medication use and deprescribing in long-term care*. BMC Geriatr, 2016. **16**: p. 15.
20. Schuling, J., et al., *Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study*. BMC Fam Pract, 2012. **13**: p. 56.
21. Harriman, K., L. Howard, and R. McCracken, *Deprescribing medication for frail*

- elderly patients in nursing homes: A survey of Vancouver family physicians.* British Columbia Medical Journal, 2014. **56**(9): p. 436-441.
22. Kierner, K.A., et al., *Polypharmacy in the terminal stage of cancer.* Support Care Cancer, 2016. **24**(5): p. 2067-2074.
23. Khaledi, A.R., M. Kazemi, and M. Tahmasebi, *Frequency of Polypharmacy in Advanced Cancer Patients Consulted with the Palliative Service of Imam Khomeini Hospital (Tehran), Iran, 2017.* Asian Pac J Cancer Prev, 2019. **20**(1): p. 131-134.
24. Karuturi, M.S., et al., *Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria in older patients with breast and colorectal cancer.* J Geriatr Oncol, 2019. **10**(5): p. 705-708.
25. Hong, S., et al., *Polypharmacy, Inappropriate Medication Use, and Drug Interactions in Older Korean Patients with Cancer Receiving First-Line Palliative Chemotherapy.* Oncologist, 2019.
26. Onder, G., et al., *Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2012. **67**(6): p. 698-704.
27. Lavan, A.H., D. O'Mahony, and P. Gallagher, *STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions in Frail adults with a limited life expectancy) criteria: application to a representative population awaiting long-term nursing care.* Eur J Clin Pharmacol, 2019. **75**(5): p. 723-731.
28. Sevilla-Sánchez, D., et al., *Potentially inappropriate medication in palliative care patients according to STOPP-Frail criteria.* European Geriatric Medicine, 2018. **9**(4): p. 543-550.
29. Vollrath, A.M., C. Sinclair, and J. Hallenbeck, *Discontinuing cardiovascular medications at the end of life: lipid-lowering agents.* J Palliat Med, 2005. **8**(4): p. 876-81.
30. Kutner, J.S., et al., *Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting*

- of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial.* JAMA Intern Med, 2015. **175**(5): p. 691-700.
31. Paque, K., et al., *Discontinuation of medications at the end of life: A population study in Belgium, based on linked administrative databases.* Br J Clin Pharmacol, 2019. **85**(4): p. 827-837.
32. Paque, K., et al., *Balancing medication use in nursing home residents with life-limiting disease.* Eur J Clin Pharmacol, 2019. **75**(7): p. 969-977.

English abstract

Analysis of Potentially Inappropriate Medications Use and Related Factors in Terminal Cancer Patients

Sunghwan Kim

Clinical pharmacy, Department of Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

Polypharmacy is common in cancer patients by taking not only drugs for cancer treatment, but also drugs for other underlying diseases and supportive care drugs for relieving adverse reactions of chemotherapy. In terminal cancer patients who have 6 to 12 months of life expectancy, the goal of treatment should focus on improving quality of life, such as alleviating the pain caused by cancer-related symptoms and avoiding unnecessary treatment. Nevertheless, it is common for terminal patients to keep taking many drugs that can only benefit from long-term use. Such unnecessary polypharmacy can lead to problems such as drug interaction, adverse reactions, and poor quality of life.

STOPPFrail, OncPal are the deprescribing guideline that suggest potentially inappropriate medications (PIMs) to frail patients with a limited life expectancy. The purpose of this study was to identify the frequency of PIM use according to the STOPPFrail and OncPal guideline in terminal cancer patients in South Korea and to analyze related factors.

We used two data sources. The one is the data from the 2018 Health Insurance Review and Assessment Service - National Patients Sample (HIRA-NPS) of South Korea and the other was electrical medical records of cancer patients registered hospice care in 2019 at one tertiary hospital. After reviewing the STOPPFrail criteria and the OncPal guideline, we adjusted the criteria for PIMs to applicable level in this study. When we analyze the national patients sample data, patients with death records or previous medical records but no healthcare utilization for more than 6 months are considered as deceased patients. Among them, patients who used opioid analgesics or megestrol, or who had been hospitalized for more than 90 days were defined as the deceased terminal cancer patients. The prescriptions for 3 months prior to the estimated death were reviewed and only the oral medications used for more than 7 days or more were included in the analysis. For patients receiving hospice care at tertiary hospital, we reviewed the prescriptions for one months before and after the hospice consultation request date.

A total of 1,558 terminal cancer patients among 1,481,921 patients of 2018 national patients sample data were included for analysis. Among them, 1,133 patients (72.7%) used 5 or more medications and 630 patients (40.4%) used 10 or more medications. According to the adjusted PIM criteria, 914 patients (58.7%) used 1 or more PIMs and 210 patients (13.5%) used 3 or more PIMs. The most common categories of PIM were lipid lowering agents (307 patients, 19.7%), proton pump inhibitors (274 patients, 17.6%), hypoglycemic agents (221 patients, 14.2%), alpha-blocker for urinary symptoms (182 patients, 11.7%), H2 receptor antagonist (110 patients, 7.1%).

A total of 1243 cancer patients in hospice care at the tertiary hospital were included in the analysis. Among them, 794 patients (63.9%) used 5 or more

medications and 312 patients (25.1%) used 10 or more medications. Five hundred and thirty two patients (42.8%) were found that used one or more PIMs and 93 patients (7.5%) were found that used three or more PIMs.

The frequent categories of PIM that found in hospice care patients were lipid lowering agents (142 patients, 11.4%), nutritional supplements (133 patients, 10.7%), multivitamins (103 patients, 10.7%), H2 receptor antagonists (95 patients, 7.6%), proton pump inhibitor (91 patients, 7.3%).

This study showed that polypharmacy and PIM use according to the predefined guideline in terminal cancer patients were prevalent in real-world practice. These findings suggested that active interventions for pharmacotherapy were necessary for these patients.

Keywords : Deprescribing, Potentially inappropriate medication, Terminal cancer patient, STOPPFrail, OncPal

Student Number : 2019-26558