



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](#)

신장이식 환자에서 면역억제제
복약순응도와 입원과의 관련성

연세대학교 보건대학원
보건정책학과 보건정책관리전공
박 효 주

신장이식 환자에서 면역억제제 복약순응도와 입원과의 관련성




지도 박 은 철 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함

2020년 12월

연세대학교 보건대학원
보건정책학과 보건정책관리전공
박 효 주

박효주의 보건학 석사학위논문을 인준함

심사위원 박 은천 
심사위원 박 소희 
심사위원 장 성인 

연세대학교 보건대학원

2020년 12월

차 례

국문요약

I. 서론	1
1. 연구배경 및 필요성	1
2. 연구목적	3
II. 이론적 배경	4
1. 신장이식	4
2. 면역억제제	5
3. 면역억제 치료요법	10
4. 거부반응 예방 및 치료	12
5. 복약순응도 정의 및 결정요인	15
6. 복약순응도에 대한 선행연구	17
III. 연구방법	19
1. 연구모형	19
2. 연구대상자 선정	20
3. 연구자료 및 조사기간	22
4. 변수의 선정	24
5. 분석방법	25

IV. 연구결과	26
1. 연구대상자의 일반적 특성	26
2. 신장이식 환자에서 면역억제제 복용순응도에 따른 입원율	33
3. 신장이식 환자에서의 입원 위험비	34
4. 신장이식 환자에서 면역억제제 복용순응도에 따른 하위집단 입원비	44
V. 고찰	49
1. 연구방법에 대한 고찰	49
2. 연구결과에 대한 고찰	53
VI. 결론	61
참고문헌	63
부록	69
ABSTRACT	74

표 차례

표 1. 신장이식 환자의 일반적 특성	29
표 2. 신장이식 환자에서의 복약순응도에 따른 전체 입원 위험비	38
표 3. 신장이식 면역억제제 복약순응도에 따른 주상병명별 입원 위험비	41
표 4. 면역억제제 복약순응도에 따른 신장이식 환자의 하위집단 입원 위험비	46

그림 차례

그림 1. 분석대상 추출	21
그림 2. 신장이식을 받은 환자의 면역억제제 약물순응도별 입원율	33
그림 3. 신장이식 환자의 면역억제제 복약순응도에 따른 주상병명별 입원 위험비	43
그림 4. PDC 계산 방법 세부 과정	52

국 문 요 약

신장이식 환자에서 면역억제제 복약순응도에 따른 입원과의 관련성

연구목적

장기 이식 후 거부반응을 예방하기 위하여 면역억제제 복용은 필수적이다. 이 연구는 대표성을 갖는 자료 분석을 통해 신장이식을 받은 환자를 대상으로 면역억제제에 대한 약물순응도를 산출하여 그에 따른 입원과의 관련성을 분석하고자 한다. 신장이식 환자의 약물 처방 및 복용 이행행태를 분석하고 약물순응도(Proportion of Days Covered, PDC)와 입원과의 관련성을 분석하는 것을 목적으로 한다.

연구대상 및 방법

이 연구는 국민건강보험공단 표본코호트를 이용하였고, 연구 분석의 baseline에서 2002-2008년, 2013년에 신장이식 후 면역억제제를 처방 받은 사람 294명을 제외하고 2009년부터 2012년까지 신장이식을 새로 받고 면역억제제를 처방받은 환자 195명을 대상으로 분석하였다.

연구 대상은 진료 Database의 상병 기준에 해당하는 국제표준질병사인분류 (Korean standard classification of disease, KCD)에 의거하여 신장이식 코드인 Z94.0을 포함하는 경우로 정의하였다.

약물순응도를 구하기 위하여 면역억제제 성분(Tacrolimus, cyclosporine, mycophenolate sodium, mycophenolate mofetil, prednisolone, methylprednisolone, sirolimus, everolimus)의 의약품을 대상으로 하여 PDC(약물순응도), age, sex, region, income, medical insurance, CCI(charlson comorbidity index), year of diagnosis, duration of hemodialysis를 독립변수로 카이제곱 검정을 통해 인구학적 특성의 분포와 %를 그룹마다 측정했으며 면역억제제를 처방 받아 복용하는 행태에 따라 이식 후 입원과의 연관성에 대하여 time-dependent Cox proportional hazards model을 시행하였다. 5년(2009~2013)의 연구 기간을 90일 단위로 나누어 20개 구간의 약물순응도(PDC)를 구하여 분석하였다. 약물순응도 산출은 구간별 면역억제제를 처방 받은 일수를 구간별 총 일수로 나눈 값을 백분율로 하여 계산하였다. 복약순응도에 따라, 입원 발생까지의 시간을 대상으로 입원율을 추정하기 위해 Kaplan-Meier curve analysis를 시행하였다. 모든 통계학적 분석은 SAS software, version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)를 사용하였다.

연구결과

전체 분석 대상 195명 중 118명(60.51%)이 입원을 경험하였다. 면역억제제 복약순응도와 입원과의 관련성을 분석한 결과 PDC(약물순응도)가 높을수록 입원 위험을 낮출 수 있으며 일부에서 통계적으로 유의한 결과를 얻었다. PDC(약물순응도)가 50~90%인 보통인 그룹에서는 양호그룹(PDC>90%)보다 입원할 위험이 1.27배 증가(HR=1.27, 95% CI=0.98-1.65)하고, 그 정도는 복약순응도가 나쁜

그룹(PDC<50%)에서 양호그룹 대비 1.47배(HR=1.47, 95% CI=1.15-1.88)로 더 크게 증가하였다.

입원 시 주상병명 3가지인 Kidney related illness, Various infection or inflammation, Other complications or chronic illness에 따라 PDC(약물순응도) 그룹별 입원 위험비를 분석한 결과, 신장 질환 관련 입원에서는 복약순응도가 낮을수록 입원 위험비가 높아지는 경향을 보였다. 이 중 약물순응도가 좋은 그룹 대비 나쁜 그룹에서 입원 위험비가 1.83배 높았고 이는 통계적으로 유의하였다(HR=1.83, 95% CI=1.06-3.14). 다른 합병증이나 만성 질환에 의한 입원 위험비에 대해서는, 복약순응도가 좋은 그룹 대비하여 복약순응도가 나빠질수록 입원 위험비가 증가하는 경향이 있었고, 이는 나쁜 그룹에서 통계적으로 유의하였다(HR=1.44, 95% CI=1.01-2.06).

신장이식 환자의 하위집단 입원 위험비에 대해서 분석한 결과 일부에서 통계적으로 유의한 결과가 도출되었다. 일부 통계적 유의성과 연구목적에 부합하는 결과를 나타낸 하위그룹은 대도시에 사는 신장이식 환자, 동반상병지수가 5이상인 집단, 그리고 2012년에 신장이식 수술을 받은 환자 집단이다. 해당 집단에서는 면역억제제 복약순응도가 나빠질수록 입원 위험비가 높아지는 경향을 나타냈고, 통계적으로 대부분이 유의한 결과를 보였다.

결론

약물순응도 향상을 위한 노력이 필요하다. 약물 복용에 대한 의식 개선과 의료진의 역할이 중요하고 이를 위한 제도적 장치 마련이 필요하다. 복약순응도는 임상적인 치료효과뿐 아니라 이후 입원 등의 의료이용과 의료비에도 영향을 미칠 수 있다. 신장이식 환자에서

면역억제제 복용순응도가 낮을수록 높은 복용순응도를 가진 환자 대비하여, 입원할 위험이 증가하였다. 의료이용 및 의료비에도 약물 순응도가 영향을 미칠 수 있음을 인지하고 이식 환자에서뿐만 아니라 인구 집단에서 약물 치료에 있어서 임상적인 효과와 더 나아가 보건의료 전반에 긍정적인 영향을 미칠 수 있도록 더욱 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다.

핵심어: 신장이식, 면역억제제, 약물순응도, PDC, 입원

I. 서론

1. 연구배경 및 필요성

장기이식(solid-organ transplantation)은 말기의 심장, 신장, 간, 및 폐질환을 앓고 있는 환자들에게 생명을 구하는 중요한 치료 방법이다. 국내에서도 신장, 간장, 췌장, 심장, 폐장 등의 장기이식이 시행되고 있다.

신장이식은 다른 장기에 비해 매년 가장 많이 비율을 차지하며, 2019년 한 해 동안 전체 장기이식 4477건 중 신장이식은 2293건이 발생하였다(보건복지부, 2019). 이식 후 3개월 생존율이 98.64%, 11년 후 생존율 89.13%(질병관리본부 장기이식관리센터, 2019)로 높은 치료 효과를 가진다. 신장이식은 신장질환을 가진 환자에서 신대체요법 중 삶의 질을 가장 많이 향상시키는 치료법이다(Niu and Li, 2005). 이식이 말기질환자들의 삶의 질에 상당히 긍정적 영향을 주었지만 이식 실패 또는 재발로 인한 재이식, 이식 장기 공급원과 개인, 보험회사, 사회 부담 비용과 같은 문제들이 논의되고 있다. 또한 면역억제제의 비용 대비 효과와 부작용도 중요한 사안이다.

면역억제제의 치료목표는 장기이식 거부반응을 예방하고 이식된 장기와 환자 생존을 연장시키고, 삶의 질을 향상시키는 것이다. 현재 면역억제요법은 영구적 면역관용상태(tolerance, 즉, 이식된 장기가 자신(self)으로 인식하는 상태)를 만들지 못하고 있다. 특정 환자는 평생 면역억제를 할 필요가 없다는 제한적인 자료가 제시되었지만 이들은 소수이며 보다 확정된 연구가 이루어져야 한다(한국임상약학회,

2013). 따라서 이식 후 거부반응을 예방하거나 치료하기 위하여 면역억제제를 평생 복용하는 것이 필수적이다. 복용순응도가 직접적으로 치료 예후에 영향을 미칠 수 있으므로 이식 후 면역억제제의 높은 복용순응도가 요구된다. 치료 실패 시 재이식, 투석 등으로 인한 입원 및 수술이 필요한 경우가 발생할 수 있다. 반면에 면역억제제의 부작용에 의하여 당뇨, 고혈압 등 여러 가지 합병증이 발생할 수 있으며 면역억제과다에 따른 기회감염이 발생할 수 있다.

약물로부터의 완전한 치료 효과는 환자가 의료공급자의 처방에 맞춰 약물을 복용할 때, 즉 복용 순응할 때에 달성 가능하다(Osterberg and Blaschke, 2005). 낮은 순응도는 질병의 악화뿐만 아니라, 추가적인 의료이용 및 의료비 지출의 증가를 초래할 수 있다(Iuga and McGuire, 2014). WHO는 2003년에 발간한 보고서에서 특정 의학 치료 기술을 향상시키는 것보다 순응도를 높이는 것이 인구 집단 전체의 건강에 더 큰 영향을 줄 수 있으며, 이를 위해 순응도의 결정 요인을 고려한 시스템이 필요하다고 역설한 바 있다(WHO, 2003).

약물 복용이 직접적으로 치료 예후에 영향을 미치는 장기 이식 환자 중 신장이식 환자에서, 면역억제제 복용순응도와 입원과의 관련성을 통하여 약물치료효과 및 복용순응도의 중요성을 평가하고, 복용순응도 향상을 위한 근거 자료를 제시하기 위하여 이 연구를 계획하였다.

2. 연구목적

장기 이식 후 거부반응을 예방하기 위하여 면역억제제 복용은 필수적이다. 이 연구는 대표성을 갖는 표본자료 분석을 통해 신장이식을 받은 환자를 대상으로 면역억제제에 대한 약물순응도를 산출하여 입원과의 관련성을 분석하고자 한다. 구체적인 연구 목표는 다음과 같다.

첫째, 신장이식 환자의 약물 처방 및 복용 이행행태를 분석한다.

둘째, 면역억제제 복용순응도와 입원과의 연관성을 분석한다.

셋째, 복용순응도와 입원과의 관련성을 분석하여 약물치료에서 복용순응도의 중요성을 고찰한다.

II. 이론적 배경

1. 신장이식

신장이식은 회복 불가능한 말기신부전(end stage renal disease, ESRD) 환자에게서 선택할 수 있는 치료방법 중 하나로, 말기부전의 장기를 정상 신기능을 가진 공여자의 신장으로 대체함으로써 정상기능의 신장으로 회복하는 치료방법이다(Port et al., 1993). 다른 치료방법인 혈액투석에 비해 초기 수술비용이 많이 들지만 삶의 질과 장기적 관리비용을 비교하였을 때, 비용효과적이며 장기부전으로 인한 사망위험을 줄여 환자의 생존율을 향상시킬 수 있기 때문에 환자들이 가장 선호한다(Kim et al., 2010). 국내 질병관리본부 산하 장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing, KONOS)의 2018년 장기등 이식 및 인체조직 기증 통계 연보에 따르면 국내 신장이식 건수는 2108건이지만, 이식대기자는 22,620명으로 2017년 대비 11.52% 증가하였다(보건복지부, 2019).

한 번 이식 받은 장기를 최대한 오래 사용하는 것이 중요하다. 신장이식은 고가의 수술비 외에도 면역억제요법의 유지비, 기타 합병증 및 동반질환 관리비 등에 의해 평균 연간 천만 원 이상의 유지비용으로 개인 경제적 부담이 높기 때문에, ESRD로의 재이행으로 투석을 시행하고 이후 재이식을 받게 되면 평균 연간 4천4백만 원 이상의 관리비용이 더 증가하게 된다(Kim et al., 2017). 이식장기의 장기적 생존율에 영향을 미치는 요인들 중 급성 거부반응과 기저 신장질환의 재발이 큰 부분을 차지하며(Legendre et al., 2014), 이를 예방하기

위해 면역억제요법 치료를 시행하고 있다(Denton, 1999).

2. 면역억제제

수술기법의 향상, 나아진 수술 후 관리, 보다 효력이 있는 면역억제제 모두가 장기이식의 성공에 중요한 역할을 해왔다. 면역억제제의 작용기전과 거부반응 기전에 대한 이해를 바탕으로 한 사용이 환자와 이식생존율에 강한 영향을 미친다. 현재 승인된 면역억제제의 수가 현저히 증가했으며, 새로 개발된 보다 선택적이고 독성이 덜한 면역억제제 상당수가 연구 중에 있다(한국임상약학회, 2013).

1983년 cyclosporin, 1993년 tacrolimus, 1997년 mycophenolate mofetil(MMF)의 도입에 따라 신이식 성적이 크게 향상되었고 1990년대 중반을 기점으로 cyclosporine에서 tacrolimus로 주 면역억제제의 변화가 있었다. Kidney Disease Improving Global Outcomes의 신이식 환자 치료지침에서 tacrolimus와 항대사 면역억제제를 포함한 면역억제요법을 일차적으로 권고하였다(Group, 2009). 신장이식 후 면역억제제는 1990년대 전후로 cyclosporin에서 tacrolimus로, azathioprine에서 MMF로 주요 면역억제제가 변화되었다. Cyclosporine 투약군에 비해 tacrolimus 투약군에서 급성 거부반응의 빈도가 적고, 이식신 생존율이 우월하다고 보고되었다(Jurewicz, 2003; Kim et al., 2012). 신장이식을 시행받은 환자 중 최소 10년 이상 추적 관찰이 가능한 환자를 대상으로 유지 면역억제제로 tacrolimus/MMF/steroid 군과 cyclosporin/MMF/steroid 군을 비교한 결과 급성 거부반응의 빈도는 cyclosporin/MMF/steroid 군이 높은 경향을 보였다(김예림 et

al., 2014).

1) Tacrolimus

Tacrolimus(FK506)는 토양균인 *Streptomyces tsukubaensis*로부터 추출해 낸 macrolide로서 cyclosporine과 다른 분자구조를 갖는다. Tacrolimus는 간, 신장, 신장-췌장 혹은 췌장, 심장, 폐 이식수혜자에게 corticosteroids 혹은 mycophenolate, azathioprine, sirolimus, 항체와 병용 투여하는 주요한 면역억제제이다. 또한 표준면역억제요법에 실패하여 급성 또는 만성 거부반응을 경험한 간, 신장, 신장-췌장 혹은 췌장, 심장, 폐 이식수혜자의 구제요법으로도 사용된다. Tacrolimus는 여러 이식 센터에서 cyclosporine보다 선호하는 CNI이다.

Tacrolimus의 활성은 cyclosporine과 유사하지만 주된 효과인 IL-2 생성 저해에 필요한 농도는 cyclosporine보다 10에서 100배 더 적다. Tacrolimus는 또한 IL-3, IL-4와 interferon-gamma, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)를 포함한 다른 cytokine의 생성을 저해한다. B세포 반응에 다양한 효과를 미치며 항염효과도 있다. T 세포에 대한 tacrolimus의 작용은 cyclosporine보다 덜 가역적이다. 비록 다르긴 하지만 cyclosporine처럼 tacrolimus도 세포내 단백질인 FK binding protein 12(FKBP12)에 결합한다. 이 단백질은 calcineurin과 상호 작용하여 cytokine의 유전자 전사를 저해하고 T 세포의 활성을 방해한다(한국임상약학회, 2013).

2) Cyclosporine

Cyclosporine이나 tacrolimus는 대부분의 이식수혜자에게 사용되는 1차 선택약이다. Azathioprine이나 mycophenolate와는 대조적으로, cyclosporine은 비교적 골수독성이 없는 면역억제효과를 가진다. 연구 중인 면역억제제뿐만 아니라 tacrolimus 또는 sirolimus와 같은 약물의 원형으로 간주되어왔다.

Cyclosporine은 토양균(soil fungus)인 *Tolypocladium inflatum* Gams로부터 추출된 11-amino acid undecapeptide metabolite이다. Cyclosporine은 T 세포기능, 특히 helper T cell에 대한 가역적인 저해를 통해 활성화된다. 주된 효과는 IL-2와 interferon-gamma를 포함한 다른 cytokine의 생성을 저해하는 것이다. 이러한 작용은 T 세포 활성화, 감작, 증식의 초기 과정을 저해한다. Cyclosporine은 활성화된 성숙한 세포독성 T 세포(mature cytotoxic T cells)에는 효과가 거의 없다. 그러므로 급성 거부반응에는 효과가 크지 않다. 항원인식과 신호전달이 일어난 후 T 세포의 세포질 내에서 작용한다. Cyclosporine은 cyclophilin이라고 불리는 세포내 단백질(immunophilin)과 결합한다. Cyclophilin에 결합하는 것이 필요하지만 그것만으로 면역억제작용을 보이지는 않는다. Cyclosporine-cyclophilin 복합체가 protein phosphatase인 calcineurin에 결합한다. 이것은 INF를 포함해서 IL-2와 다른 cytokine을 위한 유전자 전사에 관여되는 핵인자(nuclear factor)의 활성을 저해하는 것으로 보인다. 또한 이것으로 cyclosporine은 간접적으로 면역반응에서 다른 세포들, 대식세포, 단핵구, B 세포의 활성을 저해한다(한국임상약학회, 2013).

3) Mycophenolate

Mycophenolate mofetil은 azathioprine과 유사하게 purine 합성을 저해한다는 점에서 항증식성 대사길항제(antiproliferative antimetabolite)로 분류될 수 있으나 보다 선택적이다. Azathioprine과 달리 MMF는 purine 합성의 신생합성경로(de novo pathway)를 저해한다. MMF는 활성형인 mycophenolic acid(MPA)의 morphonoethyl ester 전구약물이다. MPA는 선택적, 비경쟁적 가역적으로 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)로 알려진 효소를 차단하는데 이 효소는 T 림프구와 B 림프구 증식 과정에 관여한다. T와 B 림프구는 DNA와 RNA 합성을 위해 purine nucleotides를 생산하는데 이 효소와 신생합성경로에 의존한다. 따라서 MPA는 T와 B 세포 증식을 저해한다. 또한 MPA는 cytokine 생산에 영향을 준다. 다른 2차적인 효과로 B 림프구의 항체생산 저해, 감소된 부착분자 발현, 감소된 평활근세포 증식과 점증(recruitment), 중성구의 침윤 등이 있다. Mycophenolate mofetil은 정맥 또는 경구 투여 시 빠르게 MPA로 전환되고 잘 흡수된다. MPA는 거의 대부분 간에서 MPA-glucuronide(MPAG)로 대사된 후 장간순환을 거쳐 MPAG로 신장을 통해 배설된다. MPA는 단백결합률이 높으며 신기능 장애 시 유리분획(free fraction)이 증가할 수 있다. MPA의 장용성 제형인 mycophenolate sodium(Myfortic)을 calcineurin inhibitor(CNI)와 corticosteroids와 병용 시 신장이식 거부반응을 예방하는 것으로 FDA 승인을 받았다. 장용정으로 설계한 원래 목적은 MMF에서 흔하게 발생하는 위장관계 부작용을 감소 혹은 예방하기 위함이었으나 MMF와 mycophenolate sodium의 효과 부작용은 거의 동일하며 이 두 제제는 생물학적으로 동등하지 않다. MMF의 1g 용량은 mycophenolate sodium 720mg과 동등하다(한국임상약학회, 2013).

4) Corticosteroids

Prednisolone, methylprednisolone 등 hydrocortisone의 합성 유사체는 이식된 장기의 거부반응을 예방하고 치료하기 위해 사용되는 주요한 corticosteroids이다. Corticosteroids는 체내 세포와 조직에 다양한 영향을 주는데, 항염작용, 특히 면역을 억제하는 특성 때문에 장기이식수혜자에게 사용될 수 있다. 이 영향은 특이적 세포내 glucocorticosteroid 수용체를 통하여 발현된다. Corticosteroids가 이 수용체와 결합하여 특정유전자의 전사뿐 아니라 RNA와 DNA 합성을 저해한다. 유전자 전사의 억제 또는 활성화로 세포기능이 바뀐다. 또한 corticosteroids는 RNA 전사(translation), 단백질 합성, cytokine의 생산과 분비, 단백질과 cytokine 수용체 발현에 영향을 준다(한국임상약학회, 2013).

5) mTOR inhibitors

Mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제는 sirolimus와 everolimus 두 종류이다. 이 면역억제제는 이식 후 종양 발생이 CNI보다 적고 피부에 발생한 카포시 육종을 치료하는 효과가 입증되어, 이식 후 종양이 발생하였을 경우 대체 면역억제제로 각광받고 있다. 부작용은 백혈구감소증, 혈소판감소증, 고지혈증, 수술 상처의 치유 지연, lymphocele, 단백뇨의 증가가 있으며 칼시뉴린 억제제와 병합 투여할 경우 이식신기능을 악화시키므로 칼시뉴린 억제제의 투여량을 감량하거나 중단해야 한다. 복용 시 두 약제의 차이점은 sirolimus는 1일 1회 복용하고 cyclosporine과 4시간 간격을 유지해야 하는 반면, everolimus는 1일 2회 복용하며 cyclosporine과 같이 복용할 수 있다는

점이다. (가톨릭의대 내과학교실 신장내과, 2017).

3. 면역억제제 치료요법

현재 면역억제요법은 이식 전후 시기와 목적에 따라 탈감작요법(desensitization), 유도요법(induction therapy), 유지요법(maintenance therapy) 등으로 구분되어 다양한 약물이 개발되어 사용되고 있다(Kalluri and Hardinger, 2012). 면역억제제 사용은 성공적인 신장이식의 핵심적인 요소이며 이식과 동시에 투여를 시작하고 이식 신장이 기능을 하는 한 평생 복용하는 것이 원칙이다(Denton et al., 1999).

임상현장에서 많이 사용되는 국외 가이드라인인 2009년 세계이식학회(The Transplantation Society, TTS) 및 세계신장학회(International Society of Nephrology, ISN)에서 발간한 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients(KDIGO, 2009)와 2017년 영국신장학회(Renal Association, RA)에서 발간한 Clinical Practice Guideline Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient(Baker et al., 2017), 그리고 2018년 British Columbia 이식학회(BC Transplant Society)에서 발간한 Clinical Guidelines for Kidney Transplantation(BC Transplant Society, 2018) 총 3개 가이드라인을 참고로 대상약제를 선정하였다.

면역억제요법의 주요 목표는 최소한의 부작용으로 거부반응과 감염을 예방하고 장기간 환자 및 이식편 생존율을 확보하는 것이다. 전반적인 급성 거부반응율은 신장이식 후 첫 해에 20% 미만이다. 대부분은 급성 거부반응 치료에 반응한다.

가장 좋은 면역억제요법에 대해 정해진 것은 없으며, 주로 사용되는

수많은 치료법은 프로그램과 이식된 장기의 특성에 따라 다르다. 다양한 치료법의 우월성을 평가하기 위해 많은 연구가 시도되고 있지만, 공여자 선택과 조건, 장기보존과 조달, 장기 허혈(냉온) 시간, 수혜자의 이식 전 조건, 동반질환과 고위험 또는 저위험 요소, 수술과정과 수술 기술, 수술 후 관리와 모니터링, 사후관리 기간의 차이와 같은 다양한 변수가 있어 비교가 어렵다. 또 다른 주요 고려사항은 많은 신약들이 첫 해 동안에는 상당한 효과를 보이지만, 만성 거부반응과 이식편 생존 같은 장기 효과에는 유의한 효과를 보이지 못한다는 것이다(한국임상약학회, 2013).

투여 원리는 크게 세 가지로 구분된다. 첫째, 항원 전달세포(Antigen Presenting Cell, APC)의 활성화 억제이다. 두 번째 원리는 T 림프구의 활성화 억제, 세 번째로 T 림프구의 증식 억제이다. 이를 위하여 스테로이드, CNI, 림프구 증식 억제제를 병합 투여한다.

면역억제제 투여 시, 이식 초기에 급성거부반응의 위험이 높으므로 강력한 면역억제를 한다. 개인별로 면역억제제의 용량이 차이가 나며 총 투여 총량이 부작용 정도를 결정한다. 만성거부반응은 고용량의 면역억제제에 반응하지 않는다. 면역억제제는 임의로 중지하면 거부반응이 발생한다. 과거에는 2제 요법을 실시하였으나 현재 임상에서는 3제 요법 또는 4제 요법을 주로 이용한다. 2제 요법은 스테로이드와 CNI를 투여하며 주로 혈연간 이식에서 흔히 사용하고, Human leukocyte antigen (HLA) matching이 좋은 경우에 사용된다. 3제 복합요법은 스테로이드, CNI의 투여 용량은 2제 요법(dual therapy)과 동일하며, mycophenolate를 같이 투여한다. 2제 요법에 비하여 급성거부반응을 감소시킬 수 있는 이점이 있다. Tacrolimus와 mycophenolate를 1차 약물로 사용한다.

다양한 면역억제제가 개발되어 급성거부반응이 감소하여 단기 생존율은 향상되었지만, 장기적인 면역억제제 복용 부작용은 여전히

존재한다. 면역억제제의 신독성(특히 cyclosporine과 FK506과 같은 CNI)이 그 한 가지 원인이다. 또한 스테로이드 복용에 의한 발생하는 고혈압, 당뇨 등의 합병증도 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 따라서 최근의 면역억제요법의 경향은 CNI의 감량 또는 투여 중지(calcineurin inhibitor sparing or withdrawal regime)와 스테로이드 조기 중단(early steroid withdrawal)을 하는 방향으로 발전하고 있다(가톨릭의대 내과학교실 신장내과, 2017).

4. 거부반응 예방 및 치료

지난 수십 년 동안 급성 거부반응의 감소와 향상된 이식편 생존율에 있어서 많은 발전이 있었지만, 신장이식에서 급성 거부반응과 만성 거부반응의 형태는 이식실패의 주된 원인이 되어왔다. Cyclosporin이나 tacrolimus와 같은 calcineurin inhibitor와 mycophenolate mofetil의 사용으로 급성거부반응의 빈도가 현저히 감소하고 이식신의 생존율이 증가했지만 아직도 급성거부반응은 이식신 손실의 주요 원인이며 만성거부반응으로 이행하는 중요한 인자로 알려져 있다.

1) 급성 거부반응의 진단과 치료

가. 급성거부반응의 분류

과거에는 신장이식 후 급성거부반응 발생 시기에 따라 초급성(이식 후 수 분 또는 수 시간), 가속성(이식 후 5~7일 이내), 초기 급성(이식 후 1~12주), 후기 급성(이식 후 12주 이후) 거부반응으로 구분하였다. 그러나 최근에는 거부반응의 발생기전과 조직검사 소견에 따라 구분한

Banff classification을 널리 사용하고 있다. 2003년부터는 급성항체매개성 거부반응과 급성세포성매개성 거부반응으로 분류하고 있다.

나. 급성거부반응의 임상소견 및 진단

임상적 증상으로는 발열, 오한, 발한, 이식신의 팽만 및 압통, 소변량 감소, 체중 증가 등이 있으며, 혈청 크레아티닌(Serum creatinine)의 상승을 동반한다. 그러나 최근에는 새로운 면역억제제의 사용으로 인해 고전적인 급성거부반응의 임상증상이 뚜렷하지 않으면서 단지 혈청 크레아티닌만이 증가하는 경우가 대부분이다. 이중 확진은 조직 생검을 통하여 할 수 있다.

다. 급성거부반응의 치료

급성거부반응의 치료원칙은 신속하고 정확한 진단과 즉각적인 항거부반응요법의 시행이다. 거부반응이 임상적으로 의심되면 스테로이드 충격요법을 시행하면서 신장조직검사를 즉각적으로 시행하게 된다. 이후 조직검사 소견에 따라 급성체액성 거부반응 혹은 급성세포성 거부반응의 유무를 확인하고 이에 합당한 치료를 시행한다.

• 급성세포성 거부반응의 치료

-스테로이드 충격 요법 (Steroid Pulse Therapy)

ABMR을 제외한 대부분의 이식 거부반응 치료, 특히 첫 거부반응 시에는 스테로이드 충격 요법을 시행한다. 70~90%의 급성거부반응이

스테로이드 충격 요법에 의해 호전되나 10~20%는 반응하지 않는다(Steroid-resistant acute rejection). 이러한 경우 Anti-thymocyte globulin(ATG)와 같은 항체를 이용하여 치료한다.

-구조요법 (Rescue regimen)

스테로이드 치료에 저항하는 급성거부반응의 구조요법으로 현재 사용되고 있는 약제로는 FK506과 MMF가 대표적이다. 만일 1차 면역억제제로 FK506을 사용한 경우는 cyclosporin으로 약제를 대체하는 방법도 보고되어 있다.

2) 만성거부반응의 진단과 치료

최근 면역억제제의 개발로 인하여 이식장기의 1년 생존율은 현저히 향상되었지만 장기적인 생존율의 향상은 뚜렷하지 않다. 그 원인은 다양하고 만성거부반응으로 추정되었으나 최근 공여자 특이항체(donor-specific antibody, DSA)의 측정이 가능하게 되고 항체에 의한 거부반응의 진단기준이 마련됨에 따라 항체매개성 만성거부반응(Chronic antibody-mediated rejection, Chronic AMR)이 장기생존율을 감소시키는 가장 중요한 원인으로 알려지게 되었다.

가. 신장이식 1년 경과 후 이식신기능 소실의 주된 원인

신장이식 1년 경과 후 이식신기능 소실의 주된 원인은 환자 사망과 만성 거부반응(chronic rejection)이다. 환자 사망의 주된 원인은 심혈관계 합병증, 감염 및 종양이다. 사망 이외의 이식신기능 소실의 가장 주된 원인은 chronic AMR으로 이식신 소실의 30~40%를 차지한다.

공여자 특이 항체(DSA)는 보고자마다 차이가 있으나 이식 후 5년이 경과하면 약 20%에서 발생한다고 알려져 있다.

나. 만성거부반응의 임상소견 및 진단

신장이식을 한 지 1년 이상 지난 후 고혈압, 점진적인 이식신의 기능 저하, 단백뇨와 같은 임상 양상을 보이는 경우 chronic AMR을 의심해야 한다.

5. 복약순응도 정의 및 결정요인

1) 복약순응도 정의 및 측정 방법

의약품 복약 순응은 의약품 복약 순응은 의사의 처방이나 충고에 대해 환자의 행동이 일치하는 것으로, 의약품 복약 순응은 의약품의 지속적인 사용(persistence)과 복약방법 준수(compliance)로 나눌 수 있다. 의약품의 지속적인 사용은 의사의 처방전을 환자가 조제하여 의약품을 계속 복용하는 것으로, 환자가 임의대로 처방전을 조제하지 않거나, 조제한 의약품을 복용하지 않을 경우(medication discontinuation) 복약 불순응에 해당된다. 복약방법 준수는 의사의 지시한 용량과 용법대로 의약품을 복용하는 것이다(Cramer et al., 2008). 복약순응도는 처방된 간격과 투약계획의 용량에 따른 환자의 행동 범위로도 정의될 수 있다. 순응도는 시간의 간격을 넘어 측정되고 비율로서 기록된다(안정훈 et al., 2011). WHO에서는 복약순응도를 환자가 동의한 의료공급자의 제안과 환자의 행동이 일치하는 정도로 정의하였다(WHO, 2003). 복약순응도는 환자의 질병 예후에 많은 영향을 미치는 주요한 요소 중 하나로 여

겨지며, 복약불이행 시 개인적인 질병 악화뿐 아니라 의료비용 등 경제적 부담을 함께 증가시킬 수 있다고 보고되고 있다(Sokol et al., 2005).

복약순응도를 측정할 때 직접 측정하기 위해서는 복용하는 모습을 직접 관찰하거나 혈중 약물 농도 또는 대사체 농도를 측정하는 방법 등이 있으나 현실적으로 측정 비용과 시간 소모가 클 수 있다. 간접적으로 측정하는 방법으로는 환자가 치료 받는 환경에서 측정하는 경우와 2차 자료를 이용하는 경우로 나눌 수 있다. 환자의 약물 복용 기억을 이용한 자가 보고 및 설문, 알약 수 계수법 등이 있다(김혜림, 2016). 2차 자료를 이용하는 경우 약물소지비율인 MPR(Medication Possession Ratio)을 사용할 수 있는데, 최초 처방부터 마지막 처방까지의 기간 동안 치료약물 투약일수의 비중으로 산출하는 방식이다. PDC(Proportion of Days Covered)는 MPR보다 최근에 개발된 복약순응도 측정 방법이다(Nau, 2012). PDC는 연구기간 중의 총 투약일수를 연구 참여 일수로 나누어 산출하는 방식으로 각 환자들의 PDC 값을 산출하여 평균을 구하면 전체 환자의 순응도를 구할 수 있다(Benner et al., 2002).

2) 복약순응도 결정요인

보건복지포럼에서 밝힌 의약품 복약순응에 영향을 미치는 요인 첫 번째로 환자요인이 있다. 환자의 나이, 성별, 사회경제적 위치, 질병에 대한 지식 및 신념, 치료결과에 대한 기대 등이 의약품 복약순응에 영향을 미친다. 의약품 및 처방 요인으로 의약품 복용횟수, 복용하는 약의 개수, 복용방법, 복용기간, 부작용 발생 등이 의약품 복약 순응에 영향을 준다. 의약품을 복용하는 방법이 복잡하고 환자가 복용하는 약의 개수가 많은 경우 그렇지 않은 경우보다 의약품 복약순응이 낮아진

다. 질병요인으로 질병의 중증도, 치료기간, 정신질환 유무 등이 있다. 의약품이 장기간 복용하게 되는 질환인지에 따라서도 복약순응도는 달라진다. 의약품이 처방된 질병이 의약품으로 인해 충분히 치료될 수 있거나 의약품 불순응으로 중대한 합병증이 발생할 수 있을 경우 의약품 복약순응이 높아진다. 의료진 및 약사요인으로 의사와 환자와의 관계, 복약지도 여부가 영향을 준다. 의사와 환자와의 관계가 양호할수록, 의사에 대한 만족도가 높을수록, 의약품 복약순응이 높은 것으로 알려져 있다. 보건의료체계와 관련하여 의약품에 대한 건강보험의 급여 여부, 의약품 비용에 대한 비용분담(cost-sharing), 의약품 가격 등이 영향을 미친다(박은자, 2011).

국외 연구 중 스타틴 치료에서 약물이행에 관한 연구에서는 인구학적 변수로 성별, 연령, 결혼유무, 국적, 거주지역 등을 요인으로 선정하였고, 사회경제적 지위로 poverty index, 정기적 재정지원 대상자 여부, 연구가 진행된 이스라엘 국가의 거주기간을 평가하였다. 그리고 동반질환 지표인 Charlson Comorbidity Index를 복약순응도 결정 요인으로 보았다(Chodick et al., 2008).

6. 복약순응도에 대한 선행연구

복약순응도와 치료 효과의 관련성을 연구한 사례에 비해 약물순응과 의료비, 의료이용에 대한 관련성에 대한 연구는 비교적 최근에 이루어지고 있다. 복약순응도와 의료비 관련성에 대해 고찰한 문헌에서는 연구 설계, 복약순응도 측정 방법, 의료비용에 대한 정의, 진단명, 추적연구기간 등이 다르므로 연구들 간의 결과를 비교하기 어렵다고 언급하였다(Iuga and McGuire, 2014).

국내 연구 결과 중 건강보험공단 표본코호트 DB를 이용한 당뇨병 환

자의 복약순응이 입원위험 및 의료비 지출에 미치는 영향에 대한 연구에서, 복약불순응에 영향을 미치는 요인으로 여성에 비해 남성이, 고령에 비해 청장년층이 복약불순응 할 위험이 높다는 결과를 보였다. 당뇨병 치료제에 순응하는 경우가 불순응하는 경우에 비해 합병증 발생, 입원 위험, 사망 위험이 모두 유의하게 낮았다. 복약순응하는 경우 복약불순응에 비하여 외래비용과 약국비용이 높게 발생하지만 입원비용이 감소하여 그 효과가 상쇄되었고 전체 의료비는 10.3% 높았다. 이는 약국비용이 높은 비중을 차지하기 때문이다(김혜림, 2015). 한국의료패널을 활용하여 고혈압 환자의 복약순응도가 의료이용 및 의료비 지출에 미치는 영향을 분석한 연구에서는, 복약순응군이 불순응군에 비해 응급실 이용은 적고, 외래 진료비와 총 진료비는 더 많이 지불한다는 결과를 보여주었다(김성욱 and 장선미, 2013).

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 복약순응 여부에 따른 입원 및 사망 발생, 의료비 지출에 대해 분석한 연구에서는 복약순응도를 MPR로 측정하였고 80% 이상인 경우를 복약순응군으로 설정하였다. 복약불순응하는 경우 복약순응 하는 경우에 비해 입원위험이 1.26배 높았고 의료비 지출도 유의하게 높은 결과를 보였다(Hong and Kang, 2011). MPR 80%를 기준으로 고혈압과 당뇨병 진단받은 환자에서 합병증 발생과 의료비 지출을 비교한 결과, 고혈압과 당뇨병 모두 복약순응도의 수준이 낮을수록 입원비용이 감소하였으나 의약품비용은 증가하여 전체적인 의료비용이 증가하였다(박찬미 et al., 2010).

III. 연구방법

1. 연구모형

이 연구는 신장이식을 진단받은 환자에 있어서 면역억제제의 처방 및 환자의 복용행태가 입원과 어떤 상관관계를 가지는지 분석하는 것을 목적으로 하였다.

대상자 선정에 있어 2009년부터 2012년까지 새롭게 신장이식을 진단받은 자를 대상으로 하여 2013년까지의 이식 예후 악화 예방을 위한 면역억제제의 복용행태(약물순응도)를 분석하고, 그에 따라 입원이 얼마나 발생하거나 혹은 예방되는가를 분석했다.

약물순응도(Proportion of Days Covered, PDC)는 다음과 같이 계산하며 처방일수를 집계하여 수진자 별로 산출하였다. 1년을 4분기(90일 마다)로 나누어 5년(2009~2013년)간 20개 구간의 약물순응도를 구하여 분석하였다. 분기별로 신장이식을 새롭게 진단받아 투약을 시작한 일수를 구하고, 입원이 발생하는 경우의 위험비(Hazard Ratio, HR)를 산출하였다.

$$\text{약물순응도(PDC)} = \frac{\text{분기별 면역억제제를 처방한 일수의 합}}{\text{신장이식 후 면역억제제를 처방받은 날부터 당해 분기별 말일까지의 일수의 합}}$$

약물순응도 산출을 위한 대상약품은 분석기간 동안 면역억제제로 처방된 8가지 성분(Tacrolimus, cyclosporine, mycophenolate mofetil, mycophenolate sodium, everolimus, sirolimus, prednisolone, methylprednisolone)을 대상으로 하였으며, 분석기간 동안 처방 받은 약물의 처방 일수를 분기별로 산출하여 분석하였다. 처방된 약제 종류, 투약 기간, 그리고 투여행태 중 약물순응도에 대한 분석을 시행했다. 약물순응도 값에 따라 양호(>90%), 보통(50-90%), 나쁨(<50%) 3개 군으로 분류하여 각 복용행태별 입원 위험비를 산출 및 비교하였다.

2. 연구대상자 선정

2009년(면역억제제 급여 처방 시점) 기준 국민건강보험공단 표본코호트에서 신장이식을 받은 환자를 대상으로 선정하였고, 그 이전에 신장이식을 받은 환자는 제외하였다. 신장이식을 받은 자는 진료 Database의 상병 기준에 해당하는 국제표준질병사인분류 (Korean standard classification of disease, KCD)에 의거하여 신장이식 코드인 Z94.0을 포함하는 경우로 정의하였다. 연구자료의 정제를 위해 2002년부터 2008년, 그리고 2013년에 신장이식을 받은 경우는 대상자에서 제외하였다.

2009년부터 2012년까지 신장이식을 받은 후 면역억제제를 최소 한번 이상 처방 받은 자를 복용대상으로 정의하였다. 환자의 관찰 기간은 신장이식을 받은 시점부터 표본코호트 내 관측이 멈추는 시점까지였으며(2013년), 입원이 발생하는 경우는 관찰을 종료하였다.

2009년부터 5년간 추적관찰을 하여 모든 입원에 대해 자료를 수집하였다. 각 환자의 관찰기간은 신장이식을 받은 시점부터이다(그림 1).

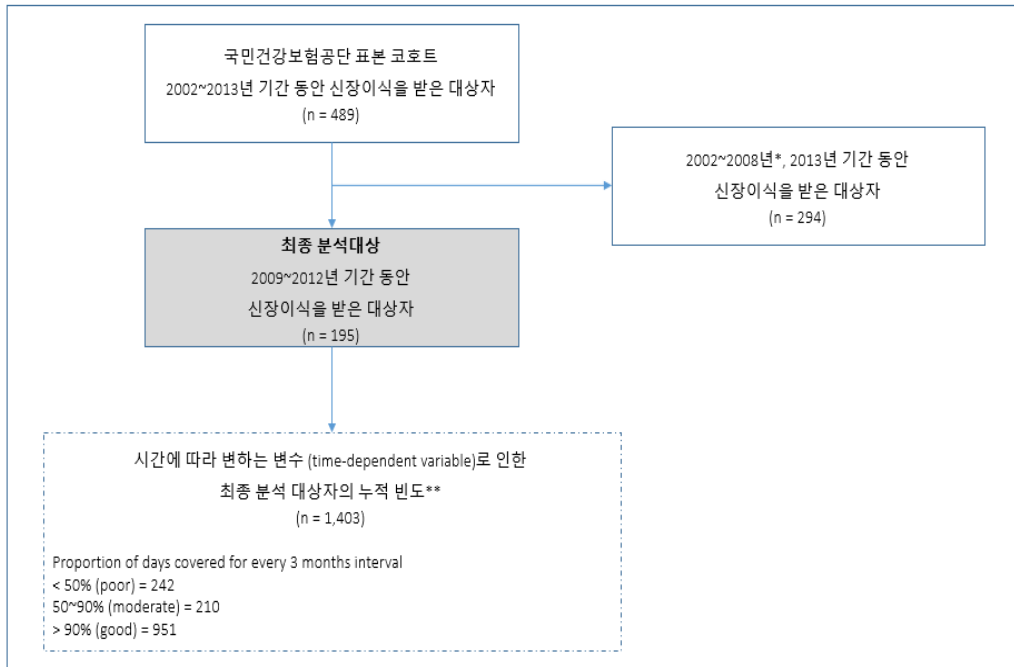


그림1. 분석대상 추출

* 면역억제제 비급여 처방 기간 (국민건강보험공단 표본 코호트 관측 부재)

**신장이식 시점부터 기간을 90일 단위로 나누어 각 기간마다 면역억제제 처방일수를 계산하여 약물순응도를 구하였으며, 입원 시 관찰을 종료하였다. 누적빈도의 경우 각 90일이 n=1이며, 195명의 신장이식 환자의 총 누적 n은 1,403이고 평균관찰기간은 648일이다.

3. 연구자료 및 조사기간

이 연구에서 사용한 국민건강보험공단 표본 코호트 DB는 2011년에 구축된 ‘국민건강정보 DB’를 기반으로 하고 있다. 국민건강정보 DB는 2002년부터 2010년까지 건강보험 및 의료급여권자 전체에 대한 진료명세서와 진료내역, 상병내역, 처방정내역 등을 포함하고 있으며, 청구일 중심으로 수집되었던 원자료를 진료개시일 중심으로 변환한 것이다. 표본 코호트 DB는 이 국민건강정보 DB를 기반으로 2002년 자격 및 진료 자료를 대상으로 모집단을 대표하는 1표본을 추출한 뒤, 이들에 관한 2010년까지의 정보를 코호트 형태로 구축하고, 추후 이들에 관한 2013년까지의 정보를 추가하여 구축한 자료이다(Lee et al., 2017).

2002년 자격 모집단 사전분석 결과 46,605,433명이 최종 표본추출 대상 모집단으로 선정되었고, 성별·연령·소득분위에 따른 비례배분에 의한 층화 무작위 추출법을 적용하여 최종적으로 결정된 표본의 크기는 1,025,340명으로 모집단 인원수 대비 2.2%에 해당된다. 2002년 자격 대상자들로부터 추출된 표본은 시간이 흐름에 따라 사망, 추적 실패 등 자료절단(censoring)으로 인해 코호트의 크기가 자연 감소하는 반면, 매년 각 연도의 모집단 신생아들을 대표하는 표본들이 새로 추가되는 역동적 코호트 DB의 형태로 구축되었다.

표본코호트 DB는 12개년(2002~2013년) 자격 DB로부터 추출된 표본에 진료 DB, 건강검진 DB, 요양기관 DB를 주민등록번호를 기준으로 연동한 자료이며 개인 식별이 불가능한 연구용 데이터 베이스이다.

- 1) **자격 DB** : 성, 연령, 거주지, 건강보장 유형 등의 자격정보와
사회경제적 정보, 사망정보 등 13개 항목과 통계청
사망원인(중분류, 소분류 자료)
- 2) **진료 DB** : 명세서 공통, 진료, 상병, 처방 관련 자료
- 3) **건강검진 DB** : 건강검진 주요 결과 및 문진에 의한 생활습관 및
행태관련 자료
- 4) **요양기관 DB** : 요양기관의 종별, 설립구분별, 지역(시도)별 현황 및
시설, 장비, 인력관련 자료

4. 변수의 선정

1) 독립변수

독립변수로는 환자의 특성으로 성, 연령, 거주지역, 소득구간, 건강보험 가입자 구분, 신장이식 전 혈액투석을 받은 기간, Charlson 동반질환지표(Charlson comorbidity index, CCI)이다.

2) 흥미변수

흥미변수는 신장이식 이후 예후 악화를 예방하기 위해 처방된 면역억제제의 복용순응도인 PDC(Proportion of Days Covered)이다.

3) 종속변수

종속변수는 신장이식 환자의 입원이며 건강보험공단 표본 코호트 DB 진료내역 중 입원 항(clause)에 포함되는 모든 입원을 분석하였다. 또한, 신장이식 환자의 입원을 1)kidney related illness, 2)various infection or inflammation, 3)other complications or chronic illness로 분류하여 추가 분석하였다. 환자별 특성에 따른 하위그룹별 입원 위험비 분석을 시행하였다.

5. 분석방법

이 연구는 신장이식을 받은 환자에서 예후 악화 예방을 위해 처방된 면역억제제의 복용순응도와 입원과의 관련성을 연구하기 위하여 신장이식 이전부터 면역억제제를 복용 중이었거나 2009년(면역억제제 급여 시점) 이전 신장이식을 받은 환자와 2013년에 이식을 받은 환자는 제외하였다.

카이제곱 검정을 통해 인구학적 특성의 분포와 분율을 각 범주화 된 그룹마다 측정하였으며 면역억제제를 처방받아 복용하는 행태에 따라 입원 및 상병명별 입원이 발생하는 관련성에 대하여 Time-dependent Cox proportional hazards model을 시행하였다.

5년(2009~2013년)의 연구 기간을 90일(3개월) 단위로 나누어 각 기간 마다 면역억제제 처방일수를 계산하여 복용순응도(PDC)를 구하여 분석하였다. 약물순응도 산출은 구간별 면역억제제를 처방 받은 일수를 구간별 총 일수로 나눈 값을 백분율로 하여 계산하였다.

복약순응도에 따라, 입원 발생까지의 시간을 대상으로 입원율을 추정하기 위해 Kaplan-Meier curve analysis를 시행하였다. 모든 statistical analysis는 SAS software, version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)를 사용하였다.

IV. 연구결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

연구대상자로 선정된 대상자의 일반적 특성은 <표1>과 같다. 2009년부터 2012년까지 4년동안 첫 번째 신장이식수술을 시행하고 면역억제제 복용을 시작한 환자수는 전체 195명이다.

195명의 환자의 약물순응도를 전체 관측일수를 처방일수로 나누었을 때 면역억제제 복용순응도가 90% 이상인 사람은 119명으로 61%이었고, 이 중 44명이 입원하였다. 복용순응도가 50% 이상 90% 미만의 그룹은 29.7%로 58명의 사람 중 57명이 입원하였고, 50% 미만의 복용순응도를 가지는 환자는 18명(18%)으로 이 중 94.4%인 17명이 입원하였다.

관찰 기간동안 개개인의 환자가 가장 복용을 많이 했던 약제로 구분하였을 때, Tacrolimus 단독 복용이 13명(6.7%)이고 이 중 9명(69.2%)이 입원을 경험하였다. Tacrolimus를 포함한 병용약물이 있는 경우가 43명(22.1%)이고 이 중 19명(44.2%)가 입원을 경험하였다. Cyclosporine 단독 복용이 13명(6.7%)이고 이 중 6명(46.2%)이 입원을 경험하였고 cyclosporine를 포함한 병용약물에 해당하는 환자가 33명(16.9%)이고 이 중 22명(66.7%)가 입원을 경험하였다. Tacrolimus와 cyclosporine을 복용하지 않고 그 외의 약물 mycophenolate, everolimus, sirolimus, prednisolone, methylprednisolone을 관찰기간 동안 가장 많이 복용한 환자는 93명으로 47.7%를 차지하였고 이 중 62명인 66.7%가 입원을 경험하였다.

복용행태를 통해 입원비를 분석하기 위하여 관찰 기간을 90일씩 나누어 PDC를 계산하였다. 신장이식 시점부터 기간을 90일 단위로

나누어 각 기간마다 면역억제제 처방일수를 계산하여 약물순응도를 구하였으며, 입원 시 관찰을 종료하였다. 누적빈도의 경우 각 90일이 n=1이며, 195명의 신장이식 환자의 총 누적 n은 1,403이고 평균관찰기간은 648일이다.

분석을 위한 연구기간 1403단위 중 67.8%에서 90%이상의 복약순응도를 나타냈고 15%가 50에서 90%의 복약순응도, 그리고 17.2%에서 50% 이하의 복약순응도를 보였다. 1403단위 연구기간 중 12.1%에서 tacrolimus 단독 복용을 하였고 30.2%가 tacrolimus를 포함한 병용약물을 복용하였으며 8.6%가 cyclosporine 단독 복용, 27.1%에서 cyclosporine을 포함한 병용약물을 복용하였고 tacrolimus와 cyclosporine을 포함하지 않은 면역억제제를 복용한 경우가 22%를 차지하였다. 병용한 면역억제제의 종류는 mycophenolate mofetil, mycophenolate sodium, everolimus, sirolimus, prednisolone, methyprednisolone이다.

신장 이식 전 혈액 투석 기간이 1년 미만인 경우 71명(36.4%)의 사람 중 34명(47.9%)가 입원하였고, 투석 기간이 1년 이상 5년 미만의 환자 78명(40%) 중 55명(70.5%)이 입원하였다. 5년 이상 혈액투석을 받은 환자 46명(23.6%) 중 29명(63%)이 입원하였다.

인구학적 특성을 살펴보면 남성이 117명으로 60%, 여성이 78명으로 40%를 차지하였으며 남성의 경우 73명(62.4%)가 입원하였고 여성의 경우 45명(57.7%)이 입원하였다. 남성에서 입원을 경험한 비율이 높았다.

나이대별로 45세 미만은 65명으로 33.3%, 45이상 65세 미만은 93명으로 47.7%, 65세 이상은 37명으로 19.0%를 차지하였다. 입원을 경험한 비율은 위의 순서대로 50.8%, 63.4%, 70.3%를 차지하였으며 65세 이상에서 높은 비율을 차지하였다.

직장가입자는 111명으로 56.9%로 가장 많았고, 지역가입자는 71명(36.4%), 의료급여 혜택을 받은 사람은 13명으로 6.7%를 차지하였다.

신장이식 환자 중 대도시(urban)에 거주하는 환자는 128명으로 65.6%였고 이 중 77명(60.2%)이 입원하였다. 그 외 대도시가 아닌 지역에 거주하는 환자는 67명(34.4%)으로 이 중 41명(61.2%)이 입원하여 두 그룹간 입원 분율에 유의한 차이는 없었다($p=0.92$).

자료원의 소득분위를 기준으로 소득을 10분위로 나누었을 때 0~3분위인 낮은 소득수준의 환자는 57명(29.2%), 4~6분위인 중간 소득수준은 59명(30.3%), 7~10분위의 높은 소득수준에 해당하는 환자는 79명(40.5%)이었다. 순서대로 이 중 33명(57.9%), 35명(59.3%), 50명(63.3%)이 입원한 이력이 있다.

Charlson 동반질환지표인 CCI(Charlson comorbidity index)가 0~2인 환자는 82명(42.1%)이었고 이 중 55명인 67.1%가 입원을 경험하였다. CCI가 3~4에 해당하는 환자는 58명(29.7%)으로 33명인 56.9%가 입원을 경험하였고, 5이상인 경우는 55명(28.2%)이었으며 30명인 54.5%가 입원을 경험하였다.

신장이식을 받은 시기에 따라 2009년에 수술한 사람은 79명(40.5%), 2010년에 26명(13.3%), 2011년 33명(16.9%), 2012년 57명(29.2%)이다. 2009년에 수술 받은 환자 중 입원을 경험한 환자는 57명으로 72.2%를 차지하였고, 2010년 이식 환자 중 21명(80.8%)이 입원을 경험하였다. 2011년 이식 환자 중 24명(72.7%), 2012년 이식 환자 중 16명(28.1%)이 입원을 경험하였다.

표 1. 신장이식 환자의 일반적 특성 (2009-2013)

	신이식 환자				<i>P-value</i>
	TOTAL		Hospital Admission		
	N	%	N	%	
Total	195	100.0	118	60.5	
Overall*					
Proportion of days covered					<.0001
< 50% (poor)	18	9.2	17	94.4	
50-90% (moderate)	58	29.7	57	98.3	
> 90% (good)	119	61.0	44	37.0	
Types of immunosuppressive drugs					<.0001
Tacrolimus	13	6.7	9	69.2	
Tacrolimus + α^a	43	22.1	19	44.2	
Cyclosporine	13	6.7	6	46.2	
Cyclosporine + α^a	33	16.9	22	66.7	

Neither tacrolimus nor cyclosporine, but α^a	93	47.7	62	66.7	
Cumulative (n=1,403)**					
Proportion of days covered (90 days interval)					
< 50% (poor)	242	17.2	-	-	
50-90% (moderate)	210	15.0	-	-	
> 90% (good)	951	67.8	-	-	
Types of immunosuppressive drugs					
Tacrolimus	170	12.1	-	-	
Tacrolimus + α^a	424	30.2	-	-	
Cyclosporine	120	8.6	-	-	
Cyclosporine + α^a	380	27.1	-	-	
Neither tacrolimus nor cyclosporine, but α^a	309	22	-	-	
Patients characteristics					
Duration of hemodialysis (year)					
0-1	71	36.4	34	47.9	0.0210
1-5	78	40.0	55	70.5	

>5	46	23.6	29	63.0	
Sex					0.5732
Male	117	60.0	73	62.4	
Female	18	40.0	45	57.7	
Age					0.0763
< 45	65	33.3	33	50.8	
45~65	93	47.7	59	63.4	
> 65	37	19.0	26	70.3	
Coverage type					0.1359
NHI, employed	111	56.9	70	63.1	
NHI, self-employed	71	36.4	43	60.6	
Medical aid	13	6.7	5	38.5	
Region					0.9182
Urban	128	65.6	77	60.2	
Rural	67	34.4	41	61.2	
Income level					0.7151
Low	57	29.2	33	57.9	

Mid	59	30.3	35	59.3	
High	79	40.5	50	63.3	
CCI ^b					0.2690
0~2	82	42.1	55	67.1	
3~4	58	29.7	33	56.9	
≥ 5	55	28.2	30	54.5	
Year of surgery					<.0001
2009	79	40.5	57	72.2	
2010	26	13.3	21	80.8	
2011	33	16.9	24	72.7	
2012	57	29.2	16	28.1	

* 전체 관측 기간의 약물순응도 = 관측일수 / 처방일수, 관측일수 = 신장이식 시점부터 시작, 입원 발생 시 관측 종료

**신장이식 시점부터 기간을 90일 단위로 나누어 각 기간마다 면역억제제 처방일수를 계산한 약물순응도

^aMycophenolate Mofetil, Mycophenolate Sodium, Everolimus, Sirolimus, Prednisolone, or Methylprednisolone

^bCharlson Comorbidity Index, 동반상병지수

2. 신장이식 환자에서 면역억제제 복용순응도에 따른 입원율

입원 발생까지의 시간을 대상으로 복용순응도에 따른 입원율을 추정하는 Kaplan-Meier curve analysis를 시행하였을 때, 그림2에서처럼 복용순응도가 양호한 그룹(PDC>90%, PDC3)에서 입원하지 않을 확률이 높았으며, PDC가 감소할수록 보통 그룹(50-90%, PDC2)과 나쁜 그룹(PDC<50%, PDC1)에서 입원확률이 높아졌다.

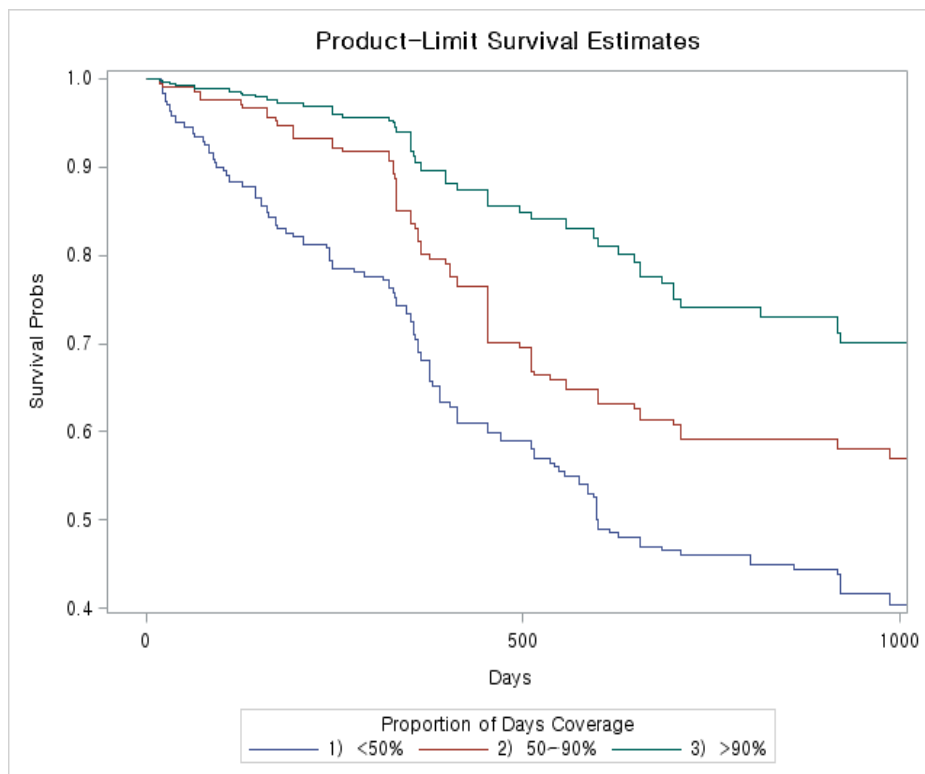


그림 2. 신장이식을 받은 환자의 면역억제제 약물순응도별 입원율

3. 신장이식 환자에서의 입원 위험비

복약순응도가 양호한 그룹(PDC>90%)에 비해 복약순응도가 보통인 그룹(PDC 50-90%)과 약물순응도가 나쁜 그룹(PDC<50%) 모두에서 입원할 위험이 증가하였다. 양호그룹 대비 나쁨그룹에서는 통계적으로 유의한 결과를 보였으나 양호그룹 대비 보통그룹에서는 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. 전체원인 입원 위험비를 살펴보면 양호그룹(PDC>90%)에 비해 보통그룹(50-90%)은 입원할 위험이 1.27배 높았고(HR=1.27, 95% CI=0.98-1.65), 나쁨그룹(PDC<50%)은 양호그룹(PDC>90%)에 비해 입원 위험비가 1.47배 높았다(HR=1.47, 95% CI 1.15-1.88). PDC가 낮을수록 입원할 위험이 높아졌다.

전체 입원건에 대하여 환자가 입원했을 시 청구된 주상병명에 따라 입원과의 연관성을 살펴보면 Kidney related illness로 입원한 경우, 양호그룹(PDC>90%)에 비해 보통그룹(50-90%)에서 입원할 위험이 1.15배 높았고 (HR=1.15, 95% CI=0.62-2.13) 신뢰구간 1을 포함하므로 통계적으로 유의하지는 않았다. 해당 상병명에서 양호그룹(PDC>90%)에 비해 나쁨그룹(PDC<50%)에서 입원할 위험이 1.83배 높았고(HR=1.83, 95% CI=1.06-3.14) 통계적으로 유의하였다.

입원 시 주상병명이 Various infection or inflammation인 경우, 양호그룹(PDC>90%)에 비해 보통그룹(50-90%)에서 입원할 위험이 1.10배 높았고 (HR=1.10, 95% CI=0.70-1.72) 통계적으로 유의하지는 않았다. 해당 상병명에서 양호그룹(PDC>90%)에 비해 나쁨그룹(PDC<50%)에서 입원할 위험이 0.69배 높았고(HR=0.69, 95% CI=0.32-1.52) 통계적으로 유의하지 않았다.

입원 시 주상병명이 Other complications or chronic illness인 경우, 양호그룹(PDC>90%)에 비해 보통그룹(50-90%)에서 입원할 위험이

1.12배 높았고 (HR=1.12, 95% CI=0.76-1.65) 신뢰구간 1을 포함하므로 통계적으로 유의하지는 않았다. 해당 상병명에서 양호그룹(PDC>90%)에 비해 나쁨그룹(PDC<50%)에서 입원할 위험이 1.44배 높았고(HR=1.44, 95% CI=1.01-2.05) 통계적으로 유의하였다. 복약순응도가 낮은 그룹일수록 순응도가 양호한 그룹에 비하여 입원할 위험이 높은 경향을 보였지만, 양호그룹 대비 나쁨그룹에서만 통계적으로 유의한 결과를 보였다.

즉, 면역억제제 복약순응도가 높은 양호그룹(PDC>90%)에 비해 복약순응도가 낮은 두 그룹에서 입원할 위험이 높았으나 양호그룹 대비 나쁨그룹에서만 통계적으로 유의하였다. 입원 시 주상병명으로 구분하였을 때, 감염 관련하여 입원한 경우 양호그룹(PDC>90%)에 비해 보통그룹(50-90%)에서 입원할 위험이 낮았지만, 그 외의 경우에는 복약순응도가 낮을수록 양호그룹(PDC>90%)에 비해 입원할 위험이 높아졌다. 신장관련 입원과 다른 합병증 관련 입원 시 양호그룹(PDC>90%)에 비해 나쁨그룹(PDC<50%)에서 입원할 위험이 각각 1.83배, 1.44배 높다는 통계적 의미를 가진 결과 외에는 신뢰구간 1을 포함하여 통계적으로 유의한 결과를 얻지 못하였다.

복용한 면역억제제 조합에 따른 그룹별 입원 위험비를 살펴보면 Tacrolimus 단독 복용 대비하여 복용성분별로 나누어 입원 위험비를 관찰하였을 때 tacrolimus를 포함한 약물요법 시 입원 위험비가 0.81이었고 이는 통계적으로 유의하지 않았다(HR=0.81, 95% CI 0.61-1.09). Tacrolimus 단독 복용 대비 cyclosporine 단독 복용 시 입원 위험이 1.33배 높았으며 통계적으로 유의하지 않았다(HR=1.33, 95% CI 0.88-2.01). Tacrolimus 단독 복용 대비하여 cyclosporine을 포함한 면역억제제 복용 시 입원 위험이 1.65배 높았으며 tacrolimus와 cyclosporine을 포함하지 않은 면역억제제를 복용 시 입원 위험이 2.22배 높았고 두 결과 모두 통계적으로 유의하였다.

이식 전 혈액투석 기간에 따라 1년 이내로 투석을 받은 경우 대비, 1년 이상 5년 미만 기간으로 투석을 받은 환자에서 입원할 위험이 3.09배 높았고 (HR=3.09, 95% CI=2.52-3.78) 5년 이상 투석을 받은 환자에서는 입원할 위험이 2.54배로 높았다 (HR=2.54, 95% CI=1.88-3.41) 모두 통계적으로 유의하였다.

성별에 따른 입원 위험비를 살펴보면 남자 대비 여자에서 입원할 위험이 0.78배 낮았고 (HR=0.78, 95% CI=0.65-0.94) 통계적으로 유의하였다. 환자의 나이가 45세 미만인 그룹 대비 45-64세 연령구간은 입원할 위험이 1.48배 높았고 통계적으로 유의하였다(HR=1.48, 95% CI=1.20-1.82). 65세 이상인 환자에서 입원할 위험이 1.33배 높았고 통계적으로 유의하지 않았다(HR=1.33, 95% CI=0.89-1.43). 의료보험 형태에 따라 직장가입자 대비 지역가입자에서 입원할 위험이 1.30배 높았고 통계적으로 유의하였으며(HR=1.30, 95% CI=1.09-1.56), 직장가입자 대비 의료급여혜택을 받는 환자에서 입원할 위험이 0.61배로 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(HR=0.61, 95% CI=0.24-1.54). 거주지역에 따라 대도시에 사는 환자 대비 그 외의 지역에 거주하는 사람에서 입원할 위험이 1.50배 높았고 통계적으로 유의하였다(HR=1.50, 95% CI=1.21-1.86). 소득분위를 10개 수준에서, 소득수준이 높은 7~10분위 그룹 대비 0~3분위인 낮은 그룹에서 입원할 위험이 1.20배 높았으며 (HR=1.20, 95% CI=0.97-1.50), 4~6분위 중간 그룹에서 입원할 위험이 0.91배로 낮았다(HR=0.91, 95% CI=0.74-1.11). 소득수준에 따라 입원할 위험비는 모두 통계적으로 유의하지 않았다. CCI에 따라 CCI가 0-2인 그룹 대비 3-4 그룹에서는 입원할 위험이 0.43배로 낮았고(HR=0.43, 95% CI=0.34-0.55), 5이상인 그룹에서는 입원할 위험이 0.59배(HR=0.59, 95% CI=0.45-0.77)로 모두 통계적으로 유의하였다. 신장이식수술을 시행한 연도에 따라 입원할 위험비를

살펴보면 2009년 대비하여 2010년 입원할 위험은 0.81배로 낮았고 (HR=0.81, 95% CI=0.67-0.98), 2011년 입원할 위험은 0.70배 (HR=0.70, 95% CI=0.56-0.87), 2012년 입원할 위험은 0.46배 (HR=0.46, 95% CI=0.37-0.58)로 해를 거듭할수록 입원 위험비가 낮아지는 경향을 보이고 통계적으로 유의하였다.

표 2. 신장이식 환자에서의 면역억제제 복용순응도에 따른 전체 입원 위험비 (Hazard Ratio, HR)

Variables	Hospital Admission	
	HR	95% CI
Proportion of days covered (90 days interval)		
< 50% (poor)	1.47	(1.15 1.88)
50~90% (moderate)	1.27	(0.98 1.65)
> 90% (good)	1.00	
Types of immunosuppressive drug		
Tacrolimus	1.00	
Tacrolimus + α^a	0.81	(0.61 1.09)
Cyclosporine	1.33	(0.88 2.01)
Cyclosporine + α^a	1.65	(1.22 2.24)
Neither tacrolimus nor cyclosporine, but α^a	2.22	(1.60 3.08)
Duration of hemodialysis (year)		
0~1	1.00	
1~5	3.09	(2.52 3.78)
> 5	2.54	(1.88 3.41)

Sex			
Male	1.00		
Female	0.78	(0.65 0.94)	
Age			
< 45	1.00		
45~65	1.48	(1.20 1.82)	
> 65	1.13	(0.89 1.43)	
Coverage type			
NHI, employed	1.00		
NHI, self-employed	1.30	(1.09 1.56)	
Medical aid	0.61	(0.24 1.54)	
Region			
Urban	1.00		
Rural	1.50	(1.21 1.86)	
Income level			
Low	1.20	(0.97 1.50)	
Mid	0.91	(0.74 1.11)	
High	1.00		

CCI ^b			
1~2	1.00		
3~4	0.43	(0.34	0.55)
≥5	0.59	(0.45	0.77)
Year of surgery			
2009	1.00		
2010	0.81	(0.67	0.98)
2011	0.70	(0.56	0.87)
2012	0.46	(0.37	0.58)

표 3. 신장이식 면역억제제 약물순응도에 따른 주상병명별 입원 위험비(Hazard Ratio, HR)

Variables	Hospital Admission			
	HR	95% CI		
1. Kidney related illness				
Proportion of days covered (3 months interval)				
< 50% (poor)	1.83	(1.06	-	3.14)
50~90% (moderate)	1.15	(0.62	-	2.13)
> 90% (good)	1.00			
2. Various infection or inflammation				
Proportion of days covered (3 months interval)				
< 50% (poor)	0.69	(0.32	-	1.52)
50~90% (moderate)	1.10	(0.70	-	1.72)
> 90% (good)	1.00			

3. Other complications or chronic illness

Proportion of days covered (3 months interval)				
< 50% (poor)	1.44	(1.01	-	2.05)
50~90% (moderate)	1.12	(0.76	-	1.65)
> 90% (good)	1.00			

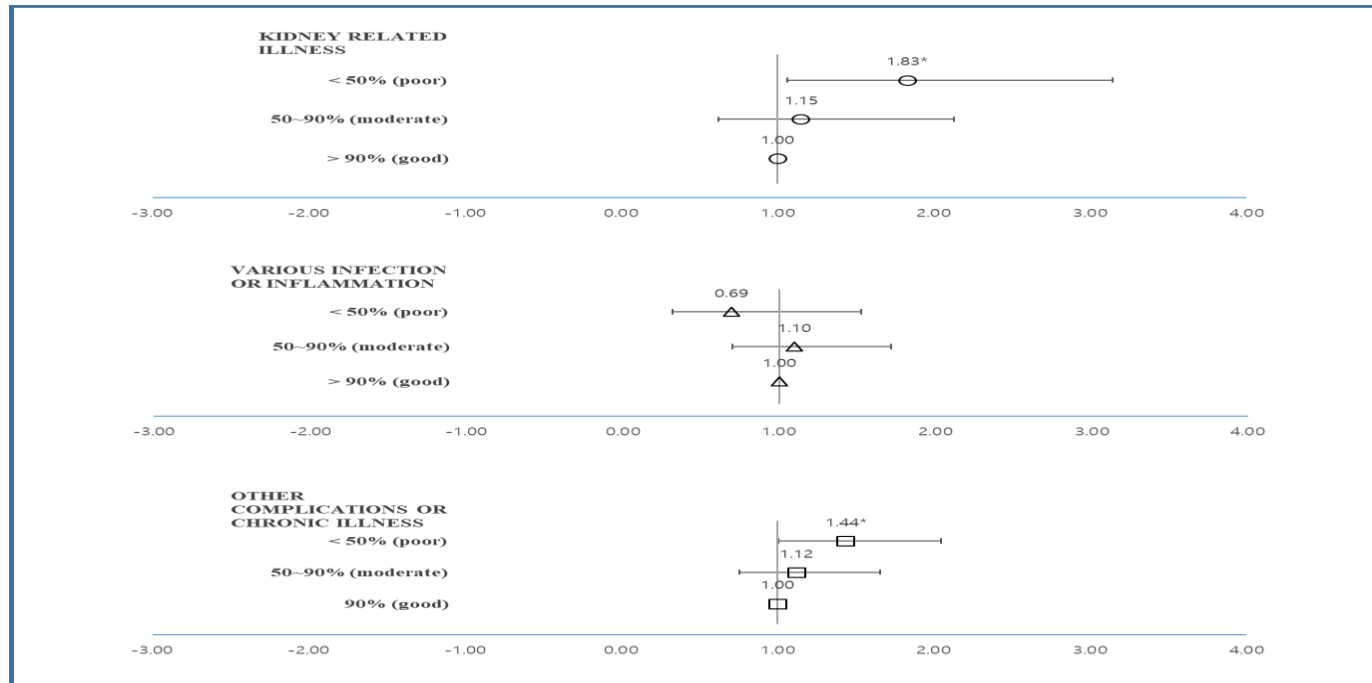


그림 3. 신장이식 환자의 면역억제제 복용순응도에 따른 주상병명별 입원 위험비(Hazard Ratio, HR)

*p-value < 0.05

4. 신장이식 환자에서 면역억제제 복용순응도에 따른 하위집단 위험 입원비

환자의 일반적 특성의 항목별 집단 내에서 약물순응도에 따른 위험비를 분석하였다. 각각의 특성에 대하여 분석한 결과 통계적으로 유의한 의미가 있는 것은 다음과 같다.

Cyclosporine과 다른 면역억제제를 병용한 약물요법을 시행한 경우 순응도가 좋은 그룹($PDC > 90\%$) 대비 보통그룹($50\% < PDC < 90\%$)과 나쁨그룹($PDC < 50\%$)에서 입원위험비가 높아지는 경향을 나타냈고 나쁨그룹에서는 통계적으로 유의한 결과를 보였다($HR=2.21$, $95\% CI=1.28-3.82$). 혈액투석기간이 1년 이상 5년 미만인 그룹에서, 복용순응도가 좋은 그룹 대비 보통그룹($HR=1.51$, $95\% CI=1.0-2.16$)과 나쁨그룹($HR=1.58$, $95\% CI=1.11-2.25$)에서 입원위험비가 점차적으로 증가하는 경향을 나타냈고 이는 모두 통계적으로 유의하였다. 남성 환자에서 약물순응도가 좋은 그룹 대비 보통그룹($HR=1.82$, $95\% CI=1.26-2.65$)과 나쁨그룹($HR=1.56$, $95\% CI=1.12-2.18$)에서 모두 입원할 위험이 증가하였고 통계적으로 유의하였으나 보통그룹에서 위험비가 더 높았다. 65세 이상 신장이식 환자에서 복용순응도가 높은 그룹 대비 보통그룹($HR=2.72$, $95\% CI=1.43-5.16$)과 나쁨그룹($HR=1.63$, $95\% CI=0.92-2.88$)에서 입원 위험비가 높게 나타났으나 보통그룹에서 통계적으로 유의하였다.

대도시에 사는 집단 내에서, 약물순응도가 좋은 군에 비해 낮은 군의 입원비가 1.34배 높았다($HR=1.34$, $95\% CI=1.02-1.76$). 소득수준이 낮은 집단 내에서, 약물순응도가 좋은 군에 비해 낮은 군의 입원 위험비가 2.44배 높았으며($HR=2.44$, $95\% CI=1.49-3.99$), 소득수준이 높은 집단 내에서, 약물순응도가 좋은 군에 비해 낮은 군의 입원

위험비가 1.61배 높았다(HR=1.61, 95% CI=1.04-2.49). 동반상병지수가 5 이상인 집단 내에서, 약물순응도가 좋은 군에 비해 낮은 군의 입원 위험비가 3.25배 높았으며 통계적으로 유의하였다(HR=3.25, 95% CI=2.00-5.28).

소득수준을 하위집단으로 하여 분석했을 때, 복약순응도가 양호한 집단 대비하여 복약순응도가 나빠질수록 입원 위험비가 증가하는 경향을 보였고, 소득수준이 낮은 집단에서 복약순응도가 좋은 그룹 대비 나쁨그룹에서 입원 위험비가 2.44배 높았으며 이는 통계적으로 유의하였다(HR=2.44, 95% CI=1.49-3.99). 소득수준이 높은 그룹에서, 복약순응도가 좋은 그룹 대비 나쁨그룹에서 입원위험비가 1.61배 높았고 이는 통계적으로 유의하였다(HR=1.61, 95% CI=2.00-5.28). 2011년과 2012년에 신장이식 수술을 한 그룹에서 복약순응도가 나빠질수록 좋은 집단 대비하여 입원 위험비가 상승하는 경향을 나타냈다. 2012년 수술을 한 환자 집단에서 면역억제제 복약순응도가 좋은 그룹 대비 보통그룹에서 입원 위험비가 1.99배 높고(HR=1.99, 95% CI=1.02-3.89), 나쁨그룹에서는 4.67배가 높았으며(HR=4.67, 95% CI=2.40-9.08) 이는 통계적으로 유의하였다.

표 4. 면역억제제 복용순응도에 따른 신장이식 환자의 하위집단 입원 위험비 (Hazard Ratio, HR)

Variables	Hospital Admission				
	Proportion of days covered (3 months interval)				
	> 90% (good)	50~90% (moderate)		< 50% (poor)	
HR	HR	95% CI	HR	95% CI	
Types of immunosuppressive drug					
Tacrolimus	1.00	1.39	(0.66 2.89)	0.57	(0.25 1.31)
Tacrolimus + α^a	1.00	0.66	(0.31 1.41)	1.53	(0.78 3.01)
Cyclosporine	1.00	1.04	(0.25 4.34)	1.29	(0.53 3.14)
Cyclosporine + α^a	1.00	1.41	(0.87 2.28)	2.21	(1.28 3.82)
Neither tacrolimus nor cyclosporine, but α^a	1.00	1.07	(0.68 1.70)	1.04	(0.70 1.54)
Duration of hemodialysis (year)					
0~1	1.00	0.75	(0.45 1.27)	1.07	(0.67 1.70)
2~4	1.00	1.51	(1.05 2.16)	1.58	(1.11 2.25)
> 5	1.00	0.92	(0.46 1.82)	0.63	(0.29 1.33)

Sex						
Male	1.00	1.82	(1.26 2.65)	1.56	(1.12 2.18)	
Female	1.00	0.81	(0.55 1.18)	0.71	(0.48 1.07)	
Age						
< 45	1.00	0.85	(0.53 1.35)	0.69	(0.44 1.10)	
45~65	1.00	0.95	(0.63 1.42)	1.14	(0.76 1.70)	
> 65	1.00	2.72	(1.43 5.16)	1.63	(0.92 2.88)	
Coverage type						
NHI, employed	1.00	0.99	(0.70 1.40)	1.31	(0.95 1.81)	
NHI, self-employed	1.00	1.46	(0.94 2.27)	0.83	(0.53 1.30)	
Medical aid	1.00					
Region						
Urban	1.00	1.23	(0.91 1.67)	1.34	(1.02 1.76)	
Rural	1.00	0.92	(0.52 1.64)	0.93	(0.51 1.69)	
Income level						
Low	1.00	1.68	(0.98 2.91)	2.44	(1.49 3.99)	
Mid	1.00	1.09	(0.72 1.65)	1.30	(0.88 1.93)	
High	1.00	1.56	(0.99 2.45)	1.61	(1.04 2.49)	

CCI ^b							
1~2	1.00	1.09	(0.66	1.81)	1.00	(0.62	1.62)
3~4	1.00	0.90	(0.59	1.38)	1.20	(0.81	1.79)
≥ 5	1.00	2.37	(1.46	3.86)	3.25	(2.00	5.28)
Year of surgery							
2009	1.00	1.38	(0.91	2.10)	1.07	(0.70	1.63)
2010	1.00	1.28	(0.77	2.13)	1.23	(0.70	2.13)
2011	1.00	1.17	(0.58	2.38)	1.76	(1.03	3.02)
2012	1.00	1.99	(1.02	3.89)	4.67	(2.40	9.08)

^aMycophenolate Mofetil, Mycophenolate Sodium, Everolimus, Sirolimus, Prednisolone, or Methylprednisolone

^bCharlson Comorbidity Index, 동반상병지수

V. 고찰

1. 연구 방법에 대한 고찰

이 연구는 신장이식수술을 새롭게 받은 환자가 면역억제제를 처방 받은 내역을 중심으로 면역억제제 처방에 대한 약물순응도 (Portion of Days Covered, PDC)를 산출하여 복약순응도와 입원과의 관련성을 연구하는 것을 목적으로 한다.

2002년부터 2013년까지 Korea National Health Insurance (KNHI) 표본코호트 자료에서 2002~2008년의 자료는 면역억제제 비급여 처방 기간으로 국민건강보험공단 표본 코호트 관측 부재로 제외하였고, 2013년의 자료는 입원과의 영향기간을 감안하여 제외하고 분석하였다. 전체 연구의 기간은 연구 분석의 초기단계에서 이전에 면역억제제를 처방 받았거나, 신장이식수술을 진행한 경우 대상에서 제외하였고 2009년부터 새롭게 신장이식수술을 받은 환자를 대상으로 2013년까지의 5년간의 기간을 정하고 분석하였다. 신장이식의 진단상병은 신장이식 코드인 Z94.0을 포함하는 경우로 정의하였다. 이에 따라 약물순응도(Proportion of Days Covered)와 입원과의 관련성을 분석하였다.

약물순응도(PDC)를 구하기 위한 대상약물성분은 Calcineurin inhibitors 계열의 tacrolimus와 cyclosporine, 그리고 antimetabolites 계열의 mycophenolate 성분인 mycophenolate sodium과 mycophenolate mofetil, steroids 계열의 prednisolon과 methylprednisolone, mTOR inhibitor 계열의 everolimus, sirolimus를 대상으로 하였다. 분석변수로는 PDC, age, sex, income, medical

insurance, CCI(Charlson comorbidity index), region, year of diagnosis 를 분석변수로 정하였다.

90일 주기마다 PDC를 계산하고 각 90일 주기에 복용한 약제를 파악하여 분석하였다. 분석 과정 중 각 환자에서 90일 단위의 복약순응도와 복용 약제 변화를 반영하기 위해 PDC를 계산 시 그림4에서의 방법을 사용하였다. 신장이식 환자가 tacrolimus를 60일 처방 받은 후, 재방문하였을 때 50일을 처방 받았다면 동 환자의 첫 번째 90일 주기 PDC는 100%로 계산되었다(90 days fully covered). 그리고 남은 20일의 tacrolimus 처방은 두 번째 90일 주기로 이월시켰다. 이 환자의 두 번째 90일 주기 기간에 재방문하고 처방을 받은 일수와 앞서 이월된 20일 처방일수를 합하여 두 번째 90일의 PDC를 계산하였다(PDC=50/90).

이 연구에서는 tacrolimus 혹은 cyclosporine을 주요 면역억제제로 보았으며 그 외 기타 성분의 면역억제제를 other 혹은 a로 취급하였다. 이 연구에서는 신이식 환자의 처방에는 큰 변화가 관찰되지 않았다. 환자의 처방이 tacrolimus인 경우, cyclosporine으로 변경되는 사례는 관찰되지 않았으며 cyclosporine에서 tacrolimus로 변경되는 사례 또한 관찰되지 않았다. 하지만 tacrolimus 혹은 cyclosporine만을 단독 복용해왔던 환자의 경우, 같은 90일 주기 내에서 'other' 약제로 처방이 변경되는 사례는 관찰되었다(총 38건). 이런 경우, 그 90일 주기 내 처방약을 tacrolimus + a 혹은 cyclosporine + a로 간주하였다. 각각의 환자에서 약물 복용 기간이 다르고 연구를 위한 분석 기간 90일 사이에 복용 약물이 변경되는 것을 통제하기 위하여 각 사례에 위와 같은 방법을 적용하였다.

이 연구는 면역억제제 복약순응도와 입원과의 관련성을 분석하여 약물 복용 이행의 중요성을 인식하고 충실히 따르지 않았을 경우의

임상적 영향뿐 아니라 발생할 수 있는 입원 등에 의한 의료이용 및 의료비에 대한 효과를 반영하여 방향을 제시하는 근거가 될 수 있는 데에 의의가 있다고 할 수 있다. 방법론상의 제한점은 다음과 같다.

첫째, 이 연구는 처방에 의한 투약정보를 활용한 분석으로 신장이식 후 환자가 의사의 처방에 의한 약 복용을 실제 하였는지는 알 수 없으며 담당의사가 처방한 약을 환자가 모두 복용한 것으로 판단하고 분석할 수 밖에 없는 방법론상의 한계가 있으므로 PDC에 대한 해석에 주의가 필요하다.

둘째, 환자의 의무기록을 수집한 것이 아니므로 실제 임상적인 입원 요인과 입원에 영향을 줄 수 있는 병용약물, 처치 등에 대한 자료는 분석에 포함되지 않았다. 또한 복용 기간 동안 환자의 상태에 영향을 줄 수 있는 식이, 운동과 같은 생활습관 등의 혼란변수가 통제되지 않았다.

셋째, 입원 시 상병명에 따라 입원과의 관련성을 분석하였으나, 실제 의무기록을 확인할 수 없으므로 주상병명 외의 다른 입원 사유는 고려할 수 없었다. 입원 발생에 초점을 두고 분석하였다.

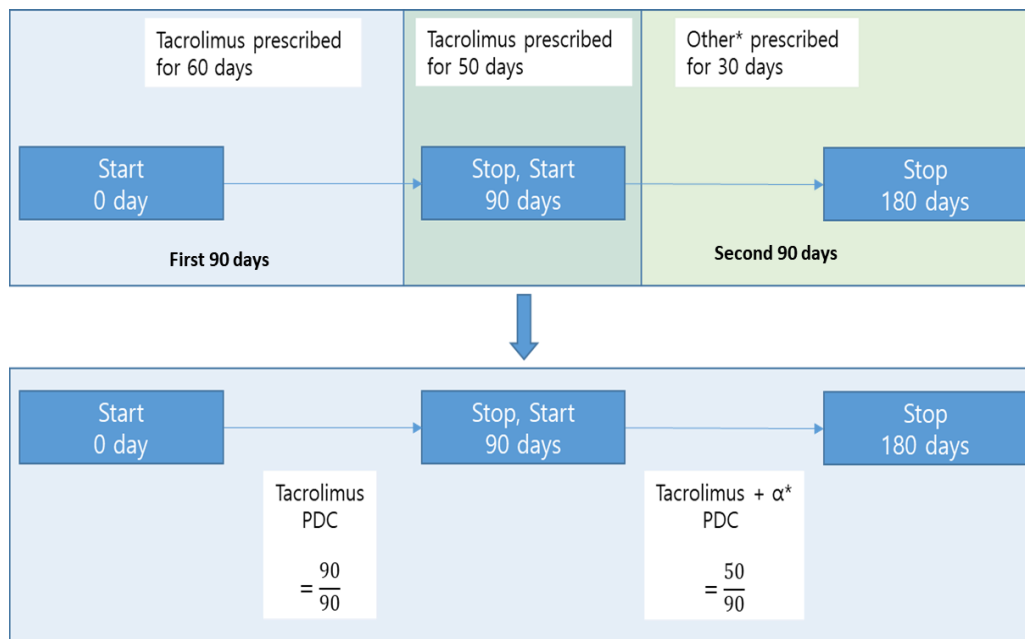


그림 4. PDC 계산 방법 세부 과정

* Mycophenolate Mofetil, Mycophenolate Sodium, Everolimus, Sirolimus, Prednisolone, Methylprednisolone

2. 연구결과에 대한 고찰

이 연구는 2009년 1월 1일부터 첫 번째 신장이식수술을 받은 환자를 대상으로 2013년까지 5년 동안 면역억제제 성분의 약물을 얼마나 꾸준히 처방 받았는지 약물순응도(PDC)를 산출하여 입원과의 관련성을 분석하였다.

약물로부터의 완전한 치료 효과는 환자가 의료공급자의 처방에 맞춰 약물을 복용할 때, 즉 복약 순응할 때에 달성가능하다(Osterberg and Blaschke, 2005). 장기이식 환자에서 이식 후 거부반응 예방 및 치료에 대해 면역억제제 복약순응도가 직접적인 영향을 미칠 수 있으므로 약물의 높은 복약순응도가 요구된다. 선행연구에서 면역억제제의 임상적 효과에 대한 연구는 있었으나 이식 환자에서의 면역억제제 복약순응도와 입원과의 관련성을 고찰한 연구는 찾을 수 없었다. 다만 고혈압이나 당뇨와 같은 만성 질환에서 복약순응도와 의료비 및 의료이용에 대한 연구는 선행되었다. 그 결과는 연구마다 상이하였으나 요인간의 유의한 연관성은 도출되었다.

신장이식 환자에서 면역억제제 복약순응도와 실제 입원 위험비를 분석한 결과, 전체 분석 대상 195명 중 118명(60.51%)이 입원을 경험하였다. 면역억제제 복약순응도에 따른 입원과의 관련성을 분석한 결과 약물순응도(PDC)가 높을수록 입원 위험을 낮출 수 있으며 일부에서 통계적으로 유의한 결과를 얻었다. PDC가 50~90%인 보통인 그룹에서는 양호그룹(PDC>90%)보다 입원할 위험이 증가하고, 그 정도는 복약순응도가 나쁜 그룹(PDC<50%)에서 더 크게 증가하였다. 연구 대상 질환은 다르지만 선행 연구에서 당뇨병 환자가 복약불순응 하는 경우 입원 위험이 유의하게 낮았다는 결과와 일치한다(김성옥 and 장선미, 2013). 신장이식 환자에서 복약순응도가 입원과 유의한 관련성이

있으며, 복약순응도 향상을 통해 입원 위험을 낮출 수 있다는 근거가 될 수 있다.

입원 시 주상병명 3가지인 Kidney related illness, Various infection or inflammation, Other complications or chronic illness에 따라 PDC(약물순응도) 그룹별 입원 위험비를 분석한 결과, 신장 질환 관련 입원에서는 복약순응도가 낮을수록 입원 위험비가 높아지는 경향을 보였다. 이 중 약물순응도가 양호그룹 대비 나쁨그룹에서 입원 위험비가 1.83배 높았고 이는 통계적으로 유의하였다(HR=1.83, 95% CI=1.06-3.14). 감염 관련 입원비를 분석하였을 때 통계적으로 유의하지 않았지만 복약순응도가 양호그룹 대비하여 보통그룹에서는 입원 위험비가 1.1배 높았고 나쁨그룹에서는 0.69배로 오히려 입원 위험비가 낮아졌다. 면역억제제는 이식 후 거부반응을 예방 및 치료하기 위하여 평생 복용하는 것이 필요하지만, 면역억제제의 치료역(therapeutic range)이 좁고 필요량보다 적게 복용 시 거부반응의 위험성이 있고 그 이상으로 복용 시 감염의 위험성이 있다. 감염의 위험보다 치료를 위한 필요성이 감염 등 부작용 위험성을 상회하므로 꾸준히 면역억제제를 복용하지만, 이 때문에 위의 결과를 초래할 수 있음을 생각해 볼 수 있다. 입원 시 상병명이 감염이라면 면역억제제 복용에 의한 면역력 약화가 입원의 요인일 수 있다. 이에 근거한다면 통계적으로 유의한 결과는 아니지만 복약순응도가 낮을수록 오히려 감염의 위험은 적어질 수 있는 가능성과 장기적인 면역억제제 복용의 부작용에 대해 고찰해볼 수 있다. 다른 합병증이나 만성 질환에 의한 입원 위험비에 대해서는, 복약순응도가 좋은 그룹 대비하여 복약순응도가 나빠질수록 입원 위험비가 증가하는 경향이 있었고, 이는 나쁨그룹에서 통계적으로 유의하였다(HR=1.44, 95% CI=1.01-2.06). 전체적인 입원 위험은 복약순응도가 높을수록 감소하였으나 입원

원인으로 나누어보았을 때 면역억제제 특성에 따라 입원 위험이 달라질 수 있음을 확인하였다.

복용한 면역억제제 조합에 따른 그룹별 입원 위험비 분석에서, tacrolimus 단독 복용 대비하여 tacrolimus를 포함한 약물요법 시 입원 위험비가 낮았고, cyclosporine 단독 복용 시 입원 위험이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다. Tacrolimus 단독 복용 대비하여 cyclosporine을 포함한 면역억제제 복용 시 입원 위험이 높았으며 tacrolimus와 cyclosporine을 포함하지 않은 면역억제제 복용 시 입원위험이 더 높았다. Cyclosporine이 먼저 개발된 면역억제제이지만 같은 계열의 tacrolimus 도입 후 1차적 권고약물은 tacrolimus이고 다양한 이식신 생존율과 거부반응에 대해 tacrolimus가 더 효과가 좋다고 보고되어 있다(Jurewicz, 2003). 약물 조합에 따른 입원 위험비 분석에서, 모두 통계적으로 유의하지는 않았지만 tacrolimus 단독 복용 대비하여 cyclosporine 복용 그룹과 두 성분의 면역억제제 모두 복용하지 않는 그룹에서 입원 위험이 감소함을 확인하였다. 청구 자료에 의한 분석이기 때문에 구체적인 임상적 내용은 알 수 없으나, 이에 근거하여 선행 연구들을 바탕으로 이후 복용 약물과 입원과의 관련성을 연구해볼 수 있겠다.

신장이식 환자의 하위집단 입원 위험비에 대해서 분석한 결과 일부에서 통계적으로 유의한 결과가 도출되었다. 하위 집단에서, 복약순응도와 입원 위험비의 일관된 경향을 명시할 수는 없지만, 일부 통계적 유의성과 연구목적에 부합하는 결과를 나타낸 하위그룹은 대도시에 사는 신장이식 환자, 동반상병지수가 5이상인 집단, 그리고 2012년에 신장이식 수술을 받은 환자 집단이다. 해당 집단에서는 면역억제제 복약순응도가 나쁠수록 입원 위험비가 높아지는 경향을 보였고, 통계적으로 대부분이 유의하였다. 지역별 하위집단 분석에서

대도시 그룹의 경우 위에서 설명한 것과 같이 복약순응도가 낮을수록 입원 위험비가 증가하였지만, 대도시 외 지역에서의 신장이식 환자에서는 통계적으로 유의하지는 않지만 복약순응도가 보통과 나쁨그룹에서 양호그룹 대비하여 입원 위험비가 낮았다. 의료 접근성과 관련하여 복약순응도 및 입원 경험에 미치는 영향을 고려할 수 있다. 동반상병지수가 5이상인 집단은 복약순응도에 따라 입원 위험비가 비교적 크게 증가하였고 통계적으로 유의하였다. 환자 상태에 따라 다른 요인에 의해 입원 가능성이 커질 수 있고, 그 정도가 약물복용의 영향에도 큰 영향을 미칠 수 있다. 동반 질환이 있는 경우 면역억제제뿐만 아니라 병용 약물수가 동반 질환이 없는 경우에 비하여 많음을 유추할 수 있고, 이 결과는 면역억제제뿐만 아니라 전반적인 약물치료의 효과에 대하여 고찰할 수 있다. 보다 효과적인 예후를 위하여 약물치료의 높은 순응이 요구될 수 있음을 유추할 수 있다.

이 연구에서 신장 이식 환자에서 면역억제제 복약순응도와 입원과의 관련성뿐만 아니라 약물의 특성, 대상자의 특성에 따른 하위그룹 분석을 통한 결과를 도출할 수 있었다. 면역억제제의 치료역이 좁고, 각 약물간 임상적 효과가 다르므로 복약순응도와 입원에 대한 관련성이 일관되게 나타나지 않는 경우가 있었다. 복약순응도와 입원과 같은 의료이용에 대한 연구를 진행 시 약물의 특성에 따라 연구 설계를 달리하는 것이 필요할 수 있겠다. 다른 만성 질환보다 장기이식 환자 수가 적고 면역억제제와 관련한 임상적 효과 외의 의료이용이나 의료비에 관한 선행 연구가 많지 않아 이후 관련된 연구의 근거 자료가 될 것으로 기대한다.

신장이식 후 치료 실패 시 재이식, 투석 등으로 인한 입원 및 수술이 필요한 경우가 발생할 수 있다. 반면에 면역억제제의 부작용에 의하여 당뇨, 고혈압 등 합병증이 발생할 수 있으며 면역억제과다에

따른 기회감염이 발생할 수 있다. 신장 이식 후 외과적인 시술 이후 약물 복용에 관하여 중요성을 인지하지 못한다면 약물 복용 및 관리를 소홀히 할 수 있다. 신장이식 후 면역억제제를 처방 받은 환자에게 치료약물 복용을 충실히 할 수 있도록 치료 및 관리가 필요하다. 꾸준한 약물복용의 중요성 및 입원을 발생시킬 수 있는 합병증 발생 예방 교육 및 홍보를 강화할 필요가 있다.

이 연구는 약물 치료를 하는 이식 환자의 복용 행태를 파악함으로써 앞으로 처방 약물 이행도의 중요성과 복약순응도 향상을 위한 제도 마련을 위한 근거 자료로 제시될 수 있을 것이다. 신장이식 환자의 면역억제제의 복약이행은 이식 장기의 유지에 필요하며 약물에 대한 정보 및 이해의 정도는 환자의 복약순응을 유도하여 복약불이행으로 인한 손실을 예방할 수 있다. 이를 위해 복약상담의 의무를 가지고 있는 약사의 역할뿐 아니라 의료진도 환자가 복약이행도를 높일 수 있도록 적극적인 활동을 하도록 개선하는데 근거 자료가 될 수 있을 것이다. 2005년 국민건강영양조사 자료를 통해 약사가 제공하는 복약지도에 대한 만족도와 복약 순응도 사이에 유의한 연관성을 보였다(허재현 et al., 2009). 신장이식과 간이식 환자를 대상으로 약사의 복약상담에 대해 설문지를 통한 연구에서 약사가 제공하는 복약상담교육은 환자의 의약품 심층 지식을 높이는데 기여할 수 있다고 나타났다(배성진 et al., 2017). 약물 치료가 지속적으로 진행되어야 하는 신장이식 환자의 높은 복약순응도를 이끌어내기 위해 단회성 교육을 통해 복약순응도 향상을 기대하는 것보다 반복적으로 약물 교육 및 중재 활동을 하고 환자가 능동적으로 참여할 수 있는 프로그램 개발이 필요할 것이다. 이처럼 효과적인 약물 치료를 위해 복약 안내의 의무가 있는 약사 등 의료진의 역할이 강조될 수 있을 것이다.

낮은 복약순응도는 질병의 악화뿐만 아니라, 추가적인 의료이용 및

의료비 지출의 증가를 초래할 수 있다(Iuga and McGuire, 2014). WHO는 2003년에 발간한 보고서에서 특정 의학 치료 기술을 향상시키는 것보다 순응도를 높이는 것이 인구 집단 전체의 건강에 더 큰 영향을 줄 수 있으며, 이를 위해 순응도의 결정 요인을 고려한 시스템이 필요하다고 역설한 바 있다(WHO, 2003). 임상적으로 효과적인 약물 개발도 중요하지만 처방된 약물을 충실히 복용하여 순응도를 높이는 것이 보건 환경에 긍정적인 영향을 줄 수 있다는 것을 나타낸다.

이 연구를 통해 복약순응도와 입원과의 연관성이 있다는 것을 알 수 있었다. 면역억제제 각각의 치료적 의미보다는 환자의 약물 복용행태가 치료 예후에 영향을 미칠 수 있다는 것뿐만 아니라 실제 복약순응도에 따라 입원과 같은 의료이용의 증가, 더 나아가 의료비 지출에도 영향을 줄 수 있음을 유추할 수 있었다. 이식 환자에서 복약순응은 임상적 치료뿐 아니라 전반적인 의료이용 및 의료비용 발생에 영향을 미칠 수 있다. 의약품 복약불순응으로 환자가 약물을 복용하지 않았을 시 발생할 수 있는 입원에 대한 위험비 분석을 통해서 낮은 복약순응도로 인해 추가적인 약물, 의료비, 인력 등 자원이 소모될 수 있음을 이번 연구를 통해 일부 확인할 수 있었다. 의약품 복약순응을 높일 수 있는 정책과 복약지도 서비스 등의 개발이 적극적으로 이루어져야 할 것이다.

신장이식수술을 받은 경우 신장장애 5급으로 지정되며, 장기이식 환자의 경우 희귀난치성질환자 산정특례 대상이다. 2006년부터 장기이식수술(간, 심장, 폐, 췌장)이 급여 전환되었으며 급여항목이 확대되기 시작하였다. 의료급여수급자의 기준 및 일반기준 고시 제2017-85호에 따르면 장기(신장, 간장, 심장, 췌장, 폐, 소장)이식은 희귀난치성 질환으로 구분되어 의료급여 산정특례 제도를 운영 중이다. 국내에서 환자표본자료를 이용한 간이식 환자의 의료이용 특성 및 의료비용 분석에 관한 연구에서, 간이식은 간이식이 이루어지는

당해에는 큰 비용이 발생하고, 1년 이후에는 이식관리와 관련된 약제비와 검사비 등이 지속적으로 발생하며 (Samsung hospital, Asan Medical Center, 2020), 수술 직후와 회복 후의 삶의 질 및 사망률에 차이가 있다. 이에 대해 간이식 당해 연도와 이후 상태를 별도로 구분해서 간이식 비용을 분석한 연구가 선행되었다. 해당 연구에서 건강보험심사평가원 환자표본자료를 후향적으로 연구하여 간이식 당해 연도 환자에서 비용이 이후 연도 비용에 비해 약 8.5배 큰 것으로 나타났으며, 특히 입원비, 주사료, 수술 및 처치료에서의 차이가 컸다(김혜린, 2018). 하지만 신이식에 관하여 별도로 의료이용 특성 및 의료비용 분석 연구는 선행된 것을 찾을 수가 없었다. 장기이식을 받은 환자의 경우, 지속적으로 약물 복용이 필요할 뿐만 아니라 외래 및 입원치료가 발생할 수 있다. 약물순응도가 이식 후 의료비용 및 의료이용에 영향을 미칠 수 있으므로 그 필요성을 인지하고 지원이 필요하다.

이 연구에서는 높은 약물순응도가 요구되는 장기 이식 환자에서의 복용순응도와 입원과의 관련성을 분석하였지만, 다른 질병군에서도 복용순응도에 따른 의료이용과의 인과관계를 연구할 수 있을 것이다. 더 나아가 복용순응도의 영향으로 발생하는 실제적인 의료이용 및 의료비에 대해 분석하여 보건 정책 마련에 근거 자료로 제시할 수 있을 것이다.

복약순응은 약물로부터 효과적인 치료를 위해 중요하다. 낮은 복용순응도로 인해 질병의 악화뿐 아니라 추가적인 의료비 및 의료이용이 발생할 수 있으며, 이는 보건의료 재정의 비효율을 유발한다. 이와 같은 중요성에도 불구하고 기존의 국내 연구에서는 복용순응이 의료이용과 의료비 지출에 미치는 영향을 실증적으로 분석한 연구가 부족하였다(김혜림, 2015). 보건복지포럼에서 밝힌 의약품 복용순응에

영향을 미치는 요인은 의약품 및 처방 요인, 환자요인, 질병요인이 있다. 의약품으로 인해 해당 질병이 충분히 치료되거나 의약품의 복약 불순응으로 중대한 합병증이 발생할 수 있을 경우 복약순응도가 높아진다. 의료진 및 약사요인으로 의사와 환자와의 관계, 복약지도 여부가 영향을 준다. 보건의료체계와 관련하여 의약품에 대한 건강보험의 급여 여부, 의약품 비용에 대한 비용분담(cost-sharing), 의약품 가격 등이 영향을 미친다(박은자, 2011). 이와 같이 많은 요인들이 약물의 복약순응도에 영향을 미치기 때문에 복약순응도를 위한 정책 개입도 다각적으로 이루어져야 한다. 이식 환자에서처럼 복약순응도가 낮을 경우 합병증 발생으로 이어져 의료이용의 가능성이 높아지는 질환과 같은 경우에 복약지도 강화 및 복약순응도에 대한 적극적인 평가가 이루어져야 할 것이다. 진료 시 의료진은 복약지도를 강화하여 복약지도자료나 약사에 대한 교육을 강화할 필요가 있다. 지속적인 약물복용에 따른 의약품비용에 대한 정책도 고려할 수 있을 것이다. 또한 처방의약품의 복약순응 모니터링 시스템 마련과 같은 정교한 측정방법의 개발도 고려할 수 있을 것이다.

약물 복용에 대한 국민의식 개선, 의료진의 적극적인 중재 및 정책을 통해 복약순응도를 향상시키기 위해 노력해야 할 것이다. 이는 임상적인 약물의 치료 효과뿐 아니라 국민의 의료이용 및 의료비에 긍정적인 효과를 미칠 수 있을 것이다. 더 나아가 이를 이용한 효율적인 보건 정책 제도 등을 마련하는데 더 많은 연구가 필요할 것이다.

VI. 결론

이 연구를 통해 신장 이식을 받은 환자가 복용하는 면역억제제와 해당 약물의 복용순응도를 조사하여 처방된 약물의 복용행태를 확인할 수 있었다. PDC(Proportion of Days Covered)를 양호($PDC > 90\%$), 보통($50\% - 90\%$), 나쁨($PDC < 50\%$) 3구간으로 나누어 입원 위험비를 분석한 결과 PDC가 양호한 그룹 대비 PDC가 보통과 나쁜 그룹에서 입원할 위험이 높아졌으며, 그 정도는 PDC가 낮을수록 증가하였다. 이를 통해 약물의 복용순응도와 입원과의 연관성을 확인할 수 있었다.

신장 이식 후 외과적인 시술 이후 약물 복용에 관하여 중요성을 인지하지 못한다면 약물 복용 및 관리를 소홀히 할 수 있다. 신장이식 후 면역억제제를 처방 받은 환자에게 치료약물 복용을 좀 더 충실히 할 수 있도록 치료 및 관리가 필요하다. 꾸준한 약물복용의 중요성 및 입원을 발생시킬 수 있는 합병증 발생 예방에 대한 홍보와 교육을 강화할 필요가 있다. 본 연구는 약물 치료를 하는 이식 환자에게 처방 약물 이행도의 중요성에 대한 근거를 마련할 수 있을 것이다.

또한 이식 환자에서 복용순응도 강화를 위한 교육 및 정책 마련을 통해 입원 위험을 감소시켜서 임상적 이익뿐 아니라 의료이용과 의료비에 긍정적인 영향을 줄 수 있을 것이다. 이식 환자를 대상으로 하는 의료급여 정책 등의 제도 마련을 위한 근거로 응용될 수 있을 것이다.

이 연구는 면역억제제 복용이 필수적으로 요구되는 신장이식 환자를 대상으로 진행하였다. 앞으로 이식 환자뿐 아니라 다른 질병군에서도 약물 복용에 따른 임상적 효과뿐만 아니라 복용순응도의 중요성을 인지하고 복용순응을 향상시키기 위한 정책을 추진하는 근거 자료가 될 수 있을 것으로 기대한다.

약물 복용에 대한 국민의식 개선 및 정책으로 의료이용 및 의료비에 영향을 미칠 수 있고, 이를 통해 효율적인 의료급여 제도 등을 마련하는데 더 많은 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

- 가톨릭의대 내과학교실 신장내과. 신장이식 진료 지침서. 제2판. 2017.
- 김성옥, 장선미. 한국의료패널을 활용한 고혈압환자의 복약순응도가 의료 이용 및 의료비 지출에 미치는 영향 분석. 약학회지 2013;57(5):369-75.
- 김예림, 박성배, 김형태, 한승엽. 신장이식에서 유지 면역억제제로서 Tacrolimus/MMF 와 Cyclosporin/MMF 의 장기 성적 비교. 대한이식학회지 2014;28(2):69-77.
- 김혜린. 환자표본자료를 이용한 간이식 환자의 의료이용 특성 및 의료비용 분석. 한국임상약학회지 2018;28(1):57-64.
- 김혜림. 복약순응이 입원위험 및 의료비 지출에 미치는 영향. 서울대학교 석사학위 논문; 2015.
- 박은자. 한국보건사회연구원. 의약품 복약순응 현황 및 정책과제. 보건복지포럼 2011;179:82-91.
- 박찬미, 장선미, 장수현, 이혜진. 치료지속성에 따른 의료비용 및 건강결과 분석 2010.
- 배성진, 최은영, 이수연, 윤태원, 박상준, 이인향. 약사의 복약상담 및 교육시행이 신장이식 환자의 만족도와 의약품 정보이해도에 미치는 영향. 병원약사회지 2017;34(2):157-71.
- 보건복지부 질병관리본부 장기이식관리센터. 2018년도 장기등 이식 및 인체조직 기증 통계연보. 2019.
- 안정훈, 정선영, 신상진, 송현진, 박주연, 백종우, 서국희, 김주영, 한창수, 우종민. 항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가. 한국보건의료연구원 연구보고서 2011:1-394.
- 질병관리본부, 보건복지부. 장기이식 통계. 2019.

한국임상약학회. 사례중심의 약물치료학1. 신일북스, 2013.

허재현, 김수진, 김주혁, 허순임. 복약지도 만족도가 복약순응도에 미치는 영향: 외래환자를 대상으로. 한국임상약학회지 2009;19(2):110-9.

Asan Medical Center-Organ Transplantation Center. Organ transplant procedure. Korea: Asan Medical Center, c2020 [cited 2020 Oct 5]. Available from:

<http://organ.amc.seoul.kr/asan/depts/organ/K/content.do?menuId=1610>

Baker RJ, Mark PB, Patel RK, et al. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. BMC Nephrol 2017;18(1):174.

BC Transplant Society. Clinical Guidelines for Kidney Transplantation Internet]. Canada: Provincial Health Services Authority, c2018 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <http://www.transplant.bc.ca/health-professionals/transplant-clinicalguidelines/guidelines-for-transplant>.

Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. Jama 2002;288(4):455-61.

Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, Kokia E. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. Clinical therapeutics 2008;30(11):2167-79.

- Cramer JA, Roym A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore M J, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value in Health* 2008;11:44-47.
- Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999;353(9158):1083-91.
- Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, Acevedo RR, Grinyó J, Frei U, Vanrenterghem Y. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *American journal of transplantation* 2009;9(8):1876-85.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New England Journal of Medicine* 2007;357(25):2562-75.
- Group KDIGOTW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009;9:S1.
- Hong JS, Kang HC. Relationship between oral antihyperglycemic medication adherence and hospitalization, mortality, and healthcare costs in adult ambulatory care patients with type 2 diabetes in South Korea. *Medical care* 2011;378-84.
- Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy* 2014;7:35-44.
- Jurewicz WA. Tacrolimus versus ciclosporin immunosuppression: long-

- term outcome in renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003;18(suppl_1):i7-i11.
- Kalluri HV, Hardinger KL. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World J Transplant* 2012;2(4):51-68.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3: S1-155.
- Kim SH, Jo MW, Go DS, et al. Economic burden of chronic kidney disease in Korea using national sample cohort. *J Nephrol* 2017;30(6):787-93.
- Kim SI, Kim YS, Kim MS, et al. A renal transplantation and hemodialysis cost-utility analysis in patients with end-stage renal disease. *J Korean Soc Transplant* 2010;24(3):173-81.
- Kim YS, Kim SI, Kim MS, Huh KH, Ju MK, Joo DJ, Kim H-J, Jeon KO, Kim HJ, Park K. Evaluation of independent risk factors affecting renal allograft survival by transplant era. *The Journal of the Korean Society for Transplantation* 2012;26(3):178-87.
- Korean Network for Organ Sharing (KONOS). Annual report of the transplant 2019 [Internet]. Seoul (KR): Korean Network for Organ Sharing, c2019 [cited 2020 May 8]. Available from: <http://www.konos.go.kr>.
- Lee J, Lee JS, Park S-H, Shin SA, Kim K. Cohort profile: the

national health insurance service-national sample cohort (NHIS-NSC), South Korea. *International journal of epidemiology* 2017;46(2):e15-e.

Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl-Int* 2014;27(1):19-27.

Loupy A, Hass M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *American Journal of Transplantation* 2017;17:20-41.

Nau DP. Proportion of days covered (PDC) as a preferred method of measuring medication adherence. Springfield, VA: Pharmacy Quality Alliance 2012.

Niu SF, Li IC. Quality of life of patients having renal replacement therapy. *Journal of Advanced Nursing* 2005;51(1):15-21

Organization WH. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, 2003.

Osterberg B. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005;353: 487-497

Port FK, Wolfe RA, Mauer EA, et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993;270(11):1339-43.

Samsung Medical Center-Organ transplantation Center. FAQ-Cost for organ transplantation. Korea: Samsunghospital, c2020 [cited 2020 Oct 5]. Available from:

http://www.samsunghospital.com/dept/main/index.do?DP_CODE=OTC&MENU_ID=007085160

Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Medical care* 2005;521-30.

부록

부록 표 1. 면역억제제 주성분코드

TACROLIMUS		CYCLOSPORINE	
코드	용량	코드	용량
234203ACH	1 MG	139230BIJ	주사
234201ACH	0.5 MG	194701ACS	100 MG
234204ACH	0.25 MG	194730ALQ	50 ML
234230BIJ	5 MG	194702ACS	25 MG
234205ACR	0.5 MG	139201ACS	100 MG
234206ACR	1 MG	139204ACS	25 MG
234207ACR	5 MG		
234204ATB	0.25 MG		
234201ATB	0.5 MG		
234203ATB	1 MG		
234208ATB	2 MG		
MYCOPHENOLATE MOFETIL		MYCOPHENOLATE SODIUM	
코드	용량	코드	용량
197802ATB	500 MG	451401ATE	180 MG
197801ACH	250 MG	451402ATE	360 MG
197830ASS	분말 1G / 5ML		
EVEROLIMUS		SIROLIMUS	
코드	용량	코드	용량
485601ATB	0.25 MG	485503ATB	0.5 MG
485602ATB	0.5 MG	485501ATB	1 MG
485603ATB	0.75 MG	485502ATB	2 MG
485604ATB	1 MG		
485606ATB	10 MG		
485607ATB	2.5 MG		
485605ATB	5 MG		

PREDNISOLONE		METHYLPREDNISOLONE	
코드	용량	코드	용량
217001ATB	5 MG	193603BIJ	40 MG
217035ASY	시럽 3 MG	193601BIJ	125 MG
217034ASY	시럽 1 MG	193604BIJ	500 MG

부록 표 2. 입원 시 주상병 코드 구분

입원 시 주상병 코드	입원 시 주상병명	구분
N041	초점성 및 분절성 사구체병변을 동반한 신증후군	
N179	상세불명의 급성 신부전	
N180	만성 신장병	
N183	만성 신장병(3기)	Kidney related illness
N184	만성 신장병(4기)	
N185	만성 신장병(5기)	
N189	상세불명의 만성 신장병	
A090	감염성 기원의 기타 및 상세불명의 위장염 및 결장염	
A099	상세불명 기원의 위장염 및 결장염	
A419	상세불명의 패혈증	
A879	상세불명의 바이러스수막염	
J159	상세불명의 세균성 폐렴	
J180	상세불명의 기관지폐렴	
J189	상세불명의 폐렴	Various infection or inflammation
N039	상세불명의 만성 신염증후군	
N10	급성 세뇨관-간질신장염	
N12	급성 또는 만성으로 명시되지 않은 세뇨관- 간질신장염	
N390	부위가 명시되지 않은 요로감염	
T857	기타 내부 인공삽입장치, 삽입물 및 이식편에 의한 감염 및 염증반응	
C833	미만성 대 B-세포림프종	
C851	상세불명의 B-세포림프종	
C859	상세불명의 비호지킨림프종	Other complications or chronic illness
D250	자궁의 접막하 평활근종	
D27	단소의 양성 신생물	
E109	합병증을 동반하지 않은 1형 당뇨병	

E1178	기타 다발성 합병증을 동반한 2형 당뇨병
E1450	당뇨병성 말초혈관병증을 동반한, 괴저를 동반하지 않는 상세불명의 당뇨병(I79.2*)
E785	상세불명의 고지질혈증
F130	진정제 또는 수면제 사용에 의한 급성 중독
H2591	상세불명의 노년성내장, 왼쪽
H2691	상세불명의 백내장, 왼쪽
H270	무수정체
H280	당뇨병성 백내장을 동반한 1형 당뇨병(H28.0*)
H360	눈합병증을 동반한 1형 당뇨병(H36.0*)
I10	본태성(원발성) 고혈압
I422	기타 비대성 심근병증
I619	상세불명의 뇌내출혈
I638	기타 뇌경색증
I639	상세불명의 뇌경색증
J810	폐부종
J90	달리 분류되지 않은 흉막삼출액

부록 표 3. 급성거부반응의 분류

급성거부반응의 분류

Antibody-mediated change	Acute/active antibody-mediated rejection (ABMR) Chronic active ABMR C4d staining without evidence of rejection
Borderline changes	Suspicious for acute T cell mediated rejection (TCMR)
T cell mediated rejection (TCMR)	Acute TCMR Chronic active TCMR

(출처 : Loupy et al., 2017)

ABSTRACT

Association with Hospitalization and Compliance of Immunosuppressive drugs in Kidney Transplant Patients

Hyo Joo Park

Dept. of Health Policy Management

Graduate School of Public Health

Yonsei University

(Directed by Professor Eun-Cheol Park, M.D., Ph.D.)

Objective

Taking immunosuppressive drugs is essential to prevent rejection after organ transplantation. In this study, we attempt to calculate the drug adaptability of immunosuppressive drugs in patients who have undergone kidney transplantation through analysis of representative materials and analyze their association with hospitalization. The purpose of this study is to analyze drug prescribing and dosing behaviors of renal transplant patients and to analyze their association with adherence by drug compliance (PDC, Proportion of Days Covered).

Methods

This study used the National Health Insurance Corporation Specimen Cohort from the baseline of the study analysis from 2002 to 2008, except for 294 people who were prescribed immunosuppressive drugs after kidney transplantation in 2013. We analyzed 195 patients who had undergone kidney transplantation up to 2012 and were prescribed immunosuppressive drugs.

The subjects of the study were defined when the kidney transplant code Z94.0 was included, based on the Korean standard classification of disease (KCD), which meets the criteria of the consumer price index of the clinical database. For immunosuppressive drug components (Tacrolimus, cyclosporine, mycophenolate sodium, mycophenolate mofetil, prednisolone, methylprednisolone, sirolimus, everolimus), PDC (drug compliance), age, sex, region, Using the chi-square test with income, medical insurance, CCI (charlson comorbidity index), year of diagnosis, and duration of hemodialysis as independent variables, the distribution and % of demographic characteristics were measured for each group to determine immunosuppressants. A time-dependent Cox proportional hazards model was performed on the association with hospitalization after transplantation based on the behavior prescribed and taken. The 5-year (2009–2013) study period was divided into 90-day units, and 20 sections of drug compliance (PDC) were calculated and analyzed. The drug compliance output was calculated as a percentage of the number of days that the section immunosuppressant was prescribed divided by the total number of

days in the section. A Kaplan-Meier curve analysis was performed to estimate the hospitalization rate for the time to hospitalization based on medication compliance. All statistical analyzes used SAS software, version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Results

Of the 195 patients analyzed, 118 (60.51%) experienced hospitalization. As a result of analyzing the association with hospitalization associated with immunosuppressive drug compliance, the higher the PDC (drug compliance), the lower the risk of hospitalization, and in some cases, statistically significant results were obtained. The normal group with a PDC (drug compliance) of 50-90% had a 1.27-fold increased risk of hospitalization (HR = 1.27, 95% CI = 0.98-1.65) than the good group (PDC > 90%). The degree of this increased significantly in the group with poor medication compliance (PDC < 50%), 1.47 times (HR = 1.47, 95% CI = 1.15-1.88) compared to the good group.

As a result of analyzing the hospitalization risk ratio of PDC (drug compliance) by group according to three Kidney related illness, Various infection or inflammation, Other complications or chronic illness, the lower the medication compliance, the more hospitalized the kidney disease related hospitalization. Hazard ratio tended to be higher. Of these, the hospitalization risk ratio was 1.83 times higher in the group with poor drug adaptation than in the group with good drug adaptation, which was statistically significant (HR = 1.83, 95% CI = 1.06-3.14).

Regarding the risk ratio of hospitalization due to other complications and chronic diseases, the risk ratio of hospitalization tended to increase as the medication compliance became worse than in the group with good medication compliance, which was statistically significant in the poor medication group. (HR = 1.44, 95% CI = 1.01-2.06). Analysis of the risk ratios for subpopulation hospitalization in kidney transplant patients resulted in some statistically significant results. A subgroup that showed some statistical significance and results consistent with research objectives were kidney transplant patients living in large cities, and a population with a CCI of 5 or higher underwent kidney transplant surgery in 2012. It is a patient population. In this population, poorer immunosuppressive medication compliance tended to increase the risk of hospitalization, with most statistically significant results.

Conclusion

Efforts are needed to improve drug adaptability. Raising awareness and the role of medical staff to take medicine are important, and it is necessary to prepare institutional equipment for that purpose. Medication compliance is not only a clinical therapeutic effect, but also medical use such as hospitalization and medical expenses later. Can also be affected. Lower immunosuppressive medication compliance in kidney transplant patients increased the risk of hospitalization compared to patients with higher medication compliance. Recognizing that drug adaptability can also affect medical and medical costs, it should

have a positive impact on clinical efficacy and overall health care, not only in transplant patients, but also in population drug treatment. More research must be done so that it can be done.

Key words : kidney transplant, immunosuppressant, drug compliance, PDC,
hospitalization