

비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 주요임상사건 예측모델의 개발

비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 주요임상사건 예측모델의 개발

2017. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB17-007)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의 위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

윤연이 분당서울대학교병원 순환기내과 조교수

한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 전문연구위원

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 연구위원

참여연구원

이자연 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 주임연구원

김효정 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 연구원

최진아 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 연구원

김용진 서울대학교병원 순환기내과 교수

조구영 분당서울대학교병원 순환기내과 교수

박준빈 서울대학교병원 순환기내과 조교수

이희선 서울대학교병원 강남센터 순환기내과 진료조교수

황인창 서울대학교병원 순환기내과 임상강사

차 례

요약문	i
Executive Summary	iv
I. 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구의 목적	3
II. 선행연구 및 현황	4
1. 관상동맥 질환	4
2. 위험률 예측	12
III. 비폐쇄성 관상동맥질환의 예후예측모델 개발	20
1. 자료원	20
2. 연구설계 및 분석방법	21
3. 협착정도에 따른 주요임상사건 발생 현황	27
4. 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 예측모형	33
5. 위험지수에 따른 주요임상사건 발생 비교	40
IV. 고찰 및 결론	50
1. 연구결과 요약	50
2. 연구의 의의 및 한계점	51
V. 참고문헌	53
VI. 부록	56

표 차례

표 2-1. 심혈관 질환 관련 생물학적 지표	16
표 2-2. 이용가능한 위험 평가 도구	17
표 2-3. 재분류 표	19
표 3-1. 연구 자료원 및 활용내용	20
표 3-2. 심근경색 및 재관류술, 암 정의 코드	22
표 3-3. 기저질환 상병코드	23
표 3-4. 혈액검사 수치 정상범위 정의	25
표 3-5. 관상동맥 병변관련 지표 정의	25
표 3-6. 분석대상자 기저특성	28
표 3-7. 협착정도에 따른 시점별 임상사건 발생률	31
표 3-8. 협착정도에 따른 주요임상사건에 대한 무사건 생존율	33
표 3-9. 전체자료와 완전자료의 기저특성 비교	34
표 3-10. 전체자료와 완전자료의 주요임상사건 발생 비교 ..	35
표 3-11. 단변량 로지스틱 모형구축 결과	36
표 3-12. 다변량 로지스틱 모형구축 결과(Full model)	37
표 3-13. 최종 모형 결과	38
표 3-14. 위험지수 개발	41
표 3-15. 위험지수별 주요임상사건 발생 분포	42
표 3-16. 위험점수 군 분류	43
표 3-17. 위험지수 분류별 5년 무사건 생존율	44
표 3-18. 위험지수 분류별 주요임상사건 발생 예측확률	45
표 3-19. 위험지수와 협착정도에 따른 5년 무사건 생존율 비교 ..	45
표 3-20. 위험지수 분류별 약제 순응도(PDC)	47
표 3-21. 위험지수 분류별 스타틴처방에 따른 주요임상사건 발생 ..	47
표 3-22. 위험지수 분류별 아스피린 처방에 따른 주요임상사건 발생 ..	48
부록 표 1. CARE-CCTA Registry 변수목록	56
부록 표 2. 고혈압 약제 코드	61
부록 표 3. 당뇨 약제코드	66
부록 표 4. 고지혈증 약제코드	69
부록 표 5. 약제분석 관련 정의	70

그림 차례

그림 1-1. 허혈성 심질환관련 우리나라 현황	1
그림 2-1. CT 관상동맥조영술로 평가한 관상동맥질환	4
그림 2-2. CARE-CCTA registry에서 CT 관상동맥조영술로 평가한 관상동맥 협착 정도	5
그림 2-3. CT 관상동맥조영술에 따른 연간 주요임상사건 발생률 비교 ..	6
그림 2-4. 정상군 대비 비폐쇄성 관상동맥질환 환자의 예후 비교	7
그림 2-5. 비폐쇄성 관상동맥질환의 성별에 따른 예후	7
그림 2-6. 비폐쇄성 관상동맥질환의 경화반 분포에 따른 예후 ..	8
그림 2-7. CT 관상동맥조영술 시행에 따른 진단의 변화	9
그림 2-8. CT 관상동맥조영술 시행에 따른 예후의 변화	10
그림 2-9. 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 스타틴 치료에 따른 예후 ..	11
그림 2-10. 비폐쇄성 관상동맥질환에서 스타틴 치료가 예후에 미치는 영향	11
그림 2-11. 미국의 주요 심혈관 위험도 평가도구 비교	12
그림 2-12. 두 가지 모형의 비교	15
그림 3-1. 연구대상자 선정 흐름도	21
그림 3-2. 협착정도에 따른 주요임상사건에 대한 무사건 생존율 ..	32
그림 3-3. 예측확률에 따른 추정 ROC 곡선	39
그림 3-4. 외적타당도 검증 결과	40
그림 3-5. K-mean 군집분석 결과	43
그림 3-6. 위험점수 분류별 주요임상사건에 대한 무사건 생존율 곡선 ..	44
그림 3-7. 위험지수분류와 협착정도에 따른 무사건 생존율 곡선 ..	46
그림 3-8. 위험지수 분류별 스타틴처방에 따른 무사건 생존율 곡선 ..	48
그림 3-9. 위험지수 분류별 아스피린 처방에 따른 무사건 생존율 곡선 ..	49

요약문

□ 연구 배경

허혈성 심질환은 심근으로의 혈류 공급을 제한하는 관상동맥의 협착 및 폐쇄가 원인이 되는 질환으로서, 좁아진 관상동맥을 넓혀주는 재관류치료와 관상동맥 죽상경화반의 진행을 억제하는 약물치료가 주된 치료법으로 사용되고 있다. 일반적으로 관상동맥의 직경이 50% 이상 좁아질 경우에 혈액학적으로 의미있는 혈류 제한이 발생하기 때문에, 허혈성 심질환 및 관상동맥질환 분야에서 ‘폐쇄성 관상동맥질환 (obstructive coronary artery disease)’에 대한 연구가 많이 이루어져왔다.

하지만 최근 발표된 여러 연구에서 관상동맥의 협착 정도가 50%에는 미치지 못하는 관상동맥 죽상경화반(coronary atherosclerotic plaque)도 임상적으로 의미있는 심혈관계 합병증을 초래한다는 점이 밝혀지면서, ‘비폐쇄성 관상동맥질환(nonobstructive coronary artery disease)’에 대한 관심이 높아지고 있다. 특히 CT 관상동맥조영술이 널리 보급되면서 비침습적으로 관상동맥의 해부학적 구조와 죽상경화반으로 인한 관상동맥의 폐쇄 정도를 정확히 진단할 수 있게 되었고, 그 결과 비폐쇄성 관상동맥질환이 진단되는 환자가 급격히 증가하면서, 이러한 환자들에 대한 적절한 진료지침의 필요성이 강조되고 있다. 최근 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 스타틴과 아스피린 등의 심혈관계 예방적 치료약제의 효과에 대한 일부 연구 결과들이 발표되었으나, 환자들의 임상적 특성에 따른 적절한 치료방침을 결정하기에는 근거가 매우 부족한 실정이다.

□ 연구 목적

한국인에서 비폐쇄성 관상동맥질환 환자의 주요임상사건(사망, 급성 심근경색, 후기 재관류) 발생에 대한 영향 인자를 파악하고 환자의 예후 예측 모형을 개발하여 치료전략 수립에 객관적 근거를 제시하여 국내 의료정책 수립에 도움을 주고자 한다.

□ 연구 방법

기구축 된 다기관 관상동맥조영술 코호트 자료(CARE-CCTA Registry)와 국민건강보험공단 자료 연계를 통하여 환자들의 예후를 추적하고, 주요 임상 사건에 대한 예측 인자를 로지스틱 회귀모형을 이용하여 확인한다. 확인된 예측인자를 이용한 예측모형과 위험지수를 구축하여 비폐쇄성 환자들의 위험도를 계층화하여 위험도에 따라 치료전략을 수립할 수 있게 한다.

□ 연구 결과

- 비폐쇄성 환자들에 대한 위험지수를 개발하였으며 위험지수의 범위는 0~14점이었다.
- 위험지수에 따른 환자를 계층화한 결과 위험지수 0~3점인 경우 비협착(협착률 0%)군과 유사한 위험률을 가지고 위험지수 8점 이상인 경우에는 폐쇄성군과 유사한 위험률을 가진다.

I. 대상자현황

본 연구에 사용된 자료원은 2007년부터 2011년까지 서울대병원에서 CT 관상동맥조영술을 받은 대상자 중 협착률이 1-49%인 환자로 전체 대상자 25,087명 중 6,243명이었다. 연구의 대상자로 선정된 환자 중 예측 모형 개발을 위하여 사용될 모든 변수의 값에 결측이 없는 환자는 4,132명이었다. 선택된 완전자료(4,132명)와 전체자료(6,243명)간의 기저특성 및 주요임상사건의 발생률에 차이가 없었다. 선택된 완전자료의 환자는 평균 연령이 59.7세이고 남자가 다수(68%)를 차지하였다. 입적 후 5년간 주요임상 사건의 발생률은 심근경색이 3%, 재관류술 1.7%, 사망 2.2%로 전체사건 발생률은 6.2%였다.

II. 주요임상사건 발생 위험인자

유의한 주요임상사건 발생 위험 인자를 찾기 위하여 로지스틱 회귀모형을 이용하였다. 최종적으로 선정된 위험인자는 연령, 성별, 고혈압, 당뇨병, 헤모글로빈, Vessel score/CACS이었다. 위험률 예측 모형에 포함된 위험인자 중 가장 큰 영향력을 가진 인자는 연령과 헤모글로빈인 것으로 나타났다.

III. 위험지수

위험률지수는 0(위험인자가 전혀 없는 경우)~14(모든 위험인자를 가진 경우)점까지 나타날 수 있다. 본 연구에서 사용한 자료의 위험지수는 Vessel score모형에서는 0점에서 12점까지, CACS를 함께 포함한 모형에서는 0에서 13점까지 분포하였다.

IV. 위험지수를 이용한 위험군 층화

비폐쇄성 환자를 위험지수에 따라 0~3점, 4~7점, 8점이상의 군으로 층화하여 주요임상사건에 대해서 무사건생존율을 추정한 결과 8점이상군이 두 모형에서 각각 0.782(Vessel score 이용), 0.796(CACS 포함)으로 폐쇄성 환자의 발생률과 차이를 보이지 않았다. 또한 0~3점 군의 경우에는 두 모형에서 모두 0.97로 협착정도가 0%인 군과 유사하였다.

□ 결론 및 정책적 제언

현재까지 비폐쇄성 관상동맥 질환을 가진 환자에 대하여 위험률을 예측하는 모형은 본 연구가 최초이며 기존의 비폐쇄성 관상동맥질환 환자들 내에서도 환자들의 임상적 특성에 따라 주요임상사건의 발생 위험률이 상이하며 고위험 인자를 가지고 있는 환자를 구분하여 적절한 치료전략을 제시할 수 있는 객관적인 근거를 마련하였다.

주요어

관상동맥질환, 비폐쇄성 관상동맥질환(non-obstructive cardiovascular disease), 위험률 예측(risk prediction), 위험률 층화(risk stratification)

Executive Summary

□ Background

Ischemic heart disease is caused by coronary artery stenosis and obstruction that restricts the supply of blood to the myocardium. Reperfusion that dilates the narrowed coronary artery and drug treatment that inhibits the progression of coronary artery atherosclerosis are mainly used as a treatment. In general, if the diameter of the coronary artery is narrowed by more than 50%, significant blood flow limitation occurs hemodynamically. Therefore, there has been many studies on 'obstructive coronary artery disease' in the field of ischemic heart disease and coronary artery disease. However, as recent studies have shown that coronary atherosclerotic plaque, which is less than 50% of coronary artery stenosis, also causes clinically significant cardiovascular complications, the interest on non-obstructive coronary artery disease is growing.

In particular, as CT coronary angiography has been widely used, the anatomic structure of the coronary artery and the degree of occlusion of the coronary artery due to atherosclerotic plaques can be diagnosed accurately. As a result, patients diagnosed with non-obstructive coronary artery disease has been increased rapidly and the need for appropriate care guidelines for these patients is being emphasized.

Recently, some studies on the efficacy of cardiovascular prophylactic drugs such as statins and aspirin have been published in patients with non-obstructive coronary artery disease. However, there is a lack of evidence to determine the appropriate treatment strategy according to the clinical characteristics of patients.

□ Objective

The purpose of this study was to investigate the factors affecting the occurrence of major clinical events (death, acute myocardial infarction, late reperfusion) in Korean patients with non-obstructive coronary artery disease

and to develop a prediction model for patient's prognosis as well as to provide objective evidence for establishing the treatment strategy to help establish the domestic medical policy.

□ Method

Through the linkage between the CARE-CCTA registry and the National Health Insurance Corporation data, the prognosis of patients can be followed-up. Predictive factors for major clinical events are confirmed using a logistic regression model. By establishing a predictive model and a risk index using the identified predictors, the risk of non-obstructive coronary artery disease patients can be stratified and the treatment strategy can be established according to the risk.

□ Results

- We developed a risk index for non-obstructive coronary artery disease patients and the risk index ranged from 0 to 20.
- Patients with a risk score of 0 to 4 have a similar risk to those with normal group (stenosis 0%) and those with a risk score of 10 or more have a similar risk to the obstructive coronary artery disease group.

I. Subject status

The data used in this study included patients who had undergone CT coronary angiography at Seoul National University Hospital from 2003 to 2011 with a stenosis of 1-49%. The number of patients were 6,243 out of 25,087 patients. Of the patients selected for the study, 4,132 patients had all the variables used for the development of the predictive model.

There were no differences in baseline characteristics and incidence of major clinical events between the selected complete data (4,132) and the total data (6,243). The age of the patients with the complete data selected were 59.7

years and majority of the patients were males (68%). The incidence of major clinical events for 5 years after entry was 3% for myocardial infarction, 1.7% for reperfusion and 2.2% for death, 6.2% for overall incidence.

II. Major clinical event risk factors

A logistic regression model was used to investigate significant risk factors for major clinical events. Finally, the risk factors selected were age, hypertension, diabetes, hemoglobin, and Vessel score/CACS. Among the risk factors included in the risk prediction model, the age was the most influential factor and gender did not show statistical significance. However, the model was added because it is known that there is a gender difference in clinical cardiovascular events.

III. Risk index

The risk index can range from 0 (no risk factor) to 15 (with all risk factors). The risk index of the data used in this study ranged from 0 to 12 in the Vessel score model and from 0 to 16 in the model including CACS.

IV. Risk stratification using risk index

The risk of major clinical events was estimated by stratifying 0 to 3 points, 4 to 7 points, and 8 points or more according to the risk index. As a result, the risk of major clinical events for 8 points or more group was estimated to be 0.782 (using Vessel score) and 0.796 (using CACS). The incidence of obstructive coronary artery disease was not different from the incidence of non-obstructive coronary artery disease. In addition, in the 0-3 point group, it was 0.97, similar to the 0% stenosis group.

Conclusion and policy recommendations

To date, this is the first model to predict the risk for patients with non-obstructive coronary artery disease and even within existing non-obstructive coronary artery disease patients, the risk of major clinical

events varies according to the patient's clinical characteristics. This study provides objective evidence which can offer appropriate treatment strategies by identifying the patients with high-risk factors.

Acknowledgement

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency(NECA) funded by the Ministry of Health and welfare(grant number NC17-005).

Keywords

Coronary artery disease, non-obstructive cardiovascular disease, risk prediction, risk stratification

1. 연구배경

2016년 우리나라 사망원인 중 암을 제외한 단일 질환으로서는 심장질환이 1위를 차지하였으며, 심장질환으로 인한 사망 중 절반은 허혈성 심질환으로 인한 것으로 나타났다¹⁾. 허혈성 심질환 환자는 2003년에 인구 10만 명당 1,032명에서 2007년 1,289명, 2011년에 1,403명, 2014년에 1,626명 등으로 매년 증가하고 있으며²⁾, 허혈성 심질환으로 인한 진료인원은 2011년에 755만 명에서 2015년에는 860만 명으로 105만 명이 증가하였다. 이로 인한 총진료비는 2011년에 6,456억 원에서 2015년에는 7,351억 원으로 895억 원으로 늘어나 국민의료비 지출을 증가시키는 원인이 되고 있다. 또한 허혈성 심질환으로 인한 사망자는 2014년 기준 14,184명에 달한다.

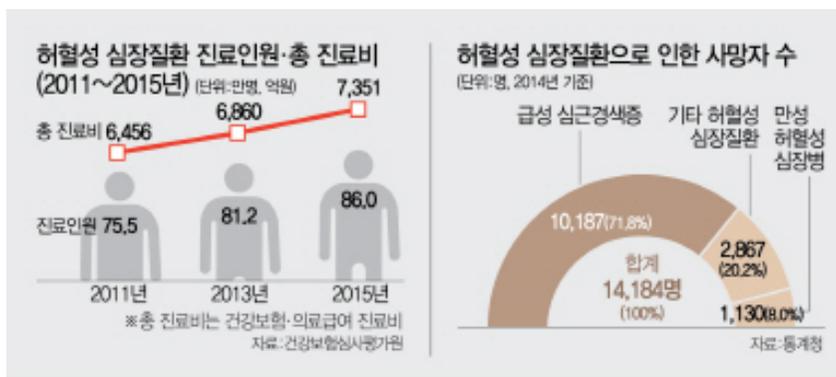


그림 1-1. 허혈성 심질환관련 우리나라 현황

1) 통계청. 우리나라 사망원인 통계. 2016.

2) 건강보험심사평가원. 보도자료(심장 관상동맥우회수술 사망률 · 재수술률 감소). 2017. 3. 29.

허혈성 심질환은 심근으로의 혈류 공급을 제한하는 관상동맥의 협착 및 폐쇄가 원인이 되는 질환으로서, 급성심근경색, 협심증 등이 대표적이다. 치료는 환자의 증증도나 복잡성 등에 따라 좁아진 관상동맥을 넓혀주는 재관류치료와 관상동맥 죽상경화반의 진행을 억제하는 약물치료가 주로 이루어지고 있다.

일반적으로 관상동맥의 직경이 50% 이상 좁아질 경우에 혈역학적으로 의미 있는 혈류 제한이 발생한다고 알려져 있기 때문에, 허혈성 심질환 및 관상동맥질환 분야에서 '폐쇄성 관상동맥질환 (obstructive coronary artery disease)'에 대한 연구가 많이 이루어져왔다. 하지만 최근 발표된 여러 연구에서 관상동맥의 협착 정도가 50%에는 미치지 못하는 관상동맥 죽상경화반(coronary atherosclerotic plaque)도 임상적으로 의미 있는 심혈관계 합병증을 초래한다는 점이 밝혀지면서, 비폐쇄성 관상동맥질환 환자가 당장의 재관류(revascularization)가 필요한 것은 아니지만 관상동맥질환이 없는 환자만큼 안전하지는 않다는 점을 시사하고 있다.

특히 CT 관상동맥조영술이 널리 보급되면서, 비침습적으로 관상동맥의 해부학적 구조와 죽상경화반으로 인한 관상동맥의 폐쇄 정도를 정확히 진단할 수 있게 되었다. 그 결과 비폐쇄성 관상동맥질환이 진단되는 환자가 급격히 증가하면서, '비폐쇄성 관상동맥질환(nonobstructive coronary artery disease)'에 대한 관심이 더욱 높아지고 있다.

하지만 허혈성 심질환과 관련하여 기존에 수행된 대부분의 연구는 위험성이 널리 알려진 폐쇄성 관상동맥질환에 대해 초점을 맞추고 있고, 최근 수행된 비폐쇄성 관상동맥질환 환자 대상연구에서는 비폐쇄성 관상동맥질환이 확인된 경우 CT 관상동맥조영술 결과에 따라 치료가 어떻게 달라져야 하는지 명확하게 제시하고 있지 않다. 최근 여러 연구에서 CT 관상동맥조영술을 통해 비폐쇄성 관상동맥질환이 확인되었을 때 약물치료에 따라 예후가 달라진다고 보고하고 있으나, 임상 위험인자에 대한 종합적인 분석을 수행하지 않았기 때문에 해당 선행연구들의 결과만으로는 어떠한 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 위험도가 증가하는지, 적극적인 치료가 필요한지를 파악하기에는 어려움이 있다. 또한 대부분의 선행연구가 서양인 위주의 코호트 연구이고, 연구대상에 비폐쇄성 관상동맥질환 환자 이외에도 정상인, 폐쇄성 관상동맥질환 환자를 포함하여, 그 결과를 한국인 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에게 곧바로 적용하기에는 근거가 매우 부족한 실정이다.

이에 본 연구에서는 국내 최대 규모의 비폐쇄성 관상동맥질환 코호트를 분석하여, 한국인 비폐쇄성 관상동맥질환 환자의 주요임상사건 발생에 대한 영향인자를 파악하고 주요임상사건 예측모델을 개발한 후, 이를 통해 관상동맥질환 관련 국내 의료정책 및 치료 전략 수립에 참고할 수 있는 객관적 근거를 제시하고자 한다.

2. 연구의 목적

본 연구는 비폐쇄성 관상동맥질환 환자의 예후와 관련해 유의한 임상적, 영상의학적 특성을 확인하고, 폐쇄성 관상동맥질환의 환자 예후 예측모델을 개발하고자 한다. 이를 통해 국내 비폐쇄성 관상동맥질환 환자의 합리적인 치료전략 수립을 위한 근거를 제공하고자 하며, 해당 연구 목적을 달성하기 위한 세부 연구내용은 아래와 같다.

첫째, CT 관상동맥조영술 코호트자료(CARE-CCTA Registry)와 국민건강보험공단의 건강보험 청구자료를 연계하여 관상동맥 협착 정도에 따른 임상적 특성 및 주요 임상사건 발생률을 분석하고자 한다.

둘째, 연계자료 내 비폐쇄성 관상동맥질환 환자군에서 임상결과 예측 인자를 파악하여 예후 예측 모델을 개발하고 타당성 평가를 수행한다.

셋째, 예측 모델을 활용하여 주요임상사건을 예측하는 위험지수를 도출하고, 이에 따른 주요임상사건 발생을 비교한다.

II

선행연구 및 현황

1. 관상동맥 질환

1.1. 진단 및 위험인자

일반적으로 관상동맥질환(coronary artery disease)이란 동맥경화증(arteriosclerosis) 등으로 인해 심근으로 충분한 혈액과 산소가 공급되지 못하는 허혈성 심질환(ischemic heart disease) 상태를 말한다. 허혈성 심질환은 서구의 경우 오래 전부터 가장 흔한 사망원인으로 인식되었으며, 우리나라에서도 식이습관의 변화 등과 함께 관상동맥 질환이 점점 증가하는 추세이다³⁾. 비만, 흡연, 유전적인 소인, 고지혈증, 정적인 생활방식, 당뇨병, 고혈압 등이 관상동맥질환의 위험인자로서 관련이 있다고 알려져 있다.

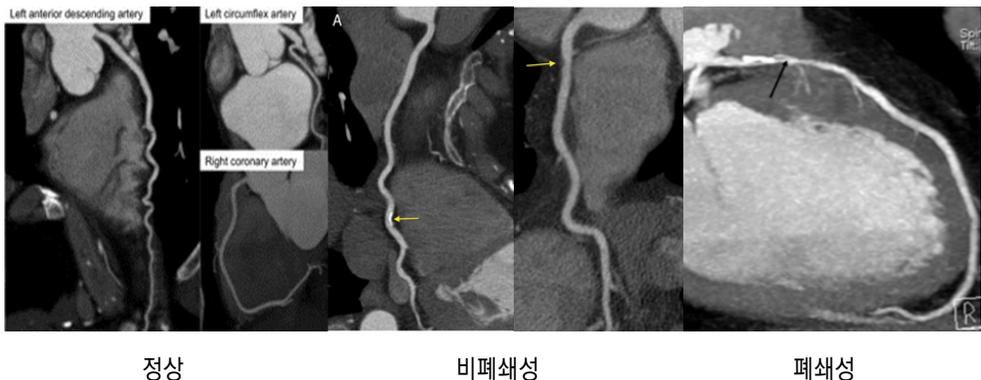


그림 2-1. CT 관상동맥조영술로 평가한 관상동맥질환

이러한 관상동맥질환을 진단하기 위해서 최근 널리 사용되는 방법이 CT 관상동맥조영술(CT coronary angiography, CTCA)로서, 비침습적으로 동맥경화반을 영상화해 동맥

3) 대한내과학회 편. harrison 내과학. 2017.

경화반의 유무, 위치 및 특성을 평가할 수 있다. CT 관상동맥조영술의 도입으로 심근 허혈을 유발하는 폐쇄성(obstructive) 관상동맥질환뿐만 아니라 비폐쇄성(nonobstructive) 관상동맥질환의 진단도 가능해졌다(그림 2-1). 본 연구에서 활용하는 자료인 CARE CCTA registry 전체에서 CT 관상동맥조영술을 시행한 환자 47,444명을 대상으로 관상동맥 협착 정도를 조사한 결과를 참고하면 4,745명(10.0%)이 폐쇄성 관상동맥질환에 해당하였고, 11,546명(24.3%)이 비폐쇄성 관상동맥질환, 31,153명(65.7%)이 정상소견을 보여(그림 2-2), CT 관상동맥조영술을 이용한 진단이 가능해졌음을 확인할 수 있다.

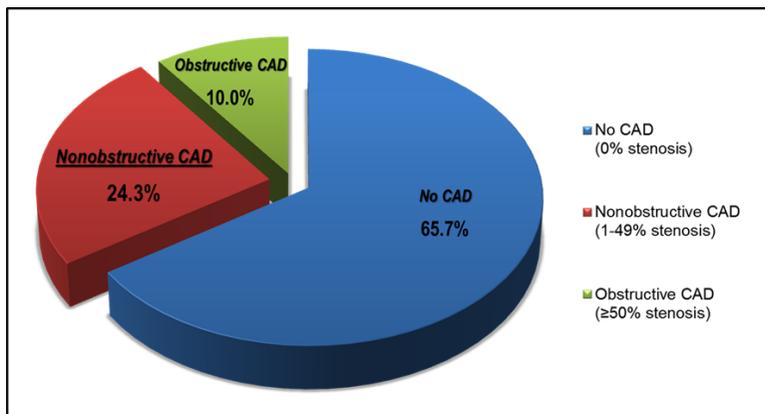


그림 2-2. CARE-CCTA registry에서 CT 관상동맥조영술로 평가한 관상동맥 협착 정도

1.2. 증상 및 예후예측

관상동맥질환 환자들은 허혈에 의한 좌심실의 손상으로 심비대와 심부전이 발생하여 병원에 내원하기도 하며 이러한 상태를 허혈성 심근증이라고 한다. 허혈성 심장질환의 증상이 있을 때에는 협심증 또는 급성 심근경색으로 인한 흉부 불편감이 특징적이다⁴⁾. 관상동맥의 죽상동맥경화증은 평생 증상이 없었던 사람에게도 존재하며, 증상이 없는 사람에게서 운동부하 검사를 진행하였을 때 무증상 심근허혈(흉통 등의 증상은 없지만 운동부하에 의해 허혈을 시사하는 심전도 변화)의 상태도 확인할 수 있다.

기존의 여러 연구에서는 CT 관상동맥조영술로 관상동맥질환이 확인된 경우 폐쇄성 관상동맥질환뿐만 아니라 비폐쇄성 관상동맥질환이 확인된 경우에도 관상동맥질환이 없는

4) 대한내과학회 편. Harrison 내과학. 2017.

환자에 비해 주요 심장사건의 발생 위험도가 증가할 수 있다는 결과가 있었다. 2011년 미국 심장학회지(JCC)에 실린 18개 연구의 관상동맥질환 환자 9,592명을 대상으로 한 메타분석⁵⁾에 의하면 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 연간 주요 심장사건의 발생률은 약 1.41%로, 이는 관상동맥질환이 없는 환자의 주요 심장사건 발생률(0.17%)에 비해 유의하게 높았다(그림 2-3).

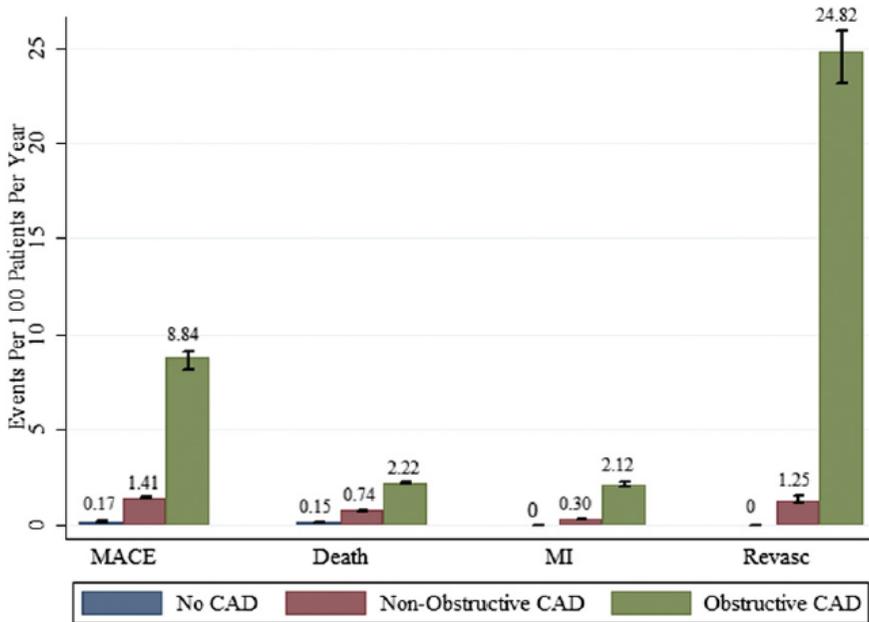


그림 2-3. CT 관상동맥조영술에 따른 연간 주요임상사건 발생률 비교

미국에서 진행된 대규모 전향적 연구⁶⁾에서도 환자군의 특성과 무관하게 비폐쇄성 관상동맥질환이 관찰된 환자군이 관상동맥질환이 없는 환자군에 비해 불량한 예후가 관찰되었다. 이는 CT 관상동맥조영술 결과 폐쇄성 관상동맥질환이 관찰되지 않은 2,583명의 환자를 대상으로 약 3년간 주요 심장사건의 발생을 비교한 결과이다(그림 2-4).

5) Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2011;57(10):1237-1247.

6) Fay Y et al. Mortality Risk in Symptomatic Patients with Nonobstructive Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 2011;58(5):510-519.

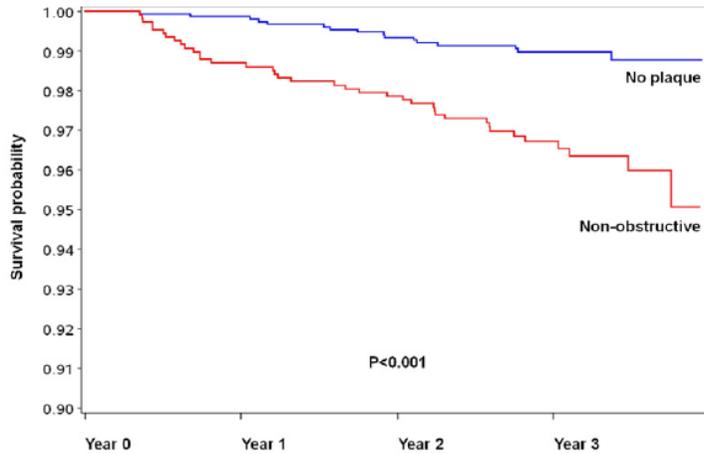


그림 2-4. 정상군 대비 비폐쇄성 관상동맥질환 환자의 예후 비교

또한 2014년에 이루어진 선행연구⁷⁾에서는 비폐쇄성 관상동맥질환 환자군의 예후가 정상군에 비해 불량하였으나, 성별에 따라서는 차이를 보이지 않았다(그림 2-5).

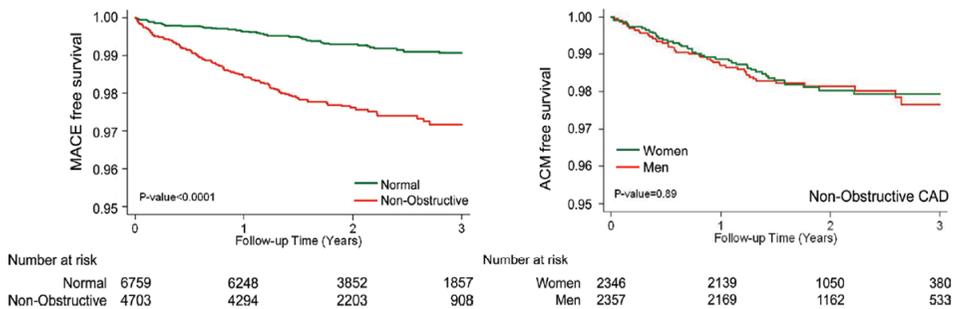


그림 2-5. 비폐쇄성 관상동맥질환의 성별에 따른 예후

다만 2014년에 하버드 연구팀에서 발표한 연구⁸⁾에서는 비폐쇄성 관상동맥질환 환자

7) Leipsic et al. Sex-based Prognostic Implications of Nonobstructive Coronary Artery Disease: Results from the International Multicenter CONFIRM Stud. *Radiology* 2014;273:393-400.
 8) Bittencourt et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:282-291.

에서 관상동맥경화반(plaque)이 확인되는 분절(segment) 수에 따라 예후가 달라짐을 보고 하였다(그림 2-6).

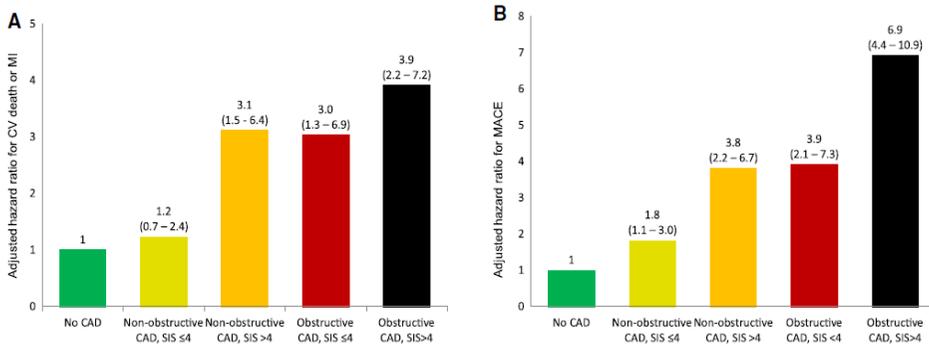


그림 2-6. 비폐쇄성 관상동맥질환의 경화반 분포에 따른 예후

1.3. 치료지침

CT 관상동맥조영술의 임상 활용이 지속적으로 증가하고 있지만 CT 관상동맥조영술 결과에 따라 치료가 어떻게 달라져야 하는지 명확히 확립되어 있지는 않은 상황이다. 다만 CT 관상동맥조영술의 결과에서 관상동맥경화반이 없는 경우 진단에서 협심증을 배제할 수 있으며, 폐쇄성 관상동맥질환이 확인된 경우에는 심근허혈을 확인하기 위해 추가적인 기능검사나 침습적 관상동맥조영술을 시행하여 재관류 치료의 필요성을 결정하고 있다. 그러나 CT 관상동맥조영술에서 비폐쇄성 관상동맥질환이 확인된 경우에 대해서는 어떤 치료가 필요한지 아직 확립된 바가 없다.

그럼에도 불구하고 CT 관상동맥조영술의 활용이 궁극적으로 환자들의 예후를 호전시킬 것으로 임상에서 기대하는 것은 CT 관상동맥조영술을 통해 비폐쇄성 관상동맥질환을 정확하게 진단할 수 있어, CT를 시행하는 시점에 심근허혈을 유발하지는 않지만 추후 심근경색 등의 심혈관계 합병증을 유발할 수 있는 관상동맥의 죽상경화반에 대한 조기진단이 가능하다는 점이다. 실제로 대규모 전향적 연구인 SCOT-HEART 연구에서 관상동맥질환이 의심되는 환자를 1:1로 하여 CT 관상동맥조영술을 시행하는 군과 그렇지 않은 군으로 무작위 배정을 시행하였을 때, CT 관상동맥조영술의 시행이 진단을 명확하게 해서 그에 맞춘 치료를 가능하게 할뿐만 아니라(그림 2-8)⁹⁾, 예후를 호전시키는 것이 보고

9) Newby et al. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. Lancet 2015;385:2383-2391.

되었다(그림 2-8)¹⁰⁾.

	6-week diagnosis				Total
	Yes	Probable	Unlikely	No	
Diagnosis of coronary heart disease					
Standard care and CTCA					
Baseline diagnosis					
Yes	197 (10%)*	2 (0%)	4 (0%)	7 (0%)	210 (10%)
Probable	148 (7%)	490 (24%)*	26 (1%)	107 (5%)	771 (37%)
Unlikely	124 (6%)	48 (2%)	698 (34%)*	80 (4%)	950 (46%)
No	7 (0%)	4 (0%)	1 (0%)	126 (6%)*	138 (7%)
Total	476 (23%)	544 (26%)	729 (35%)	320 (15%)	2069 (100%)
Standard care					
Baseline diagnosis					
Yes	220 (11%)*	1 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	222 (11%)
Probable	0 (0%)	721 (35%)*	6 (0%)	7 (0%)	734 (35%)
Unlikely	1 (0%)	6 (0%)	975 (47%)*	0 (0%)	982 (47%)
No	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	132 (6%)*	132 (6%)
Total	221 (11%)	728 (35%)	981 (47%)	140 (7%)	2070 (100%)
Diagnosis of angina due to coronary heart disease					
Standard care and CTCA					
Baseline diagnosis					
Yes	126 (6%)*	0 (0%)	6 (0%)	8 (0%)	140 (7%)
Probable	69 (3%)	402 (19%)*	52 (3%)	77 (4%)	600 (29%)
Unlikely	33 (2%)	55 (3%)	822 (40%)*	151 (7%)	1061 (51%)
No	3 (0%)	8 (0%)	19 (1%)	237 (11%)*	267 (13%)
Total	231 (11%)	465 (22%)	899 (43%)	473 (23%)	2068 (100%)
Standard care					
Baseline diagnosis					
Yes	139 (7%)*	1 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	141 (7%)
Probable	2 (0%)	588 (28%)*	5 (0%)	7 (0%)	602 (29%)
Unlikely	2 (0%)	4 (0%)	1055 (51%)*	0 (0%)	1061 (51%)
No	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	265 (13%)*	266 (13%)
Total	143 (7%)	593 (29%)	1062 (51%)	272 (13%)	2070 (100%)

그림 2-7. CT 관상동맥조영술 시행에 따른 진단의 변화

10) Michelle et al. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease. J Am Coll Cardiol 2016;67(15):1759-1768.

CHD Death and Non-fatal MI, Post hoc 50-Day Landmark Analysis

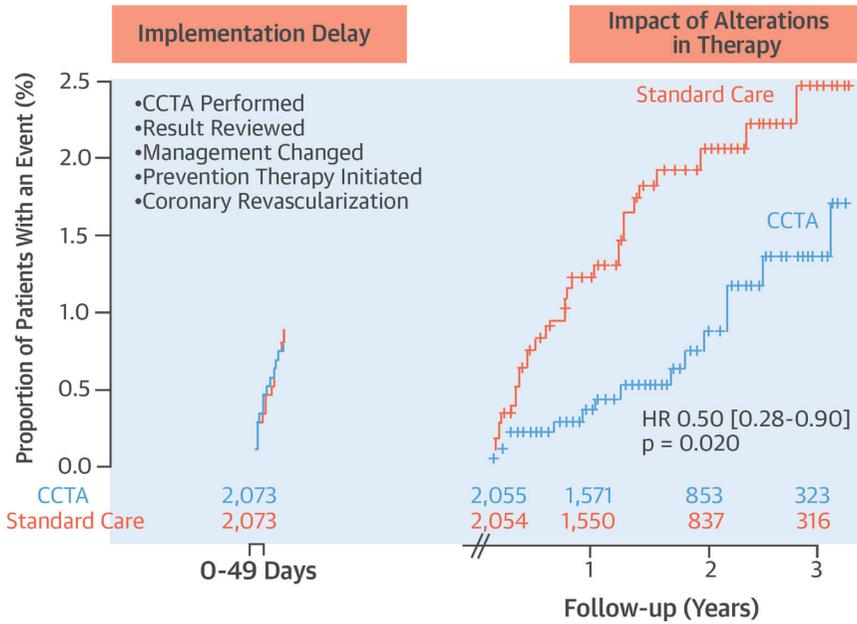
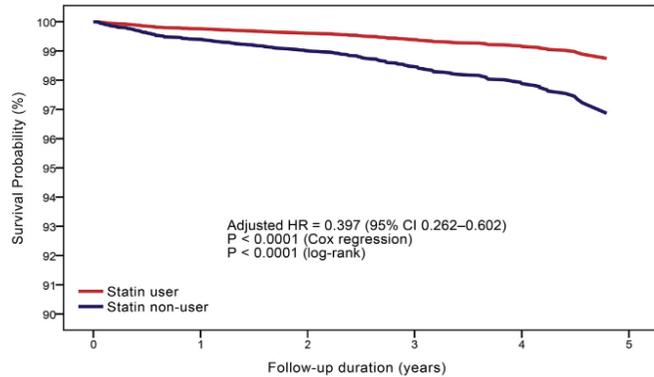


그림 2-8. CT 관상동맥조영술 시행에 따른 예후의 변화

이와 같은 결과의 원인은 CT 관상동맥조영술의 결과에 따라 치료가 달라지기 때문일 것으로 추정되며, 최근 CT 관상동맥조영술에서 비폐쇄성 관상동맥질환이 확인된 경우, 약물치료에 따라 예후가 달라지는 것이 여러 연구에서 보고되고 있다. CT 관상동맥조영술에서 비폐쇄성 관상동맥질환이 확인된 환자에서 스타틴 치료가 사망률을 60% 정도 감소시켰다는 연구가 있으며(그림 2-9)¹¹⁾, 2015년 다국적 대규모 전향적 연구¹²⁾에서는 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 스타틴이 예후를 개선시키고, 기저 임상적, 영상학적 특징과 무관하게 모든 환자군에서 관찰되는 현상이라고 보고하고 있다(그림 2-10).

11) Hwang et al. Statin therapy is associated with lower all-cause mortality in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2015;239:335-342.

12) Carreras E and Mega J. Role of Oral Anticoagulants in Patients After an Acute Coronary Syndrome. *ATVB* 2015;35(3):981-989.



	0	1	2	3	4	5
Number at risk						
Statin user	1983	1738	1429	1081	952	0
Statin non-user	6389	4661	3115	2034	603	0

그림 2-9. 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 스타틴 치료에 따른 예후

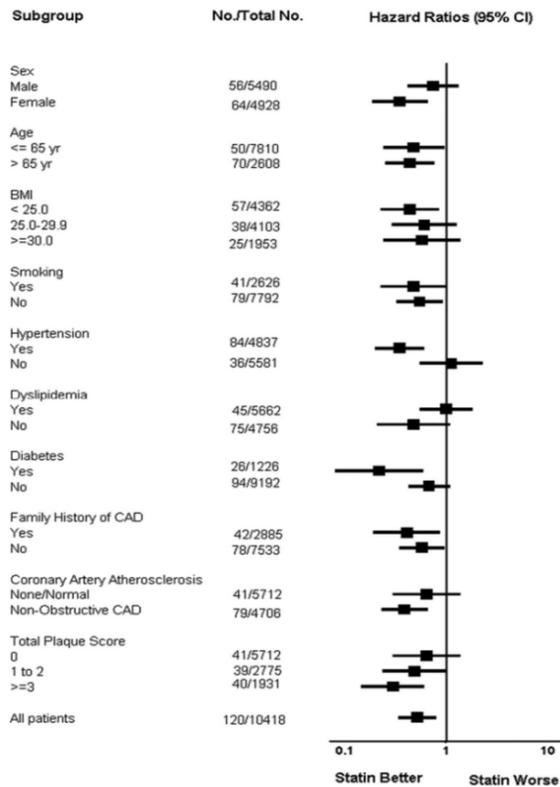


그림 2-10. 비폐쇄성 관상동맥질환에서 스타틴 치료가 예후에 미치는 영향

2. 위험률 예측

2.1. 위험도 평가

환자 한명은 동시에 여러 가지 위험요인을 가질 수 있고, 여러 위험요인에 노출된 정도도 매우 다양해서 개인의 질병발생 위험도를 종합적으로 평가하기는 쉽지 않다. 이에 여러 가지 위험 요인 노출 정도를 통합하여 개인의 특정 질병발생 확률(위험도)을 계산하려는 시도가 위험도 평가(risk assessment)이다¹³⁾. 기존에 사용되고 있는 미국의 여러 심혈관 위험도 평가 도구 및 위험요인은 <그림 2-11>과 같다.

위험도 평가 모형	명칭	Framingham CHD	Framingham Global	Reynolds	Pooled Cohort Equation
	발표연도	1998	2008	2008	2013
사용한 위험요인	나이	X	X	X	X
	성별	X	X		X
	총 콜레스테롤	X	X	X	X
	LDL 콜레스테롤	X			
	HDL 콜레스테롤	X	X	X	X
	CRP			X	
	수축기혈압	X	X	X	X
	고혈압치료제 복용		X		X
	당뇨병	X	X		X
	HbA _{1c}			X (여성에서만)	
	흡연	X	X	X	X
가족력			X		
심뇌혈관 질환	관상동맥재관류			X	
	협심증	X			
	불안정형 협심증	X			
	심근경색	X	X	X	X
	관상동맥질환 사망	X	X	X	X
	뇌졸중		X	X	X
	뇌졸중 사망		X	X	X
	심부전		X		

그림 2-11. 미국의 주요 심혈관 위험도 평가도구 비교

이외에도 유럽에서 개발된 위험도 예측 모형으로는 SCORE equation, QRISK algorithm, simple PROCAM score scheme complicated neural network model, ASSIGN risk score, CUORE equation이 있고, 기타 국가들에서 개발된 SMUCA ischemic CVD risk model(중국), recalibrated Framingham model(태국), simple

13) 김현창. 심혈관 위험도 평가. 심장과 혈관. 2014;16(2):18-11.

quantitative method(뉴질랜드), parametric conditional frailty model(호주) 등이 있다¹⁴⁾.

위와 같은 위험도 평가 도구 및 예측 모형의 질병 예측력을 향상하기 위한 노력 중의 대표적인 방법은, 기존의 위험도 평가모형에 새로운 생체지표를 추가하는 방법과 여러 질환을 포괄하는 위험도를 평가할 수 있는 평가도구를 만드는 것이다. 또한 위험도 평가 도구마다 포함하는 요인 및 결과에 차이가 있기 때문에 도구를 선택할 때 유의할 점이 있다. 먼저 위험도를 추정하려는 목표 질환을 명확히 정하고, 위험도 평가를 하려는 대상자의 인구학적, 임상적 특성을 고려해야 한다. 마지막으로 선택하려는 위험도 평가 도구가 요구하는 임상정보를 확보할 수 있는지를 확인하여, 개별 임상환경에 적절한 위험도 평가 도구를 선택해야 한다.

2.2. 위험률 예측 모형 개발

가. 예측 모형 개발 단계

임상적으로 심혈관 질환이 어떤 사람에게서 발생하거나 이로 인해 사망할 확률이 높은 반면에 어떤 사람들은 심혈관 질환이 발생하지 않는지를 확률로 표현하기 위해서는 관련된 여러 요인이 필요하다. 먼저 대상 환자군에 대한 신뢰성 높은 자료를 확보하여 대상자의 질병 발생률을 나타낼 수 있어야 하고, 이 자료에는 질병 발생과 대상자 특성의 연관성을 평가할 수 있는 여러 가지 요인이 포함되어 있어야 한다. 그리고 해당 자료를 가지고 위험 요인과 질병 발생 사이의 연관성을 예측하기 위해 적절한 통계적 방법을 사용해 분석을 하는 과정이 필요하며, 이 과정에서 개발된 위험 예측 알고리즘은 임상적 환경에서 유용하게 활용할 수 있는지 평가되어야 한다.

임상현장에서 사용되고 있는 위험률 예측 도구 또는 모형을 개발하는 과정과 방법은 포괄적으로는 유사한 흐름이지만, 각각의 선행연구에 따라 대상자, 예측 대상 질환, 고려 요인 등이 다양하다. 2017년에 스코틀랜드에서 수행된 연구¹⁵⁾에 따르면 질병 예측 모형을 개발하는 과정은 다음과 같다. 1) 위험 점수에 잠재적인 요인으로 포함될 연령, 수축기혈압, 총콜레스테롤, 당뇨, 흡연, BMI 등의 예측변수를 선택한다. 2) 선택한 예측변수들과 심혈관 질환(예측 대상 질환)의 관계를 모델링하기 위한 최적의 방법을 결정한다. 3) 변수들을 활용해 모델을 만들고 위험 점수에 포함하기 위한 중요 변수를 선택하며,

14) Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Ann Epidemiol.* 2009;19(10):711-7.

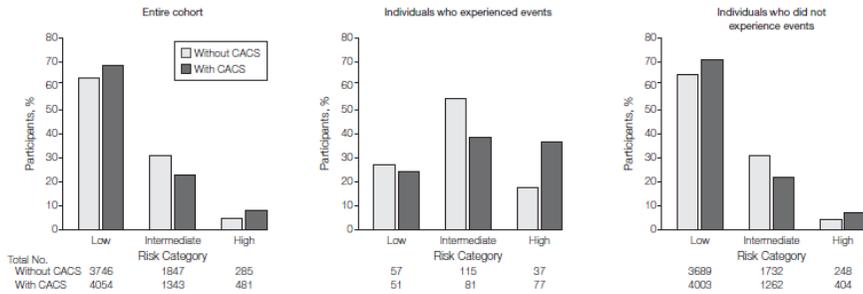
15) Woodward M, Tunstall-Pedoe H, Peters SA. Graphics and statistics for cardiology: clinical prediction rules. *Heart.* 2017 Apr;103(7):538-545.

이 과정에서 단계적 변수선택 절차법 (stepwise regression selection procedure), LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) method, parsimonious model, GOF plot, AIC 등을 활용할 수 있다. 4) 다변수 회귀모형 (로지스틱 모델을 활용한 log odds ratios, Cox 또는 Weibull model을 활용한 logs HRs) 등을 활용하여 위험 점수를 계산한다. 5) 모델을 활용해 위험 점수를 평가하고, 로지스틱 모형, ROC (receiver operating characteristic) curve 등을 사용하여 모델의 민감도와 특이성을 평가하며, 호스머-렘쇼 검정 (Hosmer-Lemeshow test)을 활용하여 교정 (calibration) 할 수 있다. 6) 마지막 단계로는 임상 지침으로서 사용될 수 있도록 위험 점수를 패키지와 하는 것이다. 일부 예측 모델들은 컴퓨터 어플리케이션을 통해 일반적으로 사용할 수 있도록 도구를 개발하기도 하며, 위험 점수를 기반으로 임상적 결정을 할 수 있도록 원칙을 설정하기도 한다.

나. 주요 예측 변수

전체적인 예측 모형 개발 단계를 따르는 것도 중요하지만, 또 하나의 중요한 부분은 모형 개발 시 어떠한 예측 변수를 사용할지를 결정하는 것이다. 2010년에 수행된 다인종 대상 동맥경화 연구(Multi-Ethnic study of Atherosclerosis, MESA)¹⁶⁾는 CT로 CACS(coronary artery calcium score)를 측정된 환자를 대상으로 5년 관상동맥질환 발생에 대한 예측 모형 개발을 수행하였다. 모델은 두 가지로 model 1은 전통적으로 관상동맥질환의 위험 요인으로 꼽히는 다수의 변수(연령, 성별, 흡연, 수축기 혈압, 항고혈압제 복용, 콜레스테롤, 인종)을 포함하였고, model 2는 model 1에 CACS를 추가한 결과, model 2가 model 1에 비해 순 재분류 향상값(Net reclassification improvement, NRI)이 증가하고 고위험군의 질환 발생을 잘 예측하는 것을 확인하였다(그림 2-12).

16) Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, Greenland P. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. JAMA. 2010 Apr 28;303(16):1610-6.



Distribution of individuals within each risk category when the model includes traditional risk factors vs traditional risk factors plus coronary artery calcium score (CACS).

그림 2-12. 두 가지 모형의 비교

2015년에 수행된 연구에서는 널리 사용하고 있는 심혈관 질환 위험 평가 모델에서 연령, 성별, 흡연, 당뇨, BMI, 심혈관질환 과거력, 심부전 과거력, 심방세동, 스타틴 복용 등을 사용하는 것으로 조사하였다. 최근 주로 사용하는 생물학적 지표로는 CRP, BNP, high-sensitivity troponin이 있었으며, 이외에도 다수의 심혈관 질환 관련 생물학적 지표가 사용되고 있었고(표 2-1), 유전자 표지에 대해서는 추가 연구가 필요하다고 하였다. 그리고 주로 사용하는 위험 평가 도구는 Framingham 이외에도 TIMI, GRACE, PURSUIT, FRISC 등을 사용하는 것으로 나타났다(표 2-2).

표 2-1. 심혈관 질환 관련 생물학적 지표

Marker	Uses	Source
<i>Inflammatory</i>		
CRP ¹	Cardiac disease screening, risk reclassification, predicting clinical response to statin therapy [34]. Further details are in the text.	Acute phase protein with hepatic origin
IL-6 ²	Higher levels associated with increased risk of cardiovascular [35] and cerebrovascular diseases [36]. The cutoff level is 4.43 pg/mL, while the sensitivity and specificity are 89.95% and 77.42%, respectively [37].	Activated monocytes, macrophages and endothelial cells
ST-2	Belongs to the interleukin family and has a significant prognostic value in cardiovascular risk stratification and heart failure assessment. Further it does not influence the body mass index, age, or renal function [38].	Member of IL-1 receptor family
Lp-PLA ₂ ³	More specific than CRP [39], but cardiovascular risk reclassification is marginal [40]. Associated with increased risk of restenosis after stent placement [41].	Atherosclerotic plaques in blood vessels
TNF- α ⁴	Increased with heart failure, left ventricular dysfunction, and pulmonary edema. Predictor of incident coronary heart disease in men [42].	Endothelial cells and macrophages
MPO ⁵	Associated with initiation, propagation, and complications of atherosclerotic process responsible for increased risk for many CVDs [43].	Leukocytes
MCP-1 ⁶	Highly associated with traditional risk predictors and coronary artery calcium levels and may not be significant in risk prediction [44].	Atherosclerotic plaques
MMPs ⁷	Involved in plaque destabilization [45] and associated with total plaque burden (OR: 1.37; p < 0.05) even after adjusted for age, sex, and classical risk factors [46].	Degrading enzymes produced by macrophages and endothelial cells
<i>Hemodynamic stress</i>		
BNP ⁸	Marker of systolic and diastolic dysfunction [47]. Further details are in the text.	Myocardial wall in response to pressure or volume overload
<i>Necrosis and Ischemia</i>		
Hs troponin	Myocardial ischemia. Incremental C-Statistics is 0.01 [13]. Further details are in the text.	Secreted from cardiac and skeletal muscles.
IMA ⁹	Myocardial ischemia. IMA reports ischemia faster than hs troponin [48] however it is not cardiac specific and seen in conditions such as cirrhosis, acute infections, advanced cancers, stroke and end-stage renal failure [49].	Heart muscle modifies the circulating albumin
FFAu ¹⁰	Myocardial ischemia. FFAu has high sensitivity (91%) and specificity (93%) in diagnosing acute myocardial infarction using a serum sample taken at the time of admission [50]. Independent risk factor for sudden death [51].	Lipolysis process in the adipose tissue
<i>Hemostasis</i>		
vWF ¹¹	Marker of damaged endothelial cells and supports activation of the clotting factor VIII [52].	Endothelial cells
Circulating D-Dimer	Marker of fibrin turnover and CVD risk predictor [53].	Degradation product of cross-linked fibrin
Fibrinogen	CVD risk predictor. Incremental c-statistics is 0.0027 and improve the net reclassification improvement by 0.83% [54].	Glycoprotein with hepatic origin
Plasminogen activator inhibitor -1	CVD risk predictor [55].	Platelets
<i>Platelet function</i>		
sCD40L ¹²	Marker of atherosclerosis [56], plaque destabilization and thrombosis [57].	Platelets
P-Selectin	CVD risk predictor [55].	Platelets and dense granules

¹C-reactive protein; ²Interleukin-6; ³Lipoprotein-associated phospholipase A2; ⁴Tumor necrosis factor; ⁵Myeloperoxidase; ⁶Monocyte chemoattractant protein-1; ⁷Matrix metalloproteinase; ⁸B-type natriuretic peptides; ⁹Ischemia-modified albumin; ¹⁰Unbound free fatty acids; ¹¹von-Willebrand factor; ¹²Soluble CD40 ligand.

표 2-2. 이용가능한 위험 평가 도구

Tool	Predictability (AUROC*)	Risk Predictors	Data	Sample size	Reference
Framingham (men/women)	0.76	0.79 Age, Gen, DM, Smo SBP, TC/HDL	Framingham heart study	3969 men and 4522 women	[14]
SCORE (high/low risk)	0.80	0.75 Age, Gen, DM, Smo, SBP, TC	12 pooled European studies	117,098 men and 88,080 women	[15]
ASSIGN SCORE (men/women)	0.73	0.77 Age, Gen, DM, RA FHx, Smo, SBP TC/HDL,	SHHEC prospective study	6540 men and 6757 women	[16]
QRISK 2 (men/women)	0.79	0.82 Age, Gen, DM, AF HT/WT, CKD, Smo SBP/Rx, RA, Eth FHx, TC/HDL	QRESEARCH database	2.29 million	[17]
PROCAM (coronary/cerebral)	0.82	0.78 Age, Gen, Smo, DM HT/WT, SBP/Rx TC/HDL, FHx	Prospective study	18,460 men and 8515 women	[18]
WHO/ISH	NS	NS Age, Gen, Smo, DM SBP, TC	Developed by modeling techniques	NS	[19]
Reynolds (men/women)	0.71	0.81 Age, Gen, DM, Smo FHx, SBP, TC/HDL CRP	Women's Health study & Physician's health study II	10,724 men and 24,558 women	[20,21]
INTERHEART modifiable risk score (men/women)	0.71	0.74 Age, Gen, DM, Smo SBP, ApoB:A1 ratio, obe, dietary, physical and psychosocial factors	INTERHEART case-control study	19470 individuals from many different countries	[22]

*AUROC, Area under the receiver operating characteristic curve; NS, Not specified; DM, Diabetes mellitus; Gen, Gender; Smo, Smoking; SBP, Systolic blood pressure; SBP/Rx, Systolic blood pressure and on treatment for it; TC, Total cholesterol; HDL, High-density lipoprotein; FHx, Family history of CVD; Ht, Height; Wt, Weight; RA, Rheumatoid arthritis; Eth, Ethnicity; CRP, C-reactive protein; CKD, Chronic kidney disease; AF, Atrial fibrillation; obe, abdominal obesity.

2005년에 수행된 INTERHEART 연구¹⁷⁾에서는 비정상 지질, 흡연, 고혈압, 당뇨, 복부비만, 정신적 요인, 규칙적인 신체활동, 과일 또는 채소 섭취, 음주 등을 심혈관 질환의 위험요인으로 발표하였다.

이외에도 선행연구들에서는 직업, 사회적 고립, 지리적 위치, 유년기 경험 등 비임상지표에 대해서도 언급하였으나, 정확하게 질환 발생 위험을 평가하기 위해서는 생물학적 지표를 기반으로 하며, 이외의 지표들은 단계적으로 검증하여 사용할 필요가 있다고 하였다.

다. 예측 모형의 검증

개발된 예측 모형을 적용하기 이전에 타당성 검증(validation)의 과정을 거치게 되는데, 일반적으로 모형을 개발하는 데에 활용한 자료로 타당성을 검증하는 것을 내적 타당성 검증(internal validation)이라고 하고, 다른 자료를 이용하여 검증하는 것을 외적 타당성 검증(external validation)이라고 한다. 타당성 검증을 calibration과 discrimination으로 구분하기도 하는데, calibration은 위험도에 따라 분류된 그룹과 비교하여 예측된 위험의 정확도를 측정하는 것으로 calibration이 잘 된 위험 예측 모형이라면 같은 군의 대상자들에 대한 평균 예측 위험은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법

17) Ruwanpathirana T, Owen A, Reid CM. Review on cardiovascular risk prediction. Cardiovasc Ther. 2015 Apr;33(2):62-70.

에 의해 추정된 누적발생률과 일치한다. discrimination은 위험 예측 모형이 대상자가 관심 질환을 가지는지 구별하는 능력을 측정하는 것으로, discrimination이 완벽한 모형은 예측된 위험 점수가 관찰된 위험과 일치하지 않더라도 질환이 발생하지 않는 대상자에 비해 모든 질환이 발생한 대상자에서 위험 예측 점수가 높게 나타난다.

위와 같은 개념의 타당성을 검증하는 방법에는 여러 가지가 있고, 선행연구들¹⁸⁾¹⁹⁾에서 예측 모형 개발에 일반적으로 사용하는 방법은 다음과 같다.

첫째는 C-통계량(c-statistics)으로 심혈관 질환 위험 예측 모형에서 discrimination 정도에 대한 척도로 가장 많이 사용하며, 무작위로 선택한 대상자가 질병이 발생했을 때 질병이 없는 대상자보다 높은 점수를 가질 확률을 의미한다. C-통계량은 추정값과 관찰값을 비교하거나 질병유무에 따라 추정값이 얼마나 차이가 있는지를 평가하지 않고, 단순히 질병 유무에 따라 위험 점수의 순서가 적절한지만 나타내기 때문에 위험 예측 모형의 평가를 위해 C-통계량에만 의존하는 것은 한계가 있다.

둘째는 ROC curve를 사용하는 방법으로, ROC curve는 예측된 cut-off 값에 따른 '민감도(sensitivity)'와 '1-민감도'에 대한 그림이다. ROC curve가 45도 reference line에 위치하면 해당 모형의 discriminatory power는 없다고 판단하며, ROC curve가 축에 있을 때 완벽한 discrimination으로 판단한다. 다만 ROC curve 방법은 예후 예측에서 질병 발생에 대한 확률 과정을 고려하지 않으므로 다양한 위험요인과 질병발생을 동시에 평가할 때 적절하다는 점을 유의해야 하고, 완벽한 discrimination 상태라도 예측 위험은 관찰된 위험과 다를 수 있으므로 예측 위험의 정확도가 높지 않을 수 있다.

셋째는 위험 예측 모형의 유용성 평가를 위한 최신 패러다임 중 하나로, 하나의 위험층에서 다른 위험층으로 재분류된 대상의 비율을 측정하는 위험 재분류 분석(risk reclassification analysis) 방법이다. 위험 예측 모형 두 개(기존 모형, 새로운 모형)에서 산출된 예측 위험을 비교하는 직관적이고 기술적인 방법으로서, 예측된 10년 심혈관 질환 위험을 각각 4가지 범주로 구분(<5%, 5-10%, 10-20%, >20%)하여 교차표를 작성하고 분류가 일치하지 않는 경우에 대해서 예측 위험을 재분류하는 것이다(표 2-3). 여기서 재분류된 대상자들의 관찰된 질병 발생 비율을 산출하고, 관찰된 발생 비율이 새로운 모형의 범주에 포함되면 재분류가 보다 정확하다고 판단하는 방법이다.

18) Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010 Apr 20;121(15):1768-77.

19) Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Ann Epidemiol*. 2009;19(10):711-7.

표 2-3. 재분류 표

구분		새로운 모형			
		<5%	5-10%	10-20%	>20%
기존 모형	<5%				
	5-10%				
	10-20%				
	>20%				

마지막으로 net reclassification improvement(NRI)는 위의 위험 재분류 방법과 유사하지만 질병이 있는 군과 없는 군의 대상자를 재분류하는 데에 중점을 두는 방법이다. 이 방법은 관찰된 질병 발생률의 산출을 필요로 하지 않고, 질병이 있는 대상자에 대해서는 위험도가 높은 방향으로, 질병이 없는 대상자는 위험도가 낮은 방향으로 분류되는 것을 올바를 재분류로 판단한다. 이 NRI 방법을 사용할 때 integrative discrimination index(IDI)라는 지표로 함께 참고하는 데, 이 지표는 예측된 위험에 따라 각 대상자가 얼마나 멀리 이동하는지 측정하며, NRI가 유의하고 IDI가 작은 경우, 적절한 재분류가 많이 이루어졌지만 구간 이동폭은 적다는 것을 의미한다.

이외에도 likelihood ratio test, bayes information criterion, predictiveness curve method 등의 방법을 예측 모형의 타당성 검증에 활용한다.

2.3. 위험률에 따른 치료 지침

선행연구 결과를 참고할 때 비폐쇄성 관상동맥질환의 경우, 모든 비폐쇄성 관상동맥질환의 위험도가 같은지, 증상 유무에 따라 비폐쇄성 관상동맥질환의 위험도가 어떻게 달라지는지 등 비폐쇄성 관상동맥질환 환자만을 대상으로 연구된 바가 없기 때문에 위험률에 따른 명확한 치료 지침이 없는 상태이다.

또한 선행연구의 내용을 우리나라의 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에게 적용하기에도 여러 어려움이 있는데, 선행연구는 모두 서양인 위주의 코호트에서 시행되어 동양인인 한국인에게 그대로 적용하기 어렵다. 그리고 대부분의 선행연구는 비폐쇄성 관상동맥질환 환자만을 대상으로 한 것이 아니라 정상 또는 폐쇄성 관상동맥질환 환자를 모두 포함하여 연구를 수행하였기 때문에 비폐쇄성 관상동맥질환자에 대한 추가 연구가 필요하다. 이에 최근 전세계적으로 비폐쇄성 관상동맥질환 환자의 예후 관련 인자에 대한 평가를 통한 예후 예측 모델의 개발을 도모하고자 하는 움직임이 있다.

III

비폐쇄성 관상동맥질환의 예후예측모델 개발

1. 자료원

본 연구는 서울대병원과 분당서울대병원에서 구축한 후향적자료(CARE-CCTA Registry)와 국민건강보험공단(이하 공단)의 건강보험 청구자료, 자격자료(NHIS-2017-1-203)를 연계하여 사용하였다. CARE-CCTA Registry는 2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 서울대병원과 분당서울대병원에서 CT 관상동맥조영술을 시행한 대상자들의 정보를 포함한 자료이다. 공단 청구자료는 CARE-CCTA Registry에 포함된 대상자들의 2007년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 10년간 진료내역을 활용하였다. 자료원별 상세활용변수는 <표 3-1>과 같다.

표 3-1. 연구 자료원 및 활용내용

연구자료원	내용	
CARE-CCTA Registry	<ul style="list-style-type: none"> 기간: 2007년 1월 1일 ~ 2011년 12월 31일 대상: 서울대병원, 분당서울대병원에서 CT 관상동맥조영술을 시행한 환자 상세변수: <부록 표 1> 참고 	
건강보험 청구자료	<ul style="list-style-type: none"> 기간: 2007년 1월 1일 ~ 2016년 12월 31일 대상: CARE-CCTA Registry 환자 상세 테이블 	
	테이블	내용
	T200 명세서 일반내역	명세서 요약정보
	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역
	T400 수진자 상병내역	상병정보
T600 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보	
자격자료	<ul style="list-style-type: none"> 기간: 2007년 1월 1일 ~ 2016년 12월 31일 상세변수: 소득, 자격상실여부 	

2. 연구설계 및 분석방법

2.1. 대상자 선정

비폐쇄성 관상동맥질환 환자에 대한 예측모델을 개발하기 위해 2008년부터 2011년까지 CT 관상동맥조영술을 받은 대상자 중 협착률이 1-49%인 환자를 대상으로 정의하였으며, 0%는 정상, 50%이상은 폐쇄성 관상동맥질환으로 정의하였다.

CT 관상동맥조영술을 받은 대상자 중 1년 이전에 심근경색이나 암을 진단받았거나 재관류술을 받은 대상자와 CT 관상동맥조영술을 받은 시점에 80세 이상인 대상자는 분석에서 제외하고 25,087명을 최종분석대상자로 선정하였다(그림 3-1).

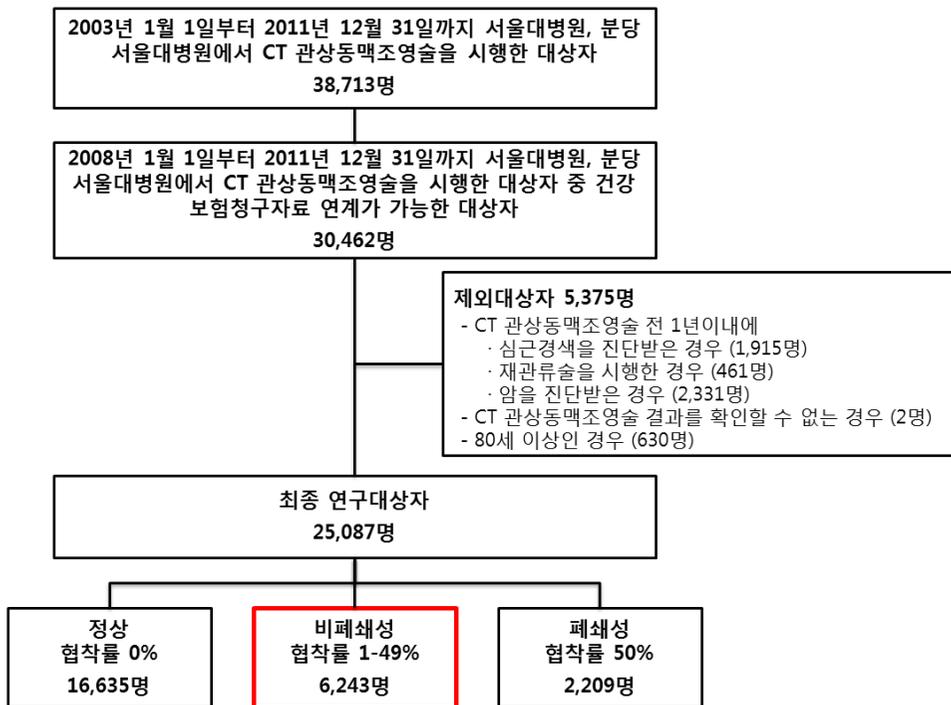


그림 3-1. 연구대상자 선정 흐름도

연구대상자 선정에서 고려한 심근경색과 재관류술은 CARE-CCTA Registry에 입력되었거나 공단 청구자료 상병코드가 청구된 경우로 정의하였고, 암 진단은 공단 청구자료에서 암 상병코드가 청구된 경우로 정의하였다. 제외기준으로 암을 고려하였기 때문에 산정특례코드는 별도로 정의하지 않고 상병코드만 사용하여 정의하였다. 분석에 사용한

상병코드 또는 CARE-CCTA registry의 변수는 다음 <표 3-2>와 같다.

표 3-2. 심근경색 및 재관류술, 암 정의 코드

분류	ICD-10/ 처치코드/ 변수명	한글명/변수설명	
심근경색	공단 청구자료		
	I21	급성 심근경색증 (주,부상병 9개)	
	Registry		
	prior_MI	의무기록 기준 심근경색 (myocardial infarction) 상병명 입력	
재관류술	공단 청구자료		
	M6551	경피적관상동맥확장술-단일혈관	
	M6552	경피적관상동맥확장술-추가혈관	
	M6561	경피적관상동맥스텐트삽입술-단일혈관	
	M6562	경피적관상동맥스텐트삽입술-추가혈관	
	M6563	경피적관상동맥스텐트삽입술(경피적관상동맥확장술및경피적관상동맥죽상반절제술과동시)-단일혈관	
	M6564	경피적관상동맥스텐트삽입술(경피적관상동맥확장술및경피적관상동맥죽상반절제술과동시)-추가혈관	
	M6571	경피적관상동맥죽상반절제술-단일혈관	
	M6572	경피적관상동맥죽상반절제술-추가혈관	
	O1641	동맥간우회로조성술(대동맥-관동맥간)[자가혈관채취료포함]-단순(1개소)	
	O1642	동맥간우회로조성술(대동맥-관동맥간)[자가혈관채취료포함]-단순(2개소 이상)	
	O1647	동맥간우회로조성술(대동맥-관동맥간)[자가혈관채취료포함]-복잡[관상동맥우회로술의기왕력이있는경우]	
	OA641	무인공심폐관상동맥우회로술(대동맥-관동맥간)-단순,1개소	
	OA642	무인공심폐관상동맥우회로술(대동맥-관동맥간)-단순,2개소이상	
	OA647	무인공심폐관상동맥우회로술(대동맥-관동맥간)-복잡[관상동맥우회로술의기왕력이있는경우]	
	Registry		
		prior_pci	의무기록 기준 관상동맥중재시술 (PCI) 시술코드 입력
		prior_CABG	의무기록 기준 관상동맥우회로 수술 (CABG) 수술코드 입력
	암	공단 청구자료	
C00-C97		악성 종양 (주,부상병 9개)	

2.2. 기저특성 정의

예측모형 개발을 위하여 주요 임상변수를 정의하였다. 공단 청구자료에서 파악할 수 없는 혈액검사 결과 등은 CARE-CCTA Registry를 활용하였고, 진단코드가 있는 상병은 청구자료를 활용하여 조작적으로 정의하였다. 대부분의 상병은 상병코드 진단여부로 확인하였고, 고혈압, 당뇨, 고지혈증/이상지질혈증의 경우 관련 약제 처방여부도 함께 살펴 보았다. 분석에 사용한 상세코드는 다음 <표 3-3>과 같고, 세 질환에 대한 약제코드는 부록에 제시하였다(부록 표 2, 3, 4).

표 3-3. 기저질환 상병코드

분류	ICD-10코드	명칭
관상동맥질환	I20	협심증
	I24	기타 급성 허혈성 심장질환
	I25	만성 허혈성 심장병
허혈성 뇌졸중	I63	뇌경색증
	I64	출혈 또는 경색증으로 명시되지 않은 뇌졸중
	G45	일과성 대뇌허혈발작 및 관련 증후군
출혈성 뇌졸중	I60	지주막하출혈
	I61	뇌내출혈
	I62	기타 비외상성 두개내출혈
말초혈관질환	I70.2	사지동맥의 죽상경화증
	I73.1	폐쇄성 혈전혈관염[버거병]
	I73.8	기타 명시된 말초혈관질환
	I73.9	상세불명의 말초혈관질환
심부전	I50.0	울혈성 심부전
	I50.1	좌심실부전
	I50.9	상세불명의 심부전
관절질환	I34	비류마티스성 승모판장애
	I35	비류마티스성 대동맥판장애
	I36	비류마티스성 삼첨판장애
	I37	폐동맥판 장애
	I05	류마티스 승모판질환
	I06	류마티스 대동맥판질환
	I07	류마티스 삼첨판질환
	I08	다발성 판막 질환
	I09	기타 류마티스 심장질환

분류	ICD-10코드	명칭
심방세동	I48	심방세동
고혈압	I10	고혈압
	I11	고혈압성 심장병
	I12	고혈압성 신장질환
	I13	고혈압성 심장 및 신장질환
	I15	이차성고혈압
당뇨	E10-E14	당뇨
만성신질환	N18	만성 신장질환
	N19	상세불명의 신부전
	N08.3	당뇨병에서의 사구체 장애
	E10.2	신장 합병증을 동반한 인슐린-의존 당뇨병
	E11.2	신장 합병증을 동반한 인슐린-비의존 당뇨병
고지혈증/이상지질혈증	E78	지질단백질대사장애 및 기타 지질증
만성호흡기질환	J41	단순성 및 점액농성 만성기관지염
	J42	상세불명의 만성 기관지염
	J43	폐기종
	J44	기타 만성 폐색성 폐질환
만성간질환,간경화	K70	알코올성 간질환
	K71	독성 간질환
	K72	달리 분류되지 않은 간부전
	K73	달리 분류되지 않은 만성간염
	K74	간의 섬유증 및 경화증
	B18	만성 바이러스간염
	B19	상세불명의 바이러스간염

청구자료에서 정의한 기저질환은 CT 관상동맥조영술을 시행한 날로부터 이전 1년 이내에 상병을 진단받았거나 약제처방을 받은 경우로 제한하였다.

혈액검사 결과는 예측모형에 범주형으로 포함하기 위해서 임상적으로 정상범위에 속하는지에 따라 정상/비정상으로 분류하였다. 분석에서 정의한 항목별 정상범위는 다음 <표 3-4>와 같다.

표 3-4. 혈액검사 수치 정상범위 정의

항목	정상범위
Hemoglobin	남: 13-17g/dL, 여: 12-16g/dL
Total cholesterol	0-240mg/dL
Triglyceride	0-200mg/dL
HDL cholesterol	남:35mg/dL 이상, 여:45mg/dL 이상
LDL cholesterol	0-130mg/dL
Fasting glucose	100mg/dL 미만
HbA1c	6.5% 미만
BUN	20mg/dL
Creatinine	1.5mg/dL 이하
GFR by CKD-EPI equation	90mL/min/1.73m ² 이상
GFR by MDRD equation	90mL/min/1.73m ² 이상
hsCRP	1.0mg/L 이하

혈액검사 결과와 기저질환 외에 관상동맥 병변에 대한 정보를 포함하기 위해 CARE-CCTA Registry의 CT 관상동맥조영술 결과를 이용하여 관상동맥병변이 좌주간지 관상동맥(Left Main, LM)에 있는지 여부를 나타내는 LM score와 관상동맥병변이 있는 혈관 개수(Vessel score)로 두 가지 지표를 추가로 정의하였다. LM score는 비폐쇄성 관상동맥 병변이 LM에 있으면 1, 없으면 0점으로 구분되고, Vessel score는 비폐쇄성 관상동맥 병변이 있는 혈관의 개수로 LM은 좌전하행지(left anterior descending, LAD)와 좌선회관상동맥(left circumflex artery, LCX) 2개의 혈관으로 연결되기 때문에 LM에 병변이 있는 경우 2개로 계산하였다(표 3-5).

표 3-5. 관상동맥 병변관련 지표 정의

항목	설명	정의
LM score	LM에 관상동맥 병변의 유무	0=병변없음; 1=병변있음
Vessel score	LM, LAD, LCX, RCA 중 관상동맥병변이 있는 혈관의 개수	0~3개 * LM에 있는 경우 2

* LM=left main; LAD=left anterior descending; LCX=left circumflex artery; RCA=right coronary artery

2.3. 결과지표 정의

비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 발생하는 주요 임상사건은 1) 모든 원인에 의한 사망, 2) 급성심근경색, 3) 후기 재관류술로 정의하였다.

모든 원인에 의한 사망은 공단 자격자료에 등록된 사망일자를 기준으로 사망여부 및 사망일자를 정의하였으며, 급성 심근경색과 후기재관류술은 연구대상자 선정에서 사용한 기준과 동일하게 정의하였다. CT 관상동맥조영술 시행 이후 90일 이내에 시행한 재관류술은 CT 관상동맥조영술 결과에 따라 시행했을 가능성이 크기 때문에 재관류된 시점에서 중도절단하였다.

2.4. 약물사용 정의

스타틴과 아스피린 처방여부에 따른 주요임상사건발생을 확인하기 위해 약물사용여부를 정의하였다. 스타틴과 아스피린 상세코드는 부록에 첨부하였다(부록 표 5). 약물사용군은 CT 관상동맥조영술 이후 90일 시점에 약물을 처방받은 경우로 정의하였으며, 약물순응도는 순응도(compliance)와 지속성(persistence)을 동시에 반영해주는 Proportion of Days Covered (PDC)를 기준으로 산출하였다. PDC는 관찰기간동안 해당약물이 처방된 일수로 중복된 기간을 제외하고 아래 식과 같이 산출된다.

$$PDC = \frac{\text{전체처방일수 (중복기간 제외)}}{\text{관찰기간}} \times 100(\%)$$

2.5. 통계분석

CT 관상동맥조영술을 시행한 대상자의 협착정도에 따른 특성은 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하고, 연속형 변수는 평균과 표준편차를 제시하였다. 협착정도에 따라 주요 임상사건의 5년 발생률 및 인년당 발생률 (person-year rate)을 산출하였고, 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존곡선을 제시하였다.

예측모형에 포함될 공변량을 선정하기위해 주요임상사건 발생여부에 대한 단변량 로지스틱 회귀분석 및 다변량 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 로지스틱 회귀분석에서 유의하게 나타난 변수를 우선적으로 최종모형에 포함하였으며, 그 외에 임상전문가의 임상적 견에 따라 변수를 추가하였다. 또한 필요에 따라 변수의 범주를 재범주화하여 최종적으로 모형을 적합하였다.

최종모형에 대한 타당성 검증을 위해 10-fold cross validation 방법을 사용하였다.

10-fold cross validation 방법은 전체 자료를 10개의 자료로 분할하여 1개를 제외한 나머지 9개의 분할된 자료를 이용하여 모형에 적합시켜보는 과정을 10번 반복하여 타당성을 검증하는 방법으로 모든 자료원을 훈련자료와 검증자료로 사용해볼 수 있다는 장점이 있다. 최종 예측모형에 대해서 AUC 및 일치율을 추정하여 제시하였다. 또한 분당서울대학교 병원에서 검진을 위해 수집된 자료원을 이용하여 외적타당도 검증도 수행하였다.

최종 모형에 대해서 임상적으로 유용하게 활용할 수 있도록 위험지수를 개발하였다. 위험지수는 로지스틱 회귀모형에서 추정된 회귀계수(β)를 이용하여 산출하였다. 모형에 포함된 변수들의 회귀계수 중 가장 작은 값에 대비한 나머지 변수들의 회귀계수의 크기를 점수화한 것으로 k 개의 변수가 포함된 모형일 때 i 번째 변수에 대한 지수는 다음과 같이 산출하였다.

$$Score_i = \frac{\beta_i}{\min\{\beta_1, \dots, \beta_k\}}$$

최종 지수는 위에서 산출된 Score를 반올림하여 정수화하였다. 산출된 위험지수에 따라 고위험군과 저위험군을 분류하고, 비폐쇄성이 아닌 정상과 폐쇄성 대상자들의 주요임상사건에 대한 무사건 생존율(event-free survival, EFS)을 산출하고, 카플란-마이어 곡선을 제시하였다. 또한 스타틴과 아스피린 처방에 따른 무사건 생존율과 카플란-마이어 곡선도 제시하였다.

3. 협착정도에 따른 주요임상사건 발생 현황

3.1. 협착정도에 따른 분석대상자 기저특성

분석대상자의 기저특성을 살펴본 결과 대상자의 평균연령은 55.9세였고 협착률이 0%인 군이 53.1세로 가장 적었고, 50%이상인 군이 63.9세로 가장 많은 것으로 나타났으며 0%인 군에서는 여성이 51.3%로 더 많았던 반면, 1-49%와 50%이상에서는 남성이 각각 65.3%, 67.9%로 더 많은 것으로 나타났다. 고혈압은 협착률 0%인 군에서 33.5%인 반면 1-49%는 50.2%, 50%이상은 71.7%로 큰 차이를 보였고, 당뇨와 고지혈증에서도 0%인 군이 각각 12.3%, 18.7%인 반면 50%이상에서 36.3%, 44.2%로 높게 나타났다. 심방세동, 만성심부전, 만성호흡기질환 등 모든 기저질환에서 협착률이 높을수록 유병률이 높음을 확인할 수 있었다(표 3-6).

표 3-6. 분석대상자 기저특성

	전체 n=25,087 n (%), mean±sd	0% n=16,635 n (%), mean±sd	1-49% n=6,243 n (%), mean±sd	50% 이상 n=2,209 n (%), mean±sd
연령, mean±sd	25,087 55.86±11.09	16,635 53.08±10.59	6,243 60.42±9.92	2,209 63.93±9.61
60세 미만	15,559 (62.02)	11,986 (72.05)	2,881 (46.15)	692 (31.33)
60-69	6,284 (25.05)	3,457 (20.78)	2,039 (32.66)	788 (35.67)
70세 이상	3,244 (12.93)	1,192 (7.17)	1,323 (21.19)	729 (33.00)
성별				
여성	11,415 (45.50)	8,537 (51.32)	2,168 (34.73)	710 (32.14)
남성	13,672 (54.50)	8,098 (48.68)	4,075 (65.27)	1,499 (67.86)
BMI, mean±sd	2,789 24.49±3.03	1,867 24.39±3.12	664 24.7±2.81	258 24.76±2.91
허리둘레, mean±sd	2,788 83.24±8.53	1,867 82.53±8.73	663 84.48±7.94	258 85.18±7.94
수축기혈압, mean±sd	2,790 124.52±14.91	1,868 123.01±14.68	664 127.76±14.42	258 127.09±16.12
이완기혈압, mean±sd	2,790 77.17±10.02	1,868 76.76±10.12	664 78.23±9.46	258 77.41±10.55
흡연				
흡연안함	1,704 (6.79)	1,170 (7.03)	397 (6.36)	137 (6.20)
과거흡연	480 (1.91)	295 (1.77)	129 (2.07)	56 (2.54)
현재흡연	462 (1.84)	308 (1.85)	107 (1.71)	47 (2.13)
응답안함	22,441 (89.45)	14,862 (89.34)	5,610 (89.86)	1,969 (89.14)
고혈압	10,296 (41.04)	5,576 (33.52)	3,136 (50.23)	1,584 (71.71)
당뇨	4,081 (16.27)	2,047 (12.31)	1,232 (19.73)	802 (36.31)
고지혈증/이상지질혈증	5,961 (23.76)	3,107 (18.68)	1,878 (30.08)	976 (44.18)
심방세동	1,044 (4.16)	582 (3.50)	319 (5.11)	143 (6.47)
만성심부전	927 (3.70)	484 (2.91)	287 (4.60)	156 (7.06)
만성호흡기질환	3,598 (14.34)	2,101 (12.63)	1,032 (16.53)	465 (21.05)
만성신질환	1,871 (7.46)	986 (5.93)	585 (9.37)	300 (13.58)
뇌졸중	2,107 (8.40)	1,059 (6.37)	651 (10.43)	397 (17.97)
Hemoglobin(g/dL), mean±sd	22,925 14.34±1.68	15,196 14.28±1.68	5,732 14.52±1.62	1,997 14.25±1.79

Ⅲ. 비폐색성 관상동맥질환의 여부 예측모델 개발

Total cholesterolo(mg/dL), mean±sd	23,268 193.66±41.86	15,367 193.86±40.08	5,835 194.29±44.58	2,066 190.42±46.46
BUN(mg/dL), mean±sd	22,519 14.32±5.34	14,943 13.72±4.56	5,664 15.12±5.82	1,912 16.69±7.94
Creatinine(mg/dL), mean±sd	22,961 0.95±0.42	15,195 0.92±0.32	5,754 0.98±0.48	2,012 1.05±0.73
GFR by CKD-EPI, mean±sd	22,961 82.29±16.31	15,195 84.55±15.88	5,754 78.9±15.91	2,012 74.87±16.77
GFR by MDRD, mean±sd	22,961 81.97±17.95	15,195 83.41±17.65	5,754 80.08±18.11	2,012 76.51±18.13
hsCRP(mg/dL), mean±sd	19,761 4.12±18.85	13,125 3.45±16.66	4,882 4.67±20.66	1,754 7.63±26.89
CACS, mean±sd	21,895 46.49±210.74	14,828 3.03±73.39	5,550 77.05±179.39	1,517 359.51±592.44
100 미만	23,007 (91.71)	16,566 (99.59)	5,098 (81.66)	1,343 (60.80)
100 이상	2,080 (8.29)	69 (0.41)	1,145 (18.34)	866 (39.20)

3.2. 협착정도에 따른 주요임상사건 발생

협착정도에 따른 주요임상사건의 발생률을 살펴본 결과, 모든 결과변수에서 협착정도가 심할수록 발생률이 높아지는 것을 확인할 수 있었다. 5년 발생률을 살펴보면, 주요임상사건 발생은 협착률이 0%인 군에서 4.2%, 1-49%인 군은 8.0%, 50%이상인 군에서 17.2%로 정상군과 비폐쇄성, 비폐쇄성군과 폐쇄성군에서 각각 2배정도의 차이를 보이는 것으로 나타났다(표 3-7). 전체 추적관찰기간에 대해서 주요임상사건의 카플란-마이어 곡선을 살펴보면 모든 그래프에서 50%이상인 군의 발생률이 가장 높은 것을 확인할 수 있다(그림 3-2). 최종 시점의 무사건 생존율을 살펴보면, 0%인 군이 0.938(95% CI: 0.934-0.942), 1-49%인 군이 0.887(95% CI: 0.878-0.896), 50% 이상인 군이 0.673(95% CI: 0.647-0.701)으로 무사건 생존율이 유의하게 낮아짐을 확인할 수 있다(표 3-8).

표 3-7. 협착정도에 따른 시점별 임상사건 발생률

		전체 N=25,087		0% N=16,635		1-49% N=6,243		50% 이상 N=2,209	
		n (%)	person-year rate	n (%)	person-year rate	n (%)	person-year rate	n (%)	person-year rate
전체	심근경색	1,150(4.58)	0.0068	543(3.26)	0.0048	330(5.29)	0.0078	277(12.54)	0.0199
	후기 재관류술*	482(1.92)	0.0029	83(0.50)	0.0007	179(2.87)	0.0042	220(9.96)	0.0220
	사망	769(3.07)	0.0044	328(1.97)	0.0028	236(3.78)	0.0055	205(9.28)	0.0139
	심근경색/재관류술/사망*	2,018(8.04)	0.0125	901(5.42)	0.0080	648(10.38)	0.0160	469(21.23)	0.0530
1년	심근경색	511(2.04)	0.0206	245(1.47)	0.0149	131(2.10)	0.0213	135(6.11)	0.0638
	후기 재관류술*	80(0.32)	0.0033	6(0.04)	0.0004	17(0.27)	0.0028	57(2.58)	0.0362
	사망	106(0.42)	0.0042	44(0.26)	0.0027	28(0.45)	0.0045	34(1.54)	0.0155
	심근경색/재관류술/사망*	634(2.53)	0.0264	293(1.76)	0.0178	168(2.69)	0.0276	173(7.83)	0.1151
5년	심근경색	960(3.83)	0.0079	455(2.74)	0.0056	273(4.37)	0.0090	232(10.50)	0.0228
	후기 재관류술*	353(1.41)	0.0029	51(0.31)	0.0006	120(1.92)	0.0039	182(8.24)	0.0251
	사망	523(2.08)	0.0042	225(1.35)	0.0027	159(2.55)	0.0052	139(6.29)	0.0130
	심근경색/재관류술/사망*	1,578(6.29)	0.0135	698(4.20)	0.0086	500(8.01)	0.0170	380(17.20)	0.0576

* 재관류술: CT 관상동맥조영술 이후 90일 이전에 시행한 경우는 중도절단 함

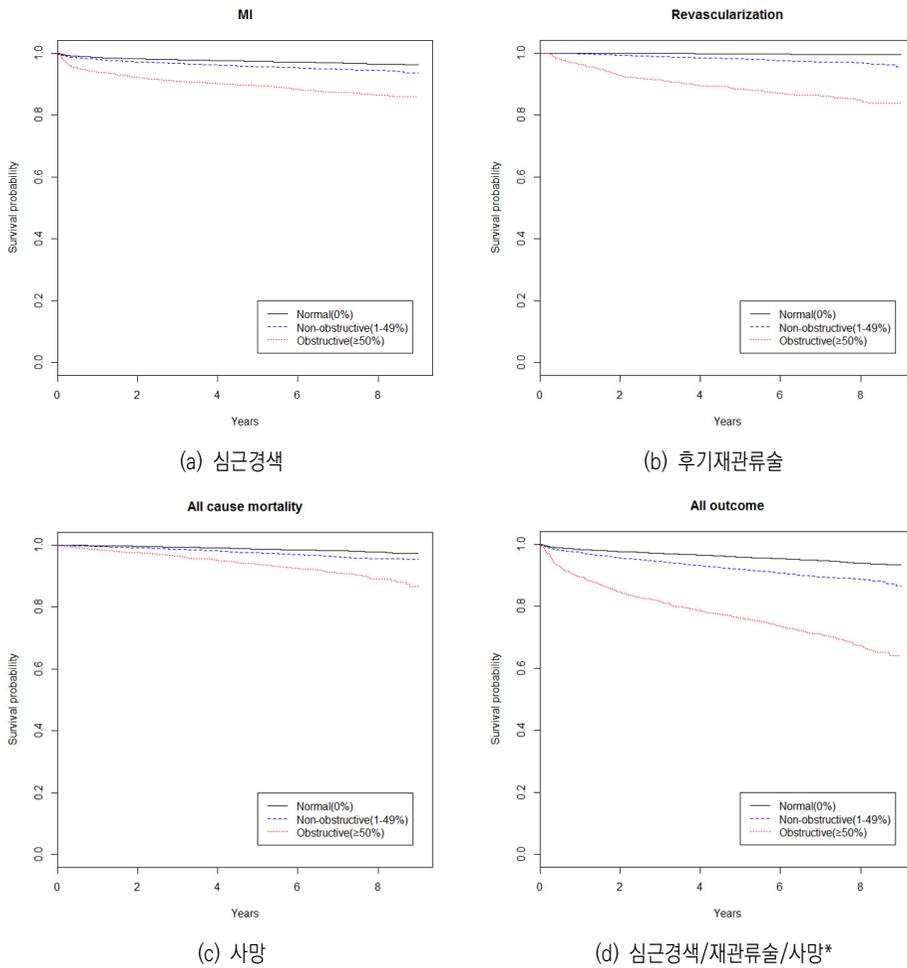


그림 3-2. 협착정도에 따른 주요임상사건에 대한 무사건 생존율

표 3-8. 협착정도에 따른 주요임상사건에 대한 무사건 생존율

	0% 생존율 (95% CI)	1-49% 생존율 (95% CI)	50% 이상 생존율 (95% CI)
심근경색	0.964 (0.961, 0.968)	0.944 (0.938, 0.951)	0.864 (0.848, 0.880)
후기 재관류술*	0.994 (0.993, 0.995)	0.968 (0.963, 0.973)	0.847 (0.828, 0.868)
사망	0.976 (0.974, 0.979)	0.956 (0.950, 0.962)	0.891 (0.875, 0.907)
심근경색/재관류술/ 사망*	0.938 (0.934, 0.942)	0.887 (0.878, 0.896)	0.673 (0.647, 0.701)

4. 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 예측모형

4.1. 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 예측모형 개발

가) 자료원

로지스틱 회귀모형 적합 시 모형에서 고려할 중요한 변수가 결측인 자료를 제외한 4,132명을 대상으로 예측모형 개발을 수행하였다. 예측모형 개발 시 활용한 변수는 연령, 성별, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 심방세동, 만성심부전, 만성신질환, 만성폐질환, 뇌졸중, 체질량지수(Body mass index, BMI), 헤모글로빈(Hemoglobin), 총 콜레스테롤(Total cholesterol), 중성지방(Triglycerides, TG), 고밀도지단백질(High density lipoprotein, HDL), 저밀도 지방단백질(Low density lipoprotein, LDL), 공복혈당(Fasting glucose, FBS), HbA1c, 크레아티닌(Cr), hsCRP, 칼슘스코어(CACS), 혈액요소질소(Blood urea nitrogen, BUN)이다. 이 중 BMI, TG, HDL, LDL, FBS, HbA1c는 결측자료가 많거나 다른 변수와의 다중공선성 문제등으로 모형에서 제외시켰으며, 그에 따라 위 6개 변수를 제외한 나머지 변수들에서 결측이 없는 대상자만 모형구축에 포함하였다.

결측을 제외한 4,132명 자료(완전자료)를 결측이 포함된 6,243명 자료(전체자료)와 표준화차이(standardized difference)를 기준으로 비교했을 때 두 자료원간에 기저특성 및 주요임상사건에 차이가 없음을 확인할 수 있었다(표 3-9, 10).

표 3-9. 전체자료와 완전자료의 기저특성 비교

	전체자료 n=6,243 n (%), mean±sd	완전자료 n=4,132 n (%), mean±sd	STD(%)
연령, mean±sd	6,243 60.42±9.92	4,132 59.7±9.75	10.323
60세 미만	2,881 (46.15)	2,064 (49.95)	-7.619
60-69	2,039 (32.66)	1,297 (31.39)	2.725
70세 이상	1,323 (21.19)	771 (18.66)	6.343
성별			
여성	2,168 (34.73)	1,316 (31.85)	6.110
남성	4,075 (65.27)	2,816 (68.15)	-6.110
BMI, mean±sd	664 24.7±2.81	324 24.78±2.70	-4.183
허리둘레, mean±sd	663 84.48±7.94	324 84.8±8.07	-5.675
수축기혈압, mean±sd	664 127.76±14.42	324 128.25±14.77	-4.772
이완기혈압, mean±sd	664 78.23±9.46	324 78.77±9.42	-8.132
흡연			
흡연안함	397 (6.36)	185 (4.48)	8.320
과거흡연	129 (2.07)	57 (1.38)	5.280
현재흡연	107 (1.71)	61 (1.48)	1.897
응답안함	5,610 (89.86)	3,829 (92.67)	-9.951
고혈압	3,136 (50.23)	1,734 (41.97)	16.642
당뇨	1,232 (19.73)	670 (16.21)	9.175
고지혈증/이상지질혈증	1,878 (30.08)	1,015 (24.56)	12.405
심방세동	319 (5.11)	158 (3.82)	6.228
만성심부전	287 (4.60)	131 (3.17)	7.390
만성호흡기질환	1,032 (16.53)	665 (16.09)	1.182
만성신질환	585 (9.37)	340 (8.23)	4.032
뇌졸중	651 (10.43)	375 (9.08)	4.559
Hemoglobin(g/dL), mean±sd	5,732 14.52±1.62	4,132 14.64±1.60	-10.043
Total cholesterol(mg/dL), mean±sd	5,835 194.29±44.58	4,079 199.95±41.47	-18.609
BUN(mg/dL), mean±sd	5,664 15.12±5.82	4,132 14.91±5.36	5.290
Creatinine(mg/dL), mean±sd	5,754 0.98±0.48	4,132 0.99±0.45	-0.300
GFR by CKD-EPI, mean±sd	5,754 78.9±15.91	4,132 79.44±15.82	-4.816
GFR by MDRD, mean±sd	5,754 80.08±18.11	4,132 80.46±17.93	-3.029
hsCRP(mg/dL), mean±sd	4,882 4.67±20.66	4,132 3.86±18.53	5.883
CACS, mean±sd	5,550 77.05±179.39	4,132 72.03±177.20	3.980
100 미만	5,098 (81.66)	3,347 (81.00)	1.687
100 이상	1,145 (18.34)	785 (19.00)	-1.687
Vessel score			
1	3,570 (57.18)	2,393 (57.91)	-1.477
2	1,814 (29.06)	1,187 (28.73)	0.727
3	859 (13.76)	552 (13.36)	1.169
LM score			
0	5,175 (82.89)	3,414 (82.62)	0.713
1	1,068 (17.11)	718 (17.38)	-0.713

표 3-10. 전체자료와 완전자료의 주요임상사건 발생 비교

		전체자료 N=6,243		완전자료 N=4,132		STD (%)
		n (%)	person-year rate	n (%)	person-year rate	
전체	심근경색	330(5.29)	0.0078	158(3.82)	0.0055	7.017
	후기 재관류술*	179(2.87)	0.0042	110(2.66)	0.0038	1.251
	사망	236(3.78)	0.0055	139(3.36)	0.0048	2.243
	심근경색/재관류술/사망*	648(10.38)	0.0160	355(8.59)	0.0128	6.105
1년	심근경색	131(2.10)	0.0213	50(1.21)	0.0122	6.969
	후기 재관류술*	17(0.27)	0.0028	12(0.29)	0.0029	-0.342
	사망	28(0.45)	0.0045	16(0.39)	0.0039	0.950
	심근경색/재관류술/사망*	168(2.69)	0.0276	75(1.82)	0.0185	5.905
5년	심근경색	273(4.37)	0.0090	125(3.03)	0.0062	7.145
	후기 재관류술*	120(1.92)	0.0039	72(1.74)	0.0035	1.340
	사망	159(2.55)	0.0052	92(2.23)	0.0045	2.099
	심근경색/재관류술/사망*	500(8.01)	0.0170	258(6.24)	0.0130	6.865

* 재관류술: CT 관상동맥조영술 이후 90일 이전에 시행한 경우는 중도절단 함

나) 모형구축

주요임상사건(사망, 심근경색, 재관류술) 발생에 대해서 임상적으로 중요한 변수를 확인하기 위해 모든 변수에 대한 단변량 로지스틱 회귀모형을 수행하였다. 헤모글로빈은 수치가 낮은 군이 정상이나 높은 군에 비해 더 위험하기 때문에 범주를 정상과 높은 군 대비 낮은 군으로 정의하였고, Vessel score도 1개 또는 2개 대비 3개로 정의하여 분석을 수행하였다. 단변량 로지스틱 회귀모형에서 성별을 제외한 모든 변수가 유의하게 나타났다(표 3-11).

표 3-11. 단변량 로지스틱 모형구축 결과

	Effect	OR (95% CI)	p-value
연령	60대 vs. 60세 미만	1.718 (1.25,2.362)	0.0009
	70대 vs. 60세 미만	3.708 (2.719,5.055)	<.0001
성별	남자 vs 여자	0.948 (0.725,1.24)	0.6962
고혈압		2.515 (1.937,3.265)	<.0001
당뇨		2.212 (1.666,2.937)	<.0001
고지혈증/이상지질혈증		1.708 (1.308,2.229)	<.0001
심방세동		2.863 (1.818,4.508)	<.0001
만성심부전		2.328 (1.376,3.938)	0.0016
만성호흡기질환		1.756 (1.305,2.363)	0.0002
뇌졸중		2.48 (1.777,3.462)	<.0001
Hemoglobin	낮은군 vs. 정상/높은군	3.948 (2.802,5.563)	<.0001
BUN	비정상 vs. 정상	2.684 (1.941,3.712)	<.0001
hsCRP	비정상 vs. 정상	1.76 (1.365,2.268)	<.0001
Vessel score	3 vs 1,2	2.452 (1.827,3.29)	<.0001
CACS	100 이상 vs. 100 미만	2.69 (2.062,3.51)	<.0001

관상동맥 병변이 있는 혈관의 수(Vessel score)가 임상적으로 중요하며, 칼슘스코어(CACS)를 측정하지 않는 경우도 있기 때문에 관상동맥 병변이 있는 혈관의 수(Vessel score)만 포함한 모형과 칼슘스코어 정보를 함께 가지고 있을 때 활용할 수 있는 모형으로 두 개의 모형을 구축하였다.

Vessel score가 포함된 모형(Model 1)은 c 통계량이 0.72, 칼슘스코어가 함께 포함된 모형은 0.725였으며, 두 모형에서 유의한 변수는 성별을 제외하고는 동일하였다. 성별의 경우 Vessel score가 포함된 모형에서는 유의하였으나, 칼슘스코어가 함께 포함된 모형에서는 유의하지 않았다. 성별외에 두 모형에서 유의수준 0.05하에서 유의한 변수는 연령, 고혈압, 당뇨, 헤모글로빈, hsCRP, Vessel score/CACS로 동일하게 나타났다(표 3-12). 따라서 최종모형 구축은 Full model에서 유의한 변수들을 기반으로 구축하였다.

표 3-12. 다변량 로지스틱 모형구축 결과(Full model)

Effect	Model 1 c=0.72			Model 2 (CACS 추가) c=0.725		
	OR	(95% CI)	p-value	OR	(95%CI)	p-value
연령						
60대 vs. 60세 미만	1.385	(0.991,1.935)	0.0564	1.333	(0.952,1.867)	0.0937
70대 vs. 60세 미만	2.154	(1.495,3.102)	<.0001	2.018	(1.397,2.916)	0.0002
성별						
남자 vs 여자	1.374	(1.025,1.842)	0.0338	1.339	(0.997,1.796)	0.0521
고혈압						
	1.588	(1.181,2.136)	0.0022	1.536	(1.14,2.069)	0.0048
당뇨						
	1.384	(1.015,1.887)	0.0397	1.383	(1.015,1.886)	0.0402
고지혈증/이상지질혈증						
	0.98	(0.725,1.325)	0.896	0.95	(0.702,1.286)	0.7389
심방세동						
	1.323	(0.797,2.195)	0.2794	1.279	(0.77,2.127)	0.3418
만성심부전						
	1.201	(0.677,2.131)	0.5308	1.155	(0.649,2.054)	0.6248
만성호흡기질환						
	1.133	(0.821,1.563)	0.4465	1.144	(0.829,1.579)	0.4115
뇌졸중						
	1.312	(0.904,1.905)	0.1536	1.333	(0.918,1.937)	0.1309
Hemoglobin						
낮은군 vs. 정상/높은군	2.192	(1.49,3.226)	<.0001	2.162	(1.467,3.186)	<.0001
BUN						
	1.321	(0.915,1.907)	0.1372	1.305	(0.903,1.886)	0.1561
hsCRP						
	1.406	(1.077,1.835)	0.0123	1.412	(1.081,1.843)	0.0113
Vessel score						
3 vs 1,2	1.806	(1.323,2.464)	0.0002	1.461	(1.031,2.069)	0.0329
CACS						
100 이상 vs. 100 미만				1.559	(1.13,2.149)	0.0068

최종모형결과를 살펴보면, 모든 변수가 통계적으로 유의한 것으로 나타났고, 연령의 경우 60세 미만에 비해 70세 이상에서 주요임상사건 발생 오즈가 두 모형에서 각각 2.5배(OR=2.475, 95% CI:1.748-3.504), 2.3배(OR=2.304, 95% CI: 1.621-3.276) 높은 것으로 나타났다. 또한 헤모글로빈(Hb)의 경우 정상이거나 높을수록 비해서 낮은군이 두 모형에서 각각 2.5배(OR=2.458, 95% CI:1.693-3.567), 2.4배(OR=2.406, 95% CI:1.655-3.496) 높은 것으로 나타났다(표 3-13).

표 3-13. 최종 모형 결과

	Model 1 c=0.716		Model 2 (CACS 추가) c=0.721	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
연령				
60대 vs. 60세 미만	1.441 (1.034,2.009)	0.031	1.386 (0.993,1.936)	0.0552
70대 vs. 60세 미만	2.475 (1.748,3.504)	<.0001	2.304 (1.621,3.276)	<.0001
성별				
남자 vs. 여자	1.376 (1.029,1.84)	0.0314	1.343 (1.004,1.798)	0.0471
고혈압				
1 vs. 0	1.689 (1.269,2.248)	0.0003	1.619 (1.214,2.159)	0.001
당뇨				
1 vs. 0	1.425 (1.051,1.931)	0.0225	1.415 (1.043,1.918)	0.0256
Hemoglobin				
낮은군 vs. 정상/높은군	2.458 (1.693,3.567)	<.0001	2.406 (1.655,3.496)	<.0001
hsCRP				
비정상 vs. 정상	1.463 (1.124,1.903)	0.0046	1.467 (1.127,1.91)	0.0044
Vessel score				
3 vs. 1, 2	1.791 (1.315,2.44)	0.0002	1.433 (1.012,2.029)	0.0424
CACS				
100 이상 vs. 100 미만			1.578 (1.146,2.172)	0.0052

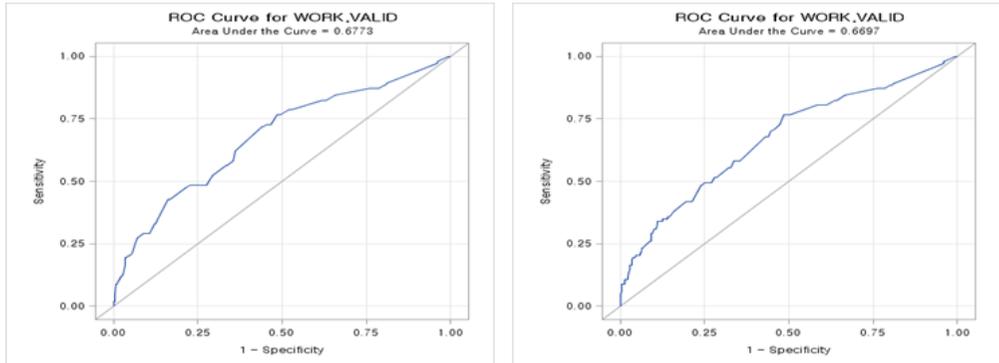


그림 3-4. 외적타당도 검증 결과

5. 위험지수에 따른 주요임상사건 발생 비교

5.1. 위험지수 개발 및 범주화

최종선택된 모형의 로지스틱 회귀분석 결과 산출된 회귀계수 β 를 이용하여 정의하였다. 최종 모형에서 성별의 회귀계수가 두 모형에서 각각 0.319, 0.3135로 가장 작아 각 모형에서 성별을 기준으로 산출된 Score를 반올림하여 정수화된 위험지수를 산출하였다.

$$\text{Model 1. } Score_i = \frac{\beta_i}{0.319}$$

$$\text{Model 2. } Score_i = \frac{\beta_i}{0.3135}$$

표 3-14. 위험지수 개발

		Model 1			Model 2 (CACS 추가)		
		회귀계수(β)	SE	위험지수	회귀계수(β)	SE	위험지수
연령	60대 vs. 60세 미만	0.3655	0.1695	1	0.3266	0.1704	1
	70대 vs. 60세 미만	0.9062	0.1775	3	0.8347	0.1796	3
성별	남자 vs. 여자	0.319	0.1482	1	0.2952	0.1487	1
고혈압	1 vs. 0	0.5242	0.1458	2	0.4819	0.1469	2
당뇨	1 vs. 0	0.3541	0.1552	1	0.3469	0.1554	1
Hemoglobin	낮은군 vs. 정상/높은군	0.8992	0.1901	3	0.8779	0.1907	3
hsCRP	비정상 vs. 정상	0.3804	0.1343	1	0.3834	0.1345	1
Vessel score	3 vs. 1, 2	0.583	0.1576	2	0.36	0.1774	1
CACS	100 이상 vs. 100 미만				0.456	0.1631	2

〈표 3-14〉과 같이 산출된 위험지수를 식으로 정리하면 다음과 같다.

Model 1.

위험지수1=1*I(60≤연령<70)+3*I(70≤연령<80)+1*I(남자)+2*I(고혈압)+1*I(당뇨)+3*I(헤모글로빈이 정상보다 낮은 경우)+1*I(hsCRP 비정상)+2*I(3개의 혈관에 관상동맥병변이 있는 경우)

Model 2.

위험지수2=1*I(60≤연령<70)+3*I(70≤연령<80)+1*I(남자)+2*I(고혈압)+1*I(당뇨)+3*I(헤모글로빈이 정상보다 낮은 경우)+1*I(hsCRP 비정상)+1*I(3개의 혈관에 관상동맥병변이 있는 경우)+2*I(칼슘스코어가 100이상인 경우)

여기에서 I(A)는 대상자가 A의 조건에 해당하는 경우 1의 값을, 해당하지 않는 경우 0의 값을 갖는 함수이다. Vessel score만 포함한 모형 1은 위험지수가 0부터 13까지의 범위를 가지는 반면, CACS를 포함한 모형 2는 0부터 14의 범위를 가진다. 위험지수에 영향을 가장 많이 미치는 요인은 연령과 헤모글로빈인 것으로 나타났다. 헤모글로빈이 정상수치보다 낮은 경우 3점으로 높게 나타났고, 관상동맥병변이 있는 혈관의 개수 또는 칼슘스코어도 중요한 요인으로 고려되었다.

개발된 위험지수에 따라 분석대상자의 위험지수를 산출하여 위험지수별 주요임상사건 발생률을 살펴보았다. Vessel score를 포함한 모형 1은 위험지수가 0점부터 12점까지 분포하였고, CACS를 함께 포함한 모형 2는 0부터 13까지 분포를 보였다(표 3-15).

표 3-15. 위험지수별 주요임상사건 발생 분포

위험지수	위험지수 1 기준		위험지수 2 기준	
	전체대상자	주요임상사건 발생 n (%)	전체대상자	주요임상사건 발생 n (%)
0	161	2 (1.24)	158	2 (1.27)
1	821	16 (1.95)	778	15 (1.93)
2	792	24 (3.03)	762	21 (2.76)
3	587	25 (4.26)	542	23 (4.24)
4	582	41 (7.04)	561	34 (6.06)
5	418	42 (10.05)	379	37 (9.76)
6	310	31 (10.00)	346	28 (8.09)
7	216	25 (11.57)	243	26 (10.70)
8	101	18 (17.82)	139	25 (17.99)
9	61	9 (14.75)	97	13 (13.40)
10	43	9 (20.93)	60	14 (23.33)
11	28	11 (39.29)	36	8 (22.22)
12	12	5 (41.67)	15	5 (33.33)
13			16	7 (43.75)
합계	4,132	258 (6.24)	4,132	258 (6.24)

위험점수별 주요임상사건 발생현황을 살펴본 결과, 평균 발생률이 6.24%였고, 두 모형에서 모두 위험점수가 0~3점인 경우 평균 발생률과 유사하거나 낮은 것으로 나타났고, 8점을 기준으로 발생률의 경향성이 달라지는 것을 확인하였다. 또한 K-mean 군집분석에 따라 산출된 위험지수와 예측확률을 군집화 했을 때 두 모형에서 공통적으로 3점과 8점에서 군이 달라짐을 확인할 수 있었다(그림 3-5). 따라서 위험지수별 임상사건 발생률과 K-mean 군집분석 결과에 따라 위험지수별 층화기준을 3점과 8점으로 선정하여 군별 주요임상사건 발생률을 살펴보았다.

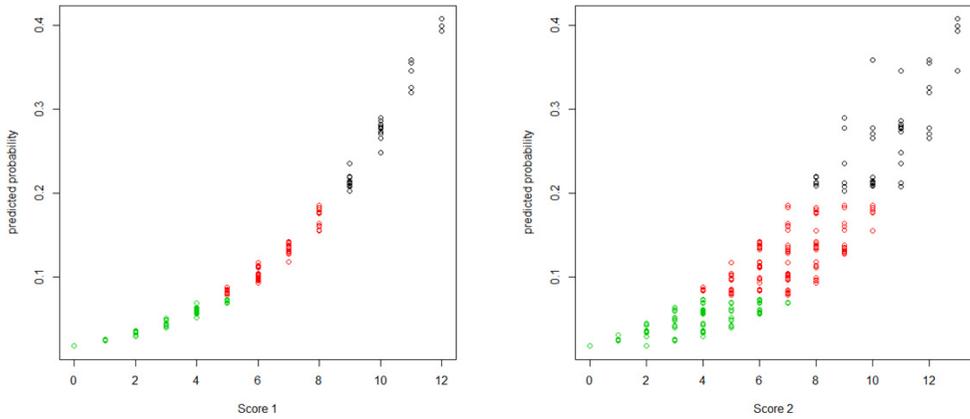


그림 3-5. K-mean 군집분석 결과

두 모형에서 모두 위험지수가 0-3점인 군은 각각 2.84%, 2.72%인 반면 8점 이상이 군에서는 각각 21.2%, 19.8%로 매우 높게 나타나 위험지수에 따라 발생률의 차이가 있음을 확인하였다(표 3-16).

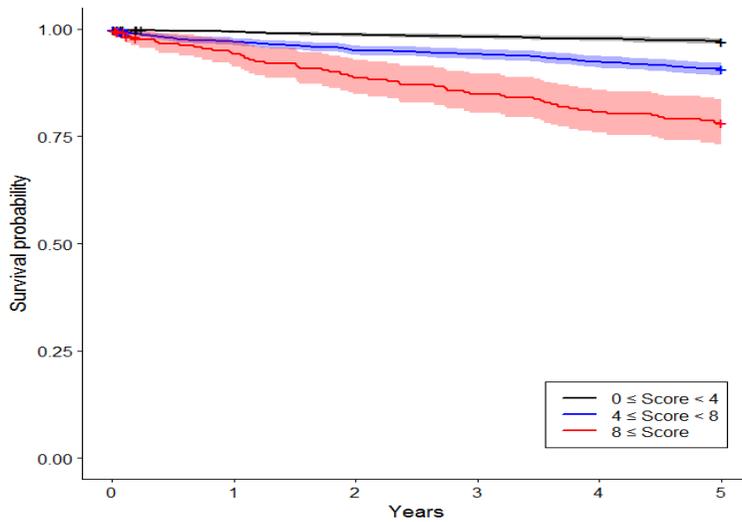
표 3-16. 위험점수 군 분류

위험지수	위험지수 1 기준		위험지수 2 기준	
	전체대상자	주요임상사건 발생 n (%)	전체대상자	주요임상사건 발생 n (%)
0-3점	2,361	67 (2.84)	2,240	61 (2.72)
4-7점	1,526	139 (9.11)	1,529	125 (8.18)
8점 이상	245	52 (21.22)	363	72 (19.83)

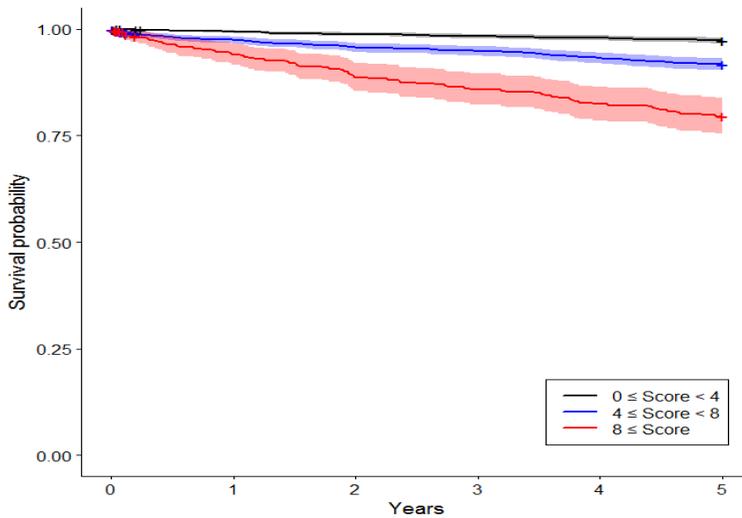
위험지수 분류별 5년 무사건 생존율(event-free survival, EFS)을 살펴본 결과 각 모형을 기준으로 위험지수가 0-3점인 경우 무사건 생존율이 각각 0.972(95% CI: 0.965-0.978), 0.973(95% CI: 0.966-0.979)로 나타난 반면 8점 이상인 경우 각각 0.782(95% CI: 0.731-0.836), 0.796(95% CI: 0.755-0.839)로 무사건 생존율이 낮게 나타났다. 카플란마이어 곡선에서도 위험지수 분류에 따라 무사건 생존율이 유의하게 차이를 나타내는 것을 확인할 수 있었다(표 3-17, 그림 3-6).

표 3-17. 위험지수 분류별 5년 무사건 생존율

	위험지수 1 기준		위험지수 2 기준	
	survival rate	(95% CI)	survival rate	(95% CI)
0-3점	0.972	(0.965, 0.978)	0.973	(0.966, 0.979)
4-7점	0.908	(0.893, 0.922)	0.917	(0.903, 0.931)
8점 이상	0.782	(0.731, 0.836)	0.796	(0.755, 0.839)



(a) 위험지수 1 기준



(b) 위험지수 2 기준

그림 3-6. 위험점수 분류별 주요임상사건에 대한 무사건 생존율 곡선

위험지수 분류별 로지스틱 회귀모형의 주요임상사건 발생에 대한 예측발생률을 살펴보면, 0-3점인 경우 각각 3.2%이고, 4-7점이 8.3%, 7.6%인 반면 8점 이상에서는 22.9%, 19.2%로 높게 나타났다.

표 3-18. 위험지수 분류별 주요임상사건 발생 예측확률

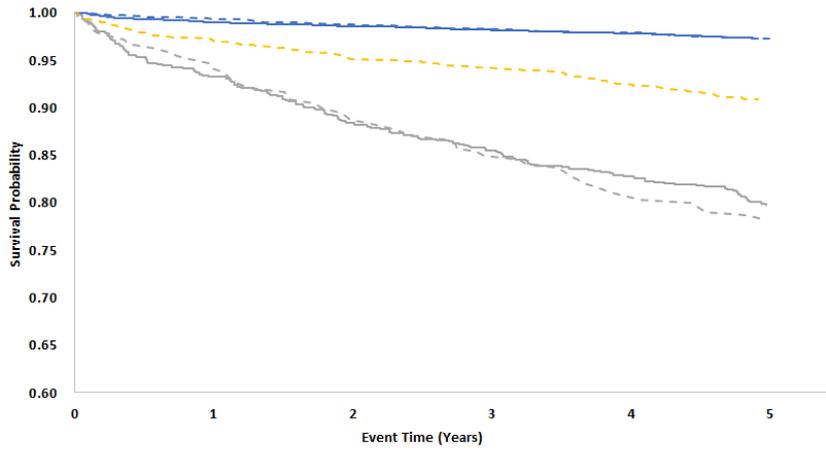
	위험지수 1 기준		위험지수 2 기준	
	mean prob.	std	mean prob.	std
0-3점	0.032	0.009	0.032	0.009
4-7점	0.083	0.026	0.076	0.026
8점 이상	0.229	0.071	0.192	0.079

5.2. 위험지수와 협착정도에 주요임상사건 발생 비교

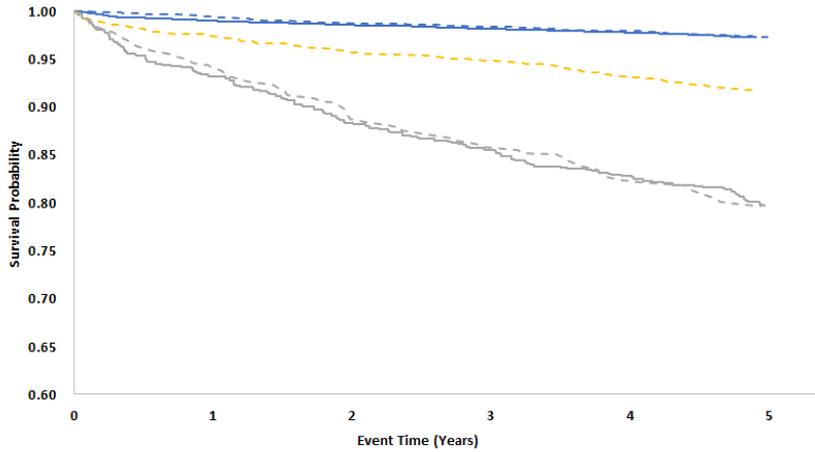
비폐쇄성 관상동맥질환 대상자의 위험지수 분류에 따른 무사건 생존율과 정상(협착률 0%), 폐쇄성(협착률 50% 이상) 대상자의 무사건 생존율을 비교해본 결과, 비폐쇄성 관상동맥 질환 환자 중 위험지수가 0-3점인 경우는 정상인 대상자와 유사하게 나타났고, 위험지수가 높은 대상자(8점 이상)은 폐쇄성 관상동맥질환 환자와 무사건 생존율이 유사한 것으로 나타났다.

표 3-19. 위험지수와 협착정도에 따른 5년 무사건 생존율 비교

	위험지수 1 기준		위험지수 2 기준		협착정도	
	survival rate	(95% CI)	survival rate	(95% CI)	분류	survival rate (95% CI)
0-3점	0.972	(0.965, 0.978)	0.973	(0.966, 0.979)	0%	0.958 (0.955, 0.961)
4-7점	0.908	(0.893, 0.922)	0.917	(0.903, 0.931)	1-49%	0.919 (0.912, 0.926)
8점 이상	0.782	(0.731, 0.836)	0.796	(0.755, 0.839)	50% 이상	0.761 (0.740, 0.782)



(a) 위험지수 1 기준



(b) 위험지수 2 기준

그림 3-7. 위험지수분류와 협착정도에 따른 무사건 생존율 곡선

5.3. 위험지수와 약제처방에 주요임상사건 발생 비교

비폐쇄성 관상동맥질환 대상자의 위험지수 분류별로 스타틴과 아스피린의 처방여부에 따른 무사건 생존율을 비교하였다. CT 관상동맥조영술 이후 90일 시점에 스타틴을 처방받아 1년시점까지 순응도를 확인한 결과 Vessel score가 4-7점인 군의 평균 PDC가 64.5%로 가장 높았으며 0-3점이 54.4%, 8점 이상이 62.3%인 것으로 나타났고 아스피린을 처방받은 경우도 4-7점인 군의 평균 PDC가 65%로 가장 높았으며 0-3점이 56.3%, 8점 이상이 61.5%로 스타틴과 유사한 경향을 보였다(표 3-20).

표 3-20. 위험지수 분류별 약제 순응도(PDC)

약제	위험지수1 기준	대상자	평균	표준편차	최솟값	최댓값
스타틴	0-3점	388	54.4	24.2	0.3	100.0
	4-7점	865	64.5	18.0	0.3	83.6
	8점 이상	110	62.3	22.2	1.6	81.1
아스피린	0-3점	257	56.3	24.9	1.1	100.0
	4-7점	870	65.0	19.3	1.1	100.0
	8점 이상	127	61.5	22.9	3.3	100.0

위험지수 분류별 스타틴 처방여부에 따른 1년 무사건 생존율을 비교한 결과 0-3점의 경우 스타틴을 처방받지 않은 군이 0.995, 스타틴을 처방받은 군이 0.997로 유사하게 나타났으며 4-7점은 각각 0.989, 0.982, 8점 이상은 0.969, 0.960으로 스타틴을 처방받지 않은 군에서 높게 나타났으나 큰 차이는 보이지 않았다(표 3-21, 그림 3-8).

표 3-21. 위험지수 분류별 스타틴처방에 따른 주요임상사건 발생

위험지수1 기준	스타틴 처방여부	전체 대상자	주요임상사건 발생		survival rate (95% CI)	
			n	(%)		
0-3점	처방안함	1,386	7	(0.51)	0.995	(0.991, 0.999)
	처방함	388	1	(0.26)	0.997	(0.992, 1)
4-7점	처방안함	1,248	13	(1.04)	0.989	(0.984, 0.995)
	처방함	865	15	(1.73)	0.982	(0.973, 0.991)
8점 이상	처방안함	135	4	(2.96)	0.969	(0.94, 0.999)
	처방함	110	4	(3.64)	0.960	(0.923, 0.999)

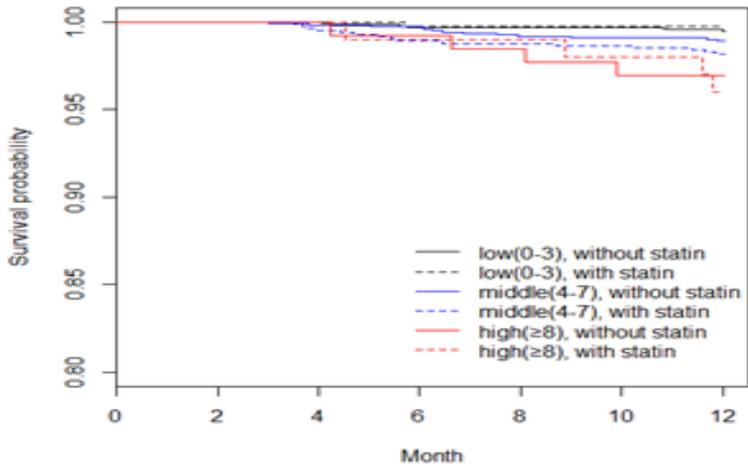


그림 3-8. 위험지수 분류별 스타틴처방에 따른 무사건 생존율 곡선

위험지수 분류별 아스피린 처방여부에 따른 1년 무사건 생존율을 비교한 결과 0-3점의 경우 아스피린을 처방받지 않은 군이 0.997, 아스피린을 처방받은 군이 0.988로 아스피린을 처방받은 군에서 낮게 나타난 반면 8점 이상에서는 두 군이 유사하게 나타났다 (표 3-22, 그림 3-9).

표 3-22. 위험지수 분류별 아스피린 처방에 따른 주요임상사건 발생

위험지수1 기준	아스피린 처방여부	전체 대상자	주요임상사건 발생		survival rate (95% CI)	
			n	(%)		
0-3점	처방안함	1,517	5	(0.33)	0.997	(0.994, 1.000)
	처방함	257	3	(1.17)	0.988	(0.975, 1.000)
4-7점	처방안함	1,243	15	(1.21)	0.988	(0.982, 0.994)
	처방함	870	13	(1.49)	0.984	(0.976, 0.993)
8점 이상	처방안함	118	4	(3.39)	0.965	(0.931, 0.999)
	처방함	127	4	(3.15)	0.966	(0.935, 0.999)

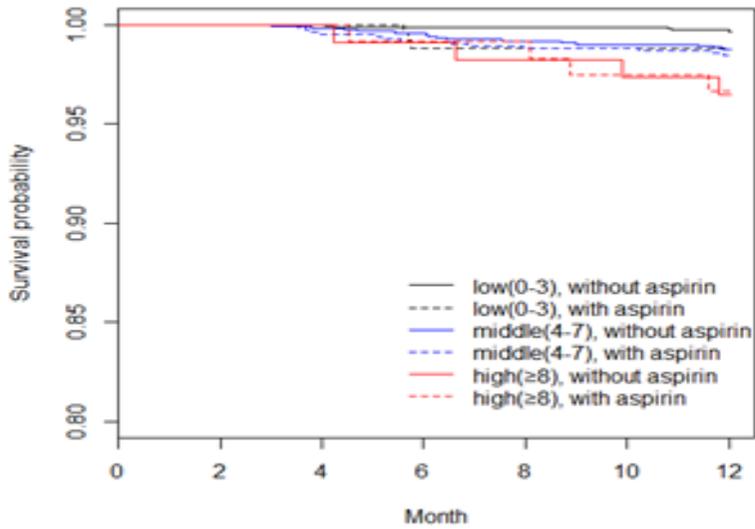


그림 3-9. 위험지수 분류별 아스피린 처방에 따른 무사건 생존율 곡선

IV

고찰 및 결론

1. 연구결과 요약

1.1. 대상자현황

본 연구에 사용된 자료원은 2007년부터 2011년까지 서울대병원에서 CT 관상동맥조영술을 받은 대상자 25,087명 중 관상동맥 협착률이 1-49%인 비폐쇄성 관상동맥질환 환자 6,243명이었다. 연구의 대상으로 선정된 환자 중 예측 모형 개발을 위하여 사용될 모든 변수의 값에 결측이 없는 환자는 4,132명이었으며, 선택된 완전자료(4,132명)와 전체자료(6,243명)간의 기저특성 및 주요임상사건의 발생률에 차이가 없었다. 선택된 완전자료의 환자는 평균 연령이 59.7세이고 남자가 다수(68%)를 차지하였다. 입적 후 5년간 주요임상 사건의 발생률은 심근경색이 3.0%, 재관류술 1.7%, 사망 2.2%로 전체사건 발생률은 6.2%였다.

1.2. 주요임상사건 발생 위험인자

주요임상사건 발생 위험 인자를 찾기 위하여 로지스틱 회귀모형을 이용하였다. 최종적으로 선정된 위험인자는 연령, 성별, 고혈압, 당뇨병, 헤모글로빈, CRP, Vessel score/CACS이었다. 위험률 예측 모형에 포함된 위험인자 중 가장 큰 영향력을 가진 인자는 연령과 헤모글로빈인 것으로 나타났다.

1.3. 위험지수(Risk Score)

위험인자를 포함 로지스틱 회귀모형을 이용하여 위험지수(Risk score) 모형을 개발하였다. 구축된 위험지수 모형은 Vessel score(협착병변이 있는 혈관수)를 이용한 모형과 CACS(칼슘스코어)를 함께 이용한 모형으로 구분하였다. 모형을 이용한 위험지수는 0(위험인자가 전혀 없는 경우)~14(모든 위험인자를 가진 경우)점까지 나타날 수 있다. 본 연구에서 사용한 자료의 위험지수는 Vessel score모형에서는 0점에서 12점까지, CACS를 포함한 모형에서는 0에서 13점까지 분포하였다.

1.4. 위험지수를 이용한 위험군 총화

자료원의 전체 환자군에서 주요임상사건의 발생위험률은 관상동맥질환이 없는 0% 협착이 경우 5년 무사건생존률이 0.958(95% CI: 0.955-0.961), 비폐쇄성 관상동맥질환 환자인 1 ~ 49% 협착군이 0.919(95% CI: 0.912-0.926), 폐쇄성 관상동맥질환 환자인 50%이상 협착군이 0.761(95% CI, 0.740-0.782)로 협착정도에 따라 유의한 차이를 보였다. 비폐쇄성 관상동맥질환 환자에서 주요 임상사건 발생위험률을 위험지수에 따라 0~3점, 3~7점, 8점이상의 군으로 총화하여 추정한 결과, 8점 이상 군의 5년 무사건생존율이 0.782(Vessel score 이용), 0.796(CACS 포함)으로 폐쇄성 관상동맥질환 환자와 대등한 수준의 위험도를 보였다. 또한 0~3점 군의 5년 무사건생존률은 두 모형에서 모두 0.97로 협착정도가 0%인 군과 유사하였다.

2. 연구의 의의 및 한계점

본 연구는 비폐쇄성 관상동맥 질환을 가진 환자의 추후 주요임상사건(심근경색, 재관류술, 사망)의 발생 위험을 예측하기 위한 모형을 개발하기 위하여 수행하였다. 현재까지 비폐쇄성 관상동맥질환 환자들의 치료는 임상 의사들의 주관적 판단에 의하여 이루어져왔지만, 본 연구를 통해 최초로 비폐쇄성 관상동맥질환 환자들의 위험률을 예측하는 모형이 개발되어, 비폐쇄성 관상동맥질환의 주요 임상사건 위험도에 따른 체계적인 분류가 가능해졌고, 고위험군에 대한 적절한 치료를 적용할 수 있게 되었다. 본 연구의 결과는 비폐쇄성 관상동맥질환 환자들에서 추후 발생할 수 있는 심혈관계 합병증 및 주요임상사건을 예방하여 환자들의 예후를 향상시키는 한편, 위험률이 매우 낮은 환자들에게서는 불필요한 치료를 감소시킴으로써 의료비 절감에 기여할 수 있다.

본 연구에서는 2개의 3차 의료기관(국립대병원)의 후향적 관찰자료를 활용했기 때문에, 여러 가지 교란요인과 편향이 있을 수 있다는 제한점을 고려해야 한다. 그러나 사용된 자료원이 대규모 코호트 자료이며 CT 관상동맥조영술의 일반적인 적응증과 진료현장에서의 활용 현황을 고려할 때 환자들의 기저특성은 큰 차이가 없을 것으로 예상되며, 적절한 조작적 정의를 통해 후향적 관찰연구의 한계점을 극복하기 위하여 노력하였다. 두 번째 제한점으로, 본 연구에서 비폐쇄성 관상동맥질환의 진단기준으로 사용된 관상동맥의 협착 정도는 관상동맥 CT 조영술의 판정자에 따라 차이를 보일 수 있으며, 이로 인해 대상 환자 선정이 부정확할 수 있다는 점을 고려할 수 있다. 그러나 모형 개발을 위

하여 사용된 자료원은 동질화된 2개의 3차 의료기관 자료이며, 수많은 진료경험과 연구를 통해 표준화되어 있기 때문에, 관상동맥 협착 정도에 대한 판단기준에 차이가 거의 없고, 일관성 있는 대상자 선정이 가능했다고 판단할 수 있다. 세 번째 제한점으로, 자료원의 한계로 인한 위험률 모형의 편향 가능성을 고려해야 한다. 단, 본 연구진은 모형의 개발과정에서 측정되지 못한 변수들을 대신할 수 있는 변수들을 조작적으로 정의함으로써, 측정하지 못한 변수들의 영향을 최소화하기 위하여 노력하였다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구의 결과는 비폐쇄성 관상동맥질환의 진료에 있어 중요한 임상적 의미를 시사하고 있다. 기존의 진료지침에서는 명확한 치료방법을 제시하지 않던 비폐쇄성 관상동맥질환 환자들 내에서도 환자들의 임상적 특성에 따라 주요임상사건의 발생위험률이 상이하며, 고위험 인자를 가지고 있는 환자를 구분하여 적절한 치료지침을 제시할 수 있는 근거를 마련하였다는 것이다. 본 연구를 바탕으로 향후 충분한 대상자 및 임상변수, 추적관찰기간 등이 확보된 연구가 필요할 것이다.



- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-15.
- Bittencourt et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:282-291.
- CONFIRM Investigators. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter registry) registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Apr;35(4):981-9
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Ann Epidemiol* 2009;19:711-17.
- Fay Y et al. Mortality Risk in Symptomatic Patients with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(5):510-519.

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Williams SV, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina : a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2003 ; 107 : 149 - 58

Grobbee DE, Hoes AW. *Clinical Epidemiology Principles, Methods and Applications for Clinical Research*. London: Jones and Bartlett Publishers, 2009.

Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:2408-16.

Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(10):1237-1247.

Kim B. Medical management of Coronary Artery Disease. *Korean Medical Association* :726-34

Leipsic et al. Sex-based Prognostic Implications of Nonobstructive Coronary Artery Disease: Results from the International Multicenter CONFIRM Stud. *Radiology* 2014;273:393-400.

Michelle et al. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(15):1759-1768.

Montalescot, Gilles, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 34.38 (2013): 2949-3003.

Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, et al. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009;338:1317-20.

- Moons KG, Biesheuvel CJ, Grobbee DE. Test research versus diagnostic research. *Clin Chem* 2004;50:473-6.
- Moons KG. Criteria for scientific evaluation of novel markers: a perspective. *Clin Chem* 2010;56:537e41.
- Moons, Karel GM, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio) marker. *Heart* 98.9 (2012): 683-690.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
- Newby et al. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383-2391.
- Toll DB, Janssen KJ, Vergouwe Y, et al. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *J Clin Epidemiol* 2008;61:1085-94.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. A simple clinical model to categorize pretest probability in patients with suspected pulmonary embolism. *Blood* 1997;90:424.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172-6.

VI

부록

부록 표 1. CARE-CCTA Registry 변수목록

변수명	설명	정의	결측
Number	환자일련번호		N
Hosp_ID	병록번호(HospitalID)		N
Reg_No	주민등록번호		N
Center	병원	1:서울대병원, 2:분당서울대병원	N
Age	나이(yr)		N
Sex	성별	0: female, 1: male	N
chest pain	흉통유무	anycchestpain유무 0=no 1=yes	Y
Weight	체중 (kg)		Y
Height	신장(cm)		Y
BMI	체질량지수(kg/m ²)		Y
BSA	Body Surface Area (DuBois; m ²)		Y
HTN	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 고혈압 (HTN) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
DM	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 당뇨병 (DM) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
Dyslipidemia	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 고지혈증 및 이상지질혈증 (dyslipidemia) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
CKD	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 만성신질환 (CKD) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
ESRD	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 말기신질환 (ESRD) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
KTPL	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 신장이식 (Kidney transplantation) 관련 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
HTPL	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 심장이식 (Heart transplantation) 관련 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y

변수명	설명	정의	결측
Liver	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 만성 간 질환 (chronic liver disease) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
Lung	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 만성 폐 질환 (COPD, emphysema, chronic bronchitis) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
CHF	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 심부전 (congestive heart failure) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
VHD	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 판막질환 (valvular heart disease) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
AS	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 대동맥 판막협착증 (aortic stenosis) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
MR	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 승모판 폐쇄부전 (mitral regurgitation) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
Congenital	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 선천성 심장병 (Congenital heart disease) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
AF	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 심방세동 (atrial fibrillation) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
IHD	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 허혈성 심질환 (ischemic heart disease) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
Prior_MI	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 심근경색 (myocardial infarction) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
Prior_PCI	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 관상동맥중재시술 (PCI) 시술코드 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
Prior_CABG	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 관상동맥우회로 수술 (CABG) 수술코드 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
Prior_OHS	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 개흉수술 (Open heart surgery) 수술코드 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
Prior_stroke	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 뇌졸중 (stroke) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
PAD	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 말초혈관질환 (PAD) 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y

변수명	설명	정의	결측
Cancer	2007년 1월 1일부터 2017년 1월 31일까지 암/악성 신생물 상병명이 입력된 경우 (의무기록)	0=no, 1=yes	Y
smoking	흡연	oneversmoker 1: exsmoker, 2: currentsmoker 3: unknown	Y
Hb	Hemoglobin (g/dL)		Y
T.chol	Total cholesterol (mg/dL)		Y
TG	Triglyceride (mg/dL)		Y
HDL	HDL cholesterol (mg/dL)		Y
LDLc	LDL cholesterol (mg/dL)		Y
FBS	Fasting glucose (mg/dL)		Y
HbA1C	HbA1c (%)		Y
BUN	BUN (mg/dL)		Y
Cr	Creatinine (mg/dL)		Y
CKD_EPI	GFR by CKD-EPI equation (mL/min/1.73m ²)		Y
MDRD_all	GFR by MDRD equation (mL/min/1.73m ²)		Y
hsCRP_10	hsCRP (mg/L)		Y
Date of imaging	Date of 1st imaging study	YYYY-MM-DD	N
Year	최초검사시행연도	최초검사시행연도 0:2003년 1:2004년 2:2005년 3:2006년 4:2007년 5:2008년 6:2009년 7:2010년 8:2011년	N
Imaging modality	검사종류	1:SPECT 2:CCTA(with or without CACS) 3:CACS only	N
SPECT_result	SPECT result	SPECT result 0:no PD 1:reversible PD 2:fixed/irreversible PD	Y
SPECT_SDS	SPECT result: SDS (Summed difference score)	-	Y
SPECT	SPECT시행여부	SPECT done 0:no SPECT	N

변수명	설명	정의	결측
		1:SPECT	
CCTA	CCTA시행여부	CCTA done 0:noCCTA 1:CCTA	N
CACS	CACS시행여부	CACS done 0:no CACS 1:CACS	N
CCTA & SPECT	CCTA&SPECT시행여부	CCTA&SPECT 0:neither 1:one 2:both	N
CT_result_LM	CT result: LM	0:0% 1:1-49% 2:50-70% 3:>70%	Y
CT_result_LAD	CT result: LAD	0:0% 1:1-49% 2:50-70% 3:>70%	Y
CT_result_LCX	CT result: LCX	0:0% 1:1-49% 2:50-70% 3:>70%	Y
CT_result_RCA	CT result: RCA	0:0% 1:1-49% 2:50-70% 3:>70%	Y
Stenosis_SUM	CT result: stenosis sum	.	Y
Stenosis_MAX	CT result: maximal stenosis	CT stenosis MAX 0:0% 1:1-49% 2:50-70% 3:>70%	Y
VD_50	Vessel disease (VD) by 50% stenosis	0:<50% 1:1VD 2:2VD 3:3VDorLM>50%	Y
VD_70	Vessel disease (VD) by 70% stenosis	0:<70% 1:1VD 2:2VD 3:3VDorLM>50%	Y

변수명	설명	정의	결측
CT_stenosis_Group	CT stenosis group by 50% stnosis	0:0% stenosis (normal,nostenosis) 1:1-49% stenosis (non-obstructive,mild) 2:)=50% stenosis(obstructive,significant)	Y
CT_CACS	Coronary artery calcium score (CACS)	-	Y
Death	All-cause mortality(2017년3월추가확인)	0=no, 1=yes	N
Death_Date	Date of event (death by 2017-03)	YYYY-MM-DD	N
Stroke	Stroke(ischemic or hemorrhagic) during follow-up(의무기록)	-	N
Date_stroke	Stroke발생일자(의무기록)	YYYY-MM-DD	Y
혈압최고값	심초음파검사시측정한SBP(mmHg)	-	Y
혈압최저값	심초음파검사시측정한DBP(mmHg)	-	Y
심박수	심초음파검사시측정한HR(bpm)	-	Y

부록 표 2. 고혈압 약제 코드

성분명	주성분코드
acebutolol	100801ACH, 1100802ATB, 262000ATB
alacepril	104201ATB, 104202ATB
aliskiren	499501ATB, 499502ATB, 554700ATB, 554800ATB, 554900ATB, 584100ATB
amiloride	106901ATB, 261900ATB
amlodipine	107601ATD, 107601ATB, 107602ATB, 107602ATD, 459801ACH, 459801ATB, 459802ACH, 459901ATB, 464601ATB, 470801ATB, 470802ATB, 472300ATB, 476201ATB, 472400ATB, 472500ATB, 479701ATB, 492800ATB, 492900ATB, 495800ATB, 500500ATB, 500600ATB, 502700ATB, 503000ATB, 511500ATB, 511600ATB, 513900ATB, 511700ATB, 518900ATB, 519700ATB, 519800ATB, 519900ATB, 520000ATB, 520100ATB, 522900ATB, 523000ATB, 523100ATB, 523200ATB, 523300ATB, 523400ATB, 547500ATB, 547600ATB, 547700ATB, 582200ATB, 582400ATB, 595201ATB, 629400ATB, 629500ATB, 629600ATB, 637400ATB, 637500ATB, 637600ATB, 651900ATB,
amosulalol	107901ATB, 107902ATB
arotinolol	110201ATB, 110202ATB
atenolol	111401ATB, 111402ATB, 111403ATB, 262100ATB, 460200ATB
azosemide	112901ATB
barnidipine	114001ACH, 114002ACH, 114003ACH
benazepril	114701ATB, 114702ATB, 114703ATB
bendroflumethiazide	427300ATB, 427400ATB
benidipine	115101ATB, 115102ATB, 115103ATB, 115104ATB
betaxolol	116801ATB, 116803ATB
bevantolol	117001ATB, 117002ATB, 117003ATB
bisoprolol	117901ATB, 117902ATB, 117903ATB, 469800ATB, 469900ATB, 470000ATB
bumetanide	119901ATB, 119901BIJ, 119902BIJ, 119903BIJ
bunazosin	120001ATB
candesartan	122601ATB, 122602ATB, 122603ATB, 122604ATB, 423700ATB, 509200ATB, 556100ATB

성분명	주성분코드
captopril	122901ATB, 122902ATB, 122903ATB, 262200ATB, 262300ATB, 378700ATB
carteolol	124801ATB
carvedilol	125001ATB, 125002ATB, 125003ATB, 125004ACR, 125005ATB, 125006ACR, 125007ACR, 125008ACR
celiprolol	129101ATB
chlorthalidone	451301ATB, 451302ATB, 451303ATB
cilazapril	133001ATB, 133002ATB, 133003ATB
cilnidipine	133101ATB, 133102ATB
clonidine	136501ATB, 136501BIJ, 136502ATB, 136503BIJ, 136504BIJ, 136505ATR
cloranolol	137001ATB
delapril	140901ATB, 140902ATB
diltiazem	145701ACR, 145702BIJ, 145703ACR, 145704BIJ, 145705ACR, 145706ATB, 145706ATR, 145707ACR, 145707ATB, 145707ATR, 145801ATR
doxazocin	149101ATB, 149102ATB, 149103ATB, 149104ATR
efonidipine	441201ATB, 441202ATB
enalapril	151601ATB, 151602ATB, 151603ATB, 385900ATB, 440300ATB, 453600ATB, 453700ATB, 466000ATB
eprosartan	429201ATB, 429202ATB, 460500ATB
esmolol	154401BIJ, 154402BIJ
felodipine	157501ATR, 157502ATR, 157503ATR, 262400ATR, 447100ATB, 447200ACH, 447200ATB
fenoldopam	460601BIJ
fenquizone	158101ACS
fimasartan	515201ATB, 515202ATB, 515203ATB, 522000ATB, 526800ATB, 654600ATB, 654700ATB, 654800ATB, 654900ATB, 655000ATB,
fosinopril	163501ATB, 163502ATB, 163503ATB
furosemide	163801ATB, 163802ATB, 163802BIJ, 163803BIJ, 163804ASS
hydralazine	170701ATB, 170702BIJ, 170730BIJ

성분명	주성분코드
hydrochlorothiazide	170801ATB, 170802ATB, 261900ATB, 262000ATB, 262200ATB, 262300ATB, 262500ATB, 262600ATB, 262700ATB, 262800ATB, 263000ATB, 356400ATB, 378700ATB, 378900ATB, 385700ATB, 385800ATB, 423700ATB, 440300ATB, 440700ATB, 440800ATB, 442600ATB, 443200ATB, 443300ATB, 448600ATB, 448700ATB, 453600ATB, 453700ATB, 455400ATB, 455500ATB, 460500ATB, 469800ATB, 469900ATB, 470000ATB, 477400ATB, 486900ATB, 489100ATB, 497900ATB, 499200ATB, 499300ATB, 502600ATB, 509200ATB, 513600ATB, 519700ATB, 519800ATB, 519900ATB, 520000ATB, 520100ATB, 522000ATB, 526800ATB, 553800ATB, 553900ATB, 554700ATB, 554800ATB, 554900ATB, 556100ATB, 584100ATB,
imidapril	173401ATB, 173402ATB, 173403ATB
indapamide	174401ATR, 174402ATB, 174403ATB, 174404ATB, 356500ATB, 490100ATB, 556200ATB
irbesartan	177301ATB, 177302ATB, 177303ATB, 385700ATB, 385800ATB, 524000ATB, 524100ATB, 527000ATB, 527100ATB, 553800ATB
isradipine	178901ATB, 178902ACR, 178902ATR
labetalol	180201ATB, 180201BIJ, 180202BIJ, 180203BIJ
lacidipine	180301ATB, 180302ATB, 180303ATB
lercanidipine	182001ATB, 182002ATB, 522200ATB, 522300ATB, 522400ATB
lisinopril	184501ATB, 499200ATB, 499300ATB
losartan	185701ATB, 185702ATB, 262500ATB, 378900ATB, 486900ATB, 502700ATB, 503000ATB, 513900ATB, 637400ATB, 637500ATB, 637600ATB
manidipine	188001ATB, 188002ATB, 188003ATB
mefruside	189201ATB, 263100ACH
mepindolol	596601ATB, 596602ATB
methyldopa	192701ATB, 192702APD
metolazone	367001ATB, 367002ATB
metoprolol	193801BIJ, 193802ATB, 194001ATB, 194002BIJ, 194003ATB, 194003ATR, 194004ATB, 194004ATR, 194005ATR, 262400ATR, 262600ATB
moexipril	196801ATB, 196802ATB, 440700ATB, 440800ATB, 497900ATB, 553900ATB
nadolol	198301ATB, 427300ATB, 427400ATB

성분명	주성분코드
nebivolol	489501ATB, 489502ATB
nifedipine	201001ATB, 201001BIJ, 201002ACR, 201002ATB, 201002BIJ, 201003ACR, 201004BIJ, 201101BIJ, 201102BIJ
nifedipine	201401ACS, 201401ATB, 201402ACS, 201402ATB, 201402ATR, 01403ATR, 201404ATR, 201405ATR, 201406ATR, 201407ACS, 201408ATR, 01409ATR, 528201ATR, 528202ATR
nilvadipine	201701ATB, 201702ATB
nimodipine	201901ATB, 201902BIJ, 201930BIJ
nipradilol	202301ATB
nisoldipine	202401ATB, 202402ATB, 356201ATB, 356202ATB, 356202ATR, 356203ATB, 356203ATR, 466000ATB
olmesartan	468501ATB, 468502ATB, 468503ATB, 477400ATB, 489100ATB, 500500ATB, 500600ATB, 513600ATB, 519700ATB, 519800ATB, 519900ATB, 520000ATB, 520100ATB, 520901ATB, 520902ATB, 526300ATB, 526400ATB, 526900ATB, 526500ATB, 547500ATB, 547600ATB, 547700ATB, 547800ATB, 547900ATB, 548000ATB, 582200ATB, 582400ATB, 629400ATB, 629500ATB, 629600ATB, 631300ATB, 632800ATB, 632900ATB, 633000ATB, 644100ATB, 644200ATB,
penbutolol	209801ATB
perindopril	211301ATB, 211302ATB, 211303ATB, 356500ATB, 490100ATB, 501601ATB, 501602ATB, 556200ATB
phenoxybenzamine	483401ACH
phentolamine	441401BIJ, 441430BIJ
pindolol	212701ATB
polythiazide	262900ATB
prazosin	216801ATB, 216802ATB, 216803ATB, 262900ATB
propranolol	219901ATB, 219902BIJ, 219903ATB, 219904ATB, 219905ACR, 219906ACR, 220001ACR, 220002ACR, 455400ATB, 455500ATB
quinapril	221901ATB
ramipril	222401ACH, 222401ATB, 222402ACH, 222402ATB, 222403ACH, 222404ACH, 222404ATB, 447100ATB, 447200ACH, 447200ATB, 448600ATB, 448700ATB

성분명	주성분코드
s-amlodipine	483201ATB, 483202ATB, 486501ATB, 486502ATB, 495901ATB, 501701ATB, 501801ATB, 521200ATB, 521300ATB, 521400ATB, 522600ATB, 522700ATB, 522800ATB, 547800ATB, 547900ATB, 548000ATB, 614500ATB, 631300ATB, 632800ATB, 632900ATB, 633000ATB
s-atenolol	483101ATB, 483102ATB
sodium	229301BIJ
spirapril	231001ATB
spironolactone	231101ATB, 231102ATB, 262700ATB, 262800ATB
telmisartan	378801ATB, 378802ATB, 378803ATB, 443200ATB, 443300ATB, 502600ATB, 511500ATB, 511600ATB, 511700ATB, 521200ATB, 521300ATB, 521400ATB, 629900ATB, 630000ATB, 630100ATB, 630200ATB, 631600ATB, 631700ATB, 644800ATB
temocapril	235001ATB, 235002ATB, 235003ATB, 235101ATB
terazosin	235501ACS, 235501ATB, 235502ACS, 235502ATB, 235503ACS, 235503ATB
tertatolol	460101ATB
torasemide	242001ATB, 242002ATB, 242003ATB, 242004ATB, 242004BIJ, 416001BIJ
trandolapril	242401ACH, 242402ACH, 447000ATB
triamterene	243401ATB
tripamide	244701ATB
valsartan	247101ACH, 247101ATB, 247102ATB, 247103ATB, 247104ATB, 356400ATB, 442600ATB, 492800ATB, 492900ATB, 495800ATB, 522200ATB, 522300ATB, 522400ATB, 522600ATB, 522700ATB, 522800ATB, 522900ATB, 523000ATB, 523100ATB, 523200ATB, 523300ATB, 523400ATB, 525000ATB, 525100ATB, 525200ATB, 525300ATB, 629700ATB, 629800ATB, 634900ATB, 635000ATB, 635100ATB, 635200ATB
verapamil	247601ACR, 247602BIJ, 247603ATR, 247604BIJ, 247605ACR, 247605ATR, 247606ATB, 247606ATR, 247607ATB, 247607ATR, 447000ATB
xipamide	249401ATB
zofenopril	510401ATB, 510402ATB, 510403ATB

부록 표 3. 당뇨 약제코드

성분명	주성분코드
acarbose	100601ATB, 100602ATB
albiglutide	644501BIJ, 644502BIJ
alogliptin	624201ATB, 624202ATB, 624203ATB, 630300ATB, 630400ATB, 635600ATB, 635700ATB, 630500ATB, 630600ATB
anagliptin	639601ATB, 648400ATB, 648500ATB, 648600ATB
bovine insulin	118301BIJ, 118302BIJ
chlorpropamide	132001ATB
dapagliflozin	527301ATB, 527302ATB, 639800ATR, 641400ATR
dulaglutide	639701BIJ, 639702BIJ
empagliflozin	628201ATB, 628202ATB
evogliptin	645301ATB, 649900ATR, 650000ATR, 650100ATR
exenatide	512101BIJ, 512102BIJ, 512103BIJ, 512130BIJ, 512131BIJ
gemigliptin	523800ATR, 619101ATB, 632000ATR, 645000ATR, 654100ATR
glibenclamide	165401ATB, 165402ATB, 165501ATB, 421100ATB, 443400ATB, 443500ATB, 471900ATB
gliclazide	165601ACS, 165602ACS, 165602ATB, 165603ATR, 165604ATR, 497200ATB
glimepiride	165701ATB, 165702ATB, 165703ATB, 165704ATB, 474200ATB, 474300ATB, 474300ATR, 488800ATB, 488900ATB, 489000ATB, 498600ATB, 498600ATR, 525500ATB, 525600ATB
glipizide	165801ATB
gliquidone	165901ATB
guar	167701AGN
human insulin	170101BIJ, 170102BIJ, 170103BIJ, 170130BIJ, 170131BIJ, 170201BIJ, 170301BIJ, 170302BIJ, 170401BIJ, 170402BIJ, 170403BIJ, 170430BIJ, 170431BIJ, 170501BIJ, 170502BIJ, 170601BIJ, 170602BIJ
insulin	175201BIJ, 175202BIJ, 175301BIJ, 175302BIJ, 175330BIJ, 175333BIJ, 175303BIJ, 175304BIJ, 175331BIJ, 175332BIJ, 327800BIJ, 441301BIJ, 441302BIJ, 441303BIJ, 441304BIJ, 441305BIJ, 441330BIJ, 441331BIJ, 441332BIJ, 441333BIJ, 441334BIJ, 461801BIJ, 461802BIJ, 461803BIJ,

성분명	주성분코드
	461804BIJ, 461830BIJ, 461831BIJ, 461832BIJ, 484901BIJ, 484902BIJ, 484930BIJ, 484931BIJ, 488730BIJ, 488701BIJ, 507401BIJ, 626801BIJ, 626802BIJ
ipragliflozin	636101ATB
linagliptin	520500ATB, 520600ATB, 520700ATB, 616401ATB
Liraglutide	612201BIJ
lixisenatide	626601BIJ, 626602BIJ, 626630BIJ, 626631BIJ
lobeglitazone	525901ATB, 653800ATR, 653900ATR, 654000ATR, 655700ATR
metformin	191501ATB, 191502AGR, 191502ATB, 191502ATR, 191503ATB, 191504ATB, 191504ATR, 191505ATR, 421100ATB, 443400ATB, 443500ATB, 452700ATB, 452900ATB, 461200ATB, 469100ATB, 471800ATB, 471900ATB, 474200ATB, 474300ATB, 474300ATR, 497200ATB, 498100ATB, 498600ATB, 498600ATR, 502200ATB, 502300ATB, 502300ATR, 502900ATB, 507000ATB, 507100ATB, 513700ATB, 513700ATR, 518500ATR, 518600ATR, 518800ATB, 519600ATB, 520500ATB, 520600ATB, 520700ATB, 523800ATR, 524700ATR, 618900ATR, 523600ATB, 523700ATB, 631900ATB, 632100ATB, 632000ATR, 635600ATB, 635700ATB, 637200ATB, 641800ATR, 641900ATR, 642000ATR
miglitol	406201ATB, 406202ATB
mitiglinide	486101ATB, 486102ATB, 518800ATB
nateglinide	430201ATB, 430202ATB, 430203ATB, 631900ATB
pioglitazone	431901ATB, 431902ATB, 498100ATB, 525500ATB, 525600ATB, 630300ATB, 630400ATB, 630500ATB, 630600ATB
porcine insulin	215601BIJ, 215602BIJ, 215603BIJ
pork insulin	215701BIJ
protamine	327800BIJ
repaglinide	379501ATB, 379502ATB, 379503ATB, 632100ATB, 637200ATB
rosiglitazone	348001ATB, 348002ATB, 348003ATB, 452700ATB, 452900ATB, 461200ATB, 469100ATB, 471800ATB, 488800ATB, 488900ATB, 489000ATB
saxagliptin	518500ATR, 518600ATR, 613301ATB, 613302ATB, 618900ATR
sitagliptin	501101ATB, 501102ATB, 501103ATB, 502200ATB, 502300ATB, 502300ATR, 502900ATB, 513700ATB, 513700ATR, 524700ATR

성분명	주성분코드
teneligliptin	627301ATB, 641800ATR, 641900ATR, 642000ATR
tolazamide	417401ATB, 417402ATB
vildagliptin	500801ATB, 507000ATB, 507100ATB, 519600ATB
voglibose	249001ATB, 249001ATD, 249002ATB, 249002ATD, 523600ATB, 523700ATB

부록 표 4. 고지혈증 약제코드

성분명	주성분코드
acipimox	102201ACH
atorvastatin	111501ATB, 111502ATB, 111503ATB, 111504ATB, 472300ATB, 472400ATB, 472500ATB, 502201ATB, 502202ATB, 502203ATB, 502204ATB, 518900ATB, 527000ATB, 527100ATB, 524000ATB, 524100ATB, 614500ATB, 633800ATB, 633900ATB, 634800ATB,
bezafibrate	117101ATB, 117102ATR
cerivastatin	130401ATB, 130402ATB, 130403ATB, 130404ATB, 130405ATB
choline	642301ACR, 642301ATR, 642301ACH
ciprofibrate	134001ACH, 134001ATB
clinofibrate	395501ATB
etofibrate	156801ACH, 156802ACR
ezetimibe	462201ATB, 471000ATB, 471100ATB, 507800ATB, 553700ATB, 633800ATB, 633900ATB, 634800ATB, 640700ATB, 640800ATB, 640900ATB
fenofibrate	157701ACH, 157702ACR, 157703ACH, 157703ATB, 157703ATR, 157704ATB, 157705ATB, 194930ACH, 194930ATB, 519300ACH, 520301ACH, 631400ATB, 631500ATB,
fluvastatin	162401ACH, 162402ACH, 162403ATR
gemfibrozil	165001ACH
lovastatin	185801ATB, 185901ATB
micronized	194901ACH, 194901ATB, 194902ACH
nicotinic	473001ATR, 473002ATR, 473003ATR, 473004ATR, 510600ATB
pitavastatin	470901ATB, 470902ATB, 470903ATB, 634900ATB, 635000ATB, 635100ATB, 635200ATB
pravastatin	216601ATB, 216602ATB, 216603ATB, 216604ATB, 519300ACH
rosuvastatin	454001ATB, 454002ATB, 454003ATB, 525000ATB, 525100ATB, 525200ATB, 525300ATB, 526300ATB, 526400ATB, 526500ATB, 526900ATB, 629700ATB, 629800ATB, 629900ATB, 630000ATB, 630100ATB, 630200ATB, 631600ATB, 631700ATB, 640700ATB, 640800ATB, 640900ATB, 644100ATB, 644200ATB,
simvastatin	227801ATB, 227801ATR, 227802ATB, 227802ATD, 227803ATB, 227805ATB, 227806ATB, 471000ATB, 471100ATB, 507800ATB, 553700ATB, 631400ATB, 631500ATB

부록 표 5. 약제분석 관련 정의

성분명		주성분코드
Statin	atorvastatin	111501ATB, 111502ATB, 111503ATB, 111504ATB, 472300ATB, 472400ATB, 472500ATB, 502201ATB, 502202ATB, 502203ATB, 502204ATB, 518900ATB, 527000ATB, 527100ATB, 524000ATB, 524100ATB, 614500ATB, 633800ATB, 633900ATB, 634800ATB,
	cerivastatin	130401ATB, 130402ATB, 130403ATB, 130404ATB, 130405ATB
	fluvastatin	162401ACH, 162402ACH, 162403ATR
	lovastatin	185801ATB, 185901ATB
	pitavastatin	470901ATB, 470902ATB, 470903ATB, 634900ATB, 635000ATB, 635100ATB, 635200ATB
	pravastatin	216601ATB, 216602ATB, 216603ATB, 216604ATB, 519300ACH
	rosuvastatin	454001ATB, 454002ATB, 454003ATB, 525000ATB, 525100ATB, 525200ATB, 525300ATB, 526300ATB, 526400ATB, 526500ATB, 526900ATB, 629700ATB, 629800ATB, 629900ATB, 630000ATB, 630100ATB, 630200ATB, 631600ATB, 631700ATB, 640700ATB, 640800ATB, 640900ATB, 644100ATB, 644200ATB,
	simvastatin	227801ATB, 227801ATR, 227802ATB, 227802ATD, 227803ATB, 227805ATB, 227806ATB, 471000ATB, 471100ATB, 507800ATB, 553700ATB, 631400ATB, 631500ATB
Aspirin	110705ACE, 111001ACE, 111001ACH, 111001ATB, 111001ATE, 111002ATE, 111003ACE, 111003ATB, 111003ATE, 263300ACH, 489700ACR, 517900ACE, 517900ACH, 517900ATE	



발행일 2018. 5. 31.

발행인 이영성

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-452-7

