

NECA - 주제공모연구

당뇨병 환자에서 심혈관계질환 발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

2012. 3. 31

연구 경과

연구시작일

2009년 7월 1일

임상자문회의

2009년 10월 6일 외 다수

연구 종료일

2012년 3월 31일

연구윤리심위원회 승인일

2009년 10월 8일

2010년 6월 15일 (변경 승인)

연구성과검토위원회 검토일

2011년 6월 10일

2012년 3월 23일

연구성과검토위원회 검토일

2012년 5월 16일

보고서 최종 수정일

2012년 5월 29일

주 의

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

연구진

연구책임자

박 병 주

서울대학교 의과대학, 예방의학교실

참여연구원

박 용 수

한양대학교 의과대학, 한양대학교병원 내분비내과

최 남 경

서울대학교병원 의학연구협력센터

김 예 지

서울대학교 의과대학 예방의학교실

김 미 숙

서울대학교 의과대학 예방의학교실

이 철 우

서울대학교 의과대학 예방의학교실

강 등 윤

서울대학교 의과대학 예방의학교실

박 소 영

서울대학교 의과대학 예방의학교실

박 지 은

한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 연구사

이 나 래

한국보건의료연구원, 의료기술분석실 연구사

신 주 영

서울대학교 의과대학 예방의학교실

성 종 미

서울대학교 의과대학 예방의학교실

김 설 매

서울대학교 의과대학 예방의학교실

양 보 람

서울대학교 의과대학 예방의학교실

김 혜 민

서울대학교 의과대학 예방의학교실

안 희 정

서울대학교병원 의학연구협력센터

김 지 영

서울대학교 의과대학 예방의학교실

고 영 진

서울대학교 의과대학 예방의학교실

목 차

요약문	i
Executive summary	iii
1. 서론	1
1.1 연구의 배경	2
1.2 연구의 필요성	9
1.3 연구 목적	11
2. 선행연구 및 현황	13
2.1 당뇨병 환자에서 아스피린 처방 양상	14
2.2 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 발생 예방에 대한 연구	16
3. 연구 방법	24
3.1 연구진 및 자문위원 구성	25
3.2 연구설계	26
3.3 연구윤리	29
3.4 연구자료	30
3.5 연구대상자 선정	35
3.6 저용량 아스피린 사용의 정의	41
3.7 결과변수의 정의	44
3.8 연구대상의 기초 특성 파악	47
3.9 당뇨병 환자에서 아스피린 사용과 심혈관계질환 발생 관련성 분석	49
3.10 당뇨병 환자에서 아스피린 사용과 위장관출혈 관련성 분석	56
4. 연구 결과	57
4.1 당뇨병 발생 환자 선정 과정	58
4.2 당뇨병 환자의 성별 연령군 분포	60
4.3 당뇨병 발생 환자에서 아스피린 처방 양상	68
4.4 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계질환 발생 예방 효과를 확인하	

기 위한 최초 코호트 구축	74
4.5 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계질환 발생 위험 다변량 분석 결과	91
4.6 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계질환 발생 예방 효과를 확인하기 위한 성향점수로 짝지은 코호트 구축	104
4.7 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계질환 발생 위험 다변량 분석 결과	116
4.8 당뇨병 환자에서 아스피린 사용이 심혈관계질환에 미치는 영향 - 기여위험도 산출	130
4.9 당뇨병 환자에서 아스피린 사용이 위장관출혈에 미치는 영향	132
4.10 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환 발생 예방 효과를 확인하기 위한 성향점수로 짝지은 코호트 구축	134
4.11 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환 발생 예방 효과를 확인하기 위한 성향점수로 짝지은 코호트 구축	149
4.12 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 혈전성 질환 발생 위험 다변량 분석 결과	157
4.13 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 출혈성 질환 발생 위험 다변량 분석 결과	160
5. 고찰	163
5.1 연구결과 요약	164
5.2 연구의 의의	165
5.3 연구의 한계	170
5.4 후속연구 제안	172
6. 결론 및 정책제언	174
6.1 핵심 결론	175
6.2 정책 제언	176
7. 참고문헌	177
8. 부록	189

표 차례

표 1. 여러 연구에서 보고된 한국에서의 당뇨병 유병률	3
표 2. 당뇨병 환자에서 당뇨병 및 심혈관계질환별 비용 추정 결과	4
표 3. 아스피린의 효능·효과	6
표 4. 심혈관계질환 일차예방 목적의 아스피린 사용에 대한 9가지 무작위배정 임상시험	16
표 5. 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 일차예방 목적의 아스피린 사용에 대한 주요 임상시험 결과	19
표 6. 연구진 및 임상자문위원 연구분담표	25
표 7. 심평원 청구자료의 구성	30
표 8. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용양상 분석에 포함된 변수명	31
표 9. 아스피린 적응증의 확인과 조작적 정의	38
표 10. 항혈전제 분류 확인 - WHO ATC 코드	39
표 11. 본 연구에 포함된 항혈전제 선정 기준	39
표 12. 심혈관계 질환의 발생 확인에 이용한 코드	44
표 13. 소화성궤양 출혈 및 천공의 발생 확인에 이용한 코드	46
표 14. 연도별 당뇨병 진단명을 가진 환자의 성별, 연령군 분포 (2005-7년)	61
표 15. 연도별 혈당강하제를 처방받은 환자의 성별, 연령군 분포 (2005-7년)	63
표 16. 연도별 동일 명세서에 당뇨병 진단명 및 혈당강하제 처방을 받은 환자의 성별, 연령군 분포 (2005-7년)	65
표 17. 당뇨병 유병 환자 가운데 과거력 확인 기간 차이에 따른 성별, 연령군 분포 (2007년)	67
표 18. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 처방건의 의료기관 종별 분포	71
표 19. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 처방건의 지역별 분포	73
표 20. 최초 코호트 구성원의 기초 특성	77
표 21. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용에 영향을 미치는 요인	80
표 22. 최초 코호트에서 관련 요인별 모든 심혈관계 질환 발생률 및 발생 위험도 산출	85

표 23. 최초 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 모든 심혈관계질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	94
표 24. 최초 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 관상동맥 관련 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	97
표 25. 최초 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 허혈성 뇌졸중 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	100
표 26. 최초 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 혈전성 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	103
표 27. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트 구성원의 기초 특성	106
표 28. 저용량 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 모든 심혈관계 질환 발생률 및 발생 위험도 산출	111
표 29. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 모든 심혈관계질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	119
표 30. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 관상동맥 관련 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	122
표 31. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 허혈성 뇌졸중 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	125
표 32. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 혈전성 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	128
표 33. 짝지은 코호트에서 심혈관계질환 기여위험도 및 인구기여위험도 산출	131
표 34. 최초 코호트 가운데 위장관출혈 과거력이 없는 대상에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 위장관출혈 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	133
표 35. 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환의 관련성 확인을 위한 코호트 구성원의 기초 특성	138
표 36. 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환의 관련성 확인을 위한	

코호트에서 관련 요인별 심혈관계 혈전성 질환 발생률 및 발생 위험도 산출
143

표 37. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트 구성원의 기초 특성	151
표 38. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 혈전성 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	158
표 39. 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 출혈성 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출	161

그림 차례

그림 1. 당뇨병 외래 환자수 및 진료비 추이 3

그림 2. 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 일차예방 목적의 아스피린 사용에 대한 무작위배정 임상시험과 미국당뇨병학회 가이드라인 권고사항 흐름 7

그림 3. 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 발생 예방 목적으로 복용하는 아스피린 사용의 위해=이익 평가의 필요성 12

그림 4. 당뇨병 초진환자의 아스피린 지속투약 연도별 추이 15

그림 5. 임상연구 설계 26

그림 6. 후향적 코호트연구의 개요 27

그림 7. 일차결과변수인 심혈관계질환 발생을 확인하기 위한 연구대상 28

그림 8. 이차결과변수인 위장관출혈 발생을 확인하기 위한 연구대상 28

그림 9. 명세서 단위의 상병코드자료 구축 32

그림 10. 당뇨병 환자 자료 구축 33

그림 11. 연구기간별 자료 구축 방안 34

그림 12. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용양상 연구자료 구축 흐름도 35

그림 13. 아스피린 처방간격 평가에 이용하는 재투약간격의 개념 42

그림 14. 성향점수 산출의 이론적 배경 51

그림 15. 당뇨병 발생 환자 정의 과정 59

그림 16. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 처방 지속기간의 분포 (단위: 월) 69

그림 17. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계질환 발생의 관련성 연구를 위한 코호트 구축 과정 75

그림 18. 최초 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 성향점수 분포 83

그림 19. 최초 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 심혈관계 질환 발생 비례위험 확인 90

그림 20. 최초 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 위험 산출 92

그림 21. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 성향점수 분포 109

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

그림 22. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 사이 심혈관계 질환 발생 비례위험 확인	115
그림 23. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 위험 산출	117
그림 24. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환 발생의 관련성 연구를 위한 코호트 구축 과정	135
그림 25. 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환의 관련성 확인을 위한 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 성향점수 분포	141
그림 26. 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환의 관련성 확인을 위한 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 사이 심혈관계 혈전성 질환 발생 비례위험 확인	148
그림 27. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 성향점수 분포	154
그림 28. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 사이 심혈관계 혈전성 질환 발생 비례위험 확인	156

부록 차례

Appendix 1. 당뇨병 진단명의 분류	190
Appendix 2. 경구용 혈당강하제 및 인슐린의 분류	193
Appendix 3. 아스피린의 적응증을 확인하는데 이용한 진단명 정보	195
Appendix 4. 아스피린의 적응증을 확인하는데 이용한 시술명 정보	198
Appendix 5. 아스피린의 유해사례를 확인하는데 이용한 진단명 정보	199
Appendix 6. 아스피린의 유해사례를 확인하는데 이용한 시술명 정보	202
Appendix 7. 임상시험에 포함된 주요 심혈관계질환 유해사례	203
Appendix 8. 국외 보험청구자료를 이용한 심혈관계질환 및 관상동맥 시술 확인을 위한 조작적 정의	210
Appendix 9. 건강보험심사평가원 자료를 이용한 위장관출혈 발생 확인을 위한 조작적 정의	215
Appendix 10. 국외 보험청구자료를 이용한 위장관출혈 발생 확인을 위한 조작적 정의	216
Appendix 11. 항혈전제의 분류	219
Appendix 12. 항혈전제의 국내 허가 효능 · 효과	220
Appendix 13. 사망을 확인한 진단명 정보	225
Appendix 14. 국내 시판 중인 아스피린의 주성분코드 및 용량 정보	226
Appendix 15. 심혈관계질환 위험요인 (고혈압, 이상지질혈증)의 진단명 정보 ·	227
Appendix 16. 찰스동반질환지표 정의에 적용한 진단명 정보	228
Appendix 17. 항고혈압제의 분류	230
Appendix 18. HMG CoA 전환효소 억제제의 분류	233
Appendix 19. 비스테로이드성 소염진통제의 분류	234
Appendix 20. 스테로이드제의 분류	236
Appendix 21. 소화성궤양 치료제의 분류	237
Appendix 22. 일차결과변수 세부 코드 및 기준시점부터 발생시점까지 기간 분포	239
Appendix 23. 아스피린 비사용군에서 다른 항혈전제 사용 양상	244
Appendix 24. 당뇨병 발생 환자 2005-9년 기간 동안 심혈관계 혈전성 질환으로 인한 입원 진단명 분포 확인	246

요 약 문

1. 연구배경 및 목적

당뇨병은 유병률, 사망률 및 의료비용 등에서 질병부담이 높은 만성질환으로 당뇨병에 대한 관리가 보건 의료 및 사회적으로 중요한 문제로 대두되고 있다. 국내외 가이드라인에 따르면, 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 위험에 따라 아스피린 처방을 권고하고 있으나, 심혈관계질환의 예방 효과와 출혈의 위험으로 인한 위험-이득 평가에 있어 논란이 제기되었으며, 2010년 권고수준을 강화하는 방향으로 가이드라인이 개정되었다. 그러나, 국내에서는 관련 연구가 부족한 실정으로, 우리나라 당뇨병 환자에서 아스피린 사용에 따른 심혈관계질환 발생의 관련성 수준을 구명하고자 본 연구를 수행하였다.

2. 연구방법

본 연구는 후향적 코호트연구로 건강보험심사평가원 요양급여비용청구자료(이하, 심평원 자료)를 이용하였다. 2006년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 동일한 명세서에 당뇨병(ICD-10: E10-14)으로 진단받고, 경구용 혈당강하제 또는 인슐린을 처방받은 당뇨병 환자 가운데 이전 1년 동안 당뇨병 진단 및 약물처방이 없었던 환자를 당뇨병 발생 환자로 정의하였다. 당뇨병 발생 환자를 일일처방용량 200mg 미만의 저용량 아스피린을 처방받은 경우 저용량 아스피린 사용군, 처방받지 않은 경우 비사용군으로 구분하였다.

1) 기준시점 이전 결과변수로 정의한 심혈관계질환으로 인한 입원력, 시술 및 입원력, 항혈전제 사용 환자를 제외하여 최초 코호트를 구축하였다.

2) 환자별로 성별, 연령군, 보험자코드, 당뇨병 치료요법, 동반질환, 동반약물사용 등 정보를 확인하여 저용량 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려하여 성향점수를 산출하고, 아스피린 처방 확률을 고려하여 짝지은 코호트를 구축하였다. 일차결과변수인 심혈관계질환 발생은 심혈관계질환 발생으로 인한 입원 및 관상동맥질환 관련 시술 및 입원으로 정의하였으며, 이차결과변수인 소화성궤양, 출혈 및 천공의 진단명 및 관련 시술 정보를 확인하였다. 기준시점으로부터 2009년 12월 31일까지 결과변수의 발생, 사망(심평원 진단정보로 확인) 여부를 추적관찰하였다.

3) 일차결과변수를 아스피린의 적응증인 심혈관계 혈전성 질환인 심근경색, 허혈성뇌졸중, 일과성 허혈발작으로 제한하여 과거력이 없고, 항혈전제 사용력이 없는 환자를 대상으로 코호트를 재구축하였으며, 환자별로 성별, 연령군, 보험자코드, 당뇨병 치료요법, 동반질환, 동반약물사용 등 정보를 확인하여 저용량 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려하여 성향점수를 산출하고, 아스피린 처방 확률을 고려하여 짝지은 코호트를 구축하였다. 새로 구축한 짝지은 코호트에서 일차결과변수는 심혈관계 혈전성 질환으로 인한 입원으로 정의하였으며, 이차결과변수는 출혈성 질환인 소화성궤양, 출혈 및 천공, 출혈성 뇌졸중으로 인한 입원력이 있는지 정보를 확인하였다. 기준시점으로부터 2009년 12월 31일까지 결과변수의 발생, 사망(심평원 진단정보로 확인) 여부를 추적관찰하였다.

콕스비례위험으로 교란요인을 보정한 상태에서의 저용량 아스피린 사용에 따른 심혈관계 질환 발생 위험도비(Hazard ratio, HR)를 산출하여 비교평가하였고, 기여위험도를 산출하였다. 최초 코호트에서 위장관출혈 과거력이 없는 당뇨병 발생 환자를 대상으로 교란요인을 보정한 상태에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 위장관출혈 발생 위험도비를 산출하여 비교하였다. 추가로 결과변수를 심혈관계 혈전성 질환, 이차결과변수를 출혈성 질환 (위장관출혈, 출혈성 뇌졸중)으로 정의하여 발생 위험도비를 산출하여 비교평가하였다.

3. 주요 연구결과

2006년부터 2007년 사이에 당뇨병이 발생한 환자에서 아스피린 사용에 따른 심혈관계질환 예방 효과를 분석한 본 연구에서 성향점수로 짝지은 두 군을 비교한 결과 아스피린 사용이 심혈관계질환 발생 위험을 높이는 것으로 나타났다(HR=1.40; 95% CI, 1.29-1.52). 일차결과변수를 관상동맥질환으로 하였을 때나(HR=1.74; 95% CI, 1.54-1.96), 허혈성뇌졸중으로 하였을 때도(HR=1.14; 95% CI, 1.02-1.28) 아스피린 사용군에서 발생 위험이 더 높게 나타났다. 기여위험도를 산출하였을 때, 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린에 노출되지 않을 경우 심혈관계질환 발생 위험의 17.5% 줄일 수 있음을 확인하였다. 또한, 아스피린의 알려진 약물유해반응으로 위장관 출혈 발생에 미치는 영향을 보았을 때 당뇨병 환자에서 아스피린 사용이 위장관 출혈 발생위험을 높이는 것으로 나타났다(HR=1.14; 95% CI, 1.09-1.19). 결과변수를 심근경색, 허혈성뇌졸중, 일과성허혈발작의 심혈관계 혈전성 질환으로 한정하였을 때도 당뇨병 환자에서 아스피린 사용이 발생 위험을 높이는 것으로 나타났다(HR=1.34; 95% CI, 1.18-1.52).

4. 결론 및 정책제언

2009년 이후 미국당뇨병학회 등에서 발표한 진료지침에 따르면 당뇨병 발생환자에서는 심혈관계질환 일차예방목적의 아스피린 처방에 대한 권고 기준이 강화되고 있는데, 본 연구 결과에서 저용량 아스피린 사용이 심혈관계질환 발생을 높이는 것으로 나타났다. 일차결과 변수를 모든 심혈관계질환으로 정의하고, 연령군별로 심혈관계질환 발생 위험을 보았을 때 40세에서 65세 미만의 환자군에서는 65세 이상의 노인환자군에 비해 오히려 심혈관계질환 발생 위험이 높아지는 결과를 보였으며, 고혈압, 이상지질혈증의 동반 여부와 관계없이 아스피린은 심혈관계질환 발생 위험을 높이는 것으로 나타났다. 일차결과변수를 심혈관계 혈전성 질환으로 정의하였을 때에도 40세에서 65세 미만의 환자군에서는 65세 이상의 노인환자군에 비해 오히려 심혈관계질환 발생 위험이 높아지는 결과를 보였으며, 성별에 따라 소그룹 분석하였을 때 남성에서 유의한 결과가 나타났다.

현재 당뇨병 환자 진료지침에서는 성별, 연령, 위험요인에 따라 심혈관계 질환 예방목적으로 저용량 아스피린 사용을 권고하고 있으나, 장기간 추적관찰을 확보하고, 심평원 자료에서 확인하지 못한 생활습관, 심혈관계질환 가족력 등 추가적인 위험인자에 따른 심혈관계 질환 발생 수준을 밝히는 연구가 필요하고 후속 연구결과에 따라 아스피린의 권고수준이 재검토 되어야 할 것으로 판단된다.

Executive Summary

1. Background and objectives

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease with high prevalence rate, mortality rate and socioeconomic burden. Management of DM is becoming an important issue in the society. According to the guidelines, prescription of Aspirin is recommended to reduce the risk of cardiovascular diseases (CVDs) in DM patients. However, the risk-benefit assessment (risk of bleeding and prevention of CVDs) has been raised in debate recently and in 2010, updated guidelines narrow down the limit of the aspirin recommendation for primary prevention of CVDs. However, there is not enough relevant data in Korea. This study was performed to evaluate the effectiveness of low dose aspirin use in preventing CVDs in newly diagnosed diabetic patients.

2. Methods

Using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database, a retrospective cohort of patients ≥ 40 years of age, newly diagnosed with diabetes (ICD-10, E10-14) between January 2006 and December 2007, were included. We excluded patients with diabetes during the year before index year or with CVDs before the index date. Patients were received low dose aspirin (≤ 200 mg) prescriptions in index year 2006, 2007 as an exposure group compared with non-users. The outcome was defined as hospitalization with CVDs including angina (I20.x), acute myocardial infarction (AMI; I21.x, I22.x, I23.x), ischemic stroke (IS; I63.x, G45.x) and coronary revascularization followed until experienced a CVDs, death or the end

of the study (December 31st, 2009), whichever came first. To reduce the effect of confounding by indication, we matched each low-dose aspirin user to one non-user on the basis of the propensity score, which was quantified likelihood of receiving low dose aspirin within one year before index date. Cox proportional hazards model was used to evaluate effects of exposure to aspirin and incidence of all CVDs, cardiovascular thrombotic disease after adjusting for possible confounding factors. Also, we examined the influence of low dose aspirin use on the bleeding events. Statistical analysis was performed using SAS version 9.1.

3. Main results

This study shows no significant benefit of aspirin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease in the propensity score matched cohort consisting of incident diabetic patients (HR=1.40; 95% CI, 1.29-1.52). The risk of coronary arterial disease and ischemic stroke, aspirin versus no aspirin were 1.74 (95% CI, 1.54-1.96) and 1.14 (95% CI, 1.02-1.28), respectively. The attributable risk of aspirin use for CVDs was 17.5%. The risk of cardiovascular thrombotic events including myocardial infarction, ischemic stroke, and transient ischemic accident also increased by 34% (95% CI, 1.18-1.52). Besides, the hazard ratio for gastrointestinal bleeding which is well-known adverse reaction of aspirin significantly increased (HR=1.14; 95% CI, 1.09-1.19).

4. Conclusions and policy proposals

In this study of diabetic patients, low aspirin use was not decreased the risk of CVD events although controlled for potential confounding. The possible interaction between DM and mechanism of aspirin, resulting in reduced anti-thrombotic effect and increased CVD risk for

DM patients. In addition, low dose aspirin use was associated with increased risk of bleeding events. Further studies are needed to confirm these findings to assess long term follow-up data and to collect unmeasured confounding factors. It may provide evidence for revising clinical guidelines that recommend cautious usage of low dose aspirin to prevent CVDs in incident diabetic patients.

1. 서론

1.1. 연구배경

1.1.1. 당뇨병의 질병부담

당뇨병은 가장 흔한 만성질환 중 하나이며 유병률(prevalence)은 전 세계적으로 증가하고 있는 추세이다(International Diabetes Federation, 2006).¹⁾ WHO의 분석에 의하면 현재 약 2억2천만명 이상이 당뇨병으로 진단되었으며, 2005년에는 약 1,100만명이 당뇨병으로 인해 사망하였고, 2030년에는 사망자 수가 두 배로 증가할 것이라고 예상하고 있다(WHO, 2009).²⁾

한 연구에 따르면 당뇨병 환자수 단순 비교 시 한국은 아시아에서 5위를 차지하고 있으며, 현재 유병률을 유지한다고 가정했을 때 2010년에는 351만명에서 2020년에는 400만명 이상 유병할 것으로 예측된다(Chan, 2009;³⁾ 국민건강보험공단, 2009;⁴⁾ 심평원, 2007).⁵⁾ 통계청 발표에 따르면 당뇨병이 사망원인 5위를 차지하고 있다(통계청, 2009).⁶⁾ 또한, 당뇨병 환자의 사망률도 일반인의 2.2~7.3배에 달하고 있으며(심평원, 2007),⁷⁾ OECD 국가와 비교 시 평균 35% 더 사망하는 것으로 파악되고 있다(통계청, 2009).⁸⁾

-
- 1) International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006
 - 2) WHO. Fact sheet. Diabetes. N°312 November 2009.
 - 3) Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH et al., Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. JAMA. 2009;301:2129-40.
 - 4) 국민건강보험공단, 건강검진의 비용-효과분석 -제2형 당뇨 건강검진 중심으로-. 2006.
 - 5) 대한당뇨병학회, 건강보험심사평가원. 당뇨병 기초통계연구 Task Force Team 보고서 Diabetes in Korea 2007. 2007
 - 6) 통계청. 2008 사망원인통계. 2009
 - 7) 대한당뇨병학회, 건강보험심사평가원. 당뇨병 기초통계연구 Task Force Team 보고서 Diabetes in Korea 2007. 2007
 - 8) 통계청. 2008 사망원인통계. 2009

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

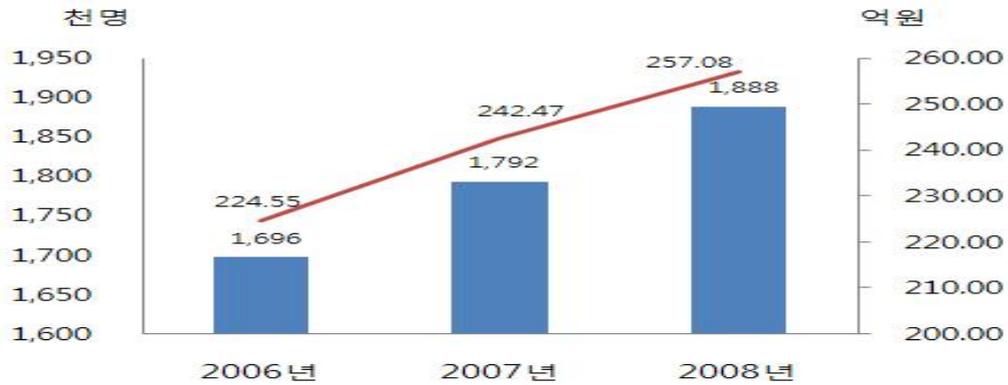


그림 1. 당뇨병 외래 환자수 및 진료비 추이 (건강보험공단, 2009).

우리나라의 당뇨병 현황에 대한 최근의 보고에서 유병률은 지난 30여 년간 증가하였으며, 향후 노인인구가 증가함에 따라 이러한 추세가 당분간 이어질 것으로 전망하였다(김신곤, 2008).⁹⁾

표 1. 여러 연구에서 보고된 한국에서의 당뇨병 유병률 (김신곤, 2008)

보고원	연도	연령	진단법	유병률(%)	연령보정
지역(Kim KS, 1972)	1971	>30	UG+50g OGTT	1.5	보정하지 않음
지역(Park Y, 1995)	1993	>30	75g OGTT	6.3	보정
특정 직업 (Kwon JW, 2008)	1992	28-59	FBG	3.03	보정
	2,000	28-59	FBG	6.29	보정
지역(Song KH, 2007)	1997	≥30	75g OGTT	6.9	보정
	2003	≥30	75g OGTT	11.7	보정
건강보험심사평가원 (심평원, 2007)	2003	20-79	FBG/PP2hr BG diabetes code Hx of DM med	7.7	보정
	1998	≥30	FBG	11.1	보정
국민건강영양조사 (질병관리본부, 2009)	2001	≥30	FBG	8.9	보정
	2005	≥30	FBG	9.1	보정
	2007	≥30	FBG	9.7	보정

9) Kim SG, Choi DS. Epidemiology and current status of diabetes in Korea. Hanyang Medical Reviews 2009;29:122-9.

당뇨병은 임상적 질병부담 뿐만 아니라, 경제적 질병부담도 상당한 것으로 파악되고 있는데, 전체 건강보험 진료비 가운데 약 20%인 3조 2천억원을 당뇨병 환자가 차지하고 있으며 이를 일인당 연간 총 진료비로 계산하여 보면 약 220만원으로 이는 전 국민 연간 총진료비의 4.6배에 해당한다(심평원 TFT, 2007). 또한, 당뇨병으로 인해 발생하는 직접의료비 뿐만 아니라 간접의료비, 손실비용 등까지 고려하면 개인적으로도 국가적으로도 큰 부담이 된다고 볼 수 있으며(국민건강보험공단), 환자의 삶의 질에도 부정적인 영향을 미치므로(국건영, 2008) 당뇨병 및 이로 인한 합병증의 예방 및 적절한 관리는 매우 중요하다 할 수 있다.

표 2. 당뇨병 환자에서 당뇨병 및 심혈관계질환별 비용 추정 결과

(단위: 천원/명/년)

당뇨질환상태	보험자관점 (직접의료비)	사회적관점			계
		직접의료비	간접의료비	손실비용	
당뇨병	3,129	4,918	2,742	1,544	9,204
관상동맥질환	12,846	20,909	2,722	1,544	25,176
뇌졸중	9,276	15,756	3,782	3,089	22,628

직접의료비=당뇨병검진비용+질병상태에 따른 치료비용+당뇨병확진을 위한 추가검진비용
 진료비=입원진료비+외래진료비+약국진료비
 간접의료비=교통비+간병비+시간비용
 기타비용=생산성손실비용

1.1.2. 당뇨병성 혈관합병증

당뇨병 환자에서 심혈관계질환이 높게 발생한다는 것은 이미 여러 역학연구를 통해 잘 알려져 있다. 당뇨병 환자에서는 관상동맥 내 혈전형성 증가, 혈소판 반응성 활성화, 혈관 내피세포의 기능부전 등의 원인으로 인해 관상동맥질환, 뇌혈관질환 및 말초혈관질환 등의 빈도가 높게 나타나는 것으로 나타났다. 당뇨병 환자에서 당뇨병이 없는 사람에서보다 그 빈도가 2-4배 높으며, 심혈관계질환은 당뇨병 환자에서 주요 사망원인이다. 특히 관상동맥 질환은 당뇨병 환자 사망원인의 75%에 달하며 신장병증, 망막증, 신경합병증 등 소혈관 합병증에 의한 사망률도 증가하고 있다.¹⁰⁾

10) Park Y. Management of the Patients with Diabetes Mellitus and Macro- and Microvascular Complications. J Korean Med Assoc. 2005;48:721-734.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

당뇨병 환자에서 심혈관계질환 발생에 대한 대표적인 연구는 1979년에 발표된 Framingham 코호트 연구인데, 이 연구에서는 당뇨병의 기왕력이 심혈관계질환 발생을 2~3배 증가시킨다고 보고하였다. 관련성은 관상동맥질환, 울혈성 심부전, 간혈성 파행증순으로 증가하였으며, 다른 위험요인을 고려하였을 때, 울혈성 심부전, 간혈성 파행증, 뇌졸중에 미치는 당뇨병의 상대적인 영향은 여성, 남성에서 비슷하였고, 심혈관계질환에 의한 사망이나 심부전에서는 여성에서 영향이 컸다(Kannel, 1979).¹¹⁾

또한 Miettinen의 연구에 의하면 심근경색 환자에서 1년 후 사망률, 외래 사망률, 입원환자에서 28일 동안 사망률 등은 남성, 여성 당뇨병 환자에서 당뇨병이 없는 환자에 비해 유의하게 증가하였다. 첫 심근경색 이후 당뇨병 환자의 사망률이 높고 그중에서도 외래 사망률이 높기 때문에 활발한 예방요법이 이루어져야 한다고 주장하고 있다(Miettinen, 1998).¹²⁾

이에 반해 국내 당뇨병 환자에서의 심혈관계질환의 발생을 분석한 대단위 연구는 전무한 상황이며, 2008년 보고된 한 연구에 의하면 당뇨병 환자에서 심혈관계질환은 13%, 뇌혈관계질환은 7.6%의 유병률을 보이는 것으로 나타났다(문은준, 2008).¹³⁾

1.1.3. 아스피린이란?

아스피린은 버드나무 껍질에 함유된 살리실산에서 비롯된 것으로 BC 1500년경 고대 이집트에서 작성된 파피루스에 언급되어 있다고 알려져 있다. 또한 BC 400년 에는 '의학의 아버지'로 불리는 히포크라테스가 사용했다는 기록이 남아 있다.

살리실산은 의학적인 효과가 있었지만 위벽을 자극하며 설사를 일으키고, 많이 먹을 경우 죽는 경우도 있어 1897년 독일 프리드리히 바이엘 사의 연구원 펠릭스 호프만이 살리실산의 히드록시기를 아세틸기와 에스테르화 반응을 시켜 아스피린을 합성하여 살리실산의

11) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA 1979;241:2035-8.

12) Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mönönen M, Niemelä M, Haffner SM, Pyörälä K, Tuomilehto J, for the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study group. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. Diabetes Care 1998;21:69-75.

13) 문은준, 조영은, 박태진, 김연경, 정선혜, 김혜진 등. 제2형 당뇨병환자의 임상적 특징 및 직접의료비용 조사. Korean Diabetes J 2008 32:358~65.

부작용을 크게 줄였다. 이렇게 탄생한 아스피린은 1899년부터 시판되기 시작한 최초의 합성 의약품이며 진통제, 해열제로 쓰이고 저용량으로는 심혈관계질환이나 심장마비 예방 목적으로 장기간 사용되기도 한다. 아스피린의 반감기는 300-650mg은 3.1-3.2시간이며 1g은 6시간, 2g은 9시간으로 알려져 있다. 현재 우리나라에서 저용량 아스피린(100mg 제제)의 허가된 효능·효과는 다음과 같다(표 3).

표 3. 아스피린의 효능·효과

<p>1. 혈소판 응집억제 작용에 의한 불안정형 협심증 환자에 있어 비치명적인 심근경색의 위험감소 및 일과성 허혈발작 위험감소.</p> <p>2. 최초 심근경색 후 재경색 예방</p> <p>3. 다음 경우의 혈전·색전형성의 억제 - 뇌경색환자, 관상동맥우회술(CABG) 또는 (경피경관 관상동맥 성형술(PTCA)시행 후</p> <p>4. 허혈성 심장질환의 가족력, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 비만, 당뇨 같은 복합적 심혈관 위험인자를 가진 환자에서 관상동맥 혈전증의 예방</p>

1.1.4. 최근 연구동향

아스피린은 심근경색 및 뇌졸중의 위험이 높은 환자들에서 심혈관계질환의 발생 및 이로 인한 사망을 감소시키는 데 효과적인 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 이러한 고위험군 환자군에서의 연구결과를 바탕으로 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA) 및 미국심장학회(American Heart Association, AHA)에서는 1997년부터 심혈관계 질환 또는 그 위험요인이 있는 당뇨병 환자에게 저용량 아스피린의 복용을 권장하고 있으며,¹⁵⁾ 국내에서도 당뇨병 진료지침을 통해 당뇨병 환자에서 심혈관계질환의 일차 및 이차 예방을 위해 아스피린을 복용할 것을 권고하였다.¹⁶⁾

한편 2008년 당뇨병과 무증상 말초혈관질환을 함께 가진 40세 이상의 환자에서 아스피린의 효과를 확인한 무작위배정 임상시험에서 당뇨병 환자에서는 아스피린이 심혈관계 질환 예방효과가 유의하게 나타나지 않으며, 오히려 아스피린 복용으로 인한 약물유해반응을

14) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373:1849-60.

15) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2007. Diabetes Care 2007;30:S4-S41

16) 대한당뇨병학회. 당뇨병 진료지침 2007.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

증가한다는 연구결과가 발표되었다.¹⁷⁾ 이후 ADA/AHA는 심혈관계질환 위험요인을 가진 고위험군 당뇨병 환자에게만 아스피린 사용을 권장하였으며, 아스피린 복용 대상 연령도 상향 수정하였다.¹⁸⁾ 유럽심장학회(European Society of Cardiology, ESC) 및 유럽당뇨병학회(European Association for the Study of Diabetes)에서는 심근경색이나 심혈관계질환으로 인한 사망의 일차예방에 있어서 아스피린을 언급하지 않고 있으며, 뇌졸중의 예방을 위해서만 아스피린을 권고하고 있다.¹⁹⁾ 또한 미국 예방의료 특별위원회(US Preventive Service Task Force, USPSTF)에서는 당뇨병의 유무와 관련해서는 일차 예방을 위한 아스피린 사용에 대해 확립된 권고안이 없는 상태이다(그림 2).²⁰⁾

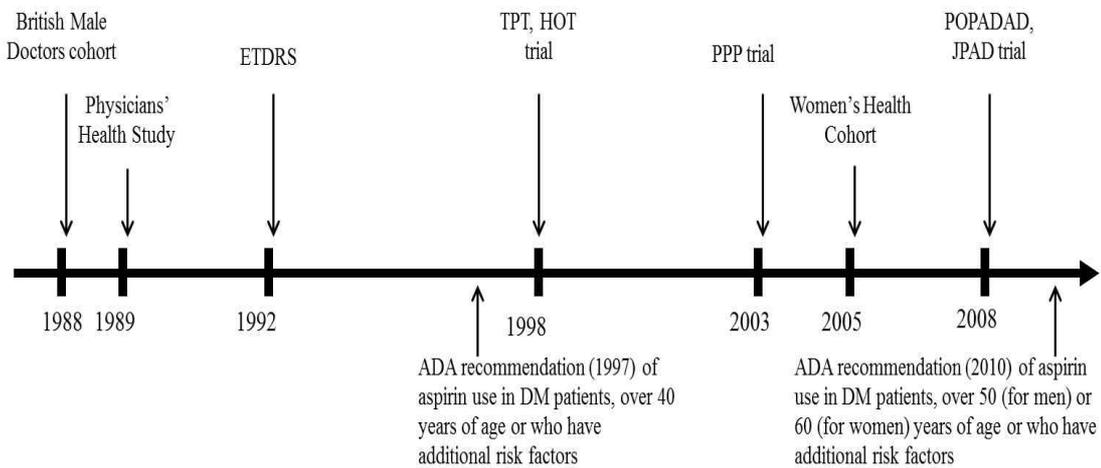


그림 2. 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 일차예방 목적의 아스피린 사용에 대한 무작위배정 임상시험과 미국당뇨병학회 가이드라인 권고사항 흐름.

이렇듯 최근 당뇨병 환자에서 심혈관계질환의 일차예방 목적으로 사용하는 아스피린의

17) Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.

18) American Diabetes Association American Heart Association American College of Cardiology Foundation. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2878-86.

19) Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, et al. Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular disease: executive summary: the Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:8-136.

20) Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;150:405-10.

효과에 대해 논란이 있으며, 이러한 예방 효과 및 아스피린의 가장 흔한 부작용인 출혈의 위험은 인종간, 사회문화적인 차이에 의해서도 다양하게 나타날 수 있다.

1.2. 연구의 필요성

이전의 ADA 가이드라인 등에서는 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 예방에 대한 연구결과가 부족했기 때문에 다른 위험요인을 가진 환자에서 항혈소판제의 심혈관계질환 이차예방 효과에 근거하여 아스피린 사용을 권장해 왔다. 일반 인구에서의 아스피린의 심혈관계질환 일차예방 효과에 대한 임상시험 결과가 발표되면서 당뇨병 환자를 대상으로 한 소그룹 분석이 수행되었으나 대상수 부족으로 유의한 결과를 얻지 못했다. 따라서 당뇨병 환자에서 아스피린 사용을 권장하는 기존의 가이드라인 내용이 유지되어 왔다. 이후 POPADAD, JPAD 임상시험과 같이 당뇨병 환자만을 대상으로 아스피린의 효과를 본 연구들에서 유의하지 않은 결과가 발표되었고, 이를 포함한 메타분석에서도 당뇨병 환자에서의 아스피린의 효과를 검정하였으나, 역시 유의한 결과를 얻지 못하였다. 따라서 ADA 가이드라인은 최근 기존의 아스피린 권고지침을 유지하되 심혈관계질환 발생 위험이 연간 10% 이상인 환자 - 즉, 연령을 50세 이상으로 상향조정하고 다른 위험요인을 추가로 갖고 있는 사람에 한함-에 한하여 아스피린을 사용하는 것으로 수정되었다. 이는 사실상 아스피린을 심혈관계질환의 이차예방을 위해 복용할 것을 권고한 것이다.

임상시험이나 메타분석에서 대부분 유의하지 않은 결과를 보인데 비해 두 가지 관찰적 연구에서는 한 연구에서는 아스피린이 심혈관계질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자의 사망률을 높이고, 다른 연구에서는 낮추는 서로 상반된 결과를 보였다.

과거에는 심혈관계질환의 위험요인에 대해 잘 알려지지 않았고, 스타틴 및 기타 약물이 많이 개발되기 전이어서 과거의 연구결과를 현재에 그대로 적용하기는 어려우며, 앞에서 언급한 검정력 부족 등으로 인해 현재로서는 명확한 결론을 내리기 어렵다는 데 여러 가이드라인 및 전문가들의 견해가 일치한다. 현재 아스피린의 예방효과를 확인하고자 이탈리아의 Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes(ACCEPT-D)와 영국의 A Study of Cardiovascular Events in Diabetes(ASCEND) 임상시험 등이 수행 중에 있다. 이들 연구 결과가 발표되면 보다 명확한 결론에 도달하는 데 한걸음 가까워질 수 있을 것이다.

현재까지 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관계질환 예방효과에 대해 이렇다 할 결론을

내리지 못하고 있는 실정이며 또한 JPAD를 제외한 대부분의 연구가 백인을 대상으로 진행되어 인종간의 차이를 확인할 수 없었다. 본 연구 결과를 통해 우리나라 실정에 맞는 아스피린의 효과에 대한 근거를 창출할 수 있을 것이다.

1.3. 연구 목적

1.3.1. 주요 연구목적

당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 사용이 심혈관계 질환 발생에 미치는 영향을 후향적 코호트연구를 통하여 평가하고자 하였다(그림 3).

1.3.2. 세부 연구목적

건강보험심사평가원 자료를 이용하여 2006-7년 당뇨병 발생환자에서 최대 4년까지 추적관찰하여 저용량 아스피린 사용에 따른 심혈관계질환 발생의 관련성을 평가하였다.

당뇨병 발생 환자에서 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려하여 성향점수를 산출하여 짝지은 코호트에서 저용량 아스피린 사용에 따른 심혈관계질환 발생의 관련성을 평가하였다. 성별(남성, 여성), 연령군(40-64세, 65세 이상), 고혈압, 이상지질혈증 동반여부, 저용량 아스피린 2년 이상 지속처방 여부에 따라 소그룹 분석을 수행하였다.

또한, 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 사용과 위장관출혈 약물유해반응 발생의 관련성이 있는지 평가하였다.

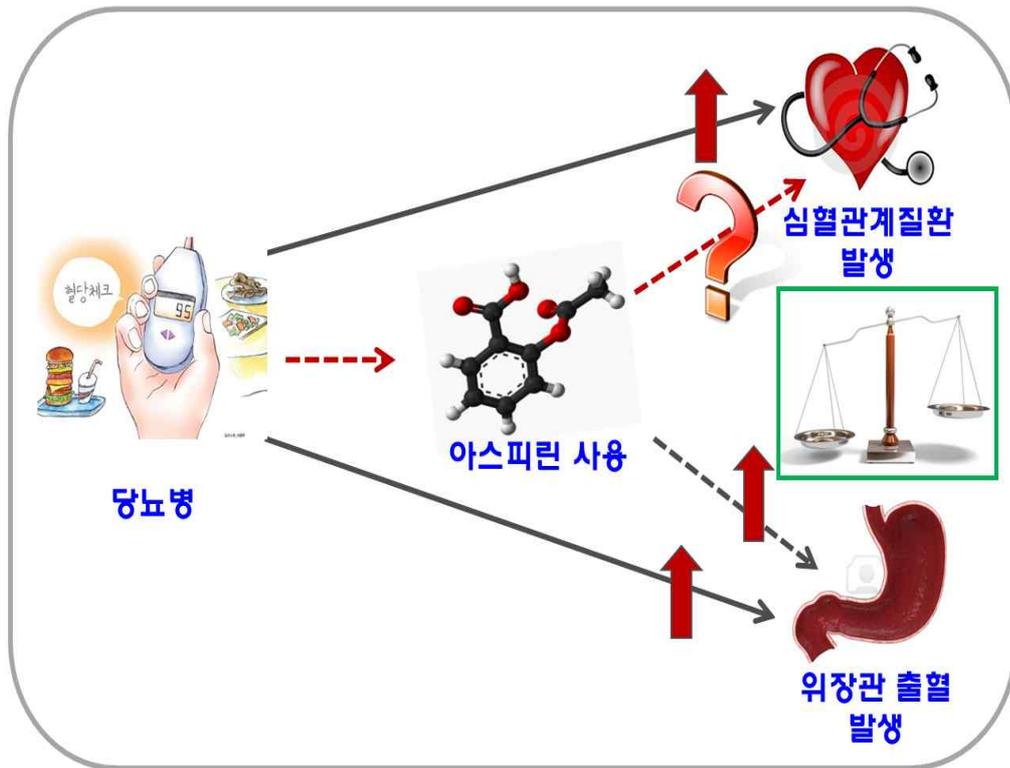


그림 3. 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 발생 예방 목적으로 복용하는 아스피린 사용의 위해-이익 평가의 필요성.

2. 선행연구 및 제언

2.1. 당뇨병 환자에서 아스피린 처방 양상

국내외 당뇨병 환자에서 아스피린 처방수준에 대한 연구가 수행되었으며, 아스피린 처방에 대한 정의에 차이가 있었으나 11~72%로 다양하게 보고되고 있다.

The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)에 의하면, 당뇨병 환자 가운데 27%가 심혈관계질환이 있었고, 그 환자 중 37%가 아스피린을 복용하고 있음. 심혈관계질환이 있는 환자에서 아스피린 복용은 심혈관계 위험요인이 있는 환자보다 4.3배 많았음. 1988~1994년 사이에 20%의 환자만 정기적으로 아스피린을 사용하였다(Deborah, 2001).²¹⁾

당뇨병 환자에서 아스피린이 처방되는 경우는 미국의 경우 대상 환자의 절반 미만이며, 우리나라에서는 당뇨병 기초통계 연구위원회의 조사에 의하면 약 72%에서 아스피린이 처방되었다(대한당뇨병학회, 2007).²²⁾ 2001년부터 2003년까지 새롭게 진단된 당뇨병 환자를 대상으로 하여 하루 75-499mg의 아스피린을 6개월 이상 처방된 경우 아스피린 사용자로 정의하였을 때, 아스피린 사용자가 2001년 6.9%, 2002년 8.9%, 2003년 11.6%로 매년 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며, 이는 국외 연구 결과와 비교하였을 때 낮은 경향을 보였다(Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002).²³⁾

21) Deborah B. Rolka, MS, Anne Fagot-Campagna, MD, PHD and K.M. Venkat Narayan, MD, MSC, MBA Aspirin Use Among Adults With Diabetes Estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care. 2001;24:197-201.

22) 대한당뇨병학회, 건강보험심사평가원. 당뇨병 기초통계연구 Task Force Team 보고서 Diabetes in Korea 2007. 2007

23) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석



그림 4. 당뇨병 초진환자의 아스피린 지속투약 연도별 추이 (박이병, 2006).

2001년 당뇨병 발생 환자 30,014명에서 아스피린 사용과 동반질환에 대한 로지스틱 회귀분석 결과, 관상동맥질환이 동반된 경우는 9.41배 (95% CI 8.20-10.80), 고혈압이 동반될수록 3.89배 (95% CI 3.53-4.31), 고지혈증이 동반될수록 2.16배 (95% CI 8.20-10.80), 연령이 증가할수록 아스피린의 사용정도가 증가하였다(그림 4).²⁴⁾

24) 박이병, 김대중, 김재용, 김혜영, 김화영, 민경완 외. 당뇨병환자에서 아스피린 사용현황 및 동반질환: 건강보험자료 분석결과. 당뇨병, 2006;30:363-71.

2.2. 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 발생 예방에 대한 연구

2.1.1. 무작위배정 임상시험

당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관계질환 예방 효과를 확인하는 데 근거가 될 수 있는 무작위배정 임상시험에는 다음의 아홉 가지가 있다(표 4).

이들 임상시험들 중 세 가지만이 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구였으며, 나머지는 당뇨병 환자를 일부 포함한 일반 인구집단을 대상으로 한 연구였다.

표 4. 심혈관계질환 일차예방 목적의 아스피린 사용에 대한 9가지 무작위배정 임상시험

Study (publish year)	BMD ²⁵⁾ (1988)	PHS ²⁶⁾ (1989)	ETDR S ²⁷⁾ (1992)	TPT ²⁸⁾ (1998)	HOT ²⁹⁾ (1998)	PPP ³⁰⁾ (2003)	WHS ³¹⁾ (2005)	POPADA D ³²⁾ (2008)	JPAD ³³⁾ (2008)
Study period	1978-84	1981-87	1980-89	1989-92	1992-97	1994-98	1992-2005	1997-2001	2002-08
Diabetes-specific main hypothesis	No	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes
Proportion of diabetes patients	2%	2%	100%	1.3%	8%	33%	6%	100%	100%
Result in entire participants	Non-significant reduction the risk of CVD	Significant reduction the risk of MI	-	Significant reduction the risk of CVD	Significant reduction the risk of CVD	Significant reduction the risk of CVD	Significant reduction the risk of stroke	-	-

BMD=British Male Doctors cohort; PHS=Physicians' Health Study; ETDRS=Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; TPT=Thrombosis Prevention Trial; HOT=Hypertension Optimal Treatment; PPP=Primary Prevention Project; WHS=Women' Health Study; POPADAD=the Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes; JPAD=Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes

- 25) Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors BMJ 1988;296:313-16.
- 26) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study N Engl J Med 1989;321:129-35.
- 27) ETDRS Investigators Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. JAMA 1992;268:1292-1300

☞ 일반인구집단을 대상으로 한 무작위배정 임상시험

당뇨병 환자를 포함한 일반인구집단을 대상으로 아스피린의 심혈관계질환 일차예방 효과를 본 무작위배정 임상시험에는 Thrombosis Prevention Trial (TPT), Physicians' Health Study (PHS), British Male Doctors cohort (BMD), Women' Health Study (WHS), Hypertension Optimal Treatment (HOT), Primary Prevention Project (PPP)가 대표적이다.

이들 연구들은 당뇨병 환자를 TPT, BMD, WHS에서는 각각 1.3%, 2%, 2.6%, PPP에서는 22%까지 포함하고 있으며, 소그룹 분석을 통해 당뇨병 환자에서의 분석 결과를 제시하였다.

BMD와 TPT 는 매우 적은 수의 당뇨병 환자를 포함하고 있어, 당뇨병 환자에서 심혈관계질환의 유의한 감소를 보이기에 검정력이 충분하지 않았다.

PHS는 40세 이상의 건강한 남자 의사를 대상으로 진행한 임상시험으로, 이 중 당뇨병 환자 533명을 대상으로 위약 대조군과 비교하여 매일 아스피린을 325mg 복용한 군에서 치명적, 비치명적 심근경색 발생의 상대위험도가 41% 낮아지는 것을 확인하였다 (RR=0.59; 95% CI, 0.33-1.06).

- 28) Thrombosis prevention trial randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351:233-41.
- 29) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial *Lancet* 1998;351:1755-62.
- 30) Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
- 31) Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
- 32) Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840
- 33) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.

HOT는 50세에서 80세까지의 18,000명의 환자를 대상으로 진행한 임상시험으로, 이 중 1,501명의 당뇨병 환자들에서 매일 75mg씩 아스피린을 복용한 군과 위약군을 비교하였을 때 심근경색의 발생 또는 사망의 상대위험도는 0.77 (95% CI, 0.44-1.36)인 것으로 나타났다.

WHS는 45세 이상의 여자 보건의료전문가 39,876명을 대상으로 한 연구로, 이 중 당뇨병 환자는 1,037명이었다. 이들에 한 번 100mg을 복용한 군과 위약군을 비교하였을 때 아스피린은 심근경색은 유의하게 낮추지 못했으나(RR=1.34; 95% CI, 0.85-2.12), 뇌졸중은 유의하게 낮추는 결과를 보였다(RR=0.45; 95% CI, 0.25-0.82).

☞ 당뇨병 환자를 대상으로 한 무작위배정 임상시험

당뇨병 환자만을 대상으로 아스피린의 효과를 조사한 무작위배정 임상시험에는 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)와 비교적 최근에 발표된 연구인 Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD), Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD)가 있다(표 5).

ETDRS에서는 18-70세의 망막증을 동반한 당뇨병 환자 3,711명을 대상으로 매일 아스피린 650mg을 투여한 군과 위약군을 비교하였다. 이 연구에서는 50%의 환자가 심혈관계질환 유병환자로 분류되었는데, 항고혈압 약물을 사용한 환자는 심혈관계질환을 가진 것으로 분류되었으며, 과거 심근경색이나 뇌졸중의 병력을 가지고 있는 환자는 10% 이하였고, 9%의 환자는 파행을 동반하고 있었다. 아스피린을 투약한 군에서 심근경색 발생의 위험은 감소함을 관찰하였으나(RR=0.85; 95% CI, 0.73-1.00), 뇌졸중은 아스피린 투약군에서 오히려 증가하는 경향을 보였다(RR=1.18; 95% CI, 0.88-1.58).

POPADAD 연구는 스코틀랜드 16개 병원에서 당뇨병과 무증상의 말초혈관질환을 가진 40세 이상의 환자 1,276명을 대상으로 아스피린과 항산화제 사용이 심혈관계질환 발생에 미치는 영향을 위약군과 비교하였다. 전체 연구대상자는 하루 아스피린 100mg과 항산화

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

제를 복용하는 군, 아스피린과 위약 복용군, 위약과 항산화제 복용군, 위약만 복용하는 군으로 나누어 배정하였으며, 주요결과변수로는 관상동맥질환 및 뇌졸중으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 또는 뇌졸중, 사지 허혈로 인한 발목 윗 부분의 절단을 확인하였다. 아스피린 군에서는 638명 중 116명에서 발생하였고, 아스피린 비복용군에서는 638명 중 117명에서 발생하여 통계적으로 유의한 관련성이 없는 것으로 나타났다(HR=0.98; 95% CI, 0.76-1.26).

JPAD 연구는 일본의 163개 기관에서 동맥경화성 질환 과거력이 없는 당뇨병 환자 2,539명을 대상으로 저용량 아스피린의 동맥경화성 질환 일차예방효과를 파악하고자 하였다. 연구대상자는 하루에 아스피린을 81 또는 100mg 복용하는 군과, 비복용군으로 나누어 배정하였으며, 주요결과변수로는 치명적 또는 비치명적 허혈성 심질환, 뇌졸중, 말초혈관질환을 확인하였다. 여기에서 뇌졸중은 허혈성과 출혈성 뇌졸중을 모두 포함하였다. 연구 결과 아스피린 복용군에서 68건, 아스피린 비복용군에서 86건의 동맥경화성 질환이 발생하여 통계적으로 유의한 관련성이 없는 것으로 나타났다(HR=0.80; 95% CI, 0.58-1.10). 소그룹 분석에서는 65세 이상 노인 환자에서 아스피린 복용이 동맥경화성 질환 발생을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다(HR=0.68; 95% CI, 0.46-0.99). 출혈성 뇌졸중이나 위장관 출혈과 같은 아스피린의 약물유해반응에 있어서는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

표 5. 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 일차예방 목적의 아스피린 사용에 대한 주요 임상시험 결과

	ETDRS ³⁴⁾ (1992)	HOT ³⁵⁾ (1998)	PPP ³⁶⁾ (2003)	POPADAD ³⁷⁾ (2008)	JPAD ³⁸⁾ (2008)
Aspirin daily dose	650mg	75mg	100mg	100mg	81-100mg
Follow-up years (mean)	5.0	3.8	3.7	6.7	4.4
No. of patients with diabetes (aspirin vs. no aspirin)	3,711 (1856 vs. 1855)	1,501 (NA)	1,031 (519 vs. 512)	1,276 (638 vs. 638)	2,539 (1,262 vs. 1,277)
Main outcomes	Mortality from all causes	Fatal or non-fatal MI, fatal or non-fatal	Composite of cardiovascular death, stroke, or MI	Death from CHD or stroke, Non-fatal MI	Composite of sudden death, or non-fatal

		stroke, and all other cardiovascular death		or stroke or above ankle amputation; death from CHD or stroke	MI/angina, stroke/TIA or peripheral arterial disease
Event rate (aspirin vs. no aspirin)	12.1% vs. 14.9%	5% vs. 7% *	3.9% vs. 4.3%	18.2% vs. 18.3%	5.4% vs. 6.7%
RR for main outcome (95% CI)	0.91 (0.75-1.11)	0.85 (0.73-0.99) *	0.90 (0.50-1.62)	0.98 (0.76-1.26)	0.80 (0.58-1.10)
RR for MI (95% CI)	0.83 (0.66-1.04)	0.64 (0.49-0.85) *	0.49 (0.17-1.40)	0.98 (0.68-1.43)	1.34 (0.57-3.19)
RR for stroke (95% CI)	1.18 (0.88-1.58)	0.98 (0.78-1.24) *	0.89 (0.36-2.17)	0.71 (0.44-1.14)	0.93 (0.52-1.66)

* The results from the entire participants, about the same in groups with diabetic patients
ETDRS=Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HOT=Hypertension Optimal Treatment;
PPP=Primary Prevention Project; POPADAD=the Prevention of Progression of Arterial Disease
and Diabetes; JPAD=Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes

- 34) ETDRS Investigators Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. JAMA 1992;268:1292-1300
- 35) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial Lancet 1998;351:1755-62.
- 36) Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial Diabetes Care 2003;26:3264-72.
- 37) Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ. 2008;337:a1840
- 38) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134-2141.

2.1.2. 체계적 문헌고찰

위와 같이 현재까지 수행된 대부분의 무작위배정 임상시험에서는 당뇨병 환자수가 적어 유의한 결과를 보이지 못했기 때문에 각 연구에 포함된 당뇨병 환자에서의 결과를 종합한 여러 메타분석이 수행되었다.

2002년 Antithrombotic Trialists' Collaboration에서 위험요인을 가진 환자에서 항혈소판제의 심혈관계질환 예방효과에 대한 메타분석을 수행하면서 추가적으로 당뇨병을 가진 환자에서의 효과를 파악하였다. 총 아홉 가지 무작위배정 임상시험을 포함하여 분석하였으며, 여기에는 4,961명의 당뇨병 환자가 포함되었다. 메타분석 결과 전체 인구에서는 항혈소판제가 명확한 예방효과를 보였으나, 당뇨병 환자만을 대상으로 한 분석에서는 통계적으로 유의한 결과가 나타나지 않았다. 대상 당뇨병 환자 중 3,711명(74.8%)가 ETDRS에 포함된 환자였기 때문에 이러한 인구집단 간의 결과 차이는 대부분 ETDRS 연구 결과로부터 도출된 것이었다. 또한 전체 인구에서 항혈소판제의 효과는 아스피린에 비해 클로피도그렐이나 티클로피딘 등에 의한 효과가 더 크게 나타났다.³⁹⁾

이 후 발표된 WHS, POPADAD, JPAD에서 아스피린의 주요 심혈관계질환 예방효과가 유의하지 않은 것으로 나타난 가운데, 2009년 De Beradis 등이 이 임상시험들과 PHS, ETDRS, PPP의 총 6개의 임상시험을 대상으로 한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 메타분석 결과 당뇨병 환자에서 아스피린이 주요 심혈관계질환 발생(RR=0.90; 95% CI, 0.81-1.00), 심혈관계질환 사망률(RR=0.94; 95% CI, 0.72-1.23), 전체 사망률(RR=0.93; 95% CI, 0.82-1.05)에 미치는 영향은 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다. 이 연구에서 저자들은 당뇨병 환자에서 아스피린이 주요 심혈관계질환의 일차예방에 미치는 영향은 아직 불분명하다고 결론 내리면서 단 남성에서는 심근경색을 유의하게 낮추고(RR=0.57; 95% CI, 0.34-0.94), 여성에서는 유의하지 않은 결과(RR=1.08; 95% CI, 0.71-1.65)를 보인 것으로 보아 성별이 중요한 효과변경인자가 될 수 있다고 하였다.⁴⁰⁾

39) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86

40) De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531

2010년 ADA, AHA, ACCF에서는 PHS, ETDRS, PPP, WHS, JPAD, POPADAD, TPT, BMD, HOT 등 당뇨병 환자를 포함한 총 아홉 가지 임상시험을 대상으로 한 메타분석을 통해, 당시까지 당뇨병 환자에서의 아스피린의 심혈관계질환 일차예방 효과에 대한 합의를 도출하고, 이를 바탕으로 아스피린 사용에 대한 가이드라인을 제시하고자 하였다. 메타분석 결과, 결과변수를 심근경색으로 하였을 때는 상대위험도가 0.91 (95% CI, 0.79-1.05), 뇌졸중으로 하였을 때는 상대위험도가 0.85 (95% CI, 0.66-1.11)로 유의하지 않음을 확인하였다.⁴¹⁾

한편, 2009년 Calvin 등은 아스피린의 심혈관계질환 일차예방 효과가 당뇨병 환자 및 정상인 간에 차이를 보이는지에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. HOT, ETDRS, JPAD, PHS, POPADAD, PPP, WHS와 Antiphospholipid Antibody-Acetylsalicylic Acid(APLASA) 등 총 여덟 개의 임상시험을 포함한 메타분석 결과 심혈관계질환 과거력이 없는 당뇨병 환자에서 아스피린이 사망률(RR=0.81; 95% CI, 0.55-1.19), 심근경색(RR=0.62; 95% CI, 0.29-1.30), 허혈성 뇌졸중(RR=1.02; 95% CI, 0.85-1.21) 발생을 유의하게 낮추지 못했으며, 당뇨병 환자와 정상인 간에도 아스피린 효과는 차이가 유의하지 않았다(P 0.28, 0.36, and 0.50 for mortality, myocardial infarction, and ischemic stroke). 그러나 심혈관계질환 발생률이 낮아 충분한 검정력을 가지지 못하기 때문에 현재로서는 아스피린의 효과에 대해서 확실한 결론을 내리기는 어렵다고 보고하였다.⁴²⁾

41) American Diabetes Association American Heart Association American College of Cardiology Foundation. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. J Am Coll Cardiol 2010;55:2878-86

42) Andrew D. Calvin, Niti R. Aggarwal, Mohammad Hassan Murad, Qian Shi, Mohamed B. Elamin, Jeffrey B. Geske, M. Merce Fernandez-Balsells, Felipe N. Albuquerque, Julianna F. Lampropulos, Patricia J. Erwin, Steven A. Smith, Victor M. Montori. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. Diabetes Care 2009;32:2300-6

2.1.3. 관찰적 연구

2009년 스웨덴에서 심혈관계질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자 58,465명을 대상으로 아스피린 사용과 사망간의 관련성을 보는 연구가 약국조제자료와 사망자료 연계를 통해 수행되었다. 이 연구에서 아스피린은 심혈관계질환을 동반한 당뇨병 환자에서는 사망률을 낮춰 주었으나, 심혈관계질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자의 사망률은 오히려 50세에서 17%, 85세에서는 29%까지 증가시키는 결과를 보였다. 심각한 출혈에 있어서도 마찬가지로 심혈관계질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자에서는 위험이 증가하였고, 동반한 환자에서는 위험이 감소하는 결과가 나타났다.⁴³⁾

2010년에는 호주의 Fremantle Diabetes Study라는 장기 코호트연구에 입적된 당뇨병 환자들 중 이전에 심혈관계질환 병력이 없었던 651명의 당뇨병 환자를 대상으로 1993년부터 1996년까지 추적관찰한 연구결과가 발표되었다. 이들 중 7.7%가 아스피린을 규칙적으로 복용한 것으로 나타났다. 심혈관계질환으로 인한 사망 및 총 사망의 빈도는 아스피린 사용자와 비사용자 간에 유의한 차이가 없었으나($P=0.52, 0.94$), 유의한 변수들을 보정한 모델에서는 규칙적인 아스피린 사용이 심혈관계질환으로 인한 사망 ($HR=0.30$; 95% CI, 0.09-0.95) 및 총 사망 ($HR=0.53$; 95% CI, 0.28-0.98)을 유의하게 낮추는 것으로 나타났다.⁴⁴⁾

2009년 홍콩에서 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 코호트를 구축하여 아스피린 사용과 심혈관계질환 일차 예방효과를 확인하고자 한 연구가 수행되었는데 총 6,454명의 당뇨병 환자에서 평균 4.7년 추적관찰하였다. 다변량분석 결과, 일차예방을 위한 코호트에서 심근경색, 뇌졸중 등 심혈관계질환 발생이 2.07배 (95%CI: 1.66, 2.59) 증가하였으며, 일차예방을 위한 코호트에서는 아스피린 사용이 심혈관계질환 발생과 유의한 관련성이 나타나지 않아 아스피린 사용의 이득에 대한 근거가 부족하다는 결과가 발표되었다.⁴⁵⁾

43) Welin L, Wilhelmsen L, Björnberg A, Odén A. Aspirin increases mortality in diabetic patients without cardiovascular disease: a Swedish record linkage study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009;18:1143-49

44) Ong G, Davis TM, Davis WA. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting: the Fremantle Diabetes study. *Diabetes Care*. 2010;33:317-21.

45) Leung WY, So W, Stewart D, et al. Lack of benefits for prevention of cardiovascular disease with aspirin therapy in type 2 diabetic patients - a longitudinal observational study. *Cardiovascular Diabetology* 2009;8:57.

3. 연구 방법

3.1 연구진 및 자문위원 구성

본 연구 수행을 위한 연구진은 한국보건 의료연구원 연구원 및 외부 약물역학전문가, 임상 자문위원으로 구성하였다. 한국보건 의료연구원 원내 연구팀은 연구수행을 지원하였으며, 원외 연구팀은 약물역학적 분석 및 결과 해석을 담당하였다. 또한, 연구진에 참여한 임상 전문가와 외부 자문위원을 위촉하여 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 분석시 임상적 고려사항에 대한 자문회의를 개최하였다. 본 연구에 참여한 관련 분야 전문가로 구성된 연구진 및 임상자문위원 명단은 아래와 같다(표 6).

표 6. 연구진 및 임상자문위원 연구분담표

구분	성명	소속	역할
연구책임자	박병주	서울대학교 의과대학 예방의학교실	연구총괄
원내 연구팀	박지은	한국보건 의료연구원 의료기술분석팀	연구수행지원
	이나래	한국보건 의료연구원 성과분석팀	
	박용수	한양의대 내과학교실	임상자문
	최남경	서울의대/서울대학교병원 의학연구협력센터	
	김예지	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
	김미숙	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
	이철우	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
원외 연구팀	강동윤	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
	박소영	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
	신주영	서울대학교 의과대학 예방의학교실	약물역학적 분석 및 결과 해석
	성종미	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
	김설매	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
	양보람	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
	김혜민	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
	안희정	서울의대/서울대학교병원 의학연구협력센터	
	김지영	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
	고영진	서울대학교 의과대학 예방의학교실	
임상 자문위원	김근호	한양대학교병원 신장내과	임상자문
	류왕성	중앙대학교 용산병원 순환기내과	

3.2 연구설계

코호트연구는 특정 약물에 대한 노출과 특정 질병이나 부작용 발생간의 인과적 관련성을 인구집단을 대상으로 하여 관찰적인 방법으로 구명하기 위한 역학적 연구방법의 하나로, 관찰적 연구 중 설득력의 크기가 가장 큰 것으로 알려져 있다(그림 5).

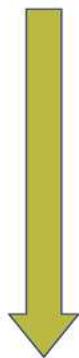
구분 (Intervention)	연구설계	구분 (인과관계)	설득력의 크기
관찰적 연구	환자사례보고 (Case report)	기술적 연구 (관련성 평가, Association)	가장 약함  가장 강함
	환자군연구 (Case series study)		
	단면적 연구 (Cross-sectional study)		
	환자-대조군연구 (Case-control study)	분석적 연구 (인과성 평가, Causation)	
	코호트연구 (Cohort study)		
실험적 연구	무작위배정 임상시험 (Randomized clinical trial)		

그림 5. 임상연구 설계.

연구대상에 대한 관찰을 시작하는 과거의 시점에서 해당 질병의 발병이 없었다고 확인할 수 있는 사람들을 코호트 구성원으로 하여 약물노출이나 유해사례발생에 관한 객관적이고 신뢰할만한 과거기록이 있는 경우에만 후향적 코호트연구를 수행할 수 있다. 약물역학분야에서는 건강보험자료 등 대규모 데이터베이스를 이용하여 연구를 수행할 수 있으므로 후향적 코호트연구가 활발하게 수행되고 있다. 본 연구에서는 당뇨병 환자에서 아스피린 사용에 따른 심혈관계질환 발생 예방효과를 평가하기 위하여 후향적 코호트연구 방법을 적용하였다(그림 6).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

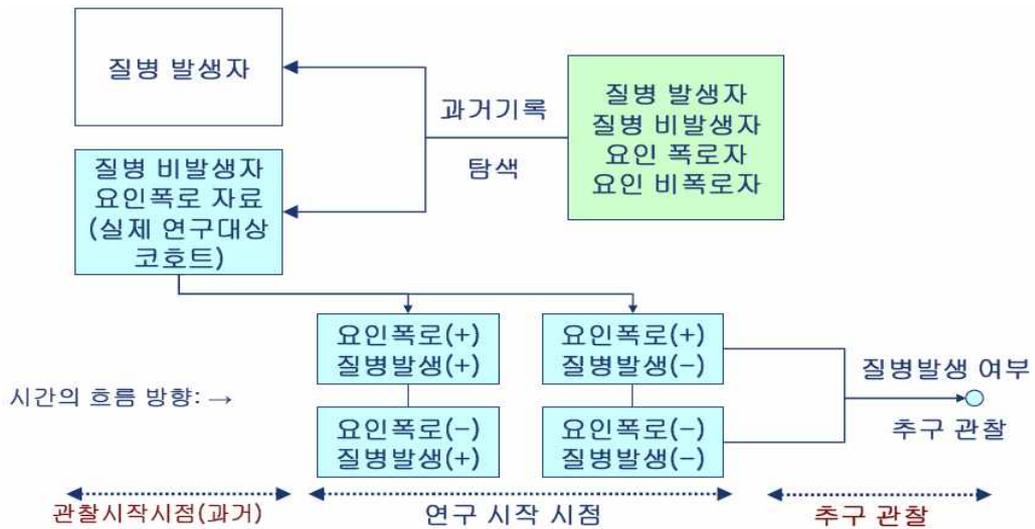


그림 6. 후향적 코호트연구의 개요.

☞ 건강보험심사평가원 요양급여비용청구자료는 전국민을 대상으로 하여 수진 기록을 축적하고 있어, 과거 시점 질병으로 인한 청구를 확인할 수 있으며, 약물노출이나 유해사례 발생에 대한 정보 수집이 가능하다.

3.2.1. 일차결과변수 분석 대상

코호트란 어떤 공통된 특성이나 속성, 또는 경험을 가진 집단을 지칭하며, 위험요인에 의한 건강결과를 경험하지 않은 사람을 연구대상으로 선정해야 한다. 본 연구는 후향적 코호트 연구로서 연구대상에 대한 관찰을 시작하는 과거의 시점에서 건강결과에 해당하는 질병의 발병이 없었고, '해당 질병 또는 유해사례가 발생할 수 있는 잠재성'이 있는지 확인하였다. 또한, 본 연구는 질병의 재발에 대한 연구가 아니므로 과거에 이미 연구대상 질병에 걸린 적이 있는 경우도 코호트구성원에서 제외하였다. 일차결과변수인 주요 심혈관계질환의 발생을 확인하기 위한 연구대상은 기준 시점 이전 심혈관계질환 과거력이 없는 당뇨병 환자를 대상으로 하였다(그림 7).

	Index date 이전 심혈관계 질환 과거력 있는 환자	Index date 이전 심혈관계 질환 과거력 없는 환자
Index date 이전 위장관 출혈 과거력 있는 환자		
Index date 이전 위장관 출혈 과거력 없는 환자		

그림 7. 일차결과변수인 심혈관계질환 발생을 확인하기 위한 연구대상.

3.2.2. 이차결과변수 분석 대상

이차결과변수의 연구대상은 기준시점 이전 심혈관계질환 과거력이 없는 환자들 가운데 이차결과변수인 위장관출혈 또는 출혈성 뇌졸중 등 출혈성 질환의 과거력이 없는 환자를 대상으로 하였다(그림 8).

	Index date 이전 심혈관계 질환 과거력 있는 환자	Index date 이전 심혈관계 질환 과거력 없는 환자
Index date 이전 위장관 출혈 과거력 있는 환자		
Index date 이전 위장관 출혈 과거력 없는 환자		

그림 8. 이차결과변수인 출혈성 질환(위장관출혈) 발생을 확인하기 위한 연구대상.

3.3 연구윤리

본 연구계획서를 한국보건 의료연구원 의학연구윤리심의위원회에서 심의하여 승인하였다 (2009년 10월 8일, NECAIRB09-011-1). 2010년 5월 31일 신청한 연구계획변경 (2008-9년 추적관찰)에 대하여 연구윤리심의위원회에서 심의하여 승인하였다 (2010년 6월 15일, NECAIRB09-011-2).

3.3.1. 환자 개인정보 보호

연구자가 분석하는 자료에는 주민등록번호가 나와 있지 않을뿐더러 접근도 불가능하도록 구축되었다. 분석에 필요한 데이터베이스를 만든 후에도 개인정보를 역추적할 수 없는 시스템이었다. 개인식별번호 정보가 포함된 데이터는 건강보험심사평가원의 통제된 공간에서 건강보험심사평가원의 인증을 받은 자에 한하여 열람이 가능했으며, 원시자료 추출은 건강보험심사평가원 내부의 감독 및 통제 아래 수행되었다. 세부사항은 한국보건 의료연구원과 건강보험심사평가원 보안지침 및 규정에 따랐다.

3.3.2. DB 소유권 및 사용기간, 존속기간

DB 소유권 및 사용 및 존속기간은 건강보험심사평가원과 협의를 통해 조율하였으며, 세부 내역은 한국보건 의료연구원과 건강보험심사평가원 자료관리 지침 및 규정에 따랐다.

3.4 연구자료

3.4.1. 건강보험심사평가원 영양급여비용 청구자료

건강보험심사평가원(이하, 심평원)에 영양급여비용 청구 목적으로 구축된 자료는 명세서(20), 진단정보(40), 원내진료내역(30), 원외처방내역(53)에 연구대상의 일반적 특성, 진단정보, 약물처방내역을 포함하고 있다(표 7).

표 7. 심평원청구자료의 구성

일반적 특성 (20)	진단 정보 (40)	진료내역 및 원외처방 (30, 53)
연령, 성별 개인식별번호(난수) 입원/외래 구분 수술여부 등	요양개시일 주진단명 및 부진단명 청구형태 코드 등	처방전 교부일 약품코드(상품명) 1회 투약량 투약기간 투약방법 등

기 구축된 자료를 분석에 이용함으로써 요인노출을 파악하는데 있어서 기억력 등에 의한 비뚤림 또는, 선택 비뚤림의 가능성을 줄이고자 하였다. 전 국민이 건강보험에 가입되어 있어 2006년 1월 1일부터 2007년 12월 31일 까지 2년 동안 발생한 전국 40세 이상 성인 당뇨병 환자를 거의 대부분 연구대상에 포함시킬 수 있으며, 따라서 연구의 대표성을 확보할 수 있다. 뿐만 아니라, 약물을 처방받은 분모를 파악할 수 있어 위험도와 관련한 절대적 수준에 관한 지표들을 직접적으로 산출할 수 있다는 장점이 있다.

본 연구를 위해 2005-7년 3년 동안의 의료이용자료를 1차 요청하였으며, 이후 심혈관 질환 발생, 위장관출혈 발생 여부를 추적관찰하기 위한 목적으로 2008-9년 자료를 추가 요청하였다. 추출한 변수목록과 데이터베이스 구축은 심평원 정책지원실/통계·정보공개부와 의견을 조율하여 결정하였으며, 2008-9년 추가 요청 자료에서 심사청구금액 등 분석에 활용하지 않는 변수는 제외하였으며, 동일인 식별자를 이용하여 추적관찰이 가능하도록 데이터베이스를 구축하였다.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

2008-9년 수진자상병자료에는 상병분류구분 변수가 추가되었는데 이 변수를 활용하면 확진 이전의 rule out 되는 상병을 확인할 수 있어 배제진단으로 코딩된 상병명은 분석에서 제외하였다. 진료내역(30) 필드에서는 약물처방 뿐만 아니라 시술 및 처치 코드를 확인할 수 있었다(표 8).

표 8. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용양상 분석에 포함된 변수명

변수 포함 범위	
2005-2007	2008-2009
명세서 (20)	
명세서key, 보험자코드, 동일인식별대체키, 주민번호일부, 요양종별코드, 요양기관대체키, 서식코드, 주상병코드, 부상병코드, 요양개시일자, 진료과목코드, 내원일수, 요양일수, 심결요양급여비용총액, 심결본인부담금, 심결보험자부담금, 심결CT총액, 심결 MRI총액, 수진자연령, 성별구분, 가산율, 수술여부, 공상구분, 특정기호구분, 진료결과구분, 최초입원일자, 시도코드, 의료급여종별코드, 청구형태코드, 청구구분, 심사년월	명세서조인키, 보험자코드, 동일인식별대체키, 수진자연령, 성별구분, 요양종별코드, 서식코드, 주상병코드, 부상병코드, 요양개시일자, 내원일표시코드, 최초입원일자, 진료과목코드, 내원일수, 요양일수, 원외처방일수, 수술여부, 진료결과구분, 시도코드, 청구형태코드, 청구구분, 심사년월
수진자상병 (40)	
명세서key, 일련번호, 상병코드(*주상병1 + 부상병 9개(총 10개)*), 청구형태코드, 심사년월	명세서조인키, 일련번호, 상병코드(*주상병1 + 부상병 9개(총 10개)*), 상병분류구분(1: 주상병, 2: 부상병, 3: 배제진단(확진이전의 R/O상병 등))
진료내역 (30)	
명세서key, 줄번호, 항코드, 목코드, 분류유형코드, 분류코드, 단가, 일일투여량 또는 실시회수, 총투여일수 또는 실시회수, 금액, 1_2구분, 요양종별코드, 진료예외구분코드, 일반명코드(*처방된 모든 일반명 코드*), 청구형태코드, 심사년월	명세서조인키, 줄번호, 항코드, 목코드, 분류유형코드, 분류코드, 1회투약량, 1일투약량, 일일투여량 또는 실시회수, 총투여일수 또는 실시회수, 총사용량 또는 실시회수, 단가, 금액, 일반명코드, 진료예외구분코드
처방전교부 상세내역 (53)	
명세서key, 처방전교부번호, 처방전일련번호, 줄번호, 분류유형코드, 분류코드, 1회투약량, 1일투약량, 총투여일수 또는 실시회수, 단가, 금액, 일반명코드(*처방된 모든 일반명 코드*), 청구형태코드, 심사년월	명세서조인키, 처방전교부번호, 처방전일련번호, 줄번호, 분류유형코드, 분류코드, 1회투약량, 1일투약량, 총투여일수 또는 실시회수, 총사용량, 단가, 금액, 일반명코드

3.4.2. 데이터베이스 구축

심평원 청구원시자료에 대하여 분석에 사용된 변수 정보를 난수화된 개인 식별번호가 포함된 delimited data 형태로 확보하였으며, 이를 분석을 위한 SAS 데이터베이스로 변환하였다. 심평원 청구원시자료의 수진자상병명 데이터베이스는 명세서조인키에 대하여 일련번호가 부여되어 입력된 형태였으며 명세서 당 최대 10개 까지 추출되었다. 이를 동일한 명세서조인키에 따라 같은 행으로 배열하여 분석에 적합한 데이터베이스를 구축하였다(그림 9).

청구진단명 DB
: 최대 10개 상병명 포함

명세서 조인키	일련번호	상병코드	명세서 조인키	상병 코드1	상병 코드2	상병 코드3	상병 코드4	상병 코드5	상병 코드6	상병 코드7	상병 코드8	상병 코드9	상병 코드10
A	1	h	A	h	i	j							
	2	i	B	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
	3	j											
B	1	a	C	k									
	2	b	D	l	m								
	3	c	E	n									
	4	d											
	5	e											
	6	f											
	7	g											
	8	h											
	9	i											
	10	j											
....													
C	1	k											
D	1	l											
	2	m											
E	1	n											

그림 9. 명세서 단위의 상병코드자료 구축.

당뇨병으로 진단된 환자에 대한 2005년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 3년 동안 명세서(20)와 진료내역(30) 및 처방전 교부 상세내역(53)을 통해 경구용 혈당강하제와 인슐린 처방을 확인하여, 동일한 명세서에 당뇨병 진단명을 가지고 당뇨병 약제 처방이 있는 환자를 대상으로 당뇨병 환자 데이터베이스를 구축하였다(그림 10).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

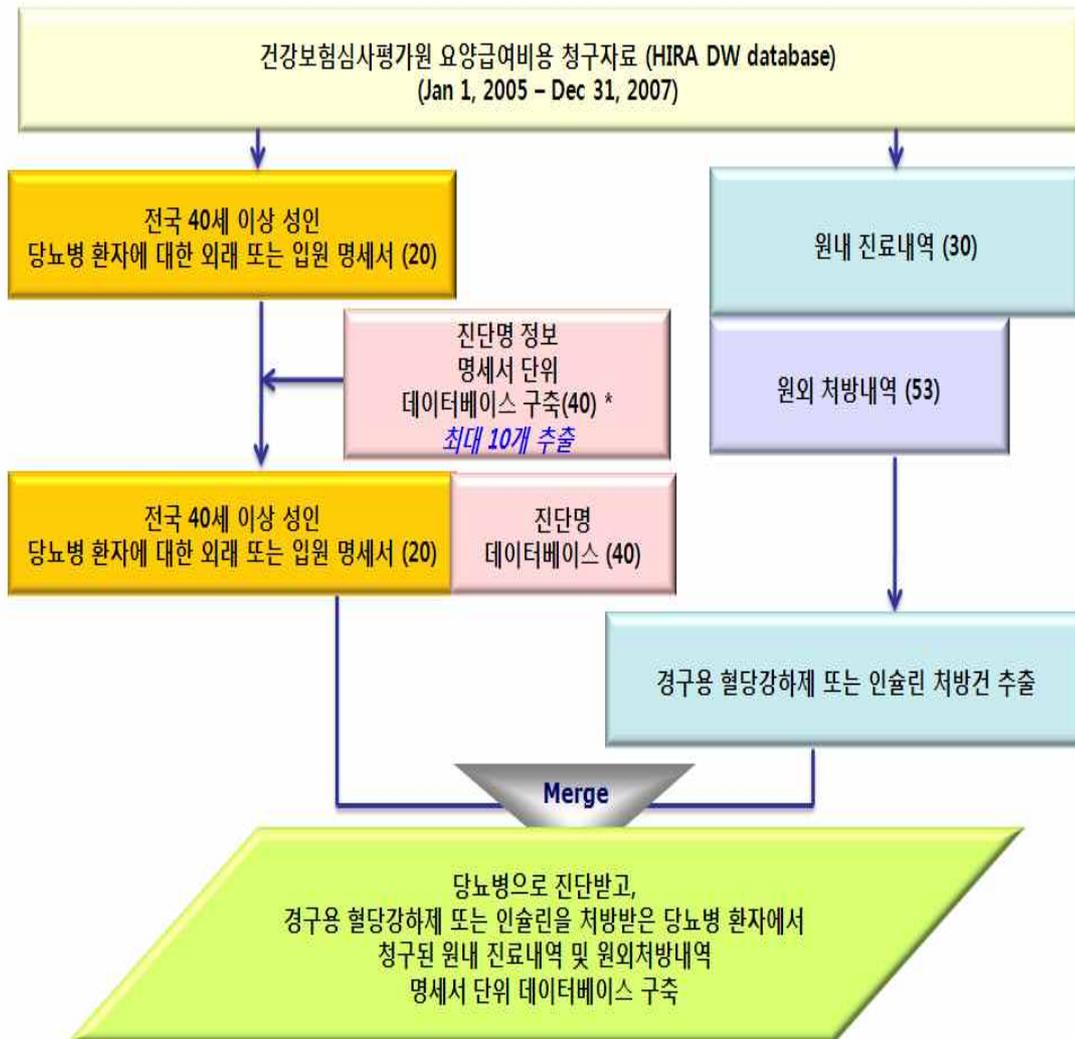


그림 10. 당뇨병 환자 자료 구축.

3.4.3. 연구기간별 연구자료 활용방안

당뇨병 발생 환자를 확인하기 위하여 2006년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 당뇨병 진단명을 가지고, 당뇨병 약제를 처방받은 최초 내원일을 확인하였고, 2005년 1월 1일부터 12월 31일까지 1년 동안 동일한 기준에 의한 내원이 없는 경우 연구대상에 포함하였다.

당뇨병 발생 환자에서 아스피린 사용 여부를 판단하기 위한 기간은 2006년 1월 1일부

터 2007년 12월 31일 까지 이었으며, 연구대상으로 정의하는 기준시점(index date) 은 아스피린 사용군은 해당 기간 동안 저용량 아스피린의 첫 처방일, 아스피린 비사용군은 해당기간 동안 의료기관 내원일에서 무작위로 선택하였다. 아스피린 사용군은 기준 시점 이후 노출지속기간을 연구 종료 시점인 2009년 12월 31일까지 평가하였다.

2005년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 3년 간의 자료를 활용하여 선정·제외 기준을 판단하였고, 연구대상별로 이전 1년 동안 의료이용 기록을 통해 아스피린 사용 여부에 대한 성향점수를 추정하였고, 성별, 연령군, 동반질환, 병용약물 등 교란변수의 분포를 파악하는 기간으로 이용하였다.

기준 시점 이후 연구종료시점인 2009년 12월 31일까지 결과변수인 심혈관계질환 발생, 사망 여부를 추적관찰하였다(그림 11).

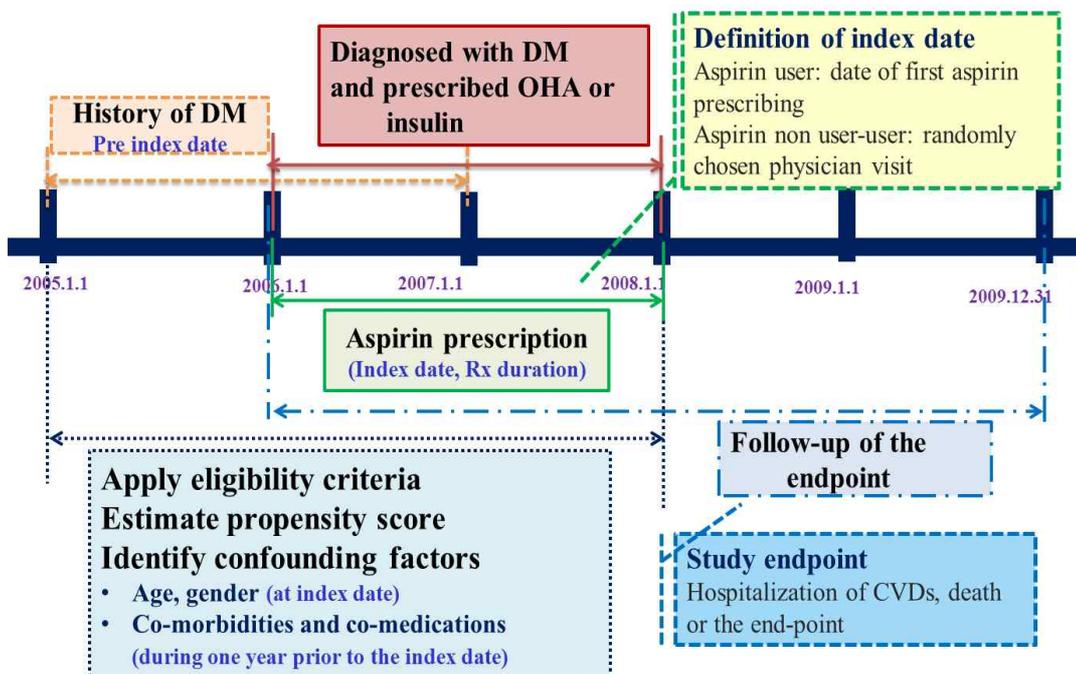


그림 11. 연구기간별 자료 구축 방안.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

3.5 연구대상자 선정

연구대상을 선정하기 위해 고려한 사항은 다음과 같았다(그림 12). 연구 수행을 위한 조작적 정의는 각 항목에 기술하였으며 분석에 사용한 코드는 부록에 상세히 정리하였다.

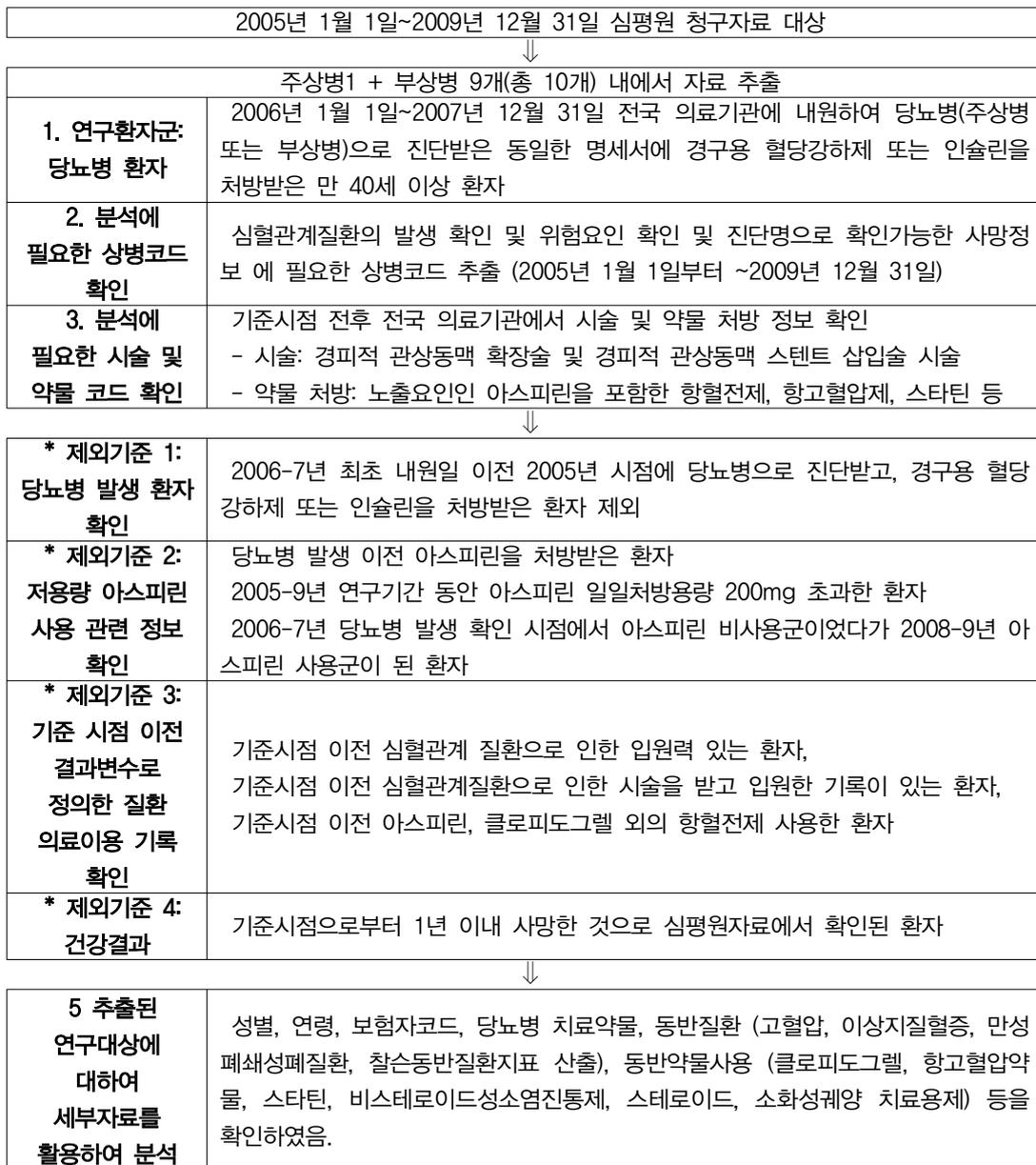


그림 12. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용양상 연구자료 구축 흐름도.

3.5.1. 선정기준 및 제외기준

* 선정기준 1: 당뇨병 진단명 및 치료약제 사용

2006년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 2년 동안 전국 의료기관에 내원하여 당뇨병(ICD-10, E10, E11, E12, E13, E14)으로 진단받고 (Appendix 1), 동일한 명세서에서 경구용 혈당강하제 또는 인슐린을 처방받은 만 40세 이상 환자를 대상으로 하였다.

경구용 혈당강하제는 복지부 약효군분류 396 당뇨병용제에 속하는 9가지 성분군(기타 혈당강하제, 비구아나이드, 설펜요소제, 비설펜계, 알파글루코시데이즈 억제제, 인슐린, 티아졸리딘디온, 인크레틴 유사제) 을 포함하였으며, 고정 복합제 3가지(설펜요소제+비구아나이드, 설펜요소제+티아졸리딘디온, 비구아나이드+티아졸리딘디온)가 있었다. **Dipeptidyl peptidase-4 억제제 단일제 (DPP4억제제)와 비구아나이드+DPP4억제제 고정복합제는 우리나라에서 2009년 이후 급여가 시작되어** 본 연구 대상을 정의할 때에 제외되었으며, 연구에서 포함한 경구용 혈당강하제 또는 인슐린은 부록에 제시하였다 (Appendix 2).

위 기준을 적용하면 혈당강하제를 처방받았으나, 명세서에 당뇨병 진단명이 없는 경우는 포함되지 않았다. 체중조절 등 목적으로 (경구용 혈당강하제의 당뇨병외 사용 메트폴민의 경우 심혈관질환 및 위험요소와 관련된 체중, 이상지질혈증, 혈압 등에 미치는 영향들과 최근 항암효과에 대한 보고가 있었음) 사용하였을 가능성이 있다. 또한, 명세서에 당뇨병 진단명이 있으나, 경구용 혈당강하제를 처방받지 않은 경우, 진단을 위한 업코딩, 약물치료가 필요하지 않은 단계의 당뇨병으로 판단하여 연구대상에 포함하지 않았으며, 경구용 혈당강하제 또는 인슐린으로 조절이 필요한 당뇨병 발생 환자를 대상으로 한정하였다.

연구대상을 정의하기 위하여 2005~7년 각 연도별 당뇨병 진단명만 있는 환자, 경구용 혈당강하제 또는 인슐린을 사용한 환자, 동일한 명세서에 당뇨병 진단명과 치료약물이 있는 환자수 및 성별 연령군별 분포를 확인하였다.

*선정기준 2: 연령 기준

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

연구대상으로 선정되는 시점에서 연령이 40세 이상 100세 미만인 경우를 대상으로 하였다. 선행 무작위배정임상시험 연구에서 연구대상 연령이 40세 이상이었고, 연구를 시작하는 2009년 시점 미국당뇨병학회에서 40세 이상 남녀 당뇨병 환자에서 위험요인이 있는 경우 아스피린 사용을 권고하고 있어 대상 연령을 위와 같이 정의하였다.

*** 제외기준 1: 당뇨병 발생한 환자 확인**

당뇨병 발생을 확인하기 위하여 2006년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 당뇨병으로 최초 내원한 환자들 가운데 2005년 1월 1일부터 12월 31일까지 당뇨병으로 인한 청구가 없는 경우로 제한하였다. 당뇨병 자체가 심혈관계질환의 위험요인으로 알려져 있으며,⁴⁶⁾ 47) 48) 49)예방적 목적의 아스피린 사용의 적응증이 되기 때문에⁵⁰⁾ 당뇨병으로 인한 의료이용 기록이 최소 1년에서 최대 2년 까지 없는 환자를 대상에 포함하였다.

당뇨병 발생을 확인하기 위하여 과거 약물 및 질병 노출기간에 대한 임상전문가자문의견을 구하였으며, 본 연구에서는 2007년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 1년 동안 당뇨병으로 진단되고, 경구용 혈당강하제 또는 인슐린 처방이 있는 환자를 대상으로 하여 이전 1년간, 이전 2년간 과거력을 확인하여 당뇨병 발생환자를 정의하였을 때, 대상 규모에 차이가 있는지 확인하였다.

*** 제외기준 2: 저용량 아스피린 사용 관련 정보 확인**

당뇨병 발생 환자 가운데 당뇨병 발생 이전부터 아스피린을 처방받았거나, 2005-9년 연구기간 동안 아스피린의 일일처방용량이 200mg을 초과하는 경우, 또는

46) Yun KE, Park MJ, Park HS. Lack of management of cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2007;61:39-44.

47) Jang Y, Lee JH, Cho EY, Chung NS, Topham D, Balderston B. Differences in body fat distribution and antioxidant status in Korean men with cardiovascular disease with or without diabetes. *Am J Clin Nutr* 2001;73: 68-74

48) Girach A, Manner D, Porta M. Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. *Int J Clin Pract* 2006;60:1471-83.

49) Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Jager A, Kostense PJ, van Hinsbergh VW, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD. Impact of diabetes duration and cardiovascular risk factors on mortality in type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Eur J Clin Invest* 2002;32:924-30.

50) Product information: Aspirin[®] [acetylsalicylic acid]. Bayer Korea, 2011.

2006-7년 당뇨병 발생 확인시점에서 아스피린 비사용군이었다가 추적관찰기간 동안 아스피린 사용군으로 변경된 경우 연구대상에서 제외하였다.

*** 제외기준 3: 기준 시점 이전 일차결과변수로 정의한 질환으로 인한 의료이용기록이 있는 경우**

기준시점 이전 건강결과에 해당하는 질병의 발병이 없었음을 확인하기 위해 주요 심혈관계질환으로 인한 입원, 관상동맥우회술 또는 경피경관관상동맥성형술을 받고 입원한 기록이 있는 경우 연구대상에서 제외하였으며, 치료 목적의 항혈전제를 사용한 기록이 있는 환자는 심혈관계 질환을 가지고 있는 것으로 판단하여 제외하였다.

아스피린의 적응증(표 9)을 확인하는데 활용한 진단명 정보(Appendix 3) 와 시술코드(Appendix 4)와 아스피린 적응증 외 대표적인 유해사례인 위장관출혈 및 출혈성 뇌졸중을 확인하기 위한 진단명(Appendix 5)과 시술코드(Appendix 6)를 부록에 정리하였다. 진단명 선정에 참고한 선행연구를 요약하여 부록에 첨부하였다(Appendix 7, 8, 9, 10).

표 9. 아스피린 적응증의 확인과 조작적 정의

아스피린의 적응증 ⁵¹⁾	진단	시술	약물
불안정형 협심증 환자에 있어서 비치명적인 심근경색의 위험 감소 및 일과성허혈발작 위험감소	협심증 심근경색 일과성허혈박작		항혈전제의 처방
최초 심근경색 후 재경색 예방	심근경색		
뇌경색환자	뇌경색		
관상동맥우회술 (CABG)		관상동맥우회술	
경피경관관상동맥성형술 (PTCA)		경피경관관상동맥 성형술	

연구에 포함된 항혈전제 관련 약물은 ATC약물 분류 B01A 포함되는 약물 (표 10), 의료기관평가자료, 고시 2010-39호 등을 검토하여 선정하였다(Appendix 11).

51) Product information: Aspirin [acetylsalicylic acid]. Bayer Korea, 2011.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

표 10. 항혈전제 분류 확인 - WHO_ATC 코드

B BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS
 B01 ANTITHROMBOTIC AGENTS
 B01A ANTITHROMBOTIC AGENTS
 B01AA Vitamin K antagonists
 B01AB Heparin group
 B01AC Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
 B01AD Enzymes
 B01AE Direct thrombin inhibitors
 B01AX Other antithrombotic agents

2010년 급성심근경색 적정성 평가에 언급된 항혈전제 목록 가운데 본 연구자료에서 다빈도 처방약물은 다음 표와 같았다 (표 11).

표 11. 본 연구에 포함된 항혈전제 선정 기준

	당뇨병 환자에서 다빈도 처방약물	2010년 급성심근경색 적정성평가 대상약물
Warfarin	1	1
Heparin	1	1
Dalteparin	-	1
Enoxaparin	-	1
Nadroparin	-	1
Sulodexide	1	-
Clopidogrel	1	1
Ticlopidine	1	-
Aspirin	1	-
Indobufen	1	-
Triflusal	1	1
Cilostazol	1	1
Argatroban	-	1
Mesoglycan sodium	1	-
Sarpogrelate HCl	1	-
Others included antithrombin III, parnaparin, bemiparin, dipyridamole, iloprost, abciximab, tirofiban, beraprost, Limaprost alfadex, treprostinil, Ozagrel, streptokinase, urokinase, tenecteplase, lepirudin, fondaparinux, rivaroxaban, RH-tissue type plasminogen activator, sulfomucopolysaccharide, anti-inhibitor coagulant complex		

저용량 아스피린 (일일처방용량 200mg) 사용은 본 연구의 1차 연구목적이며, 아

스피린과 클로피도그렐은 위험인자가 있는 경우 심혈관계질환 예방 목적으로 사용될 수 있기 때문에 과거에 사용한 이력이 있더라도 분석에 포함하였으며, 원내진료내역 및 원외처방내역에서 클로피도그렐, 아스피린 이외 항혈소판제, 항응고제, 혈전용해제를 처방받은 내역이 있는지 확인하였다. 국내에 시판 중인 항혈전제의 효능 효과에 대해서 부록에 첨부하였다 (Appendix 12).

*** 제외기준 4: 기준시점으로부터 1년 이내 사망한 경우**

기준시점으로부터 1년 이내 사망한 것으로 확인된 환자는 건강결과에 영향을 미칠 수 있는 중대한 질환에 이환되어 있을 가능성을 고려하여 연구대상에서 제외하였다. 사망한 환자는 심평원 자료의 진단명으로 확인가능한 경우(ICD-10; I46.1, I46.9, R96, R98, R99) 또는 명세서 정보에서 진료결과 변수가 사망('4')으로 코딩된 환자로 정의하였다. 사망확인에 사용된 상세 진단명 정보는 부록에 정리하였다 (Appendix 13).

3.6 저용량 아스피린 사용의 정의

3.6.1. 약물노출에 관한 자료 수집

연구에 포함된 아스피린의 주성분코드 및 제형 정보는 부록에 제시하였다 (Appendix 14). 임상전문가 자문회의를 통해 당뇨병 발생 이후 상품명과 용량에 관계없이 한 번 이상 경구용 아스피린을 처방받은 사람을 대상으로 아스피린 사용양상을 평가하였다. 당뇨병 환자에서 성별, 연령군, 심혈관계질환 동반 여부에 따라 아스피린의 일일처방용량 (prescribed daily dose, PDD)을 분석하였다. 아스피린의 주성분코드에 따라 용량을 확인하였으며, 동일한 처방전에 포함된 아스피린의 일일투약량, 일회투약량 정보를 이용하여 PDD를 산출하여 분포를 확인하였다.

ADA 가이드라인에서 권고되는 PDD는 75-162mg이나, 연구기간 동안 국내에서 시판되는 아스피린 용량은 100mg 단위가 대부분이므로(81mg, 75mg 제제는 2008년 이후 사용되었음) 임상적 특성별 PDD 분포를 확인하였고, PDD 200mg 미만인 저용량 아스피린 사용 환자로 제한하여 아스피린 사용군으로 정의하고, 약물 노출을 평가하였다. 연구보고서에서 아스피린 사용은 PDD 200mg 미만 저용량 아스피린 사용을 의미한다.

3.6.2. 아스피린 노출 지속수준 평가

아스피린 첫 처방일 이후 투약지속기간을 고려하기 위해 요양개시일과 총투약일수 정보를 확인하였으며, 이전 처방 종료일과 이어지는 처방의 시작일 사이의 간격의 수준을 파악하여 처방사이의 간격이 허용가능한 범위(permissible gap)로 정의한 수준 이하이면 연속적인 사용으로 정의하여 노출기간 평가하는 방법을 적용하였다.⁵²⁾

기준처방일로부터 이어지는 처방건을 환자인별로 확인하기 위하여 각 환자별로 처방건을 정렬하였고, 각 아스피린 처방건에서 처방시작일을 확인하였고, 모든 처방건 시작일에 총

52) Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. Am J Manag Care. 2005;11:449-57.

투약일수를 더하여 처방종료일을 산출하였다. 재투약간격(처방종료일과 이어지는 처방시작일)이 직전 총투약일수의 50% 이하에 해당하는 경우 허용가능한 범위로 판단하여 이어지는 처방으로 정의하였고, 재투약간격이 이전 처방기간의 50%를 초과하는 경우 처방이 지속되지 않는 것으로 간주하였다. 예를 들어, 총투약일수가 30일이고, 직전 처방종료일과 다음 처방시작일이 15일 이하인 경우 처방이 지속되는 것으로 분석하였으며, 재투약간격의 개념은 다음 그림과 같았다 (그림 13).

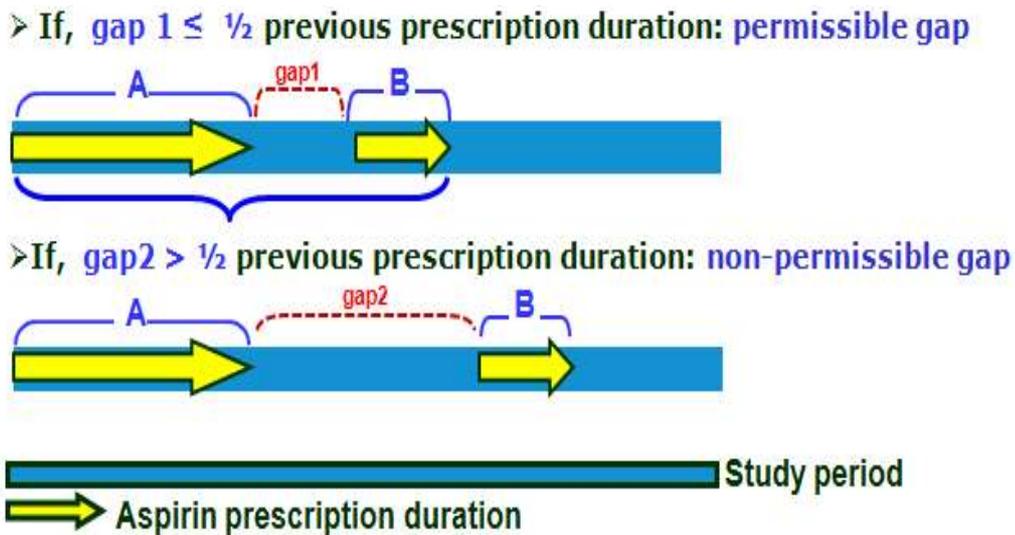


그림 13. 아스피린 처방간격 평가에 이용하는 재투약간격의 개념.

3.6.3. 연구대상에서 기준 시점의 정의

아스피린 사용군은 당뇨병 발생 환자 가운데 아스피린을 처음으로 처방받은 날짜를 기준 시점으로 정의하였다. 아스피린 비사용군에서 기준 시점은 연구대상 선정기간 (2006년 1월 1일부터 2007년 12월 31일) 동안 의료기관 내원일 가운데 무작위로 선택하였다.⁵³⁾

3.6.4. 아스피린 사용 양상

아스피린 처방건의 의료기관 종별, 지역별 당뇨병 환자 100명당 아스피린 처방건 분포

53) Seeger JD, Walker AM, Williams PL, Saperia GM, Sacks FM. A propensity score-matched cohort study of the effect of statins, mainly fluvastatin, on the occurrence of acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2003;92:1447-51.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

를 확인하였다 (처방건/100명). 의료기관은 일차의료기관 (의원), 이차의료기관 (병원, 요양병원), 삼차의료기관 (상급종합병원, 종합병원)으로 구분하였고, 지역은 의료기관 소재지로 시도단위 행정구역에 따라 서울, 부산, 대구, 인천, 광주, 대전, 울산, 경기, 강원, 충북, 충남, 전남, 경북, 경남, 제주로 구분되었다.

3.6.5. 아스피린 사용에 영향을 미치는 요인

당뇨병 발생 환자에서 기준 시점 이전 1년 동안 아스피린 사용 유무에 따른 성별, 연령 군별((1); 40-64, 65-74, 75+ (2);40-49, 50-64, 65+), 건강보험 가입유형(건강보험, 의료보호, 건강보험과 의료보호 이동), 당뇨병약제 처방요법(인슐린 처방 유무), 심혈관계 질환의 위험요인인 고혈압, 이상지질혈증, 만성폐쇄성폐질환(proxy for heavy smoker; J40-44) 동반 여부, 클로피도그렐, 스타틴, 항고혈압제, 비스테로이드성 소염진통제, 프로톤펌프억제제, H2blocker 처방 유무 등 요인의 관련성 분석을 위하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 유의수준은 p-value<0.05로 하였다.

아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 복합적으로 고려하여 산출한 성향점수를 이용하여 아스피린 사용군과 비사용군을 짝짓기하여 심혈관계질환 발생 위험도를 분석하였다.

3.7 결과변수의 정의

3.7.1. 일차결과변수

일차결과변수는 아스피린의 적응증(관상동맥 혈전증의 예방), 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 가이드라인, 선행 임상시험(Appendix 7)에서 심혈관계 질환 발생 범주에 포함된 질환을 참고하여 선정하였다.

심혈관계 질환의 상세코드는 심평원 자료를 이용한 선행연구 및 심평원 자료와 같이 ICD-10 코드에 의해 질환을 정의한 대규모전산자료를 이용한 국외 연구(Appendix 8)를 참고로 하여 연구진에서 일차 선정하였으며, 임상전문가 자문회의에서 질환분류와 진단 코드의 정의를 검토하여 분석에 포함할 진단명을 확정하였다.

분석에 포함된 심혈관계질환은 진단명으로 정의된 협심증, (급성) 심근경색, 일과성허혈 발작, 뇌경색과 시술코드로 정의된 동맥간우회로조성술, 경피적 관상동맥확장술, 경피적 관상동맥스텐트삽입술, 경피적 관상동맥 죽상반 절제술 등이 포함되었다 (표 12).

기준 시점부터 2009년 12월 31일까지 다음 결과변수의 발생을 추적관찰하였으며, 심평원 진단명 정보(40)에서 협심증, 심근경색, 일과성허혈발작, 허혈성뇌졸중을 진단명으로 하여 입원 여부를 확인하였다. 진료내역(30)에서 관상동맥우회술(동맥간 우회로 조성술), 경피경관관상동맥성형술(경피적 관상동맥 확장술, 경피적 관상동맥 스텐트 삽입술, 경피적 관상동맥 죽상반 제거술)을 시술로 하여 입원여부를 확인하였다.

표 12. 심혈관계 질환의 발생 확인에 이용한 코드

진단 또는 시술	분석에 포함된 코드
협심증	I20
(급성) 심근경색	I21, I22, I23, I250, I251
일과성 허혈발작	G45
뇌경색	I63
동맥간우회로조성술	O1641, OA641, O1642, OA642, O1647, OA647,
경피적 관상동맥확장술	M6551, M6552
경피적 관상동맥스텐트삽입술	M6561, M6563, M6562, M6564
경피적 관상동맥 죽상반 절제술	M6571, M6572

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

심혈관계질환 가운데 심혈관계 혈전성 질환을 일차결과변수로 제한한 결과를 추가하였다. 심혈관계 혈전성 질환에는 급성 심근경색 (I21, I22, I23), 일과성 허혈발작 (G45), 뇌경색(I63), 급성 심장사로 기술된 것(I46.1), 상세불명의 심장정지 (I46.9)이 포함되었으며, 심평원자료의 주진단명, 첫 번째 부진단명에 해당 코드로 입원한 기록이 있는 경우를 심혈관계 혈전성 질환으로 정의하였다.

3.7.2. 이차결과변수

이차결과변수는 아스피린으로 인해 발생할 수 있는 약물유해반응 가운데, 장기투여 시 소화기계 위장관에 대한 이상반응 특히 위장출혈, 소화성 궤양 및 뚫림(천공)의 발생 위험으로 정의하였다. 소화성궤양의 진단명 또는 소화성궤양 출혈 및 천공의 세부 상병코드, 치료약제의 처방 등을 조합하여 결과변수를 정의하였다.

- 1) 소화성궤양 또는 천공으로 인한 입원력
- 2) 소화성궤양 관련 내시경적 시술(Q7620) and 프로톤펌프억제제 처방
- 3) 소화성궤양 관련 내시경적 시술(E7611) and 소화성궤양 또는 천공으로 인한 입원력 and (H2blocker 처방 or 프로톤펌프억제제 처방)
- 4) 소화성궤양 관련 내시경적 시술(E7611) and 위세척 (W2621, W2622, M5091, M5902) and (H2blocker 처방 or 프로톤펌프억제제 처방)
- 5) 소화성궤양 또는 천공으로 인한 입원력 and 소화성궤양 천공시술 (M2540, Q7660) and (H2blocker 처방 or 프로톤펌프억제제 처방)

소화성궤양 출혈 및 천공의 상세코드는 심평원 자료를 이용한 선행연구 (Appendix 9),⁵⁴⁾ 심평원 자료와 같이 ICD-10 코드에 의해 질환을 정의한 대규모전산자료를 이용한 국외 연구 (Appendix 10)를 참고로 하여 연구진에서 일차 선정하였으며, 임상전문가 자문회의에서 질환분류와 진단코드의 정의를 검토하여 분석에 포함할 진단명을 확정하였다 (표 13).

54) 배승진 등. 한국인의 소화성궤양 질환 발생규모 및 의료이용행태에 관한 연구. 건강보험심사평가원 심사평가연구소. 2011.

표 13. 소화성궤양 출혈 및 천공의 발생 확인에 이용한 코드

진단 또는 시술	분석에 포함된 코드
Perforated gastric ulcer	K251, K252, K255, K256
Perforated duodenal ulcer	K261, K262, K265, K266
Other perforated ulcer	K271, K272, K275, K276, K281, K282, K285, K286
Bleeding gastric ulcer	K250, K252, K254, K256;
Bleeding duodenal ulcer	K260, K262, K264, K266,
Other bleeding ulcer	K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286
Acute haemorrhagic gastritis	K29.x
Gastrointestinal hemorrhage unspecified	K92.2
Hematemesis	K92.0
Melena	K92.1
소화성 궤양 관련: 내시경적 시술	Q7620, E7611
소화성 궤양 관련: 위세척	W2621, W2622, M5091, M5902
소화성궤양 천공시술	M2540, Q7660
기타천공 시술	Q2510, Q2550, Q2551 Q2552 Q2571 Q2572

또한, 치명률이 높은 출혈성 뇌졸중 (ICD-10; I60-62)으로 인한 입원력을 확인하여, 위에서 정의한 위장관출혈과 출혈성 뇌졸중 가운데 선행한 사건을 출혈성 질환으로 정의하여 아스피린 사용군과 비사용군 사이의 발생 위험을 비교하였다.

- 1) I60: 지주막하출혈 (Subarachnoid hemorrhage)
- 2) I61: 뇌내출혈 (Intracerebral hemorrhage)
- 3) I62: 기타 비외상성 두개내 출혈 (Other nontraumatic intracranial hemorrhage)

3.8 연구대상의 기초 특성 파악

연구대상의 기초특성은 기준시점 이전 1년 동안의 심평원 의료이용 기록을 통하여 확인하였다. 아스피린 처방 유무에 따른 구간 성별, 연령군별, 고혈압, 이상지질혈증 동반여부, 동반약물처방에 대해서 연속형 변수는 t-test, 범주형 변수는 chi-square test를 이용하여 검정하였다.

성별(남녀), 연령군((1); 40-64, 65-74, 75+; 40세 이상은 아스피린 처방 권고 대상 연령군이며, 65세 이상 노인은 임상시험을 통해 아스피린의 효과가 입증된 연령군임, 연령군을 (2); 40-49, 50-64, 65+로 구분하여 확인하였음; 2007년 가이드라인에서 40세 이상이 권고대상이었으나, 2010년 개정된 가이드라인에서는 50세 이상으로 상향조정되었음)별 분포를 확인하였으며, 보험자 코드에서 건강보험, 의료급여, 보험자 코드 변경 여부를 확인하였고, 당뇨병 치료약물, 동반질환 (고혈압, 이상지질혈증, 만성폐쇄성폐질환 (proxy for heavy smoker) 동반 약물 사용 (클로피도그렐, 스타틴, 항고혈압제, 비스테로이드성소염진통제, 프로톤펌프억제제, H2blocker) 여부를 확인하였다.

심혈관계질환의 위험요인인 동반질환의 경우 선행연구를 참고로 하였으며,⁵⁵⁾ 심혈관계질환의 위험요인인 고혈압과 이상지질혈증의 경우 보험급여 신청된 약물처방 정보를 포함하여 동반질환의 정의에 타당성을 제고하였다. 고혈압과 이상지질혈증 상세 진단명은 부록에 제시하였다(Appendix 15).

연구대상인 당뇨병 발생 환자는 다른 질환을 동반하는 경우가 많이 있으며, 동반질환이 상태가 심혈관계 질환 발생에 영향을 줄 수 있어 이를 보정하고자 하였다. 이를 위하여 보험청구자료를 이용한 연루에서 동반질환의 영향을 보정하기 위해 가장 널리 사용되는 찰슨 동반질환지표(Charlson's Comorbidity Index, CCI)를 사용하였다. CCI는 입원환자의 의무기록을 토대로 하여 1년 후 사망 위험수준을 예측하기 위해 개발된 것으로 각 질병의 1년 사망에 대한 상대위험도를 근거로 일정한 가중치를 부여한다. 건강보험심사청구자료를 이용한 장선미(2008)의 연구에서 Quan(2005)이 ICD-10으로 전환한 것을 적용하여 CCI를 산출한 것을 참고로 하여 부록에 제시한 바와 같이 정의하여 분석에 활용

55) 박이병 등. 당뇨병환자에서 아스피린 사용현황 및 동반질환: 건강보험자료 분석 결과. 당뇨병 2006;30:363-71.

하였다.⁵⁶⁾ 동반질환 유무는 첫 처방일을 기준으로 이전 1년의 건강보험심사청구건을 추적 하여, 해당 상병코드를 주상병으로 하는 외래이용이 연간 3회 이상이었거나, 입원이용이 있는 경우를 해당 동반질환이 있다고 조작적으로 정의하였다. 이것은 의증(rule out; R/O) 상병명이었거나 단순한 검사실시와 관련된 상병명 등을 제외하기 위한 것으로서, 김재용(2006)⁵⁷⁾ 박찬미 (2011)의 연구⁵⁸⁾에서 질병을 파악하기 위해 사용했던 조작적 정의를 참고하여 적용한 것이다(Appendix 16).

당뇨병을 동반할 경우, 고혈압이 동반될 위험이 높아진다는 보고가 있었으며,⁵⁹⁾ 당뇨병 환자에서 고혈압이 자주 동반되며, 정상 혈압군보다 고혈압군에서 당뇨병이 더 많이 동반되며 심혈관계질환의 이환율과 사망률에 더 상승적으로 작용하고 있다고 하였다.⁶⁰⁾⁶¹⁾

본 연구의 중간 분석결과에서 고혈압 동반 유무가 아스피린을 처방받을 확률에 결정적인 영향을 미친다는 것을 확인하여, 항고혈압제를 11가지 약효군으로 구분하였으며, 항고혈압제 사용 여부, 처방횟수를 확인하여 분석에 포함하였다(Appendix 17).

또한, 이상지질혈증 치료약제인 HMG CoA 전환효소 억제제 사용여부, 처방횟수를 확인하여 분석에 포함하였다(Appendix 18).

56) 장선미 외, 고혈압약제 평가지표개발. 건강보험심사평가원 심사평가연구소. 2008.

57) 김재용 외, 우리나라 당뇨병환자 외래이용 지속성이 건강결과와 의료비에 미치는 영향, 건강보험자료 분석결과. 당뇨병. 2006;30:377-87.

58) 박찬미 외, 치료지속성에 따른 의료비용 및 건강결과 분석 - 고혈압, 당뇨를 중심으로- 건강보험심사평가원 심사평가연구소. 2011.

59) Moon HJ, Kang JK, Jo MH, Lee BW, Park CY, Lee SJ, Hong EK, Yu JM, Kim DM, Ihm SH, Kim HK, Phim CY, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. Effects of type 2 diabetes mellitus on risk factors of acute coronary syndrome. J Kor Diabete Assoc 2006;30:435-41.

60) Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000;342:905-12.

61) National High Blood Pressure Education Program Working Group: National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. Hypertension 1994;23:145-60.

3.9 당뇨병 환자에서 아스피린 사용과 심혈관계질환 발생 관련성 분석

3.9.1. 데이터베이스 구축

통계 프로그램은 SAS 9.1을 사용하였다.

3.9.2. 심혈관계질환 발생률 계산

심혈관계질환 발생률 계산 (/1,000person-year)

$$= \frac{\text{아스피린 사용여부에 따른 추적관찰기간 내의 심혈관계질환 발생자 수}}{\text{연구대상 당뇨병 환자의 추적관찰기간의 합}} \times 1,000$$

위장관출혈 발생률 계산 (/1,000person-year)

$$= \frac{\text{아스피린 사용여부에 따른 추적관찰기간 내의 위장관출혈 발생자 수}}{\text{연구대상 당뇨병 환자의 추적관찰기간의 합}} \times 1,000$$

3.9.3. 발생위험도 산출

발생위험도 산출시 결과변수에 영향을 미치는 독립변수의 영향을 일정한 함수식으로 모델화하는 콕스비례위험모형을 적용하였다.

Cox's Proportional Hazard Model의 정의

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot \exp [\beta_i \cdot x_i]$$

$\lambda(t)$: 모든 예후인자를 가진 대상의 t 시각에 있어서의 사망력

$\lambda_0(t)$: 모든 예후인자를 가지지 않은 대상의 기본 사망력

x_i : 예후인자들의 집합체 (=regressor variables)

β_i : 예후인자와 예후결과와의 관계를 설명하는 함수식
(=unknown regression coefficients)

연구대상 중 약물을 처방받지 않은 군을 기준(reference group)으로 하여 저용량 아스피린의 사용여부에 따른 심혈관계질환으로 인한 입원의 발생위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다.

이 때 위험인자들의 상대위험도가 시간의 변화에 따라 일정하다는 비례성 가정(proportionality of the hazard)을 만족하는지 확인하여 생존함수의 log-log survivor 시간의 변화에 따라 일정한지 검토하였다.

비례성 가정 확인을 위해서는 SAS proc lifetest step을 통해 확인하였다.

```
proc lifetest data=uis plot=(s, lls) noprint;
time time*censor(0);
strata treat;
run;
```

단변량분석을 하여 관련요인이 심혈관계질환 발생 위험을 높이는지 확인하였으며, 잠재적 관련요인으로 앞서 정의하였던 변수를 모두 포함하여 단계적 선택(stepwise selection) 방법에 따라 p값이 0.05를 기준으로 의미 있는 변수들을 선택하여 모델을 구축하였다. 교란변수를 보정하여 심혈관계질환으로 인한 입원의 발생위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다.

3.9.4. 성향점수를 이용한 분석

성향점수 산출의 이론적 배경은 다음과 같다. 치료군($T=1$)과 비교군($T=2$)의 군간 비교성을 보장하기 위해, 치료군과 비교군이 결과변수에 미치는 효과차이를 평가할 때 다른 제3의 변수의 영향을 받지 않도록 해야 한다. 아스피린 사용과 심혈관계질환으로 인한 입원 위험을 파악하고자 할 때, 연령, 성별, 동반질환 등의 영향은 있을 수 있지만, ②의 영향력은 배제되어야 한다. 무작위배정비교임상시험에서는 확률에 근거한 무작위배정을 통해 제어할 수 있으며, 그 외의 경우 ②의 효과를 어떻게 통제하느냐에 따라 자료수집 단계에서 짝짓기나 층화배정, 분석단계에서 다변량분석 등 통계모형으로 보정, 군간 비교성 및 내적타당도가 결정된다(그림 14).

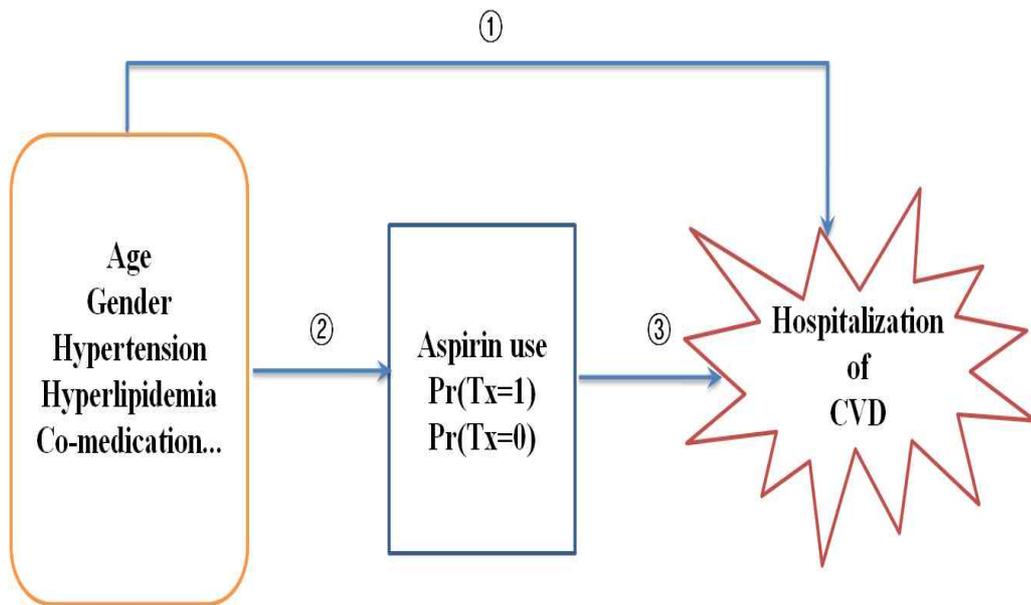


그림 14. 성향점수 산출의 이론적 배경.

그러나, 짝짓기 및 층화의 경우 고려하여야 할 제 3의 변수의 개수나 차원이 매우 다양하다면 현실적으로 거의 불가능하며, 다변량분석은 모형의 과도적합 및 보정변수 간 다중공선성의 문제가 있을 수 있고, 군간 비교성이 매우 결여된 제3의 변수가 있는 경우 심각한 외삽의 문제가 발생할 수 있다는 문제점이 있다.

관찰연구에서 군간 비교성은 인과성 판단의 핵심요인이다.⁶²⁾⁶³⁾ 연구가설의 주 치료요인

을 제외한 나머지 변수들이 치료군과 비교군 사이에 고르게 분포하고 있어야 함을 의미하는데, 1983년 로젠바움과 루빈에 의해 성향점수 개념이 처음 소개되었다. 이는 비교성을 확보할 수 있는 비교군 설정의 한계를 극복하는 방법으로 성향점수는 관찰된 공변량 X 의 집합이 주어졌을 때, 각 개체가 치료를 받게 될 조건부 확률로 정의된다. 성향점수 즉, 조건부확률은 다양한 방법에 의해 추정될 수 있는데 보편적으로 두 집단 간의 비교연구에서는 로지스틱 모형을 이용한 방법이 사용된다. 당뇨병환자에서 아스피린 사용 여부에 따라 심혈관계질환발생에 차이가 있는지 알고자 한다면, 처치요인은 아스피린 사용($T_x=1$) 또는 미사용($T_x=0$)으로 구분되며 성향점수는 처방당시 주어진 인구학적 변수 및 기저변수들 하에서 당뇨병 환자가 아스피린 처방을 받을 기대확률로 정의할 수 있다.

인구학적 변수 및 기저변수들의 집합을 X 로 정의할 때, 성향점수는 확률 $p(D=1|X)$ 가 되며, 로지스틱모형 즉 $\text{logit}(p)=\sum\beta X$ 로부터 추정될 수 있음. 여기서 추정된 성향점수가 성향점수로서 가치가 있으려면 적어도 적합한 모형의 예측능력이 보장되어야 한다. 모형의 예측능력은 calibration과 판별능력으로 판단하는데, 로지스틱회귀모형에서는 보편적으로 호스머와 레쇼 검정을 통한 calibration능력을, C 통계량을 통한 판별능력을 판단한다. 각 개체 혹은 피험자별 고유한 성향점수 값이 추정된 다음에는, 이를 토대로 성향점수가 비슷한 집단끼리 층화하거나, 개별 짝짓기를 하여 치료효과를 추정할 수 있으며, 성향점수를 하나의 공변량으로 포함한 회귀분석을 실시할 수도 있다. 본격적인 치료효과 추정에 앞서 성향점수를 이용한 층화나 짝짓기 과정을 통해 실제로 공변량들이 균형을 이루었는지, 즉 비교가능한 표본이 되었는지 점검하는 것이 필요하다.

성향점수 분석기법을 이용해 독립변수와 종속변수의 인과성을 파악하기 위해서는 다음의 가정들이 필요하다. 첫째, 관찰된 공변량 X 외에는 더 이상의 관찰되지 않은 교란변수가 없어야 한다. 둘째, 성향점수를 추정하기 위한 모형의 예측능력이 보장되어야 한다. 셋째, 치료군과 비교군 사이의 관찰된 공변량 X 들이 균형을 이루어야 한다. 이러한 가정들이 잘 유지된다면 성향점수를 이용한 분석기법은 처치변수와 결과변수간의 인과성 효과에 대한 공변량의 교란을 통제할 수 있게 된다.

성향점수 분석기법은 이론적으로는 독립변수가 범주형이든 연속형이든 상관없이 사용이

62) Resenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.

63) Rosenbaum, PR, Rubin DB, Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *JASA* 1984;79:516-24.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

가능하지만, 실제 적용의 현실적 문제에 있어서 이분형 변수만이 많이 사용되고 있다.

성향점수를 이용한 분석 단계

1 단계: 성향점수 추정

2 단계: 성향점수 짝짓기/층화 및 구간 비교성 확인

- 성향점수 추정치에 대하여 각 구간 box plot을 통하여 성향점수 추정치의 분포를 확인
- greedy 방법: 성향점수 추정치의 차이가 10-8부터 시작해서 10-1에 이를 때까지 비교를 반복하여 더 이상 적합한 짝이 없을 때까지 1:1 짝짓기를 시행
- 공변량 X들의 균형이 맞는 지를 확인하기 위하여 통계적 검정 시행(연속형변수: 대응표본 t-검정, 윌콕슨순위합검정; 범주형변수: 맥니마검정, 주 변동질성검정)

3 단계: 짝지어진 자료를 토대로 결과 분석

- 강건표준오차방법을 이용한 Cox생존분석을 시행

성향점수 산출을 위한 모델링

$$\ln\left(\frac{PS}{1-PS}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

$$PS = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)}$$

3.9.5. 소그룹분석

아스피린 사용군을 성별 (남녀), 연령군별 (40-64, 65+), 고혈압, 이상지질혈증 동반 여부, 아스피린 사용 지속기간 (2년 미만, 2년 이상)에 따라 소그룹으로 나누어 발생위험도에 일관성이 있는지 확인하였다.

3.9.6. 관찰연구에서 NNT 산출

저용량 아스피린의 심혈관계 질환 발생에 대한 기여위험도 산출

위험요인이 실제로 인구집단의 건강수준에 미치는 영향을 측정하는 방법은 해당 인구집단에서 위험요인에 노출된 분율(Prevalence of Exposure, P_e)과 위험요인에 노출되지 않은 집단에 비해 노출된 집단에서의 발생률의 비(위험도의 비)로 구성된 함수를 통해서 해당 인구집단에서 발생한 사망의 어느 정도가 해당 요인으로부터 기인한 것인가를 계산하는 것이다. 이를 위해 본 연구에서는 저용량 아스피린 노출의 분포(Prevalence of Exposure, P_e)와 계산된 위험도의 비(RR)를 이용하여 기여위험도를 계산하였다.

기여위험도(Attributable Risk, AR) 산출식은 다음과 같다.

$$AR = I_e - I_u$$

AR: Attributable risk

I_e : Incidence in the exposed

I_u : Incidence in the unexposed

$$AR\% = \frac{I_e - I_u}{I_e} \times 100$$

$$AR\% = \frac{AR}{I_e} \times 100$$

인구기여위험도(PAR, Population Attributable Risk)를 산출하였으며, 식은 다음과 같다.

$$PAR = I_p - I_u$$

PAR: Population Attributable risk

I_p : Incidence in total population (exposed+unexposed)

I_u : Incidence in the unexposed

본 연구에서의 노출요인은 저용량 아스피린 사용이 없을 경우, 당뇨병 발생 환자에서 심혈관계 질환 발생률이 감소되는 정도를 파악하기 위하여 PAF(Population Attributable Fraction, %)를 다음의 식을 이용하여 산출하였다.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

$$PAF(\%) = \frac{I_p - I_u}{I_p} \times 100$$

$$PAF(\%) = \frac{PAR}{I_p} \times 100$$

3.10 당뇨병 환자에서 아스피린 사용과 위장관출혈 발생 관련성 분석

이차결과변수인 위장관출혈 발생 위험은 악성신생물이 있거나, 기준시점 이전 위장관출혈 과거력이 있는 환자를 제외한 대상에서 분석하였다. 위장관출혈의 위험을 높이는 비스테로이드성 소염진통제(Appendix 19), 스테로이드제 (Appendix 20), 위장관출혈 보호효과 있다고 알려진 소화성궤양 치료제(Appendix 21) 사용력을 확인하여 보정한 후 발생위험도를 산출하였다. 또한, 성별 (남녀), 연령군별 (40-64, 65+), 간질환 동반여부에 따라 소그룹으로 나누어 발생위험도에 일관성이 있는지 확인하였다.

4. 연구 결과

4.1 당뇨병 발생 환자 선정 과정

2005년 1월 1일 1부터 2007년 12월 31일까지 전국의료기관 방문하여 당뇨병 (ICD-10: E10-14)으로 진단된 40세 이상 당뇨병 환자는 4,537,647 명이었으며, 101세 이상 및 연령 값이 이상치인 146,582명을 제외하였고, 2006년 1월 1일 1부터 2007년 12월 31일까지 동일 명세서에 당뇨병 진단명, 혈당강하제 처방이 없는 환자 3,721,134 명을 제외하였고, 2006-7년 최초 내원일 이전 1년간 당뇨병으로 진단받고, 당뇨병 약물을 처방받은 환자 98,117 명을 제외하였다.

2006년 1월 1일 1부터 2007년 12월 31일까지 전국의료기관 방문하여 당뇨병으로 진단받고, 혈당강하제를 처방받은 40세 이상 100세 이하 당뇨병 발생 환자는 571,814 명이었다(그림 15).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

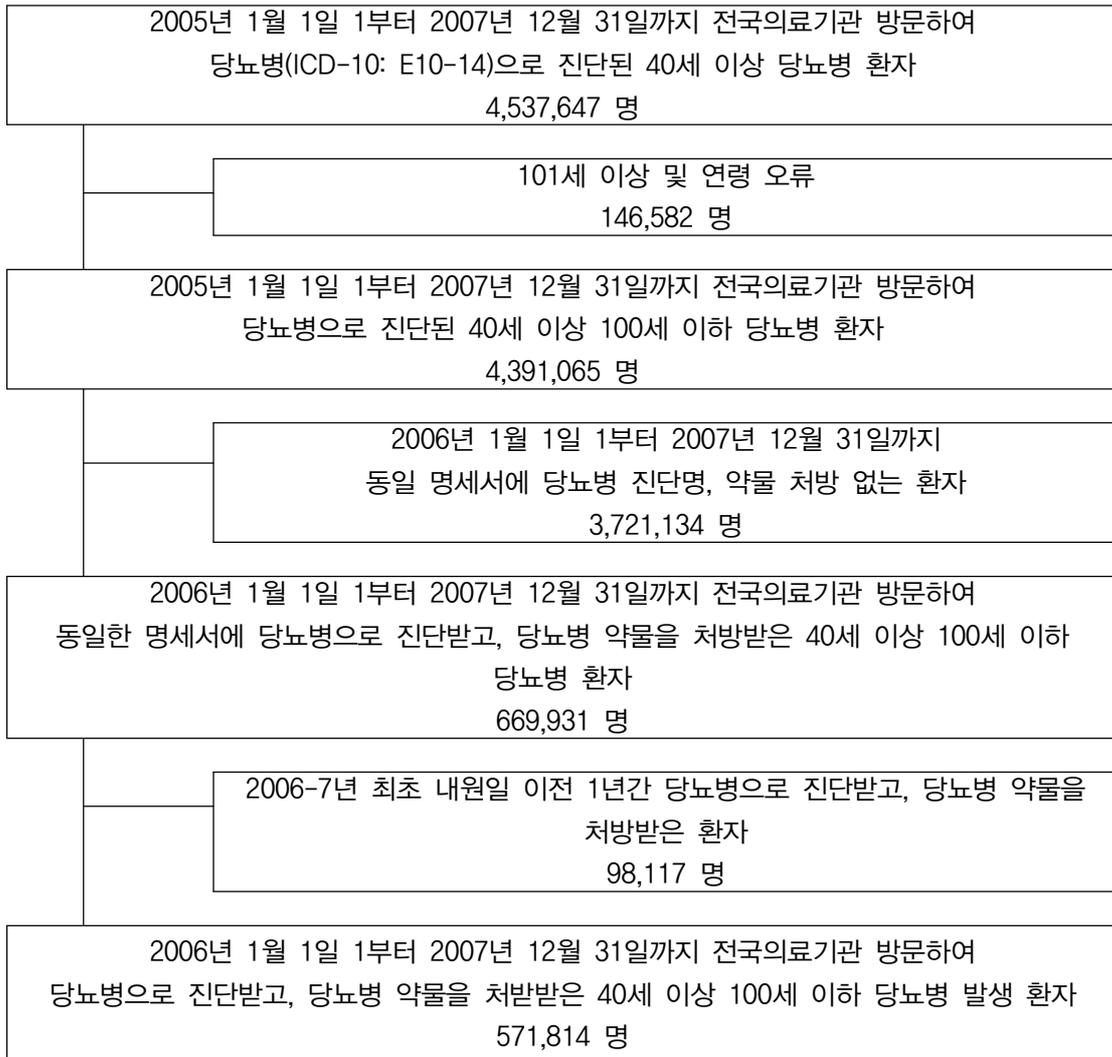


그림 15. 당뇨병 발생 환자 정의 과정.

4.2 당뇨병 환자의 성별 연령군 분포

4.2.1. 연도별 당뇨병 진단명 있는 환자의 성별 연령군 분포

2005년부터 2007년까지 당뇨병 진단명을 가지고 전국 의료기관에 내원한 환자를 확인하였다. 당뇨병 진단명을 가진 환자는 2005년 3,030,595명, 2006년 2,991,673명, 2007년 3,125,210명이었다. 이 중 여자는 약 49%를 차지하였다. 연령군별로 보면 40세 이상 65세 미만인 환자가 전체의 56% 정도로 가장 많은 분율을 차지하였고, 65세 이상 100세 미만인 환자가 약 34%로 그 다음이었다(표 14).

표 14. 연도별 당뇨병 진단명을 가진 환자의 성별, 연령군 분포(2005-7년)

Characteristics	2005		Year 2006		2007		
	N	%	N	%	N	%	
Gender	Male	1,479,275	48.8	1,476,983	49.4	1,553,290	49.7
	Female	1,551,320	51.2	1,514,690	50.6	1,571,920	50.3
Age group	<1	1,188	0.0	914	0.0	914	0.0
	1 ≤ <10	12,256	0.4	7,429	0.2	6,640	0.2
	10 ≤ <20	28,763	0.9	23,915	0.8	23,661	0.8
	20 ≤ <30	70,806	2.3	60,644	2.0	57,796	1.8
	30 ≤ <40	211,591	7.0	187,579	6.3	187,936	6.0
	40 ≤ <65	1,714,923	56.6	1,674,494	56.0	1,748,899	56.0
	65 ≤ <100	990,936	32.7	1,036,563	34.6	1,099,214	35.2
	≥100	132	0.0	135	0.0	150	0.0
	Total	3,030,595	100.0	2,991,673	100.0	3,125,210	100.0

4.2.2. 연도별 혈당강하제 처방받은 환자의 성별 연령군 분포

2005년부터 2007년까지 전국 의료기관에 내원하여 혈당강하제를 처방받은 환자의 성별, 연령군별 분포를 확인하였다. 혈당강하제를 처방받은 환자는 2005년에 1,480,049명, 2006년 1,645,627명, 2007년에 1,823,201명이었다. 이 중 여성이 약 48% 정도를 차지하였으며, 연령군별로는 40세 이상 65세 미만인 환자가 2005년 58.6%, 2006년 57.7%, 2008년 58.5% 정도로 가장 많고, 65세 이상 100세 미만인 환자는 2005년 35.4%, 2006년 36.6%, 2007년 38.0%수준으로 그 다음이었다(표 15).

표 15. 연도별 혈당강하제를 처방받은 환자의 성별, 연령군 분포(2005-7년)

Characteristics		Year					
		2005		2006		2007	
		N	%	N	%	N	%
Gender	Male	759,636	51.3	851,009	51.7	948,906	52.0
	Female	720,413	48.7	794,618	48.3	874,295	48.0
Age group	<1	48	0.0	85	0.0	96	0.0
	1≤<10	495	0.0	577	0.0	536	0.0
	10≤<20	4,207	0.3	4,629	0.3	5,046	0.3
	20≤<30	12,306	0.8	13,518	0.8	14,423	0.8
	30≤<40	71,074	4.8	75,432	4.6	79,505	4.4
	40≤<65	867,344	58.6	949,639	57.7	1,030,076	56.5
	65≤<100	524,538	35.4	601,705	36.6	693,467	38.0
	≥100	37	0.0	42	0.0	52	0.0
Total		1,480,049	100.0	1,645,627	100.0	1,823,201	100.0

4.2.3. 연도별 동일 명세서에 당뇨병 진단명 및 혈당강하제 처방이 있는 환자의 성별 연령군 분포

당뇨병 진단명의 타당도를 확보하기 위하여 전국 의료기관을 방문하여 동일 명세서에 당뇨병 진단명과 혈당강하제 처방을 동시에 가지고 있는 환자를 확인하였다. 연도별로 확인하였을 때 2005년에는 1,474,499명, 2006년 1,622,544명, 2007년에 1,798,671명인 것으로 나타났다. 혈당강하제 처방받은 사람들과 숫자에 큰 차이가 없어 혈당강하제를 처방받은 사람은 대부분 당뇨병 진단명을 함께 가지고 있는 것을 확인할 수 있었다. 이 중 여성이 차지하는 비율은 약 48%였으며, 연령군별로는 40세 이상 65세 미만인 환자가 58% 정도로 가장 많았고, 65세 이상 100세 미만이 36% 정도로 그 다음이었다(표 16).

표 16. 연도별 동일 명세서에 당뇨병 진단명 및 혈당강하제 처방을 받은 환자의 성별, 연령군 분포(2005-7년)

Characteristics		Year					
		2005		2006		2007	
		N	%	N	%	N	%
Gender	Male	756,752	51.4	837,854	51.6	935,007	52.0
	Female	717,747	48.8	784,690	48.4	863,664	48.0
Age group	<1	46	0.0	74	0.0	81	0.0
	1≤<10	486	0.0	550	0.0	523	0.0
	10≤<20	4,188	0.3	4,550	0.3	4,939	0.3
	20≤<30	12,189	0.8	13,056	0.8	13,973	0.8
	30≤<40	70,713	4.8	73,824	4.5	78,074	4.3
	40≤<65	864,278	58.7	938,302	57.8	1,018,736	56.6
	65≤<100	522,562	35.5	592,147	36.5	682,294	37.9
	≥100	37	0.0	41	0.0	51	0.0
Total		1,474,499	100.0	1,622,544	100.0	1,798,671	100.0

4.2.4. 당뇨병 발생 확인을 위한 이전 확인 기간 차이에 따른 성별 연령군 분포

당뇨병 자체가 심혈관계질환 발생의 위험요인이기 때문에 이전부터 당뇨병을 가지고 있었던 환자를 제외하고 당뇨병이 새로 발생한 환자만을 연구대상으로 포함하였다. 2007년에 당뇨병 진단명과 혈당강하제 처방을 함께 가지고 있는 환자에서 이전 당뇨병 기록을 확인하였다. 당뇨병을 가지고 있으나 의료기관을 지속적으로 방문하지 않은 환자가 있을 수 있으므로, 당뇨병 발생을 확인하기 위해서 연구대상별로 과거 얼마 동안의 기간 내에 당뇨병으로 인한 내원이 없었으면 발생 환자로 정의할 것인지 결정하기 위하여 이전 1년 동안 당뇨병으로 인한 내원이 있으면 제외된 경우와 이전 2년 동안 당뇨병으로 인한 내원이 있으면 제외된 경우 각각 연구대상 분포를 비교하였다. 2007년에 당뇨병 진단명과 혈당강하제 처방을 함께 가지고 있는 환자에서 이전 1년 간 당뇨병으로 진단받고, 혈당강하제 처방 기록이 있는 환자를 제외하였을 때 해당 환자는 350,362명이었다. 이 중 남자가 56.1%, 여자가 43.9%였으며, 연령군별로는 40세 이상 65세 미만이 57.6%로 가장 많았고, 65세 이상 100세 미만인 환자가 33.7%로 그 다음이었다.

2007년에 당뇨병 진단명과 혈당강하제 처방을 함께 가지고 있는 환자에서 이전 2년 간 당뇨병으로 진단받고, 혈당강하제 처방 기록이 있는 환자를 제외하였을 때 해당 환자는 302,222명이었다. 이 중 남자가 55.9%, 여자가 44.1%였으며, 연령군별로는 40세 이상 65세 미만이 57.7%로 가장 많았고, 65세 이상 100세 미만인 환자가 33.3%로 그 다음이었다.

두 가지 경우에 대상 환자 규모가 크게 차이가 나지 않았기 때문에 통계적 검정력을 확보하기 위하여 이전 1년의 당뇨병 기록만 확인하여 제외하기로 하였다(표 17).

표 17. 당뇨병 유병 환자 가운데 과거력 확인 기간 차이에 따른 성별, 연령군 분포(2007년)

Characteristics		DM prevalent case in 2007 no record of previous 1		DM prevalent case in 2007 no record of previous 2	
		year		years	
		N	%	N	%
Gender	Male	196,447	56.1	168,887	55.9
	Female	153,915	43.9	133,335	44.1
Age group	<1	27	0.0	27	0.0
	1≤<10	157	0.0	149	0.0
	10≤<20	1,499	0.4	1,367	0.5
	20≤<30	4,705	1.3	4,138	1.4
	30≤<40	24,130	6.9	21,444	7.1
	40≤<65	201,649	57.6	174,411	57.7
	65≤<100	118,178	33.7	100,669	33.3
	≥100	17	0.0	17	0.0
Total		350,362	100.0	302,222	100.0

4.3 당뇨병 발생 환자에서 아스피린 처방 양상

4.3.1. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 처방 지속기간 분포

연구대상자인 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린의 처방 지속기간의 분포를 확인하였다. 2개월 이하로 단기간 사용한 환자가 가장 많았고, 2년 이상 4년 이하의 기간 동안 사용한 환자가 그 다음으로 나타나 저용량 아스피린 처방의 지속기간에 있어서 크게 두 그룹으로 나뉘는 양상을 확인할 수 있었다. 이를 통해 저용량 아스피린의 지속성을 확인할 때 2년 이상 처방받은 환자를 아스피린 지속군으로 정의하였다(그림 16).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

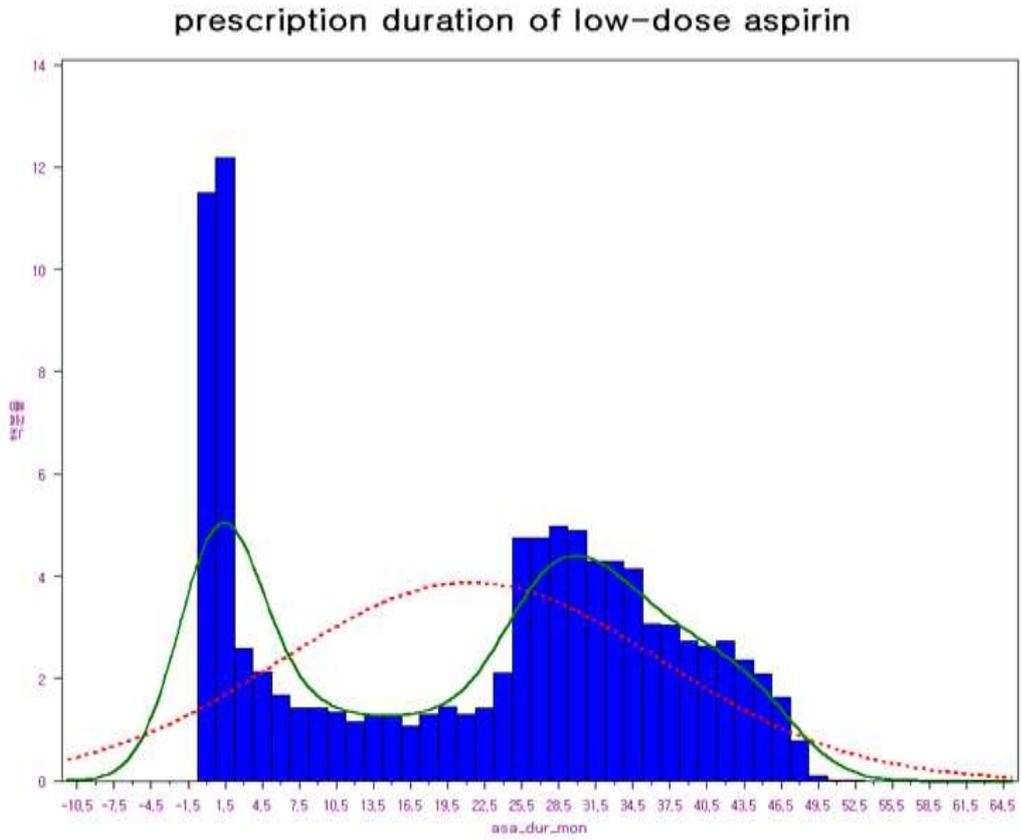


그림 16. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 처방 지속기간의 분포 (단위: 월).

4.3.2. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 처방건의 의료기관 종별 분포

당뇨병 발생 환자 중에서 저용량 아스피린을 처방건에서 의료기관 종별 분포를 파악하였다. 전체 22,707명의 당뇨병 환자가 총 107,596건의 아스피린을 처방받았으며 청구건을 기준으로 하였을 때 67.9%가 일차의료기관, 21.8%가 삼차의료기관, 10.3%가 이차의료기관에서 아스피린이 청구되었다. 각 의료기관에 방문한 당뇨병 환자 100명 당 처방건을 보면 일차의료기관이 479.6건으로 가장 많았고, 삼차의료기관이 405.8건, 이차의료기관이 395.0건의 순으로 나타났다(표 18).

표 18. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 처방건의 의료기관 종별 분포

Medical institution	Prescriptions		Patients*		Rx/100 patients
	N	%	N	%	
Primary care	73,047	67.9	15,230	67.1	479.6
Secondary care	11,081	10.3	2,805	12.4	395.0
Tertiary care	23,468	21.8	5,783	25.5	405.8
Total	107,596	100.0	22,707	100.0	473.8

* Patients included in each 3 medical institution were not mutually exclusive.

4.3.3. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 처방건의 지역별 분포

당뇨병 발생 환자 중에서 저용량 아스피린 처방건의 지역별 분포를 파악하였다. 전체 22,707명의 당뇨병 환자가 총 107,596건의 아스피린을 처방받았으며 청구건을 기준으로 하였을 때 서울이 22.2%, 경기도가 19.2%, 부산이 10.2% 순으로 나타났다. 각 지역 의료기관에 방문한 당뇨병 환자 100명 당 처방건 수를 보았을 때 울산이 549.4건으로 가장 많았고, 부산이 526.1건, 전라북도가 520.8건으로 나타났다. 가장 낮은 지역은 서울로 환자 100명 당 424.1건이었으며, 충청북도가 437.9건, 경기도가 443.4건의 순으로 나타났다(표 19).

표 19. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 처방건의 지역별 분포

Regional area	Prescriptions		Patients*		Rx/100 patients
	N	%	N	%	
Seoul	23,933	22.2	5,643	24.9	424.1
Busan	10,922	10.2	2,076	9.1	526.1
Incheon	5,986	5.6	1,277	5.6	468.8
Daegu	3,526	3.3	735	3.2	479.7
Gwangju	3,399	3.2	639	2.8	531.9
Daejeon	3,777	3.5	768	3.4	491.8
Ulsan	1,467	1.4	267	1.2	549.4
Gyeonggi-do	20,706	19.2	4,670	20.6	443.4
Gangwon-do	2,938	2.7	627	2.8	468.6
Chungcheongbuk-do	3,096	2.9	707	3.1	437.9
Chungcheongnam-do	6,437	6.0	1,331	5.9	483.6
Jeollabuk-do	4,604	4.3	884	3.9	520.8
Jeollanam-do	4,519	4.2	931	4.1	485.4
Gyeongsangbuk-do	3,730	3.5	762	3.4	489.5
Gyeongsangnam-do	8,044	7.5	1,538	6.8	523.0
Jeju-do	512	0.5	106	0.5	483.0
Total	107,596	100.0	22,707	100.0	473.8

* Patients included in each 15 region were not mutually exclusive.

4.4 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계질환 발생 예방 효과를 확인하기 위한 최초 코호트 구축

4.4.1. 후향적 코호트 구축 과정

심혈관계질환 과거력이 없는 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용의 심혈관계질환 발생 일차예방 효과를 확인하기 위해 순차적으로 선정 제외 기준을 적용하였다.

2006년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 전국 의료기관에 방문하여 당뇨병으로 진단받고, 혈당강하제를 처방받은 40세 이상 100세 이하 당뇨병 환자 중 이전 1년 동안의 기록을 확인하여 당뇨병이 새로 발생한 것으로 확인된 환자는 571,814명이었다.

이들 중에서 당뇨병 발생 이전부터 저용량 아스피린을 처방받았던 환자 69,892명과 연구기간 동안 고용량 아스피린을 처방받았던 환자 154,958명을 제외하였고, 2006-7년 당뇨병 발생 확인 시점에서 아스피린을 처방받지 않다가 2008-9년 추적관찰 기간 동안 아스피린을 처방받기 시작한 33,126명도 제외하였다.

남은 313,838명 중 기준 시점 이전에 심혈관계질환으로 인한 입원력이 있었던 13,041명과 항혈전제를 처방받았던 23,107명을 제외하였고, 당뇨병 발생 이후 1년 이내 사망한 환자 9,201명도 제외하였다.

이러한 선정 제외 과정을 거쳐 최초 코호트 구성원은 268,489명이었고 이들 중 당뇨병 발생 이후 2007년 12월 31일까지 저용량 아스피린을 처방받은 환자는 22,707명(8.5%), 처방받지 않은 환자는 245,782명(91.5%)이었다.

또한 심혈관계질환 발생에 영향을 미칠 수 있는 환자의 기초특성 및 기저질환 등이 아스피린 처방에도 영향을 미쳐 군 간 비교성이 보장되지 않을 수 있는 관찰적 연구의 한계를 보완하기 위해 아스피린 처방 이전 1년간 연령, 성별, 보험자코드, 동반질환, 동반약제 사용 여부 등에 따른 성향점수를 산출하여 1:1로 짝짓기를 시행한 결과 짝짓기된 코호트에는 42,530명이 포함되었다(그림 17).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

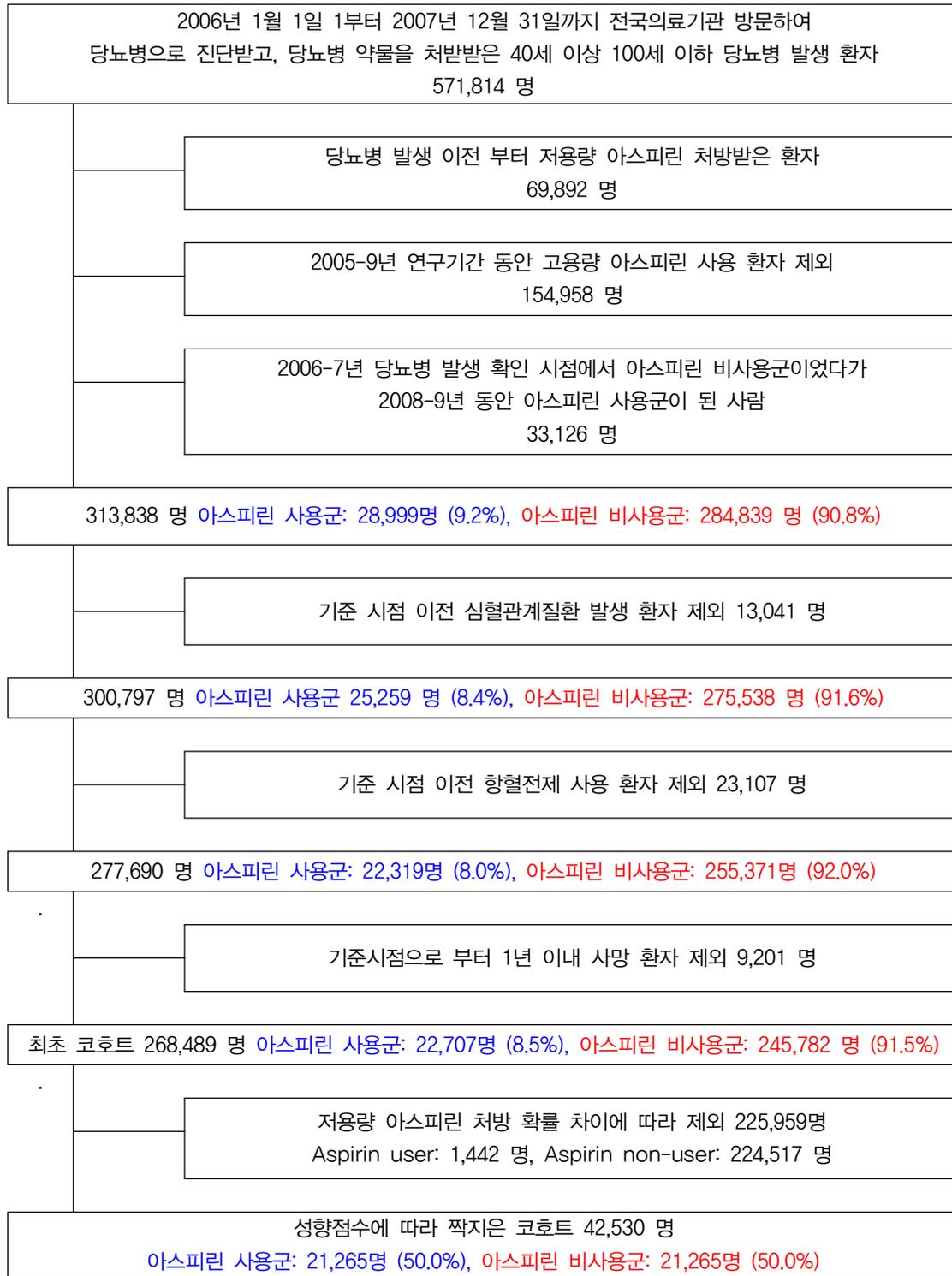


그림 17. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계질환 발생의 관련성 연구를 위한 코호트 구축 과정.

4.4.2. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 기초특성 분포 (최초 코호트 구성원: 268,489 명)

코호트 선정 제외 기준을 모두 만족하는 최초 코호트 268,489명을 대상으로 아스피린 처방여부에 따른 기초특성의 분포를 확인하였다.

아스피린 비처방군 245,782명 중에서 남자는 58.2%, 여자는 41.8%였다. 40세 이상 65세 미만인 환자가 71.4%였고, 65세 이상 75세 미만이 환자가 20.0%, 75세 이상인 환자가 8.5%에 해당하였다. 보험종별로는 건강보험가입자가 91.3%, 의료보호대상자가 7.0%였으며 1년 이내에 변경된 환자가 1.7%였다. 혈당강하제의 경우 경구용 혈당강하제만 복용한 경우가 89.9%였고, 경구용 혈당강하제와 인슐린을 함께 복용한 환자는 10.1%였다. 28.8%의 환자에서 고혈압을 동반하고 있었고, 15.6%의 환자가 이상지질혈증을 동반하고 있었으며 찰슨동반질환지표는 평균 1.05(\pm 1.17)이었다. 병용 약물 처방의 경우 클로피도그렐 2.3%, 스타틴 13.5%, 베타차단제 11.2%, 티아짓게 이뇨제 13.7%, 칼슘채널차단제 20.4%, 안지오텐신수용체차단제 11.8% 등으로 나타났다.

아스피린 처방군 22,707명 중에서는 남자가 55.5%, 여자가 44.5%였다. 40세 이상 65세 미만인 환자가 66.9%였고, 65세 이상 75세 미만이 23.6%, 75세 이상인 환자가 9.5%에 해당하였다. 보험종별로는 건강보험가입자가 91.5%, 의료보호대상자가 6.4%였으며 중간에 바뀐 환자도 2.1%였다. 혈당강하제의 경우 경구용 혈당강하제만 복용한 경우가 87.4%였고, 경구용 혈당강하제와 인슐린을 함께 복용한 환자는 12.6%였다. 55.4%의 환자에서 고혈압을 동반하고 있었고, 28.1%의 환자가 이상지질혈증을 동반해 아스피린 비처방군에 비해 고혈압, 이상지질혈증의 동반분율이 높았다($P < .0001$). 찰슨동반질환지표도 평균 1.41(\pm 1.03)이었다. 병용약물 처방의 경우 클로피도그렐 3.8%, 스타틴 27.9%, 베타차단제 18.9%, 티아짓게 이뇨제 28.7%, 칼슘채널차단제 40.9%, 안지오텐신수용체차단제 28.2%, 안지오텐신전환효소억제제 14.6% 등으로 아스피린 비처방군에 비해 많은 것으로 나타났다($P < .0001$) (표 20).

표 20. 최초 코호트 구성원의 기초 특성

		Aspirin non-user		Aspirin user		p-value
		N	%	N	%	
Gender	Male	142,957	58.2	12,593	55.5	<.0001
	Female	102,825	41.8	10,114	44.5	
Age group at index date	40-64	175,587	71.4	15,193	66.9	<.0001
	65-74	49,230	20.0	5,357	23.6	
	75+	20,965	8.5	2,157	9.5	
Type of health insurance	Health insurance	224,422	91.3	20,771	91.5	<.0001
	Medicaid	17,109	7.0	1,462	6.4	
	Switching	4,251	1.7	474	2.1	
Antidiabetic therapy	OHA	220,990	89.9	19,848	87.4	<.0001
	OHA and insulin	24,792	10.1	2,859	12.6	
Hypertension (I10-13,I15)	No	174,926	71.2	10,135	44.6	<.0001
	Yes	70,856	28.8	12,572	55.4	
Dyslipidemia (E78.0)	No	207,557	84.4	16,335	71.9	<.0001
	Yes	38,225	15.6	6,372	28.1	
Charlson comorbidity index (a prior1year) (Mean±SD)		(1.05±1.17)		(1.41±1.03)		<.001
Clopidogrel	No	240,126	97.7	21,845	96.2	<.0001
	Yes	5,656	2.3	862	3.8	
Statin	No	212,523	86.5	16,381	72.1	<.0001
	Yes	33,259	13.5	6,326	27.9	
Beta blockers	No	218,377	88.8	18,420	81.1	<.0001

연구 결과

	Yes	27,405	11.2	4,287	18.9	
Alpha-adrenergic blockers	No	240,771	98.0	22,141	97.5	<.0001
	Yes	5,011	2.0	566	2.5	
Diuretics_others	No	242,724	98.8	22,190	97.7	<.0001
	Yes	3,058	1.2	517	2.3	
Diuretics_potassium-sparing	No	238,376	97.0	22,000	96.9	0.3981
	Yes	7,406	3.0	707	3.1	
Diuretics_loop	No	232,839	94.7	21,375	94.1	0.0001
	Yes	12,943	5.3	1,332	5.9	
Diuretics_thiazide	No	212,069	86.3	16,189	71.3	<.0001
	Yes	33,713	13.7	6,518	28.7	
Calcium channel blockers	No	195,603	79.6	13,429	59.1	<.0001
	Yes	50,179	20.4	9,278	40.9	
Angiotensin receptor blockers	No	216,854	88.2	16,300	71.8	<.0001
	Yes	28,928	11.8	6,407	28.2	
Angiotensin converting enzyme inhibitors	No	232,143	94.5	19,387	85.4	<.0001
	Yes	13,639	5.5	3,320	14.6	
Centrally acting agents	No	245,768	100.0	22,706	100.0	0.8032
	Yes	14	0.0	1	0.0	
Vasodilator	No	244,810	99.6	22,601	99.5	
	Yes	972	0.4	106	0.5	
Total		245,782	100.0	22,707	100.0	

OHA: oral hypoglycemic agents

4.4.3. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용에 영향을 미치는 요인 (최초 코호트 구성원: 268,489 명)

당뇨병 발생 환자에서 아스피린 처방과 관련이 있는 요인들을 확인해 보았다.

여성이 남성에 비해 아스피린을 처방받을 확률이 0.93배(95% CI, 0.90-0.96) 낮은 것으로 나타났다. 연령군별로는 40-64세를 기준으로 했을 때 65-74세의 환자는 아스피린을 처방받을 확률이 1.11배(95% CI, 1.07-1.15) 높았으며, 75세 이상의 환자는 1.06배(95% CI, 1.01-1.12) 높았다. 보험종별로는 건강보험가입자를 기준으로 하였을 때 의료보호대상자는 0.82배(95% CI, 0.78-0.87) 낮았고, 경구용 혈당강하제만 복용한 군에 비해 인슐린을 함께 복용하는 환자는 1.30배(95% CI, 1.24-1.36) 높았다. 고혈압이 있는 환자는 아스피린을 복용할 확률이 1.49배(95% CI, 1.43-1.56) 높았고, 이상지질혈증의 경우 1.07배(95% CI, 1.02-1.12) 높았다. 스타틴, 베타차단제, 티아젯계 이뇨제, 칼슘채널차단제, 안지오텐신수용체차단제, 안지오텐신전환효소억제제 사용군에서 아스피린을 사용할 확률이 유의하게 높았고, 클로피도그렐, 기타 이뇨제, 칼륨보존성이뇨제, 루프이뇨제, 중추신경계 작용약물, 혈관확장제 사용군에서는 아스피린을 사용할 확률이 유의하게 낮은 것으로 나타났다(표 21).

표 21. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용에 영향을 미치는 요인

Characteristic	OR	95% CI		adjusted OR	95% CI	
		[lower	- upper]		[lower	- upper]
Gender	Male	1.00		1.00		
	Female	1.12	[1.09 - 1.15]	0.93	[0.90 - 0.96]	
Age group at index date	40-64	1.00		1.00		
	65-74	1.26	[1.22 - 1.30]	1.11	[1.07 - 1.15]	
	75+	1.19	[1.13 - 1.25]	1.06	[1.01 - 1.10]	
Type of health insurance	Health insurance	1.00		1.00		
	Medicaid	0.92	[0.87 - 0.98]	0.82	[0.78 - 0.87]	
Antidiabetic therapy	Switching	1.21	[1.1 - 1.33]	1.11	[1.01 - 1.23]	
	OHA	1.00		1.00		
Hypertension (I10-13, I15)	OHA and insulin	1.28	[1.23 - 1.34]	1.30	[1.24 - 1.36]	
	No	1.00		1.00		
Dyslipidemia (E78.0)	Yes	3.06	[2.98 - 3.15]	1.49	[1.43 - 1.56]	
	No	1.00		1.00		
Clopidogrel	Yes	2.12	[2.05 - 2.19]	1.07	[1.02 - 1.12]	
	No	1.00		1.00		
Statin	Yes	1.68	[1.56 - 1.80]	0.84	[0.78 - 0.91]	
	No	1.00		1.00		
Beta blockers	Yes	2.47	[2.39 - 2.55]	1.83	[1.74 - 1.91]	
	No	1.00		1.00		
Alpha-adrenergic blockers	Yes	1.86	[1.79 - 1.92]	1.06	[1.02 - 1.12]	
	No	1.00		1.00		
Diuretics_others	Yes	1.23	[1.13 - 1.34]	1.05	[0.96 - 1.15]	
	No	1.00		1.00		
Diuretics_potassium-sparing	Yes	1.85	[1.68 - 2.03]	0.98	[0.89 - 1.08]	
	No	1.00		1.00		
Diuretics_loop	Yes	1.04	[0.96 - 1.12]	0.90	[0.82 - 0.98]	
	No	1.00		1.00		
	Yes	1.12	[1.06 - 1.19]	0.84	[0.78 - 0.89]	

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Diuretics_thiazide	No	1.00			1.00		
	Yes	2.53	[2.46	- 2.61]	1.19	[1.14	- 1.24]
Calcium channel blockers	No	1.00			1.00		
	Yes	2.69	[2.62	- 2.77]	1.53	[1.48	- 1.59]
Angiotensin receptor blockers	No	1.00			1.00		
	Yes	2.95	[2.86	- 3.04]	1.70	[1.64	- 1.77]
Angiotensin converting enzyme inhibitors	No	1.00			1.00		
	Yes	2.92	[2.80	- 3.04]	1.88	[1.80	1.97]
Centrally acting agents	No	1.00			1.00		
	Yes	0.79	[0.11	- 5.90]	0.38	[0.05	3.03]
Vasodilator	No	1.00			1.00		
	Yes	1.18	[0.97	1.44]	0.64	[0.52	- 0.78]

OHA: oral hypoglycemic agents, OR: odds ratio CI: confidence interval

4.4.4. 성향점수의 분포 (최초 코호트 구성원: 268,489 명)

아스피린 처방에 영향을 미칠 수 있는 환자의 기초 성 및 임상적 특징, 동반사용약물에 따른 성향점수를 아스피린 처방군과 비처방군 각각에서 산출하여 비교하여 보았다. 그래프에서 성향점수가 0.04와 0.11를 중심으로 크게 두 그룹으로 나누어져 있었고 아스피린 처방군과 비처방군에서 성향점수 양상이 대체로 유사한 양상을 보이고 있어 아스피린 사용군과 비사용군 간의 비교성 확보를 위하여 성향점수를 이용한 짝짓기를 적용하기로 하였다 (그림 18).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

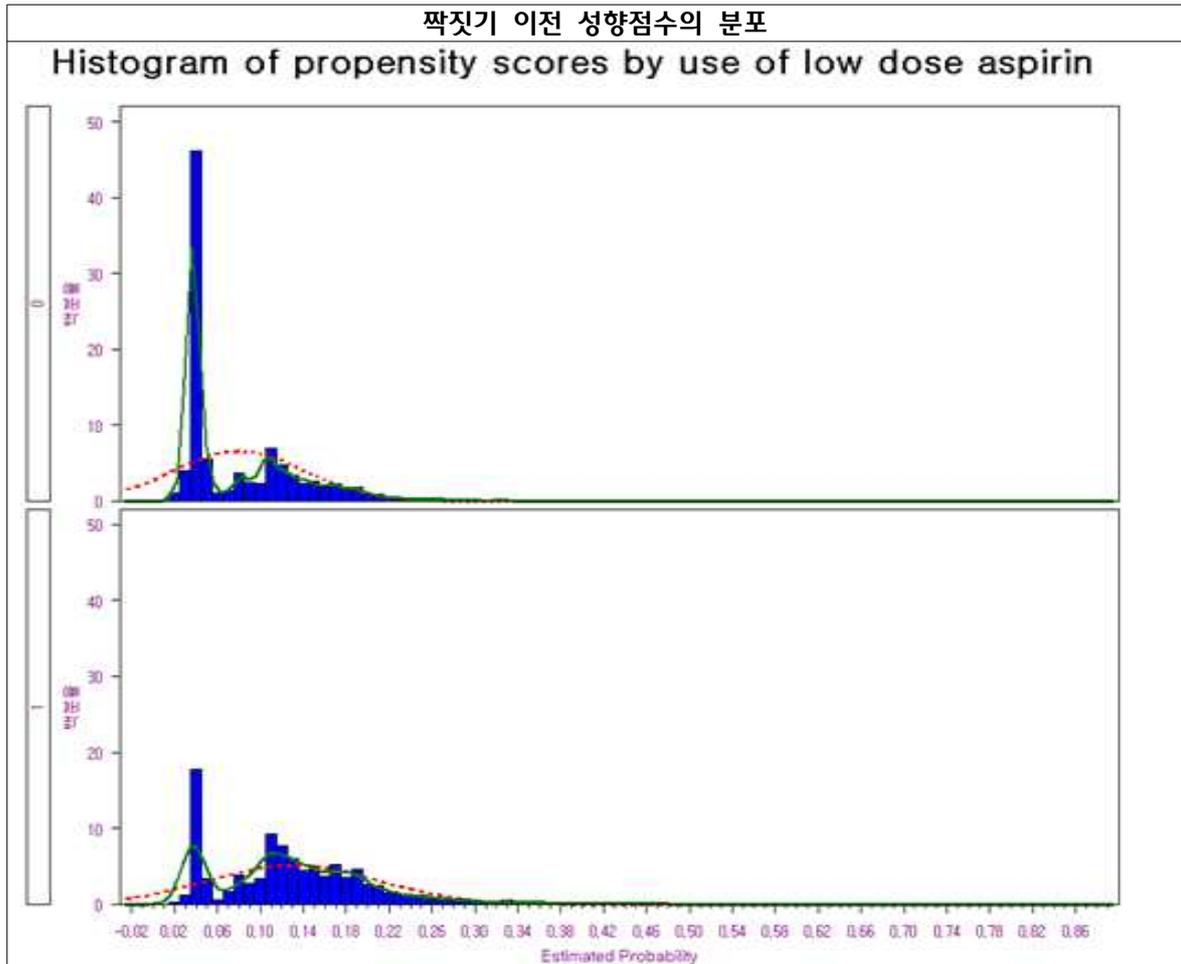


그림 18. 최초 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 성향점수 분포
(0: aspirin non-user, 1: aspirin user)

4.4.5. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계질환 발생 위험 단변량 분석결과 (최초 코호트 구성원: 268,489 명)

최초 코호트에서 심혈관계질환 발생에 영향을 미치는 요인들에 대한 단변량분석을 시행하였다. 다른 요인을 고려하지 않았을 때 아스피린의 사용이 심혈관계질환 발생에 미치는 영향에 대한 위험비는 1.98(95% CI, 1.87-2.09)였고, 남성에 비해 여성에서 위험비 1.22(95% CI, 1.17-1.27)로 높았다. 40-64세 연령군과 비교하였을 때 65-74세 연령군의 위험비는 2.67(95% CI, 2.55-2.79), 75세 이상 연령군의 위험비는 5.02(95% CI, 4.78-5.28)로 연령이 높을수록 위험비가 커졌다. 보험종별로는 건강보험가입자와 비교해 의료보호대상자에서는 위험비가 2.13(95% CI, 2.01-2.26), 1년 이내 변경된 군에서는 2.20(95% CI, 1.98-2.45)로 나타났다. 경구용 혈당강하제만 처방받은 군에 비해 인슐린과 경구용 혈당강하제를 함께 처방받은 군의 위험비는 1.52(95% CI, 1.44-1.61)이었다. 고혈압은 심혈관계질환을 1.63(95% CI, 1.57-1.69)배 높이는 것으로 나타났으며, 이상지질혈증은 0.85(95% CI, 0.80-0.89)배 낮추는 것으로 나타났다. 클로피도그렐은 사용하지 않은 군과 비교해 사용한 군의 위험비가 4.59(95% CI, 4.30-4.91), 스타틴의 위험비 0.91(95% CI, 0.86-0.96), 베타차단제의 위험비 1.74(95% CI, 1.66-1.83), 알파차단제의 위험비 1.80(95% CI, 1.63-2.00), 기타 이뇨제의 위험비 1.75(95% CI, 1.53-1.99), 루프이뇨제의 위험비 2.69(95% CI, 2.53-2.86), 티아지계 이뇨제의 위험비 1.42(95% CI, 1.36-1.49), 칼슘채널차단제의 위험비 1.68(95% CI, 1.61-1.75), 칼륨보존성이뇨제의 위험비 2.66(95% CI, 2.47-2.88), 안지오텐신수용체차단제의 위험비 1.40(95% CI, 1.33-1.47), 안지오텐신전환효소억제제의 위험비 1.48(95% CI, 1.38-1.58), 중추신경계 작용작용물의 위험비 1.40(95% CI, 1.33-1.47), 혈관확장제가 위험비 2.55(95% CI, 2.08-3.12)로 각각 유의한 관련성을 나타내었다(표 22).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

표 22. 최초 코호트에서 관련 요인별 모든 심혈관계 질환 발생률 및 발생 위험도 산출

Characteristics		Aspirin non-user					Aspirin user					HR	[low er 95% CI	-	upp er 95% CI]
		N		Follow up duration (years)		crude incide nce rate (/1,0 00 perso n-ye ar)	N		Follow up duration (years)		crude incide nce rate (/1,0 00 perso n-ye ar)						
		Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum							
Use of aspirin	No	8,699	245,782	2.72	667,349	13.0						1.00					
	Yes						1,573	22,707	2.67	60,651	25.9	1.98	[1.87	- 2.09]		
Gender	Male	4,558	142,957	2.71	386,921	11.8	881	12,593	2.66	33,556	26.3	1.00					
	Female	4,141	102,825	2.73	280,428	14.8	692	10,114	2.68	27,095	25.5	1.22	[1.17	- 1.27]		
Age group at index date	40-64	3,767	175,587	2.77	485,872	7.8	737	15,193	2.72	41,370	17.8	1.00					
	65-74	2,765	49,230	2.65	130,363	21.2	543	5,357	2.61	13,992	38.8	2.67	[2.55	- 2.79]		
	75+	2,167	20,965	2.44	51,114	42.4	293	2,157	2.45	5,288	55.4	5.02	[4.78	- 5.28]		

Type of health insurance	Health insurance	7,265	224,422	2.73	612,633	11.9	1,341	20,771	2.69	55,776	24.0	1.00		
	Medicaid	1,145	17,109	2.58	44,082	26.0	179	1,462	2.50	3,653	49.0	2.13	[2.01 - 2.26]	
	Switching	289	4,251	2.50	10,634	27.2	53	474	2.58	1,221	43.4	2.20	[1.98 - 2.45]	
Antidiabetic therapy	OHA	7,565	220,990	2.74	606,014	12.5	1,276	19,848	2.69	53,420	24.0	1.00		
	OHA and insulin	1,134	24,792	2.47	61,335	18.5	297	2,859	2.53	7,230	41.1	1.52	[1.44 - 1.61]	
Hypertension (I10-I15)	No	5,350	174,926	2.74	478,615	11.2	618	10,135	2.69	27,280	22.7	1.00		
	Yes	3,349	70,856	2.66	188,734	17.7	955	12,572	2.65	33,370	28.6	1.63	[1.57 - 1.69]	
Dyslipidemia (E78.0)	No	7,596	207,557	2.72	565,048	13.4	1,200	16,335	2.67	43,611	27.5	1.00		
	Yes	1,103	38,225	2.68	102,301	10.8	373	6,372	2.67	17,039	21.9	0.85	[0.80 - 0.89]	
Clopidogrel	No	7,918	240,126	2.72	653,418	12.1	1,379	21,845	2.69	58,778	23.5	1.00		
	Yes	781	5,656	2.46	13,931	56.1	194	862	2.17	1,872	103.6	4.59	[4.30 - 4.91]	
Statin	No	7,737	212,523	2.72	578,336	13.4	1,143	16,381	2.67	43,742	26.1	1.00		
	Yes	962	33,259	2.68	89,013	10.8	430	6,326	2.67	16,909	25.4	0.91	[0.86 - 0.96]	

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Beta blockers	No	7,227	218,377	2.72	594,534	12.2	1,138	18,420	2.68	49,453	23.0	1.00		
	Yes	1,472	27,405	2.66	72,815	20.2	435	4,287	2.61	11,198	38.8	1.74	[1.66 - 1.83]	
Alpha-adrenergic blockers	No	8,396	240,771	2.72	654,248	12.8	1,510	22,141	2.67	59,223	25.5	1.00		
	Yes	303	5,011	2.61	13,101	23.1	63	566	2.52	1,428	44.1	1.80	[1.63 - 2.00]	
Diuretics_others	No	8,527	242,724	2.72	659,168	12.9	1,512	22,190	2.67	59,313	25.5	1.00		
	Yes	172	3,058	2.68	8,181	21.0	61	517	2.59	1,338	45.6	1.75	[1.53 - 1.99]	
Diuretics_potassium-sparing	No	8,136	238,376	2.73	650,469	12.5	1,449	22,000	2.68	58,956	24.6	1.00		
	Yes	563	7,406	2.28	16,880	33.4	124	707	2.40	1,694	73.2	2.66	[2.47 - 2.88]	
Diuretics_loop	No	7,752	232,839	2.74	638,172	12.1	1,347	21,375	2.69	57,516	24.6	1.00		
	Yes	947	12,943	2.25	29,177	32.5	226	1,332	2.35	3,134	73.2	2.69	[2.53 - 2.86]	
Diuretics_thiazide	No	7,158	212,069	2.72	577,224	12.4	1,075	16,189	2.68	43,414	24.8	1.00		
	Yes	1,541	33,713	2.67	90,125	17.1	498	6,518	2.64	17,236	28.9	1.42	[1.36 - 1.49]	
Calcium channel blockers	No	6,186	195,603	2.73	534,410	11.6	813	13,429	2.69	36,181	22.5	1.00		

Angiotensin receptor blockers	Yes	2,513	50,179	2.65	132,939	18.9	760	9,278	2.64	24,470	31.1	1.68	[1.61 - 1.75]
	No	7,399	216,354	2.72	590,861	12.5	1,106	16,300	2.68	43,714	25.3	1.00	
Angiotensin converting enzyme inhibitors	Yes	1,300	28,928	2.64	76,488	17.0	467	6,407	2.64	16,937	27.6	1.40	[1.33 - 1.47]
	No	8,056	232,143	2.72	631,130	12.8	1,298	19,387	2.67	51,855	25.0	1.00	
Centrally acting agents	Yes	643	13,639	2.66	36,219	17.8	275	3,320	2.65	8,795	31.3	1.48	[1.38 - 1.58]
	No	8,697	245,768	2.72	667,317	13.0		22,706	2.67	60,647	-	1.00	
Vasodilator	Yes	2	14	2.27	32	62.8	-	1	3.61	4	-	1.40	[1.33 - 1.47]
	No	8,614	244,810	2.72	665,022	13.0	1,564	22,601	2.67	60,382	25.9	1.00	
	Yes	85	972	2.39	2,327	36.5	9	106	2.53	268	33.6	2.55	[2.08 - 3.12]

OHA: oral hypoglycemic agents, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

4.4.6. 비례위험가정 만족여부 확인 (최초 코호트 구성원: 268,489 명)

콕스비례위험모델을 적용하기 위해서는 비교하고자 하는 군간 비례 위험 가정을 만족해야 한다. 따라서 아스피린 사용군과 비사용군에서 생존함수가 일정한 비율을 유지하는 지 생존함수 그래프를 확인하였다. 확인 결과 추적 기간 동안 아스피린 사용군에서 심혈관계질환 발생 위험이 유의하게 더 높았으며, 비례위험가정을 만족하는 것으로 나타났다(그림 19).

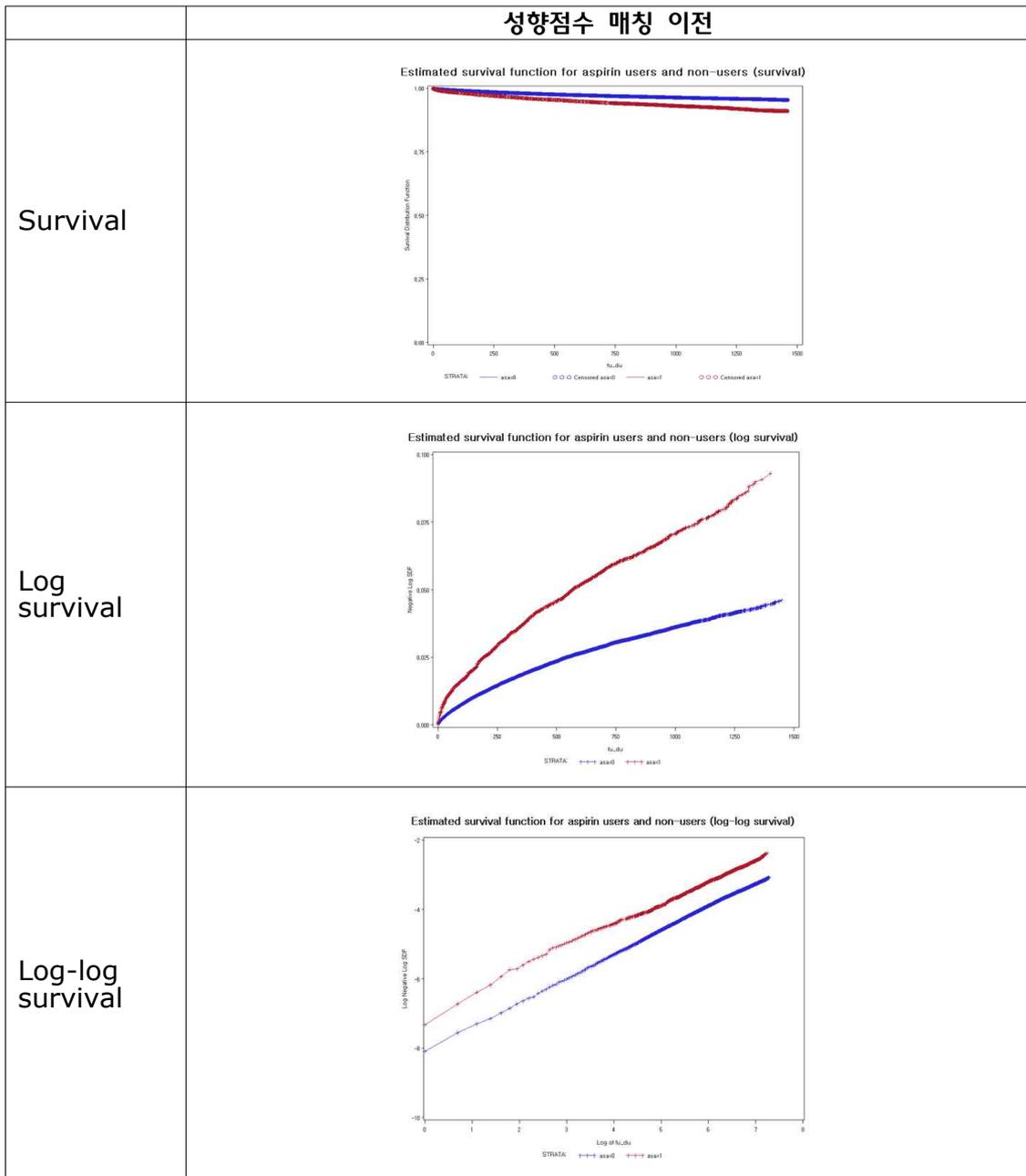


그림 19. 최초 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 사이 심혈관계 질환 발생 비례위험 확인. (0: aspirin non-user, 1: aspirin user)

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

4.5 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계질환 발생 위험 다변량 분석 결과 (최초 코호트: 268,489 명)

4.5.1. 아스피린 사용군과 비사용군 사이의 심혈관계질환 발생 생존함수를 이용하여 추정

추적기간 동안 아스피린 사용군과 비사용군의 심혈관계질환 발생의 생존함수 곡선을 확인하였다. 전체 추적기간은 최대 약 1,400일 (3.84년) 정도이었으며, 아스피린 사용군에서 심혈관계질환 발생이 더 많이 발생한 것으로 나타났다(그림 20).

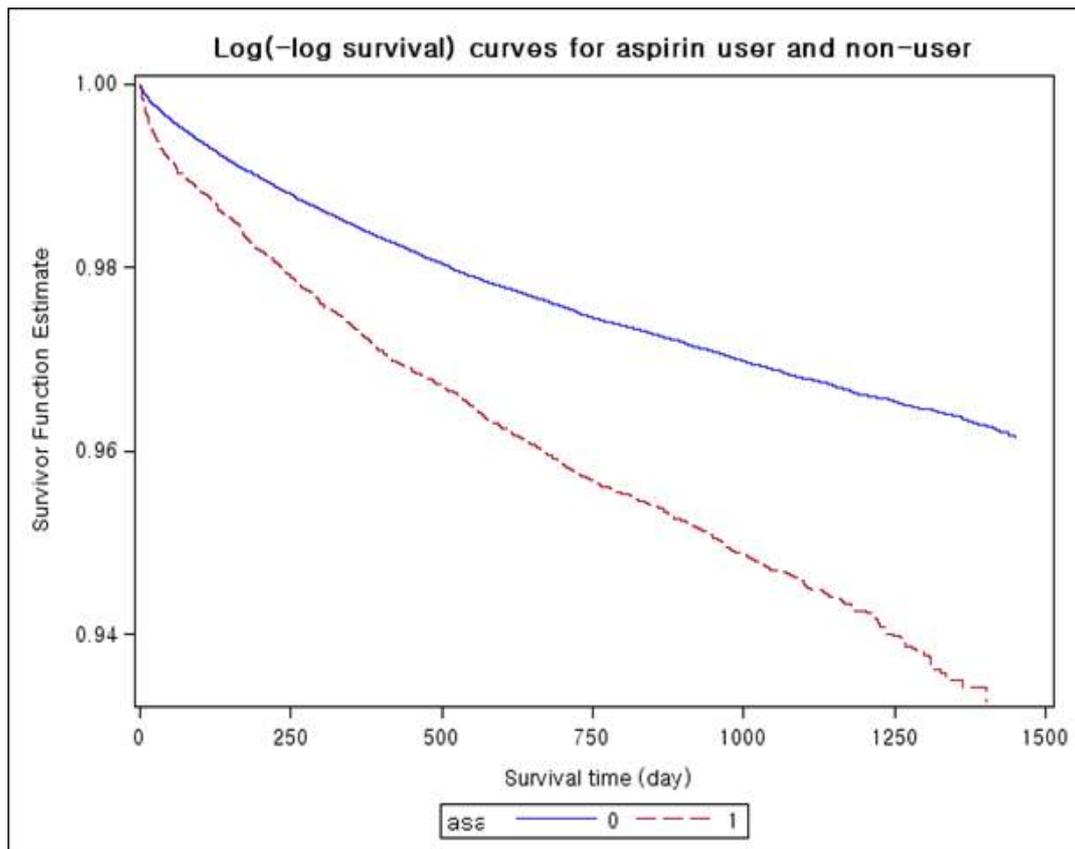


그림 20. 최초 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 위험 산출. (0: aspirin non-user, 1: aspirin user)

4.5.2. 일차결과변수; 모든 심혈관계 질환

관련요인들을 보정하였을 때 당뇨병 발생 환자에서 아스피린이 전체 심혈관계질환 발생에 미치는 영향의 위험비는 1.76(95% CI, 1.67-1.87)으로 나타났다.

당뇨병 환자를 소그룹으로 나누어 심혈관계질환 발생 위험을 보았을 때 남자에서는 위험비가 2.03(95% CI, 1.88-2.19)였고, 여자에서는 위험비가 1.52(95% CI, 1.40-1.65)로 나타나 남자에서 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 연령군을 나누었을 때는 40-64세군에서는 위험비가 2.17(95% CI, 2.00-2.35)였고, 65세 이상 노인환자군에서는 위험비가 1.53(95% CI, 1.42-1.66)으로 노인환자군에서 더 낮게 나타났다. 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.72(95% CI, 1.62-1.84), 이상지질혈증을 동반한 환자에서는 위험비가 1.91(95% CI, 1.69-2.15)였으며, 고혈압을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.97(95% CI, 1.80-2.14), 고혈압을 동반한 환자에서는 위험비가 1.64(95% CI, 1.52-1.76)로 나타났다. 아스피린을 2년 이상 지속적으로 복용하지 않은 군에서는 위험비가 1.81(95% CI, 1.68-1.95)였고, 2년 이상 지속적으로 복용한 군에서는 1.73(95% CI, 1.61-1.87)이었다(표 23).

코호트 대상자 268,489명 가운데 심혈관계질환이 발생한 환자는 10,272명이었다. 결과변수의 거의 대부분은 진단명으로 확인된 심혈관계질환으로, 허혈성뇌졸중이 42.3%였고, 협심증이 35.1%, 심근경색 13.1%, 일과성허혈발작이 9.4%였다. 경피적 관상동맥확장술과 같은 시술을 통해 확인된 심혈관계질환은 0.1%였다(Appendix 22).

표 23. 최초 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 모든 심혈관계질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출

All cardiovascular disease	Aspirin non-user					Aspirin user					aHR*	[lower 95% CI	-	upper 95% CI]
	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)						
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum							
Whole cohort	8,699	245,782	2.72	667,349	13.0	1,573	22,707	2.67	60,651	25.9	1.76	[1.67	-	1.87]
Subgroup																
Male	4,558	142,957	2.71	386,921	11.8	881	12,593	2.66	33,556	26.3	2.03	[1.88	-	2.19]
Female	4,141	102,825	2.73	280,428	14.8	692	10,114	2.68	27,095	25.5	1.52	[1.40	-	1.65]
Age 40 to 64	3,767	175,587	2.77	485,872	7.8	737	15,193	2.72	41,370	17.8	2.17	[2.00	-	2.35]
Elderly (age 65+)	4,932	70,195	2.59	181,477	27.2	836	7,514	2.57	19,280	43.4	1.53	[1.42	-	1.66]
DM without dyslipidemia	7,596	207,557	2.72	565,048	13.4	1,200	16,335	2.67	43,611	27.5	1.72	[1.62	-	1.84]
DM with dyslipidemia	1,103	38,225	2.68	102,301	10.8	373	6,372	2.67	17,039	21.9	1.91	[1.69	-	2.15]
DM without	5,350	174,926	2.74	478,615	11.2	618	10,135	2.69	27,280	22.7	1.97	[1.80	-	2.14]

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

hypertension

DM with hypertension	3,349	70,856	2.66	188,734	17.7	955	12,572	2.65	33,370	28.6	1.64	[1.52 - 1.76]
----------------------	-------	--------	------	---------	------	-----	--------	------	--------	------	------	-----------------

Non-persistent aspirin use (< 2 years)

Non-persistent aspirin use (< 2 years)	8,699	245,782	2.72	667,349	13.0	808	10,390	2.56	26,632	30.3	1.81	[1.68 - 1.95]
--	-------	---------	------	---------	------	-----	--------	------	--------	------	------	-----------------

Persistent

Persistent aspirin use (≥ 2 years)	8,699	245,782	2.72	667,349	13.0	765	12,317	2.76	34,018	22.5	1.73	[1.61 - 1.87]
------------------------------------	-------	---------	------	---------	------	-----	--------	------	--------	------	------	-----------------

DM: diabetes mellitus, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

*Adjusted for gender, age group, type of health insurance, antidiabetic therapy, hypertension (I10-13,I15), dyslipidemia (E78.0), use of clopidogrel, statin, beta blockers, alpha-adrenergic blockers, diuretics_others, diuretics_potassium-sparing, diuretics_loop, diuretics_thiazid, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and vasodilators, dyslipidemia*statin, hypertension*beta blockers, hypertension*alpha-adrenergic blockers, hypertension*diuretics_others, hypertension*diuretics_potassium-sparing, hypertension*diuretics_loop, hypertension*diuretics_thiazid, hypertension*calcium channel blockers, hypertension*angiotensin receptor blockers, hypertension*angiotensin converting enzyme inhibitors, and hypertension*vasodilators, age group*hypertension, age group*dyslipidemia.

4.5.3. 결과변수; 관상동맥 질환

결과변수를 관상동맥질환으로 하여 관련요인들을 보정하였을 때 당뇨병 발생 환자에서 아스피린이 발생에 미치는 영향의 위험비는 2.21(95% CI, 2.05-2.39)였다. 당뇨병 발생 환자를 소그룹으로 나누어 심혈관계질환 발생 위험을 보았을 때 남자에서는 위험비가 2.58(95% CI, 2.32-2.86)였고, 여자에서는 위험비가 1.85(95% CI, 1.64-2.09)로 나타나 남자에서 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 연령군을 나누었을 때는 40-64세군에서는 위험비가 2.75(95% CI, 2.47-3.07)였고, 65세 이상 노인환자군에서는 위험비가 1.82(95% CI, 1.62-2.04)로 노인환자군에서 더 낮게 나타났다. 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 2.13(95% CI, 1.95-2.33), 이상지질혈증을 동반한 환자에서는 위험비가 2.47(95% CI, 2.10-2.90)이었으며, 고혈압을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 2.13(95% CI, 1.89-2.40), 고혈압을 동반한 환자에서는 위험비가 2.28(95% CI, 2.05-2.53)로 나타났다. 아스피린을 2년 이상 지속적으로 복용하지 않은 군에서는 위험비가 1.94(95% CI, 1.73-2.17)였고, 2년 이상 지속적으로 복용한 군에서는 2.52(95% CI, 2.29-2.78)였다(표 24).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

표 24. 최초 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 관상동맥 관련 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출

Coronary artery related disease	Aspirin non-user					Aspirin user					aHR*	lower [95% CI	upper - 95% CI]
	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)			
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum				
Whole cohort	3,913	245,782	2.72	667,349	5.9	842	22,707	2.67	60,651	13.9	2.21	[2.05	- 2.39]
Subgroup													
Male	2,149	142,957	2.71	386,921	5.6	492	12,593	2.66	33,556	14.7	2.58	[2.32	- 2.86]
Female	1,764	102,825	2.73	280,428	6.3	350	10,114	2.68	27,095	12.9	1.85	[1.64	- 2.09]
Age 40 to 64	1,957	175,587	2.77	485,872	4.0	459	15,193	2.72	41,370	11.1	2.75	[2.47	- 3.07]
Elderly (age 65+)	1,956	70,195	2.59	181,477	10.8	383	7,514	2.57	19,280	19.9	1.82	[1.62	- 2.04]
DM without dyslipidemia	3,408	207,557	2.72	565,048	6.0	619	16,335	2.67	43,611	14.2	2.13	[1.95	- 2.33]
DM with dyslipidemia	505	38,225	2.68	102,301	4.9	223	6,372	2.67	17,039	13.1	2.47	[2.10	- 2.90]
DM without hypertension	2,598	174,926	2.74	478,615	5.4	321	10,135	2.69	27,280	11.8	2.13	[1.89	- 2.40]
DM with hypertension	1,315	70,856	2.66	188,734	7.0	521	12,572	2.65	33,370	15.6	2.28	[2.05	- 2.53]

Non-persistent aspirin use (< 2 years)	3,913	245,782	2.72	667,349	5.9	358	10,390	2.56	26,632	13.4	1.94	[1.73 - 2.17]
Persistent aspirin use (≥ 2 years)	3,913	245,782	2.72	667,349	5.9	484	12,317	2.76	34,018	14.2	2.52	[2.29 - 2.78]

DM: diabetes mellitus, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

*Adjusted for gender, age group, type of health insurance, antidiabetic therapy, hypertension (I10-I13,I15), dyslipidemia (E78.0), use of clopidogrel, statin, beta blockers, alpha-adrenergic blockers, diuretics_others, diuretics_potassium-sparing, diuretics_loop, diuretics_thiazid, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and vasodilators, dyslipidemia*statin, hypertension*beta blockers, hypertension*alpha-adrenergic blockers, hypertension*diuretics_others, hypertension*diuretics_potassium-sparing, hypertension*diuretics_loop, hypertension*diuretics_thiazid, hypertension*calcium channel blockers, hypertension*angiotensin receptor blockers, hypertension*angiotensin converting enzyme inhibitors, and hypertension*vasodilators, age group*hypertension, age group*dyslipidemia.

**Coronary artery related disease included angina, myocardial infarction, PTCA and CABG.

4.5.4. 결과변수; 허혈성 뇌졸중

결과변수를 허혈성뇌졸중으로 하여 관련요인들을 보정하였을 때 당뇨병 발생 환자에서 아스피린이 발생에 미치는 영향의 위험비는 1.43(95% CI, 1.32-1.55)이었다. 당뇨병 발생 환자를 소그룹으로 나누어 심혈관계질환 발생 위험을 보았을 때 남자에서는 위험비가 1.59(95% CI, 1.42-1.77)였고, 여자에서는 위험비가 1.29(95% CI, 1.15-1.45)로 나타나 남자에서 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 연령군을 나누었을 때는 40-64세군에서는 위험비가 1.60(95% CI, 1.40-1.82)이었고, 65세 이상 노인환자군에서는 위험비가 1.36(95% CI, 1.22-1.50)으로 노인환자군에서 더 낮게 나타났다. 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.43(95% CI, 1.30-1.56), 이상지질혈증을 동반한 환자에서는 위험비가 1.43(95% CI, 1.19-1.72)이었으며, 고혈압을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.82(95% CI, 1.61-2.06), 고혈압을 동반한 환자에서는 위험비가 1.22(95% CI, 1.10-1.36)로 나타났다. 아스피린을 2년 이상 지속적으로 복용하지 않은 군에서는 위험비가 1.72(95% CI, 1.56-1.90)였고, 지속적으로 복용한 군에서는 1.13(95% CI, 1.10-1.27)으로 나타났다(표 25).

표 25. 최초 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 허혈성 뇌졸중 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출

Ischemic stroke	Aspirin non-user					Aspirin user					aHR*	[lower 95% CI - upper 95% CI]
	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)		
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum			
Whole cohort	4,786	245,782	2.72	667,349	7.2	731	2,277	2.67	60,651	12.1	1.43	[1.32 - 1.55]
Subgroup												
Male	2,409	142,957	2.71	386,921	6.2	389	12,593	2.66	33,556	11.6	1.59	[1.42 - 1.77]
Female	2,377	102,825	2.73	280,428	8.5	342	10,114	2.68	27,095	12.6	1.29	[1.15 - 1.45]
Age 40 to 64	1,810	175,587	2.77	485,872	3.7	278	15,193	2.72	41,370	6.7	1.60	[1.40 - 1.82]
Elderly (age 65+)	2,976	70,195	2.59	181,477	16.4	453	7,514	2.57	19,280	23.5	1.36	[1.22 - 1.50]
DM without dyslipidemia	4,188	207,557	2.72	565,048	7.4	581	16,335	2.67	43,611	13.3	1.43	[1.30 - 1.56]
DM with dyslipidemia	598	38,225	2.68	102,301	5.8	150	6,372	2.67	17,039	8.8	1.43	[1.19 - 1.72]
DM without hypertension	2,752	174,926	2.74	478,615	5.7	297	10,135	2.69	27,280	10.9	1.82	[1.61 - 2.06]
DM with hypertension	2,034	708,556	2.66	188,734	10.8	434	12,572	2.65	33,370	13.0	1.22	[1.10 - 1.36]
Non-persistent	4,786	275,782	2.72	667,349	7.2	450	10,390	2.56	26,632	16.9	1.72	[1.56 - 1.90]

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

aspirin use

(< 2 years)

Persistent

aspirin use	4,786	245,782	2.72	667,349	7.2	281	12,317	2.76	34,018	8.3	1.13	[1.10 - 1.27]
-------------	-------	---------	------	---------	-----	-----	--------	------	--------	-----	------	-----------------

(>= 2 years)

DM: diabetes mellitus, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

*Adjusted for gender, age group, type of health insurance, antidiabetic therapy, hypertension (I10–I13,I15), dyslipidemia (E78.0), use of clopidogrel, statin, beta blockers, alpha-adrenergic blockers, diuretics_others, diuretics_potassium-sparing, diuretics_loop, diuretics_thiazid, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and vasodilators, dyslipidemia*statin, hypertension*beta blockers, hypertension*alpha-adrenergic blockers, hypertension*diuretics_others, hypertension*diuretics_potassium-sparing, hypertension*diuretics_loop, hypertension*diuretics_thiazid, hypertension*calcium channel blockers, hypertension*angiotensin receptor blockers, hypertension*angiotensin converting enzyme inhibitors, and hypertension*vasodilators, age group*hypertension, age group*dyslipidemia.

4.5.5. 결과변수; 심혈관계 혈전성 질환

결과변수를 심혈관계 혈전성 질환인 심근경색, 허혈성뇌졸중, 일과성허혈발작으로 주진단 또는 부진단을 받은 경우로 한정하여 관련요인들을 보정하였을 때 당뇨병 발생 환자에서 아스피린이 발생에 미치는 영향의 위험비는 1.49(95% CI, 1.39-1.60)이었다. 당뇨병 발생 환자를 소그룹으로 나누어 심혈관계 혈전성 질환 발생 위험을 보았을 때 남자에서는 위험비가 1.67(95% CI, 1.51-1.84)였고, 여자에서는 위험비가 1.34(95% CI, 1.21-1.49)로 나타나 남자에서 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 연령군을 나누었을 때는 40-64세군에서는 위험비가 1.69(95% CI, 1.51-1.89)였고, 65세 이상 노인환자군에서는 위험비가 1.40(95% CI, 1.28-1.54)으로 아스피린이 심혈관계 혈전성 질환 발생에 미치는 영향은 노인환자군에서 더 낮게 나타났다. 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.48(95% CI, 1.37-1.61), 이상지질혈증을 동반한 환자에서는 위험비가 1.51(95% CI, 1.29-1.77)이었으며, 고혈압을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.81(95% CI, 1.63-2.02), 고혈압을 동반한 환자에서는 위험비가 1.31(95% CI, 1.19-1.43)로 나타났다. 아스피린을 2년 이상 지속적으로 복용하지 않은 군에서는 위험비가 1.74(95% CI, 1.59-1.91)였고, 지속적으로 복용한 군에서는 1.24(95% CI, 1.11-1.38)로 나타났다(표 26).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

표 26. 최초 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 혈전성 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출

Cardiovascular thrombotic event	Aspirin non-user					Aspirin user					HR	lower 95% CI	upper 95% CI
	Event	Total	Mean	Sum	crude incidence rate (1,000 person-year)	Event	Total	Mean	Sum	crude incidence rate (1,000 person-year)			
Whole cohort	6,013	245,782	2.72	667,349	9.0	932	22,707	2.67	60,651	15.4	1.49	[1.39 - 1.60]	
Subgroup													
Male	3,081	142,957	2.71	386,921	8.0	501	12,593	2.66	33,556	14.9	1.67	[1.51 - 1.84]	
Female	2,932	102,825	2.73	280,428	10.5	431	10,114	2.68	27,095	15.9	1.34	[1.21 - 1.49]	
Age 40-64	2,383	175,587	2.77	485,872	4.9	371	15,193	2.72	41,370	9.0	1.69	[1.51 - 1.89]	
Elderly (age 65+)	3,630	70,195	2.59	181,477	20.0	561	7,514	2.57	19,280	29.1	1.40	[1.28 - 1.54]	
DM without dyslipidemia	5,265	207,557	2.72	565,048	9.3	735	16,335	2.67	43,611	16.9	1.48	[1.37 - 1.61]	
DM with dyslipidemia	748	38,225	2.68	102,301	7.3	197	6,372	2.67	17,039	11.6	1.51	[1.29 - 1.77]	
DM without hypertension	3,605	174,926	2.74	478,615	7.5	382	10,135	2.69	27,280	14.0	1.81	[1.63 - 2.02]	
DM with hypertension	2,408	70,856	2.66	188,734	12.8	550	12,572	2.65	33,370	16.5	1.31	[1.19 - 1.43]	
Non-persistent aspirin user (< 2 years)	6,013	245,782	2.72	667,349	9.0	554	10,390	2.56	26,632	20.8	1.74	[1.59 - 1.91]	
Persistent aspirin user *(≥ 2 years)	6,013	245,782	2.72	667,349	9.0	378	12,317	2.76	34,018	11.1	1.24	[1.11 - 1.38]	

DM: diabetes mellitus, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

*Adjusted for gender, age group, type of health insurance, antidiabetic therapy, hypertension (I10-I13,I15), dyslipidemia (E78.0), use of clopidogrel, statin, beta blockers, alpha-adrenergic blockers, diuretics_others, diuretics_potassium-sparing, diuretics_loop, diuretics_thiazid, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and vasodilators, dyslipidemia*statin, hypertension*beta blockers, hypertension*alpha-adrenergic blockers, hypertension*diuretics_others, hypertension*diuretics_potassium-sparing, hypertension*diuretics_loop, hypertension*diuretics_thiazid, hypertension*calcium channel blockers, hypertension*angiotensin receptor blockers, hypertension*angiotensin converting enzyme inhibitors, and hypertension*vasodilators, age group*hypertension, age group*dyslipidemia.

4.6 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계질환 발생 예방 효과를 확인하기 위한 성향점수로 짝지은 코호트 구축

4.6.1. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 기초특성 분포 (짝지어진 코호트: 42,530명)

최초 코호트에서 성향점수를 산출하여 1:1 짝짓기를 수행한 코호트를 구축하였고 여기 포함된 당뇨병 환자는 아스피린 처방군 21,265명, 아스피린 비처방군 21,265명이었다.

이들을 대상으로 아스피린 처방여부에 따른 기초특성의 분포를 확인하였다. 아스피린 비처방군 21,265명 중에서 남자는 58.5%, 여자는 41.5%였다. 40세 이상 65세 미만인 환자가 68.4%였고, 65세 이상 75세 미만이 환자가 23.7%, 75세 이상인 환자가 7.9%에 해당하였다. 보험종별로는 건강보험가입자가 90.3%, 의료보호대상자가 6.6%였으며 1년 이내 변경된 환자가 3.1%였다. 당뇨병 치료요법의 경우 경구용 혈당강하제만 복용한 경우가 88.0%였고, 경구용 혈당강하제와 인슐린을 함께 복용한 환자는 12.0%였다. 54.7%의 환자에서 고혈압을 동반하고 있었고, 28.2%의 환자가 이상지질혈증을 동반하고 있었으며 찰스동반질환지표는 평균 $1.38(\pm 1.28)$ 이었다. 병용약물 처방의 경우 클로피도그렐 0.4%, 스타틴 26.1%, 베타차단제 18.7%, 티아지계 이뇨제 25.3%, 칼슘채널차단제 36.4%, 안지오텐신수용체차단제 25.4% 등으로 나타났다.

아스피린 처방군 21,265명 중에서 남자는 55.8%, 여자는 44.2%였다. 40세 이상 65세 미만인 환자가 68.3%였고, 65세 이상 75세 미만이 환자가 22.8%, 75세 이상인 환자가 8.8%에 해당하였다. 보험종별로는 건강보험가입자가 91.7%, 의료보호대상자가 6.2%였으며 1년 이내 변경된 환자가 2.0%였다. 당뇨병 치료요법의 경우 경구용 혈당강하제만 복용한 경우가 87.9%였고, 경구용 혈당강하제와 인슐린을 함께 복용한 환자는 12.1%였다. 53.4%의 환자에서 고혈압을 동반하고 있었고, 27.7%의 환자가 이상지질혈증을 동반하고 있었으며 찰스동반질환지표는 평균 $1.43(\pm 1.05)$ 이었다. 병용

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

약물 처방의 경우 클로피도그렐 0.9%, 스타틴 26.9%, 베타차단제 17.6%, 티아지계 이뇨제 27.8%, 칼슘채널차단제 39.6%, 안지오텐신수용체차단제 27.0% 등으로 나타났다.

최초 코호트에서는 칼륨보존 이뇨제, 중추신경계 작용 약물 외 모든 변수가 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으나, 성향점수로 짝지은 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 당뇨병 치료요법, 고혈압, 이상지질혈증 등 심혈관계질환의 위험요인인 동반질환, 스타틴, 베타차단제 등 약물 사용이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않도록 짝짓기 되었음을 확인하였다(표 27).

표 27. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트 구성원의 기초 특성

Characteristics	Aspirin non-user		Aspirin user		p-value	
	N	%	N	%		
Gender	Male	12,450	58.5	11,873	55.8	<.001
	Female	8,815	41.5	9,392	44.2	
Age group at index date	40-65	14,555	68.4	14,527	68.3	<.001
	65-75	5,033	23.7	4,857	22.8	
	75+	1,677	7.9	1,881	8.8	
Type of health insurance	Health insurance	19,208	90.3	19,505	91.7	<.001
	Medicaid	1,394	6.6	1,326	6.2	
	Switching	663	3.1	434	2.0	
Antidiabetic therapy	OHA	18,713	88.0	18,682	87.9	0.65
	OHA and insulin	2,552	12.0	2,583	12.1	
Hypertension (I10-13, I15)	No	9,631	45.3	9,905	46.6	0.01
	Yes	11,634	54.7	11,360	53.4	
Dyslipidemia (E78.0)	No	15,264	71.8	15,383	72.3	0.20
	Yes	6,001	28.2	5,882	27.7	
Charlson comorbidity index (a prior 1 year) (Mean±SD)		(1.38±1.28)		(1.43±1.05)		
Clopidogrel	No	21,173	99.6	21,070	99.1	<.001
	Yes	92	0.4	195	0.9	
Statin	No	15,716	73.9	15,546	73.1	0.06
	Yes	5,549	26.1	5,719	26.9	
Beta blockers	No	17,298	81.3	17,515	82.4	0.01
	Yes	3,967	18.7	3,750	17.6	
Alpha-adrenergic	No	20,507	96.4	20,772	97.7	<.001

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

blockers	Yes	758	3.6	493	2.3	
	No	20,666	97.2	20,840	98.0	<.001
Diuretics_others	Yes	599	2.8	425	2.0	
	No	20,243	95.2	20,670	97.2	<.001
Diuretics_potassium-sparing	Yes	1,022	4.8	595	2.8	
	No	19,763	92.9	20,149	94.8	<.001
Diuretics_loop	Yes	1,502	7.1	1,116	5.2	
	No	15,893	74.7	15,363	72.2	<.001
Diuretics_thiazide	Yes	5,372	25.3	5,902	27.8	
	No	13,517	63.6	12,841	60.4	<.001
Calcium channel blockers	Yes	7,748	36.4	8,424	39.6	
	No	15,872	74.6	15,529	73.0	<.001
Angiotensin receptor blockers	Yes	5,393	25.4	5,736	27.0	
	No	18,256	85.8	18,397	86.5	0.05
Angiotensin converting enzyme inhibitors	Yes	3,009	14.2	2,868	13.5	
	No	21,263	100.0	21,264	100.0	0.56
Centrally acting agents	Yes	2	0.0	1	0.0	
	No	21,107	99.3	21,179	99.6	<.001
Vasodilator	Yes	158	0.7	86	0.4	
Total		21,265	100.0	21,265	100.0	

OHA: oral hypoglycemic agents

4.6.2. 성향점수의 분포 (짜지어진 코호트: 42,530명)

성향점수를 이용하여 아스피린 사용군과 비사용군을 짝지은 이후 히스토그램을 통하여 두 군의 성향점수 분포를 확인한 결과, 두 군에서 거의 동일하게 나타나, 아스피린 처방 확률을 고려하여 비교성이 확보된 짜지어진 코호트가 구축되었음을 확인하였다(그림 21).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

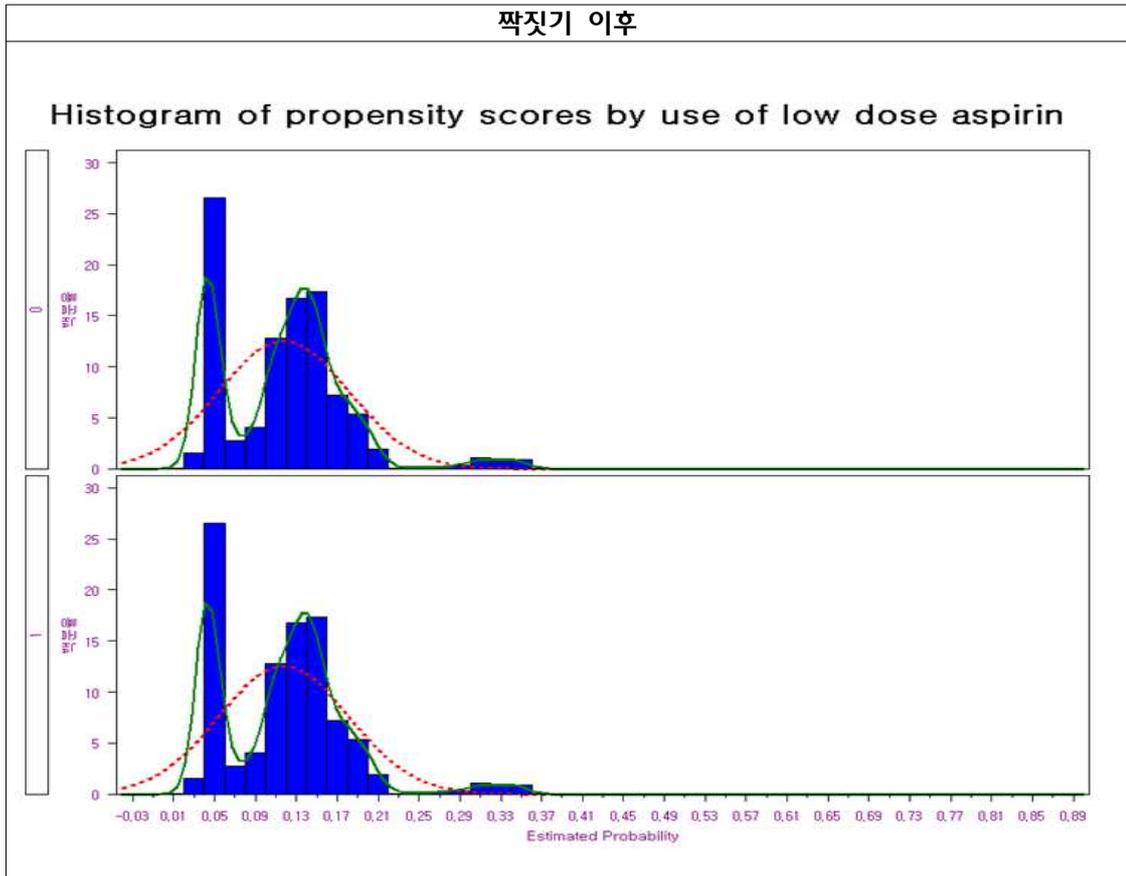


그림 21. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짜지어진 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 성향점수 분포.
(0: aspirin non-user, 1: aspirin user)

4.6.3. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계질환 발생 위험 단변량 분석결과 (짜지어진 코호트: 42,530명)

성향점수로 짜지어진 코호트에서 심혈관계질환 발생에 영향을 미치는 요인들에 대한 단변량분석을 시행하였다. 다른 요인을 고려하지 않았을 때 아스피린의 사용이 심혈관계질환 발생에 미치는 영향에 대한 위험비는 1.42(95% CI, 1.31-1.55)였고, 남성에 비해 여성에서 위험비 1.07(95% CI, 0.98-1.16)로 유의한 차이를 보이지 않았다. 40-64세 연령군과 비교하였을 때 65-74세 연령군의 위험비는 2.17(95% CI, 1.98-2.38), 75세 이상 연령군의 위험비는 3.78(95% CI, 3.39-4.22)로 연령이 높을 수록 위험비가 커졌다. 보험종별로는 건강보험가입자와 비교해 의료보호대상자에서는 위험비가 2.25(95% CI, 1.98-2.54), 중간에 바뀐 군에서는 1.73(95% CI, 1.40-2.14)으로 나타났다. 경구용 혈당강하제만 처방받은 군에 비해 인슐린과 경구용 혈당강하제를 함께 처방받은 군의 위험비는 1.60(95% CI, 1.43-1.78)이었다. 고혈압은 심혈관계질환을 1.20(95% CI, 1.10-1.30)배 높이는 것으로 나타났으며, 이상지질혈증은 0.72(95% CI, 0.65-0.79)배 낮추는 것으로 나타났다. 클로피도그렐은 사용하지 않은 군과 비교해 사용한 군의 위험비가 5.11(95% CI, 4.01-6.52), 스타틴의 위험비 0.82(95% CI, 0.74-0.90), 베타차단제의 위험비 1.52(95% CI, 1.38-1.67), 알파차단제의 위험비 1.69(95% CI, 1.40-2.05), 칼륨보존성이뇨제의 위험비 2.43(95% CI, 2.09-2.82), 루프이뇨제의 위험비 2.38(95% CI, 2.10-2.69), 티아젯계 이뇨제의 위험비 1.15(95% CI, 1.06-1.23), 기타 이뇨제의 위험비 1.28(95% CI, 1.01-1.62), 칼슘채널차단제의 위험비 1.37(95% CI, 1.27-1.49), 안지오텐신수용체차단제의 위험비 1.09(95% CI, 1.00-1.19), 안지오텐신전환효소억제제의 위험비 1.09(95% CI, 0.97-1.22), 혈관확장제가 위험비 1.95(95% CI, 1.30-2.94)인 것으로 나타났다(표 28).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

표 28. 저용량 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 모든 심혈관계 질환 발생률 및 발생 위험도 산출

		Aspirin non-user				Aspirin user				aHR *	lower [95% CI	upper - 95% CI]
		N		Follow-up duration (years)	crude incidence rate (/1,000 person- year)	N		Follow-up duration (years)	crude incidence rate (/1,000 person- year)			
		Event	Total			Event	Total					
Aspirin	non-user	957	2.68	57,037	16.8					1.00		
	user					1,367	2.69	57,136	23.9	1.42	[1.31	-- 1.55]
Gender	Male	536	2.66	33,173	16.2	752	2.68	31,869	23.6	1.00		
	Female	421	2.71	23,864	17.6	615	2.69	25,267	24.3	1.07	[0.98	-- 1.16]
Age group	40-65	430	2.74	39,898	10.8	663	2.73	39,708	16.7	1.00		
	65-75	324	2.65	13,331	24.3	459	2.64	12,799	35.9	2.17	[1.98	-- 2.38]
	75+	203	2.27	3,808	53.3	245	2.46	4,629	52.9	3.78	[3.39	-- 4.22]
Type of health insurance	Health insurance	794	2.71	51,958	15.3	1,153	2.70	52,701	21.9	1.00		
	Medicaid	121	2.46	3,436	35.2	166	2.51	3,323	49.9	2.25	[1.98	-- 2.54]
	Switching	42	2.48	1,642	25.6	48	2.56	1,112	43.2	1.73	[1.40	-- 2.14]
Antidiabetic therapy	OHA	821	2.71	50,728	16.2	1,106	2.71	50,728	21.8	1.00		
	OHA and insulin	136	2.47	6,309	21.6	261	2.55	6,591	39.6	1.60	[1.43	- 1.78]

		Aspirin non-user					Aspirin user					aHR *	[95% CI	- 95% CI]
		N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person- year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person- year)			
		Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum				
All cardiovascular disease	No	381		2.71	26,144	14.6	589		2.70	26,707	22.1	1.00		
	Yes	576		2.66	30,893	18.6	778		2.68	30,429	25.6	1.20	[1.10	- 1.30]
Hypertension (I10-13, I15)	No	766		2.68	40,863	18.7	1,048		2.69	41,323	25.4	1.00		
	Yes	191		2.70	16,174	11.8	319		2.69	15,813	20.2	0.72	[0.65	- 0.79]
Dyslipidemia (E78.0)	No	944		2.68	56,811	16.6	1,313		2.69	56,724	23.1	1.00		
	Yes	13		2.45	226	57.6	54		2.12	413	130.9	5.11	[4.01	- 6.52]
Clopidogrel	No	779		2.68	42,095	18.5	1,013		2.69	41,759	24.3	1.00		
	Yes	178		2.69	14,942	11.9	354		2.69	15,377	23.0	0.82	[0.74	- 0.90]
Statin	No	724		2.69	46,486	15.6	1,022		2.70	47,263	21.6	1.00		
	Yes	233		2.66	10,551	22.1	345		2.63	9,874	34.9	1.52	[1.38	- 1.67]
Beta blockers	No	904		2.69	55,090	16.4	1,311		2.69	55,881	23.5	1.00		
	Yes	53		2.57	1,947	27.2	56		2.55	1,256	44.6	1.69	[1.40	- 2.05]
Alpha-adrenergic blockers	No	933		2.68	55,446	16.8	1,321		2.69	56,026	23.6	1.00		
	Yes	24		2.66	1,591	15.1	46		2.61	1,110	41.4	1.28	[1.01	- 1.62]
Diuretics_others	No	868		2.70	54,607	15.9	1,271		2.69	55,704	22.8	1.00		
	Yes	89		2.38	2,430	36.6	96		2.41	1,432	67.0	2.43	[2.09	- 2.82]
Diuretics_potassium-sparing	No	841		2.71	53,614	15.7	1,202		2.70	54,455	22.1	1.00		
	Yes	116		2.28	3,422	33.9	165		2.40	2,682	61.5	2.38	[2.10	- 2.69]
Diuretics_loop	No	687		2.68	42,670	16.1	956		2.69	41,399	23.1	1.00		
	Yes													
Diuretics_thiazid	No													
	Yes													

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

		Aspirin non-user					Aspirin user					aHR *	[95% CI	- 95% CI]
		N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person- year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person- year)			
		Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum				
e	Yes	270		2.67	14,367	18.8	411		2.67	15,738	26.1	1.15	[1.06	- 1.23]
Calcium channel blockers	No	557		2.70	36,548	15.2	713		2.71	34,739	20.5	1.00		
	Yes	400		2.64	20,489	19.5	654		2.66	22,397	29.2	1.37	[1.27	- 1.49]
Angiotensin receptor blockers	No	694		2.69	42,730	16.2	986		2.70	41,855	23.6	1.00		
	Yes	263		2.65	14,317	18.4	381		2.66	15,282	24.9	1.09	[1.00	- 1.19]
Angiotensin converting enzyme inhibitors	No	818		2.68	48,959	16.7	1,160		2.69	49,401	23.5	1.00		
	Yes	139		2.68	8,078	17.2	207		2.70	7,735	26.8	1.09	[0.97	- 1.22]
Centrally acting agents	No	957		2.68	57,031	16.8	1,367		2.69	57,133	23.9	1.00		
	Yes	0		2.79	6	-	-		3.61	4	0.0			
Vasodilator	No	941		2.69	56,676	16.6	1,360		2.69	56,925	23.9	1.00		
	Yes	16		2.28	361	44.3	7		2.45	211	33.2	1.95	[1.30	- 2.94]

OHA: oral hypoglycemic agents, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

4.6.4. 비례위험가정 만족여부 확인 (짜지어진 코호트: 42,530명)

콕스비례위험모델을 적용하기 위해서는 비교하고자 하는 군간 비례 위험 가정을 만족해야 한다. 따라서 아스피린 사용군과 비사용군에서 생존함수가 일정한 비율을 유지하는 지 생존함수 그래프를 확인하였다. 확인 결과 추적 기간 동안 아스피린 사용군에서 심혈관계질환 발생 위험이 더 높았으며, 성향점수를 이용하여 짜지어진 코호트에서도 아스피린 사용군과 비사용군 사이 비례위험가정을 만족하는 것으로 나타났다(그림 22).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

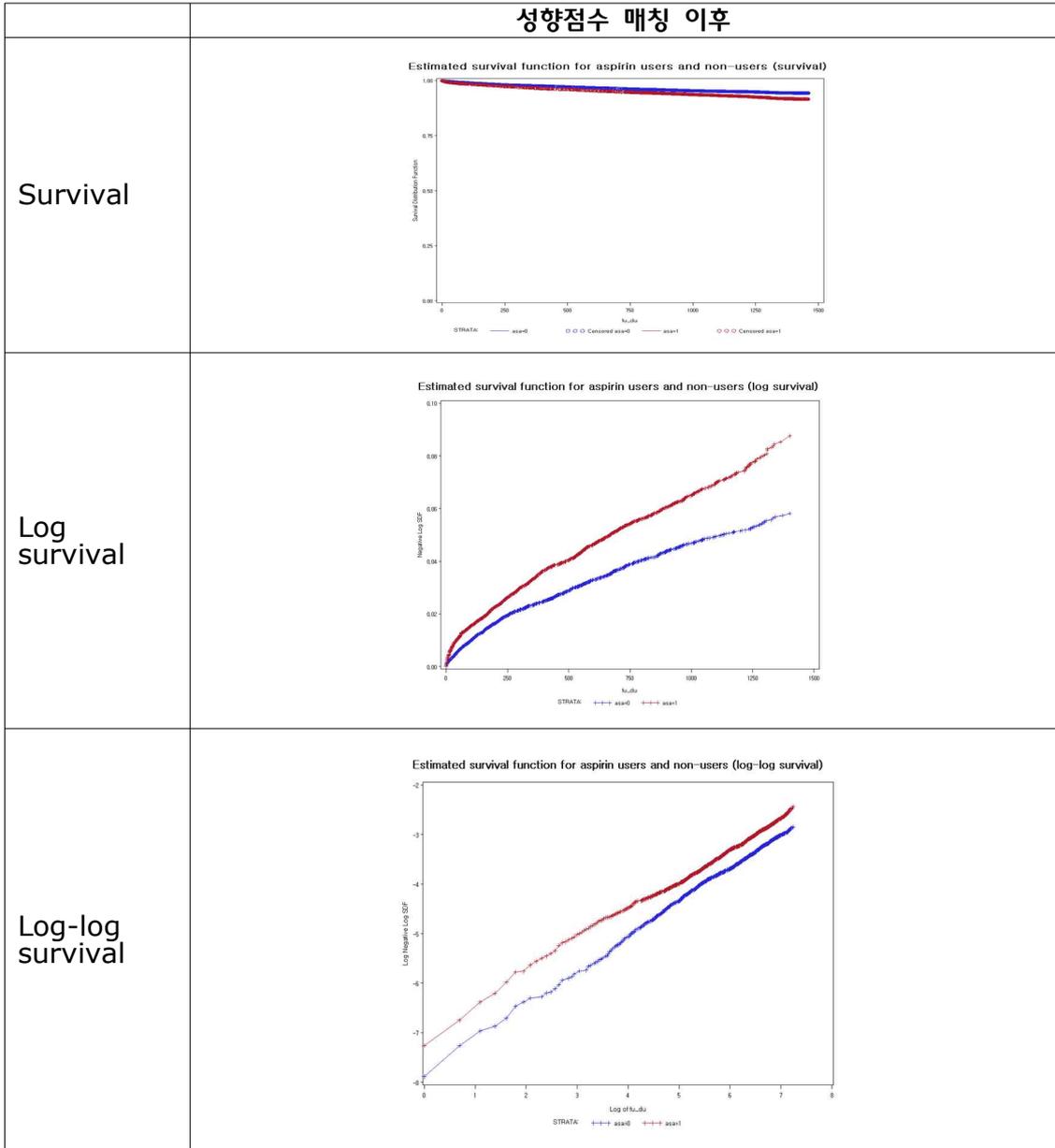


그림 22. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 사이 심혈관계 질환 발생 비례위험 확인.
(0: aspirin non-user, 1: aspirin user)

4.7 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계질환 발생 위험 다변량 분석 결과

4.7.1. 아스피린 사용군과 비사용군 사이의 심혈관계질환 발생 생존함수를 이용하여 추정 (짜지어진 코호트: 42,530명)

추적관찰기간 동안 아스피린 사용군과 비사용군의 심혈관계질환 발생의 생존함수 곡선을 확인하였다. 전체 추적기간은 최대 약 1,400일 (3.84년) 정도이었으며, 아스피린 사용군에서 심혈관계질환 발생이 더 많이 발생한 것으로 나타났다(그림 23).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

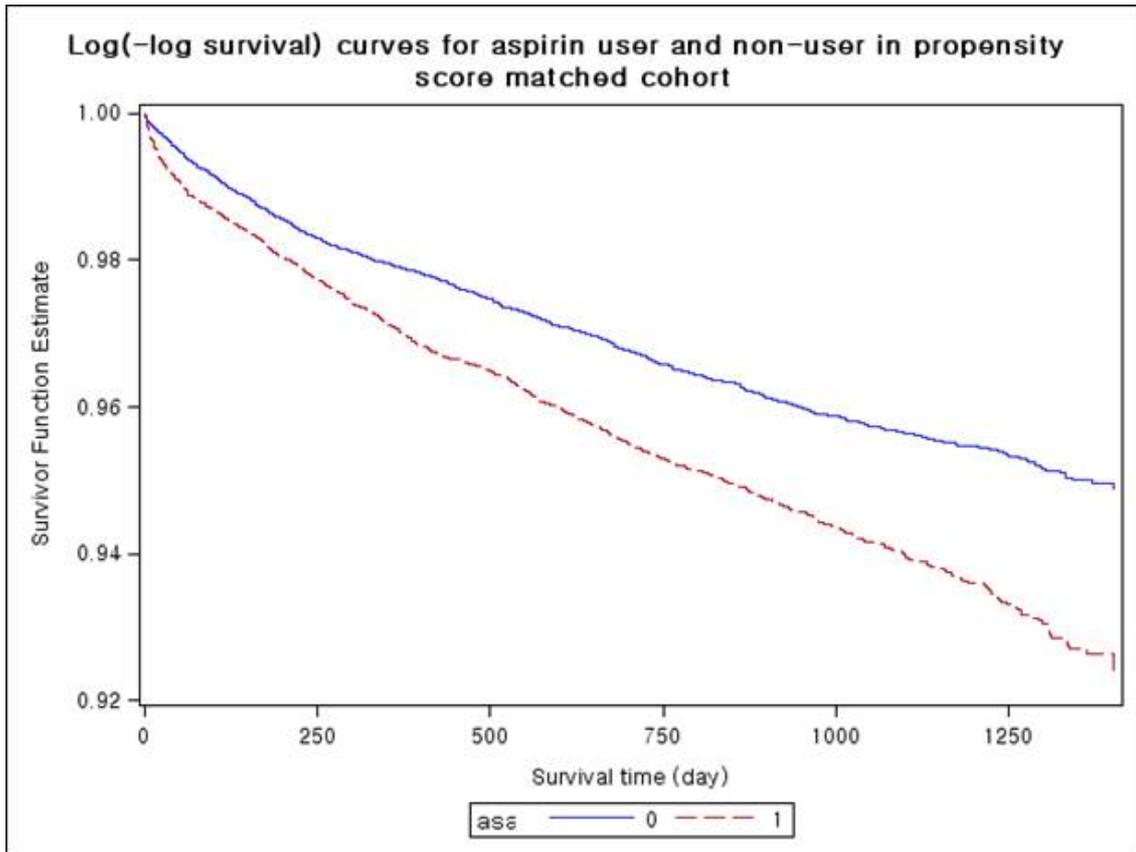


그림 23. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 위험 산출.

(0: aspirin non-user, 1: aspirin user)

4.7.2. 일차결과변수; 모든 심혈관계질환 발생 (짜지어진 코호트: 42,530명)

성향점수로 짝지은 코호트에서 일차결과변수를 전체 심혈관계질환 발생으로 하여 관련요인들을 보정하였을 때 당뇨병 발생 환자에서 아스피린이 발생에 미치는 영향의 위험비는 1.40(95% CI, 1.29-1.52)이었다. 당뇨병 환자를 소그룹으로 나누어 심혈관계질환 발생 위험을 보았을 때 남자에서는 위험비가 1.47(95% CI, 1.31-1.64)이었고, 여자에서는 위험비가 1.33(95% CI, 1.17-1.50)으로 나타나 남성에서 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 연령군을 나누었을 때는 40-64세군에서는 위험비가 1.55(95% CI, 1.37-1.75)였고, 65세 이상 노인 환자군에서는 위험비가 1.28(95% CI, 1.14-1.44)로 나타났다. 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.31(95% CI, 1.19-1.44), 이상지질혈증을 동반한 환자에서는 위험비가 1.77(95% CI, 1.48-2.12)이었으며, 고혈압을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.41(95% CI, 1.23-1.60), 고혈압을 동반한 환자에서는 위험비가 1.39(95% CI, 1.25-1.56)로 나타났다. 아스피린을 2년 이상 지속적으로 복용하지 않은 군에서는 위험비가 1.46(95% CI, 1.32-1.62)이었고, 지속적으로 복용한 군에서는 1.35(95% CI, 1.22-1.49)로 나타났다(표 29).

짜지어진 코호트 대상자 42,530명 가운데 심혈관계질환이 발생한 환자는 2,324명이었다. 결과변수의 거의 대부분은 진단명으로 확인된 심혈관계질환으로, 허혈성뇌졸중이 41.8%였고, 협심증이 37.1%, 심근경색 11.6%, 일과성허혈발작이 9.3%였다. 경피적 관상동맥확장술과 같은 시술을 통해 확인된 심혈관계질환은 0.3%였다(Appendix 22).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

표 29. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 모든 심혈관계질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출

	Aspirin non-user					Aspirin user					aHR*	lower 95% CI	-	upper 95% CI]	
	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person- year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person- year)						
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum							
All cardiovascular outcomes	957	21,265	2.68	57,037	16.8	1,367	21,265	2.69	57,136	23.9	1.40	[1.29	-	1.52]
Subgroup																
Male	536	12,450	2.66	33,173	16.2	752	11,873	2.68	31,869	23.6	1.47	[1.31	-	1.64]
Female	421	8,815	2.71	23,864	17.6	615	9,392	2.69	25,267	24.3	1.33	[1.17	-	1.50]
Age 40 to 64	430	14,555	2.74	39,898	10.8	663	14,527	2.73	39,708	16.7	1.55	[1.37	-	1.75]
Elderly (age 65+)	527	6,710	2.55	17,139	30.7	704	6,738	2.59	17,428	40.4	1.28	[1.14	-	1.44]
DM without dyslipidemia	766	15,264	2.68	40,863	18.7	1,048	15,383	2.69	41,323	25.4	1.31	[1.19	-	1.44]
DM with dyslipidemia	191	6,001	2.70	16,174	11.8	319	5,882	2.69	15,813	20.2	1.77	[1.48	-	2.12]
DM without	381	9,631	2.71	26,144	14.6	589	9,905	2.70	26,707	22.1	1.41	[1.23	-	1.60]

	Aspirin non-user					Aspirin user					aHR*	[lower 95% CI	-	upper 95% CI]
	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person- year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person- year)						
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum							
All cardiovascular outcomes																
hypertension DM with hypertension	576	11,634	2.66	30,893	18.6	778	11,360	2.68	30,429	25.6	1.39	[1.25	-	1.56]
Non-persistent aspirin use (< 2 years)	957	21,265	2.68	57,037	16.8	691	9,665	2.59	25,001	27.6	1.46	[1.32	-	1.62]
Persistent aspirin use (≥ 2 years)	957	21,265	2.68	57,037	16.8	676	11,600	2.77	32,135	21.0	1.35	[1.22	-	1.49]

DM: diabetes mellitus, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

*Adjusted for gender, age group, type of health insurance, antidiabetic therapy, hypertension (I10-13,I15), dyslipidemia (E78.0), use of clopidogrel, statin, beta blockers, alpha-adrenergic blockers, diuretics_others, diuretics_potassium-sparing, diuretics_loop, diuretics_thiazid, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and vasodilators, dyslipidemia*statin, hypertension*beta blockers, hypertension*alpha-adrenergic blockers, hypertension*diuretics_others, hypertension*diuretics_potassium-sparing, hypertension*diuretics_loop, hypertension*diuretics_thiazid, hypertension*calcium channel blockers, hypertension*angiotensin receptor blockers, hypertension*angiotensin converting enzyme inhibitors, and hypertension*vasodilators, age group*hypertension, age group*dyslipidemia.

4.7.3. 결과변수; 관상동맥관련 질환 (짜지어진 코호트: 42,530명)

성향점수로 짜지어진 코호트에서 결과변수를 관상동맥관련 질환 발생으로 하여 관련요인들을 보정하였을 때 당뇨병 발생 환자에서 아스피린이 발생에 미치는 영향의 위험비는 1.74(95% CI, 1.54-1.96)이었다. 당뇨병 발생 환자를 소그룹으로 나누어 심혈관계질환 발생 위험을 보았을 때 남자에서는 위험비가 1.72(95% CI, 1.46-2.01)였고, 여자에서는 위험비가 1.75(95% CI, 1.44-2.12)로 나타나 성별에 따른 차이는 없는 것으로 나타났다. 연령군을 나누었을 때는 40-64세군에서는 위험비가 2.04(95% CI, 1.73-2.42)이었고, 65세 이상 노인환자군에서는 위험비가 1.45(95% CI, 1.21-1.73)로 나타났다. 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.63(95% CI, 1.42-1.88), 이상지질혈증을 동반한 환자에서는 위험비가 2.05(95% CI, 1.60-2.62)이었으며, 고혈압을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.66(95% CI, 1.37-2.01), 고혈압을 동반한 환자에서는 위험비가 1.78(95% CI, 1.52-2.09)로 나타났다. 아스피린을 2년 이상 지속적으로 복용하지 않은 군에서는 위험비가 1.51(95% CI, 1.30-1.76)이었고, 지속적으로 복용한 군에서는 1.94(95% CI, 1.69-2.23)으로 나타났다(표 30).

표 30. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 관상동맥 관련 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출

Coronary artery related outcomes	Aspirin non-user					Aspirin user					aHR*	lower 95% CI	upper 95% CI
	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)			
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum				
Whole cohort	414	21,265	2.68	57,037	7.3	720	21,265	2.69	57,136	12.6	1.74	[1.54 - 1.96]	
Subgroup													
Male	251	12,450	2.66	33,173	7.6	408	11,873	2.68	31,869	12.8	1.72	[1.46 - 2.01]	
Female	163	8,815	2.71	23,864	6.8	312	9,392	2.69	25,267	12.3	1.75	[1.44 - 2.12]	
Age 40 to 64	205	14,555	2.74	39,898	5.1	415	14,527	2.73	39,708	10.5	2.04	[1.73 - 2.42]	
Elderly (age 65+)	109	6,710	2.55	17,139	12.2	305	6,738	2.59	17,428	17.5	1.45	[1.21 - 1.73]	
DM without dyslipidemia	318	15,264	2.68	40,863	7.8	528	15,383	2.69	41,323	12.8	1.63	[1.42 - 1.88]	
DM with dyslipidemia	96	6,001	2.7	16,174	5.9	192	5,882	2.69	15,813	12.1	2.05	[1.60 - 2.62]	
DM without hypertension	172	9,631	2.71	26,144	6.6	307	9,905	2.7	26,707	11.5	1.66	[1.37 - 2.01]	
DM with hypertension	242	11,634	2.66	30,893	7.8	413	11,360	2.68	30,429	13.6	1.78	[1.52 - 2.09]	

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Non-persistent															
aspirin use (< 2 years)	414	21,265	2.68	57,037	7.3	295	9,665	2.59	25,001	11.8	1.51	[1.3	- 1.76]	
Persistent															
aspirin use (≥ 2 years)	414	21,265	2.68	57,037	7.3	425	11,600	2.77	32,135	13.2	1.94	[1.69	- 2.23]	

DM: diabetes mellitus, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

*Adjusted for gender, age group, type of health insurance, antidiabetic therapy, hypertension (I10-13,I15), dyslipidemia (E78.0), use of clopidogrel, statin, beta blockers, alpha-adrenergic blockers, diuretics_others, diuretics_potassium-sparing, diuretics_loop, diuretics_thiazid, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and vasodilators, dyslipidemia*statin, hypertension*beta blockers, hypertension*alpha-adrenergic blockers, hypertension*diuretics_others, hypertension*diuretics_potassium-sparing, hypertension*diuretics_loop, hypertension*diuretics_thiazid, hypertension*calcium channel blockers, hypertension*angiotensin receptor blockers, hypertension*angiotensin converting enzyme inhibitors, and hypertension*vasodilators, age group*hypertension, age group*dyslipidemia.

**Coronary artery related disease included angina, myocardial infarction, PTCA and CABG.

4.7.4. 결과변수; 허혈성 뇌졸중 (짜지어진 코호트: 42,530 명)

성향점수로 짜지어진 코호트에서 결과변수를 허혈성 뇌졸중 발생으로 하여 관련요인들을 보정하였을 때 당뇨병 발생 환자에서 아스피린이 발생에 미치는 영향의 위험비는 1.14(95% CI, 1.02-1.28)이었다. 당뇨병 발생 환자를 소그룹으로 나누어 허혈성 뇌졸중 발생 위험을 보았을 때 남자에서는 위험비가 1.25(95% CI, 1.06-1.46)였고, 여자에서는 위험비가 1.06(95% CI, 0.90-1.25)로 나타나 남자에서 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 연령군을 나누었을 때는 40-64세군에서는 위험비가 1.10(95% CI, 0.92-1.32)이었고, 65세 이상 노인환자군에서는 위험비가 1.18(95% CI, 1.01-1.37)로 나타났다. 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.08(95% CI, 0.95-1.23), 이상지질혈증을 동반한 환자에서는 위험비가 1.46(95% CI, 1.12-1.92)이었으며, 고혈압을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.20(95% CI, 1.00-1.44), 고혈압을 동반한 환자에서는 위험비가 1.11(95% CI, 0.96-1.29)로 나타났다. 아스피린을 2년 이상 지속적으로 복용하지 않은 군에서는 위험비가 1.43(95% CI, 1.25-1.63)이었고, 지속적으로 복용한 군에서는 0.89(95% CI, 0.76-1.03)으로 나타났다(표 31).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

표 31. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 허혈성 뇌졸중 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출

Ischemic stroke	Aspirin non-user					Aspirin user					aHR [lower 95% CI - upper 95% CI]
	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)	
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum		
Whole cohort	543	21,265	2.68	57,037	9.5	647	21,265	2.69	57,136	11.3	1.14 [1.02 - 1.28]
Subgroup											
Male	285	12,450	2.66	33,173	8.6	344	11,873	2.68	31,869	10.8	1.25 [1.06 - 1.46]
Female	258	8,815	2.71	23,864	10.8	303	9,392	2.69	25,267	12.0	1.06 [0.90 - 1.25]
Age 40 to 64	225	14,555	2.74	39,898	5.6	248	14,527	2.73	39,708	6.2	1.1 [0.92 - 1.32]
Elderly (age 65+)	318	6,710	2.55	17,139	18.6	399	6,738	2.59	17,428	22.9	1.18 [1.01 - 1.37]
DM without dyslipidemia	448	15,264	2.68	40,863	11.0	520	15,383	2.69	41,323	12.6	1.08 [0.95 - 1.23]
DM with dyslipidemia	95	6,001	2.7	16,174	5.9	127	5,882	2.69	15,813	8.0	1.46 [1.12 - 1.92]
DM without hypertension	209	9,631	2.71	26,144	8.0	282	9,905	2.7	26,707	10.6	1.2 [1.00 - 1.44]

DM with hypertension	334	11,634	2.66	30,893	10.8	365	11,360	2.68	30,429	12.0	1.11	[0.96 - 1.29]
Non-persistent aspirin use (< 2 years)	543	21,265	2.68	57,037	9.5	396	9,665	2.59	25,001	15.8	1.43	[1.25 - 1.63]
Persistent aspirin use (≥ 2 years)	543	21,265	2.68	57,037	9.5	251	11,600	2.77	32,135	7.8	0.89	[0.76 - 1.03]

DM: diabetes mellitus, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

*Adjusted for gender, age group, type of health insurance, antidiabetic therapy, hypertension (I10-13,I15), dyslipidemia (E78.0), use of clopidogrel, statin, beta blockers, alpha-adrenergic blockers, diuretics_others, diuretics_potassium-sparing, diuretics_loop, diuretics_thiazid, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and vasodilators, dyslipidemia*statin, hypertension*beta blockers, hypertension*alpha-adrenergic blockers, hypertension*diuretics_others, hypertension*diuretics_potassium-sparing, hypertension*diuretics_loop, hypertension*diuretics_thiazid, hypertension*calcium channel blockers, hypertension*angiotensin receptor blockers, hypertension*angiotensin converting enzyme inhibitors, and hypertension*vasodilators, age group*hypertension, age group*dyslipidemia.

4.7.5. 결과변수; 심혈관계 혈전성 질환 (짜지어진 코호트: 42,530명)

성향점수로 짜지어진 코호트에서 결과변수를 심혈관계 혈전성 질환인 심근경색, 허혈성뇌졸중, 일과성허혈발작으로 진단된 또는 부진단을 받은 경우로 한정하여 관련요인들을 보정하였을 때 당뇨병 발생 환자에서 아스피린이 발생에 미치는 영향의 위험비는 1.18(95% CI, 1.06-1.30)이었다. 당뇨병 발생 환자를 소그룹으로 나누어 심혈관계 혈전성 질환 발생 위험을 보았을 때 남자에서는 위험비가 1.30(95% CI, 1.13-1.50)이었고, 여자에서는 위험비가 1.06(95% CI, 0.91-1.23)으로 나타나 남자에서 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 연령군을 나누었을 때는 40-64세군에서는 위험비가 1.15(95% CI, 0.98-1.35)였고, 65세 이상 노인환자군에서는 위험비가 1.20(95% CI, 1.04-1.37)으로 나타났다. 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.12(95% CI, 1.00-1.26), 이상지질혈증을 동반한 환자에서는 위험비가 1.44(95% CI, 1.13-1.82)였으며, 고혈압을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.26(95% CI, 1.07-1.48), 고혈압을 동반한 환자에서는 위험비가 1.13(95% CI, 0.98-1.29)으로 나타났다. 아스피린을 2년 이상 지속적으로 복용하지 않은 군에서는 위험비가 1.41(95% CI, 1.25-1.59)이었고, 지속적으로 복용한 군에서는 0.96(95% CI, 0.84-1.09)으로 나타났다(표 32).

표 32. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 혈전성 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출

	Aspirin non-user					Aspirin user					HR	lower [95% CI	upper - 95% CI]
	N		Follow-up duration		crude incidence rate (1,000 person- year)	N		Follow-up duration		crude incidence rate (1,000 person- year)			
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum				
Whole cohort	668	21,265	2.68	57,037	11.7	818	21,265	2.69	57,136	14.3	1.18	[1.06 - 1.30]	
Subgroup													
Male	350	12,450	2.66	33,173	10.6	441	11,873	2.68	31,869	13.8	1.30	[1.13 - 1.50]	
Female	318	8,815	2.71	23,864	13.3	377	9,392	2.69	25,267	14.9	1.06	[0.91 - 1.23]	
Age 40-64	292	14,555	2.74	39,898	7.3	336	14,527	2.73	39,708	8.5	1.15	[0.98 - 1.35]	
Elderly (age 65+)	376	6,710	2.55	17,139	21.9	482	6,738	2.59	17,428	27.7	1.20	[1.04 - 1.37]	
DM without dyslipidemia	544	15,264	2.68	40,863	13.3	653	15,383	2.69	41,323	15.8	1.12	[1.00 - 1.26]	
DM with dyslipidemia	124	6,001	2.70	16,174	7.7	165	5,882	2.69	15,813	10.4	1.44	[1.13 - 1.82]	
DM without hypertension	261	9,631	2.71	26,144	10.0	366	9,905	2.70	26,707	13.7	1.26	[1.07 - 1.48]	

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

DM with hypertension	407	11,634	2.66	30,893	13.2	452	11,360	2.68	30,429	14.9	1.13	[0.98 - 1.29]
Non-persistent aspirin user (< 2 years)	668	21,265	2.68	57,037	11.7	482	9,665	2.59	25,001	19.3	1.41	[1.25 - 1.59]
Persistent aspirin user (≥ 2 years)	668	21,265	2.68	57,037	11.7	336	11,600	2.77	32,135	10.5	0.96	[0.84 - 1.09]

DM: diabetes mellitus, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

*Adjusted for gender, age group, type of health insurance, antidiabetic therapy, hypertension (I10-I13,I15), dyslipidemia (E78.0), use of clopidogrel, statin, beta blockers, alpha-adrenergic blockers, diuretics_others, diuretics_potassium-sparing, diuretics_loop, diuretics_thiazid, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and vasodilators, dyslipidemia*statin, hypertension*beta blockers, hypertension*alpha-adrenergic blockers, hypertension*diuretics_others, hypertension*diuretics_potassium-sparing, hypertension*diuretics_loop, hypertension*diuretics_thiazid, hypertension*calcium channel blockers, hypertension*angiotensin receptor blockers, hypertension*angiotensin converting enzyme inhibitors, and hypertension*vasodilators, age group*hypertension, age group*dyslipidemia.

4.8 당뇨병 환자에서 아스피린 사용이 심혈관계질환에 미치는 영향 - 기여위험도 산출

본 연구에서 아스피린 사용군에서의 심혈관계질환 발생률은 1,000인년 당 23.9이었고, 아스피린 비사용군에서의 심혈관계질환 발생률은 1,000인년 당 16.8이었다.

본 후향적 코호트 연구에서 당뇨병 발생 환자의 심혈관계질환 발생률은 1,000인년 당 20.4이었다. 이에 계산된 저용량 아스피린 노출에 따른 기여위험도 (AF, Attributable fraction)은 29.7%이었고, 인구 기여위험도(PAF, Population attributable fraction)는 17.5%이었다. 소그룹으로 살펴보았을 때, 남성에서의 아스피린 노출의 PAF는 59.9%이었고, 여성은 16.5%, 40-64세 연령군은 21.3% 65세 이상 노인에서는 13.8%, 이상지질혈증 동반하지 않은 당뇨병 환자는 15.3%, 이상지질혈증을 동반한 당뇨병 환자는 26.0%, 고혈압을 동반하지 않은 당뇨병 환자는 20.5%, 고혈압을 동반한 당뇨병 환자는 15.8%, 아스피린 2년 미만 사용군은 16.%, 아스피린 2년 이상 사용군은 8.3%이었다.

당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린에 노출되지 않을 경우 심혈관계질환 발생 위험의 17.5% 제거된다는 것을 의미한다. 저용량 아스피린에 노출이 없을 경우, 남성에서는 심혈관계질환 발생의 59.9%, 여성에서는 16.5% 줄일 수 있다(표 33).

표 33 . 짝지은 코호트에서 심혈관계질환 기여위험도 및 인구기여위험도 산출

	le	lu	lp	AR	AF(%)	PAR	PAF(%)
Whole cohort	23.9	16.8	20.4	7.1	29.7%	3.6	17.5%
Subgroup							
Male	23.6	16.2	40.4	7.4	31.4%	24.2	59.9%
Female	24.3	17.6	21.1	6.7	27.6%	3.5	16.5%
Age 40 to 64	16.7	10.8	13.7	5.9	35.3%	2.9	21.3%
Elderly (age 65+)	40.4	30.7	35.6	9.7	24.0%	4.9	13.8%
DM without dyslipidemia	25.4	18.7	22.1	6.7	26.4%	3.4	15.3%
DM with dyslipidemia	20.2	11.8	15.9	8.4	41.6%	4.1	26.0%
DM without hypertension	22.1	14.6	18.4	7.5	33.9%	3.8	20.5%
DM with hypertension	25.6	18.6	22.1	7	27.3%	3.5	15.8%
Non-persistent aspirin use (< 2 years)	27.6	16.8	20.1	10.8	39.1%	3.3	16.4%
Persistent aspirin use (≥ 2 years)	21	16.8	18.3	4.2	20.0%	1.5	8.3%

le: All cardiovascular disease incidence in aspirin user

lu: All cardiovascular disease incidence in aspirin non-user

lp: All cardiovascular disease incidence in propensity score matched cohort

AR: Attributable risk

AF(%): Attributable fraction (%)

PAR: Population attributable risk

PAF: Population attributable fraction (%)

DM: diabetes mellitus

4.9 당뇨병 환자에서 아스피린 사용이 위장관계 출혈에 미치는 영향

위장관 출혈은 최초 코호트 268,489명 가운데 악성신생물로 인한 내원이 3번 이상인 경우 또는 기준 시점 이전 위장관출혈로 정의한 진단명 또는 시술 코드가 있었던 47,088명을 연구대상에서 제외하고, 나머지 221,401명을 분석 대상으로 하였다.

관련요인들을 보정하였을 때 당뇨병 발생 환자에서 아스피린이 위장관 출혈에 미치는 영향의 위험비는 1.14(95% CI, 1.09-1.19)였다. 당뇨병 발생 환자를 소그룹으로 나누어 위장관 출혈 발생 위험을 보았을 때 남성에서는 위험비가 1.10(95% CI, 1.04-1.16)이었고, 여성에서는 1.19(95% CI, 1.12-1.26)으로 여성에서 약간 더 높았다. 연령군을 나누었을 때는 40-64세 군에서는 위험비가 1.08(95% CI, 1.02-1.14)이었고, 65세 이상 노인환자군에서는 위험비가 1.22(95% CI, 1.15-1.30)였다. 간질환을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.16(95% CI, 1.11-1.21)이었고, 간질환을 동반한 환자에서는 위험비가 1.01(95% CI, 0.89-1.14)이었다(표 34).

표 34. 최초 코호트 가운데 위장관출혈 과거력이 없는 대상에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 위장관출혈 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출

Upper gastrointestinal bleeding	Aspirin non-user					Aspirin user					aHR* [lower 95% CI - upper 95% CI]
	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)	
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum		
Whole cohort	30,936	202,661	2.87	580,908	53.3	2,651	18,740	2.84	53,160	49.9	1.14 [1.09 - 1.19]
Subgroup											
Male	17,122	118,073	2.86	337,123	50.8	1,344	10,515	2.83	29,782	45.1	1.10 [1.04 - 1.16]
Female	13,814	84,588	2.88	243,785	56.7	1,307	8,225	2.84	23,378	55.9	1.19 [1.12 - 1.26]
Age 40-64	18,201	146,686	2.87	420,637	43.3	1,398	12,817	2.84	36,378	38.4	1.08 [1.02 - 1.14]
Elderly (age 65+)	12,735	55,975	2.86	160,271	79.5	1,253	5,923	2.83	16,782	74.7	1.22 [1.15 - 1.30]
DM without mild liver disease	27,289	183,228	2.88	527,013	51.8	2,362	16,671	2.85	47,430	49.8	1.16 [1.11 - 1.21]
DM with mild liver disease	3,647	19,433	2.77	53,895	67.7	289	2,069	2.77	5,730	50.4	1.01 [0.89 - 1.14]

DM: diabetes mellitus, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

*Adjusted for gender, age group, type of health insurance, antidiabetic therapy, liver disease (appendix), use of clopidogrel, NSAIDs, steroids, H2 blockers, proton pump inhibitors and other gastrointestinal protective agents.

4.10 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환 발생 예방 효과를 확인하기 위한 코호트 구축

4.10.1. 당뇨병 환자에서 심혈관계 혈전성 질환 발생 확인을 위한 후향적 코호트 구축 과정

심근경색, 허혈성뇌졸중, 일과성허혈발작의 과거력이 없는 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용에 따른 이러한 심혈관계 혈전성 질환 발생 일차예방 효과를 확인하기 위해 순차적으로 선정 제외 기준을 적용하였다.

2006년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 전국 의료기관에 방문하여 당뇨병으로 진단받고, 혈당강하제를 처방받은 40세 이상 100세 이하 당뇨병 환자 중 이전 1년 동안의 기록을 확인하여 당뇨병이 새로 발생한 것으로 확인된 환자는 571,814명이었다.

이들 중에서 당뇨병 발생 이전부터 저용량 아스피린을 처방받았던 환자 69,892명과 연구기간 동안 고용량 아스피린을 처방받았던 환자 154,958명을 제외하였고, 2006-7년 당뇨병 발생 확인 시점에서 아스피린을 처방받지 않다가 2008-9년 추적관찰 기간 동안 아스피린을 처방받기 시작한 33,126명도 제외하였다.

남은 313,838명 중 기준 시점 이전에 심혈관계 혈전성 질환이 발생했었던 환자 9,436명과 항혈전제를 처방받았던 24,225명을 제외하였고, 당뇨병 발생 이후 1년 이내 사망한 환자 11,049명도 제외하였다.

이러한 선정 제외 과정을 거쳐 최초 코호트 구성원은 269,128명이었고 이들 중 당뇨병 발생 이후 2007년 12월 31일까지 저용량 아스피린을 처방받은 환자는 22,445명(8.3%), 처방받지 않은 환자는 246,683명(91.7%)이었다.

또한 심혈관계 혈전성 질환 발생에 영향을 미칠 수 있는 환자의 기초특성 및 기저질환 등이 아스피린 처방에도 영향을 미쳐 군 간 비교성이 보장되지 않을 수 있는 관찰적 연구의 한계를 보완하기 위해 아스피린 처방 이전 1년간 연령, 성별, 보험자코드, 동반질환, 동반약제 사용 여부 등에 따른 성향점수를 산출하여 1:1로 짝짓기를 시행한 결과 짝짓기된 코호트에는 44,050명이 포함되었다(그림 24).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

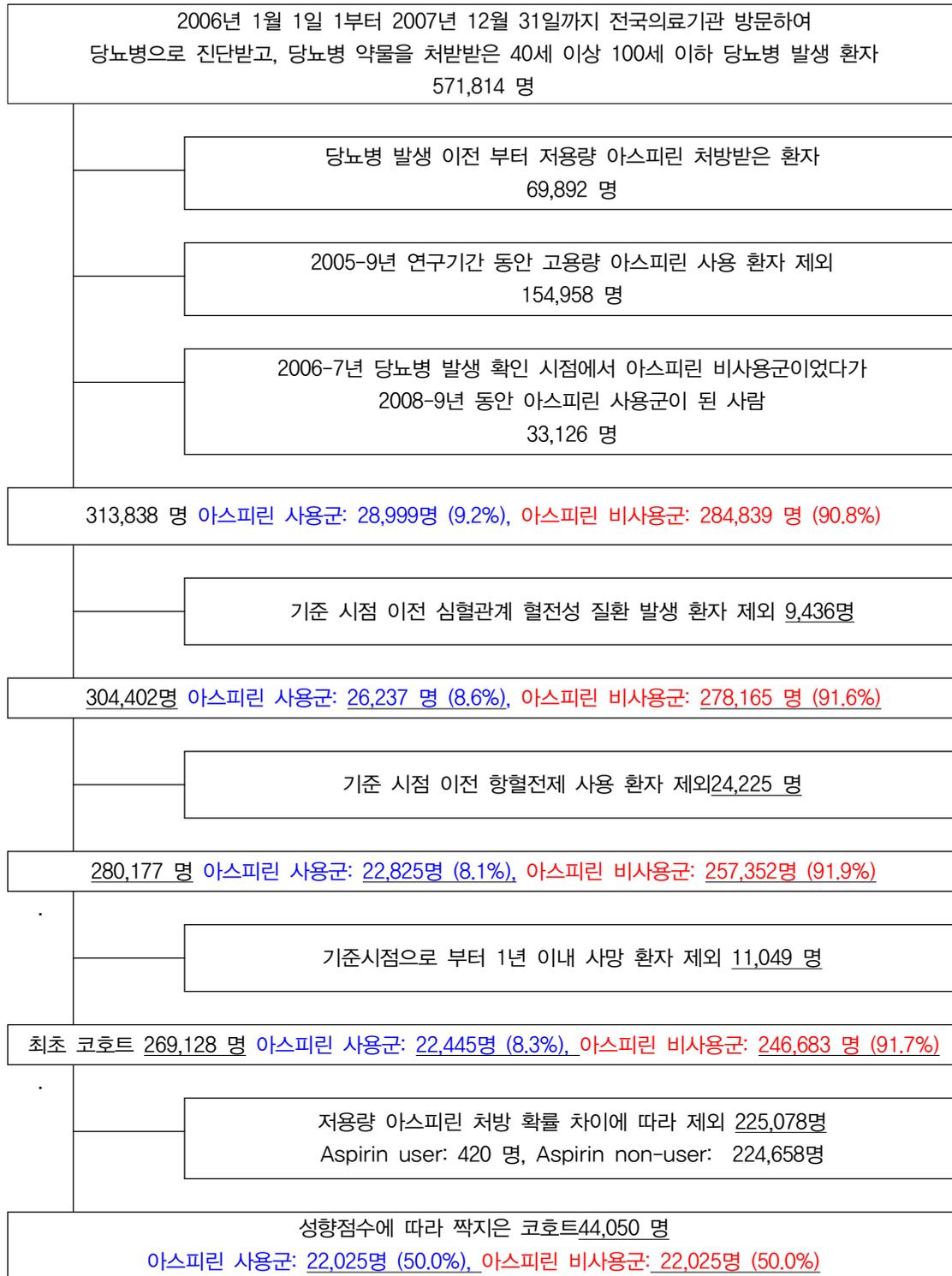


그림 24. 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환 발생의 관련성 연구를 위한 코호트 구축 과정.

4.10.2. 당뇨병 환자에서 심혈관계 혈전성 질환 발생 확인을 위한 코호트에서 아스피린 사용 유무에 따른 기초특성 분포 (최초 코호트 구성원: 269,128 명)

당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환 발생의 관련성 연구를 위한 코호트 선정 제외 기준을 모두 만족하는 269,128명을 대상으로 아스피린 처방여부에 따른 기초특성의 분포를 확인하였다.

아스피린 비처방군 246,683명 중에서는 남자가 58.0%, 여자가 42.0%였다. 40세 이상 65세 미만인 환자가 72.5%였고, 65세 이상 75세 미만이 19.6%, 75세 이상인 환자가 7.9%에 해당하였다. 보험종별로는 건강보험가입자가 91.6%, 의료보호대상자가 6.8%였으며 중간에 바뀐 환자도 1.6%였다. 혈당강하제의 경우 경구용 혈당강하제만 복용한 경우가 90.5%였고, 경구용 혈당강하제와 인슐린을 함께 복용한 환자는 9.5%였다. 28.1%의 환자에서 고혈압을 동반하고 있었고, 15.2%의 환자가 이상지질혈증을 동반했으며, 과다 흡연자의 대리지표인 만성폐쇄성폐질환을 동반한 환자는 4.0%였다. 찰손동반질환지표는 평균 1.01(± 1.12)이었다. 병용약물 처방의 경우 스타틴 13.2%, 베타차단제 10.9%, 티아짓게 이노제 13.4%, 칼슘채널차단제 19.8%, 안지오텐신수용체차단제 11.3%, NSAIDs 62.2%, H2 차단제 47.5% 등으로 나타났다.

아스피린 처방군 22,445명 중에서 남자는 55.5%, 여자는 44.5%였다. 40세 이상 65세 미만인 환자가 67.6%였고, 65세 이상 75세 미만이 환자가 23.4%, 75세 이상인 환자가 9.0%에 해당하였다. 보험종별로는 건강보험가입자가 91.5%, 의료보호대상자가 6.4%였으며 1년 이내에 변경된 환자가 2.1%였다. 혈당강하제의 경우 경구용 혈당강하제만 복용한 경우가 87.3%였고, 경구용 혈당강하제와 인슐린을 함께 복용한 환자는 12.7%였다. 54.8%의 환자에서 고혈압을 동반하고 있었고, 27.9%의 환자가 이상지질혈증을 동반해 아스피린 비처방군에 비해 고혈압, 이상지질혈증의 동반분율이 높았다 ($P < .0001$). 과다 흡연자의 대리지표로 만성폐쇄성폐질환을 동반한 환자는 4.3%였으며 찰손동반질환지표는 평균 1.41(± 1.03)이었다. 병용약물 처방의 경우 클로피도그렐 2.3%, 스타틴 27.9%, 베타차단제 19.1%, 티아짓게 이노제 28.5%, 칼슘채널차단제 40.5%, 안지오텐신수용체차단제 28.2%, NSAIDs 64.6%, H2 차단제 50.9%

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

등으로 아스피린 비처방군에 비해 많은 것으로 나타났다($P < .0001$) (표 35).

표 35. 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환의 관련성 확인을 위한 코호트 구성원의 기초 특성

		Aspirin non-user		Aspirin user		p-value
		N	%	N	%	
Gender	Male	143,101	58.0%	12,446	55.5%	<.0001
	Female	103,582	42.0%	9,999	44.5%	
Age group at index date (1)	40-49	72,226	29.3%	4,785	21.3%	<.0001
	50-64	106,733	43.3%	10,383	46.3%	
	65+	67,724	27.5%	7,277	32.4%	
Age group at index date (2)	40-64	178,959	72.5%	15,168	67.6%	<.0001
	65-74	48,345	19.6%	5,252	23.4%	
	75+	19,379	7.9%	2,025	9.0%	
Type of health insurance	Health insurance	226,013	91.6%	20,545	91.5%	<.0001
	Medicaid	16,653	6.8%	1,433	6.4%	
	Switching	4,017	1.6%	467	2.1%	
Antidiabetic therapy	OHA	223,286	90.5%	19,604	87.3%	<.0001
	OHA and insulin	23,397	9.5%	2,841	12.7%	
Hypertension (I10-13,I15)	No	177,450	71.9%	10,146	45.2%	<.0001
	Yes	69,233	28.1%	12,299	54.8%	
Dyslipidemia (E78.0)	No	209,269	84.8%	16,178	72.1%	<.0001
	Yes	37,414	15.2%	6,267	27.9%	
COPD (J40-44, proxy for heavy smoker)	No	236,730	96.0%	21,478	95.7%	0.0467
	Yes	9,953	4.0%	967	4.3%	
Charlson comorbidity index (a prior1year) (Mean±SD)		(1.01±1.12)		(1.41±1.03)		
Clopidogrel	No	244,806	99.2%	21,931	97.7%	<.0001
	Yes	1,877	0.8%	514	2.3%	
Statin	No	214,212	86.8%	16,175	72.1%	<.0001
	Yes	32,471	13.2%	6,270	27.9%	
Beta blockers	No	219,742	89.1%	18,159	80.9%	<.0001
	Yes	26,941	10.9%	4,286	19.1%	
Alpha-adrenergic blockers	No	241,792	98.0%	21,909	97.6%	<.0001
	Yes	4,891	2.0%	536	2.4%	
Diuretics_others	No	243,733	98.8%	21,950	97.8%	<.0001
	Yes	2,950	1.2%	495	2.2%	

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Diuretics_potassium-sparing	No	240,121	97.3%	21,768	97.0%	0.0016
	Yes	6,562	2.7%	677	3.0%	
Diuretics_loop	No	235,346	95.4%	21,163	94.3%	<.0001
	Yes	11,337	4.6%	1,282	5.7%	
Diuretics_thiazide	No	213,516	86.6%	16,047	71.5%	<.0001
	Yes	33,167	13.4%	6,398	28.5%	
Calcium channel blockers	No	197,895	80.2%	13,347	59.5%	<.0001
	Yes	48,788	19.8%	9,098	40.5%	
Angiotensin receptor blockers	No	218,719	88.7%	16,125	71.8%	<.0001
	Yes	27,964	11.3%	6,320	28.2%	
Angiotensin converting enzyme inhibitors	No	233,493	94.7%	19,225	85.7%	<.0001
	Yes	13,190	5.3%	3,220	14.3%	
Centrally acting agents	No	246,670	100.0%	22,444	100.0%	0.8713
	Yes	13	0.0%	1	0.0%	
Vasodilator	No	245,771	99.6%	22,342	99.5%	0.0369
	Yes	912	0.4%	103	0.5%	
NSAIDs	No	93,348	37.8%	7,997	35.6%	<.0001
	Yes	153,335	62.2%	14,448	64.4%	
PPI	No	230,892	93.6%	20,937	93.3%	0.0635
	Yes	15,791	6.4%	1,508	6.7%	
H2blocker	No	129,467	52.5%	11,013	49.1%	<.0001
	Yes	117,216	47.5%	11,432	50.9%	
Total		246,683	100.0%	22,445	100.0%	

OHA: oral hypoglycemic agents, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, NSAIDs: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, PPI: proton pump inhibitor

4.10.3. 성향점수의 분포 (코호트 구성원: 269,128 명)

아스피린 처방에 영향을 미칠 수 있는 환자의 기초 특성 및 임상적 특징, 동반사용약물에 따른 성향점수를 아스피린 처방군과 비처방군 각각에서 산출하여 비교하여 보았다. 그래프에서 성향점수가 0.04와 0.11를 중심으로 크게 두 그룹으로 나누어져 있었고 아스피린 처방군과 비처방군에서 성향점수 양상이 대체로 유사한 양상을 보이고 있어 아스피린 사용군과 비사용군 간의 비교성 확보를 위하여 성향점수를 이용한 짝짓기를 적용하기로 하였다 (그림 25).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

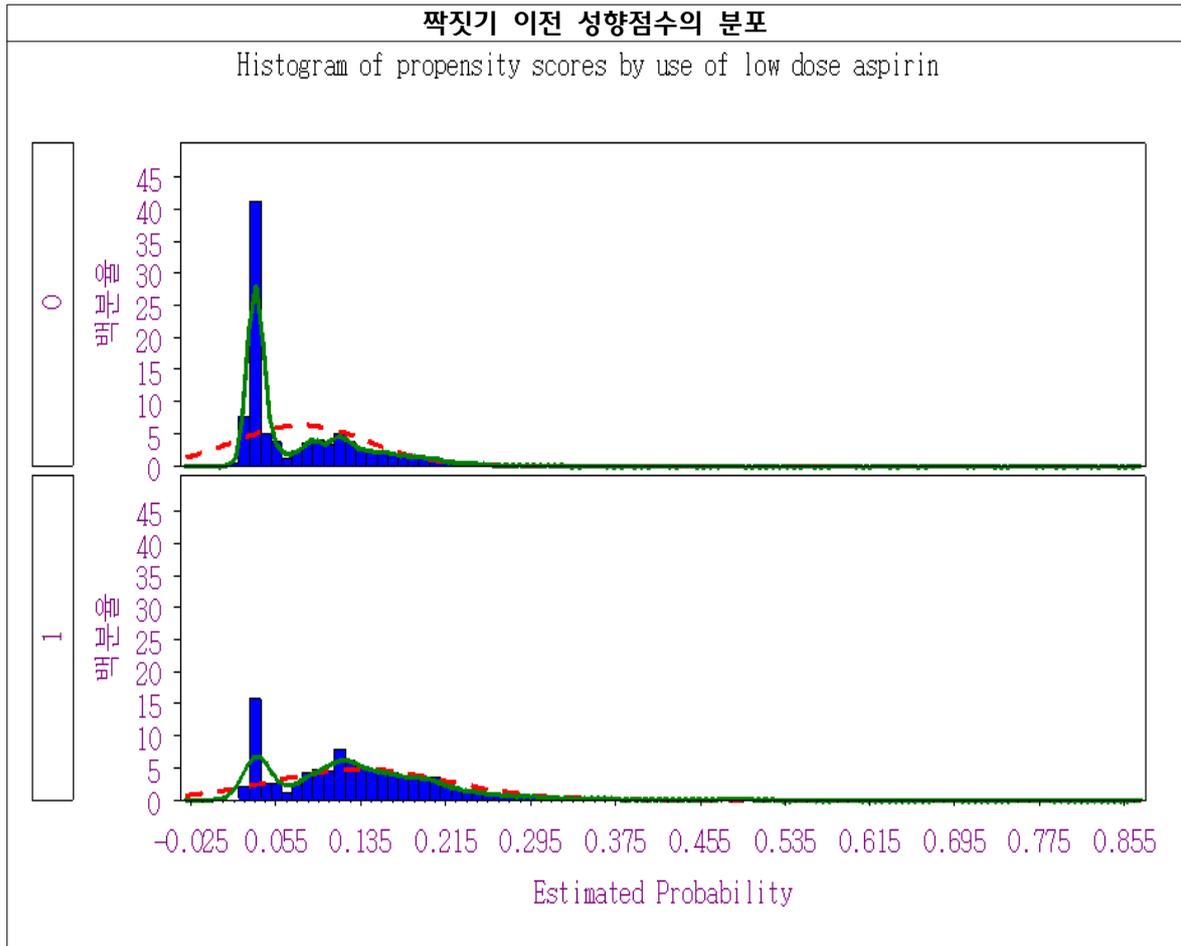


그림 25. 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환의 관련성 확인을 위한 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 성향점수 분포.

(0: aspirin non-user, 1: aspirin user)

4.10.4. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 혈전성 질환 발생 위험 단변량 분석결과 (코호트 구성원: 269,128 명)

경구용 혈당강하제만 처방받은 군에 비해 인슐린과 경구용 혈당강하제를 함께 처방받은 군의 위험비는 1.37(95% CI, 1.24-1.51)이었다. 고혈압은 심혈관계질환을 1.73(95% CI, 1.62-1.84)배 높이는 것으로 나타났으며, 이상지질혈증은 0.77(95% CI, 0.70-0.85)배 낮추는 것으로 나타났다. 과다 흡연의 대리지표로 만성 폐쇄성폐질환이 있는 환자에서는 위험비가 1.79(95% CI, 1.58-2.03)배 높았다. 클로피도그렐은 사용하지 않은 군과 비교해 사용한 군의 위험비가 5.40(95% CI, 4.61-6.32), 스타틴의 위험비 0.86(95% CI, 0.78-0.95), 베타차단제의 위험비 1.73(95% CI, 1.59-1.88), 알파차단제의 위험비 1.67(95% CI, 1.40-2.00), 기타 이뇨제의 위험비 1.79(95% CI, 1.44-2.22), 칼륨보존성이뇨제의 위험비 1.71(95% CI, 1.46-2.00), 루프이뇨제의 위험비 1.90(95% CI, 1.69-2.14), 티아젯계 이뇨제의 위험비 1.60(95% CI, 1.48-1.73), 칼슘채널차단제의 위험비 1.86(95% CI, 1.74-2.00), 안지오텐신수용체차단제의 위험비 1.35(95% CI, 1.23-1.47), 안지오텐신전환효소억제제의 위험비 1.60(95% CI, 1.44-1.79), 혈관 확장제의 위험비 3.85(95% CI, 2.93-5.06), NSAIDs의 위험비 1.19(95% CI, 1.11-1.27), H2 차단제의 위험비 1.16(95% CI, 1.08-1.23)으로 각각 유의한 관련성을 나타내었다(표 36).

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

표 36. 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환의 관련성 확인을 위한 코호트에서 관련 요인별 심혈관계 혈전성 질환 발생률 및 발생 위험도 산출

Characteristics	Aspirin non-user					Aspirin user					HR	lower 95% CI	upper 95% CI
	N		Follow up duration (years)		crude incide nce rate (/1,000 person -year)	N		Follow up duration (years)		crude incide nce rate (/1,000 person -year)			
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum				
Use of aspirin	No	3,143	246,683	2.89	712,047	4.4					1.00		
	Yes						574	22,445	2.78	62,488	9.2	2.06	[1.88 - 2.25]
Gender	Male	1,547	143,101	2.88	412,086	3.8	306	12,446	2.78	34,619	8.8	1.00	
	Female	1,596	103,582	2.90	299,961	5.3	268	9,999	2.79	27,869	9.6	1.37	[1.29 - 1.47]
Age group at index date (1)	40-49	293	72,226	2.89	208,916	1.4	39	4,785	2.81	13,463	2.9	1.00	
	50-64	949	106,733	2.89	308,947	3.1	193	10,383	2.80	29,034	6.6	2.27	[2.01 - 2.56]
	65+	1,901	67,724	2.87	194,184	9.8	342	7,277	2.75	19,991	17.1	7.02	[6.26 - 7.88]
Age group at index date (2)	40-64	1,014	48,345	2.88	139,033	7.3	216	5,252	2.76	14,520	14.9	1.00	
	65-74	887	19,379	2.85	55,151	16.1	126	2,025	2.70	5,471	23.0	3.05	[2.82 - 3.29]
	75+	1,014	48,345	2.88	139,033	7.3	216	5,252	2.76	14,520	14.9	6.36	[5.87 - 6.89]
Type of health insurance	Health insurance	2,563	226,013	2.89	653,509	3.9	472	20,545	2.79	57,312	8.2	1.00	

연구 결과

Antidiabetic therapy	Medicaid	468	16,653	2.84	47,294	9.9	78	1,433	2.71	3,881	20.1	2.49	[2.28 - 2.73]
	Switching	112	4,017	2.80	11,244	10.0	24	467	2.77	1,295	18.5	2.52	[2.13 - 3.00]
	OHA	2,803	223,286	2.90	647,932	4.3	451	19,604	2.79	54,675	8.2	1.00	
	OHA and insulin	340	23,397	2.74	64,115	5.3	123	2,841	2.75	7,813	15.7	1.37	[1.24 - 1.51]
Hypertension (I10-I13,I15)	No	1,899	177,450	2.91	515,885	3.7	242	10,146	2.79	28,271	8.6	1.00	
	Yes	1,244	69,233	2.83	196,162	6.3	332	12,299	2.78	34,217	9.7	1.73	[1.62 - 1.84]
Dyslipidemia (E78.0)	No	2,797	209,269	2.91	608,467	4.6	449	16,178	2.79	45,149	9.9	1.00	
	Yes	346	37,414	2.77	103,580	3.3	125	6,267	2.77	17,339	7.2	0.77	[0.70 - 0.85]
COPD (J40-44, proxy for heavy smoker)	No	2,930	236,730	2.89	683,959	4.3	530	21,478	2.79	59,871	8.9	1.00	
	Yes	213	9,953	2.82	28,088	7.6	44	967	2.71	2,617	16.8	1.79	[1.58 - 2.03]
Clopidogrel	No	3,022	244,806	2.89	707,037	4.3	533	21,931	2.79	61,150	8.7	1.00	
	Yes	121	1,877	2.67	5,010	24.2	41	514	2.60	1,338	30.7	5.40	[4.61 - 6.32]
Statin	No	2,825	214,212	2.91	622,317	4.5	434	16,175	2.79	45,073	9.6	1.00	
	Yes	318	32,471	2.76	89,730	3.5	140	6,270	2.78	17,415	8.0	0.86	[0.78 - 0.95]
Beta blockers	No	2,608	219,742	2.89	634,465	4.1	425	18,159	2.78	50,553	8.4	1.00	
	Yes	535	26,941	2.88	77,582	6.9	149	4,286	2.78	11,935	12.5	1.73	[1.59 - 1.88]
Alpha-adrenergic blockers	No	3,050	241,792	2.89	697,990	4.4	544	21,909	2.79	61,029	8.9	1.00	
	Yes	93	4,891	2.87	14,057	6.6	30	536	2.72	1,459	20.6	1.67	[1.40 - 2.00]

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Diuretics_others	No	3,079	243,733	2.89	703,522	4.4	554	21,950	2.78	61,113	9.1	1.00		
	Yes	64	2,950	2.89	8,525	7.5	20	495	2.78	1,375	14.6	1.79	[1.44 - 2.22]	
Diuretics_potassium-sparing	No	3,023	240,121	2.89	693,627	4.4	530	21,768	2.79	60,628	8.7	1.00		
	Yes	120	6,562	2.81	18,420	6.5	44	677	2.75	1,860	23.7	1.71	[1.46 - 2.00]	
Diuretics_loop	No	2,914	235,346	2.89	680,433	4.3	493	21,163	2.79	59,012	8.4	1.00		
	Yes	229	11,337	2.79	31,614	7.2	81	1,282	2.71	3,476	23.3	1.90	[1.69 - 2.14]	
Diuretics_thiazide	No	2,537	213,516	2.89	617,998	4.1	386	16,047	2.79	44,738	8.6	1.00		
	Yes	606	33,167	2.84	94,049	6.4	188	6,398	2.77	17,750	10.6	1.60	[1.48 - 1.73]	
Calcium channel blockers	No	2,201	197,895	2.90	573,798	3.8	273	13,347	2.79	37,251	7.3	1.00		
	Yes	942	48,788	2.83	138,249	6.8	301	9,098	2.77	25,237	11.9	1.86	[1.74 - 2.00]	
Angiotensin receptor blockers	No	2,697	218,719	2.90	634,201	4.3	422	16,125	2.79	44,958	9.4	1.00		
	Yes	446	27,964	2.78	77,846	5.7	152	6,320	2.77	17,530	8.7	1.35	[1.23 - 1.47]	
Angiotensin converting enzyme inhibitors	No	2,895	233,493	2.89	674,611	4.3	475	19,225	2.78	53,429	8.9	1.00		
	Yes	248	13,190	2.84	37,436	6.6	99	3,220	2.81	9,059	10.9	1.60	[1.44 - 1.79]	
Vasodilator	No	3,099	245,771	2.89	709,480	4.4	566	22,342	2.78	62,218	9.1	1.00		
	Yes	44	912	2.81	2,567	17.1	8	103	2.62	270	29.7	3.85	[2.93 - 5.06]	
NSAIDs	No	1,075	93,348	2.88	269,113	4.0	178	7,997	2.80	22,403	7.9	1.00		
	Yes	2,068	153,335	2.89	442,934	4.7	396	14,448	2.77	40,085	9.9	1.19	[1.11 - 1.27]	
PPI	No	2,944	230,892	2.89	667,800	4.4	530	20,937	2.79	58,353	9.1	1.00		

H2blocker	Yes	199	15,791	2.80	44,246	4.5	44	1,508	2.74	4,135	10.6	1.04	[0.91 - 1.18]
	No	1,574	129,467	2.90	375,489	4.2	239	11,013	2.80	30,839	7.7	1.00	
	Yes	1,569	117,216	2.87	336,558	4.7	335	11,432	2.77	31,649	10.6	1.16	[1.08 - 1.23]

OHA: oral hypoglycemic agents, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, NSAIDs: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, PPI: proton pump inhibitor, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

4.10.5. 비례위험가정 만족여부 확인 (코호트 구성원: 269,128 명)

콕스비례위험모델을 적용하기 위해서는 비교하고자 하는 군간 비례 위험 가정을 만족해야 한다. 따라서 아스피린 사용군과 비사용군에서 생존함수가 일정한 비율을 유지하는지 생존함수 그래프를 확인하였다. 확인 결과 추적 기간 동안 아스피린 사용군에서 심혈관계 혈전성 질환 발생 위험이 유의하게 더 높았으며, 비례위험가정을 만족하는 것으로 나타났다 (그림 26).

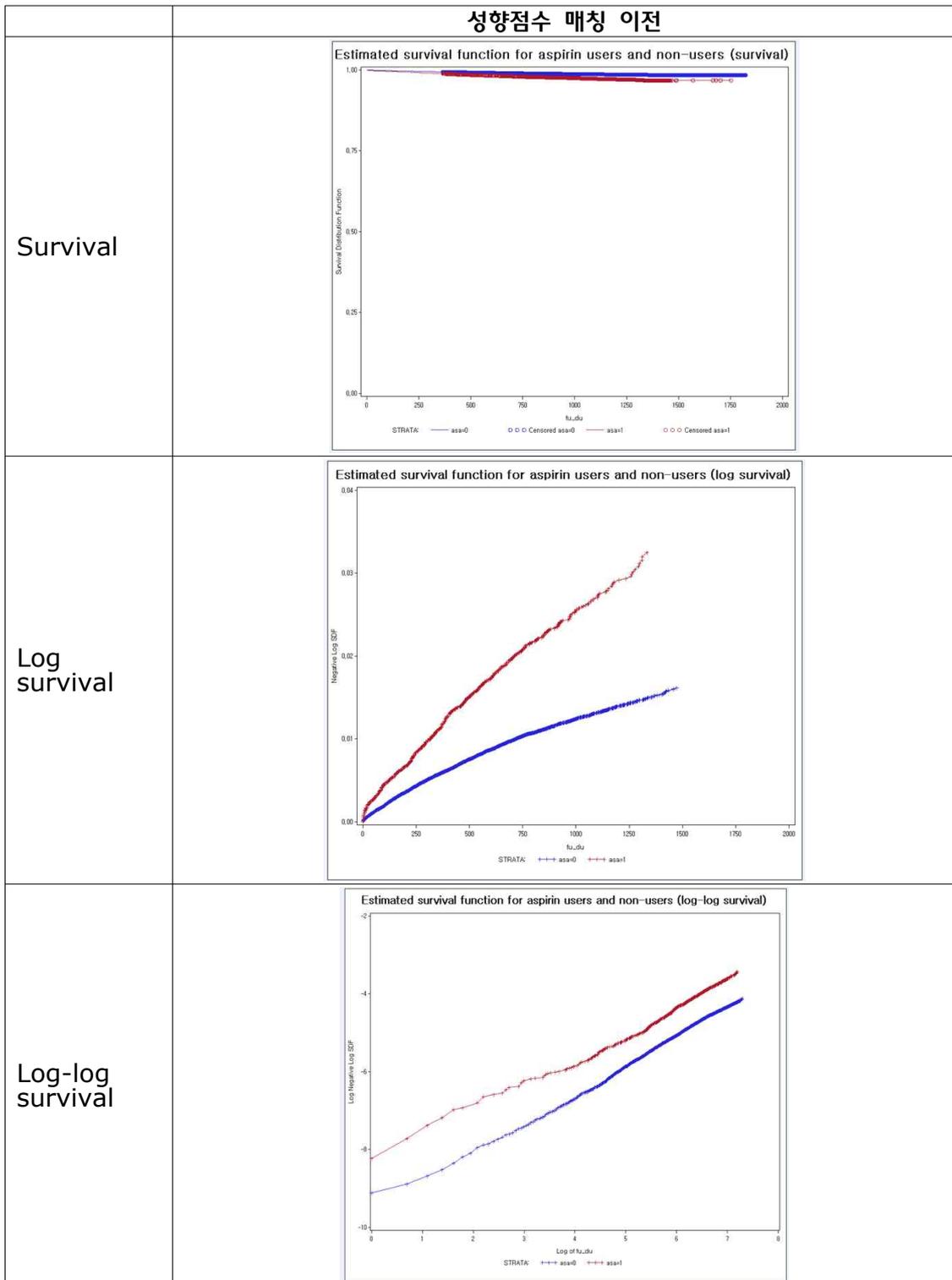


그림 26. 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환의 관련성 확인을 위한 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 사이 심혈관계 혈전성 질환 발생 비례위험 확인 (0: aspirin non-user, 1: aspirin user)

4.11 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용과 심혈관계 혈전성 질환 발생 예방 효과를 확인하기 위한 성향점수로 짝지은 코호트 구축

4.11.1. 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 기초특성 분포 (짝지어진 코호트: 44,050명)

최초 코호트에서 성향점수를 산출하여 1:1 짝짓기를 수행한 코호트를 구축하였고 여기 포함된 당뇨병 환자는 아스피린 사용군 22,025명, 아스피린 비사용군 22,025명이었다.

이들을 대상으로 아스피린 처방여부에 따른 기초특성의 분포를 확인하였다. 아스피린 비처방군 22,025명 중에서 남자는 51.7%, 여자는 48.3%였다. 40세 이상 65세 미만인 환자가 68.6%였고, 65세 이상 75세 미만이 환자가 12.3%, 75세 이상인 환자가 19.1%에 해당하였다. 보험종별로는 건강보험가입자가 87.7%, 의료보호대상자가 8.8%였으며 1년 이내 변경된 환자가 3.5%였다. 당뇨병 치료요법의 경우 경구용 혈당강하제만 복용한 경우가 85.2%였고, 경구용 혈당강하제와 인슐린을 함께 복용한 환자는 14.8%였다. 55.9%의 환자에서 고혈압을 동반하고 있었고, 28.8%의 환자가 이상지질혈증을 동반하고 있었으며, 과다 흡연의 대리지표인 만성폐쇄성폐질환을 동반한 환자는 6.9%였다. 흡연동반질환지표는 평균 1.36(\pm 1.22)이었다. 병용약물 처방의 경우 클로피도그렐 2.3%, 스타틴 26.4%, 베타차단제 22.4%, 티아젯계 이뇨제 27.6%, 칼슘채널차단제 37.8%, 안지오텐신수용체차단제 27.1%, NSAIDs 65.8%, H2 차단제 53.5% 등으로 나타났다.

아스피린 처방군 22,025명 중에서 남자는 55.3%, 여자는 44.7%였다. 40세 이상 65세 미만인 환자가 67.9%였고, 65세 이상 75세 미만이 환자가 23.2%, 75세 이상인 환자가 8.9%에 해당하였다. 보험종별로는 건강보험가입자가 91.7%, 의료보호대상자가 6.3%였으며 1년 이내 변경된 환자가 2.0%였다. 당뇨병 치료요법의 경우 경구용 혈당강하제만 복용한 경우가 87.8%였고, 경구용 혈당강하제와 인슐린을 함께 복용한

환자는 12.2%였다. 54.7%의 환자에서 고혈압을 동반하고 있었고, 28.0%의 환자가 이상지질혈증을 동반하고 있었으며, 과다 흡연의 대리 지표인 만성폐쇄성폐질환을 동반한 환자는 4.3%였다. 찰손동반질환지표는 평균 1.41(± 1.03)이었다. 병용약물 처방의 경우 클로피도그렐 1.9%, 스타틴 27.0%, 베타차단제 18.7%, 티아짓게 이노제 28.0%, 칼슘채널차단제 40.1%, 안지오텐신수용체차단제 27.5%, NSAIDs 64.2%, H2 차단제 50.8% 등으로 나타났다.

최초 코호트에서는 만성폐쇄성폐질환, 칼륨보존 이노제, 중추신경계 작용 약물, PPI 외 모든 변수가 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으나, 성향점수로 짝지은 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 고혈압, 이상지질혈증 등 심혈관계질환의 위험요인인 동반질환, 클로피도그렐, 스타틴, 알파차단제, 기타 이노제, 치아짓게 이노제, 안지오텐신수용체차단제 등 약물 사용이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않도록 짝짓기 되었음을 확인하였다(표 37).

표 37. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트 구성원의 기초 특성

		Aspirin non-user		Aspirin user		p-value
		N	%	N	%	
Gender	Male	11,387	51.7%	12,189	55.3%	<.0001
	Female	10,638	48.3%	9,836	44.7%	
Age group at index date (1)	40-49	4,917	22.3%	4,733	21.5%	0.067
	50-64	10,191	46.3%	10,213	46.4%	
	65+	6,917	31.4%	7,079	32.1%	
Age group at index date (2)	40-64	15,108	68.6%	14,946	67.9%	<.0001
	65-74	2,712	12.3%	5,111	23.2%	
	75+	4,205	19.1%	1,968	8.9%	
Type of health insurance	Health insurance	19,319	87.7%	20,189	91.7%	<.0001
	Medicaid	1,942	8.8%	1,388	6.3%	
	Switching	764	3.5%	448	2.0%	
Antidiabetic therapy	OHA	18,767	85.2%	19,327	87.8%	<.0001
	OHA and insulin	3,258	14.8%	2,698	12.2%	
Hypertension (I10-I13,I15)	No	9,724	44.1%	9,974	45.3%	0.0166
	Yes	12,301	55.9%	12,051	54.7%	
Dyslipidemia (E78.0)	No	15,680	71.2%	15,858	72.0%	0.06
	Yes	6,345	28.8%	6,167	28.0%	
COPD (proxy for heavy smoker)	No	20,502	93.1%	21,084	95.7%	<.0001
	Yes	1,523	6.9%	941	4.3%	
Charlson comorbidity index (a prior1year) (Mean±SD)		(1.36±1.22)		(1.41±1.03)		<.0001
Clopidogrel	No	21,511	97.7%	21,602	98.1%	0.0027
	Yes	514	2.3%	423	1.9%	
Statin	No	16,203	73.6%	16,073	73.0%	0.1616
	Yes	5,822	26.4%	5,952	27.0%	
Beta blockers	No	17,102	77.6%	17,913	81.3%	<.0001
	Yes	4,923	22.4%	4,112	18.7%	
Alpha-adrenergic blockers	No	21,383	97.1%	21,501	97.6%	0.0005
	Yes	642	2.9%	524	2.4%	
Diuretics_others	No	21,489	97.6%	21,543	97.8%	0.0868

	Yes	536	2.4%	482	2.2%	
Diuretics_potassium-sparing	No	20,928	95.0%	21,386	97.1%	<.0001
	Yes	1,097	5.0%	639	2.9%	
Diuretics_loop	No	20,054	91.1%	20,819	94.5%	<.0001
	Yes	1,971	8.9%	1,206	5.5%	
Diuretics_thiazide	No	15,950	72.4%	15,869	72.0%	0.3888
	Yes	6,075	27.6%	6,156	28.0%	
Calcium channel blockers	No	13,699	62.2%	13,197	59.9%	<.0001
	Yes	8,326	37.8%	8,828	40.1%	
Angiotensin receptor blockers	No	16,061	72.9%	15,973	72.5%	0.3465
	Yes	5,964	27.1%	6,052	27.5%	
Angiotensin converting enzyme inhibitors	No	18,381	83.5%	19,029	86.4%	<.0001
	Yes	3,644	16.5%	2,996	13.6%	
Centrally acting agents	No	22,021	100.0%	22,024	100.0%	0.1797
	Yes	4	0.0%	1	0.0%	
Vasodilator	No	21,850	99.2%	21,928	99.6%	<.0001
	Yes	175	0.8%	97	0.4%	
NSAIDs	No	7,543	34.2%	7,874	35.8%	0.0009
	Yes	14,482	65.8%	14,151	64.2%	
PPI	No	20,324	92.3%	20,557	93.3%	<.0001
	Yes	1,701	7.7%	1,468	6.7%	
H2blocker	No	10,250	46.5%	10,828	49.2%	<.0001
	Yes	11,775	53.5%	11,197	50.8%	
Total		22,025	100.0%	22,025	100.0%	

OHA: oral hypoglycemic agents, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, NSAIDs: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, PPI: proton pump inhibitor

4.11.2. 성향점수의 분포 (짜지어진 코호트: 44,050명)

성향점수를 이용하여 아스피린 사용군과 비사용군을 짝지은 이후 히스토그램을 통하여 두 군의 성향점수 분포를 확인한 결과, 두 군에서 거의 동일하게 나타나, 아스피린 처방 확률을 고려하여 비교성이 확보된 짜지어진 코호트가 구축되었음을 확인하였다(그림 27).

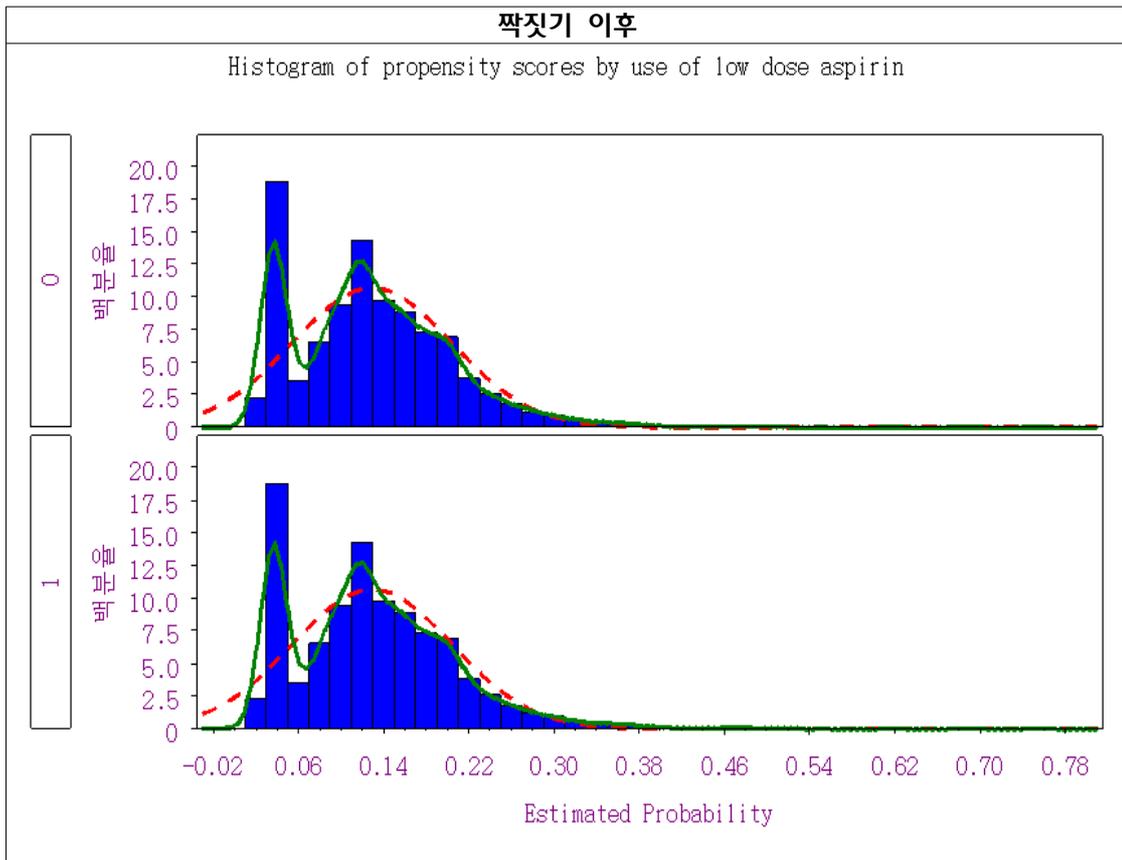


그림 27. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 간 성향점수 분포.
(0: aspirin non-user, 1: aspirin user)

4.11.3. 비례위험가정 만족여부 확인 (짜지어진 코호트: 44,050명)

콕스비례위험모델을 적용하기 위해서는 비교하고자 하는 군간 비례 위험 가정을 만족해야 한다. 따라서 아스피린 사용군과 비사용군에서 생존함수가 일정한 비율을 유지하는 지 생존함수 그래프를 확인하였다. 확인 결과 추적 기간 동안 아스피린 사용군에서 심혈관계 혈전성 질환 발생 위험이 더 높았으며, 성향점수를 이용하여 짜지어진 코호트에서도 아스피린 사용군과 비사용군 사이 비례위험가정을 만족하는 것으로 나타났다(그림 28).

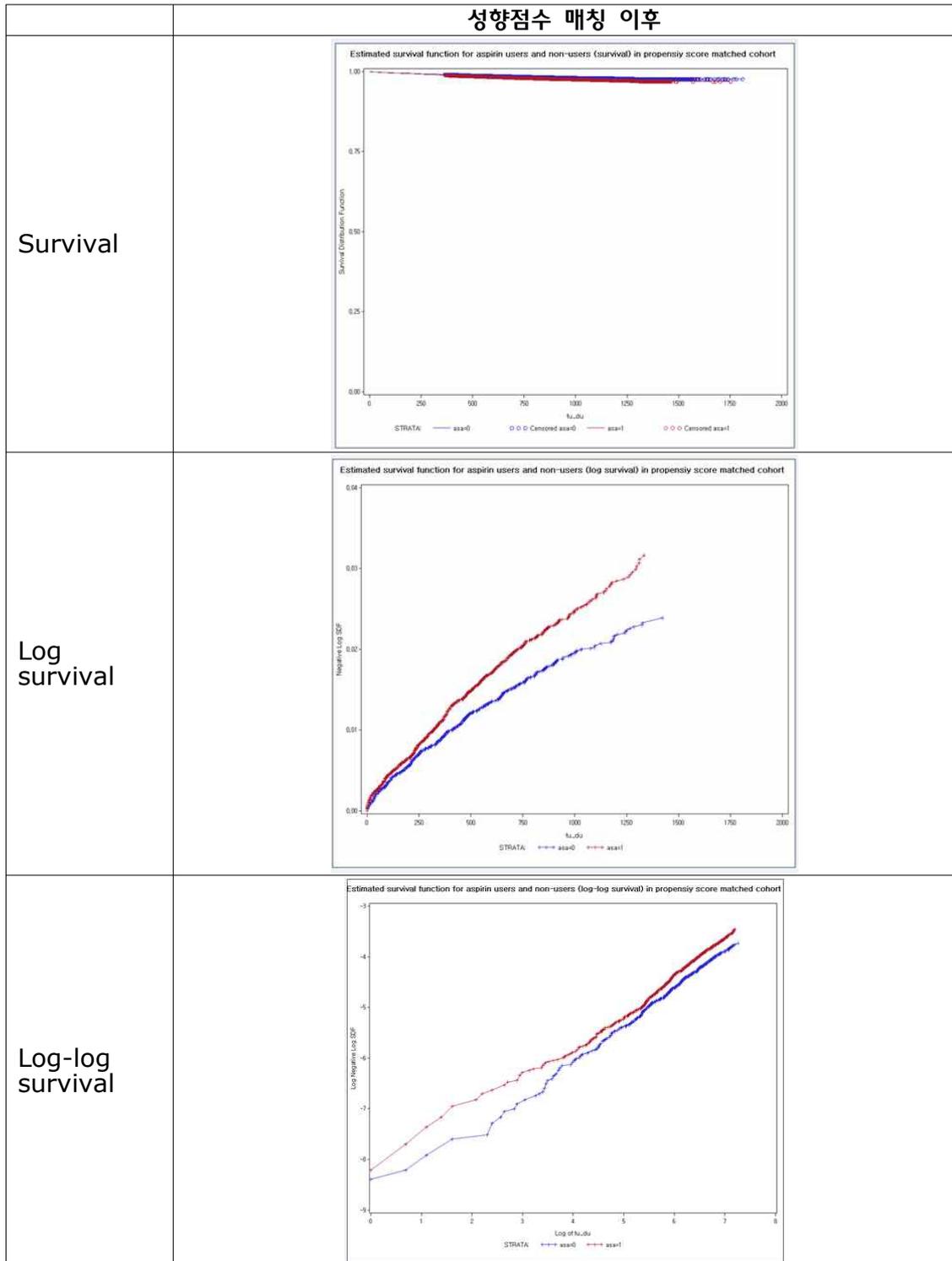


그림 28. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 아스피린 사용군과 비사용군 사이 심혈관계 혈전성 질환 발생 비례위험 확인.
(0: aspirin non-user, 1: aspirin user)

4.12 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 혈전성 질환 발생 위험 다변량 분석 결과

4.12.1. 일차결과변수; 심혈관계 혈전성 질환 발생 (짜지어진 코호트: 44,050명)

성향점수로 짜지어진 코호트에서 일차결과변수를 전체 심혈관계 혈전성 질환을 주진단명 또는 부진단명으로 받은 경우로 한정하여 관련요인들을 보정하였을 때 당뇨병 환자에서 아스피린이 발생에 미치는 영향의 위험비는 1.34(95% CI, 1.18-1.52)였다. 당뇨병 환자를 소그룹으로 나누어 심혈관계 혈전성 질환 발생 위험을 보았을 때 남자에서는 위험비가 1.70(95% CI, 1.40-2.06)이었고, 여자에서는 위험비가 1.09(95% CI, 0.92-1.31)로 나타나 남성에서 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 연령군을 나누었을 때는 40-64세군에서는 위험비가 1.58(95% CI, 1.28-1.94)이었고, 65세 이상 노인 환자군에서는 위험비가 1.21(95% CI, 1.03-1.43)로 나타났다. 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.27(95% CI, 1.10-1.46), 이상지질혈증을 동반한 환자에서는 위험비가 1.63(95% CI, 1.21-2.18)이었으며, 고혈압을 동반하지 않은 환자에서는 위험비가 1.49(95% CI, 1.21-1.85), 고혈압을 동반한 환자에서는 위험비가 1.27(95% CI, 1.08-1.49)로 나타났다(표 38).

표 38. 아스피린 처방에 영향을 미치는 요인을 고려한 성향점수로 짝지어진 코호트에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 심혈관계 혈전성 질환 발생률 (1,000인-년) 및 발생 위험도 산출

All cardiovascular outcomes	Aspirin non-user					Aspirin user					aHR*	lower 95% CI	upper 95% CI
	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)	N		Follow-up duration (years)		crude incidence rate (/1,000 person-year)			
	Event	Total	Mean	Sum		Event	Total	Mean	Sum				
Whole cohort	431	22,025	2.86	62,991	6.8	550	22,025	2.78	61,333	9.0	1.34	[1.18 - 1.52]	
Subgroup													
Male	174	11,387	2.87	32,699	5.3	293	12,189	2.78	33,911	8.6	1.70	[1.40 - 2.06]	
Female	257	10,638	2.85	30,292	8.5	257	9,836	2.79	27,422	9.4	1.09	[0.92 - 1.31]	
Age 40 to 64	163	15,108	2.88	43,573	3.7	221	14,946	2.80	41,878	5.3	1.58	[1.28 - 1.94]	
Elderly (age 65+)	268	6,917	2.81	19,418	13.8	329	7,079	2.75	19,455	16.9	1.21	[1.03 - 1.43]	
DM without dyslipidemia	352	15,680	2.88	45,232	7.8	429	15,858	2.79	44,270	9.7	1.27	[1.10 - 1.46]	
DM with dyslipidemia	79	6,345	2.80	17,759	4.4	121	6,167	2.77	17,063	7.1	1.63	[1.21 - 2.18]	
DM without hypertension	151	9,724	2.92	28,386	5.3	225	9,974	2.79	27,809	8.1	1.49	[1.21 - 1.85]	
DM with hypertension	280	12,301	2.81	34,605	8.1	325	12,051	2.78	33,524	9.7	1.27	[1.08 - 1.49]	

DM: diabetes mellitus, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

*Adjusted for gender, age group, health insurance type, antidiabetic therapy, presence of hypertension, dyslipidemia and chronic obstructive

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

pulmonary disease, use of clopidogrel, statin, beta blockers, alpha-adrenergic blockers, other diuretics, potassium-sparing diuretics, loop diuretics, thiazide diuretics, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, vasodilators, non-steroidal anti-inflammatory drugs, histamine H2 blocker, proton pump inhibitors, interactions (dyslipidemia*statin, hypertension*beta blockers, hypertension*alpha-adrenergic blockers, hypertension* other diuretics, hypertension* potassium-sparing diuretics, hypertension* loop diuretics, hypertension*thiazide diuretics, hypertension*calcium channel blockers, hypertension*angiotensin receptor blockers, hypertension*angiotensin converting enzyme inhibitors, and hypertension*vasodilators age group*hypertension and age group*dyslipidemia).

4.13 당뇨병 환자에서 아스피린 사용 유무에 따른 출혈성 질환 발생 위험 다변량 분석 결과

4.13.1. 이차결과변수; 출혈성 유해반응 발생

심혈관계 혈전성 질환 및 출혈성 질환 과거력이 없는 당뇨병 발생 환자 221,159명에서 저용량 아스피린 비사용군 202,897명 가운데 33,093명 (16.3%; 출혈성 뇌졸중으로 인한 입원 1,629명, 위장관출혈 복합변수 발생: 31,464명), 저용량 아스피린 사용군 18,262명 가운데 2,126명 (11.6%; 출혈성 뇌졸중으로 인한 입원 117명, 위장관출혈 복합변수 발생: 2,009명)에서 출혈성 질환이 발생하였다.

단변량 분석을 하였을 때, 저용량 아스피린 사용은 출혈성 위험을 1.43배 (95% CI: 1.38-1.47) 증가시켰으며, 남성에 비하여 여성에서 1.11배 (95% CI: 1.09-1.13), 연령이 증가함에 따라 40-49세군과 비교하여 50-64세군에서 1.21배 (95% CI: 1.19-1.24), 65세 이상 노인에서 1.48배 (95% CI: 1.45-1.52), 인슐린 사용군이 비사용군에 비하여 1.51배 (95% CI: 1.46-1.56), 고혈압 동반환자에서 1.13배 (95% CI: 1.11-1.15), 이상지질혈증 동반환자에서 1.27배 (95% CI: 1.24-1.30), 경증 간질환 동반환자에서 1.50배 (95% CI: 1.46-1.54), 중증 간질환 동반환자에서 1.75배(95% CI: 1.54-1.99) 출혈성 위험 발생 위험이 높아졌다. 출혈성 위험을 높이는 동반질환 및 동반사용 약물을 보정하여 다변량 분석을 하였을 때에도 저용량 아스피린 사용은 출혈성 질환 발생 위험을 1.33배 (95% CI: 1.29-1.38) 증가시켰다.

표 39. 심혈관계 혈전성 질환 및 출혈성 질환 과거력이 없는 당뇨병 발생 환자에서 저용량 아스피린 사용 유무에 따른 출혈성 질환 발생 위험도 산출

Characteristics		CHR	low er 95% CI	upp er 95% CI	aHR	lower 95% CI	uppe r 95% CI
Use of aspirin	No	1.00			1.00		
	Yes	1.43	[1.38	- 1.47]	1.33	[1.29	- 1.38]
Gender	Male	1.00			1.00		
	Female	1.11	[1.09	- 1.13]	0.99	[0.97	- 1.00]
Age group at index date	40-49	1.00			1.00		
	50-64	1.21	[1.19	- 1.24]	1.17	[1.14	- 1.19]
	65	1.48	[1.45	- 1.52]	1.39	[1.36	- 1.42]
Type of health insurance	Health insurance	1.00			1.00		
	Medicaid	1.36	[1.32	- 1.40]	1.24	[1.20	- 1.28]
	Switching	1.51	[1.42	- 1.60]	1.33	[1.25	- 1.41]
Antidiabetic therapy	OHA	1.00			1.00		
	OHA and insulin	1.51	[1.46	- 1.56]	1.42	[1.37	- 1.47]
Hypertension (I10-13,I15)	No	1.00			1.00		
	Yes	1.13	[1.11	- 1.15]	0.97	[0.95	- 0.99]
Dyslipidemia (E78.0)	No	1.00			1.00		
	Yes	1.27	[1.24	- 1.30]	1.08	[1.04	- 1.12]
Mild liver disease	No	1.00			1.00		
	Yes	1.50	[1.46	- 1.54]	1.40	[1.36	- 1.44]
Severe liver disease	No	1.00			1.00		
	Yes	1.75	[1.54	- 1.99]	1.28	[1.13	- 1.46]
Clopidogrel	No	1.00			1.00		
	Yes	1.40	[1.29	- 1.53]	1.20	[1.11	- 1.31]
Statin	No	1.00			1.00		
	Yes	1.28	[1.28	- 1.31]	1.11	[1.08	- 1.15]
H2blocker	No	1.00			1.00		
	Yes	1.47	[1.45	- 1.49]	1.30	[1.28	- 1.33]
PPI	No	1.00			1.00		
	Yes	1.79	[1.72	- 1.86]	1.58	[1.52	- 1.65]
NSAIDs	No	1.00			1.00		
	Yes	1.31	[1.29	- 1.34]	1.15	[1.13	- 1.17]
Steroids	No	1.00			1.00		

Yes	1.24	[1.22 - 1.26]	1.08	[1.06 - 1.10]
-----	------	-----------------	------	-----------------

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, OHA: oral hypoglycemic agents, NSAIDs: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, PPI: proton pump inhibitor

Mild liver disease (B18.x, K73.x, K74.x, K70.0, K70.1, K70.2, K70.3, K70.9, K71.3, 71.4, K71.5, K71.7, K76.0, K76.2, K76.3, K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4),

Severe liver disease (I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7)

*Adjusted for gender, age group, type of health insurance, antidiabetic therapy, mild liver disease, severe liver disease (diagnostic code information in appendix 16), use of clopidogrel, NSAIDs, steroids, H2 blockers, proton pump inhibitors and other gastrointestinal protective agents.

5. 고찰

5.1 연구결과 요약

2006년부터 2007년 사이에 당뇨병이 발생한 환자에서 아스피린 사용에 따른 심혈관계질환 예방 효과를 분석한 본 연구에서 성향점수로 짝지은 두 군을 비교한 결과 아스피린 사용은 심혈관계질환 발생 위험을 낮추지 못하는 것으로 나타났다(HR=1.40; 95% CI, 1.29-1.52).

일차결과변수를 관상동맥질환으로 하였을 때나(HR=1.74; 95% CI, 1.54-1.96), 허혈성뇌졸중으로 하였을 때도(HR=1.14; 95% CI, 1.02-1.28) 아스피린 사용군에서 발생 위험이 더 높게 나타났다.

또한 아스피린의 약물유해반응으로 위장관 출혈 발생에 미치는 영향을 보았을 때 당뇨병 환자에서 아스피린 사용이 위장관 출혈 발생위험을 높이는 것으로 나타났다(HR=1.14; 95% CI, 1.09-1.19).

아스피린의 적응증인 심근경색, 허혈성뇌졸중, 일과성허혈발작의 심혈관계 혈전성 질환으로만 결과변수를 한정하여 구축한 코호트에서 성향점수로 짝지은 두 군을 비교하였을 때에도 아스피린 사용군에서 심혈관계 혈전성 질환 발생 위험은 여전히 높게 나타났다(HR=1.34 95% CI, 1.18-1.52).

5.2 연구의 의의

2009년 이후 미국당뇨병학회 등에서 발표한 진료지침에 따르면 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 일차예방목적의 아스피린 처방에 대한 권고 기준이 강화되고 있는데, 본 연구결과에서도 저용량 아스피린 사용이 심혈관계질환 발생을 낮추지 못하는 것으로 나타나, 권고 수준 재검토에 근거를 더할 수 있을 것으로 기대된다.

현재 당뇨병 환자에 대한 국내외 주요 가이드라인은 흡연, 고혈압, 이상지질혈증, 심혈관계질환 가족력, 알부민뇨증 등 추가적인 주요 위험인자를 동반한 50세 이상의 남성, 60세 이상의 여성에게는 예방적 목적의 저용량 아스피린 복용을 권장하고 있다.^{64) 65)}

본 연구에서 연령군별로 심혈관계질환 발생 위험을 보았을 때 40세에서 65세 미만의 환자군에서는 65세 이상의 노인환자군에 비해 오히려 심혈관계질환 발생 위험이 높아지는 결과를 보여 현재의 50세, 60세 연령기준을 재검토하는 것이 필요하다. 또한 고혈압, 이상지질혈증의 동반 여부와 관계없이 아스피린은 심혈관계질환 발생 위험을 높이는 것으로 나타나, 이러한 추가적인 위험인자에 따른 아스피린의 권고 역시 재검토되어야 할 것이다.

De Berardis 등이 2009년 심혈관계질환이 없는 당뇨병 환자를 대상으로 아스피린의 심혈관계질환 일차예방효과에 대한 메타분석을 수행하였다. 당시에도 당뇨병 환자의 심혈관계질환 발생 및 사망에 대한 일차 예방에 있어서 저용량 아스피린의 효과는 논란의 대상이었으며, 연구팀은 메드라인과 코크란 라이브러리에서 아스피린과 위약 및 무치료의 비교임상시험을 검색하여 메타분석한 결과를 BMJ에 발표하였다. 이 연구에서 당뇨병 환자에서는 저용량 아스피린의 심혈관계질환 발생 및 이로 인한 사망의 일차예방효과가 다른 위험인구 집단에 비해 낮으며, 이로 인한 이득이 위장관 출혈의 위험보다 크지 않았다. 따라서 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 일차예방 목적의 아스피린을 적극 권장하기는 어렵다는 결론을 내린 바 있다.⁶⁶⁾

64) American Diabetes Association American Heart Association American College of Cardiology Foundation. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. J Am Coll Cardiol 2010;55:2878-86.

65) 대한당뇨병학회. 당뇨병 진료지침 2010.

66) Giorgia De Berardis, Michele Sacco, Giovanni F M Strippoli, Fabio Pellegrini, Giusi Graziano, Gianni Tognoni, Antonio Nicolucci. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b4531

또한 당뇨병 환자를 대상으로 한 최근의 두 무작위배정 임상시험에서 아스피린이 심혈관계질환 발생을 예방하는 효과를 보이지 못했으나, 일차결과변수를 심근경색으로 분석하였을 때는 위험도가 각각 0.98(95% CI, 0.68-1.43), 1.34(95% CI, 0.57-3.19)였고, 뇌졸중으로 분석하였을 때는 각각 0.71(95% CI, 0.44-1.14), 0.93(95% CI, 0.52-1.66)으로 나타나 차이를 보였다. 본 연구에서도 전체 코호트 및 성향점수를 이용하여 짝지은 코호트에서 관상동맥질환, 허혈성뇌졸중의 위험을 모두 유의하게 높이는 것으로 나타났으나, 위험도의 크기에 차이가 있었다. 저용량 아스피린의 사용에 따른 관상동맥질환의 발생위험수준은 허혈성뇌졸중 발생위험보다 높게 관찰되었다(HR for CAD=1.74, 95% CI, 1.54-1.96; HR for IS=1.14; 95% CI, 1.02-1.28)⁶⁷⁾.

2009년 스웨덴에서 심혈관계질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자를 대상으로 대규모 관찰적연구가 수행된 바 있다. 이제까지의 무작위배정 임상시험에서 아스피린의 심혈관계질환 일차예방효과가 유의하지 않은 결론을 내린 것과 달리, 이 연구에서 아스피린은 심혈관계질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자의 사망률은 오히려 50세에서 17%, 85세에서는 29%까지 증가시키는 결과를 보였다. 심각한 출혈에 있어서도 마찬가지로 아스피린 복용은 심혈관계질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자에서 위험을 증가시켜 본 연구의 결과와 일치하였다.⁶⁸⁾

2009년에 본 연구가 시작된 이후로 당뇨병 환자에서 아스피린 복용에 대한 가이드라인의 권고수준에 많은 변화가 있었다. 미국당뇨병학회에서는 1997년부터 2007년까지 다른 위험집단에서 아스피린의 심혈관계질환 일차예방효과를 근거로 40세 이상이거나 다른 심혈관계질환의 위험요인을 가진 당뇨병 환자에게 아스피린을 권고해 왔다.⁶⁹⁾ 반면 유럽에서는 2007년 당뇨병 환자에서의 심혈관계질환 진료지침에서 현재까지 당뇨병 환자를 대상으로 아스피린의 효과를 본 직접적인 연구결과가 없었다는 것을 이유로 아스피린 사용에 대해 언급하지 않았다.⁷⁰⁾ 그 후 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상시험 결과를 통해 심혈관

67) CAD: coronary artery disease, IS: ischemic stroke

68) Lennart Welin, Lars Wilhelmsen, Arne Björnberg, Anders Odén. Aspirin increases mortality in diabetic patients without cardiovascular disease: a Swedish record linkage study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009;18:1143-49

69) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2007. *Diabetes Care* 2007;30:S4-S41

70) Lars Rydén, Eberhard Standl, Małgorzata Bartnik, Greet Van den Berghe, John

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

계질환 일차예방효과가 유의하게 나타나지 않자 미국 예방의료 특별위원회(US Preventive Service Task Force, USPSTF)에서는 당뇨병의 유무와 관련해서는 일차 예방을 위한 아스피린 사용에 대해 확립된 권고안을 내놓지 않았고,⁷¹⁾ 미국당뇨병학회에서도 2010년 아스피린 권고 수준을 남자 50세 이상, 여자 60세 이상으로 연령을 상향하고 추가적인 위험요인을 가진 당뇨병 환자로 한정하였다.⁷²⁾ 국내에서도 2009년에 당뇨병의 심혈관계질환 치료지침을 통해 당뇨병 환자에서 뇌졸중의 위험요인 조절과 함께 아스피린을 쓰는 것이 추천되기도 하지만 대규모 연구결과들에서 저용량 아스피린이 심혈관계질환이나 이로 인한 사망을 유의하게 낮추지는 못하는 것으로 나타났다고 언급하였다.⁷³⁾ 이러한 변화의 흐름 속에서 본 연구는 시의적절하게 대규모 인구집단을 대상으로 하여 당뇨병 환자에서의 아스피린의 효과에 대한 근거를 제시하였다는 의의가 있다.

남성에서 심혈관계질환 발생 위험이 더 높고, 여성에서는 위장관출혈 발생 위험이 더 높기 때문에 최신의 국외 가이드라인에서 연령기준을 여성에서 더 보수적으로 권고하고 있는데 본 연구에서도 성별에 따른 분석을 하였을 때, 남성에서 심혈관계질환 발생 위험이 더 높았으며 (HR for all CVD in male=1.47(95% CI, 1.31-1.64), HR for all CVD in female=1.33(95% CI, 1.17-1.50)), 위장관 출혈 위험은 여성에서 더 높게 나타나 기존에 알려진 바와 일치하는 결과를 나타내었다(HR for UGIB in male=1.10(95% CI, 1.04-1.16), HR for UGIB in female=1.19(95% CI, 1.12-1.26)).

당뇨병 환자를 대상으로 한 선행연구에서는 당뇨병을 동반할 경우 2.1배의 고혈압 동반 빈도의 증가를 보였다. 당뇨병이 동반된 급성 관상동맥 증후군 환자에서 관상동맥 조영술에서 2개 이상의 관상동맥 병변이 있는 빈도, 고혈압 빈도, 중성지방, CRP가 유의하게

Betteridge, Menko-Jan de Boer, Francesco Cosentino, Bengt Jonsson, Markku Laakso, Klas Malmberg FESC, Silvia G Priori, Jan Ostergren, Jaakko Tuomilehto, Inga S Thrainottir. Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular disease: executive summary: the Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EA). Eur Heart J 2007;28:8-136.

71) Tracy Wolff, Therese Miller, Stephen Ko. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009;150:405-10

72) American Diabetes Association American Heart Association American College of Cardiology Foundation. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. J Am Coll Cardiol 2010;55:2878-86.

73) 보건복지부지정 2형 당뇨병 임상연구센터. 당뇨병의 심혈관계질환 치료지침. 2009.

높았고 이 중 고혈압의 빈도가 가장 뚜렷한 차이를 보였다는 보고가 있었다.⁷⁴⁾ 당뇨병 환자에서 고혈압이 자주 동반되며, 정상 혈압군보다 고혈압군에서 당뇨병이 더 많이 동반되며 심혈관계질환의 이환율과 사망률에 더 상승적으로 작용하고 있다고 하였다.⁷⁵⁾⁷⁶⁾ 또한, 중성지방을 포함한 혈청 지질에 대해서는 HDL-콜레스테롤은 다른 위험 인자들을 보정한 후 심혈관계질환에 의한 사망을 가장 잘 예측하는 지표이며 총콜레스테롤/HDL-콜레스테롤은 다른 지단백보다 더욱 예민하게 관상동맥질환의 위험성을 나타내 준다고 하였다.⁷⁷⁾⁷⁸⁾ 당뇨병 발생 환자에서 고혈압 및 이상지질혈증을 동반한 경우 심혈관계질환의 발생 위험이 높아지며, 본 연구 중간분석에서도 고혈압 동반 연부가 아스피린 처방에 영향을 미치는 주요 요인으로 나타난 바 있다. 고혈압과 이상지질혈증 동반 여부에 따른 소그룹분석에서도 심혈관계 질환 발생위험은 여전히 높아지는 것으로 나타나 당뇨병 환자 전체를 대상으로 하기 보다 위험요인인 질환의 동반여부에 따라 연구대상을 구체화할 필요가 있음을 확인하였다.

본 연구는 2005-9년도 심평원청구자료를 이용하여 전국 의료기관에 방문하여 진단받고 당뇨병 치료약제를 처방받은 모든 40세 이상 당뇨병 환자를 대상으로 하여 분석하였기 때문에 우리나라의 현황을 대표성 있게 파악하였다. 환자의 약물 사용과 관련된 임상적인 상황을 엄격히 통제하여 수행되는 무작위배정 임상시험과는 달리 대규모 인구집단을 대상으로 한 관찰연구를 수행하여 연구결과를 인구집단에 직접 적용할 수 있다. 또한 성향점수를 이용한 짝짓기를 수행하여 아스피린 처방에 영향을 미칠 수 있는 요인을 충분히 고려하여 적응증에 의한 교란을 방지하고자 하였다.

또한 현재까지 일본인을 대상으로 수행된 무작위배정 임상시험 1건을 제외한 대부분의 연구가 백인을 대상으로 진행된 것으로 인종간 차이 등의 이유로 이러한 연구결과를 우리

74) Moon HJ, Kang JK, Jo MH, Lee BW, Park CY, Lee SJ, Hong EK, Yu JM, Kim DM, Ihm SH, Kim HK, Phim CY, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. Effects of type 2 diabetes mellitus on risk factors of acute coronary syndrome. J Kor Diabete Assoc 2006;30:435-41.

75) Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000;342:905-12.

76) National High Blood Pressure Education Program Working Group: National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. Hypertension 1994;23:145-60.

77) Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA: High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of Lipid Research Clinics Prevalence Study. Am J Epidemiol 1990;131:32-47.

78) Schmidt SB, Wasserman AG, Muesing RA, Schlesselman SE, Larosa JC, Ross AM: Lipoprotein and apolipoprotein levels in angiographically defined coronary atherosclerosis. Am J Cardiol 1985;55:1459-62.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

나라 인구에 그대로 적용할 수 없는 것에 비해 본 연구를 통해 우리나라 실정에 맞는 아스피린의 효과에 대한 근거를 생산할 수 있었으며, 보다 장기간 자료를 확보하여 심혈관계질환 발생을 추적관찰하고, 심평원 자료에서 미처 확인하지 못한 생활습관, 심혈관계질환 가족력 등 추가적인 위험인자에 대한 정보를 고려한 후속 연구수행이 필요하다.

5.3 연구의 한계

본 연구는 심평원의 보험청구자료를 이용한 관찰적 연구로 몇 가지 한계점을 갖는다.

첫째로 보험청구자료의 진단명은 진료비 청구를 위해 입력되는 것으로 타당도가 완전하지 않다는 한계가 있으나, 당뇨병 진단명 타당도에 대한 국내 연구가 수행된 바 있어 이를 보완할 수 있었다. 당뇨병기초통계연구 TFT에서 2005년 발표한 연구에 따르면 진단코드의 타당도 분석결과 당뇨병 입원환자의 진단코드 일치도는 82.7%, 당뇨병 외래환자의 진단코드 일치도는 72.3%로 확인되어 신뢰할 만한 수준이며,⁷⁹⁾ 이는 신뢰성 있는 외국의 대규모 보험청구자료와 비교하여 타당성이 떨어지지 않는다. 뿐만 아니라, 본 연구에서는 당뇨병 환자를 정의하는 데 있어서 심평원청구자료의 당뇨병 진단코드와 함께 혈당강하제 처방건을 동시에 확인하여 분류비뚤림을 줄였다. 또한, 기존 연구와의 비교성을 고려하여 이전 1년간 당뇨병으로 급여 청구된 환자를 제외하고 새로 확인된 당뇨병 환자를 대상으로 하여 질병의 중증도가 비교적 동일한 집단을 대상으로 아스피린 사용양상을 평가하였다. 또한 이전 심혈관계질환 과거력 및 추적관찰기간 동안에 발생한 심혈관계질환에 대해서도 이로 인한 입원과 관련 시술코드 등을 확인하여 타당도를 높이고자 하였다. 1994년부터 2001년까지 모집한 한국인심장연구코호트(Korean Heart Study cohort) 구성원을 대상으로 한 급성심근경색 (I21x)의 진단명 타당도에 관한 연구결과, 급성심근경색증에 대한 진단명 정확도는 세계보건기구 기준(World Health Organization criteria)으로 하였을 때 71.4%, 유럽심장학회/미국심장학회 (European Society of Cardiology/American College of Cardiology, ESC/ACC criteria) 73.1%로 나타났으며, 두 기준 모두 70% 이상으로 신뢰할 만한 수준으로 보고되었다.⁸⁰⁾

둘째, 심평원청구자료는 처방받은 의약품에 대한 정보만을 담고 있어 처방전 없이 약국에서 구입하여 복용한 약물에 대해서는 파악할 수 없다는 한계가 있다. 우리나라에서 저용량 아스피린은 일반의약품이기 때문에 당뇨병 환자가 직접 약국에서 구입하여 복용하였을 경우는 파악할 수 없었다. 그러나, 본 연구에서 연구대상으로 정의한 당뇨병으로 진단되어

79) 김재용: 건강보험자료를 활용한 당뇨병 발생 및 의료이용 현황 분석. 대한당뇨병학회-건강보험심사평가원 공동심포지엄:Diabetes in Korea 2005, 2005

80) Kimm H, Yun JE, Lee S-H, Jang Y, Jee SH. Validity of the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Korean National Medical Health Insurance Claims Data: The Korean Heart Study (1). Korean Circulation Journal. 2012;42:10.

경구용 혈당강하제 또는 인슐린을 처방받는 환자의 경우 질병을 관리하기 위해 의료기관을 지속적으로 내원하게 되며, 약물사용에 대하여 의사와 상담하고 처방받아서 복용할 가능성이 높고, 처방을 받아 복용하는 경우에 환자부담이 적어지므로 청구환자 자료 내에서 대부분이 포함되었을 것으로 추정된다. 또한, 저용량 아스피린을 일반의약품으로 복용하였더라도 연구결과의 방향성을 바꿀만한 영향을 미치지 못하였을 것으로 판단된다.⁸¹⁾

셋째, 흡연, 음주, 식이 등의 생활습관 및 비만, 가족력 등의 임상적 요인들이 심혈관계 질환 발생에 영향을 미칠 수 있으며, 환자의 혈압, 혈중 콜레스테롤 농도 등의 실험실적 수치 등 변수가 분석에 포함되어야 하나, 본 연구에서는 과다흡연의 대리지표로 기준시점으로부터 1년 이내에 만성폐쇄성폐질환으로 인한 진단이 있었는지 확인하여 대리변수로 파악하였으며, 그 외 생활습관, 가족력, 실험실적 수치 정보를 포함하지 못하였다. 본 연구에서는 심혈관계질환 발생에 영향을 미칠 수 있는 여러 가지 요인들이 아스피린 처방에도 영향을 미쳤을 가능성을 보정하기 위해 성향점수를 산출하여 짝짓기를 수행하였으나, 위의 임상적 요인들은 심평원 자료의 한계로 인해 성향점수 산출에 포함되지 못하였고 따라서 아스피린 처방군과 비처방군 사이의 비교성 문제가 여전히 남아 있을 수 있다.

넷째, 심평원청구자료만을 이용한 연구로 사망발생 등에 대해 완전히 파악하지 못하였다. 연구계획단계에서는 심평원청구자료에서 진단과 약물처방을 확인하고, 통계청사망자료, 중앙암등록사업을 연계하여 암 및 사망 발생을 확인하고자 하였으나, 개인정보보호 등의 이유로 자료를 연계하지 못하여 암 및 사망발생을 심평원청구자료에서 확인 가능한 일부 진단명을 이용하여 파악하였다.

다섯째, 심평원청구자료는 최대 5년간의 자료를 이용할 수 있기 때문에 충분한 추적기간을 두고 관찰하지 못했다는 한계가 있다. 본 연구에서는 당뇨병이 새로 발생한 환자를 대상으로 최소 2년, 최대 3.84년 동안 추적관찰하였으나 이는 심혈관계질환 발생을 확인하기에 다소 짧은 기간이었다. 또한 기준시점 이전 심혈관계질환 유무를 진단명을 통해 확인하였기 때문에 기존에 심혈관계질환을 가지고 있는 환자를 완전히 배제하지 못하여 아스피린 처방군에 이러한 심혈관계질환 유병 환자가 더 많이 포함되어 비돌림이 생겼을 가능성이 있다.

81) Yood MU, et al, Using prescription claims data for drugs available over-the-counter(OTC). PDS 2007;16:961-8.)

5.4 후속연구 제안

선행연구들은 심혈관계질환의 위험요인들이 잘 알려지지 않았고, 스타틴 등 심혈관계질환 예방을 위한 효과적인 약물들이 많이 개발되기 전에 수행된 것들이 많아, 과거의 연구결과를 현재에 그대로 적용하기는 어려우며, 검정력 부족 등으로 인해 아스피린의 효과에 대한 명확한 결론을 내리는데 제한점이 있었다.

현재 아스피린의 심혈관계질환 일차예방효과를 확인하고자 이탈리아의 Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes(ACCEPT-D)와 영국의 A Study of Cardiovascular Events in Diabetes(ASCEND) 임상시험 등이 수행 중에 있다. ACCEPT-D 연구는 스타틴을 복용하고 있는 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관계질환 일차예방 효과를 보고자 하는 연구로, 5,170명의 환자를 연구대상자로 포함할 예정이며, 성별, 연령 등에 따른 소그룹 분석도 사전에 계획하고 있다. ASCEND 연구는 40세 이상의 당뇨병 환자를 대상으로 아스피린의 심혈관계질환 일차예방 효과를 확인하고자 하는 연구로, 1만 명의 환자를 연구대상자로 포함할 예정이다. 이들 연구 결과가 발표되고 나면 본 연구를 포함하여 현재까지 수행된 모든 연구 결과를 종합하여 메타분석을 시행할 수 있을 것이다.

본 연구 결과 당뇨병 환자에서 아스피린이 심혈관계질환을 예방하는 효과를 보이지 못하였고, 오히려 발생 위험을 높였다. 따라서 기존에 심혈관계질환 과거력이 없는 당뇨병 환자에게 아스피린을 권고하는 것은 바람직하지 못하며, 아스피린을 대신할 심혈관계질환 예방요법이 요구된다. 이에 저용량 아스피린 외에 다른 항혈소판제나 스타틴, 고혈압약제 등의 사용이 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 일차예방효과를 나타내는 지를 밝히는 연구의 수행이 필요하며, 이러한 연구결과들을 근거로 한 임상진료지침 개발이 요구된다.

본 연구는 의료기관에 지속적으로 내원하여 약물처방이 요구되는 수준의 당뇨병 발생 환자를 대상으로 하였으며, 심혈관계질환 위험요인인 고혈압, 이상지질혈증 동반여부에 대한 소그룹 분석을 수행하였다. 당뇨병 환자는 이환기간이 길어질수록 합병증의 위험이 높아지고⁸²⁾ 심혈관계 질환의 위험요인인 고혈압, 이상지질혈증의 유병률이 증가되는데

82) Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Glumer C, Sandbaek A. Screening for Type 2 diabetes--should it be now? Diabet Med;20:175-81.

이는 사망의 위험을 상승시킨다고 보고되고 있다.⁸³⁾⁸⁴⁾⁸⁵⁾⁸⁶⁾ 따라서, 당뇨병 유병기간, 혈압, 혈중 콜레스테롤 농도 등이 심혈관계질환 발생에 미치는 영향을 고려하여 연구대상을 구체화하고, 충분한 추적관찰 기간을 확보할 수 있는 관찰적 연구 수행이 필요하다. 최근 학계를 중심으로 공동 주제에 대한 다국가 협력 연구가 시작되는 단계에 있으며, 충분한 연구대상을 확보하고 인종간의 차이까지 고려하기 위해서 다국가 연구네트워크 구축 및 연구수행으로 보다 높은 수준의 근거를 창출할 수 있을 것으로 기대한다.

83) Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Jager A, Kostense PJ, van Hinsbergh VW, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD. Impact of diabetes duration and cardiovascular risk factors on mortality in type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Eur J Clin Invest* 2002;32:924-30.

84) Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43:960-67.

85) Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. Population 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-45.

86) Brun E, Nelson RG, Bennett PH, Imperatore G, Zoppini G, Verlato G, Muggeo M; Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23:1119-23.

6. 결론 및 정책제언

6.1 핵심 결론

2006년부터 2007년 사이에 당뇨병이 발생한 환자에서 아스피린 사용에 따른 심혈관계질환 예방 효과를 분석한 본 연구에서 성향점수로 짝지은 두 군을 비교한 결과 아스피린은 심혈관계질환 발생 위험을 낮추지 못하는 것으로 나타났다(HR=1.40; 95% CI, 1.29-1.52).

일차결과변수를 관상동맥질환으로 하였을 때나(HR=1.74; 95% CI, 1.54-1.96), 허혈성뇌졸중으로 하였을 때도(HR=1.14; 95% CI, 1.02-1.28) 위험은 계속 높은 것으로 나타났다.

아스피린의 적응증인 심근경색, 허혈성뇌졸중, 일과성허혈발작의 심혈관계 혈전성 질환으로만 결과변수를 한정하여 새로 구축한 코호트에서 성향점수로 짝지은 두 군을 비교하였을 때에도 아스피린 사용군에서 심혈관계 혈전성 질환 발생 위험은 여전히 높게 나타났다(HR=1.34 95% CI, 1.18-1.52).

또한 아스피린의 알려진 약물유해반응으로 위장관 출혈 발생에 미치는 영향을 보았을 때 당뇨병 환자에서 아스피린 사용이 위장관 출혈 발생위험을 높이는 것으로 나타났다(HR=1.14; 95% CI, 1.09-1.19).

6.2 정책제언

최근 여러 임상시험에서 당뇨병 환자에서 아스피린 사용이 심혈관계질환 일차예방 효과를 보이지 못했으며, 2009년 이후 미국당뇨병학회 등에서 발표한 진료지침에서도 당뇨병 환자에서는 심혈관계질환 일차예방목적의 아스피린 처방에 대한 권고 기준이 강화되고 있는데, 본 연구결과에서도 저용량 아스피린 사용이 심혈관계질환 발생을 낮추지 못하는 것으로 나타났으며, 아스피린 사용에 따른 출혈 위험이 관찰되었다.

본 연구에서 연령군별로 아스피린 사용에 따른 심혈관계질환 발생 위험을 보았을 때, 아스피린 사용이 권고되지 않는 연령군(40-64세)에서 심혈관계질환 발생 위험이 높은 것으로 나타났으며, 위장관출혈 위험 또한 높이는 것으로 나타나 현재 당뇨병 진료지침에서 권고하고 있는 남자 50세, 여자 60세 이상 연령기준을 재검토하는 것이 필요하다.

또한 고혈압, 이상지질혈증의 동반 여부와 관계없이 아스피린이 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 발생을 낮추지 못하는 것으로 나타나, 고혈압, 이상지질혈증 등 심혈관계질환 위험요인이 있을 때, 심혈관계질환 발생 위험을 줄이기 위하여 아스피린 처방을 권고할 것인지 여부를 재검토되어야 할 것이다.

☞ 장기간 추적관찰 자료 확보 및 심평원 자료에서 확보하지 못한 교란변수 정보를 고려한 후속 연구 수행이 요구됨

☞ 본 연구 결과 및 후속연구 결과에 따라 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 예방을 위한 저용량 아스피린 사용의 연령 기준 및 동발질환 등 위험요인에 대한 권고수준 재검토 필요함

7. 참고문헌

- 건강보험청구자료를 이용한 급성 심근경색·뇌졸중의 발생률 및 유병률 산출 최종보고회 발표 자료. 2011. 12.
- 국민건강보험공단. 건강검진의 비용-효과분석 -제2형 당뇨 건강검진 중심으로-. 2006.
- 김재용 외. 급성 뇌졸중·급성 심근경색의 예후요인 규명 및 등록체계 개발, 보건복지가족부 중앙응급의료센터, 2007.
- 김재용 외. 우리나라 당뇨병환자 외래이용 지속성이 건강결과와 의료비에 미치는 영향, 건강보험자료 분석결과. 당뇨병. 2006;30:377-87.
- 김재용. 건강보험자료를 활용한 당뇨병 발생 및 의료이용 현황 분석. 대한당뇨병학회·건강보험심사평가원 공동심포지엄:Diabetes in Korea 2005, 2005.
- 대한당뇨병학회, 건강보험심사평가원. 당뇨병 기초통계연구 Task Force Team 보고서 Diabetes in Korea 2007. 2007.
- 대한당뇨병학회. 당뇨병 진료지침 2007.
- 대한당뇨병학회. 당뇨병 진료지침 2010.
- 문은준, 조영은, 박태진, 등. 제2형 당뇨병환자의 임상적 특징 및 직접의료비용 조사. Korean Diabetes J 2008 32:358~65.
- 박이병, 김대중, 김재용, 등. 당뇨병환자에서 아스피린 사용현황 및 동반질환: 건강보험자료 분석결과. 당뇨병 2006;30:363-71.
- 박찬미 외. 치료지속성에 따른 의료비용 및 건강결과 분석 - 고혈압, 당뇨를 중심으로- 건강보험심사평가원 심사평가연구소. 2011.
- 배승진 외. 한국인의 소화성궤양 질환 발생규모 및 의료이용행태에 관한 연구. 건강보험심사평가원 심사평가연구소. 2011.
- 배승진 외. 한국인의 소화성궤양 질환 발생규모 및 의료이용행태에 관한 연구. 건강보험심사평가원. 2011.
- 보건복지부지정 2형 당뇨병 임상연구센터. 당뇨병의 심혈관계질환 치료지침. 2009.
- 임지혜 외. 급성뇌졸중 환자의 의료이용 및 건강결과 추적연구, 건강보험심사평가원 심사평가정책연구소. 2009.
- 장선미 외. 고혈압약제 평가지표개발. 건강보험심사평가원 심사평가연구소. 2008.
- 질병관리본부, 보건복지부. 순환기 질환 등 주요 만성질환 국가 중점관리를 위한 중장기 전략목표수립 및 사업체계 개발. 2004.
- 통계청. 2008 사망원인통계. 2009
- 홍재석 외. 급성심근경색 환자의 중장기 의료비용 및 발생 추이 연구, 건강보험심사평가원 심사평가정책연구소. 2009.

- Abildstrom SZ, Rasmussen S, Rosén M, et al. Trends in incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction in Denmark and Sweden. *Heart*. 2003;89:507-11.
- Abraham NS et al. Effectiveness of National Provider Prescription of PPI Gastroprotection Among Elderly NSAID Users, *Am J Gastroenterol* 2008;103:323-32.
- American Diabetes Association American Heart Association American College of Cardiology Foundation. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2878-86.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2007. *Diabetes Care* 2007;30:S4-S41.
- Andrade SE. Validation of diagnoses of peptic ulcers and bleeding from administrative databases:A multi-health maintenance organization study. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002;55:310-13.
- Calvin AD, Niti R, Aggarwal, et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2300-6.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- Austin PC, Daly PA, Tu JV. A multicenter study of the coding accuracy of hospital discharge administrative data for patients admitted to cardiac care units in Ontario. *Am Heart J*. 2002;144:290-96.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial

- randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
- Bilik D, McEwen LN, Brown MB, et al. Thiazolidinediones, cardiovascular disease and cardiovascular mortality: translating research into action for diabetes (TRIAD). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:715-21.
- Booth GL. Booth GL, Kapral MK, et al. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006 ;29:32-7.
- Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Glumer C, et al. Screening for Type 2 diabetes--should it be now? *Diabet Med*;20:175-81.
- Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al. Verona Diabetes Study: Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23:1119-23.
- Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, et al. Positive predictive value of ICD- 9th codes for upper gastrointestinal bleeding and perforation in the Sistema Informativo Sanitario Regionale database. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:499-502.
- Chan JC, Malik V, Jia W, et al., Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA*. 2009;301:2129-40.
- Christensen S, Riis A, Nørgaard M, et al. Short-term mortality after perforated or bleeding peptic ulcer among elderly patients: a population-based cohort study. *BMC Geriatr*. 2007;17;7:8.
- De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531
- Deborah B. Rolka, Anne Fagot-Campagna, K.M. Venkat Narayan. Aspirin Use Among Adults With Diabetes Estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2001;24:197-201.
- Dulai GS, Gralnek IM, Oei TT, et al. Utilization of health care

resources for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: an historical cohort study. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:321-7.

ETDRS Investigators Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.

Fischbacher CM, Bhopal R, Povey C, et al. Record linked retrospective cohort study of 4.6 million people exploring ethnic variations in disease: myocardial infarction in South Asians. *BMC Public Health.* 2007;7:142.

García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol.* 2004;159:23-31.

De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.

Girach A, Manner D, Porta M. Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. *Int J Clin Pract* 2006;60:1471-83.

Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA.* 2010;304:411-8.

Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.

Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. Population 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-45.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, Sten Westerling for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension: principal results of

- the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial *Lancet* 1998;351:1755-62.
- Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, et al. Clinical outcomes in patients with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention: an analysis from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) investigators. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:162-70.
- Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J, et al. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:25.
- Hsiao FY, Huang WF, Wen YW, et al. Thiazolidinediones and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study of over 473,000 patients using the National Health Insurance database in Taiwan. *Drug Saf.* 2009;32:675-90.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 3rd ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006.
- Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, et al. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:32-47.
- Jamal MM, Samarasena JB, Hashemzadeh M, et al. Declining hospitalization rate of esophageal variceal bleeding in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:689-95.
- Jang Y, Lee JH, Cho EY, et al. Differences in body fat distribution and antioxidant status in Korean men with cardiovascular disease with or without diabetes. *Am J Clin Nutr* 2001;73: 68-74.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

- Kachroo S, Jones N, Reynolds MW. Systematic literature review for evaluation of hospitalization for nine health outcomes. United BioSource Corporation. [published September 23, 2009.] available for o m : <http://omop.fnih.org/sites/default/files/UBC-OMOP%20Systematic%20Literature%20Review%20Hospitalization%20Final%20Report%209-23-2009.pdf>
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA 1979;241:2035-8.
- Kim KH, Ahn LS. A comparative Study on comorbidity measurements with looback period using Health Insurance Database: Focused on patients who underwent percutaneous coronary intervention. J Prev Med Public health 2009;42:267-73.
- Kim SG, Choi DS. Epidemiology and current status of diabetes in Korea. Hanyang Medical Reviews 2009;29:122-9.
- Kimm H, Yun JE, Lee S-H, Jang Y, Jee SH. Validity of the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Korean National Medical Health Insurance Claims Data: The Korean Heart Study (1). Korean Circulation Journal. 2012;42:10.
- Kokotailo RA, Hill MD. Coding of stroke and stroke risk factors using International Classification of Diseases, Revisions 9 and 10. Stroke. 2005;36:1776-81.
- Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, et al. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. Diabetes 1994;43:960-67.
- Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, et al. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. CMAJ 2011. doi: 10.1503/cmaj.100912
- Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, et al. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. CMAJ

2011. doi: 10.1503/cmaj.100912 online appendix available from: <http://www.cmaj.ca/content/suppl/2011/09/26/cmaj.100912.DC1/bleed-rahme-1-at.pdf>
- Lars Rydén, Eberhard Standl, Małgorzata Bartnik, et al. Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular disease: executive summary: the Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EA). *Eur Heart J* 2007;28:8-136.
- Lee DS, Donovan L, Austin PC, et al. Comparison of coding of heart failure and comorbidities in administrative and clinical data for use in outcomes research. *Med Care*. 2005;43:182-88.
- Leung WY, So W, Stewart D, et al. Lack of benefits for prevention of cardiovascular disease with aspirin therapy in type 2 diabetic patients - a longitudinal observational study. *Cardiovascular Diabetology* 2009;8:57
- Welin L, Wilhelmsen L, Björnberg A, Odén A. Aspirin increases mortality in diabetic patients without cardiovascular disease: a Swedish record linkage study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009;18:1143-49.
- Madan P, Elayda MA, Lee VV, et al. Predicting major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention: the Texas Heart Institute risk score. *Am Heart J* 2008;155:1068-74.
- Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al, for the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study group. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
- Moon HJ, Kang JK, Jo MH, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on risk factors of acute coronary syndrome. *J Kor Diabete Assoc* 2006;30:435-41.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group: National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994;23:145-60.

- Ogawa H, Morimoto T, Uemura S, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;300:2134-41.
- Ong G, Davis TM, Davis WA. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting: the Fremantle Diabetes study. *Diabetes Care*. 2010;33:317-21.
- Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetologica*. 2009;46:145-54.
- Park Y. Management of the Patients with Diabetes Mellitus and Macro- and Microvascular Complications. *J Korean Med Assoc*. 2005;48:721-734.
- Patterson MK et al. Hospitalisation for peptic ulcer and bleeding in users of selective COX-2 inhibitors and nonselective NSAIDs with special reference to celecoxib. *Pharmacoepidemiology and drug saf*. 2008;17:982-88.
- Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors *BMJ* 1988;296:313-16.
- Primary Prevention of Major Adverse Cardiac Events (MACE) With Standard and Intensive Statin Treatment in Patients With Diabetes: Survival and Cardiovascular Event Assessments (POSITIVE). available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01173939>
- Resenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.

- Rosenbaum, PR, Rubin DB, Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *JASA* 1984;79:516-24.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular disease: executive summary: the Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:8-136.
- Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
- Schmidt SB, Wasserman AG, Muesing RA, et al: Lipoprotein and apolipoprotein levels in angiographically defined coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1985;55:1459-62.
- Seeger JD, Walker AM, Williams PL, et al. A propensity score-matched cohort study of the effect of statins, mainly fluvastatin, on the occurrence of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:1447-51.
- Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al; Alberta Kidney Disease Network. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2011;171:1920-7.
- Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care.* 2005;11:449-57.
- Sørensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2218-24.
- Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, et al. Impact of diabetes duration and cardiovascular risk factors on mortality in type 2

- diabetes: the Hoorn Study. *Eur J Clin Invest* 2002;32:924-30.
- Steering committee of the physicians' health study research group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
- Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993- 2003. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1459-1466.
- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*. 1998;351:233-41.
- Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;150:405-10.
- Welin L, Wilhelmsen L, Björnberg A, et al. Aspirin increases mortality in diabetic patients without cardiovascular disease: a Swedish record linkage study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009;18:1143-49.
- Wertz DA, Chang CL, Sarawate CA, et al. Risk of cardiovascular events and all-cause mortality in patients treated with thiazolidinediones in a managed-care population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:538-45.
- WHO. Fact sheet. Diabetes. N°312 November 2009.
- Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;150:405-10.
- Yood MU, et al, Using prescription claims data for drugs available over-the-counter(OTC). *PDS* 2007;16:961-8.
- Yun KE, Park MJ, Park HS. Lack of management of cardiovascular risk

factors in type 2 diabetic patients. Int J Clin Pract 2007;61:39-44.

8. 부록

Appendix 1. 당뇨병 진단명의 분류

ICD-10	질환 한글명	질환 영문명
E10	인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus
E10.0	혼수를 동반한 인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus, with coma
E10.1	산증을 동반한 인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus, with acidosis
E10.2	신장 합병증을 동반한 인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus, with renal complications
E10.3	눈 합병증을 동반한 인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus, with ophthalmic complications
E10.4	신경학적 합병증을 동반한 인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus, with neurological complications
E10.5	순환계 합병증을 동반한 인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus, with circulatory complications
E10.6	기타 명시된 합병증을 동반한 인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus, with other specified complications
E10.7	다발성 합병증을 동반한 인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus, with multiple complications
E10.8	상세불명의 합병증을 동반한 인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus, with unspecified complications
E10.9	합병증을 동반하지 않은 인슐린-의존 당뇨병	Insulin-dependent diabetes mellitus, without complications
E11	인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
E11.0	혼수를 동반한 인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus, with coma
E11.1	산증을 동반한 인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus, with acidosis
E11.2	신장 합병증을 동반한 인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus, with renal complications
E11.3	눈 합병증을 동반한 인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus, with ophthalmic complications
E11.4	신경학적 합병증을 동반한 인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus, with neurological complications
E11.5	순환계 합병증을 동반한 인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus, with circulatory complications
E11.6	기타 명시된 합병증을 동반한 인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus, with other specified complications
E11.7	다발성 합병증을 동반한 인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus, with multiple complications

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

E11.8	상세불명의 합병증을 동반한 인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus, with unspecified complications
E11.9	합병증을 동반하지 않은 인슐린-비의존 당뇨병	Non-insulin-dependent diabetes mellitus, without complications
E12	영양실조-관련 당뇨병	Malnutrition-related diabetes mellitus
E12.0	영양실조-관련 당뇨병, 혼수를 동반한	Malnutrition-related diabetes mellitus, with coma
E12.1	영양실조-관련 당뇨병, 산증을 동반한	Malnutrition-related diabetes mellitus, with acidosis
E12.2	영양실조-관련 당뇨병, 신장 합병증을 동반한	Malnutrition-related diabetes mellitus, with renal complications
E12.3	영양실조-관련 당뇨병, 눈 합병증을 동반한	Malnutrition-related diabetes mellitus, with ophthalmic complications
E12.4	영양실조-관련 당뇨병, 신경학적 합병증을 동반한	Malnutrition-related diabetes mellitus, with neurological complications
E12.5	영양실조-관련 당뇨병, 순환계 합병증을 동반한	Malnutrition-related diabetes mellitus, with circulatory complications
E12.6	영양실조-관련 당뇨병, 기타 명시된 합병증을 동반한	Malnutrition-related diabetes mellitus, with other specified complications
E12.7	영양실조-관련 당뇨병, 다발성 합병증을 동반한	Malnutrition-related diabetes mellitus, with multiple complications
E12.8	영양실조-관련 당뇨병, 상세불명의 합병증을 동반한	Malnutrition-related diabetes mellitus, with inspecified complications
E12.9	영양실조-관련 당뇨병, 합병증을 동반하지 않은	Malnutrition-related diabetes mellitus, without complications
E13	기타 명시된 당뇨병	Other specified diabetes mellitus
E13.0	혼수를 동반한 기타 명시된 당뇨병	Other specified diabetes mellitus, with coma
E13.1	산증을 동반한 기타 명시된 당뇨병	Other specified diabetes mellitus, with acidosis
E13.2	신장 합병증을 동반한 기타 명시된 당뇨병	Other specified diabetes mellitus, with renal complications
E13.3	눈 합병증을 동반한 기타 명시된 당뇨병	Other specified diabetes mellitus, with ophthalmic complications
E13.4	신경학적 합병증을 동반한 기타 명시된 당뇨병	Other specified diabetes mellitus, with neurological complications
E13.5	순환계 합병증을 동반한 기타 명시된 당뇨병	Other specified diabetes mellitus, with circulatory complications
E13.6	기타 명시된 합병증을 동반한 기타 명시된 당뇨병	Other specified diabetes mellitus, with other specified complications
E13.7	다발성 합병증을 동반한 기타 명시된 당뇨병	Other specified diabetes mellitus, with multiple complications
E13.8	기타 명시된 당뇨병, 상세불명의 합병증을 동반한	Other specified diabetes mellitus, with unspecified complications
E13.9	합병증을 동반하지 않은 기타 명시된 당뇨	Other specified diabetes mellitus,

	병	without unspecified complications
E14	상세불명의 당뇨병	Unspecified diabetes mellitus
E14.0	상세불명의 당뇨병, 혼수를 동반한	Unspecified diabetes mellitus, with coma
E14.1	상세불명의 당뇨병, 산증을 동반한	Unspecified diabetes mellitus, with acidosis
E14.2	상세불명의 당뇨병, 신장 합병증을 동반한	Unspecified diabetes mellitus, with renal complications
E14.3	상세불명의 당뇨병, 눈 합병증을 동반한	Unspecified diabetes mellitus, with ophthalmic complications
E14.4	상세불명의 당뇨병, 신경학적 합병증을 동반한	Unspecified diabetes mellitus, with neurological complications
E14.5	상세불명의 당뇨병, 순환계 합병증을 동반한	Unspecified diabetes mellitus, with circulatory complications
E14.6	상세불명의 당뇨병, 기타 명시된 합병증을 동반한	Unspecified diabetes mellitus, with other specified complications
E14.7	상세불명의 당뇨병, 다발성 합병증을 동반한	Unspecified diabetes mellitus, with multiple complications
E14.8	상세불명의 당뇨병, 상세불명의 합병증을 동반한	Unspecified diabetes mellitus, with unspecified complications
E14.9	상세불명의 당뇨병, 합병증을 동반하지 않은	Unspecified diabetes mellitus, without complications

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 2. 경구용 혈당강하제 및 인슐린의 분류*

성분군	ATC code	주성분명
기타 혈당강하제	A10BX01	guar gum
비구아나이드	A10BA02	metformin HCl
설fony소제	A10BB02	chlorpropamide
	A10BB01	glibenclamide
	A10BB09	gliclazide
	A10BB12	glimepiride
	A10BB07	glipizide
	A10BB08	gliquidone
	A10BB05	tolazamide
비설fony계	A10BX08	mitiglinide Calcium hydrate
	A10BX03	nateglinide
	A10BX02	repaglinide
알파글루코시데이즈 억제제	A10BF01	acarbose
	A10BF02	miglitol
	A10BF03	voglibose
인슐린	초속효성	insulin aspart
		insulin glulisine
		insulin lispro
	속효성 중간형	human insulin regular
		human insulin NPH
	지속형	Insulin detemir(recombinant human insulin 300 I.U)
		insulin glargine(as human insulin 1000I.U)
		insulin glargine(as human insulin 300I.U)
	혼합형	human insulin(N50/R50)
		human insulin(N60/R40)
		human insulin(N70/R30)
		human insulin(N80/R20)
		human insulin(N90/R10)
		insulin aspart(insulin aspart protamine/insulin aspart 30%/70%)
		insulin aspart(insulin aspart protamine/insulin aspart 50%/50%)
		insulin aspart(insulin aspart protamine/insulin aspart 70%/30%)
		insulin lispro(insulin lispro protamine/insulin lispro 50%/50%)
insulin lispro(insulin lispro protamine/insulin lispro 75%/25%)		
티아졸리딘디온		A10BG02
	A10BG03	pioglitazone HCl
Dipeptidyl peptidase-4억제제	A10BH01	sitagliptin phosphate(as sitagliptin)
	A10BH02	vildagliptin
인크레틴 유사제	A10BX04	exenatide
설fony소제, 비구아나이드	A10BD02	glibenclamide, metformin HCl
	A10BD02	gliclazide, metformin HCl
	A10BD02	glimepiride, metformin HCl

설폰요소제,티아졸리딘디온	A10BD04	glimepiride, rosiglitazone maleate
비구아나이드,티아졸리딘디온	A10BD03	metformin HCl, rosiglitazone maleate
	A10BD05	metformin HCl, pioglitazone HCl
비구아나이드,DPP-4억제제	A10BD07	metformin HCl, sitagliptin phosphate(as sitagliptin)
	A10BD08	metformin HCl, vildagliptin
* 약효분류번호 396 당뇨병용제(9성분군) + 복합제 (약효군기준 4가지): 당뇨병 치료제의 분류는 당뇨병 적정성평가 세부추진계획 2011년 자료에서 참고하였음. 복지부 약효분류번호 396 당뇨병용제 (9성분군) 분류에 기타 혈당강하제, 비구아나이드, 비설폰계 설폰요소제, 알파글루코시데이즈 억제제, 인슐린, 티아졸리딘디온, Dipeptidyl peptidase-4 억제제, 인크레틴 유사제로 분류하였으며, 고정복합제가 있는지 확인하여 분류하였음.		

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 3. 아스피린의 적응증을 확인하는데 이용한 진단명 정보

ICD-10	질환 한글명	질환 영문명
I20	협심증	Angina pectoris
I20.0	불안정성 협심증	Unstable angina
I20.1	연축의 기제가 있는 협심증	Angina pectoris with documented spasm
I20.8	기타 형태의 협심증	Other forms of angina pectoris
I20.9	상세불명의 협심증	Angina pectoris, unspecified
I21	급성 심근경색증	Acute myocardial infarction
I21.0	전벽의 급성 경벽성 심근경색증	Acute transmural myocardial infarction of anterior wall
I21.1	하벽의 급성 경벽성 심근경색증	Acute transmural myocardial infarction of inferior wall
I21.2	기타 부위의 급성 경벽성 심근경색증	Acute transmural myocardial infarction of other sites
I21.3	상세불명 부위의 급성 경벽성 심근경색증	Acute transmural myocardial infarction of unspecified site
I21.4	급성 심내막하 심근경색증	Acute subendocardial myocardial infarction
I21.9	상세불명의 급성 심근경색증	Acute myocardial infarction, unspecified
I22	속발성 심근경색증	Subsequent myocardial infarction
I22.0	전벽의 속발성 심근경색증	Subsequent myocardial infarction of anterior wall
I22.1	하벽의 속발성 심근경색증	Subsequent myocardial infarction of inferior wall
I22.8	기타 부위의 속발성 심근경색증	Subsequent myocardial infarction of other sites
I22.9	상세불명부위의 속발성 심근경색증	Subsequent myocardial infarction of unspecified site
I23	급성 심근경색증에 의한 특정 현재 합병증	Certain current complications following acute myocardial infarction
I23.0	급성 심근경색증에 의한 현재 합병증으로서의 혈심낭	Haemopericardium as current complication following acute myocardial infarction
I23.1	급성 심근경색증에 의한 현재 합병증으로서의 심방중격 결손증	Atrial septal defect as current complication following acute myocardial infarction
I23.2	급성 심근경색증에 의한 현재 합병증으로서의 심실중격 결손증	Ventricular septal defect as current complication following acute myocardial infarction
I23.3	급성 심근경색증에 의한 현재 합병증으로서의 혈심낭과 관련이 없는 심장벽의 파열	Rupture of cardiac wall without haemopericardium as current

		complication following acute myocardial infarction
I23.4	급성 심근경색증에 의한 현재 합병증으로서의 심건색의 파열	Rupture of chordae tendineae as current complication following acute myocardial infarction
I23.5	급성 심근경색증에 의한 현재 합병증으로서의 유두근의 파열	Rupture of papillary muscle as current complication following acute myocardial infarction
I23.6	급성 심근경색증에 의한 현재 합병증으로서의 심방, 심이 또는 심실의 혈전증	Thrombosis of atrium, auricular appendage, and ventricle as current complications following acute myocardial infarction
I23.8	기타 급성 심근경색증에 의한 현재 합병증	Other current complications following acute myocardial infarction
I25	만성 허혈성 심장병	Chronic ischaemic heart disease
I25.0	죽상경화성 심장혈관병으로 기술된 것	Atherosclerotic cardiovascular disease, so described
I25.1	죽상경화성 심장병	Atherosclerotic heart disease
I25.2	오래된 심근경색증	Old myocardial infarction
I25.3	심장의 동맥류	Aneurysm of heart
I25.4	심장동맥 동맥류	Coronary artery aneurysm
I25.5	허혈성 심장근육병증	Ischaemic cardiomyopathy
I25.6	무증상성 심근허혈	Silent myocardial ischaemia
I25.8	기타 형태의 만성 허혈성 심장병	Other forms of chronic ischaemic heart disease
I25.9	상세불명의 만성 허혈성 심장병	Chronic ischaemic heart disease, unspecified
I63	뇌경색증	Cerebral infarction
I63.0	뇌전동맥의 혈전증에 의한 뇌경색증	Cerebral infarction due to thrombosis of precerebral arteries
I63.1	뇌전동맥의 색전증에 의한 뇌경색증	Cerebral infarction due to embolism of precerebral arteries
I63.2	뇌전동맥의 상세불명 폐색 또는 협착에 의한 뇌경색증	Cerebral infarction due to unspecified occlusion or stenosis of precerebral arteries
I63.3	대뇌동맥의 혈전증에 의한 뇌경색증	Cerebral infarction due to thrombosis of cerebral arteries
I63.4	대뇌동맥의 색전증에 의한 뇌경색증	Cerebral infarction due to embolism of cerebral arteries
I63.5	대뇌동맥의 상세불명 폐색 또는 협착에 의한 뇌경색증	Cerebral infarction due to unspecified occlusion or stenosis of cerebral arteries
I63.6	대뇌정맥 혈전증에 의한 비화농성 뇌경색증	Cerebral infarction due to cerebral venous thrombosis, nonpyogenic

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

I63.8	기타 뇌경색증	Other cerebral infarction)
I63.9	상세불명의 뇌경색증	Cerebral infarction, unspecified)
G45	일과성 대뇌허혈발작 및 관련 증후군	Transient cerebral ischemic attacks and related syndromes
G45.0	척추-뇌저동맥증후군	Vertebro-basilar artery syndrome
G45.1	경동맥증후군(대뇌반구성)	Carotid artery syndrome (hemispheric)
G45.2	다발성 및 양측성 전대뇌동맥증후군	Multiple and bilateral precerebral artery syndromes
G45.3	일과성 흑암시	Amaurosis fugax
G45.4	일과성 완전 기억상실	Transient global amnesia
G45.8	기타 일과성 대뇌허혈발작 및 관련 증후군	Other transient cerebral ischemic attacks and related syndromes
G45.9	상세불명의 일과성 대뇌허혈발작	Transient cerebral ischemic attack, unspecified

Appendix 4. 아스피린의 적응증을 확인하는데 이용한 시술명 정보

한글명	영문명	분류 코드	상세내역
동맥간 우회로 조성술	Vascular Bypass Operation	O1641	가. 대동맥-관동맥간 (1) 단순 (가) 1개소
		OA641	가. 대동맥-관동맥간 (1) 단순 (가) 1개소 주: 무인공심폐 관상동맥우회로술(Off Pump CABG)을 실시한 경우
		O1642	가. 대동맥-관동맥간 (1) 단순 (가) 2개소 이상
		OA642	가. 대동맥-관동맥간 (1) 단순 (가) 2개소 이상 주: 무인공심폐 관상동맥우회로술(Off Pump CABG)을 실시한 경우
		O1647	가. 대동맥-관동맥간 (2) 복잡
		OA647	가. 대동맥-관동맥간 (2) 복잡 주: 무인공심폐 관상동맥우회로술(Off Pump CABG)을 실시한 경우
경피적 관상동맥 확장술	Percutaneous Tranermal Coronary Angioplasty	M6551	가. 단일 혈관
		M6552	나. 추가혈관 주: 다른 관상동맥에서 시행한 경우
경피적 관상동맥 스텐트 삽입술	Percutaneous Transcatheter Placement of Intracoronary Stent	M6561	가. 단일혈관
		M6563	가. 단일혈관 주: 경피적 관상동맥확장술(PTCA) 및 경피적관상동맥죽상반절제술과 동시에 시술한 경우
		M6562	나. 추가혈관
		M6564	나. 추가혈관 주: 경피적 관상동맥확장술(PTCA) 및 경피적관상동맥죽상반절제술과 동시에 시술한 경우
경피적 관상동맥 중상반 절제술	Percutaneous Trnaermal Coronary Atherectomy	M6571	가. 단일혈관
		M6572	나. 추가혈관 주: 다른 관상동맥에서 시행한 경우

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 5. 아스피린의 유해사례를 확인하는데 이용한 진단명 정보

ICD-10	질환 한글명	질환 영문명
K25	위궤양	Gastric ulcer
K25.0	출혈이 있는 급성 위궤양	Acute gastric ulcer with hemorrhage
K25.1	천공이 있는 급성 위궤양	Acute gastric ulcer with perforation
K25.2	출혈 및 천공이 모두 있는 급성 위궤양	Acute gastric ulcer with both hemorrhage and perforation
K25.3	출혈 또는 천공이 없는 급성 위궤양	Acute gastric ulcer without hemorrhage or perforation
K25.4	출혈이 있는 만성 또는 상세불명 위궤양	Chronic or unspecified gastric ulcer with hemorrhage
K25.5	천공이 있는 만성 또는 상세불명 위궤양	Chronic or unspecified gastric ulcer with perforation
K25.6	출혈 및 천공이 모두 있는 만성 또는 상세불명 위궤양	Chronic or unspecified gastric ulcer with both hemorrhage and perforation
K25.7	출혈 또는 천공이 없는 만성위궤양	Chronic gastric ulcer without hemorrhage or perforation
K25.9	출혈 또는 천공이 없는 급성인지 만성인지 상세불명인 위궤양	Unspecified as acute or chronic gastric ulcer without hemorrhage or perforation
K26	십이지장궤양	Duodenal ulcer
K26.0	출혈이 있는 급성 십이지장궤양	Acute duodenal ulcer with hemorrhage
K26.1	천공이 있는 급성 십이지장궤양	Acute duodenal ulcer with perforation
K26.2	출혈 및 천공이 모두 있는 급성 십이지장궤양	Acute duodenal ulcer with both hemorrhage and perforation
K26.3	출혈 또는 천공이 없는 급성 십이지장궤양	Acute duodenal ulcer without hemorrhage or perforation
K26.4	출혈이 있는 만성 또는 상세불명 십이지장궤양	Chronic or unspecified duodenal ulcer with hemorrhage
K26.5	천공이 있는 만성 또는 상세불명 십이지장궤양	Chronic or unspecified duodenal ulcer with perforation
K26.6	출혈 및 천공이 모두 있는 만성 또는 상세불명 십이지장궤양	Chronic or unspecified duodenal ulcer with both hemorrhage and perforation
K26.7	출혈 또는 천공이 없는 만성 십이지장궤양	Chronic duodenal ulcer without hemorrhage or perforation
K26.9	출혈 또는 천공이 없는 급성인지 만성인지	Unspecified as acute or chronic

	상세불명인 십이지장궤양	duodenal ulcer without hemorrhage or perforation
K27	상세불명 부위의 소화성 궤양	Peptic ulcer, site unspecified
K27.0	출혈이 있는 급성 상세불명 부위의 소화성 궤양	Acute peptic ulcer, site unspecified with hemorrhage
K27.1	천공이 있는 급성 상세불명 부위의 소화성 궤양	Acute peptic ulcer, site unspecified with perforation
K27.2	출혈 및 천공이 모두 있는 급성 상세불명 부위의 소화성 궤양	Acute peptic ulcer, site unspecified with both hemorrhage and perforation
K27.3	출혈 또는 천공이 없는 급성 상세불명 부위의 소화성 궤양	Acute peptic ulcer, site unspecified without hemorrhage or perforation
K27.4	출혈이 있는 만성 또는 상세불명 부위의 소화성 궤양	Chronic or unspecified peptic ulcer, site unspecified with hemorrhage
K27.5	천공이 있는 만성 또는 상세불명 부위의 소화성 궤양	Chronic or unspecified peptic ulcer, site unspecified with perforation
K27.6	출혈 및 천공이 모두 있는 만성 또는 상세불명 부위의 소화성 궤양	Chronic or unspecified peptic ulcer, site unspecified with both hemorrhage and perforation
K27.7	출혈 또는 천공이 없는 만성 상세불명 부위의 소화성 궤양	Chronic peptic ulcer, site unspecified without hemorrhage or perforation
K27.9	출혈 또는 천공이 없는 급성인지 만성인지 상세불명인 상세불명 부위의 소화성 궤양	Unspecified as acute or chronic peptic ulcer, site unspecified without hemorrhage or perforation
K28	위공장궤양	Gastrojejunal ulcer
K28.0	출혈이 있는 급성 위공장궤양	Acute gastrojejunal ulcer with hemorrhage
K28.1	천공이 있는 급성 위공장궤양	Acute gastrojejunal ulcer with perforation
K28.2	출혈 및 천공이 모두 있는 급성 위공장궤양	Acute gastrojejunal ulcer with both hemorrhage and perforation
K28.3	출혈 또는 천공이 없는 급성 위공장궤양	Acute gastrojejunal ulcer without hemorrhage or perforation
K28.4	출혈이 있는 만성 또는 상세불명 위공장궤양	Chronic or unspecified gastrojejunal ulcer with hemorrhage
K28.5	천공이 있는 만성 또는 상세불명 위공장궤양	Chronic or unspecified gastrojejunal ulcer with perforation
K28.6	출혈 및 천공이 모두 있는 만성 또는 상세불명 위공장궤양	Chronic or unspecified gastrojejunal ulcer with both hemorrhage and perforation
K28.7	출혈 또는 천공이 없는 만성 위공장궤양	Chronic gastrojejunal ulcer without hemorrhage or perforation
K28.9	출혈 또는 천공이 없는 급성인지 만성인지	Unspecified as acute or chronic

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

	상세불명인 위공장궤양	gastrojejunal ulcer without hemorrhage or perforation
K29	위염 및 십이지장염	Gastritis and duodenitis
K29.0	급성 출혈성 위염	Acute hemorrhagic gastritis
K29.1	기타 급성 위염	Other acute gastritis
K29.2	알코올성 위염	Alcoholic gastritis
K29.3	만성 표재성 위염	Chronic superficial gastritis
K29.4	만성 위축성 위염	Chronic atrophic gastritis
K29.5	상세불명의 만성 위염	Chronic gastritis, unspecified
K29.6	기타 위염	Other gastritis
K29.7	상세불명의 위염	Gastritis, unspecified
K29.8	십이지장염	Duodenitis
K29.9	상세불명의 위십이지장염	Gastroduodenitis, unspecified
K92.0	토혈	Hematemesis
K92.1	흑색변	Melena
K92.2	상세불명의 위장출혈	Gastrointestinal hemorrhage, unspecified

Appendix 6. 아스피린의 유해사례를 확인하는데 이용한 시술명 정보

한글명	영문명	분류코드	상세내역
내시경적 시술	Upper Gastrointestinal Endoscopic Bleeding Control	Q7620	내시경적 상부 소화관 출혈 지혈법
	Esophagogastroduodenosc opy	E7611	상부소화관내시경검사
위세척	Nasogastroenteral Tube Insertion - Nasogastric	Q2621	비위장관삽관술 가. 비위관
	Nasogastroenteral Tube Insertion - Nasoenteral	Q2622	비위장관삽관술 나. 비위장관
	Gastric Lavage- Orogastric Tube Insertion	M5901	위세척 [위관삽입료 포함] [1일당] 가 구위관삽입에 의한 세척
	Gastric Lavage- Nasogastric Tube Insertion During Gastrointestinal Bleeding	M5902	위세척 [위관삽입료 포함] [1일당] 나. 비위관삽입에 의한 세척 (1) 위출혈의경우
소화성궤양 천공시술	Simple Closure of Perforated Stomach or Duodenum	Q2540	위 또는 십이지장 천공 단순 봉합술
	Endoscopic Treatment of Upper Gastrointestinal Perforation	Q7660	내시경적 상부 소화관 천공 치료술
기타 천공 시술	Gastrotomy	Q2510	위절개술[이물제거 혈관결찰 등 단순한 수술 포함]
	Vagotomy-Highly Selective	Q2550	미주신경절단술 가.고위선택적
	Vagotomy-Truncal Vagotomy with Gastrojejunostomy or Pyloroplasty	Q2551	미주신경절단술 나. 체간미주신경절단술 (1) 우회술 또는 유문성형술 동시 실시
	Vagotomy-Truncal Vagotomy with Gastrectomy	Q2552	미주신경절단술 나. 체간미주신경절단술 (2) 위절제술동시실시
	Gastroenterostomy- Gastroduodenostomy	Q2571	위장문합술 가. 십이지장
	Gastroenterostomy- Gastrojejunostomy	Q2572	위장문합술 나. 공장

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 7. 임상시험에 포함된 주요 심혈관계질환 유해사례

	BMD 1988	PHS 1989	ETDRS 1992	TPT 1998	HOT 1998	PPP 2003	WHS 2005	POPAD AD 2008	JPAD 2008
MI	√	√	√		√	√	√	√	√
Stroke	√	√	√		√	√	√	√	√
TIA	√					√	√	√	√
Others	√					√	√	√	√
Major adverse cardiac events, MACE; myocardial infarction, MI; transient ischemic attack, TIA									

선행연구에서 심혈관계질환 유해사례의 정의

1. BMD (1998) ⁸⁷⁾

- ① Fatal case: definite myocardial infarction or stroke (ICD 9th revision)
- ② Myocardial infarction (410-414), Haemorrhagic stroke (430-432), Occlusive stroke (433-434), Stroke, unknown aetiology (430-439)
- ③ Non-fatal myocardial infarction (confirmed myocardial infarction, possible myocardial infarction); Non-fatal stroke (confirmed stroke, (Disabling+other), probably haemorrhagic, probably occlusive, unknown aetiology, possible stroke, transient ischaemic attack (confirmed transient ischaemic attack, possible transient ischaemic attack)

2. PHS (1989) ⁸⁸⁾

confirmed cardiovascular end-point: myocardial infarction (fatal, non-fatal), stroke (fatal, non-fatal)

3. ETDRS (1992) ⁸⁹⁾

- ① All cardiovascular death (sudden coronary death, cerebrovascular),
- ② Fatal or nonfatal myocardial infarction,
- ③ Fatal or nonfatal stroke,
- ④ Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or stroke,
- ⑤ All deaths, nonfatal myocardial infarction, or stroke

4. TPT (1998) ⁹⁰⁾

87) Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J (Clin Res Ed). 1988 Jan 30;296(6618):313-6.

88) Steering committee of the physicians' health study research group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med 1989;321:129-35.

89) ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. JAMA. 1992;268:1292-300.

The primary end-point was all IHD defined as the sum of fatal and non-fatal events (ie, coronary death and fatal and non-fatal MI). Treatment effects on fatal and non-fatal IHD separately were also to be examined. Fatal IHD is defined as the sum of coronary death and fatal MI (death within a month), since there was often little distinction between the clinical and pathological characteristics of the two groups. Stroke was a secondary endpoint, with results for thrombotic and haemorrhagic events to be distinguished as far as possible, depending on whether appropriate imaging or necropsy findings were available.

5. HOT (1998) ⁹¹⁾

- ① Major cardiovascular events were defined as all (fatal and nonfatal) myocardial infarctions, all (fatal and non-fatal) strokes, and all other cardiovascular deaths.
- ② Silent myocardial infarctions were documented by taking an electrocardiogram (ECG) at randomisation and at the final visit.

6. PPP (2003) ⁹²⁾

- ① major cardiovascular and cerebrovascular events (cardiovascular deaths, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal stroke)
- ② cardiovascular deaths, total deaths, total cardiovascular events (cardiovascular death,
- ③ nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, angina pectoris, transient ischemic attacks [TIAs], peripheral artery disease, and revascularization procedures).

7. WHS (2005) ⁹³⁾

A major cardiovascular event was defined as a nonfatal myocardial infarction, a nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes. stroke (ischemic, hemorrhagic, fatal, nonfatal),

90) The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*. 1998;351:233-41.

91) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof BD, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Sten Westerling for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755-62.

92) Sacco M, Tognoni G, Fellegrini F, Nicolucci A, Roncaglioni MC, Avanzini F, PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.

93) Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293-304.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

myocardial infarction (fatal, nonfatal), or death from cardiovascular causes, transient ischemic attack, coronary revascularization

8. POPADAD (2008) ⁹⁴⁾

Primary end points: Composite end point (coronary heart disease or stroke, non-fatal myocardial infarction or stroke, or above ankle amputation for critical limb ischaemia), Death from coronary heart disease or stroke

9. JPAD (2008) ⁹⁵⁾

The primary end point was any atherosclerotic event, which was a composite of sudden death; death from coronary, cerebrovascular, and aortic causes; nonfatal acute myocardial infarction; unstable angina; newly developed exertional angina; nonfatal ischemic and hemorrhagic stroke; transient ischemic attack; or nonfatal aortic and peripheral vascular disease (arteriosclerosis obliterans, aortic dissection, mesenteric arterial thrombosis)

그 외 임상시험

10. the Texas Heart Institute risk score (2008) ⁹⁶⁾

The outcome of interest was MACE, defined as ≥ 1 of the following:

- ① All-cause early mortality (ie, within 30 days).
- ② Myocardial infarction (MI) diagnosed by the presence of at least 2 of 3 criteria: chest pain lasting >20 minutes, new pathologic Q waves, and elevation of creatine kinase or the MB fraction to more than twice the upper limit of the reference range.
- ③ Urgent or emergent coronary artery bypass graft (CABG) surgery during the index hospitalization.
- ④ Cerebrovascular accident signified by persistent neurologic deficit at the time of patient discharge.
- ⑤ Repeat PCI during the same admission.
- ⑥ Other procedural complications, such as non-Q-wave MI and vascular access-site problems, were not included in the present analysis.

94) Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *Bmj*. 2008;337(oct16 2):a1840-a.

95) Ogawa H, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;300:2134-41.

96) Madan P, Elayda MA, Lee VV, Wilson JM. Predicting major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention: the Texas Heart Institute risk score. *Am Heart J* 2008;155:1068-74.

11. GHOST (2011) ⁹⁷⁾

The primary end points were the 6-month incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) (composite of death, myocardial infarction, target vessel revascularization, and stent thrombosis) and net adverse clinical events (NACE) (composite of MACE and thrombolysis in myocardial infarction major or minor bleeding).

12. POSITIVE (on going study) ⁹⁸⁾

Primary Outcome Measures: myocardial infarction, unstable angina, cardiovascular death, revascularization, fatal/nonfatal cerebrovascular accident, peripheral arteriopathy, aortic event (at baseline, 1, 3, 6, 12, 36 month after treatment initiation, at the end of the study or discontinuation up to 4 years)

◇ 건강보험심사평가원 자료를 이용한 심근경색 확인을 위한 조작적 정의

ICD-10	한글질환명	연구구분				
		2004	2007	2008	2010	2011
I21	급성 심근경색증	0	0	0	0	0
I22	속발성 심근경색증	0	0	0	0	0
I23	급성 심근경색증에 의한 특정 현재 합병증		0	0	0	0
I24	기타 급성 허혈성 심장 질환					
I25	만성 허혈성 심장병					
I250	죽상경화성 심장혈관병으로 기술된 것			0		
I251	죽상경화성 심장병			0		
I252	오래된 심근경색증				0	0

1. 건강보험 자료를 이용한 만성질환 통계산출 (2004) ⁹⁹⁾

심근경색: 2003년에 병원급 이상의 의료기관에서 ICD-10 기준으로 I21,I22를 주상병 또는 부상병으로 하여 발생한 전체 입원에피소드(총 31,310건)에서 1,520건(=4.85%)을 표본의무기록조사 목표건수로 하여 조사를 시행하였음

2 급성 뇌졸중·급성심근경색의 예후요인 규명 및 등록체계 개발 (2007) ¹⁰⁰⁾

97) Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, Usmani S, Boura J, Mehta RH. Clinical outcomes in patients with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention: an analysis from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) investigators. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:162-70.

98) Primary Prevention of Major Adverse Cardiac Events (MACE) With Standard and Intensive Statin Treatment in Patients With Diabetes: Survival and Cardiovascular Event Assessments (POSITIVE). available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01173939>

99) 질병관리본부, 보건복지부. 순환기 질환 등 주요 만성질환 국가 중점관리를 위한 중장기 전략목표수립 및 사업체계 개발. 2004.

100) 김재용 외, 급성 뇌졸중·급성 심근경색의 예후요인 규명 및 등록체계 개발, 보건복지가족부 중앙응급의

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

각 분야의 전문가로 구성된 심근경색 분과, 뇌졸중 분과를 구성하고, 조사양식을 개발하여 권역응급의료센터 6개, 지역응급의료센터 4개 등 종합병원 이상급의 10개 대형병원이 참여하는 전향적 조사를 수행하였으며, 이 연구의 조사 및 분석 과정의 경험과 분석결과를 참고하여 급성뇌졸중(뇌경색과 뇌출혈), 급성심근경색에 대한 표준조사양식지 version4.0을 제안하였음.

급성심근경색 조사표 작성 및 입력 지침에서 "전향적 조사에서 누락되었지만, "주상병이 심근경색(I21, I22, I23)이면" 후향적 의무기록 조사를 실시한다."고 명시하였음.

3. 급성심근경색 환자의 중장기 의료비용 및 발생 추이 연구 (2008) ¹⁰¹⁾

연구대상은 1997년부터 2007년 까지 급성심근경색(I21, I22, I23, I250, I251)을 주부상병으로 일회 이상 보험청구된 건강보험청구자료를 이용하였음.

4. 치료지속성에 따른 의료비용 및 건강결과 분석-고혈압, 당노를 중심으로- (2010) ¹⁰²⁾

당뇨병의 합병증을 대혈관합병증 및 미세혈관합병증으로 구분하였으며, 대혈관계합병증 (ICD-10 코드)에 협심증(I20.x), 심근경색(I21.x, I22.x, I23.x, I25.2(old MI)), 심부전(I50.x), 뇌졸중(I63.x, I65.x, I66.x), 일과성허혈발작(G45.x) 등 심뇌혈관계질환이 포함되었음.

5. 급성심근경색-뇌졸중 발생률 및 유병률 산출 연구 (2011) ¹⁰³⁾

급성심근경색의 발생률과 유병률을 추정하기 위하여 ICD-10 코드 I21-23을 발생률 추정, I21-23, I25.2를 유병률 추정에 이용하였음.

◇ 건강보험심사평가원 자료를 이용한 뇌졸중 확인을 위한 조작적 정의

ICD-10	한글질환명	연구구분				
		2004	2007	2008	2010	2011
I60	거미막밑 출혈	0	0	0		0
I61	뇌내출혈	0	0	0		0
I62	기타 비외상성 머리내 출혈	0		0		0
I63	뇌경색증	0	0	0	0	0
I64	출혈 또는 경색증으로 명시되지 않은 뇌중풍	0	0			
I65	뇌경색증을 유발하지 않은 뇌전동맥의 폐쇄 및 협착				0	
I66	대뇌경색증을 유발하지 않은 대뇌동맥의 폐쇄 및 협착				0	
I67	대뇌경색증을 유발하지 않은 뇌전동맥의					

료센터, 2007.

101) 홍재석 외, 급성심근경색 환자의 중장기 의료비용 및 발생 추이 연구, 건강보험심사평가원 심사평가정책연구소. 2009.

102) 박찬미 외, 치료지속성에 따른 의료비용 및 건강결과 분석 - 고혈압, 당노를 중심으로- 건강보험심사평가원 심사평가연구소. 2011.

103) 건강보험청구자료를 이용한 급성 심근경색-뇌졸중의 발생률 및 유병률 산출 최종보고회 발표자료. 2011. 12.

	폐색 및 협착				
I68	대뇌경색증을 유발하지 않은 대뇌동맥의 폐색 및 협착				
I69	기타 뇌혈관 질환				
G45	일과성 대뇌허혈발작 및 관련 증후군		0	0	
G46	뇌혈관질환에서의 뇌혈관 증후군		0		

1. 건강보험 자료를 이용한 만성질환 통계산출 (2004) ¹⁰⁴⁾

뇌졸중: 2003년에 병원급 이상의 의료기관에서 ICD-10 기준으로 I60-I64를 주상병 또는 부상병으로 하여 발생한 전체 입원에피소드(총 150,828건)에서 1,520건(=1.00%)을 표본의무기록조사 목표건수로 하여 조사를 시행하였음

2. 급성 뇌졸중·급성심근경색의 예후요인 규명 및 등록체계 개발 (2007) ¹⁰⁵⁾

각 분야의 전문가로 구성된 심근경색 분과, 뇌졸중 분과를 구성하고, 조사양식을 개발하여 권역응급의료센터 6개, 지역응급의료센터 4개 등 종합병원 이상급의 10개 대형병원이 참여하는 전향적 조사를 수행하였으며, 이 연구의 조사 및 분석 과정의 경험과 분석결과를 참고하여 급성뇌졸중(뇌경색과 뇌출혈), 급성심근경색에 대한 표준조사양식지 version4.0을 제안하였음.

급성뇌졸중 조사표 작성 및 입력 지침에서 "전향적 조사에서 누락되었지만, 주상병이 뇌졸중(I60, I61, I63, I64, G45, G46)이면 후향적 의무기록 조사를 실시한다."고 명시하였음.

3. 급성뇌졸중 환자의 의료이용 및 건강결과 추적연구 (2008) ¹⁰⁶⁾

급성뇌졸중에 해당되는 진단코드는 ICD-10-CM 기준 (I60, I61, I62, I63)으로 정하였으며, 질병의 정의에 의해 출혈성 뇌졸중 (I60-I62)과 경색성 뇌졸중 (I63)의 두 가지 질병으로 구분하였음.

4. 치료지속성에 따른 의료비용 및 건강결과 분석-고혈압, 당뇨를 중심으로- (2010) ¹⁰⁷⁾

당뇨병의 합병증을 대혈관합병증 및 미세혈관합병증으로 구분하였으며, 대혈관계합병증 (ICD-10 코드)에 협심증(I20.x), 심근경색(I21.x, I22.x, I23.x I25.2(old MI)), 심부전(I50.x), 뇌졸중(I63.x, I65.x, I66.x), 일과성허혈발작(G45.x) 등 심뇌혈관계질환이 포함되었음.

5. 급성심근경색-뇌졸중 발생률 및 유병률 산출 연구 (2011) ¹⁰⁸⁾

뇌졸중의 발생률과 유병률을 추정하기 위하여 ICD-10 코드 허혈성은 I63, 출혈성은 I60-I62로 정의하여

104) 질병관리본부, 보건복지부. 순환기 질환 등 주요 만성질환 국가 중점관리를 위한 중장기 전략목표수립 및 사업체계 개발. 2004.

105) 김재용 외, 급성 뇌졸중·급성 심근경색의 예후요인 규명 및 등록체계 개발, 보건복지가족부 중앙응급의료센터, 2007.

106) 임지혜 외, 급성뇌졸중 환자의 의료이용 및 건강결과 추적연구, 건강보험심사평가원 심사평가정책연구소. 2009.

107) 박찬미 외, 치료지속성에 따른 의료비용 및 건강결과 분석 - 고혈압, 당뇨를 중심으로- 건강보험심사평가원 심사평가연구소. 2011.

108) 건강보험청구자료를 이용한 급성 심근경색·뇌졸중의 발생률 및 유병률 산출 최종보고회 발표자료. 2011. 12.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

발생률 및 유병률 추정에 이용하였음.

6. CABG 중증도 보정 모형 개발¹⁰⁹⁾

경피적 관상동맥 중재술 (percutaneous coronary intervention, PCI)의 정의는 미국 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)가 사용한 치료플 참고하여 건강보험 수가코드 M6551, M6552, M6561, M6562, M6563, M6564, M6571, M6572를 가진 환자로 정의하였으며, 심혈관계질환 ICD-10 코드는 다음과 같이 정의하였음(Angina: I20, I200, Acute myocardial infarction: I21x I22x I23x, congestive heart failure I50, I500, I501, I110, I130, Stroke I60x, I61x, I62x, I63x, I64x, I65x, I66x, I67x, I68x, I69x, G46x).

◇ 경피적 관상동맥 중재술의 조작적 정의

시술종류		코드	상세정보
경피적 관상동맥확 장술	Percutaneous Tranermal Coronary Angioplasty	M6551	가. 단일 혈관
		M6552	나. 추가혈관 주: 다른 관상동맥에서 시행한 경우
경피적 관상동맥 스텐트 삽입술	Percutaneous Transcatheter Placement of Intracoronary Stent	M6561	가. 단일혈관
		M6563	가. 단일혈관 주: 경피적 관상동맥확장술(PTCA) 및 경피적관상동맥죽상반절제술과 동시에 시술한 경우
		M6562	나. 추가혈관
경피적 관상동맥 중상반 절제술	Percutaneous Tranermal Coronary Atherectomy	M6564	나. 추가혈관 주: 경피적 관상동맥확장술(PTCA) 및 경피적관상동맥죽상반절제술과 동시에 시술한 경우
		M6571	가. 단일혈관
		M6572	나. 추가혈관 주: 다른 관상동맥에서 시행한 경우

109) Kim KH, Ahn LS, A comparative Study on comorbidity measurements with looback period using Health Insurance Database: Focused on patients who underwent percutaneous coronary intervention. J Prev Med Public health 2009;42:267-73.

Appendix 8. 국외 보험청구자료를 이용한 심혈관계질환 및 관상동맥 시술 확인을 위한 조작적 정의

Trends in incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction in Denmark and Sweden (2003) ¹¹⁰⁾

급성심근경색 Acute MI (AMI): ICD-9 (410.x) and ICD-10 (I21x-I22x)

Record linked retrospective cohort study of 4.6 million people exploring ethnic variations in disease: myocardial infarction in South Asians (2007)¹¹¹⁾

자료를 연계하여 후향적 코호트를 구축하고, 급성심근경색 환자에서 인종간의 다양성을 확인한 연구에서는 ICD-10 코드로 급성심근경색의 정의에 I21과 I22를 포함하였음.

Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes (2007) ¹¹²⁾

온타리오주 보험청구자료 이용하여 66세 이상 해당노병 약물 사용 환자를 대상으로 코호트를 구축하고, 코호트내 환자-대조군 연구를 수행하여 티아졸리딘디온계 약물 치료법 사이에 울혈성 심부전(congestive heart failure), 급성심근경색(acute myocardial infarction), 및 사망(mortality) 위험의 관련성을 확인하고자 하였음. 주요결과변수는 울혈성 심부전(International Classification of Diseases, 10th Revision [ICD-10] code I50)으로 인한 응급실 내원 또는 입원을 확인하였으며, 이차결과변수에는 급성 심근경색(ICD-10 codes I21, I24, and I25.4)으로 인한 응급실 내원 또는 입원을 확인하였으며, 사망은 행정자료와 퇴원지록을 이용하여 확인하였음.

◇ 국외 보험청구자료를 이용한 심혈관계질환 및 관상동맥 시술 확인을 위한 조작적 정의 (1)

영문질환명	ICD-10
congestive heart failure	I50
acute myocardial infarction	I21, I24, I25.4

Systematic literature review for evaluation of hospitalization for nine health outcomes (2009).¹¹³⁾

110) Abildstrom SZ, Rasmussen S, Rosin M, Madsen M. Trends in incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction in Denmark and Sweden. *Heart*. 2003;89:507-11.

111) Fischbacher CM, Bhopal R, Povey C, Steiner M, Chalmers J, Mueller G, Jamieson J, Knowles D. Record linked retrospective cohort study of 4.6 million people exploring ethnic variations in disease: myocardial infarction in South Asians. *BMC Public Health*. 2007;7:142.

112) Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA*. 2007;298:2634-43.

113) Kachroo S, Jones N, Reynolds MW. Systematic literature review for evaluation of hospitalization for nine health outcomes. United BioSource Corporation. published September 23, 2009, available from: URL: <http://omop.fnih.org/sites/default/files/UBC-OMOP%20Systematic%20Literature%20Review%20Hospitalization%20Final%20Report%2009-23-2009.pdf>

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

9가지 주요 건강결과변수로 인한 입원에 대하여 체계적 문헌고찰을 수행한 연구에서 심혈관계질환의 ICD-10 코드는 다음과 같이 정리되었으며, 심혈관계질환으로 정의할 수 있는 가능성이 있는 잠재적 진단 명 범주로 파악하였음

◇ 국외 보험청구자료를 이용한 심혈관계질환 및 관상동맥 시술 확인을 위한 조작적 정의 (2)

영문질환명	ICD-10
stroke	G45, H341
Cerebral infarction	I63, I64, I65, I67
Congestive heart failure	I099 , I110, I130, I132, I255, I420, I425, I426 I427, I428, I429, I43, I50, P290
MI or acute myocardial infarction	I21, I211, I212, I213, I214, I215, I216, I217 I218, I219,
Fatal MI or other fatal IHD (chronic) IHD	I22, I20, I23, I24 I25
coronary artery disease	I251, I252

Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction (2011)¹¹⁴⁾

심근경색 환자를 대상으로 SSRI와 항혈전제 병용이 출혈 위험에 미치는 영향에 대한 후향적 코호트 연구에서 심근경색은 ICD-10 I21x로 정의하였음.

Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study (2011) ¹¹⁵⁾

당뇨병과 만성신장질환을 동반한 환자에서 혈당 조절과 유해반응 발생의 관련성을 분석한 코호트 연구가 수행되었음. 유해반응으로는 총 사망, 입원이 필요한 심근경색(myocardial infarction), 뇌졸중(stroke), 관상동맥 재건술(coronary revascularization), 심부전(heart failure)을 심혈관계 질환 발생이 포함되었음. (AMI; ICD-9 codes 410, heart failure; ICD-9 codes 428, stroke; ICD-9 codes 430.x, 431.x, 433.x1, 434.x1, 435.x, 436, and 362.3, ICD-10 codes I60.x, I61.x, I63.x, I64.x, H34.1, and G45.x). 질환을 정의하는데 참고한 연구는 다음과 같음.^{116) 117) 118)}

114) Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. CMAJ 2011. doi: 10.1503/cmaj.100912

115) Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, Bello A, James M, Turin TC, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2011;171:1920-7.

116) Austin PC, Daly PA, Tu JV. A multicenter study of the coding accuracy of hospital discharge administrative data for patients admitted to cardiac care units in Ontario. Am Heart J. 2002;144:290-96.

117) Lee DS, Donovan L, Austin PC, et al. Comparison of coding of heart failure and comorbidities in administrative and clinical data for use in outcomes research. Med Care. 2005;43:182-88.

◇ 국외 보험청구자료를 이용한 심혈관계질환 및 관상동맥 시술 확인을 위한 조작적 정의 (3)

영문질환명	ICD-10
stroke	I60.x, I61.x, I63.x, I64.x, H34.1, and G45.x

◇ 국외 보험청구자료를 이용한 심혈관계질환 및 관상동맥 시술 확인을 위한 조작적 정의 (4)

연구	포함된 진단명	ICD-9-CM	
Bilik D, et al. 2010	acute myocardial infarction	410	
	intracerebral hemorrhage	431	
	occlusion and stenosis of precerebral arteries	433	
	occlusion of cerebral arteries	434	
	coronary artery repair procedures	CPT codes 33500-33572	
Graham DJ et al. 2010	intracoronary stents, coronary balloon angioplasty or atherectomy	CPT codes 92980-92984, 92995, 92996	
	Acute myocardial infarction	410	
Hsiao FY, et al. 2009	Stroke	430, 431, 433.x1, 434.x1, and 436	
	Heart failure	402.x1, 404.x3, and 428	
	myocardial infarction	410.xx, 411.xx 428.xx, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.11 and 404.xx	
Wertz DA, et al. 2010	congestive heart failure	433.xx and 434.xx 413.xx and 414.xx 435.xx and 437.1	
	stroke	410.xx 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93	
Booth GL, et al 2006	Acute myocardial infarction	410.x	
	stroke	431, 434, 436	
Pantalone KM, et al. 2009	CAD	Acute myocardial infarction	410.xx
		Other ischemic heart disease	411.xx
		Angina pectoris	413.xx
		Chronic ischemic heart disease	414.xx
		Aortocoronary bypass status	V45.81
Percutaneous transluminal coronary	V45.82		

118) Kokotailo RA, Hill MD. Coding of stroke and stroke risk factors using International Classification of Diseases, Revisions 9 and 10. Stroke. 2005;36:1776-81.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

		angioplasty status	V45.3
		Intestinal bypass or anastomosis status	
		Of unspecified graft; due to coronary bypass graft	440.30; 996.03
		Of artery bypass graft-internal mammary artery	414.04
		Hypertensive heart disease with heart failure	402.x1
	CHF	Hypertensive heart disease and kidney disease with heart failure	404.x1
		Heart failure	428.xx

치명적이지 않은 급성심근경색, 뇌졸중, 경피적 또는 외과수술적인 심혈관계 중재술을 보험청구자료에서 확인하였음.¹¹⁹⁾ 진단명 정보는 국제질병분류 표준 사인 정보 9판(International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) diagnosis codes (with any 4th or 5th digit))을 이용하였음(acute myocardial infarction; 410, intracerebral hemorrhage; 431, occlusion and stenosis of precerebral arteries; 433, occlusion of cerebral arteries; 434). 관상동맥 혈관재생 시술은 심장 혈관 관련 시술 코드(ICD-9-CM procedure code 36 with any 3rd or 4th digit)로 확인하였음 (coronary artery repair procedures; CPT codes 33500-33572, intracoronary stents, coronary balloon angioplasty or atherectomy; CPT codes 92980-92984, 92995, 92996).

65세 이상 노인 메디케어 환자를 대상으로 전국 단위로 후향적 코호트 연구를 수행하였음. 2006년 7월부터 2009년 6월까지 로지글리타존 또는 피오글리타존을 처방받은 사람을 대상으로 하여 최대 3년까지 추적관찰하여 급성심근경색, 뇌졸중, 심부전, 총사망의 위험을 추정하였음. 급성심근경색은 International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) 코드 410이 첫 번째 또는 두 번째 로 하여 입원 기록이 있는 경우로 정의하였음. 뇌졸중은 430, 431, 433.x1, 434.x1, 436이 첫 번째 진단명으로 하여 입원기록이 있는 경우, 심부전은 402.x1, 404.x3, 428이 첫 번째 진단명으로 하여 입원기록이 있는 경우로 정의하였음.¹²⁰⁾

타이완 2000-5년 건강보험청구자료를 이용하여 제2형 당뇨병 발생 환자 473 483명을 대상으로 후향적 코호트를 구축하고, 혈당강하제 사용군을 5개 군(ii) 로지글리타존 단일군; (ii) 피오글리타존 단일군; (iii) 설폰닐유레아 포함 치료군; (iv) 메트포르민 포함 치료군; (v) sulfonylurea and metformin-based therapy)으로 분류하여 심혈관계질환 발생 위험을 비교하였음. 결과변수는 심근경색, 울혈성심부전 (congestive heart failure), 뇌졸중, 협심증, 일과성 허혈발작 (transient ischemic attack) 등 복합결과변수였음. 입원 진단명에 다음을 포함하고 있으면 이벤트가 발생한 것으로 정의하였음. MI (ICD-9-CM codes 410.xx, 411.xx), CHF (428.xx, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.11 and 404.xx), stroke (433.xx and 434.xx), angina pectoris (413.xx and 414.xx) and TIA (435.xx and 437.1).¹²¹⁾

119) Bilik D, McEwen LN, Brown MB, Selby JV, Karter AJ, Marrero DG, et al. Thiazolidinediones, cardiovascular disease and cardiovascular mortality: translating research into action for diabetes (TRIAD). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:715-21.

120) Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA.* 2010;304:411-8.

미국 캘리포니아 주, 조지아 주, 버지니아주, 미주리 주 US health plan 보험청구자료에서 피오글리타존, 로지글리타존 사용군 사이의 급성심근경색, 급성심부전 또는 총 사망 위험을 후향적 코호트연구를 하여 비교하였음. 주요결과변수는 입원 또는 응급실 내원 기록의 진단명에서 확인하였음(AMI: 410.xx, AHF: 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93).¹²²⁾

캐나다 온타리오주 보험청구자료를 이용하여 1992년부터 2000년까지 코호트를 구축하고, 당뇨병 동반 여부에 따라 심혈관계 합병증 발생의 최신 경향을 분석하였음. 급성심근경색, 뇌졸중으로 인한 입원(AMI: ICD-9 code of 410.x 3일 이상 입원, stroke: ICD-9 codes 431, 434, 436) 급성심근경색 및 뇌졸중으로 인한 사망, 총사망 위험을 주요결과변수로 정의하였음.¹²³⁾

로지글리타존, 피오글리타존, 메트포르민, 설포닐우레아를 사용하는 제 2형 당뇨병 환자에서 관상동맥 질환 또는 울혈성 심부전, 총사망의 위험을 병원의무기록 자료를 이용하여 후향적 코호트를 구축하여 분석하였음. 심혈관계 질환의 발생은 관상동맥우회술, 경피적 관상동맥 혈전조영술, 심근경색 등을 병원의무기록 자료에서 확인하였음.¹²⁴⁾

121) Hsiao FY, Huang WF, Wen YW, Chen PF, Kuo KN, Tsai YW. Thiazolidinediones and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study of over 473,000 patients using the National Health Insurance database in Taiwan. *Drug Saf.* 2009;32:675-90.

122) Wertz DA, Chang CL, Sarawate CA, Willey VJ, Cziraky MJ, Bohn RL. Risk of cardiovascular events and all-cause mortality in patients treated with thiazolidinediones in a managed-care population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:538-45.

123) Booth GL, Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2006 ;29:32-7.

124) Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetologica.* 2009;46:145-54.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 9. 건강보험심사평가원 자료를 이용한 위장관출혈 발생 확인을 위한 조작적 정의

한국인의 소화성궤양 질환 발생규모 및 의료이용행태에 관한 연구 (2010)¹²⁵⁾

소화성궤양 (K25-28)이 주 또는 제1 부상병으로 의료이용을 한 환자를 의사진단 소화성궤양 정의함
출혈 세부 주상병(K250, K254, K260, K264, K270, K274, K280, K284)
천공세부 주상병(K251-2, K255-6, K261-2, K265-6, K271-2, K275-6, K281-2, K285-6)

소화성궤양 출혈에 대한 조작적 정의: 소화성궤양 출혈의 치료는 대부분 내시경적 지혈술을 통해 이루어 지고 대량 실혈이 발생할 가능성이 있어 입원을 요하는 질환임. 따라서 소화성궤양 출혈로 응급실 및 입원 이용을 한 환자를 그 대상으로 하였으며 다양한 정보를 활용하여 의사진단 소화성궤양 출혈 환자를 정의함.

소화성궤양(K25-28)로 의료 이용한 환자

0) 양성/악성 신생물 제외

- 1) 내시경적 상부소화관 출혈지혈법 (Q7620)을 받고, PPI주사제 처방을 받은 경우
- 2) 내시경적 상부소화관 출혈지혈법 (Q7620)을 받고, 소화성궤양 상병명(K25-28) 갖고 있으며, PPI 또는 H2RA30일 이상 처방받은 경우
- 3) 상부소화관내시경검사 (E7611)을 받고, 위세척(비위관삽입; Q2621, 비위장관삽입; Q2622, L-tube 세척; M0137, 구위관삽입에 의한 세척; M5901, 비위관삽입에 의한 세척-위출혈; M5902)을 받고, 소화성궤양 상병명을 갖고 있으며, PPI 또는 H2RA30일 이상 처방받은 경우

소화성궤양 천공에 대한 조작적 정의: 소화성궤양 천공의 치료는 일부의 경우를 제외하고는 수술적 요법이 우선적인 치료방법으로 응급실 및 입원 이용이 대부분을 차지할 것으로 예측할 수 있으므로 소화성궤양 천공으로 응급실 및 입원 이용을 한 환자를 그 대상으로 하였으며 다양한 정보를 활용하여 의사진단 소화성궤양 천공 환자를 정의함.

소화성 궤양 상병명을 갖고

0) 위의 양성/악성신생물 제외

- 1) '기타천공시술'을 받고 시술60일 이내에 H2RA 또는PPI를 처방받은 환자를 소화성궤양 천공환자로 분류 (Q2540 위또는 십이지장 천공 단순 봉합술, Q7660 내시경적상부소화관천공치료술기타 천공 시술, Q2510 위절개술(이물제거, 혈관결찰등단순한수술포함), Q2550 미주신경절단술(고위선택적), Q2551 미주신경절단술(체간미주신경절단술)-우회술또는유문성형술동시실시, Q2552 미주신경절단술(체간미주신경절단술)-위절제술동시실시, Q2571 십이지장-위장문합술, Q2572 공장-위장문합술)
- 2) 치료제로는 A02B로 시작되는 H2RA계열(A02BA), PPI계열 (A02BC) 및 미소프로스톨 (misoprostol)(A02BB)가 포함되고 나머지 제산제 및 기타의 소화성궤양용제는 치료보조제로 분류

125) 배승진 등. 한국인의 소화성궤양 질환 발생규모 및 의료이용행태에 관한 연구. 건강보험심사평가원. 2011.

Appendix 10. 국외 보험청구자료를 이용한 위장관출혈 발생 확인을 위한 조작적 정의

기존 논문들은 주로 상병명을 이용하여 환자를 정의하였음. Abraham 등(2006)¹²⁶⁾, Andrade 등 (2002),¹²⁷⁾ 은 진단명(ICD code)를 근거로 소화성궤양 환자를 정의하였음

Patterson 등(2008)은 퇴원 시 진단명의 주상병 및 부상병(부1상병)의 상병코드(531-533, ICD-9)를 소화성궤양 출혈 및 천공환자의 정의에 이용하였음.¹²⁸⁾

Cattaruzzi 등(1999)은 the Sistema Informativo Sanitario Regionale database를 이용하여 25-89세 환자 중 퇴원의 주상병의 코드(531.x, 532.x, 534.x, 533.x, 578.x, ICD-9)에 근거하여 upper gastrointestinal bleeding (UGIB)와 perforation를 정의하였음. UGIB환자는 stomach와 duodenum에 hemorrhage나 perforation의 에피소드가 있거나 endoscopy, surgery, autopsy에 의해 bleeding, perforated peptic ulcer가 보고된 환자들로 정의하였음.¹²⁹⁾

Christensen 등(2007)은 ICD-8코드(53100, 53101, 53108, 53109, 53209, 53309, 53409)와 ICD-10코드(K251, K252, K255, K256, K261, K262, K265, K266, K271, K272, K275, K276, K281, K282, K285, K286)로 perforated peptic ulcer 환자를 정의하였음. Bleeding peptic ulcer 도 ICD-8코드(53190, 53192, 53195, 53290, 53390, 53490)와 ICD-10 codes(K250, K254, K260, K264, K270, K274, K280, K284)로 정의하였음.¹³⁰⁾

Dulai 등(2002)은 주상병의 ICD-9-CM 코드가 531.xx*(gastric ulcer), 532.xx(duodenal ulcer), 533.xx(peptic ulcer), 534.xx(gastrojejunal ulcer), 535.xx(gastritis or duodenitis)인 경우로 정의하였음.¹³¹⁾

Garcia Rodriguez(2004) 등은 40-79세 환자 중 등록한지 2년 이상되었고, 첫 처방부터 1년 이상 경과한 환자 중에 cancer (ICD-8 codes 1400-2090), uncomplicated and complicated peptic ulcer, esophageal varices (ICD-8 code 4560), Mallory-Weiss disease (OXMIS classification code

126) Abraham NS et al., Effectiveness of National Provider Prescription of PPI Gastroprotection Among Elderly NSAID Users, Am J Gastroenterol 2008;103:323-32.

127) Andrade SE. Validation of diagnoses of peptic ulcers and bleeding from administrative databases:A multi-health maintenance organization study. Journal of Clinical Epidemiology 2002;55:310-13.

128) Patterson MK et al. Hospitalisation for peptic ulcer and bleeding in users of selective COX-2 inhibitors and nonselective NSAIDs with special reference to celecoxib. Pharmacoepidemiology and drug safety 2008;17:982-88.

129) Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Garcia Rodriguez LA. Positive predictive value of ICD- 9th codes for upper gastrointestinal bleeding and perforation in the Sistema Informativo Sanitario Regionale database. J Clin Epidemiol. 1999;52:499-502.

130) Christensen S, Riis A, Nørgaard M, Sørensen HT, Thomsen RW. Short-term mortality after perforated or bleeding peptic ulcer among elderly patients: a population-based cohort study. BMC Geriatr. 2007;17:7:8.

131) Dulai GS, Gralnek IM, Oei TT, Chang D, Alofaituli G, Gornbein J, Kahn K. Utilization of health care resources for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: an historical cohort study. Gastrointest Endosc. 2002;55:321-7.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

5309MW), chronic liver disease (ICD-8 codes 5710-5739), coagulopathies (ICD-8 codes 2860-2879), alcoholism 가 있었던 환자는 제외하였음.¹³²⁾

ICD-8 (-1986): ICD-9 (1987-96): ICD-10 (1997-):

ICD-10 (Perforated gastric ulcer: K251, K252, K255, K256; Perforated duodenal ulcer: K261, K262, K265, K266; Other perforated ulcer: K271, K272, K275, K276, K281, K282, K285, K286; Bleeding gastric ulcer: K250, K252, K254, K256; Bleeding duodenal ulcer: K260, K262, K264, K266, Other bleeding ulcer: 270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286 ¹³³⁾

NIS 병원에서 퇴원 시 진단명의 주상병 및 부상병명이 ICD-9-CM코드로 esophageal varices, esophageal variceal bleeding인 환자를 확인하였음.

ICD-9-CM코드는 다음과 같음. esophageal varices without mention of bleeding (456.1); esophageal varices in diseases classified elsewhere, without mention of bleeding (456.21); esophageal varices with bleeding (456.0); and esophageal varices in diseases classified elsewhere, with bleeding (456.20)¹³⁴⁾

Sørensen HT(2000) 등은 Gastric, duodenal, gastrojejunal ulcer 관련 bleeding이나 hematemesis, melena를 ICD-10코드(K25.0, K25.2, K25.4, K25.6, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K27.0, K27.2, K27.4, K27.6, K28.0, K28.2, K28.4, K28.6, K29.0, K92.0-2)로 확인하였음.¹³⁵⁾

◇ 국외 보험청구자료를 이용한 위장관출혈을 확인을 위한 조작적 정의 (1)

Diagnosis ¹³⁶⁾	ICD-10
Mallory-Weiss Tear	K22.6
Gastric ulcer, acute with both hemorrhage and perforation	K25.2
Gastric ulcer, chronic or unspecified with hemorrhage	K25.4
Gastric ulcer, chronic or unspecified with both hemorrhage and perforation	K25.6
Duodenal ulcer, acute with hemorrhage	K26.0
Duodenal ulcer, acute with both hemorrhage and perforation	K26.2
Duodenal ulcer, chronic or unspecified with hemorrhage	K26.4
Duodenal ulcer, chronic or unspecified with both hemorrhage and perforation	K26.6

132) García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol.* 2004;159:23-31.

133) Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J, Zilling T. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:25.

134) Jamal MM, Samarasena JB, Hashemzadeh M, Vega KJ. Declining hospitalization rate of esophageal variceal bleeding in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:689-95

135) Sørensen HT, Møller L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2218-24.

Peptic ulcer, acute with hemorrhage	K27.0
Peptic ulcer, acute with both hemorrhage and perforation	K27.2
Peptic ulcer, chronic or unspecified with hemorrhage	K27.4
Peptic ulcer, chronic or unspecified with both hemorrhage and perforation	K27.6
Gastrojejunal ulcer, acute with hemorrhage	K28.0
Gastrojejunal ulcer, acute with both hemorrhage and perforation	K28.2
Gastrojejunal ulcer, chronic or unspecified with hemorrhage	K28.4
Gastrojejunal ulcer, chronic or unspecified with both hemorrhage and perforation	K28.6
Hematemesis	K92.0
Melena	K92.1
Gastrointestinal bleeding, unspecified	K92.2
Esophagitis	K20, K21
Esophageal ulcer	K22.1
Hemorrhage of esophagus not otherwise specified	K22.8
Gastritis/duodenitis	K29

상부 위장관 출혈에 해당하는 진단명은 다음과 같았음. ¹³⁷⁾

◇ **국외 보험청구자료를 이용한 위장관출혈을 확인을 위한 조작적 정의 (2)**

진단명	ICD-10
Gastric ulcer, gastritis, hemorrhage	K25.(0,2,4,6)
Duodenal ulcer, hemorrhage	K26.(0,2,4,6)
Peptic ulcer site unspecified, hemorrhage	K27.(0,2,4,6)
Gastrojejunal ulcer, hemorrhage	K28.(0,2,4,6)
Gastrointestinal hemorrhage unspecified	K92.2
Hematemesis	K92.0
Melena	K92.1
Acute haemorrhagic gastritis	K29.x

from: Appendix 1 (as supplied by the authors): Diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10 codes) used to identify in-hospital bleeding episodes (as supplied by authors)

136) Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993- 2003. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 ;4:1459-1466.

137) Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. CMAJ 2011. doi: 10.1503/cmaj.100912 online appendix available from: <http://www.cmaj.ca/content/suppl/2011/09/26/cmaj.100912.DC1/bleed-rahme-1-at.pdf>

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 11. 항혈전제의 분류

성분군	ATC code	주성분명
Vitamin K antagonists	B01AA03	warfarin
Heparin group	B01AB01	heparin
	B01AB02	antithrombin III
	B01AB04	dalteparin
	B01AB05	enoxaparin
	B01AB06	nadroparin
	B01AB07	parnaparin
	B01AB11	sulodexide
	B01AB12	bemiparin
Platelet aggregation inhibitors excl. heparin	B01AC04	clopidogrel
	B01AC05	ticlopidine
	B01AC06	aspirin
	B01AC07	dipyridamole
	B01AC10	indobufen
	B01AC11	iloprost
	B01AC13	abciximab
	B01AC17	tirofiban
	B01AC18	triflusal
	B01AC19	beraprost
	-	Limaprost alfadex
	B01AC21	treprostinil
	-	Ozagrel
	B01AC23	cilostazol
Enzyme	B01AD01	streptokinase
	B01AD04	urokinase
	B01AD11	tenecteplase
Direct thrombin inhibitors	B01AE02	lepirudin
	B01AE03	argatroban
Other antithrombotic agents	B01AX05	fondaparinux
	B01AX06	rivaroxaban
	-	RH-tissue type plasminogen activator
	-	Mesoglycan sodium
	-	Sulfomucopolysaccharide
	-	Sarpogrelate HCl
-	Anti-inhibitor coagulant complex	
<p>항혈전제(antithrombotics)의 분류</p> <p>1) 항혈소판제(anti-platelet agent): 혈소판의 응집을 억제하여 혈전 형성 위험을 낮춤</p> <p>2) 항응고제(anti-coagulants): 각종 응고인자의 작용을 억제함으로써 피브린 형성을 저해하여 강력한 항혈전효과를 나타내며 이와 함께 출혈과 같은 심각한 부작용도 증가한다.</p> <p>3) 혈전용해제(thrombolytics): 이미 형성된 혈전을 녹이고 혈관을 재관류시키는 작용을 갖고 있으며, 다른 항혈전제와는 달리 경구제형이 없어 주사 제형으로만 사용하고 있음.</p>		

Appendix 12. 항혈전제의 국내 허가 효능·효과

성분	효능 효과(at ezdrug)
warfarin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 정맥혈전증의 예방 및 치료 2. 색전성 심방세동의 치료 3. 폐동맥색전증의 예방 및 치료 4. 관상동맥폐색의 보조제
heparin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 혈전증의 예방 2. 수술후 혈전증 및 폐색전증의 예방 및 치료 3. 색전성 심방세동의 예방 및 치료 4. 급성 및 만성 응고이상증의 진단 및 치료 5. 혈관 및 심장수술시 혈액응고 예방 6. 뇌일혈로 인한 뇌혈전증의 예방 7. 기타 <ol style="list-style-type: none"> 1) 수혈, 체외순환, 투석시 또는 실험실에서의 혈액응고 방지 2) 관상동맥폐색증(급성 심근경색 수반시) 3) 말초혈관색전증
antithrombin III	<ol style="list-style-type: none"> 1. 선천성 항트롬빈 III 결핍에 기인하는 혈전색전합병증의 예방 및 치료 2. 후천성 항트롬빈 III 결핍의 예방 및 치료 <ul style="list-style-type: none"> - 중독, 간염, 대상부전 간경변증 등에 의한 급성 간부전증 - 패혈증, 다발성외상, 양수색전증 등에 있어서의 소모성 응혈이상증 - 혈액투석 - 집중치료 혈장 반출법
dalteparin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 수술과 관련된 혈전의 예방 2. 급성 심재성 정맥혈전증의 치료 3. 혈액투석 및 혈액여과시 체외순환에서의 혈액응고 방지 4. 허혈성 심질환 (불안정협심증, 심근경색증) 5. 다음의 급성 내과질환으로 인한 부동상태로 혈전색전증 합병증 위험이 있는 환자에서의 심재성 정맥혈전의 예방 <ol style="list-style-type: none"> 1) 심부전 (NYHA class III or IV) 2) 급성 호흡부전 3) 다음의 1가지 이상 정맥 혈전색전의 위험인자가 동반된 급성감염, 급성 류마티스, 급성 요통 또는 좌골신경통, 척추압박, 사지말단의 급성 관절염; 75세 이상, 암, 정맥 혈전색전/폐색전 질환의 병력, 비만, 만성 정맥부전증, 호르몬치료, 만성 심부전, 만성 호흡부전 6. 증상적 정맥 혈전색전증을 보이는 암환자 <p>암환자에서의 증상적 정맥 혈전색전증 재발 감소를 위한 증상적 정맥 혈전색전증(근위부 심재성 정맥 혈전색전증 과/또는 폐색전증)의 치료</p>
enoxaparin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 외과 영역의 수술후 발생하는 정맥의 혈전/색전 질환 예방 2. 혈액투석 시 체외 혈액순환 회로에서의 혈액 응고 방지

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

	<p>3.폐색전증 유무와 상관없이, 심재성 정맥 혈전증의 치료</p> <p>4.아스피린과의 병용 투여 : 불안정 협심증과 비Q파 심근 경색증(NQMI)의 치료</p> <p>5.다음의 급성내과 질환으로 활동부적상태 환자에서의 심재성 정맥 혈전 색전 질환 예방</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 심부전(NYHA class III or IV) 2) 급성호흡부전 3) 아래의 한가지 이상 정맥 혈전 색전의 위험인자가 동반된 급성감염 혹은 급성 류마티스 질환 <ul style="list-style-type: none"> - 75세 이상 - 암 - 정맥 혈전 색전 질환의 병력 - 비만 - 호르몬 치료 - 심부전 - 만성 호흡부전 <p>6.급성 ST 분절상승 심근경색증(STEMI)의 치료, 경피적 관상동맥중재술 시행 여부와 관계없이 혈전용해제와 병용 가능.</p>
nadroparin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 혈전색전증의 예방, 특히 정형외과 수술 및 일반외과 수술에 수반되는 혈전 색전의 사고 예방 2.심재성 정맥혈전증의 치료 3.혈액투석시 체외순환에서의 혈액응고 방지 4.불안정협심증과 비Q파(non Q wave) 심근경색의 치료
parnaparin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 일반외과 및 정형외과 수술 후 발생하는 심재성 정맥혈전증의 예방 2.혈전으로 인한 정맥질환의 치료
sulodexide	혈전의 위험성이 있는 혈관질환(허혈성 뇌•심장혈관질환, 정맥혈전증, 망막혈관 폐색증)
bemiparin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 외과 수술 후 발생하는 정맥 혈전색전증의 예방 2.혈액투석시 체외순환에서의 혈액응고 방지
clopidogrel	<p>급성관상동맥중후군[불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자에 있어서, 약물 치료 또는 관상중재시술(PCI)(stent 시술을 하거나 하지 않은 경우) 및 관상동맥 회로우회술(CABG)을 받았거나 받을 환자를 포함]이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 불응성 허혈)의 개선</p> <p>한 가지 이상의 혈관성 위험인자를 가지고 있고, 비타민 K 길항제(VKA) 투여가 적합하지 않으며, 출혈 위험이 낮은 심방세동 환자에서 뇌졸중을 포함한 죽상혈전증 및 혈전색전증의 위험성 감소</p>
ticlopidine	<ol style="list-style-type: none"> 1. 혈관수술 및 혈액체외순환에 따른 혈전·색전의 치료 및 혈류장애의 개선 2.만성동맥폐색증에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 제증상의 개선 3.허혈성 뇌혈관 장애에 따른 혈전색전의 치료

	<p>4.뇌지막막하출혈 수술 후의 뇌혈관 연속에 따른 혈류장애의 개선</p> <p>5.관상동맥질환(협심증, 심근경색)에 따른 혈전·색전의 예방, 치료 및 허혈성 제증상의 치료</p> <p>6.관상동맥내 스텐트 삽입시술후 아급성 혈전의 예방</p>
aspirin 100mg	<p>1. 혈소판 응집억제 작용에 의한 불안정형 협심증 환자에 있어서 비치명적 심근경색 위험감소 및 일과성 허혈 발작 위험감소에 사용</p> <p>2.최초 심근경색 후 재경색 예방</p> <p>3. 다음 경우의 혈전·색전 형성의 억제 - 뇌경색환자, 관상동맥 우회술(CABG) 또는 경피경관 관상동맥 성형술(PTCA)시행 후</p> <p>4. 허혈성 심장질환의 가족력, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 비만, 당뇨 같은 복합적 심혈관 위험 인자를 가진 환자에서 관상동맥 혈전증의 예방 (경구 : 정제)</p>
dipyridamole	<p>1. 협심증, 관경화증(만성허혈성심질환, 무증후성허혈성심질환, 동맥경화성심질환), 심근경색(급성기 제외), 울혈성심부전</p> <p>2. 심장판막치환술후의 혈전·색전 예방을 위한 항응고제의 보조요법</p> <p>3. 다음 질환에 의한 요단백감소 : 스테로이드저항성신증후군 (주사제)</p> <p>1. 협심증, 관경화증(만성허혈성심질환, 무증후성허혈성심질환, 동맥경화성심질환), 심근경색, 울혈성심부전</p> <p>2. 탈륨심근영상의 보조(운동부하의 대체)</p>
indobufen	<p>1. 다음과 같은 질환에 수반되는 혈전의 치료 : 허혈성 뇌혈관질환, 허혈성 심질환, 죽상경화성 말초혈관질환, 정맥혈전증</p> <p>2.체외순환(혈액투석)시 혈전생성 예방</p>
iloprost	<p>NYHA III,IV에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I)환자의 운동능력 및 증상 개선</p>
abciximab (압식시삽)	<p>본제는 경피적 관동맥 혈관확장술(PTCA)시술중에 고위험환자들의 허혈성 심합병증을 예방하기 위하여 heparin과 Aspirin에 보조적으로 쓰인다.</p> <p>본제의 투여가 출혈 빈도 증가와 관련이 있기 때문에 적절한 진단과 치료장비를 갖춘 경험있는 의사가 사용해야 하며 "급성 혈관 혈전증의 High risk환자들에게만 제한하여 사용하여야 한다. 그런 환자는 다음과 같은 기준중 적어도 하나를 가지고 있을 것이다.</p> <p>1.다음과 같은 특징이 있는 협심증</p> <ul style="list-style-type: none"> - 약물치료에 불응성인 휴지기 협심증 환자로서 심전도상 허혈성 ST 변화를 보인 환자 - 약물치료에 불응성인 재발성 협심증 환자로서 심전도상 허혈성 ST 변화를 보인 환자 - 약물치료에 불응성인 심근경색 발작 7일이내의 경색 후 협심증 (postinfarction angina)환자로서 심전도상 허혈성 ST변화를 보인 환자 <p>2.다음을 필요로 하는 발작 12시간 이내의 급성 Q-wave심근경색증</p> <ul style="list-style-type: none"> - 직접 중재적 시술시행(direct intervention)

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

	<ul style="list-style-type: none"> - 혈전용해치료에 실패한 경우 또 다른 치료 <p>3.혈관조영술로 정의된 관상동맥협착ACC/AHA 기준에 따른 혈관병변의 분류*</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2개의 Type B 병변 특징들 - 1개의 Type C 병변 특징들 - 1개의 Type B 병변 특징을 나타내는 65세 이상의 여성 - 1개의 Type B 병변 특징을 나타내는 당뇨병 환자
tirofiban	<p>다음 환자에서 헤파린과 병용투여</p> <ul style="list-style-type: none"> - 급성 관중후군 치료시 대상 환자 - 경피적관상동맥확장성형술(PTCA) 또는 죽상반절제술 시술 등의 환자 <p>이 약은 사망, 심근경색의 발생, 또는 치료불응성허혈/ 재심장시술의 통합결과 변수(combined endpoint) 발생률을 감소시키는 것으로 나타났다.</p>
triflusal	<p>혈전증에 의한 합병증을 포함한 혈전색전질환 예방과 치료 및 혈소판 응집억제</p> <ul style="list-style-type: none"> - 주적응증 <ul style="list-style-type: none"> • 일과성 허혈에 의한 뇌혈관장애 또는 가역적 불완전 신경결핍을 나타내는 뇌혈관장애의 예방 및 증상개선 • 불안정협심증으로 인한 급성심근경색의 예방 • 동맥경화성 기능장애의 예방 • 외과수술후 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 예방 • 혈관수술후 혈전증
beraprost	<p>다음 환자에서 헤파린과 병용투여</p> <ul style="list-style-type: none"> - 급성 관중후군 치료시 대상 환자 - 경피적관상동맥확장성형술(PTCA) 또는 죽상반절제술 시술 등의 환자 <p>이 약은 사망, 심근경색의 발생, 또는 치료불응성허혈/ 재심장시술의 통합결과 변수(combined endpoint) 발생률을 감소시키는 것으로 나타났다.</p>
Limaprost alfadex	<ol style="list-style-type: none"> 1. 폐색성혈전혈관염(버거병)에 의한 궤양, 동통, 냉감 등의 허혈성 증상의 개선 2. 후천성 요부척추관협착증(SLR시험에서 정상이고, 양측성의 간헐파행을 보이는 환자)에 의한 자각증상(하지동통, 하지저림) 및 보행능력의 개선
ozagrel	<ol style="list-style-type: none"> (1) 지주막하 출혈 수술후의 뇌혈관 연속 및 이에 수반되는 뇌허혈증상의 개선 (2) 뇌혈전증(급성기)에 수반되는 운동장애의 개선
cilostazol	<ol style="list-style-type: none"> 1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 제증상의 개선 2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제
streptokinase	<ol style="list-style-type: none"> 1. 급성심근경색 2. 급성기저정맥혈전증, 급성폐색전증, 급성동맥폐색증 3. 동정맥단락의 응괴 용해
urokinase	<p>(주사제)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 뇌혈전증·뇌경색(증상 발현후 5일 이내로서 컴퓨터단층촬영 결과 출혈이 나타나지 않을 때) 2. 말초동·정맥폐색증

	3. 급성심근경색 4. 폐색전증
tenecteplase	급성심근경색에 의한 혈전용해
lepirudin	정맥내 투여 등 비경구적 항혈전요법을 필요로 하는 혈전색전질환 및 제2형 헤파린기인성 혈소판감소증 환자의 항응고 치료
argatroban	1. 만성 동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증)에서의 사지괴양, 안정시 동통 및 냉감의 개선. 2. 다음 질환에 의한 신경증상(운동마비), 일상생활 동작(보행, 기립, 앉은 자세 유지, 식사)의 개선: 발병후 48시간 이내의 뇌혈전증 급성기(열공 제외)
fondaparinux	1. 고관절 골절수술, 슬관절 수술 또는 고관절 대체수술과 같은 하지의 주요 정형외과 수술을 받은 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방 2. 복부암 수술과 같은 복부 수술을 받은 환자 중 혈전색전증 합병증의 위험이 높다고 판단되는 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방 3. 심부전(NYHA class III 또는 IV), 급성 호흡기 질환, 급성 감염 또는 염증 질환과 같은 급성 질환으로 거동이 제한되는 환자와 정맥혈전색전증의 위험이 높다고 판단되는 내과계 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방 4. 응급 침습적 치료(120분 이내의 경피적 관상동맥중재술(Percutaneous Coronary Intervention, PCI))가 적용되지 않는 환자의 불안정형 협심증 또는 비-ST분절상승 심근경색(Unstable Angina/Non-ST segment Elevation Myocardial Infarction, UA/NSTEMI) 치료 5. 혈전용해제로 치료 받고 있거나 초기에 다른 형태의 재관류 요법 치료를 받지 않은 환자의 ST분절상승 심근경색(ST segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI) 치료
RH-tissue type plasminogen activator(알-티피에이)	1. 급성심근경색증 2. 급성폐색전증 3. 급성허혈성뇌졸중 증상 발현 후 4.5 시간 이내에 적절한 영상기법(예, 두개골 CT 또는 출혈을 민감하게 진단할 수 있는 다른 진단 영상방법)으로 두개 내 출혈이 없음을 확인 후 가능한 신속하게 투여한다. 치료 효과는 시간-의존적이므로, 치료가 신속할수록 호전 가능성이 증가한다.
Mesoglycan sodium	동맥경화증 말초 동맥경화성 질환 및 혈전색전증 치료
Sulfomucopolysaccharide	1. 혈전 위험성이 수반되는 다음 혈관질환자의 증상개선 1) 만성 노인성 뇌혈관질환자 2) 뇌동맥경화로 인한 뇌기능 부전환자
Sarpogrelate HCl	만성 동맥폐색증(버거씨병, 폐색성동맥경화증, 당뇨병성말초혈관병증등)에 의한 괴양, 동통 및 냉감 등의허혈성 증상상 개선
Anti-inhibitor coagulant complex	1. 혈전 위험성이 수반되는 다음 혈관질환자의 증상개선 1) 만성 노인성 뇌혈관질환자 2) 뇌동맥경화로 인한 뇌기능 부전환자

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 13. 사망을 확인한 진단명 정보

ICD-10	질환 한글명	질환 영문명
I46.1	급성 심장사로 기술된 것	Sudden cardiac death, so described
I46.9	상세불명의 심장정지	Cardiac arrest, unspecified
R96	원인 미상의 기타 급사	Other sudden death, cause unknown
R96.0	순간적 사망	Instantaneous death
R96.1	증상의 발생으로부터 24시간 이내에 일어난 달리 설명되지 않는 사망	Death occurring less than 24 hours from onset of symptoms, not otherwise explained
R98	지켜본 사람이 없었던 사망	Unattended death
R99	기타 불명확하고 상세불명의 사망원인	Other ill-defined and unspecified causes of mortality

Appendix 14. 국내 시판 중인 아스피린의 주성분코드 및 용량 정보

주성분코드	제형	복지부 약효군분류		함량	단위
110701ATB	정제	114	해열·진통·소염제	100	mg
110702ATB	정제	114	해열·진통·소염제	500	mg
110704ATB	정제	114	해열·진통·소염제	300	mg
110703ATE	장용정제	114	해열·진통·소염제	650	mg
110801ATB	정제	114	해열·진통·소염제	100	mg
110802ATB	정제	114	해열·진통·소염제	500	mg
111001ATB	정제	219	기타의 순환계용약	100	mg
111001ACH	정제	219	기타의 순환계용약	100	mg
111001ACE	장용캡셀제	219	기타의 순환계용약	100	mg
111001ATE	장용정제	219	기타의 순환계용약	100	mg
252900ATB	정제	114	해열·진통·소염제	81	mg
253000ATB	정제	114	해열·진통·소염제	330	mg
253200ATB	정제	114	해열·진통·소염제	325	mg
254200ATB	정제	114	해열·진통·소염제	324	mg
254300ACH	경질캡셀제	114	해열·진통·소염제	500	mg
256800ATB	정제	122	골격근이완제	325	mg
259000ATB	정제	132	기타의감각기관용약	100	mg
259100ACH	경질캡셀제	132	기타의감각기관용약	200	mg
263300ACH	경질캡셀제	217	혈관확장제	330	mg
394500ATB	정제	114	해열·진통·소염제	400	mg

분석에 포함된 경구용 아스피린 제제의 일반명은 aspirin, aspirin encapsulated, aspirin (enteric coated), aluminum aspirin 이었음.

주사제 제외 (주성분코드: 110901BIJ, 110902BIJ), 일일사용량은 함량*일일사용량 정보를 환산하여 파악 하였음.

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 15. 심혈관계질환 위험요인 (고혈압, 이상지질혈증)의 진단명 정보

ICD-10	질환한글명	질환 영문명
I10	본태성(원발성) 고혈압	Essential(primary) hypertension
I11	고혈압성 심장병	Hypertensive heart disease
I11.0	(울혈성) 심장기능상실(심부전)을 동반한 고혈압성 심장병	Hypertensive heart disease with(congestive) heart failure
I11.9	(울혈성) 심장기능상실(심부전)이 없는 고혈압성 심장병	Hypertensive heart disease without(congestive) heart failure
I12	고혈압성 콩팥(신장)병	Hypertensive renal disease
I12.0	콩팥(신장)기능상실을 동반한 고혈압성 콩팥(신장)병	Hypertensive renal disease with renal failure
I12.9	콩팥(신장)기능상실이 없는 고혈압성 콩팥(신장)병	Hypertensive renal disease without renal failure
I13	고혈압성 심장 및 콩팥(신장)병	Hypertensive heart and renal disease
I13.0	(울혈성) 심장기능상실(심부전)을 동반한 고혈압성 심장 및 콩팥(신장)병	Hypertensive heart and renal disease with(congestive) heart failure
I13.1	콩팥(신장)기능상실을 동반한 고혈압성 심장 및 콩팥(신장)병	Hypertensive heart and renal disease with renal failure
I13.2	(울혈성) 심장기능상실(심부전) 및 콩팥(신장)기능상실을 동반한 고혈압성 심장 및 콩팥(신장)병	Hypertensive heart and renal disease with both(congestive) heart failure and renal failure
I13.9	상세불명의 고혈압성 심장 및 콩팥(신장)병	Hypertensive heart and renal disease, unspecified
I15	이차 고혈압	Secondary hypertension
I15.0	신혈관 고혈압	Renovascular hypertenion
I15.1	기타 콩팥(신장) 장애에 속발된 고혈압	Hypertension secondary to other renal disorders
I15.2	내분비 장애에 속발된 고혈압	Hypertension secondary to endocrine disorders
I15.8	기타 이차 고혈압	Other secondary hypertension
I15.9	상세불명의 이차 고혈압	Secondary hypertension, unspecified
E78	지질단백질대사장애 및 기타 지질증	Disorders of lipoprotein metabolism and other lipidemias
E78.0	순수 고콜레스테롤혈증	Pure hypercholesterolemia
E78.1	순수 고글리세라이드혈증	Pure hyperglyceridemia
E78.2	혼합성 고지질혈증	Mixed hyperlipidemia
E78.3	고카일론마이크론혈증	Hyperchylomicronemia
E78.4	기타 고지질혈증	Other hyperlipidemia
E78.5	상세불명의 고지질혈증	Hyperlipidemia, unspecified
E78.6	지질단백질결핍	Lipoprotein deficiency
E78.8	기타 지질단백의 대사장애	Other disorders of lipoprotein

		metabolism
E78.9	상세불명의 지질단백의 대사장애	Disorder of lipoprotein metabolism, unspecified

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 16. 찰스동반질환지표 정의에 적용한 진단명 정보

동반상병	ICD-10 code	가중치
심근경색	I21.x, I22.x, I25.2	1
울혈성심부전1)	I09.94), I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.x, I43.x, I50.x	1
말초혈관질환	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9	1
뇌혈관질환	I60.x, I61.x, I62.x, I63.x, I64.x, I65.x, I66.x, I67.x, I68.x5), I69.x	1
치매	F00.x, F01.x, F02.x, F03.x, F05.1, G30.x, G31.1	1
만성폐질환2)	I27.8, I27.9, J40.x, J41.x, J42.x, J43.x, J44.x, J45.x, J46.x, J47.x, J60.x, J61.x, J62.x, J63.x, J64.x, J65.x, J66.x, J67.x, J68.4, J70.1, J70.3	1
결합조직질환	M05.x, M06.x, M32.x, M33.x, M34.x, M31.5, M35.1, M35.3, M36.0 1	1
소화궤양	K25.x, K26.x, K27.x, K28.x	1
경도의 간질환	B18.x, K73.x, K74.x, K70.0, K70.1, K70.2, K70.3, K70.9, K71.3, 71.4, K71.5, K71.7, K76.0, K76.2, K76.3, K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4	1
합병증이 없는 당뇨3)	E10, E11, E12, E13, E14, 10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, 11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, 13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9	1
망막증, 신경증, 신장질환이 동반된 당뇨	E10.2, E10.3, E10.4, E10.5, E10.7, E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.7, E12.2, E12.3, E12.4, E12.5, E12.7, E13.2, E13.3, E13.4, E13.5, E13.7, E14.2, E14.3, E14.4, E14.5, E14.7	2
반신마비	G81.x, G82.x, G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G83.0, G83.1, G83.2, 83.3, G83.4, G83.9	2
중증도이상 신장질환	I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2	
비전이성고형암, 백혈병, 림프종, 다발성골수종	C00.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x, C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x,	2
중증도이상 간질환	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7	3
전이성고형암	C77.x, C78.x, C79.x, C80.x	6
AIDS	B20.x, B21.x, B22.x, B24.x	6

출처: 장선미 등, 고혈압약제 평가지표개발, 건강보험심사평가원, 2008.

주1) Charlson's Index에서 심부전증에는 P29.0(신생아 심장기능상실)이 포함되어 있었으나 18세이상 성인을 대상으로 한 본 연구의 대상에 포함되지 않으므로 제외하였다.

주2) Quan 등(2005)이 ICD-10으로 전환한 것 중 만성폐질환에서 J40(급성인지 만성인지 명시되지 않은 기관지염), J450(알레르기성 천식)은 제외된 것이다.(김남순, 2008)

주3) 당뇨에서 세자리만 기입된 명세서는 합병증이 없는 당뇨로 분류하였다(E10, E11, I12, E13, E14).

주4) I09.9(상세불명의 류마티스성 심장병)는 울혈성 심부전으로 판단하기 어려워 제외하였다.

주5) 기타뇌혈관질환: I68.x 는 달리 분류된 질환에서의 뇌혈관장애이므로 제외하였다.

Appendix 17. 항고혈압제의 분류

성분군	ATC Classification	ATC code	주성분명
베타차단제	Beta blocking agents, non-selective	C07AA03	cloranolol
		C07AA05	carvedilol
		C07AA12	carteolol HCl
		C07AA15	bevantolol
		C07AA23	celiprolol
		C07AA27	bisoprolol
	Beta blocking agents, selective	C07AB02	penbutolol
		C07AB03	metoprolol
		C07AB04	labetalol
		C07AB05	nadolol
		C07AB06	nipradilol
		C07AB07	nebivolol
		C07AB08	propranolol HCl
		C07AB11	S-atenolol
	Alpha and beta blocking agent	C07AB12	pindolol
		C07AG01	betaxolol
-	-	atenolol	
-	-	acebutolol	
-	-	amosulalol	
-	-	arotinolol HCl	
알파차단제	Alpha-adrenoreceptor antagonists	C02CA01	prazosin
		C02CA04	doxazosin
		G04CA03	terazosin
		-	bunazosin
이뇨제_기타	Sulfonamides, plain	C03BA08	metolazone
		C03BA10	xipamide
		C03BA11	indapamide
		C03BX03	cicletanine HCl
		-	chlorthalidone
-	-	tripamide	
이뇨제_K+sparring ring	Other potassium-sparing agents	C03DB01	amiloride HCl
		C03DB02	triamteren
	Aldosterone antagonists	C03DA01	spironolactone
이뇨제_loop	Sulfonamides, plain	C03CA01	furosemide
		C03CA02	bumetanide
		C03CA03	piretanide
		C03CA04	torasemide
		-	azosemide
이뇨제_thiazide계	Thiazides, plain	C03AA03	hydrochlorothiazide
칼슘채널차단	Dihydropyrid	C08CA01	amlodipine
		C08CA02	felodipine

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

제(Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects)_DHP	ine derivatives	C08CA03	isradipine
		C08CA04	nicardipine HCl
		C08CA05	nifedipine
		C08CA07	nisoldipine
		C08CA08	nitrendipine
		C08CA09	lacidipine
		C08CA10	nilvadipine
		C08CA11	manidipine HCl
		C08CA12	barnidipine HCl
		C08CA13	lercanidipine HCl
		C08CA14	cilnidipine
		C08CA15	benidipine HCl
		-	efonidipine
칼슘채널차단제(Selective calcium channel blockers with mainly vascular effect)_NDHP	Phenylalkylamine derivatives	C08DA01	verapamil HCl
	Benzothiazepine derivatives	C08DB01	diltiazem HCl
안지오텐신수용체차단제	Angiotensin II antagonists, plain	C09CA01	losartan
		C09CA02	eprosartan
		C09CA03	valsartan
		C09CA04	irbesartan
		C09CA06	candesartan
		C09CA07	telmisartan
		C09CA08	olmesartan
		-	fimasartan
안지오텐신전환효소억제제	ACE inhibitors, plain	C09AA01	captopril
		C09AA02	enalapril maleate
		C09AA03	lisinopril
		C09AA04	perindopril tertbutylamine
		C09AA05	ramipril
		C09AA06	quinapril
		C09AA07	benazepril HCl
		C09AA08	cilazapril
		C09AA09	fosinopril sodium
		C09AA10	trandolapril
		C09AA12	delapril HCl
		C09AA13	moexipril HCl
		C09AA14	temocapril hydrochloride
		C09AA15	zofenopril calcium
		C09AA16	imidapril HCl
		-	alacepril
중추신경계 작용약물	Imidazoline receptor agonists	C02AC05	moxonidine

혈관확장제(Arteriolar smooth muscle, agent acting on)	Hydrazinophthalazine derivatives	C02DB02	hydralazine HCl
		C02DB04	cadralazine
혈관확장제	Pyrimidine derivatives	C02DC01	minoxidil
베타차단제, 이뇨제	Beta blocking agents, and thiazides	C07BA05	propranolol HCl, hydrochlorothiazide
		C07BA12	nadolol, bendroflumethiazide
		C07BB02	metoprolol, hydrochlorothiazide
		C07BB04	acebutolol, hydrochlorothiazide
		C07BB07	bisoprolol, hydrochlorothiazide
		C07CB03	atenolol, chlorthalidone
베타차단제, CCB	Beta blocking agents, selective, and other antihypertensives	C07FB02	metoprolol, felodipine
		-	nebivolol, hydrochlorothiazide
ACEI, 이뇨제	ACE inhibitors and diuretics	C09BA01	captopril, hydrochlorothiazide
		C09BA02	enalapril maleate, hydrochlorothiazide
		C09BA03	lisinopril, hydrochlorothiazide
		C09BA04	indapamide, perindopril
		C09BA13	moexipril HCl, hydrochlorothiazide
ACEI, CCB	ACE inhibitors and calcium channel blockers	C09BB06	enalapril maleate nitrendipine
ARB, 이뇨제	Angiotensin II antagonists and diuretics	C09DA01	losartan, hydrochlorothiazide
		C09DA02	eprosartan, hydrochlorothiazide
		C09DA03	valsartan, hydrochlorothiazide
		C09DA04	irbesartan, hydrochlorothiazide
		C09DA06	candesartan, hydrochlorothiazide
		C09DA07	telmisartan, hydrochlorothiazide
		C09DA08	olmesartan, hydrochlorothiazide
ARB, CCB	Angiotensin II antagonists and calcium channel blockers	C09BB10	verapamil, trandolapril
		C09DB01	amlodipine, valsartan
		C09DB02	amlodipine, olmesartan
		C09DB04	amlodipine, telmisartan
이뇨제 복합제		-	amlodipine, losartan
			amiloride HCl, hydrochlorothiazide

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 18. HMG CoA 전환효소 억제제의 분류

ATC code	주성분명
C10AA01	simvastatin
C10AA02	lovastatin
C10AA03	pravastatin
C10AA04	fluvastatin
C10AA05	atorvastatin
C10AA07	rosuvastatin
C10AA08	pitavastatin

Appendix 19. 비스테로이드성 소염진통제의 분류

성분군	ATC code	주성분명
M01AA Butylpyrazolidines	M01AA	pyrazinobutazone
M01AB Acetic acid derivatives and related substances	M01AB01	indomethacin
	M01AB02	sulindac
	M01AB04	meclofenamate
	M01AB05	diclofenac
	M01AB07	bumadizone
	M01AB08	etodolac
	M01AB09	lonazolac
	M01AB11	acemetacin
	M01AB12	difenpiramide
	M01AB14	proglumetacin
	M01AB15	ketorolac
	M01AB16	aceclofenac
	M01AB	amfenac sodium
M01AC Oxicams	M01AC01	piroxicam
	M01AC02	tenoxicam
	M01AC05	lornoxicam
	M01AC06	meloxicam
M01AE Propionic acid derivatives	M01AE01	ibuprofen
	M01AE02	naproxen
	M01AE03	ketoprefen
	M01AE04	fenoprofen
	M01AE05	fenbufen
	M01AE09	flurbiprofen
	M01AE11	tiaprofenic acid
	M01AE12	oxaprozin
	M01AE13	ibuproxam
	M01AE14	dexibuprofen
	M01AE16	alminoprofen
	M01AE	loxoprofen
	M01AE	pranoprofen
M01AE	zaltoprofen	
M01AG Fenamates	M01AG01	mefenamate
	M01AG02	tolfenamate
	M01AG03	flufenamate
	M01AG	enfenamic acid
M01AH Coxibs	M01AH01	celecoxib
	M01AH02	rofecoxib
M01AX Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	M01AX01	nabumetone
	M01AX02	niflumic acid
	M01AX07	benzydamine
	M01AX13	proquazone
	M01AX17	nimesulide
	M01AX21	diacerhein
	M01AX	talniflumate
	M01AX	clonixin lysinate
M01AX	salsalate	

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

	M01AX	morniflumate
	M01AX	tiaramide
	M01AX	emorfazone
	M01AX	glutamethacin
N02BA Salicylic acid and derivatives	N02BA02	aloxiporin
	N02BA10	benorylate
	N02BA11	diflunisal
	N02BA16	imidazole salicylate
	N02BA51	sodium salicylate
	N02BA	choline magnesium trisalicylate
N02BG Other analgesics and antipyretics	N02BG04	floctafenine
-	-	mepirizole
M MUSCULO-SKELETAL SYSTEM		
M01 ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS		
M01A ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NON-STEROIDS		
N NERVOUS SYSTEM		
N02 ANALGESICS		
N02B OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS		

Appendix 20. 스테로이드제의 분류

성분군	ATC code	주성분명
A07EA Corticosteroids acting locally	A07EA01	prednisolone
	H02AB06	
	A07EA02	hydrocortisone
	H02AB09	
	A07EA04	betamethasone
	H02AB01	
A07EA06	budesonide	
A07EA07	beclomethasone dipropionate	
H02AA Mineralocorticoids	H02AA02	fludrocortisone acetate
H02AB Glucocorticoids	H02AB13	deflazacort
	H02AB02	dexamethasone
	H02AB04	methylprednisolone
	H02AB08	triamcinolone
A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM A07 ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS A07E INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY AGENTS H SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS H02 CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE H02A CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, PLAIN		

Appendix 21. 소화성궤양 치료제의 분류

성분군	ATC code	주성분명
A02AA Magnesium compounds	-	diomagnite
	A02AA02	magnesium oxide
	A02AA04	magnesium hydroxide
A02AB Aluminium compounds	A02AB01	aluminium hydroxide
	A02AB03	aluminium phosphate
	A02AB04	Dihydroxyaluminum allantoinate
	-	Aldioxa
A02AC Calcium compounds	A02AC01	Calcium carbonate
A02AD Combinations and complexes of aluminium, calcium and magnesium compounds	A02AD01	Magnesium & calcium alumino silicate
	A02AD	Simaldrate
	A02AD03	Almagate
	A02AD04	Hydrotalcite
	A02AD05	Almasilate
	A02AD	Magnesium aluminum silicate
A02AH Antacids with sodium bicarbonate	A02AH	Sodium bicarbonate
	A02AH	Cetraxate HCl
A02AX Antacids, other combinations	A02AX	Magnesium oxide
	A02AX	Aluminum triple precipitate, oxethazaine
	A02AX	Ethyl p-piperidinoacetylaminobenzoate
A02BA H2-receptor antagonist	A02BA01	Cimetidine
	A02BA02	Ranitidine
	A02BA03	Famotidine
	A02BA04	Nizatidine
	A02BA06	Roxatidine
	A02BA08	Lafutidine
	A02BC Proton pump inhibitors	A02BC01
A02BC02		Pantoprazole
A02BC03		Lansoprazole
A02BC04		Rabeprazole
A02BC05		Esomeprazole
A02BC		Ilaprazole
A02BX Other drugs for peptic ulcer and GORD	A02BX02	Sucralfate
	A02BX03	Pirenzepine
	A02BX05	Bismuth subcitrate
	A02BX06	Proglumide
	A02BX08	Sulglycotide
	A02BX11	Troxipide
	A02BX13	Alginic acid
	A02BX	Rebamipide
	A02BX	Irsogladine maleate
	A02BX	Revaprazan
	A02BX	Sofalcone
A02BX	Tripotassium dicitrato bismuthate	
A02X Other drugs for acid related	A02X	Sucralfate
	A02X	Boehmite
	A02X	Cetraxate

disorders	A02X	Benexate betadex
	A02X	Ecabet sodium
	A02X	Egualen sodium
	A02X	Oxethazaine
	A02X	Teprenone
	A02X	Urogastrone
	A02X	Artemisia asiatica 95% ethanol ext.
A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM A02 DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS A02A ANTACIDS A02B DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD) A02X OTHER DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS		

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Appendix 22. 일차결과변수 세부 코드 및 기준시점부터 발생시점까지 기간 분포

1) 최초 코호트 (268,489명 가운데 이벤트 발생 10,272명 대상)

Event		Initial cohort		Follow-up duration (years)		
		N	%	mean	std	median
Single event	1	8,964	87.3	1.15	0.92	0.96
Composite event	2	1,168	11.4	0.98	0.85	0.78
	3	127	1.2	0.87	0.81	0.65
	4	13	0.1	0.96	0.58	1.23
Total		10,272	100.0	1.13	0.91	0.93

Event		Initial cohort		Follow-up duration (years)		
Event; 1 time						
Diagnosis	ICD-10	N	%	Mean	SD	Median
Angina	I20	60	0.7	0.48	0.53	0.34
	I200	440	4.9	1.12	0.93	0.90
	I201	54	0.6	0.94	0.93	0.67
	I208	215	2.4	1.23	0.94	1.08
	I209	2,379	26.5	1.15	0.92	1.00
	subtotal		3,148	35.1	1.14	0.92
Myocardial infarction	I21	20	0.2	0.32	0.46	0.12
	I210	11	0.1	0.77	0.96	0.30
	I211	8	0.1	0.90	0.72	0.72
	I212	10	0.1	0.40	0.43	0.26
	I213	7	0.1	0.79	0.74	0.47
	I214	7	0.1	1.41	1.16	1.34
	I219	840	9.4	0.96	0.84	0.72
	I22	1	0.0	0.04	.	0.04
	I220	2	0.0	1.46	1.15	1.46
	I228	5	0.1	1.06	0.79	1.45
	I229	27	0.3	1.39	0.82	1.49
	I236	3	0.0	2.01	1.11	2.21
	I250	61	0.7	1.94	0.89	1.93
	I251	170	1.9	1.25	1.00	1.04
subtotal		1,172	13.1	1.05	0.90	0.79
Transient ischemic attack,	G45	18	0.2	1.07	0.69	1.31
	G450	199	2.2	1.38	1.04	1.23
	G452	1	0.0	0.21	.	0.21
	G453	1	0.0	0.58	.	0.58
	G454	8	0.1	1.97	0.66	1.99
	G458	92	1.0	1.26	1.03	1.07
	G459	526	5.9	1.26	0.88	1.20
	subtotal		845	9.4	1.29	0.93

Ischemic stroke	I63	154	1.7	0.63	0.69	0.34
	I630	82	0.9	0.99	0.83	0.72
	I631	17	0.2	1.08	0.81	1.04
	I632	46	0.5	1.22	0.95	1.07
	I633	235	2.6	1.17	0.92	0.92
	I634	27	0.3	0.97	0.87	0.61
	I635	163	1.8	1.24	0.87	1.25
	I636	3	0.0	0.88	0.79	1.02
	I638	634	7.1	1.19	0.88	1.04
	I639	2,433	27.1	1.18	0.94	0.96
	subtotal	3,794	42.3	1.16	0.92	0.96
Coronary artery bypass graft	subtotal	-	-	-	-	-
Percutaneous transdermal coronary angioplasty	M6561	4	0.0	0.08	0.10	0.05
	M6562	1	0.0	0.01	.	0.01
	subtotal	5	0.1	0.07	0.09	0.02
Total		8,964	100.0	1.15	0.92	0.96
Event: 2 times						
angina, MI		256	21.9	0.83	0.73	0.71
angina, TIA		61	5.2	0.91	0.86	0.51
MI, TIA		18	1.5	0.96	0.83	0.64
angina, IS		356	30.5	0.98	0.83	0.83
MI, IS		140	12.0	0.87	0.77	0.76
TIA, IS		236	20.2	1.13	0.88	0.89
angina, CABG		8	0.7	1.02	1.04	0.73
angina, PTCA		68	5.8	1.30	1.16	1.13
MI, PTCA		25	2.1	1.13	0.94	0.99
total		1,168	100.0	0.98	0.85	0.78
Event: 3 times						
angina, MI, TIA		2	1.6	0.36	0.10	0.36
angina, MI, IS		38	29.9	0.88	0.79	0.59
angina, TIA, IS		9	7.1	0.44	0.66	0.16
MI, TIA, IS		16	12.6	0.80	0.55	0.85
angina, MI, CABG		4	3.1	0.71	0.69	0.59
angina, MI, PTCA		49	38.6	0.90	0.85	0.71
MI, TIA, PTCA		1	0.8	3.23	.	3.23
angina, IS, PTCA		8	6.3	1.23	0.94	1.89
total		127	100.0	0.87	0.81	0.65
Event: 4 times						

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

angina, MI, TIA, IS	2	15.4	0.92	0.34	0.92
angina, MI, IS, CABG	1	7.7	0.02	.	0.02
angina, MI, TIA, PTCA	1	7.7	1.87	.	1.87
angina, MI, IS, PTCA	9	69.2	0.97	0.52	1.23
total	13	100.0	0.96	0.58	1.23

MI: Myocardial infarction, TIA: Transient ischemic attack, IS: Ischemic stroke, CABG: Coronary artery bypass graft, PTCA: Percutaneous transluminal coronary angioplasty

2) 성향점수를 이용하여 짝지은 코호트 (42,530명 가운데 이벤트 발생 2,324명 대상)

Event	PS matched cohort		Follow-up duration (years)		
	N	%	mean	std	median
Single event	1,889	81.3	1.17	0.94	0.99
Composite event	360	15.5	1.09	0.94	0.88
	70	3.0	0.97	0.88	0.72
	5	0.2	0.54	0.79	0.11
	2,324	100.0	1.15	0.94	0.96

Event		PS matched cohort		Follow-up duration (years)		
Event: 1 time						
Diagnosis	ICD-10	N	%	Mean	SD	Median
Angina	I20	11	0.6	0.33	0.23	0.27
	I200	136	7.2	1.08	0.95	0.80
	I201	19	1.0	0.91	1.08	0.41
	I208	55	2.9	1.02	0.93	0.79
	I209	480	25.4	1.24	0.97	1.08
	subtotal	701	37.1	1.17	0.97	0.97
Myocardial infarction	I21	3	0.2	0.41	0.35	0.59
	I210	2	0.1	1.21	1.66	1.21
	I211	2	0.1	0.72	0.10	0.72
	I212	1	0.1	0.16	.	0.16
	I213	1	0.1	2.38	.	2.38
	I214	1	0.1	1.04	.	1.04
	I219	145	7.7	0.96	0.87	0.64
	I22		0.0			
	I220		0.0			
	I228		0.0			
	I229	7	0.4	1.30	0.73	1.49
	I236	2	0.1	1.90	1.54	1.90
	I250	18	1.0	1.86	0.79	1.88
	I251	37	2.0	1.10	0.96	0.72
subtotal	219	11.6	1.07	0.91	0.79	
Transient ischemic attack,	G45	2	0.1	0.24	0.29	0.24
	G450	31	1.6	1.20	0.93	0.96
	G452	-	0.0			
	G453	-	0.0			
	G454	-	0.0			
	G458	25	1.3	1.03	0.92	0.76
	G459	117	6.2	1.16	0.94	1.10
	subtotal	175	9.3	1.14	0.93	0.96

Ischemic stroke	I63	27	1.4	0.85	0.74	0.71
	I630	14	0.7	0.66	0.39	0.60
	I631	3	0.2	1.42	1.44	1.04
	I632	7	0.4	0.87	0.84	0.49
	I633	57	3.0	1.15	0.88	1.02
	I634	10	0.5	1.03	0.85	0.95
	I635	33	1.7	1.16	0.94	1.05
	I636		0.0			
	I638	132	7.0	1.29	0.91	1.25
	I639	506	26.8	1.23	0.93	1.08
	subtotal	789	41.8	1.20	0.91	1.05
Coronary artery bypass graft	subtotal	-	-	-	-	-
Percutaneous transdermal coronary angioplasty	M6561	4	0.2	0.08	0.10	0.05
	M6562	1	0.1	0.01	.	0.01
	subtotal	5	0.3	0.07	0.09	0.02
Total		1,889	100.0	1.17	0.94	0.99
Event; 2 times						
	angina, MI	77	21.4	0.83	0.84	0.60
	angina, TIA	23	6.4	0.81	0.86	0.42
	MI, TIA	4	1.1	0.41	0.24	0.36
	angina, IS	89	24.7	1.18	0.78	1.03
	MI, IS	26	7.2	1.20	1.06	1.02
	TIA, IS	62	17.2	1.07	0.93	0.76
	angina, CABG	4	1.1	1.36	1.29	1.46
	angina, PTCA	58	16.1	1.41	1.18	1.40
	MI, PTCA	17	4.7	1.17	0.95	0.99
	total	360	100.0	1.09	0.94	0.88
Event; 3 times						
	angina, MI, TIA	-	0.0			
	angina, MI, IS	17	24.3	1.08	0.87	0.88
	angina, TIA, IS	3	4.3	0.32	0.34	0.18
	MI, TIA, IS	1	1.4	0.02	.	0.02
	angina, MI, CABG	4	5.7	0.71	0.69	0.59
	angina, MI, PTCA	40	57.1	1.00	0.86	0.82
	MI, TIA, PTCA	1	1.4	3.23	.	3.23
	angina, IS, PTCA	4	5.7	0.57	0.94	0.13
	total	70	100.0	0.97	0.88	0.72

당뇨병 환자에서 심혈관계질환발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석

Event; 4 times					
angina, MI, TIA, IS	1	20.0	0.68	.	0.68
angina, MI, IS, CABG	1	20.0	0.02	.	0.02
angina, MI, TIA, PTCA	1	20.0	1.87	.	1.87
angina, MI, IS, PTCA	2	40.0	0.06	0.07	0.06
total	5	100.0	0.54	0.79	0.11

MI; Myocardial infarction, TIA; Transient ischemic attack, IS; Ischemic stroke, CABG: Coronary artery bypass graft, PTCA: Percutaneous transluminal coronary angioplasty

Appendix 23. 아스피린 비사용군에서 다른 항혈전제 사용 양상

1) 최초 코호트 (268,489명 가운데 아스피린 비사용군 245,278명 대상)

Antiplatelet agent	Aspirin non-user		Difference in anti-platelet agent prescription date and index date (days)			Aspirin non-user and event		Difference in anti-platelet agent prescription date and event date (days)		
	N (total N=245,782)	%	mean	std	median	N (total N=8,699)	%	mean	std	median
Clopidogrel	5,021	2.0	488	335	457	1,025	11.8	11	222	0
Ticlopidine	652	0.3	468	337	439	113	1.3	28	127	0
Dipyridamole	102	0.0	375	288	322	13	0.1	126	240	71
Indobufen	1,598	0.7	554	324	531	82	0.9	6	247	0
Triflusal	2,704	1.1	433	324	367	322	3.7	51	241	0
Beraprost	2,722	1.1	540	340	530	99	1.1	31	464	0
Ozagrel	223	0.1	476	331	421	10	0.1	110	286	79
Cilostazol	7,762	3.2	481	323	446	349	4.0	91	325	0
Iloprost	1	0.0	1	.	1	1	0.0	0	.	0
Dipyridamole	1	0.0	36	.	36		-			
Oxagrel	41	0.0	338	283	282	26	0.3	5	29	0
Warfarin	492	0.2	371	327	281	117	1.3	29	281	0
Heparin	5,377	2.2	440	343	387	812	9.3	0	215	0
Dalteparin	184	0.1	509	350	443	35	0.4	13	103	0
Enoxaparin	742	0.3	490	354	434	100	1.1	-31	172	0
Nadroparin	224	0.1	420	334	359	59	0.7	3	201	0
Parnaparin	24	0.0	641	361	743	3	0.0	0	0	0
Suilodexide	2,026	0.8	516	318	491	110	1.3	-6	343	0
Bemiparin	46	0.0	509	334	442	6	0.1	-58	90	0
Urokinase	306	0.1	357	321	263	91	1.0	44	136	0
Tenepase	1	0.0	186	.	186		-			
Argatroban	5	0.0	237	255	94	4	0.0	0	0	0
Fondaparinux	41	0.0	726	268	726	2	0.0	-46	64	-46
RH-tissue type plasminogen	15	0.0	300	297	276	8	0.1	-104	307	0
Mesoglycan	1,287	0.5	465	329	414	133	1.5	54	298	0
Sulfomucopolysaccharide	457	0.2	538	330	525	58	0.7	15	246	0
Sarpogrelate	7,710	3.1	627	313	624	257	3.0	-13	377	0

2) 짝지은 코호트 (42,530명 가운데 아스피린 비사용군 21,265명 대상)

	Aspirin non-user		Difference in anti-platelet agent prescription date and index date (days)			Aspirin non-user and event		Difference in anti-platelet agent prescription date and event date (days)		
	N (total N=21,265)	%	mean	std	median	N (total N=957)	%	mean	std	median
Clopidogrel	621	2.9	480	325	438	141	14.7	-13	255	0
Ticlopidine	89	0.4	483	348	380	21	2.2	38	130	0
Dipyridamole	16	0.1	290	259	230	1	0.1	179	.	179
Indobufen	163	0.8	548	332	505	5	0.5	75	110	0
Triflusal	296	1.4	391	335	281	41	4.3	87	273	0
Beraprost	257	1.2	542	359	548	12	1.3	20	489	60
Ozagrel	28	0.1	362	272	284		-			
Cilostazol	810	3.8	472	323	423	43	4.5	110	466	0
Iloprost	54	0.3	310	291	219	15	1.6	60	197	0
Dipyridamole	577	2.7	461	351	426	101	10.6	-12	248	0
Oxagrel	20	0.1	604	354	618	3	0.3	0	0	0
Warfarin	79	0.4	527	373	469	5	0.5	-147	330	0
Heparin	19	0.1	328	327	153	6	0.6	-7	292	0
Dalteparin	3	0.0	805	111	763		-			
Enoxaparin	219	1.0	511	308	478	14	1.5	-52	384	0
Nadroparin	5	0.0	624	331	498	1	0.1	0	.	0
Parnaparin	24	0.1	316	336	202	9	0.9	118	274	0
Suilodexide	2	0.0	48	57	48	2	0.2	0	0	0
Bemiparin	8	0.0	565	164	554		-			
Urokinase	1	0.0	78	.	78		-			
Teneplase	139	0.7	479	353	410	13	1.4	36	358	28
Argatroban	43	0.2	574	319	645	12	1.3	55	130	0
Fondaparinux	735	3.5	616	304	608	24	2.5	8	298	0

Appendix 24. 당뇨병 발생 환자 2005-9년 기간 동안 심혈관계 혈전성 질환으로 인한 입원 진단명 분포 확인

ICD-10	진단명 1	진단명 2	진단명 3	진단명 4	진단명 5	진단명 6	진단명 7	진단명 8	진단명 9	진단명 10	Total
G45	5	5	6	4	7	3	3	0	1	2	36
G450	304	151	68	70	46	29	26	17	21	13	745
G451	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	4
G453	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	4
G454	11	13	8	5	5	1	3	0	1	1	48
G458	85	79	59	45	26	22	15	12	5	6	354
G459	613	354	274	234	195	165	120	75	63	35	2,128
Subtotal	1,019	604	416	360	279	220	167	105	92	57	3,319
I21	30	3	2	5	4	3	2	1	2	1	53
I210	225	25	18	10	7	8	3	3	1	3	303
I211	147	20	7	8	3	1	3	3	2	1	195
I212	39	6	5	2	1	2	1	0	0	0	56
I213	55	14	2	2	2	3	1	1	2	6	88
I214	208	38	21	14	4	4	9	8	1	2	309
I219	1,274	402	377	357	373	433	387	377	325	337	4,642
Subtotal	1,978	508	432	398	394	454	406	393	333	350	5,646
I22	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
I220	7	1	1	0	3	0	0	1	1	0	14
I221	6	2	0	2	0	1	0	0	0	0	11
I228	5	3	4	5	3	2	2	1	3	1	29
I229	12	17	15	18	21	12	7	8	3	6	119
Subtotal	31	23	20	25	27	15	9	10	7	7	174
I23	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
I230	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	3
I231	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
I232	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
I234	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
I236	1	2	3	4	6	3	1	2	0	1	23
I238	2	2	2	3	2	1	0	0	1	0	13
Subtotal	6	6	6	8	9	4	2	2	1	1	45
I461	3	3	2	2	1	0	3	0	1	1	16
I469	109	99	116	144	150	187	188	184	149	138	1,464
Subtotal	112	102	118	146	151	187	191	184	150	139	1,480
I63	92	39	37	28	16	11	9	2	1	1	236
I630	250	49	25	24	8	11	7	2	2	1	379
I631	71	26	10	7	4	4	1	0	2	1	126
I632	160	47	20	15	6	4	2	3	1	1	259
I633	676	157	63	58	39	38	14	15	13	12	1,085
I634	120	30	13	4	8	1	2	5	2	1	186
I635	610	108	48	32	30	22	15	10	9	6	890
I636	9	0	1	0	1	1	0	0	1	0	13
I638	1,635	552	335	247	213	152	99	58	47	45	3,383
I639	5,421	2,163	1,249	1,047	712	555	424	313	220	202	12,306
Subtotal	9,044	3,171	1,801	1,462	1,037	799	573	408	298	270	18,863
Total	12,190	4,414	2,793	2,399	1,897	1,679	1,348	1,102	881	824	29,527

당뇨병 발생 환자 571,814 명 가운데 2005-9년 5년 동안 심평원 자료에서 심혈관계 혈전성 질환을 진단명으로 하여 입원한 기록을 확인하여 최초 진단 시점을 기준으로 하여 진단명 분포를 확인하였으며, 심근경색의 경우 대부분 ICD-10 코드 세 자리를 기준으로 하였을 때, I21 로 청구되었으며, 진단명 1,2가 50% 이상을 차지하였음.

발행일 2012. 8. 31
발행인 이선희
발행처 한국보건의료연구원

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

