

전 국민 빅데이터와 병원데이터를 결합한 한국인 고혈압 환자의 심혈관 위험도 평가

전 국민 빅데이터와 병원데이터를 결합한 한국인 고혈압 환자의 심혈관 위험도 평가

2021. 5. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 기관생명윤리심의위원회로부터 승인을 받은 연구사업(NECA IRB 19-009)입니다.
2. 이 보고서는 2020년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NA18-001, NA20-001)의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회) 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

이해영 서울대학교병원 순환기내과 교수

백진경 한국보건의료연구원 연구개발본부 부연구위원

참여연구원

박균익 한국보건의료연구원 연구개발본부 연구원

신호균 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 주임연구원

이장훈 경북대학교병원 순환기내과 부교수

이주연 서울대학교 약학대학 약학과 교수

고강지 고려대학교구로병원 신장내과 교수

장세용 경북대학교병원 순환기내과 조교수

강시혁 분당서울대학교병원 순환기내과 부교수

김광일 분당서울대학교병원 노인병내과 교수

김계훈 전남대학교병원 순환기내과 교수

박재형 충남대학교병원 심장내과 교수

오규철 가톨릭대학교 서울성모병원 순환기내과 조교수

이승표 서울대학교병원 순환기내과 교수

이주희 충북대학교병원 심장내과 부교수

이진영 중앙대학교 통계학과

김민아 중앙대학교 통계학과

이희선 서울대학교병원 강남센터 순환기내과 부교수

조재영 전남대학교 의과대학 순환기내과학교실 부교수

박수경 서울대학교 의과대학 예방의학교실 교수

차 례

요약문	x
Executive Summary	xii
I. 서론	1
1. 연구배경	1
II. 선행연구 및 제언	4
1. 한국인 심혈관계 위험도 평가 선행 연구	4
2. 연구의 필요성	9
III. 연구 방법	14
1. 연구 목적	14
2. 대상 환자	14
3. 연구 추진 전략	17
4. 연간 코호트 입적 수 및 통계적 검정력 추정	23
5. 수집 정보	26
6. 웹기반 자료 입력	29
7. 이차자료원 연계	30
8. 독립 자료원을 통한 모형 검증	30
9. 자료 분석	30
IV. 연구 결과	32
1. 등록 환자 및 대조군 등록 현황	32
2. 등록 환자 기저 지표	34
3. 추적결과	37
4. 연구 주제별 결과 분석	42
V. 결론 및 정책제언	120
1. 결론	120
2. 연구 개발 성과의 활용 방안 / 기대 효과	121
3. 연구 제한점	122
VI. 참고문헌	124

표 차례

표 1. 심뇌혈관질환의 정의	16
표 2. 무증상 장기손상의 정의	16
표 3. 심뇌혈관질환 위험 요인	17
표 4. 결과변수의 사례 정의	21
표 5. 사망자료에서의 사망 분류 (ICD-10)	21
표 6. 연구 참여기관의 연간 고혈압 환자 및 신환 수 추정	23
표 7. 위험군별 고혈압 환자 코호트 입적 수 대비 심뇌 혈관질환 발생률과 사망 수	24
표 8. 연구 대상자 수에 따른 통계적 검정력	25
표 9. 주요 수집 기초정보	26
표 10. 주요 수집 기저정보	27
표 11. 반복 측정 지표 수립 계획표	28
표 12. 병원별 등록 현황	32
표 13. 병원별 특수 검사 건수	33
표 14. 등록환자 주요 기저 지표	34
표 15. 연구대상자 위험도 지표	35
표 16. 연구대상자 복용 약제	36
표 17. 고혈압 환자군의 위험도에 따른 2년간 심뇌혈관질환	40
표 18. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 주요 기저 지표	42
표 19. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군군의 심뇌혈관질환, 사망 발생률	45
표 20. 비고혈압정상대조군 대비 고혈압 환자군의 개별 심뇌혈관질환 발생 위험도	47
표 21. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 개별 심뇌혈관질환 발생 빈도	48
표 22. 고혈압 환자군의 수축기 혈압수준에 따른 주요 기저 지표	49
표 23. 고혈압 환자군의 이완기 혈압수준에 따른 주요 기저 지표	52
표 24. 고혈압 환자군의 수축기 혈압수준에 따른 주요 검사 지표	54
표 25. 고혈압 환자군의 이완기 혈압수준에 따른 주요 검사 지표	58
표 26. 고혈압 환자군의 수축기 혈압수준에 따른 심뇌혈관질환 및 사망 발생률	63
표 27. 고혈압 환자군의 이완기 혈압수준에 따른 심뇌혈관질환 및 사망 발생률	66
표 28. 다변량분석: 심뇌혈관질환+사망 발생 관련 요인	68
표 29. 수축기/이완기 혈압 조합에 따른 심뇌혈관질환+사망 위험성	70
표 30. 유도 코호트에서 심뇌혈관질환 발생 여부에 따른 기저 특성	72
표 31. 단변량분석: Cox proportional hazard model for 심뇌혈관질환	74

표 27. 고혈압 환자군의 이완기 혈압수준에 따른 심뇌혈관질환 및 사망 발생률	66
표 28. 다변량분석: 심뇌혈관질환+사망 발생 관련 요인	68
표 29. 수축기/이완기 혈압 조합에 따른 심뇌혈관질환+사망 위험성	70
표 30. 유도 코호트에서 심뇌혈관질환 발생 여부에 따른 기저 특성	72
표 31. 단변량분석: Cox proportional hazard model for 심뇌혈관질환	74
표 32. 다변량분석: 심뇌혈관질환 발생 관련 요인	76
표 33. 각 혈압 구간의 위험 비율(단변량 분석)	77
표 34. 각 혈압 구간의 위험 비율(연령, 성별 보정)	78
표 35. 각 혈압 구간 위험 비율(모든 공변량 보정)	79
표 36. 고혈압 치료 후 심뇌혈관질환에 대한 생존율	81
표 37. 한국 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 점수 계산	82
표 38. 유도 코호트에서 중양 위험 점수를 가진 환자의 심뇌혈관질환 사건발생 없는 생존	83
표 39. 3명 가상 환자의 예상 심뇌혈관질환 비발생 생존 점수	84
표 40. 유도 코호트와 검증 코호트의 기저 특성	86
표 41. 유도 코호트에서 중양 위험 점수를 가진 환자의 심뇌혈관질환 사건 발생 없는 생존 ..	88
표 42. 검증 코호트에서 중양 위험 점수를 가진 환자의 심뇌혈관질환 사건 발생 없는 생존 ..	89
표 43. 고혈압 유무에 따른 당뇨병 발생률	92
표 44. 당뇨병 발생의 위험인자	93
표 45. 당뇨병 발생의 위험인자(HDL cholesterol, Triglyceride 범주화)	94
표 46. 고혈압 환자에서 고혈압 약제 사용에 따른 당뇨병 발생 위험도	96
표 47. 고혈압 환자의 외래 방문 분포	97
표 48. 외래 방문 간격과 심뇌혈관질환 발생 위험성 상관 분석	97
표 49. 고혈압 유무, 당뇨병 발생 유무에 따른 심혈관 사건, 사망 발생률	99
표 50. 고혈압 환자에서 당뇨병 병발 여부에 따른 심혈관 사건 + 사망의 발생 위험	102
표 51. 심전도, 심초음파 시행군의 기저 특징	103
표 52. 심전도와 심초음파에서 진단된 좌심실 비대 환자의 빈도	104
표 53. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 특징 비교	105
표 54. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 혈액화학수치 비교	106
표 55. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 2년간 약제 복용력 비교	108
표 56. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 기저 특징 비교	109
표 57. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 혈액화학수치 비교	110
표 58. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 약제복용력 비교	112
표 59. 심뇌혈관질환 및 사망 여부에 따른 기저 특징 비교	113
표 60. 심뇌혈관질환 및 사망 여부에 따른 혈액화학수치의 비교	114

표 61. 심뇌혈관질환 및 사망 여부에 따른 약물 복용력 비교	115
표 62. 심뇌혈관질환 사건 및 사망에 대한 생존율	116
표 63. 심뇌혈관질환 사건에 대한 생존율	117
표 64. 사망에 대한 생존율	118

그림 차례

그림 1. 한국인의 심혈관계 위험도 산출 모델을 제시(안)	9
그림 2. 연구 진행 계획	18
그림 3. 연구 업무 진행 및 흐름	18
그림 4. 고혈압 환자군, 비고혈압 대조군 구성	33
그림 5. 사용하는 고혈압 성분 개수	36
그림 6. 전체 환자의 혈압 조절 추이	37
그림 7. 남녀 성별에 따른 혈압 조절 추이	38
그림 8. 나이에 따른 혈압 조절 추이	38
그림 9. 초기 복합제 사용에 따른 혈압 조절 추이	39
그림 10. 약제수에 따른 혈압 조절 추이	39
그림 11. 심뇌혈관질환 위험도에 따른 혈압 변동	39
그림 12. 고혈압 환자군 심뇌혈관질환 발생률	41
그림 13. 고혈압 환자군 심뇌혈관질환 발생 빈도	41
그림 14. 비고혈압건강대조군 심뇌혈관질환 발생 빈도	41
그림 15. 고혈압 환자군 심뇌혈관질환 발생률	41
그림 16. 비고혈압건강대조군 심뇌혈관질환 발생률	41
그림 17. 고혈압 환자군과 비고혈압건강대조군의 심뇌혈관질환 + 사망발생률	44
그림 18. 고혈압 환자군과 비고혈압건강대조군의 심뇌혈관질환 발생률	44
그림 19. 고혈압 환자군과 비고혈압건강대조군의 사망 발생률	44
그림 20. 고혈압 환자군과 비고혈압건강대조군의 개별 심혈관사건 발생률	46
그림 21. 수축기 혈압수준에 따른 심뇌혈관질환+사망발생률	62
그림 22. 수축기 혈압수준에 따른 심뇌혈관질환 발생률	62
그림 23. 수축기 혈압수준에 따른 사망 발생률	62
그림 24. 수축기 혈압 수준에 따른 개별 심뇌혈관질환 발생률	64
그림 25. 이완기 혈압수준에 따른 심뇌혈관질환+사망 발생률	65
그림 26. 이완기 혈압수준에 따른 심뇌혈관질환 발생률	65
그림 27. 이완기 혈압수준에 따른 사망 사건 발생률	65
그림 28. 이완기 혈압범위에 따른 개별 심뇌혈관질환 발생률	67
그림 29. 수축기/이완기 혈압조합에 따른 심뇌혈관질환 + 사망 위험성	71
그림 30. 각 혈압 구간의 위험 비율(단변량 분석)	77
그림 31. 각 혈압 구간 위험 비율(연령, 성별 보정)	78

그림 32. 각 혈압 구간 위험 비율(모든 공변량 보정)	79
그림 33. 고혈압 치료 후 고혈압 치료 후 심뇌혈관 사건에 대한 생존 곡선	80
그림 34. 한국 고혈압환자의 심뇌혈관질환 점수 분포표	83
그림 35. 3명의 가상 환자의 예상 심뇌혈관질환 비발생 생존	84
그림 36. 유도 코호트에서 중양 위험 점수를 가진 환자의 심뇌혈관질환 발생률	88
그림 37. 검증 코호트에서의 수정된 한국 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 점수 분포	89
그림 38. 수정된 심뇌혈관질환 점수의 사분위수 그룹별 심뇌혈관질환 생존곡선	90
그림 39. 고혈압 유무에 따른 당뇨병 발생률	92
그림 40. 고혈압 환자의 당뇨병 발생 유무에 따른 심혈관질환, 사망 발생률	98
그림 41. 고혈압 환자의 당뇨병 발생 유무에 따른 개별 심뇌혈관질환 발생률	100
그림 42. 심전도 및 심초음파 결과에 따른 환자군 분류	104

요약문

□ 연구 배경

고혈압은 국민 건강과 의료비용에 가장 큰 영향을 미치는 만성질환이다. 그러나 질병 연구에 대규모 환자의 장기적인 추적 관찰이 필요하여 우리나라의 특성을 반영한 진료 지침 수립이 어려운 문제가 있다. 만성 질환의 장기적 추적 관찰에 바람직한 연구 모형은 코호트 연구이나, 유수의 우수 코호트 연구의 경우에도 장기 추적률을 유지하기는 쉽지 않으며 많은 비용이 요구된다.

보건의료 빅데이터는 많은 수의 환자를 장기간 추적 관찰할 수 있다는 장점이 있어 많은 연구가 이루어지고 있다. 그러나 혈압, 임상 검사 결과 등과 같은 상세 정보의 결여로 고혈압과 같이 핵심 질병 지표가 지속적으로 변화하며 질병 경과에 영향을 주는 만성 질환의 경우 활용에 한계가 있다.

보건의료 빅데이터와 병원데이터를 연계한 코호트를 구축한다면 고혈압 환자에서 장기적인 예후를 탈락 없이 관찰할 수 있는 효과적 자료원이 될 것으로 기대된다.

□ 연구 목적

국공립대학병원이 보유한 병원데이터와 보건의료 빅데이터 간 정보를 연계·활용하여 한국인 고혈압 환자들의 심혈관계 위험도 산출 모델을 개발하고자 한다.

□ 연구 방법

2006년에서 2011년 사이 국공립대학병원에 고혈압을 주상병으로 처음 진료 받은 환자를 입적하고 자료를 분석하여 11,083명의 고혈압 환자의 2년간의 심층 병원데이터 레지스트리를 구축하였다. 해당 자료의 식별자를 별도로 분리하여, 연구자에 대해 개인 정보 유출 가능성을 차단한 상태로 건강보험공단의 보건의료 빅데이터를 연계하였다.

대상 환자와 성별 및 연령이 매칭되며 2006~2009년 (병원데이터의 중앙값)에 고혈압 진단이 없으며, 2회 이상 건강 검진 자료가 있는 비고혈압군을 10배수 추출하여 비고혈압정상대조군을 설정하였다.

고혈압 환자군, 비고혈압정상대조군의 최대 10년 장기 추적을 통해 고혈압의 심뇌혈관 질환 발생 위험성을 확인하고, 이를 통해 심혈관계 위험도 산출 모델을 개발하였다.

□ 연구 결과

1) 6개 국공립대학병원에서 2006~2011년 고혈압으로 처음 진료를 시행한 환자 11,043명의 코호트를 구축하였다.

2) 고위험군 35%, 중등도 위험군 17%, 저위험군 48%의 구성이며, 68.6%의 환자는 기존의 고혈압 약제 복용 경력자이고 31.4%는 새로 고혈압 약제 치료를 시작하였다.

3) 환자의 41%는 단일 약제로 조절하였고, 59%의 환자는 병합약제를 복용하여 환자당 평균 1.82 ± 0.90 개의 약제를 복용하였다.

4) 2년 병원 기록 추적상 심뇌혈관질환 발생률(당뇨병 발생률 포함)은 고위험군 9.0%, 중등도위험군 3.8%, 저위험군 1.2% 으로 매우 높은 수준이었고, 당뇨병 발생을 제외하여도 각각 6.7%, 1.6%, 0.7% 수준이었다.

5) 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 발생률은 정상 대조군의 두 배 이상이었으며, 당뇨병 발생 위험성 역시 정상인의 두 배 이상으로 높았다.

□ 결론 및 정책적 제언

1) 우리나라 고혈압 환자의 심혈관사건 발생률은 외국의 결과와 비교해 오히려 높은 편이다. 특히 고위험군에서 강압정도가 낮아 의료진 및 환자의 좀더 철저한 혈압 조절에 대한 각성이 필요하다.

2) 국민 전체를 대상으로 한 일률적 접근으로 심뇌혈관질환 발생을 막는 전략은 한계에 다다르고 있다. 향후 한국인 역학 자료에 근거한 심혈관계 위험도를 산출하고 이에 따라 고위험군을 선제적, 집중 관리하는 전략으로 전환되어야 한다.

3) 본 연구에서 구축한 병원 기반 레지스트리에서 충실한 심층 자료를 기초 자료로 활용하고 건강보험공단의 건강보험청구자료 등 공공 보건 자료를 결합하여 장기 추적하는 연구 모델은 국가 단일 건강보험 체계인 우리나라 의료 제도의 장점을 활용하여 추적 관찰의 비용을 최소화하며 추적 효과는 극대화 할 수 있는 향후 저비용고효율 레지스트리 연구 기법으로 활용 가능하다.

주요어: 고혈압, 코호트, 빅데이터

Executive Summary

Background

Hypertension is a chronic disease that requires long-term follow-up of large-scale patients while having a big impact on national medical expenses and survival. Even for good cohort studies, maintaining long-term follow-up rates is not easy and expensive.

Public big data has the advantage of long-term follow-up of a large number of patients, and many studies are being conducted. However, the lack of detailed information such as blood pressure and clinical test results limits its use.

The establishment of a health care big data cohort linking national insurance claim data with hospital medical records is expected to be an effective source of data for long-term prognosis in hypertensive patients.

Objective

The study aims to develop a model for calculating cardiovascular risk in Korean hypertension patients by linking and utilizing information between in-depth data held by national university hospitals / medical institutions and national insurance claim data.

Methods

An in-depth analysis of the health care owned by national (including corporations) university hospital-level medical institutions established an in-depth data registry of 11,043 hypertensive patients. We enrolled the patients who newly visited six national university hospitals with hypertension and were followed up for more than 2 years. Then we merged the National Health Insurance data after deleting personal identification data. Lastly, we sorted ten fold larger non-hypertensive age/sex-matched controls from the National Health Insurance Sample Cohort.

In-depth Data Registry linking public health care big data are ongoing. By identifying cardiovascular events by long-term follow-up of up to 10 years of hypertension patients with moderate or higher risk in Korea, we developed a cardiovascular risk calculation model.

□ Results

1) Korean Hypertension Cohort consists of 35% of high-risk groups, 17% of middle-risk groups, and 48% of low-risk groups, respectively. 68.6% patients have previously diagnosed hypertension, while 31.4% were newly diagnosed hypertension.

3) 41% of patients were controlled with single medications, and 59% of patients took combined medications, averaging 1.82 ± 0.90 medications per patient.

4) In the 2-year hospital record tracking, the incidence of cardiovascular events (including diabetes) was very high, with 9.0% in the high-risk group, 3.8% in the middle-risk group, and 1.2% in the low-risk group, respectively.

5) The incidence rate of cardiovascular events in patients with high blood pressure was more than twice that of normal controls, and the risk of diabetes was more than twice that of normal people.

□ Conclusions

The incidence of cardiovascular events in Korean hypertension patients is not low, but rather high, compared to foreign results. In particular, in high-risk groups, the degree of coercion is low, requiring attentive medical staff / patients to control blood pressure more thoroughly. The strategy of preventing the occurrence of cardiovascular events with a uniform approach to the whole population is approaching its limit. In the future, cardiovascular risk based on Korean epidemiological data should be calculated and converted into a strategy for preemptive and intensive management of high-risk groups. The research model that uses faithful in-depth data as basic data in the hospital-based registry established in this

study and combines public health data such as health insurance claim data of the National Health Insurance Corporation for long-term follow-up is Korea's medical system which is the national single health insurance system. It can be used as a low-cost, high-efficiency registry research technique that can minimize the cost of follow-up and maximize the tracking effect.

Acknowledgement

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA) funded by the Ministry of Health and welfare (grant number NA18-001, NA20-001).

Key words

hypertension, national insurance claim data, cohort, cardiovascular outcome

1. 연구배경

1.1. 보건의료 빅데이터 연구의 효용성

가. 준비된 빅데이터: 국가 단일 건강보험 체계에 따른 보건의료 빅데이터

대한민국 보건 및 의료 체계는 국가 단일 건강보험이 적용되고 있으며, 건강보험심사평가원 하나의 기관에서 심사를 받고, 국민건강보험공단을 통해서 단일 보험 급여로 지급이 이루어지는 구조로 일원화되어 있어 빅데이터 분석에 최적인 조건이다. 단일건강보험 체계에 따른 특성으로 전 국민의 의료기관 이용내역을 청구 자료로 확인할 수 있으며, 빅데이터 분석에 따른 의사결정이라는 시대적 흐름을 감안하였을 때, 국민건강보험공단 청구 자료는 전 국민에 대한 현황을 빠르게 분석할 수 있는 보건의료 빅데이터로 높은 가치를 가진다. 뿐만 아니라, 진단 및 치료에 있어서는 의료인의 결정에 재량권이 있어, 다양한 진단 및 치료 방식의 효과를 비교할 수 있다는 것도 큰 장점이다. 특히 3년 이 지난 청구 자료는 국민건강보험공단과 심사평가원에서 공개하고 있어 이를 활용한 다양한 빅데이터 연구가 진행되고 있다. 보건의료 빅데이터는 많은 수의 환자를 장기간 추적 관찰할 수 있다는 잠재적인 장점이 있어 이를 활용한 향후 질병 위험도 평가, 진단 및 치료 기법의 효과 판정 연구가 빠르게 증가하는 추세이나, 임상 검사 결과 등과 같은 상세 정보의 결여로 그 활용에 한계점도 있다.

나. 병원데이터(전자의무기록, Electronic Health Record; EHR)를 이용한 심층 데이터 수집(Deep phenotyping): 보건의료 빅데이터와 연계 시 영향력 강화

대상 환자들의 기초 정보(Baseline data)를 담고 있는 병원데이터는 보건의료 빅데이터의 얇은 정보를 효과적으로 보완할 수 있는 심층 데이터이다. 이는 환자들의 기초 인

적 자료는 물론이고 기본적인 혈액 검사(Bioinformatics), 각종 영상 자료(Imaging informatics), 문진 자료와 신체 검진 자료(Clinical informatics)를 종합적으로 아우르고 사건 간의 시간적 선후 관계를 파악할 수 있다는 장점이 있다. 이러한 다양한 자료를 자세하게 추적 관찰하는 과정을 심층 데이터 수집(Deep phenotyping)이라고 하는데, 이러한 과정은 각 환자별로 하나씩, 아주 제한된 자료만을 얻어서 분석하려는 기존의 분석 방식과 비교하여 매우 큰 차이가 있다. 이는 제한된 검사를 바탕으로 하는 국민건강보험공단의 건강검진 자료만으로는 불가능하며, 시간에 따라 연속적으로 추적한 자료는 질병의 표현 특성(Phenome)을 보다 더 자세히 볼 수 있다는 강점이 있다. 그러나 의료기관의 자료는 각 병원에 국한되어 개별 환자의 다른 의료기관 이용에 따른 영향 및 결과를 평가할 수 없다는 한계가 있다.

다. 심혈관 질환 연구에서 국민건강보험공단 청구자료와 전자의무기록(EHR) 자료를 결합한 코호트 구축의 필요성

심혈관 질환의 가장 큰 위험 요인은 고혈압, 고혈당(당뇨병), 고지혈증 등으로, 이들 위험 인자는 단 한 번의 임상 경과보다는 여러 차례의 임상 경과를 얻어 분석하는 것이 실제 임상 사건의 예측에 있어서 월등한 가치가 있음은 이미 잘 알려져 있다. 이는 시간의 선후 관계와 제한적 빈도(국가 검진 자료의 경우 매 2년)의 검사 결과를 가지고 있는 보건 의료 빅데이터만의 연구에서 한계가 있는 부분이다. 특히 혈압, 혈액 검사 등의 지표는 1회 측정값보다 여러 차례 측정 및 관찰한 평균 모델(LA model, Longitudinal average)이 임상 사건 예측능이 높고, 여러 차례 측정 및 관찰하여 이의 변이도(Variability)까지 같이 감안 할 수 있는 모델의 경우(LS model, Longitudinal summary) 예측력이 더 올라갈 수 있는 것이 알려져 Deep phenotyping의 잠재적인 효용성을 보여주고 있다¹⁾.

심혈관 질환 연구에 요구되는 또 한 가지 중요 요건은 장기적인 관찰이 요구된다는 점이다. 특히 우리나라에서 가장 진료비 부담이 높은 질병인 고혈압(2조 1,639억 원, 2016년 건강보험통계연보, 국민건강보험공단 및 건강보험심사평가원 발표)의 경우 중등도 이상 위험도 환자의 1년 심혈관 질환 발생률이 1% 정도이며, 고위험군 고혈압 환자의 경우에도 10년 심혈관 질환 사망률이 15% 정도여서 장기간의 추적 관찰이 필수적이다. 이에 따라 현재까지 고혈압, 당뇨병 등 국민 의료비와 생존에 큰 영향을 미치면서도 장기적인 추적 관찰이 필요한 만성 질환의 경우 코호트 연구를 통해 질병 경과 연구가

1) 조 인정 등. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e004197

이루어졌다. 그러나 우수한 코호트 연구의 경우에도 장기 추적률을 85% 이상으로 유지하기는 쉽지 않으며, 우리나라처럼 환자가 여러 병원을 옮겨 다닐 수 있는 환경에서는 장기적인 추적이 더욱 어려운 단점이 있다. 추적 관찰하다 탈락된 환자의 경우 사건이 발생했을 가능성이 더 높아 추적 관찰률을 최대한 높이는 것이 올바른 위험도 예측에 중요한 요소이다. 따라서 보건의로 빅데이터와 병원데이터를 결합한 코호트는 고혈압 환자에서 장기적인 예후를 탈락 없이 관찰할 수 있는 효과적 자료원이 될 것으로 기대된다.

1.2. 고혈압 환자에서 심뇌혈관질환 위험도 평가의 필요성

우리나라의 고혈압의 인지율과 치료율은 올라가고 있지만, 고령화에 따라 심뇌혈관질환의 발생은 점점 증가하는 추세이다. 이에 따라 국민 전체를 대상으로 한 일률적 접근으로 심뇌혈관질환 발생을 막는 전략은 한계에 다다르고 있어, 한국인 역학 자료에 근거해 심혈관계 위험도를 산출하고 이에 따라 고위험군을 선제적으로 집중 관리하는 전략으로 전환되어야 한다.

이러한 선택과 집중을 통한 고혈압 관리가 이루어져야 고혈압 치료의 부작용, 합병증 등에 따른 의료비용 증가를 최소화하고 건강보험 재정 건전화를 도모할 수 있을 것이다. 나아가 중요 만성 질환인 고혈압의 적절한 관리는 국민 건강 증진 및 사회 간접 자본 절감으로 이어지고 심뇌혈관질환으로 인한 경제활동 인구 손실을 줄임으로써 국내 경제 전반에도 긍정적 영향을 가져올 수 있을 것이다.

II

선행연구 및 제언

1. 한국인 심혈관계 위험도 평가 선행 연구

1.1. 검진 연구

1996년부터 2004년까지 전국 18개 종합건강검진 센터를 내원하여 건강검진을 받은 남녀 430,920명을 대상으로 10년간 심뇌혈관질환 발생 및 위험인자에 대해 추적 관찰한 Korean Heart Study (KHS) 결과가 이상지질혈증 치료지침의 근거 자료로 이용되었다²⁾. KHS 연구 결과 심뇌혈관질환 발생에 가장 많은 영향을 미치는 위험인자는 남자의 경우 고혈압, 흡연, 이상지질혈증으로, 질환의 발생에 기여하는 정도가 각각 27.2%, 23.8%, 8.7%였으며, 이 세 가지 위험인자를 예방하면 심뇌혈관질환을 약 60%까지 예방할 수 있는 것으로 나타났다. 여자의 경우 심뇌혈관질환 전체에 가장 많은 영향을 미치는 위험인자는 고혈압으로 질환 발생 기여도가 23.7%였으며, 그 외에 이상지질혈증, 당뇨병, 흡연이 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 그 밖에, 총콜레스테롤 농도는 200 mg/dL 미만에 비해 200mg/dL 이상일 경우 관상동맥질환의 위험도를 더 높였으며 남녀 모두에서 HDL 콜레스테롤이 높을수록 심뇌혈관질환의 위험도는 낮아졌다.

이러한 결과를 이용하여 10년 동안 관상동맥질환 발생 위험도를 추정한 Korean CHD risk score (KRS)가 개발된 바 있으나 아직 국가를 대표하는 한국인 위험도 산출 모델로는 인정받지 못하고 있다. 미국에서 사용되는 Framingham risk scoring system은 심혈관 위험을 과대평가하는 문제가 있기 때문에 한국, 일본, 싱가포르 등 아시아인 코호트를 통해 분석한 이전 연구에서 기존의 Framingham 공식을 바꾼 'Recalibrated Framingham risk equation'을 고안하여 제안한 바 있다³⁾. 그러나 최근 새로운 고혈

2) Jee SH, Jang Y, Oh DJ, et al. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ Open* 2014;4:e005025.

압, 고지혈증, 당뇨병 약제 등이 개발되며 심혈관 질환의 예방 전략이 발전하고 있어 과거의 자료를 기반으로 한 심혈관 위험도 예측 모델로는 현재의 심혈관 위험도를 과다 예측되는 문제점이 있다. 따라서 2000년 이후의 심혈관계 질환 예방 전략의 효과가 포함되며 건강검진 등 제한된 환경이 아닌 일반적인 의료 환경의 인구를 폭넓게 반영할 수 있는 위험도 산출 모델의 개발이 필요한 상황이다.

1.2. 중증 질환에 대한 국내 질환 등록(Registry) 구축 연구

현재 국내에서는 급성심부전에 대한 Korean Acute Heart Failure Registry (KorAHF)⁴⁾, 급성심근경색증에 대한 Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR)⁵⁾, 뇌졸중에 대한 Comprehensive Registry Collaboration for Stroke in Korea (CRCS-K)⁶⁾, 심방세동에 대한 COmparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) Registry⁷⁾ 등이 구축되어 다양한 중증 질환을 적절히 관리하고 장기 예후를 확인하고 있다.

레지스트리 연구에서 필연적으로 발생하는 추적 중단(Follow up loss), 특히 고위험군 환자의 추적 중단 후 생존을 파악하기 위해 통계청의 사망 자료를 결합하는 등 보건의료 빅데이터 연계에 노력하고 있지만 아직까지 심층 데이터와 보건의료 빅데이터의 연계는 본격적으로 이루어지지 못하고 있다. 이에 따라 사망률 이외에 (타기관) 입원률, 타질환 발생 등의 주요 임상 사건 발생률 평가에 한계가 있는 실정이다.

-
- 3) Ahn KA, Yun JE, Jee SH, et al. Framingham equation model overestimates risk of ischemic heart disease in Korean men and women. *Korean J Epidemiol* 2006;28:162-170.
 - 4) Lee SE, Cho HJ, Lee HY, et al. A multicentre cohort study of acute heart failure syndromes in Korea: rationale, design, and interim observations of the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry. *Eur J Heart Fail* 2014;16:700-8.
 - 5) Kim HK, Jeong MH, Ahn Y, et al. Hospital discharge risk score system for the assessment of clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (Korea Acute Myocardial Infarction Registry [KAMIR] score). *Am J Cardiol.* 2011 Apr 1;107(7):965-971
 - 6) Kim BJ, Park JM, Kang K, et al. Case characteristics, hyperacute treatment, and outcome information from the clinical research center for stroke-fifth division registry in South Korea. *J Stroke.* 2015;17:38-53.
 - 7) Kim H, Kim TH, Joung B, et al. A prospective survey of atrial fibrillation management for real-world guideline adherence: COmparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) registry. *Korean Circ J.* 2017 Nov;47(6):877-887.

1.3. 국내 고혈압유전체연구 지역사회기반 코호트 사업

안산-안성 코호트 연구를 위시로 한 지역사회 코호트 연구가 다수 진행되었으며 이를 통합하여 연구하려는 Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) Consortium이 구성되었다⁸⁾. KoGES 연구에서는 여러 지역, 직역의 코호트 자료를 통합하여 장기적인 예후를 확인하는 연구를 진행하고 있다.

본 연구진은 안산-안성 코호트 연구를 바탕으로 우리나라 고혈압 발생의 예측 모델⁹⁾과 고혈압 발생의 위험 요인¹⁰⁾¹¹⁾에 대한 연구를 다수 진행한 바 있으며, 우리나라 데이터에 기반을 둔 고혈압 발생 예측 모델은 현재 고혈압 발생의 고위험군 파악과 중재 연구에 표준 자료로 이용되고 있다. 그러나 아직까지 코호트 연구에서의 고혈압 연구는 고혈압 유병률 확인과 발생의 위험도 예측 연구가 주로 이루어지고 있으며 고혈압 환자의 심혈관계 위험도 산출 모델은 구축되어 있지 못한 상황이다.

1.4. 국민건강보험공단 청구자료를 이용한 고혈압 약제 지속률 연구

국민건강보험 청구 자료를 이용하여, 합병증을 동반하지 않은 고혈압 약물 치료를 시작한 성인 환자에서 초기 약제 선택 및 초기 치료 약제 계열 선택이 치료 시작 후 1년 동안의 복약순응도 및 지속성에 미치는 영향을 확인하였다.

2012년 고혈압 상병 코드로 파악한 고혈압 환자는 총 7,272,660명 이었으며, 이 가운데 약물 치료를 시행하는 환자는 6,867,573명(94.4%)에 달하였다. 이전 1년 동안 고혈압 약제 처방이 없이 고혈압 치료를 새로 시작한 환자는 817,111명으로 11.2% 가량이었으며, 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 등의 고혈압 관련 합병증을 동반하지 않는 환자는 471,845명(6.5%)으로 확인되었다. 이들 합병증을 동반하지 않은 신규 고혈압 환자의 처방 발행 의료기관은 대다수(71%)가 의원이었으며, 첫 처방되는 치료제의 평균 성분 수는

8) Yeonjung Kim,1 and Bok-Ghee Han,1*, the KoGES group. Cohort Profile: The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) Consortium. International Journal of Epidemiology, 2017, e20(1-10)

9) Lim NK, Son KH, Lee KS, Park HY, Cho MC.. Predicting the risk of incident hypertension in a Korean middle-aged population: Korean genome and epidemiology study. J Clin Hypertens 2013; 15: 344 - 349.

10) Baek TH, Lee HY, Lim NK, Park HY. Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension incidence: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). BMC Public Health. 2015 Sep 3;15:852.

11) Park CS, Ha KH, Lee HY, et al. The Association between Parameters of Socioeconomic Status and Hypertension in Korea: the Korean Genome and Epidemiology Study. J Korean Med Sci. 2016 Dec;31(12):1922-1928.

1.4개였다. 신규 고혈압 환자의 치료 개시 치료 약물 요법으로는 단일 요법이 61%로 가장 많은 비중을 차지하였으며, 2종 요법(34%), 3종 요법(5%)이 그 뒤를 이었다. 2종 요법은 복합성분 단일제(single pill combination, SPC)가 80%로 많은 비중을 차지하였다. 첫 고혈압 치료제의 평균 처방 기간은 21.3일로 나타났다. 안지오텐신 수용체 차단제(Angiotensin receptor blocker, ARB)를 초기 치료제로 선택한 군을 기준으로 비교하였을 때, 고혈압 약물 치료를 중단할 위험은 티아지드 이뇨제(Thiazide diuretics, adjusted hazard ratio [aHR] 3.16, 95% confidence interval [CI] 2.96-3.74)를 초기 치료제로 선택한 군에서 가장 높게 나타났으며, 그 뒤를 이어 베타차단제(aHR 1.86, 95% CI 1.77-1.95), 칼슘채널차단제(aHR, 1.12, 95% CI 1.08-1.15)로 확인되었다.

1.5. 국민건강보험공단 청구자료를 이용한 치료 지속성 연구

국민건강보험 청구데이터를 이용하여 2012년에 단독요법으로 고혈압 치료를 처음 시작한 합병증이 없는 성인(19-64세), 고령(65-79세), 초고령 노인(80세 이상)을 확인하여, 첫 1년간의 지속성과 순응도를 확인하고, 세 군을 비교하였다. 전체 대상 228,925명 중에 성향 점수 매칭(Propensity score matching)을 하여 각 연령 코호트별 6,689명의 환자를 분석하였다.

80세 이상의 초고령 노인 환자에서 첫 1년간의 지속률과 순응도가 가장 낮았으며(각각 59.5%와 62.8%) 고령 노인 코호트에서 가장 높았다(각각 65.2%와 67.9%) ($p < 0.001$). 고령 대비 초고령의 치료 중단 위험비는 1.20 (95% CI 1.13-1.27)로 높게 나타났다. 초고령 노인 환자에서 치료 지속성에 영향을 미치는 요인으로는 일반 성인세에서도 공통적으로 관찰되는 요인들(여성, 이상지질혈증, 베타차단제, 이뇨제 이외 계열의 고혈압 약물선택) 이외에 높은 이환율(Charlson co-morbidity index score), 의료급여 수혜자, 치매 등이 추가적으로 확인되었다.

1.6. 국민건강보험공단 청구자료를 이용한 동일 계열 고혈압 약제 내 선택 이 치료 지속성 및 복약 순응도에 미치는 영향 분석¹²⁾¹³⁾

12) Ah YM, et al Influence of initial angiotensin receptor blockers on treatment persistence in uncomplicated hypertension: A nation-wide population-based study. *Clinical and Experimental Hypertension*, 38:3, 325-330.

13) Choi YJ, et al. Implication of different initial beta blockers on treatment persistence: atenolol vs new-generation beta blocker, a population-based study. *Cardiovasc Ther.* 2016 Aug;34(4):268-75.

안지오텐신 수용체 차단제는 고혈압 환자에서 흔히 선택되는 약제이나 이 계열에 속한 다양한 성분에서 약가 차이가 있으며, 의료비 절감의 목적에서 이들 계열 내 약물의 치료학적 대체의 가능성을 확인하기 위해서 국민건강보험 청구 자료를 이용하여 분석하였다.

안지오텐신 수용체 차단제 성분 단독으로 고혈압 치료를 시작하는 환자에서 Losartan (30.05%)이 가장 많은 비중을 차지하였다. Losartan 코호트와 non-losartan 코호트 사이에 치료 후 12개월 시점의 치료 지속율(각각 66.82% 및 68.25%) 및 순응률(각각 67.48% 및 69.01%)은 차이를 보이지 않았다. 또한, 고혈압 치료의 중단 위험도 차이를 보이지 않았다(aHR 0.98, 95% CI 0.95~1.01). Amlodipine 코호트와 non-amlodipine 코호트 간에도 치료 지속율(각각 64.59% 및 64.25%) 및 순응률(각각 65.97% 및 67.07%)에서 차이를 나타내지 않았다. 새로운 세대의 베타차단제는 기존 많이 사용되던 베타 차단제인 atenolol에 비해서 치료중단의 위험이 유의하게 낮았다(aHR 0.91, 95% CI 0.86-0.96).

2. 연구의 필요성

심혈관 질환의 가장 큰 위험 요인은 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등으로, 이들 위험 인자는 단 한 번의 임상 경과보다는 여러 차례의 임상 경과를 얻어 분석하는 것이 실제 임상 사건의 예측에 있어서 월등한 가치가 있다. 이는 시간의 선후 관계와 제한적 빈도(국가 검진 자료의 경우 매 2년)의 검사 결과를 갖는 보건의로 빅데이터만의 연구에서 한계가 있는 부분이다. 특히 고혈압 질환의 핵심 지표인 혈압은 변동이 심해 반복 측정값을 가지고 예후를 측정하는 것이 필요하다.

가. 타당한 심혈관계 위험도 산출 모델 개발을 위한 장기 관찰 연구가 필요

고혈압의 심뇌혈관질환 종결점 연구는 최소 5년 이상의 장기간 추적 관찰이 가능하지만 이러한 대규모 장기간 연구를 진행할 수 있는 보건 자원을 가진 나라는 매우 한정적이다. 우리나라 보건 의료 제도의 특성이자 장점인 단일 건강보험 자료를 병원자료 연계가 가능한 국공립병원 자료와 결합한다면 심층 자료와 장기 추적의 양대 목표를 달성할 수 있을 것이다 (그림 1). 환자별 임상 사건과 의료 이용에 대한 건강보험공단 및 심사평가원의 빅데이터 그리고 각 병원별 환자에 대한 심층 자료를 상보적으로 이용하여 보다 포괄적인 한국인의 심혈관계 위험도 산출 모델을 제시할 계획임.

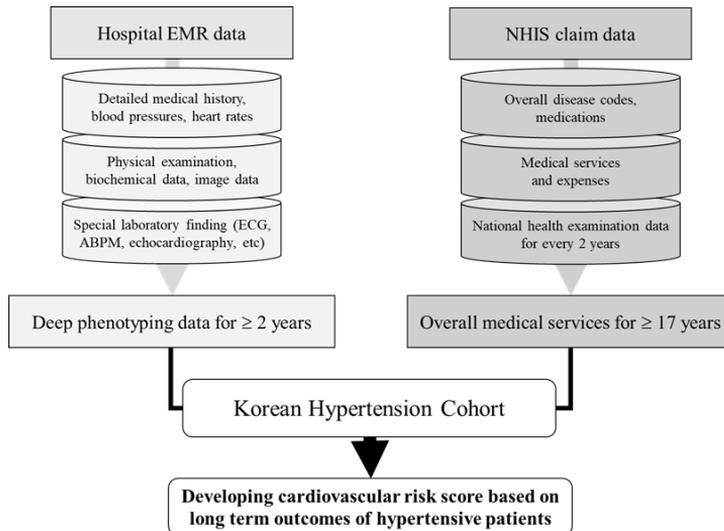


그림 1. 한국인의 심혈관계 위험도 산출 모델 제시(안)

나. 세계 고혈압 지침에서 초기 강화 치료를 권유

2017년 11월 미국 심장 학회(American College of Cardiology), 미국 순환기 학회(American Heart Association), 미국 고혈압 학회(American Society of Hypertension)가 합동으로 작성한 가이드라인에서 자국 역학 조사결과를 바탕으로 해서 고혈압의 정의를 130/80mmHg 이상으로 제시하였다¹⁴⁾. 이러한 고혈압의 완화된 기준에 따르면 혈압 130~139/80~89mmHg 범위인 미국 전체 인구의 13.7%가 고혈압 인구로 새로이 분류되어 미국의 고혈압 유병률은 31.9%에서 45.6%로 크게 상승하게 되고 약 3천 100만 명의 인구가 추가로 고혈압으로 분류되는 영향을 미치게 된다. 미국 가이드라인에서는 이러한 파장에 대응하기 위해 고혈압의 측정법, 고혈압 환자에서 혈압 조절 목표에 대한 체계적 문헌 고찰(Systematic review)은 물론 이러한 고혈압정의가 미국 고혈압 인구에 미칠 역학 자료까지 같이 출간하여 최대한의 자료를 제시하고 있다. 역학 자료에 근거한 새로운 고혈압 기준은 심혈관질환의 예방적 차원이라는 관점에서 보면 바람직할 수 있다.

그럼에도 불구하고 고혈압의 진단 기준을 바꾸는 것은 사회 경제 전반에 미치는 파급력이 엄청난 사안이다. 미국에서 제시된 기준을 적용하면 30세 이상 한국인 절반가량이 고혈압 환자로 분류될 수 있다. 2015년 국민건강영양조사를 비공식적으로 적용해 보면 고혈압 유병률은 30세 이상 성인에서 이전 기준으로는 전체 32.0% 남자 35.1% 여자 29.1%였고, 새 기준으로는 전체 50.5% 남자 59.4% 여자 42.2%로 이전 고혈압 진단 기준으로는 고혈압 환자가 10,018,000명인데 새로이 개정된 고혈압 진단 기준에서는 고혈압 환자가 16,527,000명으로 약 650만 명의 고혈압 환자가 증가하는 셈이다. 특히 고혈압이 있는 경우 실손 보험 가입, 학교, 직장 등에서의 유무형의 어려움을 겪는 경우도 있는 우리나라의 실정에서는 큰 사회적 파장을 가져올 수 있다.

또한, 2018년 발표된 유럽심장학회 및 유럽고혈압학회 진료지침에서는 고혈압 환자의 초기 약제 치료로 두 가지 이상 작용 기전의 약제를 병합 치료하기를 권유하고 있다¹⁵⁾.

14) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2017 Nov 13.

15) Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the

과거 한 가지 약제로 시작해 필요시 병합 치료로 강화하는 전략에서 선제적으로 병합 치료를 시작하고 저위험 1기 고혈압, 80세 이상 노인 고혈압에서만 한 가지 약제 치료례의 사항으로 하는 변화는 고혈압에 대한 치료 목표의 상향 효과가 있다.

다. 세계의 강화된 고혈압 기준은 심뇌혈관질환 발생률이 동일할 경우 우리나라에서도 동일한 효과를 보일 수 있음

미국의 강화된 혈압 기준을 따르지 않고 현행 140/90mmHg를 유지하는 배경에는 우리나라 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 발생률이 미국보다 낮다는 역학 자료의 뒷받침이 중요한데 현재 이러한 국내 자료는 거의 없는 상태이다. 고혈압의 기준을 종전 140/90mmHg 이상에서 130/80mmHg로 낮추는 것에는 필요 없는 약제의 사용이 늘어나며 의료의 사회, 경제적 부담이 증가할 것이라는 점을 들어 많은 관련 전문가 및 여론이 전반적으로 찬성하지 않는 실정이다. 그러나 미국 가이드라인에서 고혈압 기준을 낮추는데 주요 기반이 된 SPRINT 임상 연구의 경제성 분석에서는 연구 대상 인구의 평균 특성인 68세 고위험군 고혈압 환자가 SPRINT 연구에 따라 철저한 혈압 조절을 할 경우 23,777 USD/QALY의 비용이 추가적으로 소요되지만 이는 사회적으로 50,000 USD/QALY 이하의 비용이 소요될 경우 건강 수명 연장을 위해 이득으로 받아들여진다는 기준을 충족시키는 것으로 나타났다¹⁶⁾¹⁷⁾. 즉, 미국의 심혈관 질환 발생률을 감안하면 고혈압 기준을 낮추어 철저히 조절하는 것은 의료비용을 증가시킨다는 비판과는 반대로 사회 경제적으로 이득이 된다는 판단이다.

본 연구진이 건강보험공단/심사평가원 Sample cohort 자료의 심뇌혈관질환 발생률과 미국 SPRINT 연구에서의 철저한 혈압 조절의 심뇌혈관질환 위험도 감소 효과를 결합하여 분석한 결과, 우리나라에서의 철저한 혈압 조절 효과는 미국보다 훨씬 더 큰 1280~5,883 USD/QALY를 나타냈다. 이러한 결과는 약제비, 진료비 등 의료비용이 미국보다 낮은 우리나라에서는 철저한 혈압 조절이 미국의 경우보다 더욱 경제적일 가능성을 시사한다. 그러나 이러한 결과를 도출하기 위해서는 우리나라 고혈압 인구에서 혈압 및 위험요인 관리에 따른 심뇌혈관질환 상대 위험도의 평가가 중요하다. 본 연구를 통해 병원에

European Society of Hypertension. J Hypertens 2018;36:1953-2041.

16) Richman IB, Fairley M, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Cost-effectiveness of Intensive Blood Pressure Management. JAMA Cardiol. 2016 Nov 1;1(8):872-879.

17) Bress AP, Bellows BK, et al. SPRINT Research Group. Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):745-755.

이터 분석으로 대상 인구의 평균 관리 혈압을 면밀히 도출해 내고 보건의로 빅데이터 결합을 통해 혈압 수준과 장기 심뇌혈관질환 발생률의 관계를 평가한다면 우리나라에서의 혈압 조절 목표를 제시하는 중요 자료로 활용될 수 있다.

라. 2018년 이후 세계 고혈압진료지침에서 초기 고혈압 약제 병용치료가 권장되고 있음

고혈압 약제 치료가 필요한 환자 중 단일 약제로 조절되는 확률은 20%에 불과하여 다수의 환자에서 병합 약제 치료가 필요하다. 우리나라 고혈압 약제 치료에서도 병합 치료를 진행하는 환자가 60%에 이른다¹⁸⁾. 2018년 5월 개정된 우리나라 고혈압진료지침에서는 고혈압 약제 치료 시 초기 단독 약제 치료와 병합 치료를 모두 권장하지만, 단일 약제 시작 후 병용 치료로 이동하는 것을 좀 더 선호하는 양상이다.

2018년 9월 개정된 유럽 고혈압진료지침에서는 모든 고혈압 환자에서 초기에 병합 치료를 진행하도록 권장하고 있다. 이는 약제 증량 시 의사의 의도와 달리 환자가 잘 따르지 않아 순응도가 떨어지는 현상이 있기 때문인데 유럽 고혈압진료지침 발표 이후 개정된 일본 진료지침 등에서 채택되며 향후 대세로 자리잡을 가능성이 있다¹⁹⁾. 그러나 우리나라 고혈압진료지침에서는 아직까지 초기에 단독 약제로 시작하여 점차 필요에 따라 병합 치료로 전환하는 전통적인 약제 조절 전략을 유지하고 있다. 이러한 세계 고혈압진료지침과 우리나라 진료지침의 불일치를 유지할지 아니면 세계적 추세를 따를지는 우리나라 데이터에 기반을 둔 결정이 이루어져야 한다.

마. 우리나라 데이터에 기반한 심혈관계 위험도 평가 모델 (Risk engine) 확립 필요성

미국의 새로운 고혈압진료지침에서는 혈압 자체뿐 아니라 환자의 종합적인 위험도를 평가하여 조절 목표를 설정하도록 권유하고 있고 이의 일환으로 ASCVD (Atherosclerotic cardiovascular disease) risk score를 활용하도록 권유하고 있다. 예를 들어 같은 수축기 혈압 130mmHg 에서도 동반된 위험 요인에 따라 10년 심장 질환 발생 위험성이 1.1%에서 38.5%까지 크게 다르게 나타나며 이러한 위험도를 바탕으로 혈압 조절 목표를 개별화하는 방식이다. 이에 따라 변경된 가이드라인에서는 10년 심뇌혈관질환 발생률이 10% 이상으로 예상되거나 이미 심혈관질환을 앓았던 고위험군 인

18) Korean Society Hypertension (KSH); Hypertension Epidemiology Research Working Group, Kim HC, Cho MC. Korea hypertension fact sheet 2018. Clin Hypertens. 2018 Oct 1;24:13.

19) Umemura S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). Hypertens Res. 2019 Sep;42(9):1235-1481.

구에서는 130/80mmHg 이상이면 약제 치료를 적극적으로 고려하고, 10년 심뇌혈관질환 발생 위험률이 10% 이하인 일반 환자에서는 종래와 같은 140/90mmHg 이상에서의 혈압 조절 시작을 권고하는 등 차별화된 접근을 권유하고 있다. 대한고혈압학회에서 2018년 새롭게 발표한 고혈압진료지침에서는 미국의 혈압 기준은 반영되지 않고 종래의 140/90mmHg 이상을 고혈압 기준으로 유지하고 있는 실정이다.

III

연구 방법

1. 연구 목적

보건의료 빅데이터 연계가 가능한 국공립병원 데이터를 이용해 환자의 위험인자 수준을 확인하고 보건의료 빅데이터를 이용해 장기 추적함으로써 혈압 관리 수준에 따른 한국인의 심혈관 위험도를 평가하고자 한다.

- 1) 국공립대학병원 병원데이터를 분석하여 10,000명 이상의 고혈압 환자 레지스트리를 구축한다.
- 2) 심층 데이터 레지스트리 입적 환자의 병원데이터와 보건의료 빅데이터를 연계한다.
- 3) 건강보험공단 코호트에서 대상 환자와 연령/성별이 매칭되는 비고혈압건강대조군을 10배로 추출한다.
- 4) 고혈압 환자군, 비고혈압건강대조군의 최대 10년 장기 추적을 통해 고혈압의 심뇌혈관질환 발생 위험성을 확인하고, 이를 통해 심혈관계 위험도 산출 모델을 개발한다.

2. 대상 환자

2.1. 국공립 병원의 대상 환자 모집

2006년~2011년(등록일 중앙년도 2009년)에 각 병원에서 고혈압으로 진단받고 치료 시작한 환자 중 본 연구의 선정 기준에 적합한 환자를 입적하고 그들의 병원 기록을 리뷰하여 후향적 자료원을 구축하였다 (Retrospective data acquisition). 원무 기록 분류상 초진/신환자로 고혈압약 복용 후 최소 2년 동안 최소 4회 이상 내원한 환자를 대상으로 하였다. 병원당 약 2,000명의 고혈압 환자를 등록하여 10,000명 이상의 환자

등록을 목표로 하였다.

대상은 고혈압 약제를 처방 및 복용하며 복용 후 2년 이상 적어도 4회 이상 혈압 수준을 확인 가능한 환자 중 심뇌혈관 위험인자, 임상적 심뇌혈관질환, 무증상 장기손상, 당뇨병, 만성 콩팥병, 말기 신부전 상태를 확인 가능한 환자이다. 전자의무기록(EMR)의 자료 확보를 기본으로 하고 5%의 환자는 차트리뷰 및 추가병력 수집을 통해 전산 자료 확보 전략의 충실성과 수동 자료 수집의 추가적 효과를 검증하였다. 해당 기간에 등록된 환자라도 외래 미방문, 사망 등으로 현재 추적 관찰이 불가능한 경우가 있는데, 이들 결과가 심혈관 위험성 평가에 영향을 미칠 수 있다. 이에 NECA 연구 규정에 따라 환자 동의를 면제하여 최대수의 환자 자료를 수집하여 진행하고자 하였다.

3개 이상의 심혈관 위험 요인을 가진 고위험 고혈압 환자는 전체 고혈압 환자의 약 17%, 중등도 고혈압 환자는 대사증후군 동반(당뇨병 제외) 기준으로 약 45%로 추정되었다.

2.2. 질환 정의

1) 고혈압

수축기 및 이완기 혈압이 140/90mmHg 이상이거나, 130/80mmHg 이상이면서 2주 이상 고혈압 약제를 복용한 환자를 고혈압 환자로 정의하였다.

2) 당뇨병

- 고혈압 코호트에서 진단 당시- 6개월 사이 당뇨병이 진단된 환자는 제외
- 비고혈압 대조군에서 입적시 당뇨병이 있는 인구는 제외
- 코호트에서 6개월 이후부터 당뇨병이 발생한 사람을 고혈압-당뇨발생군으로 비발생한 사람을 고혈압-대조군으로 한다.
- 비고혈압 대조군에서 당뇨병이 발생한 사람을 비고혈압-당뇨발생군으로, 비발생한 사람을 비고혈압-대조군으로 한다.
- 당뇨병 환자의 정의는 당뇨병 약제 코드와 진단코드 중 먼저 나온 경우를 발생일로 한다

1) 병원 데이터 기간에는 기존 정의된 신규 발생 사례를 사용한다.

2) 빅데이터 추적 기간 중에는 E11-E14 + 당뇨병 약제를 1년에 1회 이상 처방 받은 경우로 정의한다.

3) 심뇌혈관질환 발생

표 1의 질환이 의무기록을 통해 확인되는 경우에 심뇌혈관질환 발생으로 정의하였다.

표 1. 심뇌혈관질환의 정의

표적장기	심뇌혈관질환
뇌	뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 혈관성치매
심장	협심증, 심근경색증, 입원을 필요로 하는 심부전
콩팥	만성콩팥병 (20 ≤ 신여과율 < 60 ml/min/1.73m ²), 중증콩팥병 (신여과율 < 20 ml/min/1.73m ²), 말기신부전 (투석)
혈관	대동맥 확장증, 대동맥 박리증, 말초혈관질환(발목-위팔혈압지수<0.7), 중등도 이상 대동맥 판막 협착증
망막	망막 동맥 폐쇄증, 망막 정맥 폐쇄증

4) 무증상 장기손상 (의무기록으로 확인된 경우)

표 2의 합병증이 의무기록을 통해 확인되는 경우에 무증상 장기손상으로 정의하였다.

표 2. 무증상 장기손상의 정의

표적장기	무증상 장기손상
심장	좌심실비대
신장	미세알부민뇨 (스틱검사 ±), 단백뇨 (스틱검사 1+ 이상)
혈관경직도 증가	죽상경화반 존재, 목동맥내-종막 최대 두께 >1.0mm, 목동맥대퇴동맥간맥파전달속도 > 10 m/sec, 발목위팔맥파전달속도 18 m/sec, 발목-위팔혈압지수<0.9
망막	3-4 단계 고혈압성 망막증

5) 심뇌혈관질환 위험 요인

표 3의 기준을 통해 심뇌혈관질환 위험요인을 평가하였다.

표 3. 심뇌혈관질환 위험 요인

위험요인	
1	나이 (남자 ≥ 45세, 여자 ≥55세)* * 65세 이상은 위험인자 2개로 간주
2	심혈관질환의 가족력 (남자 < 55세, 여자 < 65세)
3	흡연
4	비만 혹은 복부비만 (체질량지수 ≥ 25 kg/m ² ; 허리둘레 남)90 cm / 여)85 cm)
5	이상지질혈증 (총콜레스테롤 ≥ 220mg/dL, LDL-C ≥ 150mg/dL, HDL-C < 40mg/dL, 중성지방 ≥ 200mg/dL)
6	공복혈당 장애 (100 ≤ 공복혈당 < 126 mg/dL) 또는 내당능 장애
7	당뇨병 (공복혈당 ≥ 126 mg/dL, 또는 경구당부하 2시간혈당 ≥ 200 mg/dL, 또는 당화혈색소 ≥ 6.5%)* *당뇨병은 위험인자 2개로 간주

2.3. 심혈관 위험군 정의

환자의 임상적 상태 및 과거력에 따라 심혈관 위험군을 고위험군(임상적 심뇌혈관질환 또는 만성 콩팥병 또는 당뇨병 또는 3개 이상의 위험요인), 중등도 위험군(혈관 경직도 증가 또는 좌심실 비대 또는 대사증후군), 저위험군(고위험군 및 중등도 위험군에 포함되지 않는 환자)으로 나누었다.

3. 연구 추진 전략

3.1. 연구팀 구성

연간 최소 4천명 이상의 고혈압 환자를 추적 관찰하는 의료기관 중 국공립대학병원을 중심으로, 서울 지역 1개 기관, 경기 지역 1개 기관, 충청-강원 지역 2개 기관, 경상-전라 지역 2개 기관을 선정하였다 (그림 2). 전국 6개 이상 주요 국공립대학병원 중심의 연구협력 네트워크를 구성하고 중앙 데이터베이스 관리센터로서, 서울의대 예방의학 교실 연구진이 코호트 운영 및 연구방법론 지원, 역학 및 통계적 관리를 담당하였다. 본 연구의 전체 연구비와 연구기간을 감안하고, 연구대상자 선정과 자료 수집의 효율성과 자료의 질적 관리를 위해 각 기관과 중앙 임상센터, 중앙 데이터베이스 관리센터로 역할

을 구분하여 대상자의 정보를 수집하였다 (그림 3).

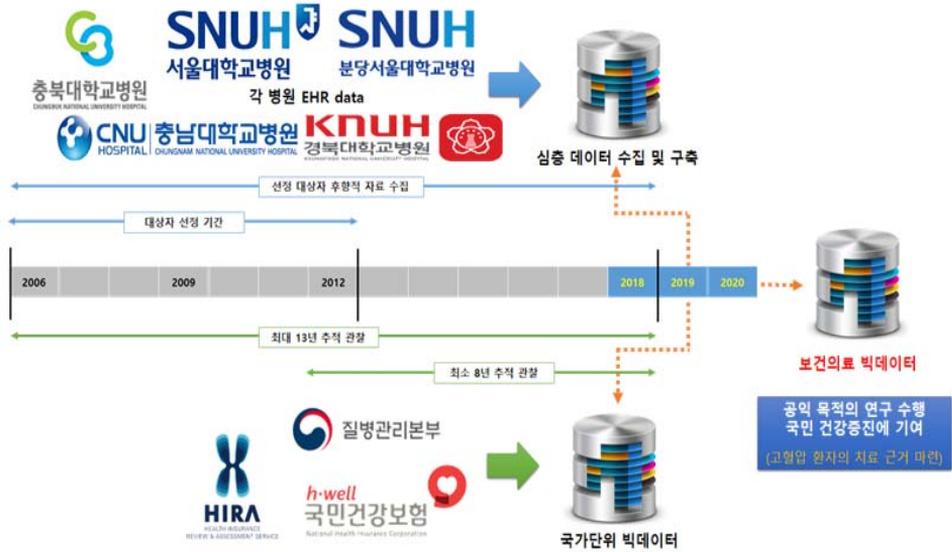


그림 2. 연구 진행 계획

3.2 연구개발 추진 체계



그림 3. 연구 업무 진행 및 흐름

3.3 연구 PICOT 정의

1) 연구 대상 (P: population)

(1) 선정 기준

가) 병원별 환자 등록 규모 추정

병원별 2,000명은 신환자 수를 감안하여 해당 기간 (2006년부터 2011년)의 모든 중 고위험 고혈압 초진 및 신환을 등록한다는 가정으로 산출된 수로 해당 기간의 선정 기준에 만족하는 환자는 모두 등록하는 것을 목표로 하였다.

나) 대상자 선정 기준

2006년부터 2011년 사이 6개 국공립대학병원에 고혈압으로 최초 진료를 시작한 환자 (원무 기록상 초진 및 신환) 중 ① 고혈압 약제를 처방받아 복용한 환자면서, ② 고혈압 약제 복용 후 2년 이상 적어도 4회 이상 혈압 수준을 확인 가능하고 최소 2년 이상 평균 6개월 간격의 혈압 추적 정보를 가졌으며, ③ 심뇌혈관 위험인자를 모두 확인 가능하며, ④ 임상적 심뇌혈관질환, 전임상적 무증상심혈관질환, 당뇨병(당뇨병 약제 치료 여부 포함), 만성 콩팥병, 말기신부전(신장이식 및 투석 포함) 등의 질환의 진단 상태를 확인 가능한 환자가 대상 환자군의 선정 기준이었다(4가지 기준을 모두 만족한 환자). 약제 복용력의 경우 Washout은 진행하지 않았으며, 초진 방문 2주 이내 약제를 사용한 경우 약제를 사용하지 않은 것(drug naive)으로 간주하였다.

(2) 배제 기준

선정 기준에 포함된 환자 중 ① 비성인 환자 (30세 미만), 또는 ② 첫 진단 당시 말기 신부전으로 진단받은 환자 (신여과율 <20ml/min 및 1.73m² 또는 신장 이식 및 투석), 또는 ③ 고혈압이 아닌 다른 질환으로 고혈압 약제를 복용중인 환자 (예, 심근경색증 이후 베타 차단제 사용, 전립선비대증으로 알파차단제 사용 등), 또는 ④ 2차성 고혈압 환자는 연구대상자에서 제외되었다.

2) 중재 (I: intervention or exposure)

(1) 일차 중재 요인

고혈압 약제 복용 후 2년 추적관찰 기간 동안 수축기 혈압 수준이 140mmHg 미만으로 지속적 유지되는 환자 중 유지되는 수축기 혈압 수준이 120mmHg 미만일 때 이를

주요 중재 요인으로 두었다 (SPRINT 연구와 동일)²⁰⁾.

(2) 이차 중재 요인

고혈압 약제 복용 후 2년 추적 관찰 기간 동안 수축기 혈압 수준이 140mmHg 미만으로 지속적으로 유지되는 환자 중 유지되는 수축기 혈압 수준에 따라 수축기 혈압 135mmHg 미만부터 5mmHg 씩 낮추어 가면서 기존 관찰 연구에서 가장 사망률이 낮게 관찰되었던 수축기 혈압 115mmHg 미만까지 4개의 이차 중재 집단을 규정하였다 (수축기 혈압: <135mmHg, <130mmHg, <125mmHg, <115mmHg).

고혈압 약제 복용 후 2년 추적 관찰 기간 동안 수축기 혈압 수준이 140mmHg 미만 이면서 이완기 혈압 수준이 90mmHg 미만으로 지속적 유지되는 환자의 유지되는 수축기 혈압 및 이완기 혈압 수준에 따라 수축기 혈압 135mmHg 미만, 이완기 혈압 85mmHg 미만부터 각각 5mmHg 씩 낮추어 가면서 5개의 중재 집단을 규정하였다 (수축기 및 이완기 혈압조합: <135/85mmHg, <135/80mmHg, <120/85mmHg, <120/80mmHg, <115/80mmHg, <115/75mmHg).

3) 비교 집단 (C: comparison)

(1) 일차 비교 집단

고혈압 약제 복용 후 2년 추적 관찰 기간 동안 수축기 혈압 수준이 지속적으로 140-149mmHg 으로 유지되는 환자 집단을 일차 비교 집단으로 두었다.

(2) 이차 비교 집단

고혈압 약제 복용 후 2년 추적 관찰 기간 동안 수축기 혈압 수준이 지속적으로 140~159mmHg으로 유지되는 환자 집단, 혈압 수준이 지속적으로 140/90mmHg~149/94mmHg으로 유지되는 환자 집단, 혈압 수준이 지속적으로 140/90mmHg~159/99mmHg으로 유지되는 환자 집단을 이차 비교 집단으로 두었다.

4) 결과변수 (O: outcome)

본 연구의 결과변수는 표 4와 같이 정의하였다.

20) Group SR, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015;373:2103-16.

표 4. 결과변수의 사례 정의

<p>1차 결과변수 Primary outcome</p>	<p>[Cardiovascular composite event] 심부전증: I11.0, I50, I97.1 + Admission ≥1 or outpatient department ≥2 심근경색증: I21, I22 +Admission ≥1 (병명 코드가 새로 붙으며 입원이 이루어진 경우) 말초혈관질환 (Peripheral arterial disease, PAD): I70, I73 + Admission or outpatient department ≥1 뇌경색 (Ischemic stroke): I63, I64 + Admission ≥1 +Brain imaging (CT or MRI) ≥1 (병명 코드가 새로 붙으며 입원이 이루어진 경우) 뇌출혈 (Hemorrhagic stroke): I60-I62, I06.4-6 + Admission ≥1 +≥1 pack of red blood cell transfusion (병명 코드가 새로 붙으며 입원이 이루어진 경우) 말기 신부전 (End stage renal disorder, ESRD): N185, Z49 + Dialysis ≥2 +N/A [All cause death] 사망 (총사망)</p>
<p>2차 결과변수 Secondary outcome</p>	<p>Cardiovascular composite event + all cause death</p>

표 5. 사망자료에서의 사망 분류 (ICD-10)

	ICD-10 code
All-cause death	A00-Z99
Cerebro-cardiovascular disease	I00-I99
Ischemic heart disease (IHD) + Stroke	I20-I69
Acute myocardial infarction	I21-I22
Acute coronary syndrome	I21-I24
Ischemic heart disease (Acute coronary syndrome + chronic myocardial infarction)	I21-25
Heart failure	I50
Cerebrovascular disease (Stroke)	I60-I69
Cerebral hemorrhage	I60-I62
Cerebral infarction	I63
Other stroke	I64-I69
Diabetes	E10-E14
Non-insulin dependent diabetes mellitus	E11, E14
Renal failure	N17-N19
Cancer death	C00-C97
Lung cancer	C34
Liver cancer	C22
Gastric cancer	C16
Pancreas cancer	C25
Colon cancer	C18-20

5) 시간 (T: time)

환자의 추적 관찰을 위해 국민건강보험공단의 건강보험청구자료 (2005~2017년)를 결합하고자 하였다. 1-2차 주요 결과 변수는 건강보험공단자료 수진자료 및 건강 검진 자료, 자격 자료로부터 관찰되며, 환자의 심혈관계 위험요인의 추가적 관찰은 국민건강보험공단 검진자료로부터 보충될 수 있다. 본 연구의 1-2차 주요 결과 변수의 확인에 초점을 둘 때, 본 연구 대상의 추적 관찰 시작이 2006년부터 2011년(중앙값=2009년) 사이 최초 진단 시점부터이므로, 평균 추적 관찰 기간(중앙값)은 최소 6년이 될 것이다.

4. 연간 코호트 입적 수 및 통계적 검정력 추정

4.1. 연간 코호트 입적 수 추정

1) 대상 환자수 설정

본 연구에 참여할 기관에서 연간 4,000명의 고혈압 환자를 추적관찰하며, 그 중 최소 20% (800명)를 신환으로 볼 수 있다 (주당 신환 수는 20명, 년 40주로 고려함). 상기 계산은 통계청의 국가통계포털(KOSIS.kr)에서 다운받은 자료들을 통합하여 계산함으로써 추정하였고, 아래와 같은 추산에 의해 계산된 주당 신환 수 20명은 실제 참여 의료기관에서 주당 최소 입적 가능한 신환 수로 볼 수 있다 (표 6).

표 6. 연구 참여기관의 연간 고혈압 환자 및 신환 수 추정

동지역의 30-89세 인구 (2016년 총조사인구, 통계청)	26,911,929 명
상기 인구집단 중 30세 이상 동지역 거주자의 고혈압 표준화유병률은 27.5% (2015년 국민건강영양조사, 질병관리본부)	7,400,780 명
▶ 병의원 수 약 33,543개 (보건복지부, 2011년 지역별 보건 의료기관 설립형태별 분포)임을 감안	221명
▶ 본 연구에 참여할 기관에서의 고혈압 환자 숫자를 평균적 고혈압 환자 숫자의 20배로 가정할 때 본 연구에 참여할 기관에서의 최소 연간 고혈압 환자 수=약 4,000명	4,412명
본 연구에 참여하는 각 주요 대학병원의 최소 연간 고혈압 환자 수	4,000명
본 연구에 참여할 기관에서의 고혈압 환자 중 신환=20%	800명
연간 800명의 신환을 주당 신환으로 재계산하면 (휴가를 제외한 실제 근무 주, 40주로 가정), 주당 신환 수는 약 20명으로 계산됨.	20명

각 기관 당 신환이 최소 800명(전체 6개 기관 총 신환 5,600명), 본 연구의 참여기관이 각 지역별 주요 대학병원이기 때문에 중소병원이나 일반 클리닉/보건기관에 비해 중증도가 높은 환자가 내원할 수 있어, 저위험군을 20%, 중등도 위험군을 30%로, 고위험군이 전체 중 50%로 가정할 때 각 기관 당 연간 신환 중 고위험 군 400명과 중위험군 240명 저위험군 160명(총 800명)이 입적 가능하다 (전체 고혈압 환자 중 한국인의 위험

군별 분포 (이환율)에 대한 문헌상 결과 없어 가정하여 계산함). 각 기관당 입적 가능한 연간 신환 800명(고위험군 400명, 중위험군 240명, 저위험 160명) 중 위험요인 정보가 있는 사람의 분율을 최소 60% 로 가정할 때, 실제 각 기관 당 연간 입적 가능한 신환 수는 480명(고위험군 240명, 중위험군 144명, 저위험군 96명)으로 계산된다. 상기 가정에 의한 6개 기관 총 코호트 입적 수는 총 약 23,520명이었으나 실제 코호트 입적 가능 수는 11,000명 정도이다.

2) 고혈압 환자 수에 따른 결과변수 발생 추정

유럽고혈압지침에 의하여 10년 심뇌혈관질환 발생률이 저위험군 5~15%, 중위험군 15~20%, 고위험군 20% 이상이고, 한국 고혈압지침 기준 상, 저위험군 5~10%, 중위험군은 10~15%, 고위험군은 15% 이상 (20% 이상의 최고위험군을 포함)을 보고한다. 본 연구의 중위험군과 고위험군 기준에 따른 심뇌혈관질환 발생률이 유럽의 발생률과 유사할 것으로 가정할 경우 10년 심뇌혈관질환 발생 수는 총 1,705명으로 추산되며, 사망 수는 781명으로 추산된다 (표 7).

표 7. 위험군별 고혈압 환자 코호트 입적 수 대비 심뇌혈관질환 사건 발생률과 사망 수

위험도	코호트 입적 수	06-12년 입적 환자의 10년 사건 발생률 (유럽고혈압지침)	10년 심뇌혈관 질환 사건발생 수	심혈관질환 10년 사망률(SPRINT연구)	10년 심뇌혈관 질환 사망사건 수
저위험	2200	5%	110		
중등도위험	3300	15%	495	7%	231
고위험	5500	20%	1100	10%	550
총	11,000		1,705		781

3) 일차 중재 변수의 효과 검정을 위한 통계적 검정력 추정

SPRINT 연구에서는 심뇌혈관질환이나 당뇨병 발생이 없었던 9,361명의 고혈압 환자를 수축기 혈압 140mmHg을 목표로 한 치료(standard treatment)와 수축기 혈압 120mmHg을 목표로 한 치료(intensive treatment)로 평균 3.26년 (중앙값) 동안 비교하여 심뇌혈관질환 발생(일차 결과변수, (표 4) 참조)의 비교위험도 0.75로 intensive treatment에서 발생률이 낮았고 이차 결과변수 중 심뇌혈관 질환 사망은 비교 위험도 0.57로 역시 intensive treatment의 효과가 더 좋았다. HOPE3 연구에서는 심뇌혈관질환

환이 없었던 12,705명의 고혈압 환자를 candesartan+thiazide 군과 위약 대조군에 배정하여 혈압 감소 효과를 관찰하였다. 고혈압 약제를 처치받은 군 (candesartan + thiazide 군)에서 수축기 혈압 >143.5mmHg 과 수축기 혈압 <131.5mmHg인 군을 각각 intensive treatment와 standard treatment로 두고 두 군의 혈압 감소 효과를 재계산해 보면(추적관찰 기간 중앙값=5.6년), 비교위험도 0.7였다.

알파오류 5%, 10년 사건 발생률 최소 15%, HR=0.65²¹⁾, 주 설명변수의 표준편차 0.2와 주 설명변수와 다른 교란요인 간 최소한의 상관계수 (R2) 0.25 로 둔 다음, 10,000명-14,000명 까지 전체 연구대상자 수를 500명씩 증가하면서 통계적 검정력²²⁾²³⁾을 산출한 결과, 11,000명부터 85% 수준의 검정력이 관찰되어 본 연구에서 입적한 11,083명은 적절한 숫자임을 확인할 수 있었다 (표 8).

표 8. 연구 대상자 수에 따른 통계적 검정력

Sample Size (N)	Statistical Power
10,000	82.4%
10,500	84.2%
11,000	85.8%
11,500	87.3%
12,000	88.6%
12,500	89.8%
13,000	90.9%
13,500	91.8%
14,000	92.8%

알파오류 5%, 10년 사건 발생률 최소 15%, 비교 위험도 0.65, 주 설명변수의 표준편차 0.2와 주 설명 변수와 다른 교란 요인 간 최소한의 상관 계수 = 0.25)

21) Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. 2016. 'Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial', *Jama*, Volume 315. pages 2673-2682.
 22) Hsieh, F.Y. and Lavori, P.W. 2000. 'Sample-Size Calculations for the Cox Proportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates', *Controlled Clinical Trials*, Volume 21, pages 552-560.
 23) Schoenfeld, David A. 1983. 'Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model', *Biometrics*, Volume 39, pages 499-503.

5. 수집 정보

5.1. 환자 기초 정보

환자 기초정보는 표 9에 해당하는 항목을 수집하였다.

표 9. 주요 수집 기초정보

인구학적 자료	생년월일, 성별, 연락처
고혈압 병력	고혈압 첫 진단 날짜(혹은 연령), 첫 진단 시 혈압
고혈압 약물력	고혈압약 복용 시작 날짜, 고혈압약 정보
사회력	흡연력, 음주력
신체계측	키, 몸무게(혹은 BMI), 허리둘레
임상 검사	콜레스테롤, 혈당 등
질병력	심혈관질환, 뇌혈관질환, 당뇨병, 만성 콩팥병
가족력	고혈압, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 당뇨병, 만성 콩팥병 등 가족력 및 가족의 진단 당시 나이

5.2. 주요 기저 정보

1) 의무기록지 확인 변수

의무기록지를 확인하여 고혈압 병력 자료, 과거 질병력, 가족력, 사회력, 복용 약물 등 표 10에 기술된 주요 기저 정보를 수집하였다.

표 10. 주요 수집 기저 정보

병력 자료	고혈압 첫 진단 시점, 첫 진단 시 혈압, 고혈압 약제 복용 시작 시점, 복용하는 고혈압 약제에 대한 정보 등
과거 질병력	심뇌혈관질환, 당뇨병, 만성신장질환
가족력	고혈압, 심뇌혈관질환, 당뇨병, 만성신장질환 가족력 및 진단 당시 나이
사회력	흡연력, 음주력
신체계측	키, 몸무게(혹은 체질량지수), 허리둘레
임상 검사	콜레스테롤, 혈당 등
질병력	심뇌혈관질환, 당뇨병, 만성 콩팥병
가족력	고혈압, 심뇌혈관질환, 당뇨병, 만성 콩팥병 등 가족력 및 가족의 진단 당시 나이
사회력	흡연력, 음주력
활력징후	맥박, 혈압
신체계측	체중, 키, 체질량지수, 허리둘레, 엉덩이 둘레
복용중인 혈압약	안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 이노제, 베타 차단제, 칼슘차단제, 기타 다른 혈압 강하제 등
복용중인 고지혈증 약	Statin, Fibrate
기타 약물	혈당강하약물, 아스피린
혈압 상승 유발약물 장기 사용력 (3개월 이상)	비스테로이드성 소염진통제, 스테로이드

2) 기저 검사 항목

기저 검사 항목으로는 CBC(Hb, Hct, WBC), Lipid panel (Total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol), Blood glucose, Serum creatinine (MDRD 신여과율), Albumin, Blood urea nitrogen (BUN), uric acid, Urinalysis, highly sensitive c-reactive protein (hs CRP), Na, K, Hemoglobin A1c 등을 수집하였다.

3) 특수 검사 항목

이 외에 심전도, Coronary calcium score, 심초음파(LVH, LVMI, EF), 경동맥 초음파, 맥파전달속도, 상완발목지수. 24시간 혈압측정 등의 특수검사에 대한 기저 검사 항목들을 수집하였다.

5.3. 주요 추적 정보

1) 추적 검사 항목

혈압(진료실: 기저, 6~24개월 사이 가장 가까운 값), 신체계측(체중, 키, BMI, 허리둘레, 엉덩이 둘레), Lipid panel (HDL-cholesterol, Total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol), blood glucose, serum creatinine (신여과율)등의 검사 수치는 추적 관찰하여 정보를 수집하였다.

2) 결과 변수

심뇌혈관질환 및 사망 발생을 결과변수로 하였다. 이때, 심뇌혈관질환의 경우 지속적으로 추적하여 처음 발생한 시점과 다음 사건이 발생한 시점을 모두 기록하였다.

3) 반복 측정 지표의 수집

본 연구의 반복 측정 지표의 수집은 표 11과 같이 진행하였다.

표 11. 반복 측정 지표 수집 계획표

	Screen	baseline	6m	1y	1.5y	2y	3y부터 마지막 병원기록까지	2차 자료원 결합
기초 정보 보유 상태	•	•						
인구학적 정보	•	•						
신체계측	•	•		•		•	•	• (공단검진자료)
고혈압 병력	•	•		•		•	•	• (공단청구자료)
질병력	•	•		•		•	•	• (공단청구자료)

	Screen	baseline	6m	1y	1.5y	2y	3y부터 마지막 병원기록까지	2차 자료원 결합
가족력	•	•		•		•	•	• (공단검진자료)
흡연력	•	•		•		•	•	• (공단검진자료)
고혈압 약제 복용력	•	•		•		•	•	• (공단청구자료)
기타 약물 복용력		•		•		•	•	• (공단청구자료)
대상 선정 기준 확인	•							
결과 사건 발생				•		•	•	• (공단 청구자료)
24시간 활동 혈압 측정 (측정값 있는 경우 모두 수집)		•	•	•	•	•	•	
BP/HR		•	•	•	•	•	•	• (공단검진자료)
CBC		•		•		•	•	• (공단검진자료)
Creatinine		•		•		•	•	• (공단검진자료)
Lipid		•		•		•	•	• (공단검진자료)
FBS		•		•		•	•	• (공단검진자료)

6. 웹기반 자료 입력

1) 대한고혈압학회의 지원을 받아 웹기반 입력폼 구축

입력 편의를 위해 현재 web registry에서 한 명의 환자에 대한 모든 정보를 입력하는 방식과 엑셀 파일에 정리 후 일시 및 수회에 걸쳐 올리는 방식을 모두 도입하였다.

7. 이차자료원 연계

구축된 후향적 환자자료를 기반으로 국민건강보험공단이 보유한 청구자료, 검진자료, 자격자료 등 기타 이차자료원의 연계를 통해 연구의 결과변수를 타당성 있게 파악하고자 하였다.

8. 독립 자료원을 통한 모형 검증

한국인 고혈압 환자의 심혈관 위험도 평가 모형 검증을 위하여, 한국의학연구소 KMI 수검자 데이터를 활용하였다. 2010년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 10년 간 수검자 중 고혈압 진단을 1회 이상 받은 환자의 10년간 전 검진 내역을 모두 제공받아, 이를 통해 기구축된 모형의 타당성을 검증하였다.

9. 자료 분석

1) 통계학적 모형

심뇌혈관질환 발생과 사망 사건 여부에 따른 연구 집단의 특성 비교: 집단 간 단변량 검정을 위해서는 로그랭크 검정, 사건 발생에 가장 영향이 큰 연령 변수만을 보정한 집단 간 비교를 위해서는 Cox 비례 위험모형을 이용하였다. 비교 집단에 대한 중재 집단의 일차 결과 발생 위험에 대한 Cox 비례 위험모형에서 상대 위험도 (Hazard ratio, HR) 및 그에 상응하는 95 % 신뢰 구간 (Confidence interval, CI)을 산출하였다. 비교 집단 vs 중재 집단의 생존 곡선 분석은 Kaplan-Meier 분석을 이용하였다. 시간에 따른 변화가 평가변수인 경우, repeated measures에 대한 분석방법으로 generalized estimating equation (GEE) 또는 mixed modeling을 이용해서 분석하였다. 비례위험 가정에 위배되는 경우 포아송모형 등 다른 모형을 고려하여 비교 집단에 대한 중재 집단의 사건 발생 위험에 대해 비교 위험도를 산출하였다.

2) 군집분석: 고혈압 관련 변수들을 기반으로 한 deep phenotyping 및 고혈압 약제 반응 평가를 위한 군집 분석

고혈압의 치료는 기존에 알려진 몇 가지의 특정 동반질환이 있는 경우를 제외하고는 개별적인 의사의 선호도 및 부작용 여부 등이 선택의 가장 중요한 인자이다. 최근에는 2제, 3제 요법 등 병합 치료가 추세이며 이에 많은 제약사들이 2가지, 3가지 종류의 항고

혈압제를 하나의 제형에 추가한 복합제를 많이 출시하고 있다. 그러나 약제를 사용한 후, 환자의 반응도가 어떨지, 어느 정도인지는 약제를 사용하기 전에는 알 수 없다. 본 연구에서는 환자들의 기본적인 인적 사항, 혈액 및 영상 검사 결과들을 바탕으로 환자의 반응도를 보기 위한 군집 분석을 수행하였다²⁴⁾. 이 같은 군집 분석을 수행한 후, 고혈압의 반응도를 평가하기 위한 phenomapping 을 수행하였다. 고혈압의 반응도를 평가하기 위한 phenomapping 결과를 바탕으로 환자군 별로 예후 및 임상 사건을 분석하였다.

24) Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Jan 20;131(3):269-79.

IV

연구 결과

1. 등록 환자 및 대조군 등록 현황

1.1. 병원별 등록 환자수

각 기관별 등록된 고혈압 환자 수는 아래 표 12와 같다. 총 11,083명의 고혈압 환자가 포함되었으며, 이 중 6,251명(56.4%)의 환자는 서울대학교병원에서 등록되었다. 이후 건강보험공단 빅데이터와 결합 과정에서 병원간 중복 등록이 확인된 20명, 병원 혈압값 확인이 어려운 19명, 19세 이하로 확인된 1명을 제외하고 최종 11,043명을 등록하게 되었다.

표 12. 병원별 등록 현황

병원 코드	연구기관	전체 등록 현황
1	서울대 병원	6251
2	분당 서울대 병원	2883
4	경북대 병원	800
5	충북대 병원	500
6	충남대 병원	234
7	전남대 병원	415
	total	11,083

1.2. 병원별 특수 검사 입력건

기관별, 특수 검사별 수행된 검사 건수는 아래 표 13과 같다.

표 13. 병원별 특수 검사 건수

병원 코드	연구기관	ECG	ABPM	Echo	IMT	맥파전달속도1	맥파전달속도2
1	서울대 병원	4251	397	3377	46	192	193
2	분당 서울대 병원	1392	590	964	2	9	0
4	경북대 병원	646	31	587	0	7	0
5	충북대 병원	357	109	297	20	196	0
6	충남대 병원	87	30	83	4	16	2
7	전남대 병원	405	59	319	16	137	0
	total	7138	1216	5627	88	557	195

ECG, 심전도; ABPM, 24시간 활동혈압 (Ambulatory Blood Pressure Monitoring); Echo, 심초음파 (Echocardiography); 맥파전달속도1, 상완발목 맥파전달 속도 (Brachal-ankle pulse wave velocity); 맥파전달속도2, 목대퇴 맥파전달 속도 (Carotid-femoral pulse wave velocity);

1.3. 고혈압 대조군 구성

건강보험공단코호트에서 성별/연령 매치되며 추적 기간 중 2회 이상 국가건강검진을 받은 비고혈압정상대조군을 10배수 등록하였다.

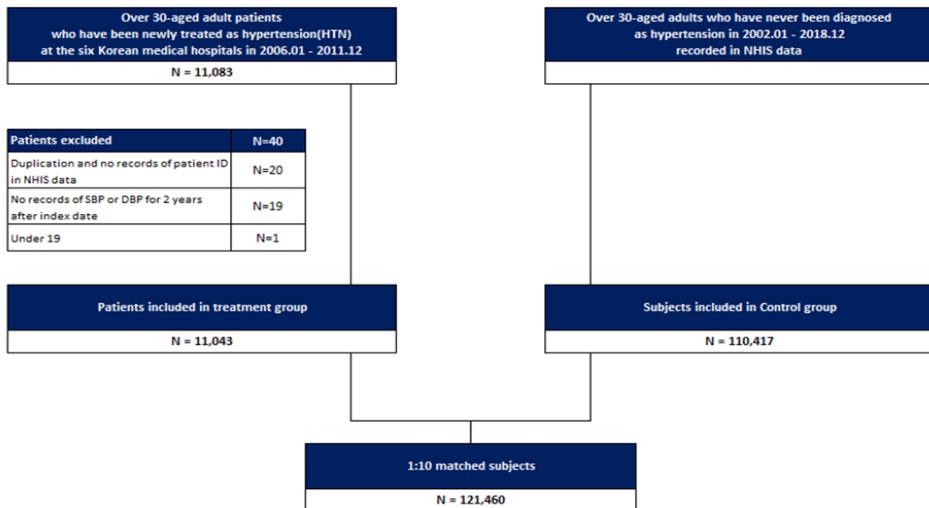


그림 4. 고혈압 환자군, 비고혈압 대조군 구성

2. 등록 환자 기저 지표

2.1. 주요 기저 지표

등록된 고혈압 환자의 평균 연령은 58.7세였으며, 이 중 50.6%가 남성이었다. 고혈압 치료 경험이 있는 환자는 65.5%였으며, 주요 과거력은 대사증후군(당뇨병 제외, 18.0%), 심혈관질환(17.2%), 당뇨병(11.7%), 순이었다.

표 14. 등록환자 주요 기저 지표

지표	결과
Age at index date, (years)	58.66 ± 11.49
Male, n (%)	5582 (50.55%)
BMI (kg/m ²)	25.49 ± 3.47
SBP (mmHg)_history	149.39 ± 18.50
DBP (mmHg)_history	88.52 ± 12.59
Pulse rate (bpm)	77.14 ± 14.42
Previous HTN treatment, n(%), (n=10,041)	
Never (No)	3463 (34.49%)
Ever (Yes)	6578 (65.51%)
HTN family history, n(%), (n=7,749)	
Yes	1812 (23.38%)
No	5937 (76.62%)
Smoking status, n(%), (n=7,923)	
Current smoker	840 (10.60%)
Ex-smoker	617 (7.79%)
None	6466 (81.61%)
Previous disease history, n(%)	
Heart failure	237 (2.15%)
Myocardial infarction	1041 (9.43%)
Peripheral artery disease	224 (2.03%)
Hemorrhagic stroke	32 (0.29%)
Ischemic stroke	510 (4.62%)
ESRD	31 (0.28%)
DM	1295 (11.73%)
Metabolic syndrome (including DM)	1987 (17.99%)

Abbreviation: BMI, bodymassindex; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease; LVH, left ventricular hypertrophy.

* Blood pressure level after 6 months of treatment is defined as the average level of the measurement between 6 months and 2 years after index date.

2.2. 동반 질환, 위험도

위험도에 따른 환자비율은 고위험군, 중등도 위험군, 저위험군 순으로 각각 34.8%, 16.5%, 48.7%였다.

표 15. 연구대상자 위험도 지표

Cardiovascular risk, n(%)	
High risk	3839 (34.76%)
History of CVD	1894 (17.15%)
CKD	1550 (14.04%)
DM	1295 (11.73%)
Moderate risk	1823 (16.51%)
LVH	1551 (14.04%)
Vascular stiffness	582 (5.27%)
Metabolic syndrome	1987 (17.99%)
Low risk	5381 (48.73%)

2.3. 환자 복용 약제 (2년 병원 추적 종결 시점)

가장 빈번히 사용된 고혈압 약제는 칼슘채널 차단제(58.7%), 안지오텐신 수용체 차단제(58.5%) 였으며, 환자별 평균적으로 사용한 고혈압 약제 수는 1.8개 였다. 스타틴을 복용하는 환자는 34.5%였으며, 아스피린은 34.2%가 복용하고 있었다.

표 16. 연구대상자 복용 약제

Anihypertensive classes, n(%)	
Thiazide / thiazide-like diuretic	3017 (27.32%)
Calcium channel blocker (CCB)	6481 (58.69%)
ACE inhibitor (ACEi)	817 (7.40%)
Angiotensin receptor blocker (ARB)	6462 (58.52%)
Beta-blocker	3031 (27.45%)
Aldosterone antagonist	196 (1.77%)
Alpha-blocker	119 (1.08%)
Average number of pills (n)	
	1.82 ± 0.90
Single-pill combination (among combination) n(%)	
ACEi/ARB with CCB	1471 (13.32%)
ARB with diuretic	1894 (17.15%)
ARB-CCB-diuretic	2 (0.02%)
Antihypertensive-Statin	397 (3.60%)
Statins, n(%)	
	3808 (34.48%)
Aspirin, n(%)	
	3775 (34.18%)
Anti-diabetic medication, n(%)	
	1253 (11.35%)
Others, n(%)	
	218 (1.97%)

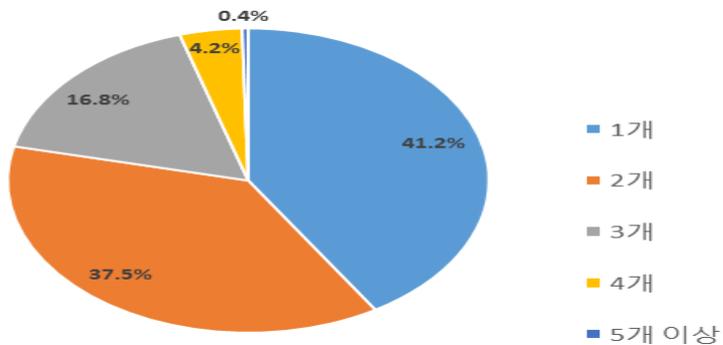


그림 5. 사용하는 고혈압 성분 갯수

3. 추적 결과

3.1. 혈압 조절 추이

환자군 별로 추적 기간 동안 혈압 조절 추이를 확인한 결과, 나이가 많을수록 이완기 혈압이 낮고, 강압 폭이 작았으며, 사용한 고혈압 약제가 많을수록 초기 강압 효과가 크지만 과다 조절의 위험성은 크지 않았다.

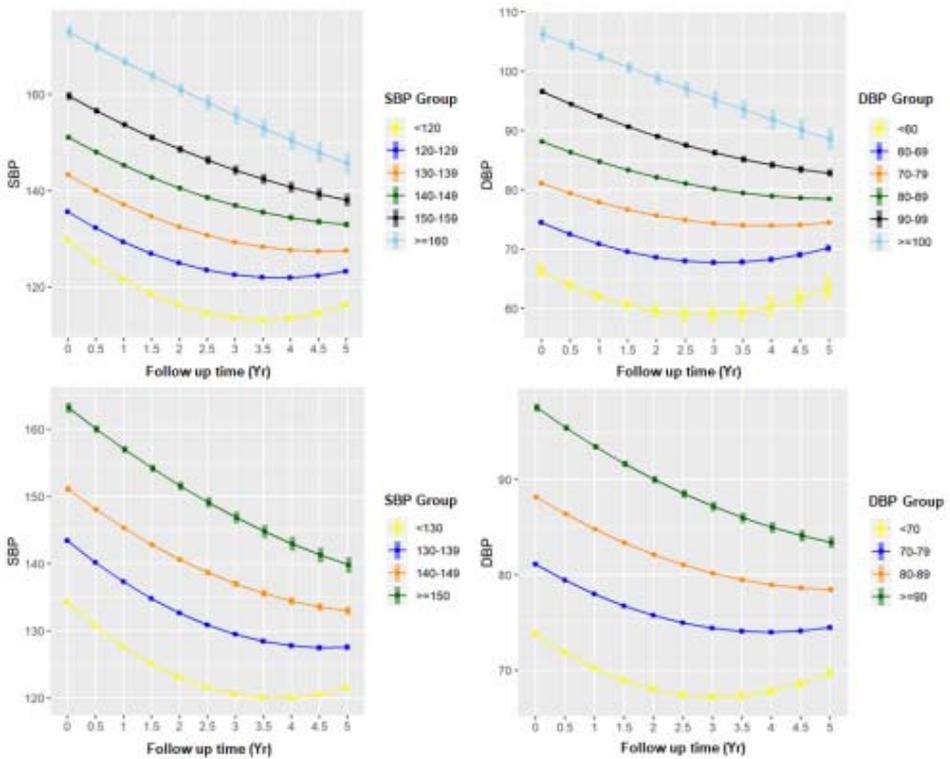


그림 6. 전체 환자의 혈압 조절 추이

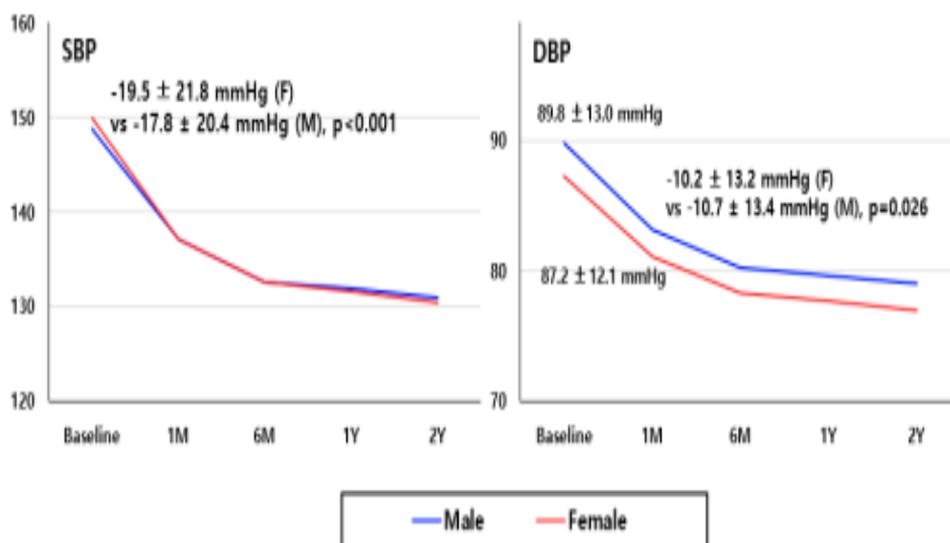


그림 7. 남녀 성별에 따른 혈압 조절 추이.

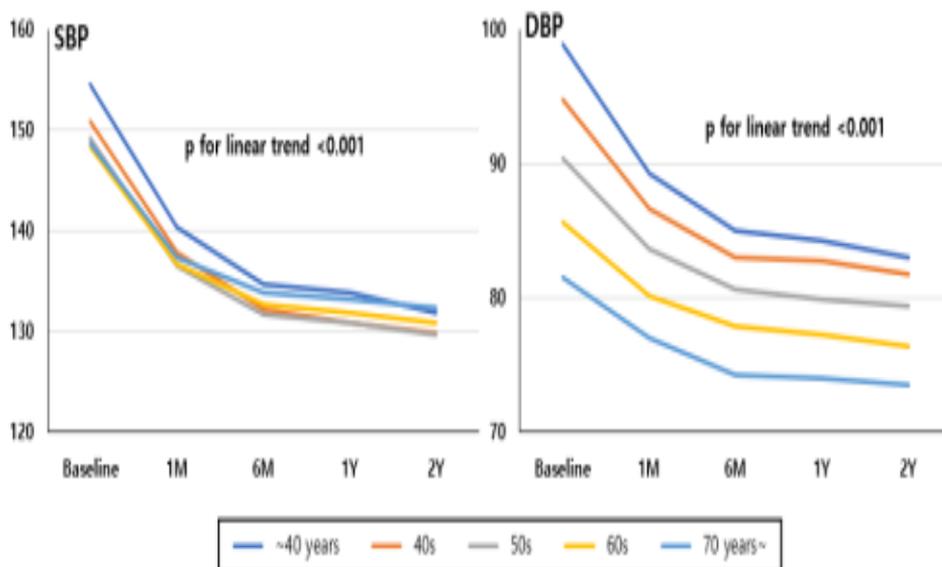


그림 8. 나이에 따른 혈압 조절 추이.

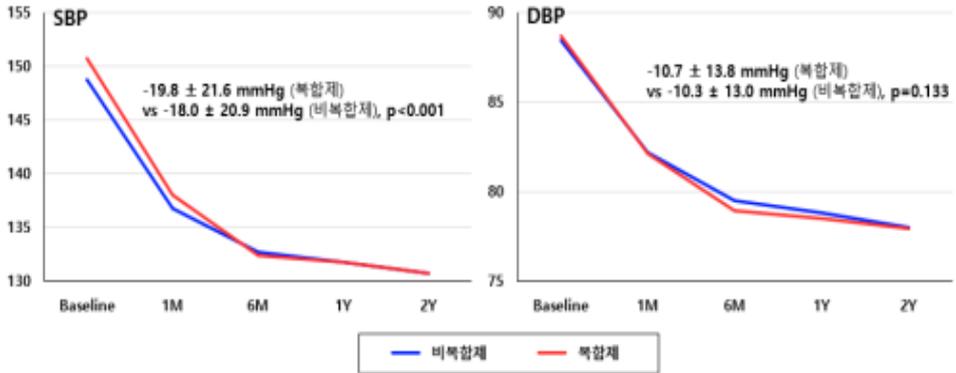


그림 9. 초기 복합제 사용에 따른 혈압 조절 추이

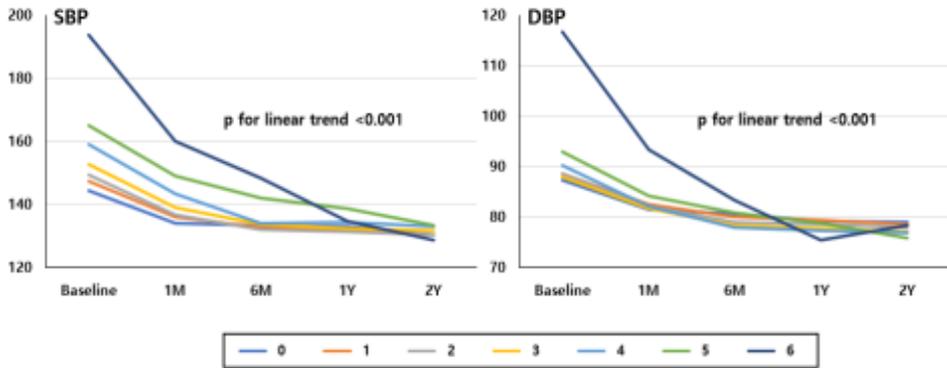


그림 10. 약제수에 따른 혈압 조절 추이.

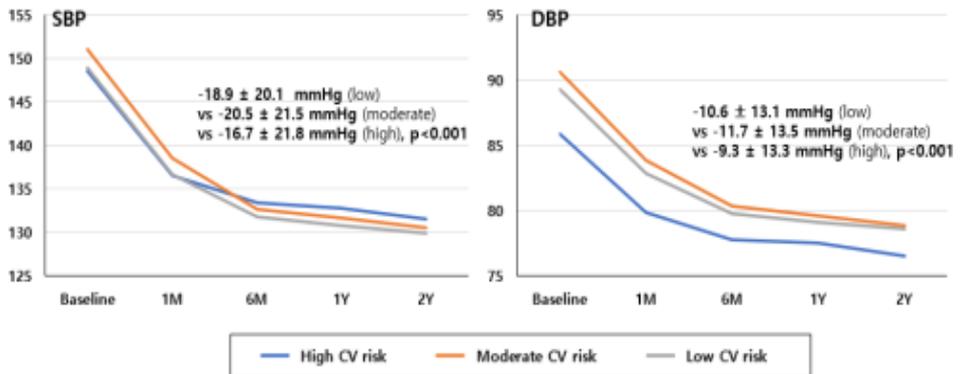


그림 11. 심혈관 위험도에 따른 혈압 변동.

3.2. 위험도에 따른 심뇌혈관질환

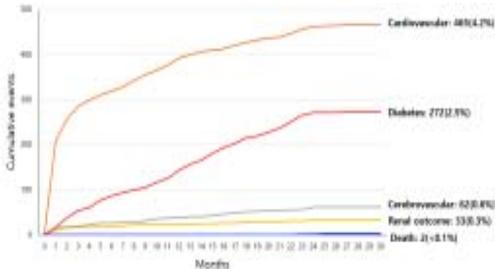
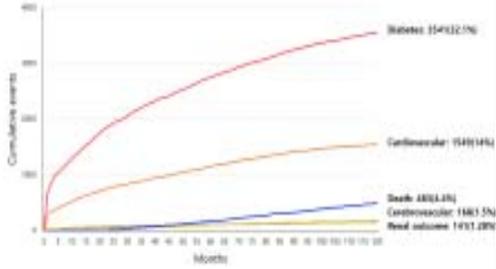
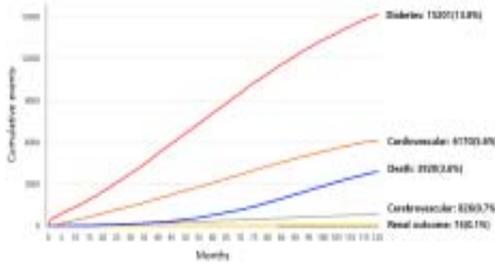
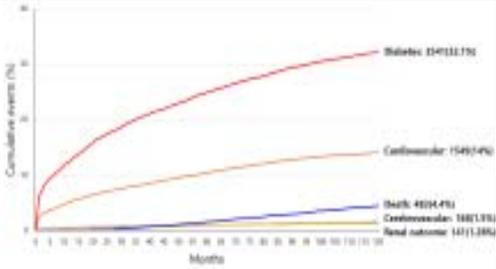
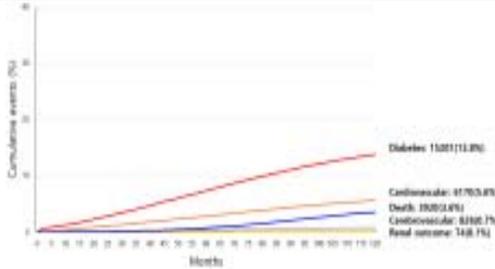
병원 등록 후 2년 추적 시점의 심뇌혈관질환 발생 빈도는 심근경색이 4.0%로 가장 높았다. 10년 추적 결과 고혈압 환자군에서 가장 빈번히 발생한 심뇌혈관질환은 심부전(6.3%)이었으며, 2위가 심근경색(4.8%)이었으며, 비고혈압 대조군에서 가장 빈번히 발생한 심뇌혈관질환은 말초혈관질환(3.5%)이었다.

표 17. 고혈압 환자군의 위험도에 따른 2년간 심뇌혈관질환

Events (%)	All	Low CV risk	Moderate CV risk	High CV risk
Death	2 (<0.1)	-	1 (<0.1)	1 (<0.1)
MI	444 (4.0)	48 (1.1)	103 (3.5)	293 (7.9)
HF	22 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)	16 (0.4)
Stroke/TIA*	62 (0.6)	20 (0.5)	16 (0.5)	26 (0.7)
CKD	33 (0.3)	2 (<0.1)	5 (0.2)	26 (0.7)
DM	274 (2.5)	-	-	274 (7.4)

*병원 등록 환자 데이터에서는 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중의 분류가 불가능하였다.

CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; HF, heart failure; TIA, transient ischemia attack; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus

연계 전 (2년 추적)	연계 후 (10년 추적)	
	고혈압 환자군 (10년 추적)	비고혈압 대조군 (10년 추적)
 <p>그림 12. 고혈압 환자군 심뇌혈관질환 발생률 (%)</p>	 <p>그림 13. 고혈압 환자군 심뇌혈관질환 발생 빈도 (1)</p>	 <p>그림 14. 비고혈압 대조군 심뇌혈관질환 발생 빈도 (2)</p>
	 <p>그림 15. 고혈압 환자군 심뇌혈관질환 발생률(%) (3)</p>	 <p>그림 16. 비고혈압 대조군 심뇌혈관질환 발생률(%) (4)</p>

4. 연구 주제별 결과 분석

4.1. 고혈압 치료중 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환 발생

가. 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 발생 위험성

1) 고혈압 환자군과 정상 환자군의 주요 기저 지표

비고혈압정상대조군 선정 시 연령 및 성별을 매칭하여 추출하였기 때문에 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군에서 나이와 성별의 차이는 없었다. 나이의 중앙값은 모두 59세(사분위 범위: 51세-67세)였으며, 남성 환자가 50.6%였다. 그 외 혈압수준, 과거력, 검사수치, 약제 복용 등 모든 특성이 두 군에서 유의하게 달랐으며, 아래 표 18과 같다.

표 18. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 주요 기저 지표

Variable	After matching		
	HTN (N=11,043)	Control (N=110,417)	p-value
Age at index date, (years)	59.00 [51.00;67.00]	59.00 [51.00;67.00]	0.989
Male, n(%)	5582 (50.55%)	55813 (50.55%)	1
BMI (kg/m ²)	25.21 [23.30;27.47]	23.40 [21.50;25.30]	<0.001
SBP (mmHg)	148.00 [138.00;160.00]	121.00 [112.00;132.00]	<0.001
DBP (mmHg)	88.00 [80.00;96.00]	78.00 [70.00;80.00]	<0.001
Previous HTN treatment, n(%)			<0.001
Never(No)	3463 (31.36%)	108888 (98.62%)	
Ever(Yes)	6578 (59.57%)	1529 (1.38%)	
HTN family history			<0.001
Yes	1812 (16.41%)	2603 (2.36%)	
No	5937 (53.76%)	45267 (38.55%)	
Smoking status, n(%)			<0.001
Current smoker	6466 (58.55%)	70758 (64.08%)	
Ex-smoker	617 (5.59%)	13354 (12.09%)	
None	840 (7.61%)	22241 (20.14%)	
Previous disease history, n(%)			
Heart failure	237 (2.15%)	126 (0.11%)	<0.001
Myocardial infarction	1041 (9.43%)	33 (0.03%)	<0.001
Peripheral artery disease	224 (2.03%)	661 (0.60%)	<0.001
Hemorrhagic stroke	32 (0.29%)	25 (0.02%)	<0.001
Ischemic stroke	510 (4.62%)	7 (0.01%)	<0.001

Variable	After matching		
	HTN (N=11,043)	Control (N=110,417)	p-value
ESRD	31 (0.28%)	4 (0.00%)	<0.001
CVD	1662 (15.05%)	739 (0.67%)	
DM	1295 (11.73%)	1210 (1.10%)	<0.001
Metabolic syndrome (including DM)	1987 (17.99%)	5983 (5.42%)	<0.001
Blood chemistry			
Creatinine (mg/dl)	0.95 [0.80:1.10]	0.90 [0.70:1.00]	<0.001
Estimated GFR	86.45 ± 36.99	77.29 ± 23.65	<0.001
Estimated GFR			<0.001
≥90	2131 (19.30%)	21480 (19.45%)	
60–89	5963 (54.00%)	35207 (31.89%)	
45–59	1196 (10.83%)	3450 (3.12%)	
30–44	221 (2.00%)	211 (0.19%)	
<29	88 (0.80%)	627 (0.57%)	
Blood cholesterol levels			
Total cholesterol (mg/dl)	190.00 [165.00:217.00]	198.00 [176.00:224.00]	<0.001
Triglyceride (mg/dl)	128.00 [92.00:182.00]	113.00 [80.00:162.00]	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl)	50.00 [42.00:59.00]	53.00 [45.00:63.00]	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	111.00 [88.00:135.00]	119.00 [98.00:142.00]	<0.001
Calculated LDL	109.20 [85.40:133.70]	119.00 [97.40:142.00]	<0.001
Albuminuria, n(%)			<0.001
–	3974 (35.99%)	106182 (96.16%)	
±	786 (7.11%)	1892 (1.71%)	
+	428 (3.88%)	1271 (1.15%)	
++	205 (1.86%)	396 (0.36%)	
+++	107 (0.97%)	64 (0.06%)	
++++	0 (0.0%)	16 (0.01%)	
Anihypertensive classes, n(%)			
Thiazide / thiazide-like diuretic	3017 (27.32%)	1168 (1.06%)	<0.001
Calcium channel blocker	6481 (58.69%)	1924 (1.74%)	<0.001
ACE inhibitor	817 (7.40%)	101 (0.09%)	<0.001
Angiotensin receptor blocker	6462 (58.52%)	1874 (1.70%)	<0.001
Beta-blocker	3031 (27.45%)	660 (0.60%)	<0.001
Aldosterone antagonist	196 (1.77%)	108 (0.10%)	<0.001
Alpha-blocker	119 (1.08%)	137 (0.12%)	<0.001
Average number of pills (n)	2.00 [1.00:2.00]	0.00 [0.00:0.00]	<0.001
Statins, n(%)	3808 (34.48%)	2742 (2.48%)	<0.001
Aspirin, n(%)	3775 (34.18%)	1098 (0.99%)	<0.001
Anti-Diabetic medication, n(%)	1253 (11.35%)	600 (0.54%)	<0.001

2) 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 심뇌혈관질환, 사망 발생률

2-1) 심뇌혈관질환 + 사망 발생률

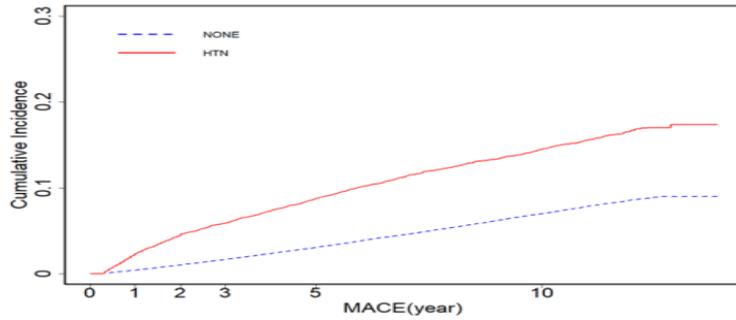


그림 17. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 심뇌혈관질환+사망 발생률

2-2) 심뇌혈관질환 발생률

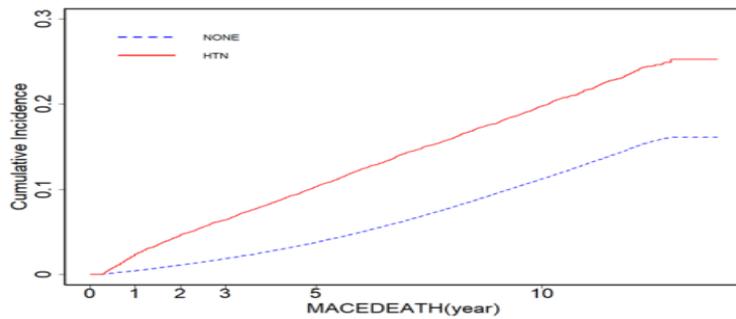


그림 18. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 심뇌혈관질환 발생률

2-3) 사망 발생률

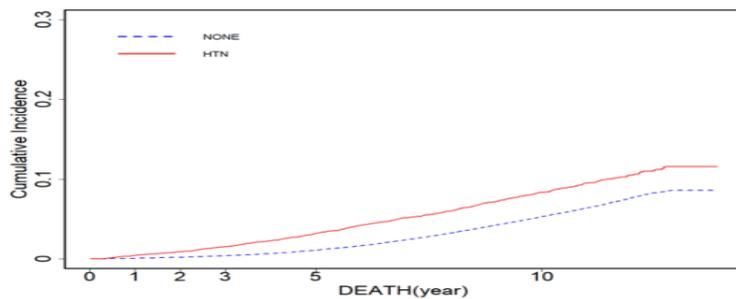


그림 19. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 사망 발생률

표 19. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 심뇌혈관질환, 사망 발생률

Group	Incidence			
	No of event	Person year	IR (95% CI)	p-value
심뇌혈관질환 또는 사망				<0.001
고혈압 환자군	2178	35968235.4	0.61 (0.58,0.63)	
비고혈압건강대조군	12444	383126567	0.32 (0.32,0.33)	
심뇌혈관질환				<0.001
고혈압 환자군	1591	36751576.4	0.55 (0.53,0.57)	
비고혈압건강대조군	7635	387560482	0.2 (0.2,0.2)	
사망				<0.001
고혈압 환자군	588	35968235.4	0.16 (0.15,0.17)	
비고혈압건강대조군	4826	383126567	0.13 (0.12,0.13)	

3) 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 개별 심뇌혈관질환 발생 비교

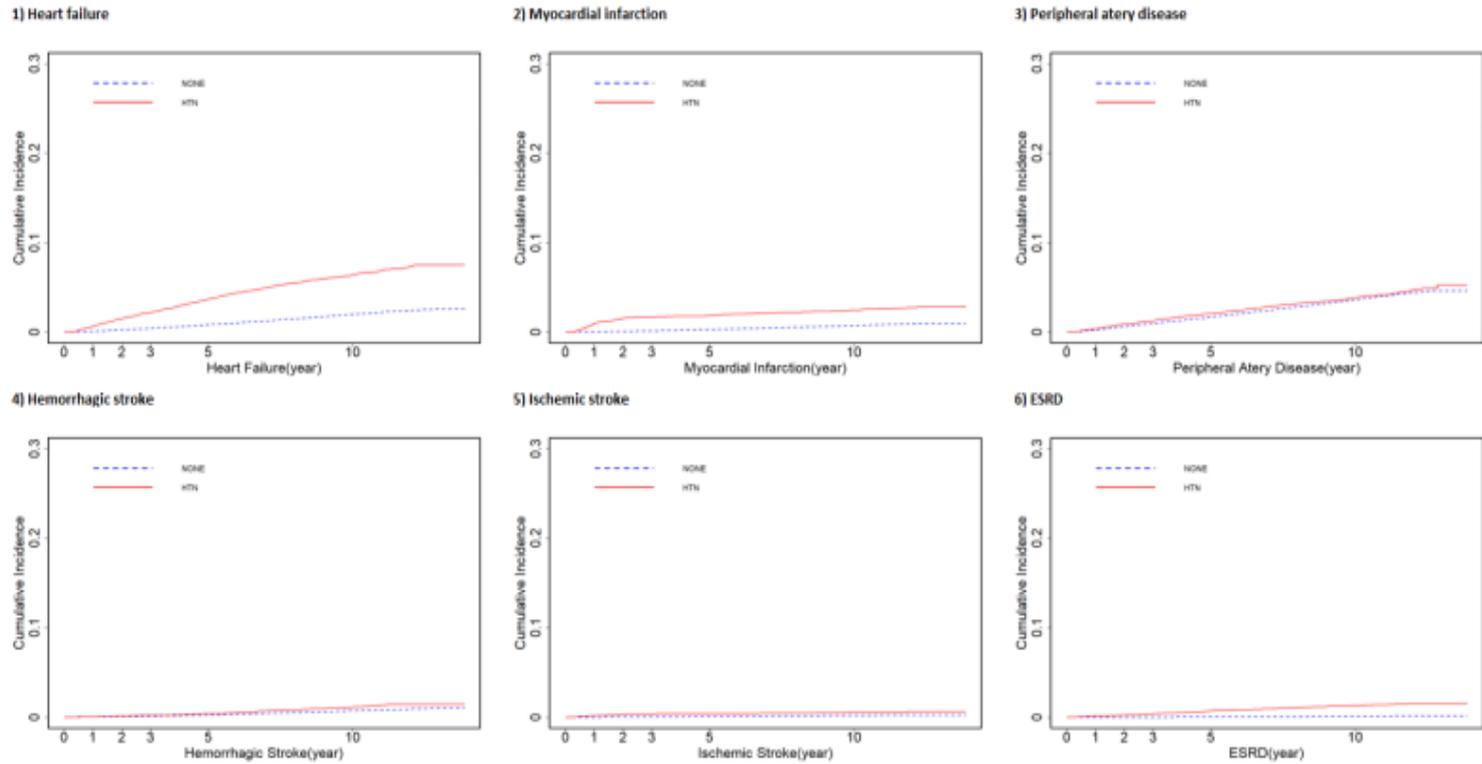


그림 20. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 개별 심뇌혈관질환 발생률

비고혈압정상대조군 대비 고혈압 환자군의 관찰 시점별 개별 심뇌혈관질환 발생의 상대 위험도를 확인하였다 (표 20). 모든 시점에서 비고혈압정상대조군에 비해 고혈압 환자군에서 심뇌혈관질환의 발생이 높았으며, 상대 위험도는 관찰 시점이 이를 경우 더 높은 경향이 있었다. 심부전, 심근경색, 허혈성 뇌졸중 등은 10년 관찰 시점에서도 고혈압 환자군의 위험도가 비고혈압정상대조군에 비해 3배 이상 높았으며, 말기 신부전의 경우 17배 더 높았다. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 개별 심뇌혈관질환 발생 빈도는 표 21과 같다.

표 20. 비고혈압정상대조군 대비 고혈압 환자군의 개별 심뇌혈관질환 발생 위험도

Group	Relative risk					
	Baseline	1 yr	2 yr	3 yr	5 yr	10 yr
HF	7.19	7.55	6.14	5.28	4.42	3.30
MI	28.33	27.69	19.88	12.18	7.27	3.69
PAD	1.86	1.46	1.42	1.27	1.20	1.03
HS	2.22	1.87	1.73	1.69	1.48	1.50
IS	23.33	19.00	17.27	9.75	5.45	3.19
ESRD	-	59.99	43.33	35.45	33.18	17.04

HF, heart failure; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease; HS, hemorrhagic stroke; IS, ischemic stroke; ESRD, end stage renal disorder

표 21. 고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군의 개별 심뇌혈관질환 발생 빈도

Group	No. of event					
	Baseline	1 yr	2 yr	3 yr	5 yr	10 yr
HF						
고혈압 환자군	23	74	161	237	391	621
비고혈압건강대조군	32	98	262	449	885	1883
MI						
고혈압 환자군	34	108	171	179	202	248
비고혈압건강대조군	12	39	86	147	278	672
PAD						
고혈압 환자군	16	39	95	134	219	362
비고혈압건강대조군	86	268	669	1051	1832	3524
HS						
고혈압 환자군	2	6	13	23	40	98
비고혈압건강대조군	9	32	75	136	270	655
IS						
고혈압 환자군	7	19	38	40	42	51
비고혈압건강대조군	3	10	22	41	77	160
ESRD						
고혈압 환자군	5	12	26	39	73	121
비고혈압건강대조군	0	2	6	11	22	71

HF, heart failure; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease; HS, hemorrhagic stroke; IS, ischemic stroke; ESRD, end stage renal disorder

나. 고혈압 치료 후 6개월 이후의 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환 발생

1) 고혈압 환자군의 혈압 수준에 따른 주요 기저 지표

고혈압 환자군의 수축기 혈압 수준별 기저 지표는 표 22, 이완기 혈압 수준별 기저 지표는 표 23과 같다.

표 22. 고혈압 환자군의 수축기 혈압 수준에 따른 주요 기저 지표

Variable	SBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<120 (N=1,230)	120-129 (N=3,628)	130-139 (N=3,825)	140-149 (N=1,734)	150-159 (N=457)	≥160 (N=169)		
Age at index date, (years)	59.00 [51.00:67.00]	58.00 [50.00:66.00]	59.00 [51.00:67.00]	60.00 [51.00:68.00]	62.00 [52.00:69.00]	66.00 [54.00:73.00]	58.66 ± 11.49	<0.001
Male, n(%)	574 (46.67%)	1845 (50.85%)	1952 (51.03%)	908 (52.36%)	232 (50.77%)	71 (42.01%)	5582 (50.55%)	0.01
BMI (kg/m ²)	24.64 [22.89:26.84]	25.10 [23.24:27.33]	25.33 [23.41:27.62]	25.55 [23.54:27.61]	25.61 [23.14:28.24]	24.45 [22.83:26.54]	25.49 ± 3.47	<0.001
SBP (mmHg)_history	140.00 [130.00:155.00]	143.00 [134.00:154.00]	150.00 [140.00:160.00]	150.00 [140.00:164.00]	160.00 [145.00:170.00]	167.00 [150.00:186.00]	149.39 ± 18.50	<0.001
DBP (mmHg)_history	86.00 [80.00:94.00]	87.00 [80.00:95.00]	88.00 [80.00:97.00]	90.00 [80.00:98.00]	90.00 [80.00:100.00]	90.00 [80.00:100.00]	88.52 ± 12.59	<0.001
Pulse rate (bpm)	74.00 [66.00:84.00]	74.00 [67.00:84.00]	76.00 [69.00:85.00]	75.50 [68.00:85.00]	75.00 [67.00:88.00]	82.50 [72.00:94.00]	77.14 ± 14.42	<0.001

Variable	SBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<120 (N=1,230)	120-129 (N=3,628)	130-139 (N=3,825)	140-149 (N=1,734)	150-159 (N=457)	≥160 (N=169)		
Previous HTN treatment, n(%)								<0.001
Never(No)	322 (28.32%)	1111 (33.53%)	1239 (35.85%)	606 (38.72%)	137 (33.25%)	48 (30.38%)	3463 (34.49%)	
Ever(Yes)	815 (71.68%)	2202 (66.47%)	2217 (64.15%)	959 (61.28%)	275 (66.75%)	110 (69.62%)	6578 (65.51%)	
HTN family history								0.18
Yes	183 (21.71%)	588 (23.20%)	665 (24.79%)	275 (22.21%)	79 (24.09%)	22 (17.74%)	1812 (23.38%)	
No	660 (78.29%)	1946 (76.80%)	2017 (75.21%)	963 (77.79%)	249 (75.91%)	102 (82.26%)	5937 (76.62%)	
Smoking status, n(%)								0.126
Current smoker	87 (10.12%)	258 (9.93%)	293 (10.72%)	155 (12.06%)	32 (9.79%)	15 (12.30%)	840 (10.60%)	
Ex-smoker	75 (8.72%)	196 (7.55%)	234 (8.57%)	79 (6.15%)	28 (8.56%)	5 (4.10%)	617 (7.79%)	
None	698 (81.16%)	2143 (82.52%)	2205 (80.71%)	1051 (81.79%)	267 (81.65%)	102 (83.61%)	6466 (81.61%)	
Previous disease history, n(%)								
Heart failure	44 (3.58%)	71 (1.96%)	71 (1.86%)	30 (1.73%)	14 (3.06%)	7 (4.14%)	237 (2.15%)	<0.001
Myocardial infarction	136 (11.06%)	332 (9.15%)	334 (8.73%)	177 (10.21%)	46 (10.07%)	16 (9.47%)	1041 (9.43%)	0.169
Peripheral artery disease	28 (2.28%)	75 (2.07%)	74 (1.93%)	36 (2.08%)	10 (2.19%)	1 (0.59%)	224 (2.03%)	0.813
Hemorrhagic stroke	6 (0.49%)	13 (0.36%)	10 (0.26%)	3 (0.17%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	32 (0.29%)	0.533

Variable	SBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<120 (N=1,230)	120-129 (N=3,628)	130-139 (N=3,825)	140-149 (N=1,734)	150-159 (N=457)	≥160 (N=169)		
Ischemic stroke	65 (5.28%)	172 (4.74%)	163 (4.26%)	75 (4.33%)	23 (5.03%)	12 (7.10%)	510 (4.62%)	0.375
ESRD	5 (0.41%)	12 (0.33%)	5 (0.13%)	7 (0.40%)	1 (0.22%)	1 (0.59%)	31 (0.28%)	0.163
DM	136 (11.06%)	402 (11.08%)	426 (11.14%)	221 (12.75%)	86 (18.82%)	24 (14.20%)	1295 (11.73%)	<0.001
Metabolic syndrome (including DM)	237 (19.27%)	686 (18.91%)	672 (17.57%)	279 (16.09%)	88 (19.26%)	25 (14.79%)	1987 (17.99%)	0.081
Cardiovascular risk, n(%)								0.071
High risk	574 (46.67%)	1844 (50.83%)	1912 (49.99%)	795 (45.58%)	188 (41.14%)	68 (40.24%)	5381 (48.73%)	
History of CVD	258 (20.98%)	609 (16.79%)	602 (15.74%)	303 (17.47%)	86 (18.82%)	36 (21.30%)	1894 (17.15%)	0.001
CKD	181 (14.72%)	448 (12.35%)	506 (13.23%)	291 (16.78%)	82 (17.94%)	42 (24.85%)	1550 (14.04%)	0.192
DM	136 (11.06%)	402 (11.08%)	426 (11.14%)	221 (12.75%)	86 (18.82%)	24 (14.20%)	1295 (11.73%)	<0.001
Moderate risk	186 (15.12%)	608 (16.76%)	644 (16.84%)	291 (16.78%)	70 (15.32%)	24 (14.20%)	1823 (16.51%)	
LVH	142 (16.01%)	486 (18.71%)	525 (19.44%)	297 (23.95%)	68 (20.48%)	33 (24.63%)	1551 (19.66%)	<0.001
Vascular stiffness	75 (6.10%)	178 (4.91%)	189 (4.94%)	99 (5.71%)	30 (6.56%)	11 (6.51%)	582 (5.27%)	0.288
Metabolic syndrome	237 (19.27%)	686 (18.91%)	672 (17.57%)	279 (16.09%)	88 (19.26%)	25 (14.79%)	1987 (17.99%)	0.081
Low risk	470 (38.21%)	1176 (32.42%)	1269 (33.18%)	648(37.37%)	199 (43.54%)	77 (43.54%)	3839 (34.76%)	

Abbreviation: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease; LVH, left ventricular hypertrophy.

* Blood pressure level after 6 months of treatment is defined as the average level of the measurement between 6 months and 2years after index date.

If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test.

If normality test is not significant, Kruskal-Wallis test will be performed instead of one-way ANOVA

표 23. 고혈압 환자군의 이완기 혈압 수준에 따른 주요 기저 지표

Variable	DBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<60 (N=101)	60-69 (N=1,005)	70-79 (N=4,937)	80-89 (N=4,178)	90-99 (N=734)	≥100 (N=88)		
Age at index date, (years)	72.00 [67.00:78.00]	68.00 [62.00:74.00]	61.00 [53.00:69.00]	55.00 [48.00:63.00]	50.00 [43.00:58.00]	45.50 [40.00:55.00]	58.66 ± 11.49	<0.001
Male, n(%)	36 (35.64%)	424 (42.19%)	2299 (46.57%)	2321 (55.55%)	444 (60.49%)	58 (65.91%)	5582 (50.55%)	0.01
BMI (kg/m ²)	23.87 [21.36:25.79]	24.64 [22.89:26.87]	25.03 [23.22:27.25]	25.46 [23.50:27.70]	25.96 [24.11:28.32]	26.40 [24.27:29.29]	25.49 ± 3.47	<0.001
SBP (mmHg)_history	150.00 [140.00:160.50]	145.00 [135.00:158.00]	145.00 [136.00:159.00]	150.00 [140.00:160.00]	152.00 [140.00:170.00]	156.00 [145.50:176.00]	149.39 ± 18.50	<0.001
DBP (mmHg)_history	74.00 [63.00:81.00]	80.00 [73.00:87.00]	84.00 [80.00:90.00]	90.00 [82.00:100.00]	98.00 [90.00:106.00]	100.00 [98.50:110.50]	88.52 ± 12.59	<0.001
Pulse rate (bpm)	70.00 [62.00:79.00]	74.00 [67.00:85.00]	75.00 [67.00:84.00]	75.00 [68.00:84.00]	79.00 [71.00:88.00]	86.50 [75.00:97.00]	77.14 ± 14.42	<0.001
Previous HTN treatment, n(%)								<0.001
Never(No)	22 (23.16%)	251 (26.28%)	1483 (32.65%)	1396 (37.49%)	277 (42.95%)	34 (42.50%)	3463 (34.49%)	
Ever(Yes)	73 (76.84%)	704 (73.72%)	3059 (67.35%)	2328 (62.51%)	368 (57.05%)	46 (57.50%)	6578 (65.51%)	
HTN family history								<0.001
Yes	79 (90.80%)	615 (83.79%)	2736 (79.30%)	2120 (73.08%)	345 (67.65%)	42 (62.69%)	1812 (23.38%)	
No	8 (9.20%)	119 (16.21%)	714 (20.70%)	781 (26.92%)	165 (32.35%)	25 (37.31%)	5937 (76.62%)	
Smoking status, n(%)								<0.001
Current smoker	9 (10.00%)	58 (7.58%)	305 (8.63%)	362 (12.26%)	88 (16.99%)	18 (29.03%)	840 (10.60%)	
Ex-smoker	11 (12.22%)	59 (7.71%)	259 (7.33%)	240 (8.13%)	41 (7.92%)	7 (11.29%)	617 (7.79%)	
None	70 (77.78%)	648 (84.71%)	2971 (84.05%)	2351 (79.61%)	389 (75.10%)	37 (59.68%)	6466 (81.61%)	

Variable	DBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<60 (N=101)	60-69 (N=1,005)	70-79 (N=4,937)	80-89 (N=4,178)	90-99 (N=734)	≥100 (N=88)		
Previous disease history, n(%)								
Heart failure	9 (8.91%)	48 (4.78%)	103 (2.09%)	64 (1.53%)	10 (1.36%)	3 (3.41%)	237 (2.15%)	<0.001
Myocardial infarction	17 (16.83%)	159 (15.82%)	483 (9.78%)	326 (7.80%)	51 (6.95%)	5 (5.68%)	1041 (9.43%)	<0.001
Peripheral artery disease	1 (0.99%)	37 (3.68%)	113 (2.29%)	63 (1.51%)	7 (0.95%)	3 (3.41%)	224 (2.03%)	<0.001
Hemorrhagic stroke	0 (0.0%)	4 (0.40%)	14 (0.28%)	13 (0.31%)	1 (0.14%)	0 (0.0%)	32 (0.29%)	0.882
Ischemic stroke	8 (7.92%)	96 (9.55%)	234 (4.74%)	139 (3.33%)	25 (3.41%)	8 (9.09%)	510 (4.62%)	<0.001
ESRD	1 (0.99%)	5 (0.50%)	15 (0.30%)	6 (0.14%)	4 (0.54%)	0 (0.0%)	31 (0.28%)	0.065
DM	18 (17.82%)	215 (21.39%)	602 (12.19%)	389 (9.31%)	59 (8.04%)	12 (13.64%)	1295 (11.73%)	<0.001
Metabolic syndrome (including DM)	31 (30.69%)	287 (28.56%)	950 (19.24%)	624 (14.94%)	81 (11.04%)	14 (15.91%)	1987 (17.99%)	<0.001
Cardiovascular risk, n(%)								<0.001
High risk	34 (33.66%)	321 (31.94%)	2335 (47.30%)	2260 (54.09%)	393 (53.54%)	38 (43.18%)	5381 (48.73%)	
History of CVD	31 (30.69%)	308 (30.65%)	885 (17.93%)	557 (13.33%)	96 (13.08%)	17 (19.32%)	1894 (17.15%)	<0.001
CKD	27 (26.73%)	255 (25.37%)	769 (15.58%)	425 (10.17%)	65 (8.86%)	9 (10.23%)	1550 (14.04%)	0.063
DM	18 (17.82%)	215 (21.39%)	602 (12.19%)	389 (9.31%)	59 (8.04%)	12 (13.64%)	1295 (11.73%)	<0.001
Moderate risk	11 (10.89%)	116 (11.54%)	780 (15.80%)	751 (17.98%)	147 (20.03%)	18 (20.45%)	1823 (16.51%)	
LVH	12 (15.58%)	139 (19.04%)	668 (19.03%)	604 (20.21%)	107 (20.42%)	21 (34.43%)	1551 (19.66%)	0.05
Vascular stiffness	6 (5.94%)	64 (6.37%)	236 (4.78%)	222 (5.31%)	47 (6.40%)	7 (7.95%)	582 (5.27%)	0.153
Metabolic syndrome	31 (30.69%)	287 (28.56%)	950 (19.24%)	624 (14.94%)	81 (11.04%)	14 (15.91%)	1987 (17.99%)	<0.001
Low risk	56 (55.45%)	568 (56.52%)	1822 (36.91%)	1167 (27.93%)	194 (26.43%)	32 (36.36%)	3839 (34.76%)	

Abbreviation: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease; LVH, left ventricular hypertrophy.

* Blood pressure level after 6 months of treatment is defined as the average level of the measurement between 6 months and 2years after index date.

If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test.

If normality test is not significant, Kruskal-Wallis test will be performed instead of one-way ANOVA

2) 고혈압 환자군의 혈압 수준에 따른 주요 검사 지표

고혈압 환자군의 수축기 혈압 수준에 따른 주요 검사 지표는 표 24, 이완기 혈압 수준에 따른 주요 검사 지표는 표 25와 같다.

표 24. 고혈압 환자군의 수축기 혈압 수준에 따른 주요 검사 지표

Variable	SBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<120 (N=1,230)	120-129 (N=3,628)	130-139 (N=3,825)	140-149 (N=1,734)	150-159 (N=457)	≥160 (N=169)		
Blood chemistry								
Uric acid (mg/dl)	5.30 [4.40:6.40]	5.40 [4.40:6.40]	5.40 [4.40:6.40]	5.50 [4.50:6.60]	5.50 [4.50:6.60]	5.30 [4.70:6.40]	5.54 ± 1.56	0.059
BUN (mg/dl)	15.00 [12.00:18.00]	15.00 [12.50:18.00]	15.00 [12.00:18.00]	15.00 [12.00:18.00]	15.10 [12.90:19.00]	17.00 [14.00:20.00]	15.79 ± 5.35	<0.001
Creatinine (mg/dl)	0.92 [0.80:1.10]	0.94 [0.80:1.10]	0.94 [0.80:1.10]	1.00 [0.80:1.10]	1.00 [0.80:1.10]	1.00 [0.82:1.10]	1.00 ± 0.43	0.072
Estimated GFR mean±sd)	76.52 ± 18.58	77.79 ± 18.85	77.77 ± 29.84	76.55 ± 21.26	75.94 ± 20.34	72.87 ± 23.32	77.29 ± 23.65	0.103
Estimated GFR								<0.001
>=90	222 (20.86%)	728 (22.97%)	724 (21.89%)	342 (22.74%)	87 (21.32%)	28 (19.18%)	2131 (22.20%)	
60-89	663 (62.31%)	2004 (63.22%)	2097 (63.41%)	884 (58.78%)	238 (58.33%)	77 (52.74%)	5963 (62.12%)	
45-59	143 (13.44%)	353 (11.14%)	387 (11.70%)	215 (14.30%)	69 (16.91%)	29 (19.86%)	1196 (12.46%)	
30-44	26 (2.44%)	60 (1.89%)	68 (2.06%)	46 (3.06%)	11 (2.70%)	10 (6.85%)	221 (2.30%)	
<29	10 (0.94%)	25 (0.79%)	31 (0.94%)	17 (1.13%)	3 (0.74%)	2 (1.37%)	88 (0.92%)	
Sodium (mEq)	141.00 [140.00:143.00]	141.00 [140.00:142.90]	141.00 [140.00:142.75]	141.00 [140.00:142.00]	141.00 [139.00:142.00]	141.00 [139.00:143.00]	140.99 ± 2.46	0.241

Variable	SBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<120 (N=1,230)	120-129 (N=3,628)	130-139 (N=3,825)	140-149 (N=1,734)	150-159 (N=457)	≥160 (N=169)		
Potassium (mEq)	4.23 [4.00;4.50]	4.30 [4.00;4.50]	4.20 [4.00;4.50]	4.20 [4.00;4.50]	4.30 [4.00;4.50]	4.30 [4.00;4.50]	4.27 ± 0.41	0.612
Chloride (mEq)	104.00 [102.00;106.00]	104.00 [102.00;106.00]	104.00 [102.00;106.00]	104.00 [102.00;106.00]	103.00 [102.00;105.00]	104.00 [102.00;105.00]	103.83 ± 3.16	0.008
Blood cholesterol levels								
Total cholesterol (mg/dl)	189.00 [162.00;217.00]	189.00 [163.00;216.00]	190.00 [166.00;217.00]	191.00 [165.00;218.00]	195.00 [166.00;220.50]	196.00 [165.00;221.00]	192.13±39.94	0.111
Triglyceride (mg/dl)	126.00 [90.00;180.00]	127.00 [92.00;178.00]	127.00 [92.00;183.00]	132.00 [95.00;185.50]	134.00 [93.50;195.00]	128.00 [87.50;171.00]	151.95±98.27	0.101
HDL cholesterol (mg/dl)	49.00 [42.00;59.00]	50.00 [42.00;59.00]	50.00 [43.00;59.00]	49.00 [42.00;59.00]	50.00 [43.00;60.00]	48.50 [41.00;58.00]	51.85 ± 13.51	0.219
LDL cholesterol (mg/dl)	111.00 [89.00;136.00]	110.00 [86.00;135.00]	112.00 [90.00;135.00]	111.00 [89.00;136.00]	111.00 [91.00;140.00]	112.00 [91.50;133.50]	113.18±34.76	0.667
Calculated LDL	108.60 [84.00;133.20]	108.20 [84.40;133.60]	109.60 [86.00;133.00]	110.80 [86.60;134.10]	109.65 [85.30;138.10]	115.00 [89.60;137.40]	111.04±36.48	0.468
Urinalysis								
Blood (> trace), n(%)	219 (17.80%)	618 (17.03%)	573 (14.98%)	259 (14.94%)	76 (16.63%)	33 (19.53%)	1778 (23.00%)	0.037
Albuminuria, n(%)								0.016
-	440 (72.73%)	1314 (73.53%)	1363 (72.12%)	629 (70.52%)	172 (72.27%)	56 (63.64%)	6207 (80.27%)	
±	86 (14.21%)	255 (14.27%)	282 (14.92%)	129 (14.46%)	23 (9.66%)	11 (12.50%)	786 (10.16%)	
+	50 (8.26%)	134 (7.50%)	142 (7.51%)	75 (8.41%)	17 (7.14%)	10 (11.36%)	428 (5.53%)	
++	17 (2.81%)	51 (2.85%)	74 (3.92%)	39 (4.37%)	17 (7.14%)	7 (7.95%)	205 (2.65%)	
+++	12 (1.98%)	33 (1.85%)	29 (1.53%)	20 (2.24%)	9 (3.78%)	4 (4.55%)	107 (1.38%)	

Variable	SBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<120 (N=1,230)	120-129 (N=3,628)	130-139 (N=3,825)	140-149 (N=1,734)	150-159 (N=457)	≥160 (N=169)		
Plasma renin activity	2.05 [0.75;5.19]	1.90 [0.70;4.27]	1.75 [0.80;3.40]	1.45 [0.50;3.40]	1.45 [0.92;2.75]	2.70 [1.04;6.75]	4.22 ± 8.81	0.259
Plasma aldosterone level	110.00 [23.10;178.00]	117.00 [45.90;176.00]	115.50 [52.95;170.50]	120.00 [41.00;174.00]	106.50 [50.60;195.00]	80.00 [20.10;132.00]	124.87 ± 100.37	0.782
Electrocardiogram								
Heart rate (BPM)	68.00 [61.00;77.00]	69.00 [62.00;77.00]	69.00 [62.00;78.00]	70.00 [62.00;79.00]	71.00 [63.00;80.00]	72.00 [63.00;85.00]	70.95 ± 13.50	<0.001
Atrial flutter /fibrillation, n(%)	47 (5.29%)	99 (3.81%)	82 (3.04%)	37 (2.98%)	5 (1.51%)	4 (2.99%)	274 (3.47%)	0.007
Ambulatory blood pressure monitoring								
24 hour mean SBP ± SD (mmHg)	134.30 [125.00;148.00]	135.40 [124.00;144.00]	135.05 [125.40;145.00]	134.40 [125.70;145.95]	138.40 [127.75;155.80]	135.20 [127.00;144.00]	136.08 ± 15.89	0.659
24 hour mean DBP ± SD (mmHg)	88.65 ± 12.30	88.73 ± 10.76	89.07 ± 10.80	87.83 ± 11.43	89.75 ± 14.75	83.93 ± 11.25	88.63 ± 11.35	0.623
Daytime mean SBP ± SD (mmHg)	133.00 [124.00;142.00]	134.00 [124.00;143.00]	133.00 [123.00;144.00]	131.00 [122.00;142.00]	135.00 [122.00;146.00]	134.00 [123.50;140.75]	133.87 ± 15.83	0.786
Daytime mean DBP ± SD (mmHg)	88.00 [78.10;96.00]	88.75 [80.00;97.00]	87.00 [79.00;95.80]	84.30 [75.60;92.70]	84.00 [76.00;92.00]	77.50 [73.50;83.50]	86.80 ± 12.39	<0.001
Night time mean SBP ± SD (mmHg)	123.00 [112.00;132.00]	122.35 [112.00;133.55]	121.00 [111.00;130.25]	120.00 [111.00;131.00]	123.50 [113.00;138.50]	122.45 [107.50;134.50]	122.61 ± 16.24	0.22
Night time mean DBP ± SD (mmHg)	78.70 [72.10;89.70]	80.00 [72.10;88.00]	77.00 [70.00;85.05]	76.00 [68.00;84.00]	76.00 [68.00;84.50]	69.30 [65.00;82.50]	78.24 ± 11.76	<0.001

Variable	SBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<120 (N=1,230)	120-129 (N=3,628)	130-139 (N=3,825)	140-149 (N=1,734)	150-159 (N=457)	≥160 (N=169)		
Blood pressure type, n(%)								0.03
Dipper	25 (28.41%)	59 (18.61%)	99 (25.71%)	53 (25.00%)	10 (15.87%)	11 (31.43%)	257 (23.36%)	
Nondipper	59 (67.05%)	256 (80.76%)	277 (71.95%)	151 (71.23%)	50 (79.37%)	23 (65.71%)	816 (74.18%)	
Reverse dipper	4 (4.55%)	2 (0.63%)	9 (2.34%)	8 (3.77%)	3 (4.76%)	1 (2.86%)	27 (2.45%)	
Echocardiography								
Left ventricular end-diastolic dimension (mm)	48.00 [45.15:52.00]	48.40 [45.00:52.00]	48.00 [45.00:52.00]	49.00 [45.85:52.70]	49.00 [46.00:52.13]	49.00 [45.55:52.00]	50.39 ± 11.62	0.032
Left ventricular end-systolic dimension (mm)	29.20 [27.00:33.00]	29.00 [26.30:32.00]	29.00 [26.00:32.00]	29.00 [26.00:33.00]	29.10 [26.89:32.95]	29.00 [26.45:32.00]	29.77 ± 6.40	0.037
Ejection fraction	62.00 [57.00:66.57]	62.89 [58.00:67.00]	63.00 [58.00:67.00]	63.00 [58.07:68.00]	64.00 [57.22:68.78]	64.00 [58.50:70.00]	62.48 ± 7.66	0.002
Left ventricular mass index	99.62 [86.20:113.79]	100.75 [87.00:114.82]	99.66 [86.52:115.37]	96.14 [82.81:110.24]	99.01 [90.22:119.53]	114.38 [103.93:138.00]	102.77 ± 27.87	0.026
Left atrial diameter (mm)	38.00 [34.00:42.00]	38.00 [34.00:42.00]	38.00 [33.50:42.00]	38.00 [33.00:42.10]	38.00 [34.00:43.00]	37.65 [32.85:43.60]	36.74 ± 9.64	0.989

Abbreviation: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension.

* Blood pressure level after 6 months of treatment is defined as the average level of the measurement between 6 months and 2 years after index date.

If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, Fisher's exact test will be performed instead of chi-square test.

If normality test is not significant, Kruskal-Wallis test will be performed instead of one-way ANOVA.

표 25. 고혈압 환자군의 이완기 혈압 수준에 따른 주요 검사 지표

Variable	DBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<60 (N=101)	60-69 (N=1,005)	70-79 (N=4,937)	80-89 (N=4,178)	90-99 (N=734)	≥100 (N=88)		
Blood chemistry								
Uric acid (mg/dl)	5.50 [4.25;6.80]	5.20 [4.30;6.30]	5.30 [4.40;6.30]	5.50 [4.50;6.50]	5.70 [4.60;6.70]	5.70 [4.80;6.90]	5.54 ± 1.56	<0.001
BUN (mg/dl)	16.10 [14.00;22.00]	16.00 [13.00;20.00]	15.00 [13.00;18.00]	15.00 [12.00;17.80]	14.00 [12.00;17.00]	14.00 [11.70;18.00]	15.79 ± 5.35	<0.001
Creatinine (mg/dl)	0.96 [0.80;1.20]	0.95 [0.80;1.10]	0.94 [0.80;1.10]	0.96 [0.80;1.10]	0.98 [0.80;1.10]	1.00 [0.88;1.14]	1.00 ± 0.43	0.279
Estimated GFR (mean±sd)	68.88 ± 21.10	72.40 ± 20.86	75.99 ± 18.85	79.30 ± 28.93	82.04 ± 21.45	79.89 ± 22.70	77.29 ± 23.65	<0.001
Estimated GFR								<0.001
>=90	14 (17.72%)	145 (16.82%)	864 (20.00%)	895 (24.71%)	190 (29.64%)	23 (30.67%)	2131 (22.20%)	
60-89	39 (49.37%)	491 (56.96%)	2717 (62.89%)	2291 (63.25%)	383 (59.75%)	42 (56.00%)	5963 (62.12%)	
45-59	20 (25.32%)	171 (19.84%)	594 (13.75%)	352 (9.72%)	54 (8.42%)	5 (6.67%)	1196 (12.46%)	
30-44	3 (3.80%)	40 (4.64%)	101 (2.34%)	64 (1.77%)	10 (1.56%)	3 (4.00%)	221 (2.30%)	
<29	3 (3.80%)	15 (1.74%)	44 (1.02%)	20 (0.55%)	4 (0.62%)	2 (2.67%)	88 (0.92%)	
Sodium (mEq)	141.00 [139.00;142.00]	141.00 [139.00;142.00]	141.00 [140.00;143.00]	141.00 [140.00;142.00]	141.00 [139.00;142.00]	141.00 [139.00;142.00]	140.99 ± 2.46	<0.001
Potassium (mEq)	4.40 [4.10;4.70]	4.30 [4.10;4.60]	4.30 [4.00;4.50]	4.20 [4.00;4.50]	4.20 [4.00;4.50]	4.20 [3.90;4.50]	4.27 ± 0.41	<0.001
Chloride (mEq)	104.00 [102.00;106.00]	104.00 [102.00;106.00]	104.00 [102.00;106.00]	104.00 [102.00;105.00]	104.00 [102.00;105.00]	103.00 [102.00;105.00]		
Blood cholesterol levels								

Variable	DBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<60 (N=101)	60-69 (N=1,005)	70-79 (N=4,937)	80-89 (N=4,178)	90-99 (N=734)	≥100 (N=88)		
Total cholesterol (mg/dl)	111.00	121.00	127.00	128.00	143.00	137.50	151.95 ± 98.27	<0.001
Triglyceride (mg/dl)	[90.00;155.00]	[87.00;171.00]	[91.00;179.00]	[93.00;184.00]	[100.00;202.00]	[96.00;194.00]		
HDL cholesterol (mg/dl)	50.00	49.00	50.00	50.00	48.00	48.00	51.85 ± 13.51	0.02
LDL cholesterol (mg/dl)	[43.00;58.00]	[41.00;59.00]	[43.00;59.00]	[42.00;59.00]	[41.00;58.00]	[43.00;56.00]		
LDL cholesterol (mg/dl)	105.00	104.00	111.00	112.00	115.00	108.00	113.18 ± 34.76	<0.001
Calculated LDL (Totalchol-HDL-TG/5)	[81.50;127.50]	[81.00;131.00]	[87.00;134.00]	[91.00;137.00]	[95.00;139.00]	[90.00;133.00]		
Calculated LDL (Totalchol-HDL-TG/5)	101.40	104.00	109.40	110.00	109.40	103.60	111.04 ± 36.48	0.001
Urinalysis Blood (>Trace), n(%)	17 (16.83%)	193 (19.20%)	842 (17.05%)	622 (14.89%)	88 (11.99%)	16 (18.18%)	1778 (23.00%)	<0.001
Albuminuria, n(%)								0.011
-	35 (77.78%)	309 (71.03%)	1783 (72.42%)	1563 (73.21%)	254 (67.20%)	30 (66.67%)	6207 (80.27%)	
±	4 (8.89%)	57 (13.10%)	351 (14.26%)	295 (13.82%)	74 (19.58%)	5 (11.11%)	786 (10.16%)	
+	3 (6.67%)	36 (8.28%)	179 (7.27%)	172 (8.06%)	35 (9.26%)	3 (6.67%)	428 (5.53%)	
++	1 (2.22%)	26 (5.98%)	91 (3.70%)	74 (3.47%)	9 (2.38%)	4 (8.89%)	205 (2.65%)	
+++	2 (4.44%)	7 (1.61%)	58 (2.36%)	31 (1.45%)	6 (1.59%)	3 (6.67%)	107 (1.38%)	
Plasma renin activity	0.90 [0.50;1.30]	2.30 [0.50;4.30]	1.75 [0.70;4.10]	1.81 [0.75;3.70]	1.70 [0.80;4.36]	1.70 [0.94;7.50]	4.22 ± 8.81	0.835

Variable	DBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<60 (N=101)	60-69 (N=1,005)	70-79 (N=4,937)	80-89 (N=4,178)	90-99 (N=734)	≥100 (N=88)		
Plasma aldosterone level	72.00 [50.90;87.00]	43.00 [15.10;112.00]	110.50 [56.00;164.00]	128.00 [57.70;183.00]	114.00 [25.90;175.00]	97.50 [37.40;151.00]	124.87 ± 100.37	<0.001
Electrocardiogram Heart rate (BPM)	66.00 [59.00;80.00]	68.00 [60.00;78.00]	69.00 [62.00;77.00]	69.00 [62.00;78.00]	73.00 [65.00;81.00]	72.00 [64.00;83.00]	70.95 ± 13.50	<0.001
Atrial flutter/fibrillation, n(%)	4 (5.19%)	39 (5.33%)	134 (3.82%)	84 (2.81%)	12 (2.29%)	1 (1.64%)	274 (3.47%)	0.007
Ambulatory blood pressure monitoring								
24 hour mean SBP ± SD (mmHg)	129.50 [113.00;146.00]	134.50 [127.90;150.10]	134.85 [122.90;144.00]	135.75 [126.90;145.00]	135.40 [125.00;146.45]	135.20 [134.00;143.80]	136.08 ± 15.89	0.635
24 hour mean DBP ± SD (mmHg)	76.80 ± 11.03	82.34 ± 12.46	86.48 ± 10.65	90.26 ± 10.80	92.23 ± 12.49	97.78 ± 10.49	88.63 ± 11.35	<0.001
Daytime mean SBP ± SD (mmHg)	126.00 [117.50;130.00]	131.00 [121.00;141.00]	132.00 [122.00;143.00]	134.00 [123.00;143.00]	135.75 [125.00;147.00]	143.90 [139.00;154.00]	133.87 ± 15.83	0.006
Day time mean DBP±SD (mmHg)	66.00 [65.50;68.00]	76.00 [69.00;83.00]	85.00 [76.00;92.00]	88.00 [80.80;96.00]	90.50 [83.00;101.00]	100.60 [96.80;105.00]	86.80 ± 12.39	<0.001
Night time mean SBP ± SD (mmHg)	121.00 [109.50;128.50]	123.00 [113.00;131.00]	121.00 [111.00;132.00]	122.00 [111.90;132.00]	122.25 [112.00;132.00]	134.00 [125.40;143.50]	122.61 ± 16.24	0.189

Variable	DBP level (mmHg) after 6 months of treatment*						total	p-value
	<60 (N=101)	60-69 (N=1,005)	70-79 (N=4,937)	80-89 (N=4,178)	90-99 (N=734)	≥100 (N=88)		
Night time mean DBP ± SD (mmHg)	64.00 [60.50;65.50]	71.00 [65.00;78.10]	76.00 [69.00;84.00]	79.00 [72.00;87.00]	80.00 [71.00;89.20]	88.00 [85.40;98.00]	78.24 ± 11.76	<0.001
Blood pressure type, n(%)								0.021
Dipper	1 (11.11%)	8 (13.33%)	102 (23.29%)	108 (22.27%)	36 (36.36%)	2 (22.22%)	257 (23.36%)	
Nondipper	8 (88.89%)	48 (80.00%)	322 (73.52%)	369 (76.08%)	62 (62.63%)	7 (77.78%)	816 (74.18%)	
Reverse dipper	0 (0.0%)	4 (6.67%)	14 (3.20%)	8 (1.65%)	1 (1.01%)	0 (0.0%)	27 (2.45%)	
Echocardiography								
Left ventricular end-diastolic dimension (mm)	47.75 [44.50;54.00]	48.00 [44.90;53.00]	48.00 [45.00;52.00]	49.00 [45.30;52.00]	49.80 [47.00;52.20]	50.00 [47.00;55.00]	50.39 ± 11.62	<0.001
Left ventricular end-systolic dimension (mm)	28.00 [24.20;31.00]	29.00 [25.50;32.65]	29.00 [26.00;32.00]	29.30 [26.80;32.20]	30.00 [27.00;33.50]	30.00 [27.85;34.95]	29.77 ± 6.40	<0.001
Ejection fraction	62.01 [56.00;67.64]	62.00 [57.00;67.00]	63.00 [58.25;67.00]	63.00 [58.42;67.00]	62.00 [57.00;67.90]	60.10 [54.72;66.10]	62.48 ± 7.66	0.011
Left ventricular mass index	91.59 [80.78;110.73]	102.95 [85.65;114.39]	100.17 [86.61;117.37]	99.01 [86.85;113.15]	99.00 [87.97;107.45]	87.25 [82.88;123.62]	102.77 ± 27.87	0.893
Left atrial diameter (mm)	36.00 [23.50;41.00]	39.00 [34.00;43.00]	38.00 [34.00;42.00]	38.00 [33.00;42.00]	38.00 [34.00;42.00]	39.00 [35.85;45.50]	36.74 ± 9.64	<0.001

Abbreviation: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension.

* Blood pressure level after 6 months of treatment is defined as the average level of the measurement between 6 months and 2years after index date.

If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test.

If normality test is not significant, Kruskal-Wallis test will be performed instead of one-way ANOVA

3) 고혈압 환자군의 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환 + 사망 발생빈도

고혈압 환자군의 수축기 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환 또는 사망 발생률 추이는 그림 21, 그림 22 및 그림 23과 같다.

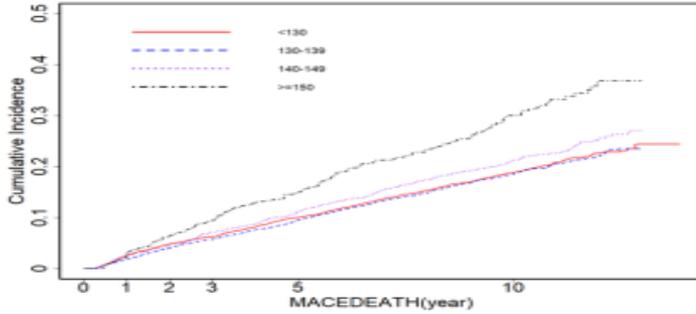


그림 21. 수축기 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환 + 사망 발생률

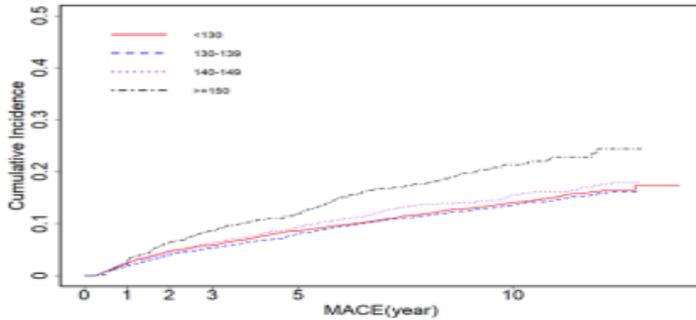


그림 22. 수축기 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환 발생률

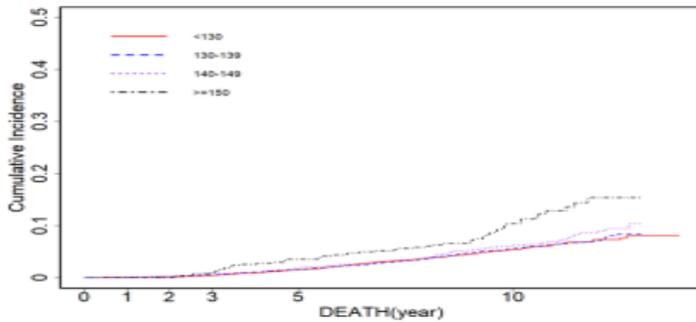


그림 23. 수축기 혈압 수준에 따른 사망 발생률

고혈압 환자군의 수축기 혈압수준에 따른 관찰 시점별 심뇌혈관질환 또는 사망에 대한 생존율은 표 26과 같다. 심뇌혈관질환, 사망 사건에 대한 10년 생존율은 모두 수축기 혈압 수준이 150mmHg 이상인 환자군에서 가장 낮았으며 각각 78.7%, 89.7%였다. 해당 환자군에서 심뇌혈관질환 또는 사망에 대한 10년 생존율은 70.0%였다. 그림 24는 수축기 혈압 수준에 따른 개별 심뇌혈관질환에 대한 발생률 추이이다.

표 26. 고혈압 환자군의 수축기 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환 발생 및 사망에 대한 생존율 (%)

Group	No. at risk (Survival rate)					
	Baseline	1 yr	2 yr	3 yr	5 yr	10 yr
심뇌혈관질환 or Death						
<130	4858 (100%)	4736 (97.49%)	4624 (95.18%)	4555 (93.76%)	4370 (89.98%)	1919 (81.18%)
130-139	3825 (100%)	3753 (98.12%)	3667 (95.87%)	3605 (94.25%)	3459 (90.46%)	1622 (81.5%)
140-149	1734 (100%)	1686 (97.23%)	1653 (95.33%)	1610 (92.85%)	1539 (88.75%)	779 (78.74%)
>=150	626 (100%)	607 (96.96%)	585 (93.45%)	567 (90.58%)	533 (85.14%)	239 (69.99%)
심뇌혈관질환						
<130	4858 (100%)	4739 (97.55%)	4629 (95.29%)	4573 (94.13%)	4438 (91.38%)	2020 (85.99%)
130-139	3825 (100%)	3753 (98.12%)	3670 (95.95%)	3623 (94.72%)	3514 (91.89%)	1715 (86.54%)
140-149	1734 (100%)	1687 (97.29%)	1656 (95.5%)	1624 (93.66%)	1571 (90.6%)	832 (84.57%)
>=150	626 (100%)	607 (96.96%)	585 (93.45%)	572 (91.37%)	552 (88.18%)	269 (78.65%)
Death						
<130	4858 (100%)	4736 (99.94%)	4624 (99.9%)	4555 (99.61%)	4370 (98.5%)	1919 (94.64%)
130-139	3825 (100%)	3753 (100%)	3667 (99.92%)	3605 (99.51%)	3459 (98.47%)	1622 (94.38%)
140-149	1734 (100%)	1686 (99.94%)	1653 (99.82%)	1610 (99.15%)	1539 (98.02%)	779 (93.4%)
>=150	626 (100%)	607 (100%)	585 (100%)	567 (99.14%)	533 (96.65%)	239 (89.69%)

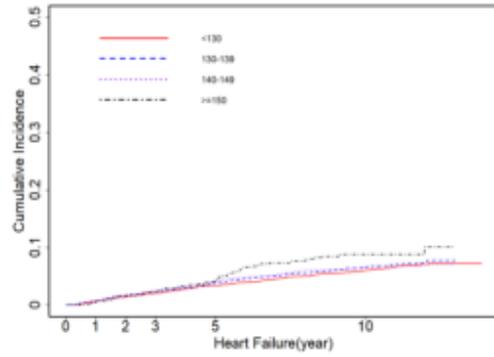
Abbreviation: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension.

* Blood pressure level after 6 months of treatment is defined as the average level of the measurement between 6 months and 2years after index date.

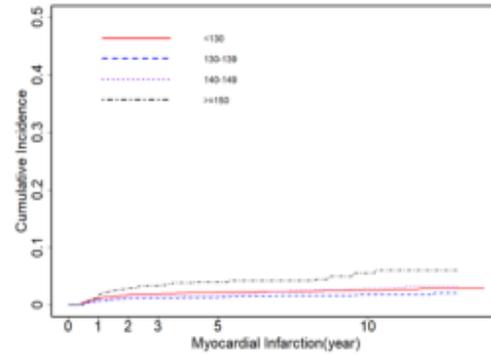
If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test.

If normality test is not significant, Kruskal-Wallis test will be performed instead of one-way ANOVA

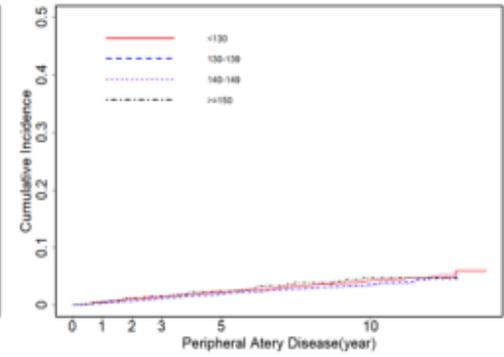
1) Heart failure



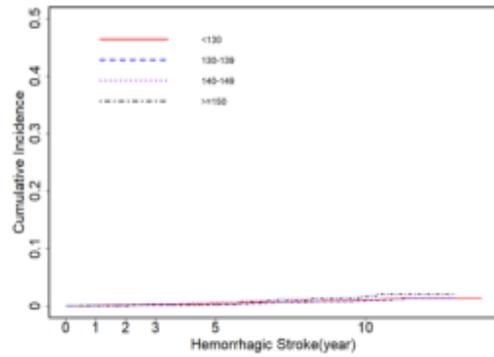
2) Myocardial infarction



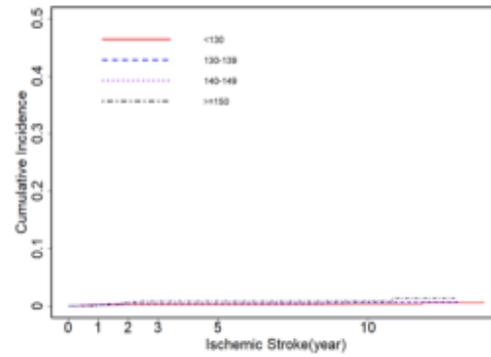
3) Peripheral artery disease



4) Hemorrhagic stroke



5) Ischemic stroke



6) ESRD

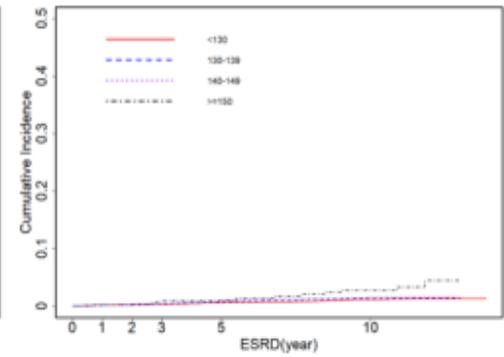


그림 24. 수축기 혈압 수준에 따른 개별 심뇌혈관질환 발생률

고혈압 환자군의 이완기 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환 또는 사망 발생률 추이는 아래 그림 25, 그림 26 및 그림 27과 같다.

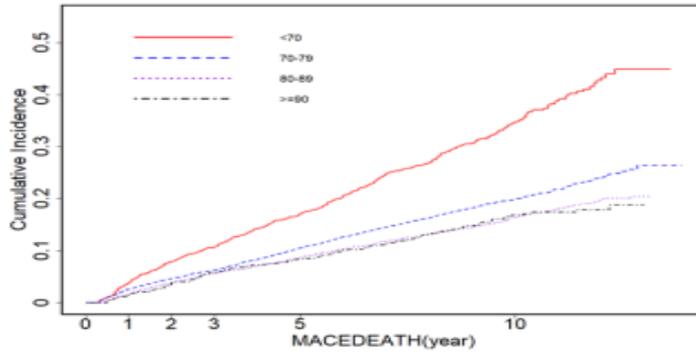


그림 25. 이완기 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환+사망 발생률

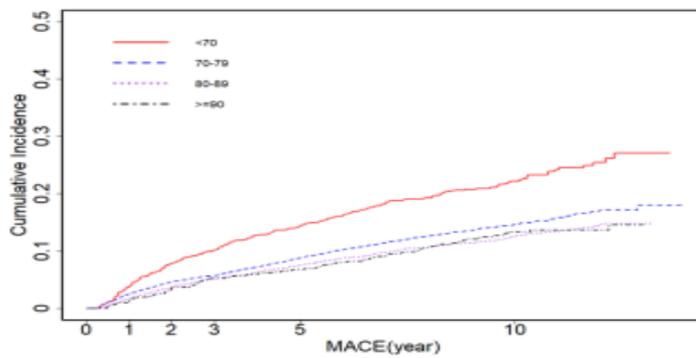


그림 26. 이완기 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환 발생률

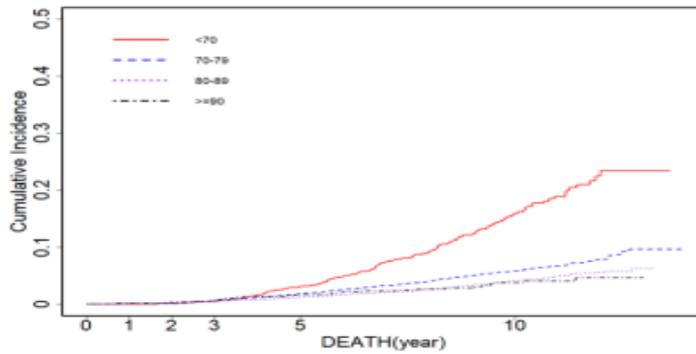


그림 27. 이완기 혈압 수준에 따른 사망 발생률

고혈압 환자군의 이완기 혈압수준에 따른 관찰 시점별 심뇌혈관질환 또는 사망에 대한 생존율은 표 27과 같다. 심뇌혈관질환, 사망 사건에 대한 10년 생존율은 모두 이완기 혈압 수준이 70mmHg 미만인 환자군에서 가장 낮았으며 각각 77.8%, 84.7%였다. 해당 환자군에서 심뇌혈관질환 또는 사망에 대한 10년 생존율은 65.3%였다. 그림 28은 이완기 혈압 수준에 따른 개별 심뇌혈관질환 발생률 추이이다.

표 27. 고혈압 환자군의 이완기 혈압 수준에 따른 심뇌혈관질환 발생 및 사망에 대한 생존율 (%)

Group	No. at risk (Survival rate)					
	Baseline	1 yr	2 yr	3 yr	5 yr	10 yr
심뇌혈관질환 or Death						
<70	1106 (100%)	1064 (96.2%)	1018 (92.04%)	987 (89.24%)	914 (82.82%)	325 (65.29%)
70-79	4937 (100%)	4805 (97.33%)	4704 (95.28%)	4631 (93.8%)	4420 (89.53%)	2120 (80.13%)
80-89	4178 (100%)	4104 (98.23%)	4016 (96.12%)	3945 (94.42%)	3814 (91.29%)	1784 (83.64%)
>=90	822 (100%)	809 (98.42%)	791 (96.23%)	774 (94.16%)	753 (91.61%)	330 (83.18%)
심뇌혈관질환						
<70	1106 (100%)	1064 (96.2%)	1019 (92.13%)	993 (89.78%)	944 (85.53%)	377 (77.81%)
70-79	4937 (100%)	4807 (97.37%)	4707 (95.34%)	4656 (94.31%)	4502 (91.19%)	2259 (85.42%)
80-89	4178 (100%)	4105 (98.25%)	4021 (96.24%)	3964 (94.88%)	3863 (92.46%)	1853 (87.46%)
>=90	822 (100%)	810 (98.54%)	793 (96.47%)	779 (94.77%)	766 (93.19%)	347 (86.65%)
Death						
<70	1106 (100%)	1064 (100%)	1018 (99.9%)	987 (99.41%)	914 (96.92%)	325 (84.69%)
70-79	4937 (100%)	4805 (99.96%)	4704 (99.94%)	4631 (99.47%)	4420 (98.22%)	2120 (94.07%)
80-89	4178 (100%)	4104 (99.98%)	4016 (99.88%)	3945 (99.53%)	3814 (98.76%)	1784 (95.78%)
>=90	822 (100%)	809 (99.88%)	791 (99.75%)	774 (99.37%)	753 (98.34%)	330 (96.22%)

Abbreviation: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension.

* Blood pressure level after 6 months of treatment is defined as the average level of the measurement between 6 months and 2 years after index date.

If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test.

If normality test is not significant, Kruskal-Wallis test will be performed instead of one-way ANOVA

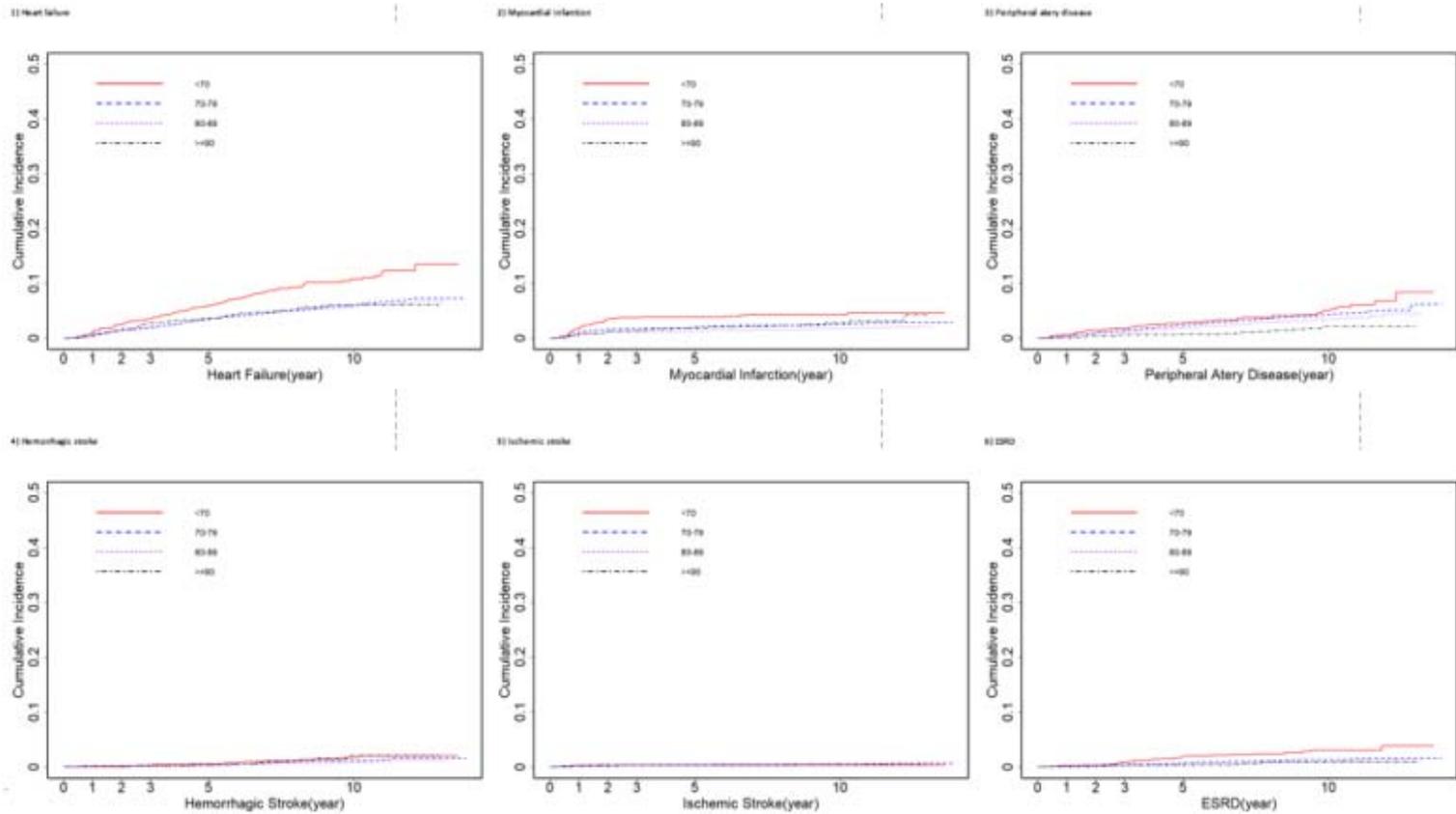


그림 28. 이완기 혈압 수준에 따른 개별 심뇌혈관질환 발생률

심뇌혈관질환 또는 사망 발생과 관련있는 요인으로는 수축기 및 이완기 혈압 조합, 높은 연령, 심혈관질환 과거력, 낮은 신여과율(30~44, 30 미만), 낮은 혈중 나트륨, 심방 조동 및 세동, 혈중 단백뇨 검출(+++) 등이었다. 수축기 및 이완기 혈압 조합이 <130/<70mmHg인 경우 130~139/80~89mmHg에 비해 33% 높은 위험을 보였으며, 130~139/70~79mmHg인 경우 130~139/80~89mmHg에 비해 24% 낮은 위험을 보였다 (표 28).

표 28. 다변량분석: 심뇌혈관질환+사망 발생과 관련 있는 요인

Variable	Multivariable	
	Adjusted HR (95% CI)	p-value
심뇌혈관질환 OR DEATH		
SBP / DBP combination		
130-139/80-89	1 (Reference)	
<130/<70	1.3325 (1.0295 to 1.7247)	0.029
<130/70-79	0.9151 (0.74 to 1.1318)	0.413
<130/80-89	0.9702 (0.7407 to 1.2708)	0.826
<130/>=90	0 (0 to Inf)	0.983
130-139/<70	1.1854 (0.8098 to 1.7352)	0.382
130-139/70-79	0.7647 (0.5994 to 0.9755)	0.031
130-139/>=90	0.5086 (0.2242 to 1.1537)	0.106
140-149/<70	1.3448 (0.8282 to 2.1834)	0.231
140-149/70-79	0.9264 (0.6777 to 1.2664)	0.632
140-149/80-89	1.0221 (0.7728 to 1.3518)	0.878
140-149/>=90	1.3229 (0.8337 to 2.099)	0.235
>=150/<70	1.7389 (0.8039 to 3.7614)	0.16
>=150/70-79	1.1292 (0.6931 to 1.8397)	0.626
>=150/80-89	1.2566 (0.8554 to 1.8458)	0.244
>=150/>=90	1.4698 (0.9716 to 2.2235)	0.068
Age at index date	1.0497 (1.0426 to 1.0569)	<0.001
Previous CVD history	1.181 (1.0195 to 1.3681)	0.027
Blood chemistry		
Estimated GFR		
>=90	1 (Reference)	
60-89	0.9393 (0.7777 to 1.1344)	0.515
45-59	1.1196 (0.8917 to 1.4059)	0.331
30-44	1.945 (1.4105 to 2.6821)	<0.001
<30	2.8389 (1.8579 to 4.3379)	<0.001

Variable	Multivariable	
	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Sodium (mEq)	0.9569 (0.9375 to 0.9767)	<0.001
Blood cholesterol levels		
HDL cholesterol (5mg/dl)	0.9772 (0.9545 to 1.0005)	0.055
Calculated LDL	0.9847 (0.9678 to 1.0019)	0.081
Urinalysis		
Blood (more than trace), n(%)	1.1452 (0.992 to 1.3221)	0.064
Albuminuria, n(%)		
-	1 (Reference)	
±	0.9664 (0.7825 to 1.1935)	0.751
+	1.109 (0.8575 to 1.4343)	0.43
++	1.2914 (0.9297 to 1.7938)	0.127
+++	2.9158 (1.9938 to 4.2642)	<0.001
Electrocardiogram		
Atrial flutter/fibrillation, n(%)	1.6368 (1.2466 to 2.1491)	<0.001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

연령, 성별, 심혈관 위험도를 보정한 후 수축기 및 이완기 혈압 조합에 따른 심뇌혈관 질환 또는 사망의 위험성은 표 29와 같다. 수축기 혈압이 높을수록, 이완기 혈압이 낮을수록 위험이 높은 경향이 있다. 그림 29는 연령, 위험군, 성별에 따라 층화한 수축기 및 이완기 혈압 조합별 심뇌혈관질환 또는 사망 발생의 위험성을 도식화한 것이다.

표 29. 수축기 및 이완기 혈압 조합에 따른 심뇌혈관질환 + 사망 위험성

Variable	Multivariable	
	Adjusted HR (95% CI)	p-value
심뇌혈관질환 OR DEATH		
SBP / DBP combination		
130-139/80-89	1 (Reference)	
<130/<70	1.6026 (1.0902 to 1.5564)	0.004
<130/70-79	0.9887 (0.8531 to 1.1458)	0.88
<130/80-89	0.927 (0.7641 to 1.1247)	0.442
<130/>=90	0 (0 to 2.9263)	0.968
130-139/<70	1.3184 (1.0172 to 1.7089)	0.037
130-139/70-79	0.9619 (0.8178 to 1.1314)	0.639
130-139/>=90	0.8209 (0.536 to 1.257)	0.364
140-149/<70	1.4972 (1.0312 to 2.1738)	0.034
140-149/70-79	1.0948 (0.8854 to 1.3537)	0.403
140-149/80-89	1.006 (0.8297 to 1.2197)	0.952
140-149/>=90	1.1688 (0.8522 to 1.6031)	0.333
>=150/<70	2.3978 (1.4993 to 3.8348)	<0.001
>=150/70-79	1.1108 (0.7821 to 1.5777)	0.557
>=150/80-89	1.4142 (1.0889 to 1.8367)	0.009
>=150/>=90	1.6529 (1.2503 to 2.1852)	<0.001
Age at index date	1.0461 (1.0413 to 1.051)	<0.001
Male	1.2474 (1.1456 to 1.3582)	<0.001
Cardiovasulcar risk, n(%)		
Low risk	1 (Reference)	
Moderate risk	1.205 (1.0568 to 1.205)	0.005
High risk	1.4955 (1.3572 to 1.4955)	<0.001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

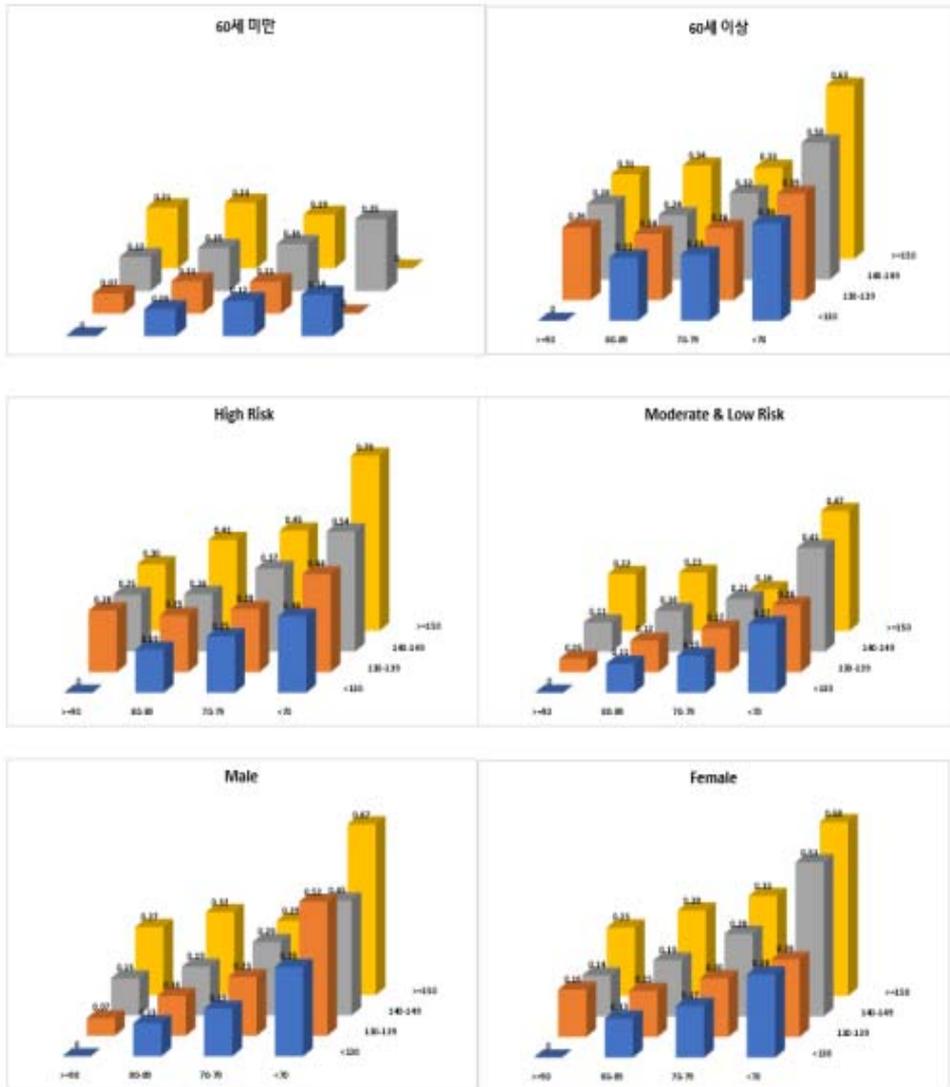


그림 29. 수축기 및 이완기 혈압 조합에 따른 심뇌혈관질환 + 사망 위험성

요약하면 고혈압 환자군의 심뇌혈관질환 발생률은 비고혈압정상대조군의 두 배 이상이었으며, 기저 심뇌혈관 위험도에 비례하여 상승하였다. 수축기혈압-이완기혈압의 조합을 보았을 때 130~139/80~89mmHg 범위 군을 기준으로 할 때 이완기 혈압이 70mmHg 미만인 경우 모든 수축기 혈압 범위에서 심뇌혈관질환 + 사망 위험성이 높았으며, 수축기 혈압이 150mmHg 이상인 경우 역시 위험성이 유의하게 높게 나타났다.

4.2 고혈압 환자에서 심뇌혈관질환 발생 위험도 모형 개발 및 검증

1) 유도 코호트(Derivation cohort)에서 심뇌혈관질환과 관련된 인자 분석

심뇌혈관질환 발생군에서 비발생군에 비해 평균연령, 남성의 비율이 높았으며, 심부전, 심근경색, 말초동맥질환, 허혈성 뇌졸중, 말기신부전 등 질환의 과거력이 있는 환자의 비율이 높았다.

표 30. Derivation cohort에서 심뇌혈관질환 발생 여부에 따른 기저 특성

Variable	심뇌혈관질환		p-value
	No (N=3,130)	Yes (N=1,039)	
Demographics			
Age (year)	58 (50, 66)	66 (57, 72)	<.0001
Male, n (%)	1618 (51.69%)	600 (57.8%)	0.0007
Body mass index (kg/m ²)	25.33(23.37, 27.49)	25.00(23.23, 27.12)	0.0107
Initial presentation			
Systolic blood pressure (mmHg)	150 (138, 160)	148 (138, 160)	.9048
Diastolic blood pressure (mmHg)	90 (80, 98)	85 (80, 92)	<.0001
Pulse rate (bpm)	75 (66, 84)	74 (65, 83.5)	.3589
Past history, n (%)			
Previous hypertension treatment	1715 (54.79%)	630 (60.64%)	0.0010
HTN family history, n(%)	485 (15.50%)	145 (13.96%)	0.2475
Smoking, n(%)			0.0428
None	2620 (83.71%)	834 (80.27%)	
Previous	219 (7.00%)	85 (8.18%)	
Current	291 (9.30%)	119 (11.45%)	
Previous disease history, n(%)			
Heart failure	42 (1.34%)	29 (2.79%)	0.0028
Myocardial infarction	223 (7.12%)	182 (17.52%)	<0.0001
Peripheral artery disease	39 (1.25%)	29 (2.79%)	0.0011
Hemorrhagic stroke	1 (0.03%)	2 (0.19%)	0.3147†
Ischemic stroke	74 (2.36%)	50 (4.81%)	<0.0001
ESRD	1 (0.03%)	7 (0.67%)	0.0004†
Left ventricular hypertrophy by ECG, n(%)	650 (20.77%)	253 (24.35%)	0.0164
Blood chemistry			
WBC (10 ⁶ /L)	6.712 ± 1.941	7.091 ± 2.126	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	14.291 ± 1.528	13.861 ± 1.808	<0.001
Hematocrit (%)	42.528 ± 4.197	41.23 ± 5.128	<0.001
Platelet (10 ⁹ /L)	246.292 ± 60.441	238.444 ± 68.431	<0.001
Calcium (mg/dl)	9.17 ± 0.506	9.105 ± 0.585	0.0005
Phosphorus (mg/dl)	3.504 ± 0.548	3.489 ± 0.57	0.3541
BUN (mg/dl)	15.234 ± 4.422	17.532 ± 7.001	<0.0001
Creatinine (mg/dl)	0.962 ± 0.229	1.12 ± 0.618	<0.0001

Variable	심뇌혈관질환		p-value
	No (N=3,130)	Yes (N=1,039)	
Estimated GFR (ml/min)	78.544 ± 17.948	71.368 ± 21.88	<0.001
Chloride (mEq/L)	103.647 ± 2.851	103.796 ± 4.494	0.0012
Total protein (g/dl)	7.308 ± 0.432	7.225 ± 0.558	<0.001
Albumin (g/dl)	4.438 ± 0.294	4.338 ± 0.403	<0.001
Glucose (mg/dl)	106.879 ± 26.967	113.421 ± 38.846	<0.001
Sodium (mEq/L)	141.146 ± 2.159	140.641 ± 2.929	<0.001
Potassium (mEq/L)	4.251 ± 0.389	4.32 ± 0.492	<0.001
ALP (U/L)	73.93 ± 32.34	85.261 ± 46.883	<0.001
AST (U/L)	26.896 ± 35.708	26.601 ± 18.962	0.8588
ALT (U/L)	29.081 ± 28.482	26.087 ± 17.873	0.0003
Blood cholesterol levels			
Total cholesterol (mg/dl)	195.74 ± 39.947	189.742 ± 41.791	<0.0001
Triglyceride (mg/dl)	149.452 ± 92.213	153.323 ± 100.042	0.7994
HDL cholesterol (mg/dl)	51.981 ± 13.395	49.971 ± 13.56	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	114.841 ± 34.321	109.415 ± 34.242	<0.001
Calculated LDL(Total chol - HDL - TG/5)	113.765 ± 36.618	108.798 ± 37.664	0.0007
Medication			
Anihypertensive classes, n(%)			
Thiazide / thiazide-like diuretic	832 (26.58%)	313 (30.13%)	0.0282
Calcium channel blocker	1836 (58.66%)	595 (57.27%)	0.4712
ACE inhibitor	277 (8.85%)	147 (14.15%)	<0.0001
Angiotensin receptor blocker	1805 (57.67%)	578 (55.63%)	0.2788
Beta-blocker	844 (26.96%)	436 (41.96%)	<0.0001
Aldosterone antagonist	43 (1.37%)	29 (2.79%)	0.0037
Alpha-blocker	22 (0.7%)	22 (2.12%)	0.0002
Single-pill combination			0.0215
(among combination), n(%)			
ACEi/ARB with CCB	438 (13.99%)	115 (11.07%)	
ARB with diuretic	571 (18.24%)	191 (18.38%)	
ARB-CCB-diuretic	1 (0.03%)	0 (0%)	
HTN-Statin	121 (3.87%)	26 (2.50%)	

단변량 Cox-비례 위험모형으로 예측 모델에 투입될 변수를 확인하였다. 전체 변수에 대한 단변량 분석 결과는 표 31과 같다.

표 31. 단변량분석: Cox proportional hazard model for 심뇌혈관질환

Variable	Crude HR (95% CI)	p-value
Age at index date	1.05 (1.044 to 1.056)	<0.001
Male	1.269 (1.122 to 1.436)	<0.001
BMI		
<23(ref)	1(reference)	
>23, <25	1.025 (0.849 to 1.236)	0.8
>25	0.899 (0.761 to 1.063)	0.214
Previous HTN history	1.28 (1.125 to 1.456)	<0.001
HTN family history	0.945 (0.792 to 1.129)	0.534
Smoking		
None	1(reference)	
Previous + Current	1.285 (1.103 to 1.498)	0.001
Previous CVD history	2.556 (2.225 to 2.936)	<0.001
Previous DM history	1.647 (1.456 to 1.862)	<0.001
WBC (10 ⁶ /L)		
<4.8	1.59 (1.26 to 2.007)	<0.001
>4.8, <10.8(ref)	1(reference)	
>10.8	2.177 (1.548 to 3.062)	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	0.868 (0.836 to 0.901)	<0.001
Hematocrit (%)	0.943 (0.93 to 0.956)	<0.001
Platelet (109/L)	0.998 (0.997 to 0.999)	<0.001
Calcium (mg/dl)	0.862 (0.773 to 0.96)	0.007
Phosphorus (mg/dl)	0.947 (0.843 to 1.065)	0.365
BUN (mg/dl)	1.063 (1.053 to 1.072)	<0.001
Creatinine (mg/dl)	2.128 (1.948 to 2.324)	<0.001
Estimated GFR (ml/min)		
>60(ref)	1(reference)	
>30, <60	1.89 (1.636 to 2.184)	<0.001
>15, <30	6.904 (4.816 to 9.897)	<0.001
<15	52.555 (24.712 to 111.773)	<0.001
Chloride (mEq/L)	1.014 (0.991 to 1.037)	0.243
Total protein (g/dl)	0.696 (0.613 to 0.791)	<0.001
Albumin (g/dl)	0.47 (0.397 to 0.557)	<0.001
Glucose (mg/dl)		
<74	1.208 (0.501 to 2.914)	0.673
>74, <109(ref)	1(reference)	
>109	1.454 (1.278 to 1.653)	<0.001
Sodium (mEq/L)		
<135(ref)	1(reference)	
>136, <145	0.465 (0.334 to 0.649)	<0.001
>145	0.503 (0.325 to 0.778)	0.002

Variable	Crude HR (95% CI)	p-value
Potassium (mEq/L)	1.432 (1.243 to 1.651)	<0.001
ALP (U/L)	1.006 (1.005 to 1.008)	<0.001
AST (U/L)	1 (0.998 to 1.002)	0.857
ALT (U/L)	0.995 (0.991 to 0.998)	0.002
Total cholesterol (mg/dl)		
<200(ref)	1(reference)	
>200	0.818 (0.722 to 0.927)	0.002
Triglyceride (mg/dl)		
<200(ref)	1(reference)	
>200	1.009 (0.864 to 1.177)	0.913
HDL cholesterol (mg/dl)		
>60(ref)	1(reference)	
<60	0.67 (0.579 to 0.776)	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)		
<190(ref)	1(reference)	
>190	1.141 (0.754 to 1.725)	0.533
Left ventricular hypertrophy by ECG	1.164 (1.01 to 1.342)	0.035
BP combination		
130미만, 70미만	2.946 (2.319 to 3.743)	<0.001
130미만, 70~79	1.229 (0.992 to 1.523)	0.06
130미만, 80~89	0.794 (0.595 to 1.061)	0.118
130미만, 90이상	0 (0 to Inf)	0.979
130~139, 70미만	2.658 (1.869 to 3.781)	<0.001
130~139, 70~79	1.251 (0.986 to 1.589)	0.066
130~139, 80~89(Ref)	1(reference)	
130~139, 90이상	0.284 (0.105 to 0.768)	0.013
140~149, 70미만	3.814 (2.328 to 6.249)	<0.001
140~149, 70~79	1.72 (1.261 to 2.347)	<0.001
140~149, 80~89	1.273 (0.964 to 1.68)	0.089
140~149, 90이상	1.116 (0.709 to 1.754)	0.636
150이상, 70미만	3.895 (1.819 to 8.337)	<0.001
150이상, 70~79	2.073 (1.25 to 3.44)	0.005
150이상, 80~89	1.95 (1.317 to 2.888)	<0.001
150이상, 90이상	1.742 (1.157 to 2.624)	0.008

심뇌혈관질환 발생 위험도 모형에 사용된 예측변수는 연령, 성별, 심뇌혈관질환 과거력, 당뇨병 과거력, 좌심실비대, 신여과율, HDL 및 LDL 콜레스테롤, 흡연력, WBC 수치, 혈중 나트륨 농도, 수축기 및 이완기 혈압 조합 등이었다. 다변량 Cox-비례위험모형 분석 결과는 표 32와 같다.

표 32. 다변량분석: 심뇌혈관질환 발생과 관련 있는 요인

Variable	Derivation cohort	
	aHR (95% CI)	p-value
Age at index date	1.041 (1.034 to 1.048)	<0.001
Male	1.369 (1.197 to 1.566)	<0.001
Previous CVD history	1.854 (1.601 to 2.146)	<0.001
Estimated GFR (ml/min)	0.991 (0.987 to 0.994)	<0.001
Left ventricular hypertrophy by ECG	1.272 (1.102 to 1.468)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl)		0.013
>60(ref)	1(reference)	
<60	0.807 (0.693 to 0.938)	0.005
LDL cholesterol (mg/dl)		
<190(ref)	1(reference)	
>190	1.502 (0.988 to 2.284)	0.057
Smoking		
None	1(reference)	
Previous + Current	1.234 (1.04 to 1.465)	0.016
WBC (106/L)	1.033 (1.004 to 1.063)	0.027
Sodium (mEq/L)	0.955 (0.937 to 0.973)	<0.001
Blood Pressure Combination(SBP, DBP)		
130미만, 70미만	1.465 (1.136 to 1.89)	0.003
130미만, 70~79	1.02 (0.821 to 1.267)	0.857
130미만, 80~89	0.86 (0.644 to 1.149)	0.306
130미만, 90이상	0 (0 to Inf)	0.982
130~139, 70미만	1.122 (0.778 to 1.62)	0.538
130~139, 70~79	0.862 (0.674 to 1.101)	0.234
130~139, 0~89(Ref)	1(reference)	
130~139, 90이상	0.367 (0.135 to 0.993)	0.048
140~149, 70미만	1.438 (0.863 to 2.397)	0.164
140~149, 70~79	0.982 (0.712 to 1.353)	0.91
140~149, 80~89	1.082 (0.818 to 1.431)	0.582
140~149, 90이상	1.424 (0.903 to 2.244)	0.128
150이상, 70미만	1.946 (0.897 to 4.219)	0.092
150이상, 70~79	1.271 (0.76 to 2.128)	0.361
150이상, 80~89	1.296 (0.868 to 1.935)	0.205
150이상, 90이상	1.569 (1.041 to 2.364)	0.031
Previous DM history	1.27 (1.051 to 1.534)	0.013

단변량 분석한 혈압 구간별 위험 비율은 표 33과 같다. 그림 30은 보정하지 않은 수축기 및 이완기혈압 구간별 심뇌혈관질환 또는 사망 발생의 위험성을 도식화한 것이다.

표 33. 각 혈압 구간의 위험 비율(단변량 분석)

Variable	Crude HR (95% CI)	p-value
Age at index date		
Male		
Blood Pressure Combination(SBP, DBP)		
130미만, 70미만	2.444 (2.085 to 2.865)	<0.001
130미만, 70~79	1.246 (1.087 to 1.428)	0.002
130미만, 80~89	0.839 (0.7 to 1.005)	0.057
130미만, 90이상	0 (0 to Inf)	0.976
130~139, 70미만	2.601 (2.045 to 3.308)	<0.001
130~139, 70~79	1.362 (1.173 to 1.582)	<0.001
130~139, 80~89(Ref)	1	
130~139, 90이상	0.677 (0.46 to 0.997)	0.048
140~149, 70미만	3.393 (2.382 to 4.833)	<0.001
140~149, 70~79	1.872 (1.539 to 2.277)	<0.001
140~149, 80~89	1.285 (1.075 to 1.535)	0.006
140~149, 90이상	0.979 (0.734 to 1.307)	0.886
150이상, 70미만	4.915 (3.128 to 7.723)	<0.001
150이상, 70~79	2.178 (1.573 to 3.015)	<0.001
150이상, 80~89	2.048 (1.601 to 2.62)	<0.001
150이상, 90이상	1.611 (1.232 to 2.108)	<0.001

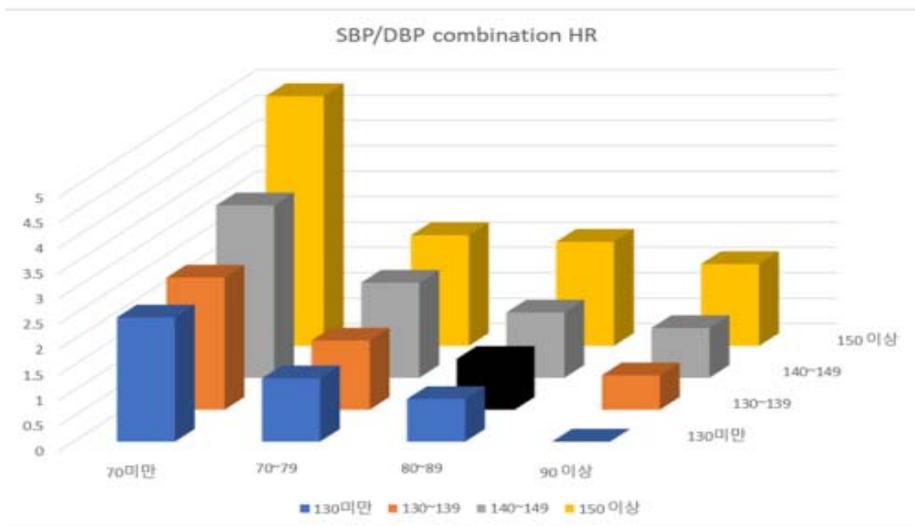


그림 30. 각 혈압 구간의 위험 비율(단변량 분석)

연령과 성별을 보정하여 분석한 혈압 구간별 위험 비율은 표 34와 같다. 그림 31은 연령과 성별을 보정 후 수축기 및 이완기혈압 구간별 심뇌혈관질환 또는 사망 발생의 위험성을 도식화한 것이다.

표 34. 각 혈압 구간의 위험 비율(연령, 성별 보정)

Variable	Crude HR (95% CI)	p-value
Age at index date	1.047(1.042 to 1.051)	<0.001
Male	1.335(1.233 to 1.445)	<0.001
Blood Pressure Combination (SBP, DBP)		
130미만, 70미만	1.53(1.297 to 1.805)	<0.001
130미만, 70~79	1.075(0.937 to 1.233)	0.302
130미만, 80~89	0.989(0.749 to 1.077)	0.246
130미만, 90이상	0(0 to Inf)	0.976
130~139, 70미만	1.373(1.072 to 1.758)	0.012
130~139, 70~79	0.986(0.846 to 1.149)	0.856
130~139, 80~89(Ref)	1	
130~139, 90이상	0.854(0.58 to 1.258)	0.425
140~149, 70미만	1.583(1.104 to 2.268)	0.012
140~149, 70~79	1.179(0.964 to 1.441)	0.108
140~149, 80~89	1.088(0.91 to 1.301)	0.356
140~149, 90이상	1.228(0.919 to 1.64)	0.164
150이상, 70미만	2.344(1.485 to 3.699)	<0.001
150이상, 70~79	1.25(0.899 to 1.736)	0.184
150이상, 80~89	1.451(1.132 to 1.861)	0.003
150이상, 90이상	1.635(1.25 to 2.138)	<0.001

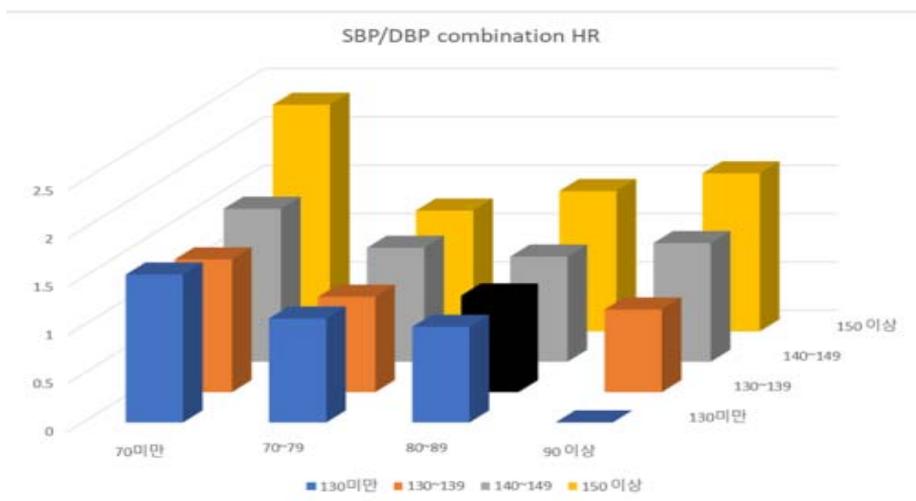


그림 31. 각 혈압 구간 위험 비율(연령, 성별 보정)

심뇌혈관질환 발생 위험도 모형에 포함된 모든 변수를 보정하여 분석한 혈압 구간별 위험 비율은 표 35와 같다. 그림 32는 모든 공변량을 보정한 후의 수축기 및 이완기혈압 구간별 심뇌혈관질환 또는 사망 발생의 위험성을 도식화한 것이다.

표 35. 각 혈압 구간 위험 비율(모든 공변량 보정)

Variable	Crude HR (95% CI)	p-value
Age at index date	1.04(1.033 to 1.047)	<0.001
Male	1.36(1.188 to 1.558)	<0.001
Blood Pressure Combination (SBP, DBP)		
130미만, 70미만	1.494(1.16 to 1.924)	0.002
130미만, 70~79	1.021(0.822 to 1.268)	0.85
130미만, 80~89	0.86(0.644 to 1.149)	0.309
130미만, 90이상	0(0 to Inf)	0.982
130~139, 70미만	1.138(0.789 to 1.641)	0.49
130~139, 70~79	0.869(0.68 to 1.11)	0.262
130~139, 80~89(Ref)	1(reference)	
130~139, 90이상	0.373(0.138 to 1.01)	0.052
140~149, 70미만	1.474(0.885 to 2.455)	0.136
140~149, 70~79	0.968(0.703 to 1.334)	0.842
140~149, 80~89	1.086(0.821 to 1.436)	0.563
140~149, 90이상	1.397(0.886 to 2.202)	0.15
150이상, 70미만	2.042(0.943 to 4.423)	0.07
150이상, 70~79	1.215(0.726 to 2.034)	0.458
150이상, 80~89	1.274(0.853 to 1.903)	0.236
150이상, 90이상	1.585(1.052 to 2.389)	0.028

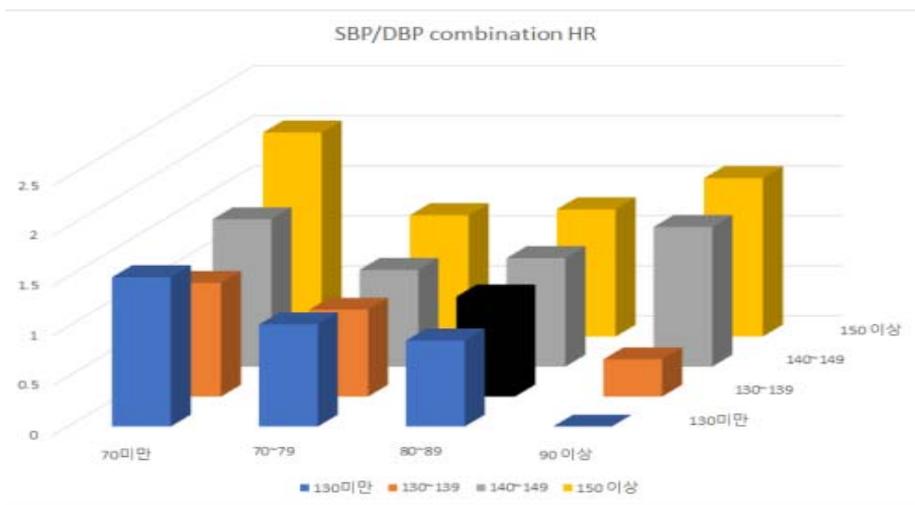


그림 32. 각 혈압 구간 위험 비율(모든 공변량 보정)

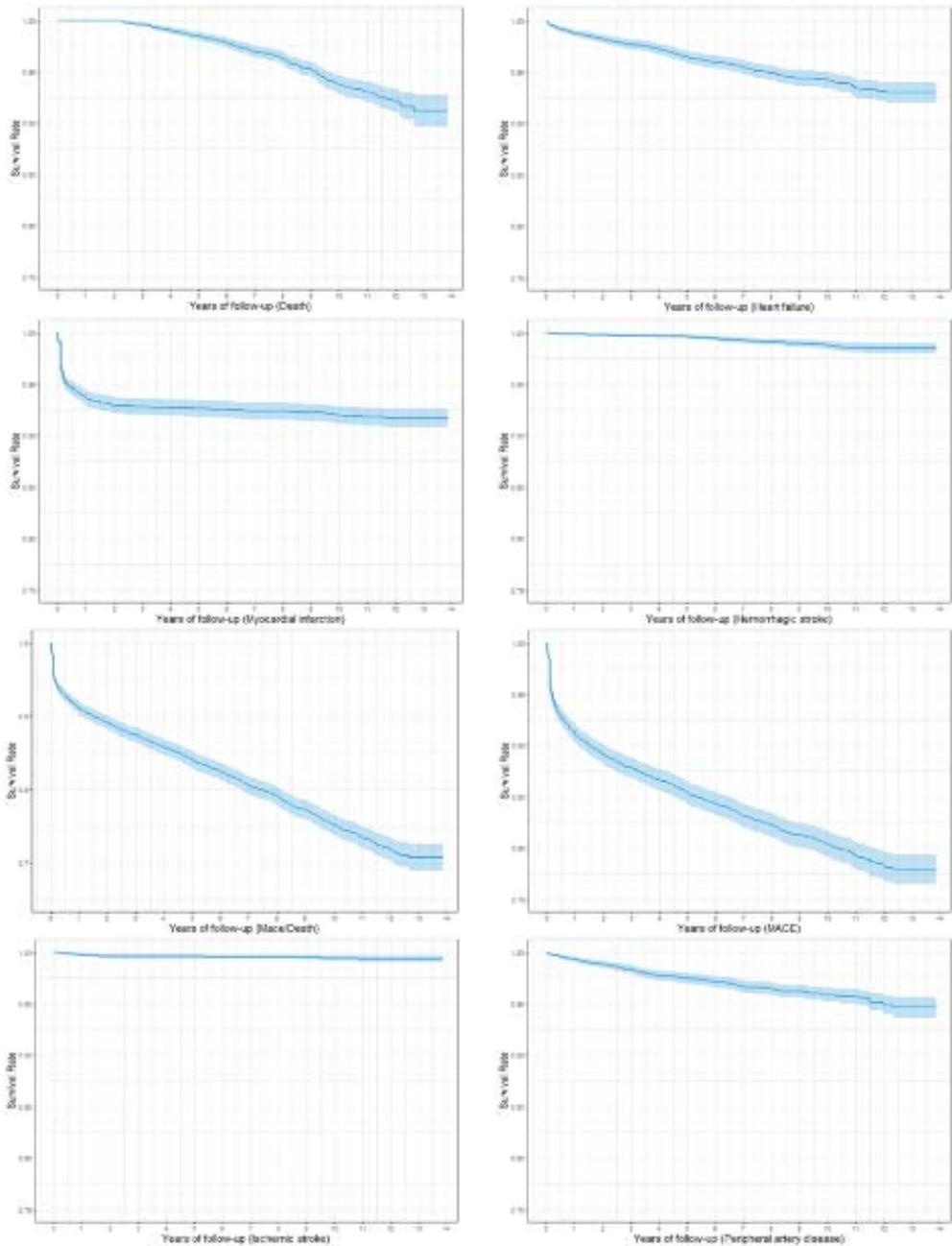


그림 33. 고혈압 치료 후 심뇌혈관질환에 대한 생존 곡선(Survival curve for 심뇌혈관질환 after HTN treatment in derivation set)

관찰 시점별 심뇌혈관질환 및 사망에 대한 생존율은 표 36과 같다. 10년 추적 시점에서 심뇌혈관질환에 대한 생존율은 80.4%였으며, 사망에 대한 생존율은 93.8%였다. 심뇌혈관질환 또는 사망에 대한 10년 생존율은 75.2%였다.

표 36. 고혈압 치료 후 심뇌혈관질환에 대한 생존율 (%) / 위험 수

Group	Survival rate(%) / No. at risk					
	Baseline	1 yr	2 yr	3 yr	5 yr	10 yr
심뇌혈관질환/Death	100%/4168	91.03%/3802	89.11%/3717	87.48%/3647	84.04%/3503	75.21%/1706
심뇌혈관질환	100%/4168	91.03%/3802	89.11%/3717	87.84%/3662	85.39%/3559	80.4%/1818
Death	100%/4168	100%/3802	100%/3717	99.59%/3647	98.46%/3503	93.76%/1706
Heart failure	100%/4168	98.74%/3802	98.24%/3717	97.66%/3647	96.46%/3503	94.23%/1706
Myocardial infarction	100%/4168	93.6%/3802	92.93%/3717	92.83%/3647	92.59%/3503	92%/1706
Peripheral artery disease	100%/4168	99.32%/3802	98.79%/3717	98.36%/3647	97.49%/3503	95.85%/1706
Ischemic stroke	100%/4168	99.74%/3802	99.58%/3717	99.58%/3647	99.58%/3503	99.42%/1706
Hemorrhagic stroke	100%/4168	99.85%/3802	99.79%/3717	99.71%/3647	99.63%/3503	98.81%/1706
ESRD	100%/4168	99.58%/3802	99.42%/3717	99.2%/3647	98.82%/3503	98.26%/1706

Abbreviation: CI, confidence interval; yr, year; 심뇌혈관질환, major adverse cardiovascular event; MI, myocardial infarction.

2) 심뇌혈관질환의 위험도 계산 시스템 (CVD risk calculation system) 구성

다변량 Cox-비례위험모형을 통해 추정된 회귀계수를 활용하여 심뇌혈관질환의 위험도 계산 시스템(KH-CVD score)을 개발하였다 (표 37).

표 37. 한국 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 점수 계산(Calculation of the KH-CVD score)

$$\begin{aligned} \text{KH-CVD Score} = & 0.0391 * (\text{AGE}) \\ & + 0.3175 * (\text{MALE}) \\ & + 0.6257 * (\text{CVD History}) \\ & - 0.0094 * (\text{신여과율}) \\ & + 0.2560 * (\text{LVH}) \\ & - 0.2094 * (\text{HDL}) \\ & + 0.4229 * (\text{LDL}) \\ & + 0.2207 * (\text{Smoking}) \\ & + 0.0320 * (\text{WBC}) \\ & - 0.0480 * (\text{Sodium}) \\ & + 0.2303 * (\text{DM history}) \\ & + 0.3937 * (\text{BP_com1}) \\ & + 0.0143 * (\text{BP_com2}) \\ & - 0.1594 * (\text{BP_com3 \& 4}) \\ & + 0.1124 * (\text{BP_com5}) \\ & - 0.1413 * (\text{BP_com6}) \\ & - 0.9978 * (\text{BP_com8}) \\ & + 0.3514 * (\text{BP_com9}) \\ & - 0.0375 * (\text{BP_com10}) \\ & + 0.0805 * (\text{BP_com11}) \\ & + 0.3460 * (\text{BP_com12}) \\ & + 0.6765 * (\text{BP_com13}) \\ & + 0.2042 * (\text{BP_com14}) \\ & + 0.2570 * (\text{BP_com15}) \\ & + 0.4583 * (\text{BP_com16}) \end{aligned}$$

한국 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 점수 (KH-CVD score)에 따른 분포는 그림 34와 같다. 중앙 위험 점수(5.24점)를 가진 환자의 심뇌혈관질환에 대한 1년 생존율은 94.5%로 추정되며, 10년 생존율은 83.1%로 추정된다 (표 38).

Figure. Distribution of the KH-CVD score

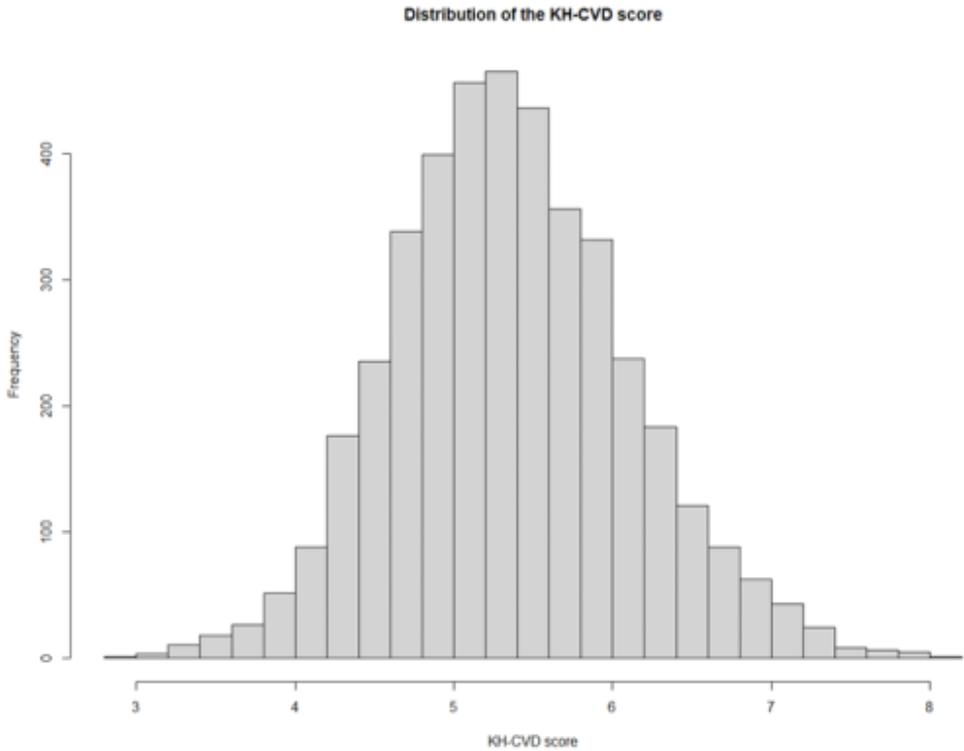


그림 34. 한국 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 점수 (KH-CVD score) 분포표

표 38. 유도 코호트에서 중앙 위험 점수를 가진 환자의 심뇌혈관질환 사건 발생 없는 생존 (Cardiovascular disease-free survival in derivation cohort)

Year	1	2	3	5	7	10
S0(t) (%)	94.51	93.25	92.17	89.81	87.26	83.13

S0(t) gives the estimated survival probabilities for a patient with a risk score of 5.24056, which is the median risk score of the patients in the derivation cohort. To calculate the probability of survival at time t (year) of a given patient, apply the following equation:
 $S(t) = S0(t)\exp(KH-CVD - 5.24056)$

심뇌혈관질환에 대한 5년 생존율이 각각 0.9, 0.5, 0.2인 환자를 가정하였다. 각 환자에 대한 예상 생존율은 그림 35와 같으며, 각 환자의 특성과 KH-CVD score는 표 39와 같다.

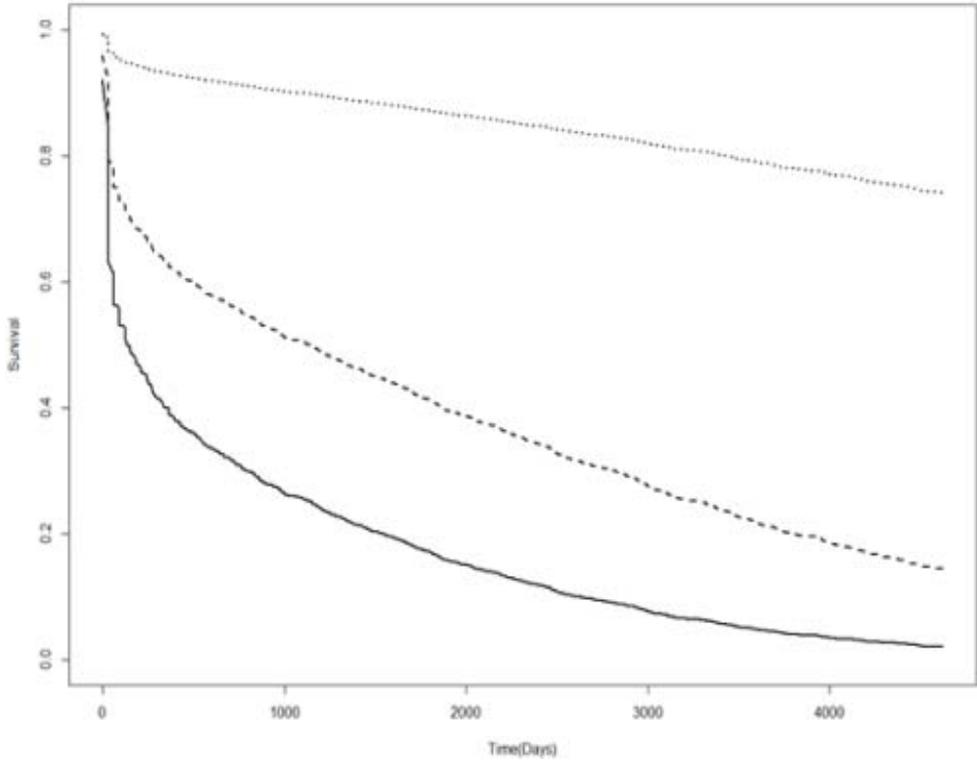


그림 35. 3명의 가상 환자의 예상 심뇌혈관질환 비발생 생존
(Expected 심뇌혈관질환-free survival of three hypothetical patients)

표 39. 3명의 가상 환자의 예상 심뇌혈관질환 비발생 생존 점수

Survival rate	Case	Age	Gender	CVD history	신 여 과율	LVH	HDL (> 40)	LDL (> 190)	Smoking	WBC	Sodium	DM history	BP_combination	Score
0.9	1	57	M	No	60.5	Yes	Yes	No	No	6.66	139	No	130이하, 70-79	5.58
0.5	2	87	F	Yes	53.9	No	Yes	No	No	9.09	139	Yes	150이상, 70-79	7.45
0.2	3	92	F	Yes	45.1	No	Yes	No	Yes	9.5	131	No	130이하, 70이하	8.14

3) 심뇌혈관질환의 위험도 모형 타당도 검증

한국 고혈압 환자의 KH-CVD score 표 37의 타당도 검증을 위해, 한국의학연구소로부터 제공받은 KMI 수검자의 검진 코호트 DB를 이용하였다. 본 검진 코호트는 2010년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 검진자 중 1회 이상 고혈압 진단을 받은 18,015명의 10년간의 전 검진 내역이 포함되어 있다.

모형 검증을 위한 검증 코호트(Validation cohort)를 구축하기 위하여, 검진 코호트 18,015명 중 2회 이상의 검진을 받았고, 10년의 추적기간이 확보된 1,224명 중 심뇌혈관 점수 계산에 필요한 변수가 모두 조사된 1,128명을 추출하였다. 이들을 첫 검진 데이터를 기반으로 고혈압 환자의 심뇌혈관 점수를 계산하고, 이후 검진 데이터를 통하여 심뇌혈관질환 발생 여부를 파악하였다.

심뇌혈관 질환 이력 및 발생 여부를 확인하기 위하여, 심뇌혈관 질환에 대한 과거력에 대한 문진을 활용하였다. 첫 번째 검진에서 해당 문항에 '예'라고 대답한 대상자의 경우, 심뇌혈관 질환 이력이 있는 환자로 정의하였고, 두 번째 검진 이후로는 해당 문항에 '예'라고 응답한 대상자를 심뇌혈관 질환 발생자로 정의하고, 해당 검진일을 심뇌혈관 질환 발생일로 간주하였다.

또한, 한국의학연구소의 수검자 데이터에는 기존의 모형의 포함되어 있던 혈중 백혈구 수치와 혈청 나트륨 농도가 누락되어 있어 해당 변수에 대한 비교 및 검증이 불가능했다. 따라서 해당 변수를 제외한 모형을 추가로 구축하여 해당 모형에 대한 평가를 통해 기존 모형에 대하여 간접적으로 타당도 평가를 수행하였다. 이에 기존 한국인 고혈압 환자의 심뇌혈관 점수 계산 시스템과 구분하기 위하여, 추가로 구축된 모형을 '수정된 한국인 고혈압 환자의 심뇌혈관 점수 계산 시스템(modified KH-CVD score)라고 명명하였다. 수정된 모형에 대한 c-statistic은 유도 코호트에서는 0.6866, 검증 코호트에서는 0.6460으로 도출되었다.

모형 구축에 사용되었던 유도 코호트와 검증 코호트의 대상자들의 기본 특성을 비교한 결과는 다음과 같다(표 40). 첫 검진일 기준 연령대는 중앙값 기준으로 검증 코호트가 15세 정도 낮은 편이었으며, 남자의 비율이 36.59% 더 높았고, 수축기 혈압과 이완기 혈압이 각각 20mmHg, 9mmHg 더 낮았고, 또한 LVH도 훨씬 적은 편이었다. 연령이나

혈압 등으로 볼 때, 유도 코호트 대상자와 비교할 때, 검증 코호트의 대상자들의 기저 위험도가 낮은 편이었으나, 혈액 검사 수치에서는 큰 차이가 없었다.

표 40. Derivation cohort와 Validation cohort의 기저 특성 비교

Variable	Derivation cohort (N=4,168)	Validation cohort (N=1,128)
Demographics		
Age (year)	60 (30, 93)	45 (40, 49)
Male, n (%)	2218 (53.21%)	1062 (89.8%)
Body mass index (kg/m ²)	25.22 (0, 42.8)	25.6 (23.6, 27.7)
Initial presentation		
Systolic blood pressure (mmHg)	150 (100, 264)	130 (120, 136)
Diastolic blood pressure (mmHg)	89 (40, 178)	80 (76, 87)
Pulse rate (bpm)	75 (35, 180)	
Past history, n (%)		
Previous hypertension treatment	2345 (58.74%)	
HTN family history, n(%)	630 (16.73%)	439 (37.1%)
Smoking, n(%)		
None	3454 (82.87%)	375 (32.5%)
Previous	304 (7.29%)	435 (36.8%)
Current	410 (9.84%)	363 (30.7%)
Previous disease history, n(%)		
Heart failure	71 (1.7%)	
Myocardial infarction	405 (9.72%)	
Peripheral artery disease	68 (1.63%)	
Hemorrhagic stroke	3 (0.07%)	
Ischemic stroke	124 (2.98%)	
ESRD	8 (0.19%)	
Left ventricular hypertrophy by ECG, n(%)	903 (21.67%)	38 (3.2%)
Blood chemistry		
WBC (10 ⁶ /L)	6.5 (2, 26.28)	6.2 (5.2, 7.2)
Hemoglobin (g/dl)	14.2 (7.3, 19.8)	15.1 (14.3, 15.88)
Hematocrit (%)	42.4 (21.3, 59.9)	46.7 (44.3, 48.9)
Platelet (10 ⁹ /L)	239 (18, 881)	249 (219.25, 284)
Calcium (mg/dl)	9.2 (2.2, 12.3)	9.2 (9.0, 9.4)
Phosphorus (mg/dl)	3.5 (1, 7.1)	3.45 (3.2, 3.63)
BUN (mg/dl)	15 (4, 81)	14 (12, 16)
Creatinine (mg/dl)	0.98 (0.34, 8.8)	1.1 (1.0, 1.2)
Estimated GFR (ml/min)	75.129 (5.052, 229.091)	77.79 (70.35, 86.42)
Chloride (mEq/L)	104 (12, 116)	101 (100, 103.5)
Total protein (g/dl)	7.3 (2.9, 11.4)	7.1 (6.9, 7.3)
Albumin (g/dl)	4.4 (1.7, 5.5)	4.5 (4.3, 4.7)
Glucose (mg/dl)	100 (53, 722)	96 (89, 107)

Variable	Derivation cohort (N=4,168)	Validation cohort (N=1,128)
Sodium (mEq/L)	141 (108, 154)	141 (139, 142)
Potassium (mEq/L)	4.2 (2.4, 8.9)	4.2 (3.98, 4.3)
ALP (U/L)	69 (18, 401)	168 (144.3, 196)
AST (U/L)	22 (5, 1530)	25 (20, 31)
ALT (U/L)	22 (3, 783)	27 (19, 40)
Blood cholesterol levels		
Total cholesterol (mg/dl)	192 (56, 384)	190 (168, 213)
Triglyceride (mg/dl)	127 (19, 1377)	149 (103, 213)
HDL cholesterol (mg/dl)	50 (13, 190)	48 (42, 56)
LDL cholesterol (mg/dl)	111 (19, 252)	108.1 (85.6, 128.6)
Calculated LDL (Total chol - HDL - TG/5)	111 (-98.4, 286.6)	106.4 (83.65, 128.2)
Medication		
Anihypertensive classes, n(%)		
Thiazide / thiazide-like diuretic	1145 (27.47%)	
Calcium channel blocker	2431 (58.33%)	
ACE inhibitor	424 (10.17%)	
Angiotensin receptor blocker	2383 (57.17%)	
Beta-blocker	1280 (30.71%)	
Aldosterone antagonist	72 (1.73%)	
Alpha-blocker	44 (1.06%)	
Single-pill combination (among combination), n(%)		
ACEi/ARB with CCB	553 (13.27%)	
ARB with diuretic	762 (18.28%)	
ARB-CCB-diuretic	1 (0.02%)	
HTN-Statin	147 (3.53%)	

유도 코호트에서의 수정된 한국 고혈압 환자 심뇌혈관 질환 점수 (modified KH-CVD score)에 따른 분포는 그림 40과 같다. 중앙 위험 점수를 가진 환자의 심뇌혈관 질환에 대한 1년 생존율은 94.97%로 추정되며, 10년 생존율은 84.55%로 추정된다 (표 41). 기존 한국 고혈압 환자 심뇌혈관 질환 점수(KH-CVD score)에서 중앙 위험 점수를 갖는 환자의 심뇌혈관 질환에 대한 1년 생존율은 94.5%로 추정되며, 10년 생존율은 83.1%로 추정된 결과 표 38와 큰 차이를 보이지 않았다.

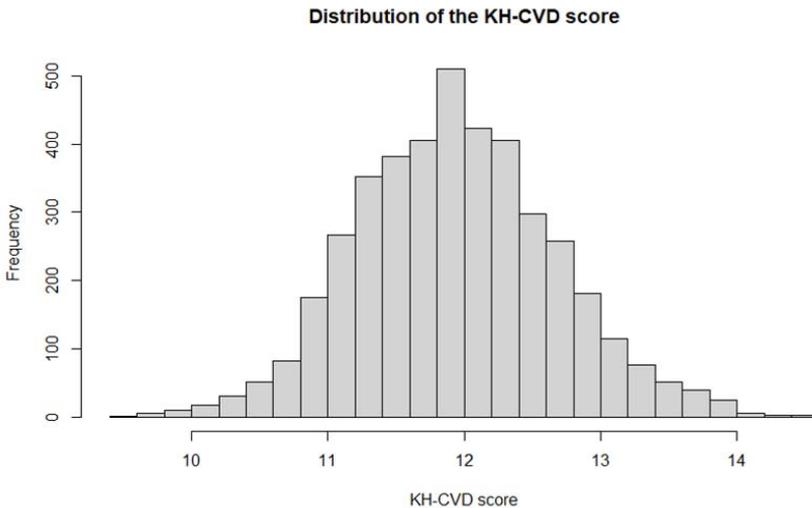


그림 36. 유도 코호트에서의 수정된 한국 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 점수 분포

표 41. 유도 코호트에서 중앙 위험 점수를 가진 환자의 심뇌혈관질환 사건 발생 없는 생존 (심뇌혈관질환-free survival of patient with the median risk score in derivation cohort)

Year	1	2	3	5	7	10
S0(t) (%)	94.97%	93.82%	92.83%	90.67%	88.34%	84.55%

S0(t) gives the estimated survival probabilities for a patient with a risk score of 11.49063, which is the median risk score of the patients in the derivation cohort. To calculate the probability of survival at time t (year) of a given patient, apply the following equation: $S(t) = S0(t)\exp(KH-CVD - 11.92349)$

검증 코호트에서의 수정된 한국 고혈압 환자 심뇌혈관 질환 점수 (modified KH-CVD score)에 따른 분포는 그림 37과 같다. 중앙 위험 점수를 가진 환자의 심뇌혈관질환에 대한 1년 생존율은 99.38%로 추정되며, 10년 생존율은 90.19%로 추정된다. 표 42. 유도 코호트에서 나온 점수의 분포에 비해, 중앙 위험 점수를 갖는 환자의 심뇌혈관질환에 대한 1년 생존율과 10년 생존율이 각각 4.41%, 5.64% 더 높게 추정되었다. 이는 검증 코호트에서의 심뇌혈관 질환 발생 건수가 적게 나타났으며, 해당 코호트에서는 사망여부를 알 수 없어 사망자에 대한 중도 절단이 제외되었기 때문으로 판단된다.

Distribution of the KH-CVD score(Validation Set)

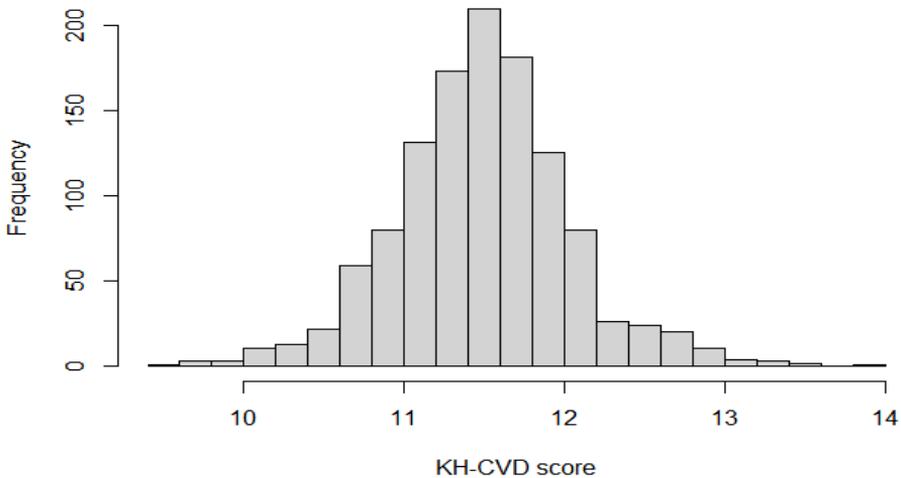


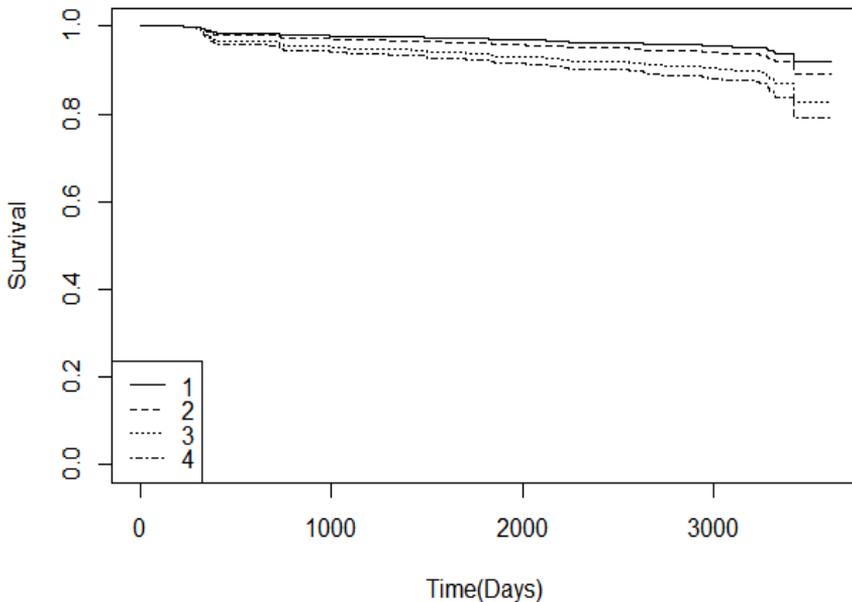
그림 37. 검증 코호트에서의 수정된 한국 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 점수 분포

표 42. 검증 코호트에서 중앙 위험 점수를 가진 환자의 심뇌혈관질환 사건 발생 없는 생존 (심뇌혈관질환-free survival of patient with the median risk score in validation cohort)

Year	1	2	3	5	7	10
S0(t) (%)	99.38%	98.67%	98.11%	97.44%	96.40%	90.19%

S0(t) gives the estimated survival probabilities for a patient with a risk score of 11.49063, which is the median risk score of the patients in the derivation cohort. To calculate the probability of survival at time t (year) of a given patient, apply the following equation: $S(t) = S0(t)\exp(KH-CVD - 11.49063)$

검증 코호트 내의 대상자 중 수정된 한국 고혈압 환자 심뇌혈관 질환 점수 (modified KH-CVD score)가 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 발생을 반영하는지 확인하기 위하여, 추정된 심뇌혈관 질환 점수를 사분위 그룹으로 구분하였다. Group 1은 9.4530~11.1571점에 해당하는 296명, Group 2는 11.1571~11.4906점에 해당하는 295명, Group 3은 11.4906~11.8016점에 해당하는 295명, Group 4는 11.8016~13.9419점에 해당하는 296명으로 구성되어 있다. 각 그룹별 심뇌혈관질환 발생에 대한 생존곡선을 추정한 결과는 그림 38과 같다. 위험 점수가 높았던 Group 4가 심뇌혈관질환-free 생존곡선이 가장 낮고, Group 3, Group 2, Group 1 순으로 심뇌혈관질환-free 생존곡선이 차례로 위쪽으로 도표된 것을 확인할 수 있다.



Group	modified KH-CVD score	Overall population			
		N	HR	95% CI	P-value
1	9.4530-11.1571	296	1		
2	11.1571-11.4906	295	1.342	0.5424, 3.319	0.5246
3	11.4906-11.8016	295	2.222	0.9525, 5.182	0.0647
4	11.8016-13.9419	296	2.762	1.095, 6.970	0.0314

그림 38. 수정된 심뇌혈관 질환 점수의 사분위수 그룹별 심뇌혈관질환-free 생존곡선

수정된 한국 고혈압 환자의 심뇌혈관 질환 점수의 사분위 그룹별 심뇌혈관 질환 사건에 대한 위험도는 그림 38 하단의 결과와 같다. Group 1을 참조(reference)로 하여 Group 2의 위험도를 확인한 결과 1.342 (95%신뢰구간: 0.5424-3.319), Group 3은 2.222 (95% 신뢰구간: 0.9525-5.182), Group 4는 2.762 (95% 신뢰구간: 1.095, 6.970)으로 위험점수가 높아질수록 심뇌혈관질환에 대한 위험도가 높아졌다. 이는 구축된 위험점수가 심뇌혈관질환에 대한 위험도를 잘 반영하고 있음을 확인할 수 있다.

요약하면 고혈압 환자 전체의 생존률은 중앙값이 1년 94.5%, 10년 83.1%인 중에, 위험도 예측 시 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 + 사망의 발생 위험도를 2.7배까지 차등화하여 제시할 수 있었다. 혈압 수치가 가장 중요한 변수였으며 그 외 남성, 심뇌혈관질환과 거력, 신여과율, 좌심실비대, 혈중 콜레스테롤, 나트륨, 백혈구 수치, 흡연력 등이 위험도 계산 항목에 포함되었다.

4.3 고혈압 치료중 당뇨병 발생에 따른 심뇌혈관질환 발생

1) 고혈압 유무에 따른 당뇨병 발생

고혈압 환자군과 비고혈압정상대조군군의 시간에 따른 당뇨병 발생률 추이는 그림 39와 같다. 고혈압 환자는 비고혈압정상대조군에 비해 당뇨병 발생률이 높았다 (표 43).

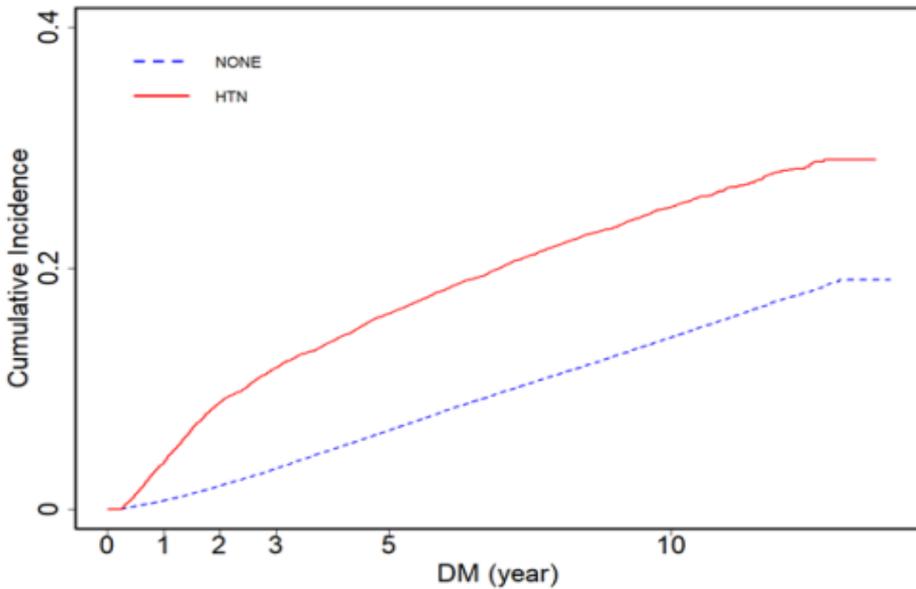


그림 39. 고혈압 유무에 따른 당뇨병 발생률

표 43. 고혈압 유무에 따른 당뇨병 발생률

Group	Incidence			
	No of event	Person year	IR (95% CI)	p-value
DM				<0.001
HTN	2499	30922318.6	0.81 (0.78,0.84)	
Normal	15602	371139524	0.42 (0.41,0.43)	

IR, incidence rate; CI, confidence interval.

P-value was calculated by log-rank test.

2) 고혈압 환자에서 당뇨병 신규 발생의 위험인자

고혈압이 있는 환자는 다른 변수를 보정한 후에도 고혈압이 없는 환자에 비해 당뇨병 발생의 위험이 약 1.8배 더 높았다. 다변량 분석 결과는 표 44, 표 45와 같다.

표 44. 당뇨병 발생의 위험인자

Variable	Multivariable		p-value
	Adjusted HR (95% CI)		
DM			
HTN			
No	1 (Reference)		
Yes	1.827	(1.5807 to 2.1118)	<0.001
Age at index date	1.0238	(1.0212 to 1.0263)	<0.001
SBP (mmHg)			
<130	1 (Reference)		
130-140	1.2195	(1.0116 to 1.4702)	0.037
140-150	0.9912	(0.7804 to 1.2588)	0.942
>=150	1.9257	(1.4417 to 2.5722)	<0.001
BMI	1.001	(1.0004 to 1.0016)	0.001
HTN family history	0.8219	(0.6703 to 1.0077)	0.059
Smoking status			
None	1 (Reference)		
Ex-smoker	1.1649	(1.0796 to 1.257)	<0.001
Current smoker	1.1912	(1.1107 to 1.2776)	<0.001
Previous CVD history	1.2797	(1.0845 to 1.5101)	0.003
Previsou MS history	1.3971	(1.2728 to 1.5337)	<0.001
Blood chemistry			
Estimated GFR			
>=90	1 (Reference)		
60-89	0.9265	(0.8734 to 0.9829)	0.011
45-59	0.9335	(0.8315 to 1.048)	0.244
30-44	0.9507	(0.6779 to 1.3332)	0.77
<29	0.7062	(0.5507 to 0.9056)	0.006
Bloodcholesterollevels			
Total cholesterol (10mg/dl)	1.0228	(1.0157 to 1.0299)	<0.001
Triglyceride (10mg/dl)	1.0158	(1.0142 to 1.0174)	<0.001
HDL cholesterol (5mg/dl)	0.9777	(0.9717 to 0.9838)	<0.001
Urinalysis			
Albuminuria, n(%)			
-	1 (Reference)		
±	1.2481	(1.0735 to 1.4512)	0.004
+	1.5021	(1.2684 to 1.7788)	<0.001
++	1.5296	(1.1848 to 1.9749)	0.001
+++	1.8069	(1.1567 to 2.8226)	0.009
++++	1.9702	(0.4924 to 7.8828)	0.338

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

표 45. 당뇨병 발생의 위험인자(HDL cholesterol, Triglyceride 범주화)

Variable	Multivariable	
	Adjusted HR (95% CI)	p-value
DM		
HTN		
No	1 (Reference)	
Yes	1.7754 (1.5982 to 1.9723)	<0.001
Age at index date	1.0263 (1.0236 to 1.0289)	<0.001
SBP (mmHg)		
<130	1 (Reference)	
130-140	1.0917 (1.0247 to 1.1631)	0.007
140-150	1.1081 (1.0089 to 1.217)	0.032
) \geq 150	1.2064 (1.086 to 1.3401)	<0.001
BMI		
<23	1 (Reference)	
23-24.9	1.2553 (1.1678 to 1.3494)	<0.001
25-29.9	1.7203 (1.6081 to 1.8403)	<0.001
30-34.9	2.4186 (2.1026 to 2.782)	<0.001
) \geq 35	2.8182 (1.9449 to 4.0837)	<0.001
HTN family history	0.8122 (0.6625 to 0.9958)	0.045
Smoking status		
None	1 (Reference)	
Ex-smoker	1.1304 (1.0474 to 1.2201)	0.002
Current smoker	1.2328 (1.1492 to 1.3226)	<0.001
Previous CVD history	1.2494 (1.0588 to 1.4742)	0.008
Previous MS history	1.4105 (1.285 to 1.5483)	<0.001
Blood chemistry		
Estimated GFR		
) \geq 90	1 (Reference)	
60-89	0.9134 (0.861 to 0.9689)	0.003
45-59	0.903 (0.8042 to 1.0139)	0.084

Variable	Multivariable	
	Adjusted HR (95% CI)	p-value
30-44	0.9609 (0.6859 to 1.3462)	0.817
<29	0.66 (0.5149 to 0.8461)	0.001
Blood cholesterol levels		
Total cholesterol (10mg/dl)	1.0143 (1.0066 to 1.0219)	<0.001
Triglyceride (10mg/dl)		
150이상이하	1 (Reference)	
150-200	1.2759 (1.185 to 1.3738)	<0.001
> 200	1.5572 (1.4464 to 1.6764)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl)		
45-55	1 (Reference)	
<35	1.1065 (0.9708 to 1.2612)	0.129
35-44	1.1101 (1.0321 to 1.194)	0.005
>55	0.9639 (0.903 to 1.0289)	0.269
Urinalysis		
Albuminuria, n(%)		
-	1 (Reference)	
±	1.2105 (1.0412 to 1.4074)	0.013
+	1.4033 (1.1846 to 1.6623)	<0.001
++	1.4672 (1.1365 to 1.894)	0.003
+++	1.7621 (1.1287 to 2.751)	0.013
++++	2.137 (0.5336 to 8.5575)	0.283

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

3) 고혈압 환자에서 고혈압 약제 사용에 따른 당뇨병 발생 위험성

고혈압 약제 사용 패턴은 고혈압 환자의 당뇨병 발생과 통계적인 유의성이 없었다. Statin 약물 사용은 예상과 다르게 당뇨병 발생의 위험을 약 1.3배 높이는 것으로 나타났다 (표 46). 고혈압 약제 중 가장 흔히 사용되는 ACEI/ARB + CCB, ACEI/ARB + diuretic 간 비교에서는 이노 복합제의 사용이 비사용군에 비해 당뇨병 발생 위험성이 9% 높게 나타났다 (HR 1.0887, 95% 신뢰구간 0.8664 - 1.3680). 한편 신장 기능이 저하되거나 중성지방이 높은 경우 당뇨병 발생 위험성이 유의하게 높았다.

표 46. 고혈압 환자에서 고혈압 약제 사용에 따른 당뇨병 발생 위험도

Variable	Multivariable	
	Adjusted HR (95% CI)	p-value
DM		
Age at index date	1.0181 (1.0114 to 1.025)	<0.001
SBP (mmHg)		
<130	1 (Reference)	
130-139	1.1802 (0.9886 to 1.4089)	0.067
140-149	0.9886 (0.7873 to 1.2413)	0.921
>=150	1.9586 (1.4878 to 2.5784)	<0.001
BMI		
<23	1 (Reference)	
23-24.9	1.0549 (0.8217 to 1.3543)	<0.001
25-29.9	1.4141 (1.1332 to 1.7646)	0.002
30-34.9	1.9234 (1.4014 to 2.6398)	<0.001
>=35	2.4897 (1.4362 to 4.3159)	0.001
HTN family history	0.8644 (0.7275 to 1.027)	0.098
Blood chemistry		
Blood cholesterol levels		
Total cholesterol (mg/dl)	0.9728 (0.9533 to 0.9926)	0.007
Triglyceride (mg/dl)		
150이상이하	1 (Reference)	
150-200	1.4079 (1.1522 to 1.7203)	0.001
> 200	1.7256 (1.4284 to 2.0848)	<0.001
Urinalysis		
Albuminuria		
-	1 (Reference)	
±	1.3331 (1.069 to 1.6623)	0.011
+	1.4731 (1.1185 to 1.9402)	0.006
++	1.074 (0.7393 to 1.5601)	0.708
+++	1.5769 (0.9191 to 2.7053)	0.098
Antihypertensive classes		
Calcium channel blocker (monotherapy)	1 (Reference)	
Angiotensin receptor blocker (monotherapy)	1.1241 (0.8443 to 1.4966)	0.423
Beta-blocker (monotherapy)	1.017 (0.7031 to 1.4709)	0.929
ACEI/ARB + CCB	0.8192 (0.6184 to 1.0852)	0.165
ACEI/ARB + diuretic	1.2119 (0.9017 to 1.6289)	0.203
Others	1.1424 (0.9142 to 1.4277)	0.242
Statins	1.2567 (1.0705 to 1.4753)	0.005

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

4) 고혈압 환자에서 외래 방문 간격과 심뇌혈관질환 발생 위험성

고혈압 환자의 외래 방문 간격은 2~3개월 간격이 가장 높은 비중을 차지하였고 그다음으로 매달 방문, 3~4개월, 4~6개월 간격 방문의 순서였음

표 47. 고혈압 환자의 외래 방문 분포

Variable	심뇌혈관질환/사망 (+) (N = 2,178)	심뇌혈관질환/사망 (-) (N = 8,865)	p-value
평균외래방문간격			
0-33일	99 (4.6%)	157 (1.8%)	<0.001
34-66일	497 (22.8%)	1,448 (16.3%)	
67-99일	579 (26.6%)	2,504 (28.3%)	
100-132일	406 (18.6%)	2,168 (24.5%)	
133-198일	356 (16.4%)	1,808 (20.4%)	
199일 이상	241 (11.1%)	780 (8.8%)	

환자 연령, 성별, 기저 위험도를 포함한 다변량 분석을 진행한 결과 3~4개월군을 기준으로 하였을 때 2~3개월군은 차이 없었으나 이보다 방문 기간이 짧거나 길 경우 심뇌혈관질환 발생률이 높게 나타났다.

표 48. 외래 방문 간격과 심뇌혈관질환 발생 위험성 상관 분석

Variable	Multivariable Adjusted HR (95% CI)	p-value
평균 외래방문 횟수		
0-33일	2.26 (1.81 - 2.81)	<0.001
34-66일	1.46 (1.28-1.66)	<0.001
67-99일	1.07 (0.94-1.22)	0.284
100-132일	1(ref)	0.007
133-198일	1.17 (1.02-1.35)	0.029
199일 이상	1.92 (1.63-2.25)	<0.001
Age at index date	1.05 (1.04 to 1.05)	<0.001
Male	1.23 (1.13 to 1.34)	<0.001
Risk of CVD		
Low	1(ref)	
Intermediate	1.20 (1.06-1.37)	0.006
High	1.53 (1.39-1.68)	<0.001

5) 고혈압 환자에서 당뇨병 발생 유무에 따른 심뇌혈관질환 + 사망 발생 위험성 비교

고혈압 환자 중 당뇨병 발생군과 비발생군의 시간에 따른 심혈관사건 및 사망 발생률 추이는 그림 40과 같다. 당뇨병 발생 환자는 당뇨병 비발생 환자에 비하여 고혈압 여부와 관계없이 심뇌혈관질환의 발생율이 더 높았지만, 사망 발생율은 고혈압 여부와 관계없이 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (표 49).

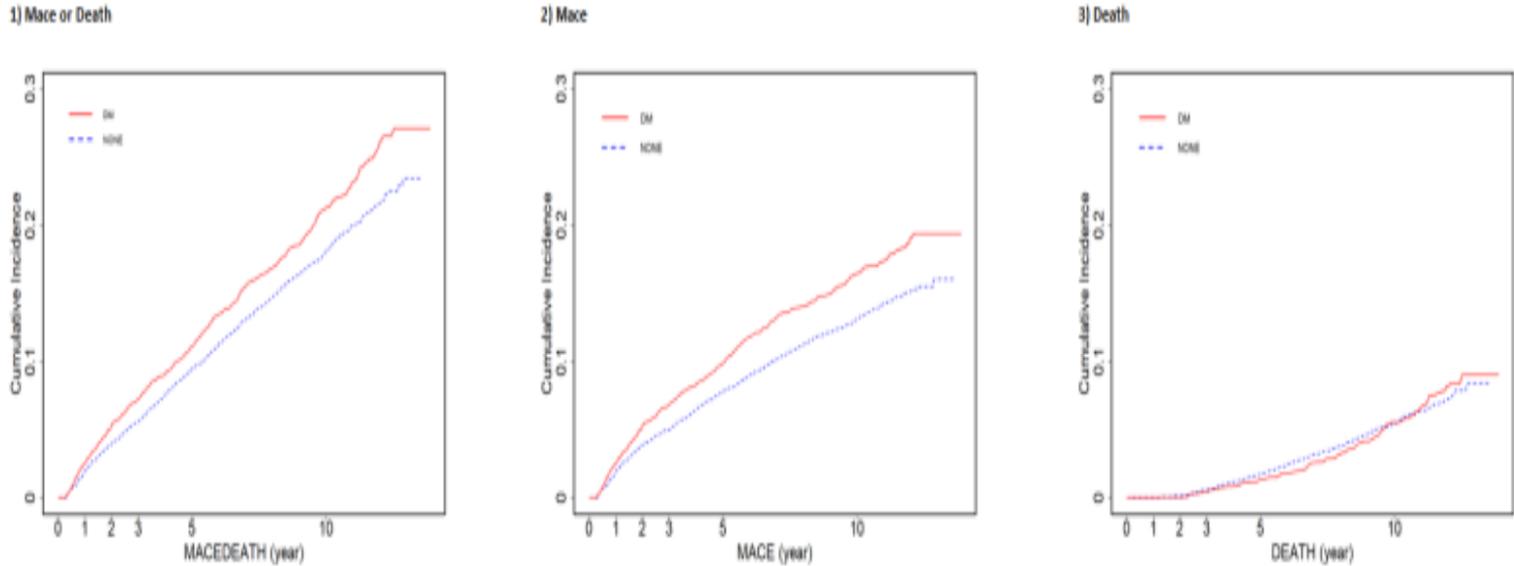


그림 40. 고혈압 환자의 당뇨병 발생 유무에 따른 심뇌혈관질환, 사망 발생률

표 49. 고혈압 유무, 당뇨병 발생 유무에 따른 심뇌혈관질환, 사망 발생률

Group	Incidence		p-value
	No of event	Person year	
심뇌혈관질환 or 사망			
고혈압 환자군			<0.001
without DM	561	8478416.4	0.66 (0.61,0.72)
with DM	1361	24713776.4	0.55 (0.52,0.58)
비고혈압건강대조군			<0.001
without DM	2232	54943787	0.41 (0.39,0.42)
with DM	10072	325497137	0.31 (0.3,0.32)
심뇌혈관질환			
고혈압 환자군			<0.001
without DM	426	8664099.4	0.49 (0.45,0.54)
with DM	984	25231528.4	0.39 (0.37,0.41)
비고혈압건강대조군			<0.001
without DM	1507	55548963	0.27 (0.26,0.29)
with DM	6049	329270614	0.18 (0.18,0.19)
사망			
고혈압 환자군			0.355
without DM	136	8478416.4	0.16 (0.13,0.19)
with DM	377	24713776.4	0.15 (0.14,0.17)
비고혈압건강대조군			0.906
without DM	725	54943787	0.13 (0.12,0.14)
with DM	4040	325497137	0.12 (0.12,0.13)

IR, incidence rate; CI, confidence interval.

P-value was calculated by log-rank test.

6) 고혈압 환자에서 당뇨병 발생과 개별 심뇌혈관질환 발생 위험성

고혈압 환자 중 당뇨병 발생군과 비발생군의 시간에 따른 개별 심혈관사건 발생률 추이는 그림 41과 같다.

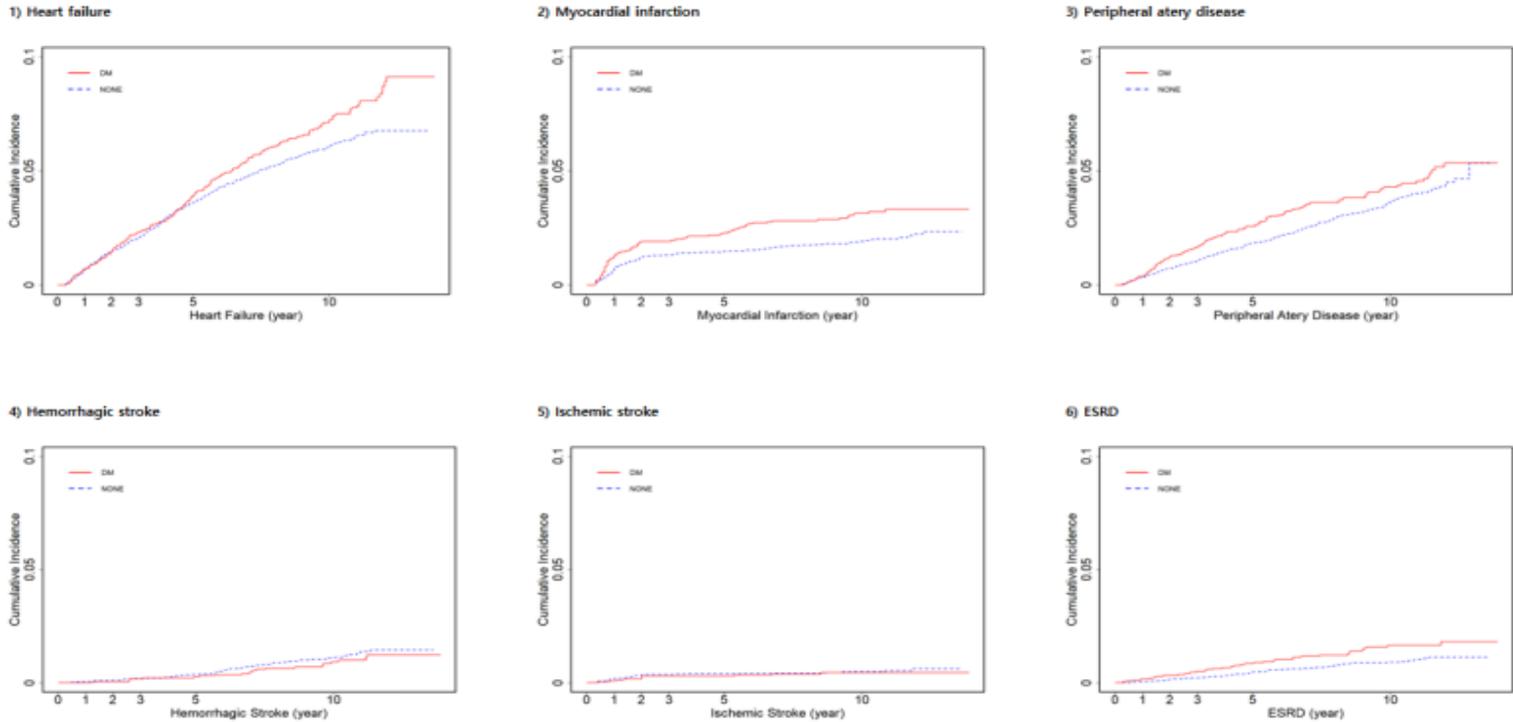


그림 41. 고혈압 환자의 당뇨병 발생 유무에 따른 개별 심뇌혈관질환 발생률

7) 고혈압 환자에서 당뇨병 병발 여부에 따른 심뇌혈관질환 + 사망의 발생 위험성

A. 당뇨병 발생 및 비발생군별 심뇌혈관 발생에 대한 비례위험모형 구축

- 기본 특성 및 당뇨병 발생 변수에 대하여, 단순 Cox 비례위험모형(simple Cox's proportional hazards regression model)을 분석하였다. 유의수준 0.15 하에서 의미 있는 개별 변수 및 당뇨병 발생 군 변수에 대하여 다중 Cox 비례위험모형을 적용하였다. 이때, 당뇨병 발생 군 변수의 Type 3 제곱합에 대한 통계적 유의성이 유의수준 0.05 기준으로 의미 있는 경우 당뇨병 발생 여부에 따라 결과변수 발생에 유의한 차이가 난다고 판단하였다.

- 위의 결과를 아래의 총 2가지 결과 변수로 나누어 제시하였다

- 1) 심뇌혈관질환 (심부전증, 심근경색증, 말초혈관질환, 뇌경색, 뇌출혈, 말기신부전까지의 사건 중 적어도 1개 이상 발생)
- 2) 사망

B. 당뇨병 발생 후 심뇌혈관질환까지의 평균 발생률 비교

- 당뇨병 발생 시점을 Zero point로 하여 시간 경과에 따른 심뇌혈관질환 발생을 확인하였다.

- 당뇨병 비발생 대조군 중 당뇨병 발생군의 발생 당시 나이에 대해 연령 및 성별 매칭된 대조군을 1:3 비율로 추출하여 심뇌혈관질환 발생률을 비교하였다

C. 연구 결과

다변량 분석 결과 당뇨병 발생은 심뇌혈관질환 및 사망의 위험을 약 1.3배 높이며, 고혈압은 약 1.7배 높였다. 고혈압환자에서 당뇨병이 발생했을 경우 위험은 약 2.0배로 더욱 높아졌다. 다변량 분석결과는 표 50와 같다.

표 50. 고혈압 환자에서 당뇨병 병발 여부에 따른 심뇌혈관질환 + 사망의 발생 위험

Variable	Multivariable	
	Adjusted HR (95% CI)	p-value
심뇌혈관질환		
Group		
None (Normal without DM)	1 (Reference)	
DM (Normal with DM)	1.328 (1.2233 to 1.4416)	<0.001
HTN (HTN without DM)	1.7389 (1.4721 to 2.0541)	<0.001
HTN + DM (HTN with DM)	1.9684 (1.5954 to 2.4286)	<0.001
Age at index date	1.0532 (1.05 to 1.0564)	<0.001
DBP (mmHg)		
<70	1 (Reference)	
70-80	0.9716 (0.8862 to 1.0652)	0.54
80-90	1.0846 (1.009 to 1.1659)	0.028
>=90	1.2319 (1.1078 to 1.37)	<0.001
BMI (kg/m ²)		
<23	1 (Reference)	
23-24.9	1.0797 (0.9989 to 1.1669)	0.053
25-29.9	1.1453 (1.0605 to 1.2369)	0.001
30-34.9	1.1294 (0.9153 to 1.3936)	0.256
>=35	2.0013 (1.2331 to 3.248)	0.005
Previous HTN history	1.2632 (1.0968 to 1.4549)	0.001
Smoking status		
None	1 (Reference)	
Ex-smoker	1.1097 (1.0147 to 1.2135)	0.023
Current smoker	1.1994 (1.1038 to 1.3032)	<0.001
Previous MS history	1.288 (1.1518 to 1.4403)	<0.001
Blood chemistry		
Estimated GFR		
>=90	1 (Reference)	
60-89	1.024 (0.9533 to 1.1)	0.516
45-59	1.1455 (1.0178 to 1.2893)	0.024
30-44	1.939 (1.4855 to 2.5308)	<0.001
<29	1.3411 (1.0125 to 1.7764)	0.041
Urinalysis		
Albuminuria, n(%)		
-	1 (Reference)	
±	1.0798 (0.9005 to 1.295)	0.407
+	1.2809 (1.0503 to 1.5621)	0.015
++	0.9981 (0.7057 to 1.4118)	0.992
+++	3.4342 (2.3179 to 5.0881)	<0.001
++++	1.2287 (0.173 to 8.728)	0.837

요약하면 고혈압 환자의 당뇨병 발생 위험성은 비고혈압건강대조군의 1.8배에 달하는데, 고혈압 환자에서 당뇨병이 발생할 경우 당뇨병이 발생하지 않은 고혈압 환자보다 심뇌혈관질환 + 사망 위험성이 2배 높아지는 결과를 가져온다.

4.4. 좌심실비대의 진단 기법간 효용성 비교

1) 심전도, 심초음파 모두 시행한 군의 기저 특징

심전도와 심초음파 진단능의 정확한 비교를 위해 심전도와 심초음파를 모두 시행한 환자를 대상 환자군으로 하였다. 대상 환자군의 평균 연령은 61세 였으며, 52.3%가 남성 이었다. 평균 수축기 혈압은 148.4mmHg 였으며, 평균 이완기 혈압은 87.1mmHg였다. 심초음파로 측정된 평균 좌심실 질량은 97.8g이었다.

표 51. 심전도, 심초음파 시행군의 기저 특징

Variable	Total (N=1,743)
Age at index date, (years)	61 ± 10.972
Male, n(%)	912 (52.32%)
BMI (kg/m ²)	25.58 ± 3.321
BSA (m ²)	1.73 ± 0.189
LV mass by Echocardiography (g)	97.78±24.276
SBP (mmHg)	148.4 17.731
DBP (mmHg)	87.13 ± 12.256
Pulse rate (bpm)	76.51 ± 13.174
Previous HTN treatment, n(%)	1,073 (70.18%)
HTN family history, n(%)	498 (39.56%)
Current smoking, n(%)	141 (11.42%)
Previous disease history, n(%)	
Heart failure	38 (2.18%)
MI	225 (12.91%)
PAD	51 (2.93%)
Hemorrhagic stroke	1 (0.06%)
Ischemic stroke	81 (4.65%)
ESRD	9 (0.52%)

Abbreviation: 심뇌혈관질환, major adverse cardiac events; BMI, body mass index; BSA, body surface area; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension; CVD, cardiovascular disease; TIA, transient ischemic attack.

표 52은 심전도와 심초음파에 따른 좌심실 비대 진단표이다. 코헨의 카파 계수 (Kohen's kappa)는 0.13으로 두 진단법의 일치도는 약간(slight) 일치하는 결과를 보였으며, 두 가지 검사가 일치하는 결과를 보인 비율은 65.8%였다.

표 52. 심전도와 심초음파에서 진단된 좌심실 비대 환자의 빈도

By Echo	By ECG			p-value	Kappa	Accuracy
	LVH	No LVH	Total			
LVH	151 (8.66%)	415 (23.81%)	566 (32.47%)	<0.001	0.13	65.81%
No LVH	181 (10.38%)	996 (57.14%)	1177 (67.53%)			
Total	332 (19.05%)	1411 (80.95%)	1743 (100%)			

p-value was calculated by McNemar's test.

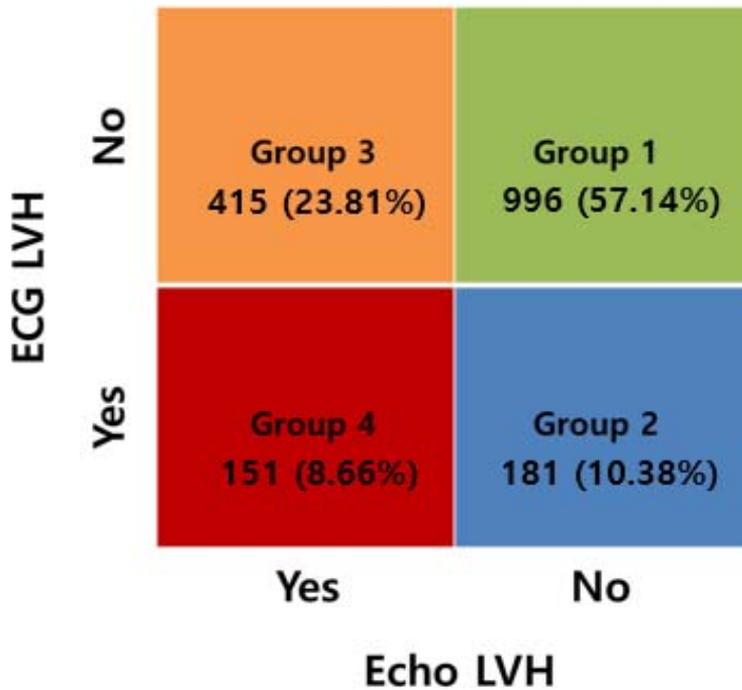


그림 42. 심전도 및 심초음파 결과에 따른 환자군 분류

심전도 및 심초음파 시행 결과별 환자군의 기저 특징은 표 53과 같다.

표 53. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 특징 비교.

Variable	by ECG			by Echocardiogram		
	LVH (N=332)	No LVH (N=1,411)	p-value	LVH (N=566)	No LVH (N=1,177)	p-value
Age at index date, (years)	60.84 ± 11.392	61.04 ± 10.875	0.7897†	62.29 ± 11.356	60.38 ± 10.73	<0.001†
Male, n(%)	208 (62.65%)	704 (49.89%)	<0.001	207 (36.57%)	705 (59.90%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.13 ± 3.231	25.69 ± 3.335	0.0017†	25.82 ± 3.524	25.46 ± 3.215	0.0489†
BSA (m ²)	1.73 ± 0.193	1.73 ± 0.188	0.7893†	1.69 ± 0.187	1.74 ± 0.187	<0.001†
LV mass index	108.82±28.696	95.18±22.346	<0.001†	122.78±21.393	85.76±14.410	<0.001†
SBP (mmHg)	152.89 ± 20.281	147.31 ± 16.913	<0.001†	151.33 ± 19.624	146.95 ± 16.566	<0.001†
DBP (mmHg)	88.34 ± 14.264	86.85 ± 11.725	0.1711†	87.47 ± 19.624	86.973 ± 11.532	0.7741†
Pulse rate (bpm)	75.43 ± 11.771	76.78 ± 13.499	0.1622†	74.19 ± 12.94	77.72 ± 13.156	0.0186†
Previous HTN treatment, n(%)	178 (63.12%)	895 (71.77%)	0.0041	358 (71.03%)	715 (69.76%)	0.6083
HTN family history, n(%)	94 (39.50%)	404 (39.57%)	0.9834	145 (35.98%)	353 (41.24%)	0.0751
Current smoking, n(%)	31 (13.48%)	110 (10.95%)	0.4022	32 (8.42%)	109 (12.75%)	0.0028
Previous disease history, n(%)						
Heart failure	11 (3.31%)	27 (1.91%)	0.1161	14 (2.47%)	10 (2.04%)	0.5609
MI	32 (9.64%)	192 (13.68%)	0.0483	59 (10.42%)	166 (14.10%)	0.0319
PAD	10 (3.01%)	41 (2.91%)	0.9176	17 (3.00%)	34 (2.89%)	0.8940
Hemorrhagic stroke	0 (0.00%)	1 (0.07%)	1‡	0 (0.00%)	1 (0.09%)	1‡
Ischemic stroke	16 (4.82%)	65 (4.61%)	0.8685	34 (6.01%)	47 (3.99%)	0.0614
ESRD	3 (0.90%)	6 (0.43%)	0.3851‡	7 (1.24%)	2 (0.17%)	0.0069‡

Abbreviation: 심뇌혈관질환, major adverse cardiac events; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension. If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test. ‡ If normality test is not significant, Wilcoxon's ranksum test will be performed instead of Student's t-test. †

심전도 및 심초음파 시행 결과별 환자군의 혈액화학수치는 표 54와 같다.

표 54. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 혈액화학수치 비교

Variable	by ECG			by Echocardiogram		
	LVH (N=332)	No LVH (N=1,411)	p-value	LVH (N=566)	No LVH (N=1,177)	p-value
Blood chemistry						
WBC (106/L)	6.86 ± 1.669	6.76 ± 2.167	0.0599†	6.64 ± 2.067	6.85 ± 2.086	0.0624†
Hemoglobin (g/dl)	14.3 ± 1.617	13.91 ± 1.707	0.0002†	13.54 ± 1.732	14.19 ± 1.64	<0.001†
Hematocrit (%)	42.24 ± 4.695	41.46 ± 4.794	0.0077†	40.44 ± 4.915	42.15 ± 4.622	<0.001†
Platelet (109/L)	230.52 ± 64.162	242.22 ± 68.357	0.006†	238.09 ± 70.838	240.9 ± 66.216	0.3211†
Calcium (mg/dl)	9.21 ± 0.523	9.25 ± 0.447	0.2687†	9.2 ± 0.472	9.26 ± 0.457	0.0088†
Phosphorus (mg/dl)	3.45 ± 0.571	3.49 ± 0.558	0.3257†	3.55 ± 0.597	3.45 ± 0.54	0.0007†
BUN (mg/dl)	16.65 ± 6.524	16.39 ± 5.993	0.6366†	17.19 ± 7.362	16.09 ± 5.353	0.0522†
Creatinine (mg/dl)	1.06 ± 0.594	1.03 ± 0.435	0.7115†	1.08 ± 0.67	1.02 ± 0.332	0.0228†
Estimated GFR (ml/min)	76.75 ± 20.593	73.55 ± 18.084	0.0021†	71.2 ± 20.246	75.58 ± 17.631	<0.001†
Chloride (mEq/L)	103.52 ± 6.201	104.26 ± 3.533	0.0311†	104.27 ± 5.336	104.05 ± 3.523	0.0038†
Total protein (g/dl)	7.24 ± 0.498	7.25 ± 0.486	0.6305†	7.21 ± 0.549	7.27 ± 0.455	0.0515†
Albumin (g/dl)	4.34 ± 0.359	4.36 ± 0.347	0.7505†	4.3 ± 0.386	4.38 ± 0.328	<0.001†
Glucose (mg/dl)	107.32 ± 29.068	108.5 ± 28.68	0.1801†	106.12 ± 27.341	109.31 ± 29.353	0.0047†

Variable	by ECG			by Echocardiogram		
	LVH	No LVH	p-value	LVH	No LVH	p-value
	(N=332)	(N=1,411)		(N=566)	(N=1,177)	
Sodium (mEq/L)	140.95 ± 3.034	141.07 ± 2.235	0.8614†	141.13 ± 2.761	141.01 ± 2.226	0.0354†
Potassium (mEq/L)	4.24 ± 0.38	4.29 ± 0.425	0.2327†	4.26 ± 0.455	4.29 ± 0.398	0.0617†
ALP (U/L)	71.85 ± 21.119	70.07 ± 24.217	0.0263†	71.58 ± 22.615	69.85 ± 24.136	0.0413†
AST (U/L)	25.26 ± 11.177	25.46 ± 14.476	0.2377†	25.33 ± 15.774	25.46 ± 12.94	0.2593†
ALT (U/L)	27.13 ± 18.505	27.49 ± 21.671	0.8767†	26.01 ± 22.186	28.08 ± 20.55	0.0016†
Blood cholesterol levels						
Total cholesterol (mg/dl)	186.88 ± 37.302	189.15 ± 39.969	0.3534†	186.87 ± 38.759	189.59 ± 39.796	0.2897†
Triglyceride (mg/dl)	158.77 ± 06.786	151.98 ± 93.992	0.3542†	146.64 ± 93.52	156.27 ± 97.713	0.0104†
HDL cholesterol (mg/dl)	50.29 ± 13.841	50.79 ± 14.059	0.4272†	51.16 ± 13.785	50.48 ± 14.121	0.2402†
LDL cholesterol (mg/dl)	111.65 ± 32.422	113.69 ± 35.45	0.4676†	110.01 ± 33.103	114.79 ± 35.59	0.0209†
Calculated LDL	107.27 ± 34.232	108.71 ± 36.263	0.7527†	107.06 ± 32.583	109.08 ± 37.301	0.2483†

Abbreviation: 심뇌혈관질환, major adverse cardiac events; WBC, white blood cell; BUN, blood urea nitrogen; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein. If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test. If normality test is not significant, Wilcoxon's ranksum test will be performed instead of Student's t-test.

심전도 및 심초음파 시행 결과별 환자군의 약제 복용력은 표 55과 같다.

표 55. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 2년간 약제 복용력 비교.

Variable	by ECG			by Echocardiogram		
	LVH (N=332)	No LVH (N=1,411)	p-value	LVH (N=566)	No LVH (N=1,177)	p-value
Anihypertensive classes, n(%)						
Thiazide / thiazide-like diuretic	84 (25.30%)	331 (23.46%)	0.4781	163 (28.80%)	252 (21.41%)	0.0007
Calcium channel blocker	196 (59.04%)	796 (56.41%)	0.3853	344 (60.78%)	648 (55.06%)	0.0239
ACE inhibitor	24 (7.23%)	73 (5.17%)	0.1416	44 (7.77%)	53 (4.50%)	0.0053
Angiotensin receptor blocker	191 (57.53%)	840 (59.53%)	0.5043	352 (62.19%)	679 (57.69%)	0.0734
Beta-blocker	136 (40.96%)	488 (34.59%)	0.0292	213 (37.63%)	411 (34.92%)	0.2685
Aldosterone antagonist	6 (1.81%)	29 (2.06%)	0.7719	12 (2.12%)	23 (1.95%)	0.817
Alpha-blocker	6 (1.81%)	16 (1.13%)	0.2869	10 (1.77%)	12 (1.02%)	0.1907
Single-pill combination (among combination), n(%)			0.5479			0.0234
ACEi/ARB with CCB	56 (16.87%)	202 (14.32%)		77 (13.60%)	181 (15.38%)	
ARB with diuretic	48 (14.46%)	226 (16.02%)		107 (18.91%)	167 (14.19%)	
ARB-CCB-diuretic	0(0%)	0(0%)		0(0%)	0(0%)	
HTN-STATIN	6(1.81%)	35(2.48%)		8(1.41%)	33(2.80%)	

Abbreviation: 심뇌혈관질환, major adverse cardiac events; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; CCB, calcium channel blocker. If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test. If normality test is not significant, Wilcoxon's ranksum test will be performed instead of Student's t-test.

심전도 및 심초음파 시행 결과 조합별 환자군의 기저 특징은 표 56과 같다.

표 56. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 기저 특징 비교

Variable	LVH by both (N=151)	LVH by only ECG (N=181)	LVH by only Echo (N=415)	No LVH by both (N=996)	p-value
Age at index date, (years)	61.34 ± 11.966	60.41 ± 10.906	62.64 ± 11.121	60.38 ± 10.706	0.0043
Male, n(%)	78 (51.66%)	130 (71.82%)	129 (31.08%)	575 (57.73%)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	25.54 ± 3.363	24.78 ± 3.08	25.92 ± 3.579	25.59 ± 3.224	0.0019
BSA (m ²)	1.715 ± 0.198	1.74 ± 0.189	1.69 ± 0.183	1.75 ± 0.187	<0.0001
LV mass index	131.38±25.7	90.00±13.446	119.65±18.67	84.99±14.45	<0.001
SBP (mmHg)	153.34 ± 21.195	152.5 ± 19.532	150.6 ± 18.994	145.94 ± 15.775	<0.0001
DBP (mmHg)	88.19 ± 14.455	88.47 ± 13.233	87.21 ± 12.939	86.7 ± 11.183	0.212
Pulse rate (bpm)	74.91 ± 12.951	75.77 ± 10.961	73.94 ± 12.986	78.13 ± 13.557	0.0407
Previous HTN treatment, n(%)	86 (66.15%)	92 (60.53%)	272 (72.73%)	623 (71.36%)	0.0231
HTN family history, n(%)	42 (37.17%)	52 (41.6%)	103 (35.52%)	301 (41.18%)	0.3519
Current smoking, n(%)	13 (12.5%)	18 (14.29%)	19 (6.88%)	91 (12.48%)	0.0126
Previous disease history, n(%)					
Heart failure	5 (3.31%)	6 (3.32%)	9 (2.17%)	18 (1.81%)	0.4490
MI	10 (6.62%)	22 (12.16%)	49 (11.81%)	144 (14.46%)	0.0466
PAD	7 (4.64%)	3 (1.66%)	10 (2.41%)	31 (3.11%)	0.3978
Hemorrhagic stroke	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1.0000
Ischemic stroke	10 (6.62%)	6 (3.32%)	23 (5.78%)	41 (4.12%)	0.2729
ESRD	2 (1.33%)	1 (0.55%)	5 (1.21%)	1 (0.1%)	0.0096

Abbreviation: 심뇌혈관질환, major adverse cardiac events; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension; CVD, cardiovascular disease; TIA, transient ischemic attack. If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test. If normality test is not significant, Wilcoxon's ranksum test will be performed instead of Student's t-test.

심전도 및 심초음파 시행 결과 조합별 환자군의 혈액화학수치 특징은 표 57와 같다.

표 57. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 혈액화학수치 비교

Variable	LVH by both (N=151)	LVH by only ECG (N=181)	LVH by only Echo (N=415)	No LVH by both (N=996)	p-value
Blood chemistry					
WBC (106/L)	6.864 ± 1.634	6.859 ± 1.701	6.559 ± 2.197	6.844 ± 2.15	0.122
Hemoglobin (g/dl)	14.073 ± 1.806	14.48 ± 1.43	13.352 ± 1.668	14.135 ± 1.671	<0.0001
Hematocrit (%)	41.751 ± 5.226	42.622 ± 4.204	39.98 ± 4.721	42.066 ± 4.692	<0.0001
Platelet (109/L)	222.058 ± 65.245	237.205 ± 62.673	243.776 ± 71.943	241.575 ± 66.858	0.008
Calcium (mg/dl)	9.198 ± 0.494	9.216 ± 0.546	9.197 ± 0.464	9.265 ± 0.438	0.0469
Phosphorus (mg/dl)	3.571 ± 0.626	3.357 ± 0.503	3.546 ± 0.586	3.468 ± 0.545	0.0004
BUN (mg/dl)	17.966 ± 7.225	15.586 ± 5.695	16.907 ± 7.399	16.177 ± 5.285	0.0007
Creatinine (mg/dl)	1.103 ± 0.64	1.021 ± 0.553	1.069 ± 0.681	1.017 ± 0.272	0.0781
Estimated GFR (ml/min)	73.261 ± 21.02	79.587 ± 19.847	70.46 ± 19.934	74.836 ± 17.101	<0.0001
Chloride (mEq/L)	102.973 ± 8.779	103.963 ± 2.575	104.753 ± 3.113	104.06 ± 3.672	0.0002
Total protein (g/dl)	7.197 ± 0.569	7.278 ± 0.431	7.219 ± 0.543	7.266 ± 0.46	0.169
Albumin (g/dl)	4.288 ± 0.413	4.377 ± 0.304	4.301 ± 0.376	4.379 ± 0.332	0.0002
Glucose (mg/dl)	106.657 ± 28.654	107.854 ± 29.466	105.928 ± 26.893	109.575 ± 29.34	0.162
Sodium (mEq/L)	140.72 ± 3.862	141.134 ± 2.13	141.28 ± 2.204	140.986 ± 2.243	0.0727

Variable	LVH by both (N=151)	LVH by only ECG (N=181)	LVH by only Echo (N=415)	No LVH by both (N=996)	p-value
Potassium (mEq/L)	4.226 ± 0.408	4.257 ± 0.356	4.273 ± 0.471	4.296 ± 0.405	0.229
ALP (U/L)	72.706 ± 19.682	71.162 ± 22.232	71.186 ± 23.578	69.611 ± 24.474	0.381
AST (U/L)	24.378 ± 9.425	25.961 ± 12.375	25.661 ± 17.475	25.369 ± 13.045	0.751
ALT (U/L)	25.282 ± 16.456	28.583 ± 19.899	26.27 ± 23.888	27.988 ± 20.676	0.271
Blood cholesterol levels					
Total cholesterol (mg/dl)	183.959 ± 39.908	189.221 ± 35.012	187.909 ± 38.337	189.661 ± 40.636	0.413
Triglyceride (mg/dl)	153.341 ± 107.403	162.824 ± 106.47	144.399 ± 88.445	155.068 ± 96.039	0.169
HDL cholesterol (mg/dl)	50.918 ± 13.865	49.83 ± 13.847	51.242 ± 13.777	50.6 ± 14.174	0.74
LDL cholesterol (mg/dl)	108.099 ± 29.765	114.201 ± 34.076	110.663 ± 34.194	114.907 ± 35.891	0.106
Calculated LDL (Total chol-HDL-TG/5)	106.023 ± 32.82	108.187 ± 35.303	107.408 ± 32.541	109.24 ± 37.674	0.729

Abbreviation: 심뇌혈관질환, major adverse cardiac events; WBC, white blood cell; BUN, blood urea nitrogen; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein, if cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test. If normality test is not significant, Wilcoxon's ranksum test will be performed instead of Student's t-test.

심전도 및 심초음파 시행 결과 조합별 환자군의 약제 복용력 특징은 표 58과 같다.

표 58. 심전도와 심초음파의 좌심실 비대 여부에 따른 약제 복용력 비교.

Variable	LVH by both (N=151)	LVH by only ECG (N=181)	LVH by only Echo (N=415)	No LVH by both (N=996)	p-value
Anihypertensive classes, n(%)					
Thiazide / thiazide-like diuretic	42 (27.82%)	42 (23.20%)	121 (29.16%)	210 (21.08%)	0.0074
Calcium channel blocker	90 (59.60%)	106 (58.56%)	254 (61.21%)	542 (54.42%)	0.0982
ACE inhibitor	16 (10.60%)	8 (4.42%)	28 (6.75%)	45 (4.52%)	0.0123
Angiotensin receptor blocker	91 (60.27%)	100 (55.25%)	261 (62.89%)	579 (57.14%)	0.2562
Beta-blocker	66 (43.71%)	70 (38.67%)	147 (35.42%)	341 (34.24%)	0.1194
Aldosterone antagonist	1 (0.66%)	5 (2.76%)	11 (2.65%)	18 (1.81%)	0.3934
Alpha-blocker	3 (1.99%)	3 (1.66%)	7 (1.69%)	9 (0.90%)	0.4769
Single-pill combination (among combination), n(%)					
ACEi/ARB with CCB	27 (17.88%)	29 (16.02%)	50 (12.05%)	152 (15.26%)	0.0901
ARB with diuretic	26 (17.22%)	22 (12.16%)	81 (19.52%)	145 (14.56%)	
ARB-CCB-diuretic	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
HTN-STATIN	3(1.99%)	3(1.66%)	5(1.21%)	30(3.01%)	

Abbreviation: 심뇌혈관질환, major adverse cardiac events; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; CCB, calcium channel blocker. If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test. If normality test is not significant, Wilcoxon's ranksum test will be performed instead of Student's t-test.

2) 심뇌혈관질환 발생 및 사망 여부에 따른 기저 특징 비교

심뇌혈관질환 사건 발생 여부에 따른 환자군의 기저 특징은 표 59와 같다. 심뇌혈관질환 발생군일 경우 심뇌혈관질환 비발생군에 비해 심전도 및 심초음파 결과가 좌심실 비대인 환자의 비율이 높았다.

표 59. 심뇌혈관질환 발생 및 사망 여부에 따른 기저 특징 비교

Variable	심뇌혈관질환 (N=573)	No 심뇌혈관질환 (N=1,170)	p-value
Age at index date, (years)	64.76±10.332	59.17±10.811	<0.001
Male, n(%)	314(54.80%)	598(51.11%)	0.1476
BMI (kg/m ²)	25.37±3.193	25.68±3.379	0.1074
BSA (m ²)	1.71±0.172	1.73±0.196	0.1011
LV mass index	101.05±25.628	96.18±23.431	0.0002
SBP (mmHg)	147.94±16.897	148.58±18.129	0.5933
DBP (mmHg)	84.74±10.876	88.3±12.719	<0.001
Pulse rate (bpm)	74.36±14.02	77.52±12.661	0.0602
Previous HTN treatment, n(%)	369(71.51%)	704(69.50%)	0.4154
HTN family history, n(%)	162(37.41%)	336(40.68%)	0.2605
Current smoking, n(%)	53(12.62%)	88(10.80%)	0.6237
LVH			0.0096
LVH by both	56(9.77%)	95(8.12%)	
LVH by ECG	62(10.82%)	119(10.17%)	
LVH by ECHO	159(27.75%)	256(21.88%)	
No LVH	296(51.66%)	700(59.83%)	
Previous disease history, n(%)			
Heart failure	16(2.79%)	22(1.88%)	0.2207
MI	121(21.18%)	104(8.89%)	<0.001
PAD	21(3.67%)	30(2.56%)	0.2002
Hemorrhagic stroke	0(0%)	1(0.08%)	1.0000
Ischemic stroke	40(6.98%)	41(3.50%)	0.0012
ESRD	7(1.22%)	2(0.17%)	0.0075

Abbreviation: 심뇌혈관질환, major adverse cardiac events; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension; CVD, cardiovascular disease; TIA, transient ischemic attack. If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test. If normality test is not significant, Wilcoxon's ranksum test will be performed instead of Student's t-test.

심뇌혈관질환 발생 여부에 따른 환자군의 혈액화학수치는 표 60와 같다.

표 60. 심뇌혈관질환 사건 발생 및 사망 여부에 따른 혈액화학수치의 비교

Variable	심뇌혈관질환 (N=573)	No 심뇌혈관질환 (N=1,170)	p-value
Blood chemistry			
WBC (106/L)	6.92±2.023	6.71±2.108	0.0146
Hemoglobin (g/dl)	13.65±1.843	14.15±1.594	<0.001
Hematocrit (%)	40.6±5.283	42.11±4.429	<0.001
Platelet (109/L)	234.35±74.398	242.84±63.946	0.0001
Calcium (mg/dl)	9.17±0.487	9.27±0.446	0.0004
Phosphorus (mg/dl)	3.48±0.568	3.49±0.557	0.763
BUN (mg/dl)	18.05±7.91	15.64±4.767	<0.001
Creatinine (mg/dl)	1.15±0.71	0.98±0.269	<0.001
Estimated GFR (ml/min)	69.36±19.882	76.53±17.504	<0.001
Chloride (mEq/L)	104.16±5.298	104.1±3.505	0.1855
Total protein (g/dl)	7.2±0.532	7.28±0.463	0.0045
Albumin (g/dl)	4.28±0.386	4.39±0.324	<0.001
Glucose (mg/dl)	112.82±32.196	106.04±26.626	<0.001
Sodium (mEq/L)	140.71±2.717	141.22±2.22	0.0008
Potassium (mEq/L)	4.32±0.464	4.26±0.39	0.0145
ALP (U/L)	72.92±24.978	69.17±22.899	0.0008
AST (U/L)	25.52±16.744	25.37±12.278	0.1584
ALT (U/L)	26.36±21.474	27.94±20.909	0.0055
Blood cholesterol levels			
Total cholesterol (mg/dl)	182.42±38.604	191.81±39.545	<0.001
Triglyceride (mg/dl)	158.08±103.009	150.9±93.145	0.3997
HDL cholesterol (mg/dl)	48.86±12.913	51.57±14.437	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	107.57±34.107	116.07±34.948	<0.001
Calculated LDL (Total chd+HDL-TG/5)	102.82±35.835	111.13±35.621	<0.001

Abbreviation: 심뇌혈관질환, major adverse cardiac events; WBC, white blood cell; BUN, blood urea nitrogen; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein. If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test. If normality test is not significant, Wilcoxon's ranksum test will be performed instead of Student's t-test.

심뇌혈관질환 발생 및 사망 여부에 따른 약물 복용력 비교는 표 61과 같다.

표 61. 심뇌혈관질환 사건 발생 및 사망 여부에 따른 약물 복용력 비교

Variable	심뇌혈관질환 (N=573)	No 심뇌혈관질환 (N=1,170)	p-value
Anihypertensive classes, n(%)			
Thiazide / thiazide-like diuretic	144(25.13%)	271(23.16%)	0.3647
Calcium channel blocker	337(58.81%)	655(55.98%)	0.2623
ACE inhibitor	45(7.85%)	52(4.44%)	0.0035
Angiotensin receptor blocker	333(58.11%)	698(59.66%)	0.5382
Beta-blocker	256(44.68%)	368(31.45%)	<0.001
Aldosterone antagonist	12(2.09%)	23(1.97%)	0.8575
Alpha-blocker	14(2.44%)	8(0.68%)	0.002
Single-pill combination (among combination), n(%)			
ACEi/ARB with CCB	72(12.57%)	186(15.90%)	0.1095
ARB with diuretic	93(16.23%)	181(15.47%)	
ARB-CCB-diuretic	0(0%)	0(0%)	
HTN-statin	9(1.57%)	32(2.74%)	

Abbreviation: 심뇌혈관질환, major adverse cardiac events; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; CCB, calcium channel blocker. If cells with an expected frequency of 5 or less exceed 20%, fisher's exact test will be performed instead of chi-square test. If normality test is not significant, Wilcoxon's ranksum test will be performed instead of Student's t-test.

3) 심전도, 심초음파 좌심실비대 여부에 따른 심뇌혈관질환 발생 및 사망에 대한 생존표

심전도, 심초음파에 의한 좌심실 비대 진단에 따른 관찰 시점별 심뇌혈관질환 또는 사망에 대한 생존율은 표 62과 같다. 심초음파에 의한 좌심실 비대 양성 환자와 음성 환자의 생존곡선(생존율)은 좌심실 비대 환자에서 유의하게 낮았지만, 심전도에 의한 좌심실 비대 양성 환자와 음성 환자의 생존곡선(생존율) 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

표 62. 심뇌혈관질환 사건 발생 및 사망에 대한 생존율 (%) / 위험 수

Group	Median survival time (95%CI)	Log rank	Survival rate(%) / No. at risk					
			Baseline	1 yr	2 yr	3 yr	5 yr	10 yr
Total	Not reached		100% / 1,743	85.31% / 1,494	82.33% / 1,440	80.72% / 1,408	76.42% / 1,333	67.29% / 604
By ECG								
LVH	Not reached	0.1	100% / 332	81.63% / 727	79.22% / 264	76.81% / 256	72.59% / 242	65.02% / 95
No LVH	Not reached		100% / 1,411	86.18% / 1,223	83.06% / 1,176	81.64% / 1,153	77.32% / 1,092	67.84% / 511
By Echocardiogram								
LVH	Not reached	0.006	100% / 566	85.16% / 484	81.80% / 465	79.51% / 451	74.91% / 425	62.11% / 199
No LVH	Not reached		100% / 1,177	85.39% / 1,010	82.58% / 975	81.31% / 958	77.15% / 909	69.86% / 405
By ECG and Echocardiogram								
LVH by both	Not reached	0.02	100% / 151	84.11% / 128	80.79% / 123	77.48% / 118	74.17% / 113	62.81% / 48
LVH by only ECG	Not reached		100% / 181	79.56% / 145	77.90% / 142	76.24% / 139	71.27% / 130	66.83% / 48
LVH by only Echo	Not reached		100% / 415	85.54% / 357	82.17% / 343	80.24% / 334	75.18% / 313	61.89% / 152
No LVH	Not reached		100% / 996	86.45% / 866	83.43% / 833	82.23% / 820	78.21% / 780	70.42% / 359

Abbreviation: CI, confidence interval; yr, year; 심뇌혈관질환, major adverse cardiovascular event

심전도, 심초음파에 의한 좌심실 비대 진단에 따른 관찰 시점별 심뇌혈관계 사건에 대한 생존율은 표 63과 같다. 심초음파에 의한 좌심실 비대 양성 환자와 음성 환자의 생존 곡선(생존율)은 좌심실 비대 환자에서 유의하게 낮았지만 심전도에 의한 좌심실 비대 양성 환자와 음성 환자의 생존곡선(생존율) 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

표 63. 심뇌혈관질환 사건 발생에 대한 생존율 (%) / 위험 수

Group	Log rank	Survival rate(%) / No. at risk					
		Baseline	1 yr	2 yr	3 yr	5 yr	10 yr
Total		100% / 1,743	85.31% / 1,494	82.50% / 1,443	81.58% / 1,423	78.83% / 1,375	73.50% / 656
By ECG							
LVH	0.07	100% / 332	81.63% / 272	79.22% / 264	77.41% / 258	75.30% / 251	70.68% / 103
No LVH		100% / 1,411	86.18% / 1,223	83.27% / 1,179	82.57% / 1,166	79.66% / 1,125	74.17% / 555
By Echocardiogram							
LVH	0.01	100% / 566	85.16% / 484	81.80% / 465	80.21% / 455	77.03% / 437	69.07% / 216
No LVH		100% / 1,177	85.39% / 1,010	82.84% / 978	82.24% / 969	79.69% / 939	75.68% / 440
By ECG and Echocardiogram							
LVH by both	0.02	100% / 151	84.11% / 128	80.79% / 123	78.15% / 119	76.82% / 117	68.51% / 50
LVH by only ECG		100% / 181	79.56% / 145	77.90% / 142	76.80% / 140	74.03% / 135	72.56% / 54
LVH by only Echo		100% / 415	85.54% / 357	82.17% / 343	80.96% / 337	77.11% / 321	69.26% / 167
No LVH		100% / 996	86.45% / 866	83.73% / 836	83.23% / 830	80.72% / 805	76.26% / 388

Abbreviation: CI, confidence interval; yr, year; 심뇌혈관질환, major adverse cardiovascular event

심전도, 심초음파에 의한 좌심실 비대 진단에 따른 관찰 시점별 사망에 대한 생존율은 표 64와 같다. 심초음파에 의한 좌심실 비대 양성 환자와 음성 환자의 생존 곡선(생존율)은 좌심실 비대 환자에서 유의하게 낮았지만 심전도에 의한 좌심실 비대 양성 환자와 음성 환자의 생존곡선(생존율) 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

표 64. 사망에 대한 생존율 (%) / 위험 수

Group	Log rank	Survival rate(%) / No. at risk					
		Baseline	1 yr	2 yr	3 yr	5 yr	10 yr
Total		100% / 1,743	100% / 1,743	99.83% / 1,741	98.79% / 1,723	96.62% / 1,685	89.37% / 798
By ECG							
LVH	0.6	100% / 332	100% / 332	100% / 332	98.79% / 329	94.88% / 316	89.63% / 128
No LVH		100% / 1,411	100% / 1,411	99.79% / 1,409	98.79% / 1,395	97.02% / 1,370	89.34% / 673
By Echocardiogram							
LVH	0.003	100% / 566	100% / 566	100% / 566	98.94% / 561	95.76% / 543	86.29% / 272
No LVH		100% / 1,177	100% / 1,177	99.75% / 1,175	98.73% / 1,163	97.03% / 1,143	90.89% / 526
By ECG and Echocardiogram							
LVH by both	0.03	100% / 151	100% / 151	100% / 151	99.34% / 151	93.38% / 142	88.79% / 62
LVH by only ECG		100% / 181	100% / 181	100% / 181	98.34% / 179	96.13% / 175	90.27% / 67
LVH by only Echo		100% / 415	100% / 415	100% / 415	98.79% / 411	96.63% / 402	85.57% / 211
No LVH		100% / 996	100% / 996	99.70% / 994	98.80% / 985	97.19% / 969	91.01% / 462

Abbreviation: CI, confidence interval; yr, year; 심뇌혈관질환, major adverse cardiovascular event

요약하면 고혈압 환자의 심뇌혈관 위험도 예측에 중요한 좌심실 비대 진단에 있어 심전도 검사와 심초음파 검사의 일치도는 66% 정도였다. 심초음파검사의 민감도가 유의하게 높아 심전도로 확인하지 못한 좌심실비대를 30% 더 확인해 낼 수 있었다. 예후 예측도 역시 심초음파로 확인한 좌심실비대 유무에 따라 유의하게 차이가 나타난 반면 심전도에 의한 구분은 생존률에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과는 비록 심전도 검사에 비해 10배 이상 고가의 검사이지만 심초음파 검사에 의한 좌심실 비대 여부 판별이 더 효용성이 높음을 보여준다.



결론 및 정책제언

1. 결론

본 연구를 통해 우리나라 고혈압 환자의 대규모 코호트를 구축하게 되었다. 위험군에 따른 비율은 고위험군, 중등도위험군, 저위험군이 각각 35, 17, 48% 정도로, 이는 중장기 심뇌혈관질환 발생률을 보기에 적절한 구성비의 코호트이다.

우리나라 고혈압 환자의 심뇌혈관질환 발생률은 10년 20%에 달하며, 정상혈압자의 2배 이상의 위험성을 보인다. 고혈압 환자의 당뇨병 발생 위험성은 정상 혈압자의 두 배에 달하며, 당뇨병이 발생한 경우 심뇌혈관질환 발생 위험성이 가중된다. 고위험군, 노인 환자에서 강압정도가 낮아 의료진/환자의 좀 더 철저한 혈압 조절에 대한 각성이 필요하다.

본 연구에서는 우리나라 고혈압 환자 중 저위험군/중등도위험군/고위험군이 모두 포함된 코호트의 장기간 추적을 통해 위험도 산출 공식을 제시하였다. 기존 위험군 산출식과 비교하여 가장 큰 장점은 실제 고위험군 고혈압 환자를 진료하는 대학 병원의 환자 데이터 및 진료 형태를 반영하였기 때문에 임상 적용이 용이하다는 점을 들 수 있다. 또한 당뇨병, 좌심실비대 등 고혈압 환자의 위험도를 가중시키는 인자로 최근 주목되는 인자들을 포함한 산출식으로 가장 Update된 심혈관 위험 인자 탐구 결과를 반영한 결과라는 장점이 있다. 비록 우리나라가 점차 서구화됨에 따라 생활습관, 질병의 유형 또한 서구화와 유사한 경향을 보이기 시작하지만, 아직까지 전통적인 문화로 인해 소금섭취량이 높고, 비만의 원인보다 술, 담배로 인한 고혈압 유발 원인 비율이 높다는 점이 서양과 다른 특성을 가지는데 혈중 나트륨 농도가 의미 있는 위험 요인으로 나타나 산출 엔진에 포함되었는데 이는 우리나라 고혈압 환자의 특성을 반영한 새로운 지표로 생각된다.

2. 연구 개발 성과의 활용 방안 및 기대 효과

2.1. 기술적 측면

우리나라가 급격히 고령사회로 접어들며 고혈압의 유병률은 계속 증가하는 추세이다. 고혈압의 인지율과 치료율은 올라가고 있지만, 고령화에 따라 심뇌혈관질환의 발생은 점점 증가하는 추세이다. 국민 전체를 대상으로 한 일률적 접근으로 심뇌혈관질환 발생을 막는 전략은 한계에 다다르고 있다. 향후 한국인 역학 자료에 근거한 심혈관계 위험도를 산출하고 이에 따라 고위험군을 선제적으로 집중 관리하는 전략으로 전환되어야 한다. 그런 관점에서 본 연구에서 구축될 한국인 고혈압 환자의 심혈관계 위험도 산출 모델은 개별적 접근에 중요 도구로 사용될 수 있다.

환자 레지스트리/코호트 연구는 실제 진료 현장(Real world)을 반영함으로써 무작위 임상 연구에서 얻을 수 없는 질병의 자연사, 다양한 인구에서의 중재 효과를 평가할 수 있는 중요 연구 기법이다. 그러나 레지스트리 연구에서는 환자 추적 관찰이 어려워 중도 탈락률이 높으며, 코호트 연구에서는 대규모 인구의 추적 관찰 시에 소요되는 높은 연구비가 중요 단점이다. 본 연구에서 구축한 병원 기반 레지스트리에서 충실한 심층 자료를 기초 자료로 활용하고 건강보험공단의 건강보험청구자료 등 공공 보건 자료를 결합하여 장기 추적하는 연구 모델은 국가 단일 건강보험 체계인 우리나라 의료 제도의 장점을 활용하여 추적 관찰의 비용을 최소화하며 추적 효과는 극대화 할 수 있다. 이는 향후 저비용 고효율 레지스트리 연구 기법으로 활용이 가능하다.

2.2. 경제적 및 산업적 측면

고혈압 환자의 적절한 건강관리로 고혈압 치료의 부작용, 합병증 등에 따른 과다 의료비 절감 및 건강보험 재정 건전화에 도모한다.

고혈압 환자, 특히 고위험 고혈압 환자의 임상데이터 획득과 누적으로 고혈압 관리 앱, 의료 기구 등 의료산업 육성에 중요 자료로 활용될 수 있다. 중요 만성 질환인 고혈압의 적절한 관리는 국민 건강 증진 및 사회 간접 자본 절감으로 이어지고 심뇌혈관질환으로 인한 경제활동 인구 손실을 줄임으로써 국내 경제 전반에도 긍정적 영향을 가져올 수 있다.

2.3. 정책적 측면

향후 한국인 역학 자료에 근거한 심혈관계 위험도를 산출하고 이에 따라 고위험군을 선제적으로 집중 관리하는 전략으로 전환되어야 한다. 가장 중요한 문제점은 고위험군일 수록 오히려 혈압 조절 정도가 미흡하다는 것인데, 이는 고위험군이 비만, 당뇨, 노령 등 조절이 어려운 요소들이 병발되어 있는 경우가 많기 때문이다. 따라서 이러한 조절의 어려움을 극복하기 위한 첫 번째 단계는 고위험군의 심뇌혈관질환 발생이 10년 28% (사망 포함)에 달하며 이는 서양의 경우보다 오히려 높다는 위험성을 의료진 및 환자가 자각하는 것이다. 다음은 특히 고혈압 진단 초기에 합병증 발생 위험성이 높기에 고위험군에서는 6개월 이내의 목표 혈압 도달이 중요하다는 점을 주지해야 한다. 혈압이 조절된 다음에는 당뇨병과 고지혈증 등 동반되는 위험 요인을 조절하는 것이 중요하다. 특히 LDL 콜레스테롤이 190 mg/dl 이상으로 높거나 당뇨병이 발병할 경우 위험도가 더욱 올라가기에 이러한 동반질환의 관리에 더욱 주의를 기울여야 한다.

3. 연구 제한점

각 기관의 혈압 측정 방법에 따라 수치에 차이가 있을 수 있다. 그러나 2006년부터 2011년 환자에 대한 retrospective cohort이므로 각 병원 간의 혈압 측정 방법에는 차이가 없는 것으로 간주하여 진행하였다. 각 기관 대학병원의 피검사와 국민건강보험공단 검진 및 다른 병원에서의 피검사 간 기준값의 격차가 있을 수 있어 보정을 잘해야 할 수 있으나 검진 기관이 다수이므로 사실상 불가능하다. 단지 2016년 급성심부전 레지스트리 연구에서 확인한바 다기관 연구 중 전해질 수치는 병원별 일치도(harmonization)가 높은 것으로 확인되었다. 기타의 콜레스테롤 항목은 병원별 차이를 오차요인으로 감수하고 진행하였다. 병원 의무기록에 기초한 후향적 코호트이므로 자료의 완결성이 사전 기획된 전향적 코호트에 비해 떨어질 수 있어 이에 대한 제한점은 연구 결과 해석 시에 감안해야 한다.

또한 한국형 고혈압 환자의 심뇌혈관 질환 점수(KH-CVD score) 시스템에 대한 검증에 활용된 KMI 수검자 데이터의 경우, 검진코호트에 해당하기 때문에 심뇌혈관질환 또는 사망 발생 여부 및 발생일에 대한 정확한 파악이 어려우며, 수정된 점수를 통해 간접적인 평가만 가능했다. 기존 모형에 포함된 모든 변수가 측정되기 위해서는 병원에서 수집된 의료 데이터가 필요하고, 충분한 추적기간과 결과 변수를 모두 확인하기 위해서는 건강보험관리공단 또는 건강보험심사평가원에서 제공하는 청구자료가 연계된 코호트

를 확보해야 하는 어려움이 있어, 제한적인 데이터를 이용하였다. 다만, 수정된 점수를 계산하는 축소된 모형을 제시하기 보다는 실제 의료현장에서 활용할 수 있으면서 성능이 더 높은 기존의 모형으로 분석 결과를 정리하였다. 추후 가용한 코호트를 확보함으로써, 모형에 대한 타당도 검증이 필요하다고 판단된다.

- Cho IJ, Sung JM, Chang HJ, Kim HC. Incremental value of repeated risk factor measurements for cardiovascular disease prediction in middle-aged Korean adults: results from the NHIS-HEALS (National Health Insurance System-National Health Screening Cohort). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e004197
- Jee SH, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, Seung KB, Mok Y, Jung KJ, Kimm H1, Yun YD, Baek SJ, Lee DC, Choi SH, Kim MJ, Sung J, Cho B, Kim ES, Yu BY, Lee TY, Kim JS, Lee YJ, Oh JK, Kim SH, Park JK, Koh SB, Park SB, Lee SY, Yoo CI, Kim MC, Kim HK, Park JS, Kim HC, Lee GJ, Woodward M. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ Open*. 2014;4:e005025.
- Ahn KA, Yun JE, Cho ER, Nam CM, Jang Y, Jee SH. Framingham equation model overestimates risk of ischemic heart disease in Korean men and women. *Korean J Epidemiol*. 2006;28:162-170.
- Lee SE, Cho HJ, Lee HY, Yang HM, Choi JO, Jeon ES, Kim MS, Kim JJ, Hwang KK, Chae SC, Seo SM, Baek SH, Kang SM, Oh IY, Choi DJ, Yoo BS, Ahn Y, Park HY, Cho MC, Oh BH. A multicentre cohort study of acute heart failure syndromes in Korea: rationale, design, and interim observations of the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:700-8.
- Kim HK, Jeong MH, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Cho JG, Park SJ; Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Hospital discharge risk score system for the assessment of clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (Korea Acute Myocardial Infarction Registry [KAMIR] score). *Am J Cardiol*. 2011 Apr 1;107(7):965-971
- Kim BJ, Park JM, Kang K, Lee SJ, Ko Y, Kim JG, Cha JK, Kim DH, Nah HW, Han MK, Park TH, Park SS, Lee KB, Lee J, Hong KS, Cho YJ, Lee BC, Yu KH, Oh MS, Kim DE, Ryu WS, Cho KH, Kim JT, Choi JC, Kim WJ, Shin DI, Yeo MJ, Sohn SI, Hong JH, Lee J, Lee JS, Yoon BW, Bae HJ. Case characteristics, hyperacute treatment, and outcome information from the clinical research center for stroke-fifth division registry in South Korea. *J Stroke*. 2015;17:38-53.

- Kim H, Kim TH, Cha MJ, Lee JM, Park J, Park JK, Kang KW, Shim J, Uhm JS, Kim J, Park HW, Choi EK, Kim JB, Kim C, Lee YS, Joung B. A prospective survey of atrial fibrillation management for real-world guideline adherence: COMparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) registry. *Korean Circ J*. 2017 Nov;47(6):877-887.
- Kim YJ, Han BG. The KoGES group. Cohort Profile: The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) Consortium. *Int J Epidemiol*, 2017, e20(1-10)
- Lim NK, Son KH, Lee KS, Park HY, Cho MC.. Predicting the risk of incident hypertension in a Korean middle-aged population: Korean genome and epidemiology study. *J Clin Hypertens*. 2013; 15: 344 - 349.
- Baek TH, Lee HY, Lim NK, Park HY. Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension incidence: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *BMC Public Health*. 2015 Sep 3;15:852.
- Park CS, Ha KH, Kim HC, Park S, Ihm SH, Lee HY. The association between parameters of socioeconomic status and hypertension in Korea: the Korean Genome and Epidemiology Study. *J Korean Med Sci*. 2016 Dec;31(12):1922-1928.
- Ah YM, Lee JY, Choi YJ, Kim B, Choi KH, Kong J, Oh JM, Shin WG, Lee HY. Persistence with antihypertensive medications in uncomplicated treatment-naïve patients: effects of initial therapeutic classes. *J Korean Med Sci*. 2015 Dec; 30(12): 1800-1806.
- Choi KH, Yu YM, Ah YM, Chang MJ, Lee JY. Persistence with antihypertensives in uncomplicated treatment-naïve very elderly patients: a nationwide population-based study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Aug 24;17(1):23
- Ah YM, Lee JY, Choi YJ, Kong J, Kim B, Choi KH, Han N, Yu YM, Oh JM, Shin WG, Lee HY. Influence of initial angiotensin receptor blockers on treatment persistence in uncomplicated hypertension: A nation-wide population-based study. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2015; 38:3, 325-330.
- Choi YJ, Ah YM, Kong J, Choi KH, Kim B, Han N, Yu YM, Oh JM, Shin WG, Lee HY, Lee JY. Implication of different initial beta blockers on treatment persistence: atenolol vs new-generation beta blocker, a population-based study. *Cardiovasc Ther*. 2016 Aug;34(4):268-75.
- Lee SE, Lee HY, Cho HJ, Choe WS, Kim H, Choi JO, Jeon ES, Kim MS, Hwang KK, Chae SC, Baek SH, Kang SM, Choi DJ, Yoo BS, Kim KH, Cho MC, Kim JJ, Oh BH. Reverse J-Curve Relationship Between On-Treatment Blood Pressure and Mortality in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017 Nov;5(11):810-819.

- 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2017 Nov 13.
- Richman IB, Fairley M, Jørgensen ME, Schuler A, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of Intensive Blood Pressure Management. JAMA Cardiol. 2016 Nov 1;1(8):872-879.
- Bress AP, Bellows BK, King JB, Hess R, Beddhu S, Zhang Z, Berlowitz DR, Conroy MB, Fine L, Oparil S, Morisky DE, Kazis LE, Ruiz-Negrón N, Powell J, Tamariz L, Whittle J, Wright JT Jr, Supiano MA, Cheung AK, Weintraub WS, Moran AE; SPRINT Research Group. Cost-effectiveness of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):745-755.
- Hsieh FY, Lavori PW. 'Sample-Size Calculations for the Cox Proportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates' Controlled Clinical Trials. 2000;21:552-560.
- Schoenfeld DA. 'Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model', Biometrics. 1983;39:499-503.
- Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, Bonow RO, Huang CC, Deo RC. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2015 Jan 20;131(3):269-79.



발행일 2021. 9. 30.

발행인 한광협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-807-5