creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

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

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

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

1. 서 론

1.1 연구배경

한국에서 심뇌혈관질환은 전체 사망원인의 1/4 을, 이 중 뇌혈관질환과 심장질환은 각각 사망원인 2 위(사망률: 50.3)와 3 위(50.2)를 차지하는 등 질병부담이 크다(1).

심혈관질환 중에서도 급성관상동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS)은 심정지의 가장 흔한 원인이기도 하다. ACS 의 경우 환자가 증상이 발현하여 응급의료센터에 내원할 때까지의 시간지연이 길어질수록 예후는 나빠지며, 더욱이 ST 분절상승 심근경색증에서는 재관류요법이 단지 30 분만 지연되어도 사망의 위험성이 증가하는 질병이기도 하다(2). ACS 는 죽상반(atheromatous plaque)의 미란이나 파열, 그로 인한 혈소판의 활성화, 관상동맥 내 혈전의 형성 등 공통된 병태생리학적 기전을 가지는 질환군이다. ACS 의 임상양상은 혈전 형성과 이로 인한 관상동맥의 폐쇄에 따른 혈류의 장애 정도에 따라 불안정성 협심증(unstable angina; UA), ST 분절비상승 심근경색증(Non ST-segment Elevation Myocardial Infarction; NSTEMI) 및 ST 분절상승 심근경색증(ST-segment Elevation Myocardial Infarction; STEMI)으로 발현되며 허혈성 급사의 형태로 발현되기도 한다(3).

뇌혈관질환은 뇌혈관이 갑자기 막히거나 터짐으로 하여 나타나는 뇌신경학적 증상을 동반하는 혈관질병으로서 발병 자체가 치명적이고

한번에 침범하는 범위에 따라 다양한 만성적인 기능장애를 가져오게 된다. 뇌졸중의 경우 이러한 뇌혈관질환에 의해 갑작스럽게 발생하는 국소적인 신경학적 결손으로 정의되며 수 초나 수 분, 수 시간 내에 발병하는 질환이다(4).

ACS은 뇌혈관잘환의 중요한 위험요인이며 기존 연구에 의하면 ACS 총 35,233 명 중 310 명(0.9%)은 입원기간에 뇌졸중이 발생하였고, 그 중 100명(32.6%)은 심각한 뇌졸중으로 밝혀졌으며, 269(1.1%)는 퇴원 후 6 개월 이내에 추가로 뇌졸중이 발생하였고 그 중 56 명(20.9%)는 심각한 뇌졸중이었음(5). 1979-1998 년까지 2,160 명의 처음 심근경색증으로 입원한 환자들을 대상으로 한 연구에 따르면 심근경색증 발생 후 30 일 이내에 뇌졸중의 발생위험은 일반인구에 비하여 44 배 높으며, 뇌졸중이 발생한 환자들은 심근경색증 발생 이후 사망의 위험성은 2.89 배(95%CI, 2.44-3.43) 높은 것으로 보고되었다(6). 스웨덴에서 시행한 연구에서도 급성심근경색증환자 173,233 명을 추적관찰한 결과 허혈성 뇌졸중을 동반한 환자들에서의 사망률은 36.5%로 뇌졸중을 동반하지 않은 환자들에서는 사망률 18.3%보다 두 배 정도로 높았다(7).

ACS 는 병태생리학적 기전에 따라 치료전략에 있어서 기본적인 항허혈치료 이외에 항혈전요법이 중요한 위치를 차지하게 된다. 항혈소판제(anti-platelet agent)는 ACS 환자에서 혈전생성을 억제하는 매우 중요한 약제로 전세계적으로 광범위하게 사용되고 있는 표준치료약물이다. 아스피린(Aspirin)과 클로피도그렐(Clopidogrel)은 가장 오랫동안 단독 혹은 병합요법으로 사용되어 왔으나, 최근 이들 약물에 대한 다양한 정도의 내성이 보고되었다. 이러한 항혈소판제제

내성을 가진 환자는 심혈관계질환 발생(Cardiovascular events)의 위험이 높은 것으로 나타났고 따라서 새로운 항혈소판제제의 추가병용에 대한 의견도 제기되었다(8, 9).

실로스타졸(Cilostazol)은 선택적인 phosphodiesterase type Ⅲ의 억제제로서 c-AMP 의 혈소판내 농도를 증가시키는 작용을 가진 항혈소판 약물로 알려져 있다. 또한 이외에도 혈관 확장 작용, 혈관 평활근세포 증식억제작용, 중성지방 저하작용 등 세포 내에서 중요한 역할을 하며 스텐트 삽입 후 신생내막의 과다증식을 억제시키는 것으로 알려져 있다(10).

급성관상동맥증후군의 치료전략으로 아스피린과 클로피도그렐을 병용한 이제요법(Dual antiplatelet therapy, DAT)은 이미 표준치료로 알려져 있으며 기존 연구에 의하면 허혈성 뇌졸중에 대해서는 예방효과가 있으나 출혈성 뇌졸중은 오히려 높인다는 연구결과가 있다(11-14). 또한 기존 연구에서 아스피린 단독군에 비해 아스피린과 클로피도그렐의 병합요법군에서 중등도 이상의 출혈이 높게 발생하였고(1.3% vs. 2.1%), 또한 아스피린과 클로피도그렐 병합군은 대조군에 비하여 출혈 위험성이 3.18 배 증가한다는 보고도 있었다(15, 16).

2010 년 3 월 1 일 보건복지부에서는 “요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항” 일반원칙 중 항혈전제에 관한 고시(고시번호 2010-39)에서 관상동맥 스텐트 시술 후 당뇨병 환자의 재협착 방지를 위한 경우, 재협착 병변환자 또는 다혈관 협착으로 다수의 스텐트를 시술(Multiple-stenting)한 환자의 경우에는 Aspirin+Clopidogrel+Cilostazol 삼제요법(Triple antiplatelet therapy,

TAT)도 급여를 인정하고 급여인정 기간은 1 년 이내로(삼제 요법 중 Cilostazol은 6개월까지만 급여인정)하되, 1년 이상 투여가 필요한 경우 진료담당자의 투여소견서를 참조하여 사례별로 인정한다고 명시하였다(17).

최근 ACS 환자들에서의 삼제요법과 이제요법을 비교한 연구들을 보면 1,212 명의 ACS 를 대상으로 한 무작위배정임상시험에서 30 일 이내의 stroke의 발생은 DAT vs. TAT는 0.5% vs. 0%로 통계적으로 유의하지 않았고(p=0.249) 1 년까지 추적관찰한 결과도 1.6% vs. 0.7%로 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.109). 출혈의 경우 1.6% vs. 2.5%로 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.304)(18). 또한 메타분석연구에 의하면 삼제 요법에서 이제요법에 비하여 사망, 심근경색증, 허혈성 뇌졸중, 스텐트 혈전형성 등을 포함한 주요심장사건(Major Adverse Cardiac Event, MACE)의 발생을 유의하게 낮추지 못했고, 그 중 허혈성 뇌졸중의 발생(RR=0.62, 95%CI 0.38-1.03)도 유의하게 낮추지는 못했다는 연구결과가 있었다(19). 이러한 ACS 환자들에서의 뇌졸중의 발생에 대한 기존 연구들은 모두 임상시험이며 또한 충분한 대상수를 확보하지 못하여 통계적으로 유의한 차이가 없었고, TAT 와 DAT 의 치료에 따른 뇌졸중의 발생을 비교한 대규모 연구는 아직 많이 부족하다.

기존 연구는 대부분 임상시험으로서 결과의 타당도는 높지만 일반화하기 어렵고, 노인이나 다양한 동반질환을 가지고 있는 환자들을 포함하기 어려운 점, 또한 순응도가 높은 환자들만 대상으로 포함함으로써 실제 의료환경에 그 결과를 적용하기에는 한계가 있다. 또한 추적관찰기간이 상대적으로 짧고, 환자의 상태에 따른 치료법의

변경 등 요인을 분석에 고려하기 어려운 점, 대상규모가 작은 점 등 단점을 가지고 있다.

따라서 급성심근경색증환자들에서 대규모자료를 이용한 실로스타졸을 포함한 삼제요법과 이제요법의 뇌혈관질환의 발생 및 출혈위험에 대한 과학적인 근거를 창출하는 것이 필요하다.

1.2 연구목적

본 연구의 목적은 급성관상동맥증후군 환자들에서 실로스타졸과 기타 항혈소판제제의 병용에 따른 뇌졸중 및 출혈의 발생을 후향적 코호트연구를 통하여 평가하고자 하였다.

세부 연구목적은 1) 처음으로 ACS 를 진단받은 환자들의 특성 및 월별 변화양상을 파악하고자 하였다. 2) ACS 환자들에서의 항혈소판제인 아스피린, 클로피도그렐 및 실로스타졸의 사용양상을 평가하고자 하였다. 3) ACS 환자들에서의 아스피린, 클로피도그렐 이제요법군과 실로스타졸을 추가한 삼제요법군에서의 뇌졸중의 발생에 대한 영향을 비교하고자 하였다. 4) 이제요법군과 삼제요법군에서의 출혈의 위험성을 비교하고자 하였다.

2. 방　법

2.1 연구자료

본 연구에서는 건강보험심사평가원에 진료비 청구 목적으로 구축된 심평원자료에서 2009 년 1 월 1 일부터 2013 년 12 월 31 일까지 허혈성심장질환(ICD-10: I20-20)진단명이 있는 환자의 진료정보데이터베이스를 이용하였다.

심평원자료는 전 국민을 대상으로 의료이용정보를 확인할 수 있는 자료로서 환자의 인구학적 특징뿐만 아니라 진단명, 약물처방, 시술 및 처치코드를 모두 포함하고 있어 대표성이 높은 것이 장점이다. 본 자료는 난수화 된 개인식별대체키가 부여되어 있어 환자단위로 추적관찰은 가능하나 본 자료를 통한 특정개인은 추정이 불가능하다. 진단명은 국제표준질병분류체계(ICD-10, International Classification of Disease and Related Health Problems, 10th Revision)에 기반한 한국표준질병분류체계로 입력되어 있으며 시술 및 검사 코드는 심평원 고유번호로 확인할 수 있고 처방약물정보에는 처방약물의 보험코드, 처방일자, 처방일수, 처방경로 등에 대한 정보가 포함되어 있다.

Table 2.1 Information of Korean Health Insurance Review and Assessment Service database

	List of variables
Patients′ characteristics	De-identified patient number
	Age,
	Gender
	Hospital identifier
	Hospital visit type
	Region, etc.
Diagnosis	Diagnostic code (ICD-10)
	Date of diagnosis
Prescription	Drug generic name
	Prescription date
	Duration
Procedure	Procedure code
	Date of procedure performed

2.2 연구설계 및 연구대상

본 연구는 ACS 환자들에서 삼제요법과 이제요법의 뇌졸중 발생 및 출혈 위험성에 대하여 비교하기 위하여 후향적 코호트연구를 시행하였다.

연구대상자의 선정기준은 다음과 같이 정의하였다. 2010 년 1 월 1 일부터 2013 년 12 월 31 일까지 급성관상동맥증후군(ICD-10: I20.0, I21)을 주진단명 또는 부진단명(1 개)으로 처음 입원 또는 응급실을 방문한 30 세 이상 성인환자로서 동일한 명세서에 스텐트 삽입술(시술코드: M6561-4) 코드가 있으며 동시에 아스피린과 클로피도그렐을 처방받은 환자들을 연구에 포함시켰다.

연구대상자 제외기준은 다음과 같이 정의하였다. 2009 년 1 월 1 일부터 2009 년 12 월 31 일까지 허혈성심장질환(ICD-10: I20-25)의 과거력이 있는 환자는 제외시켰고, 첫 ACS 진단 이전에 뇌졸중(ICD-10: I61-69), 일과성 허혈발작(ICD-10: G45)의 과거력이 있는 환자, 실로스타졸의 처방이 있는 환자, 경피적관상동맥중재술(percutaneous coronary intervention, PCI) (시술코드: M6551, M6552, M6561-4, M6571, M6572, M6633, M6634)의 과거력이 있는 환자는 제외시켰다.

2010 년 1 월 1 일부터 2013 년 12 월 31 일까지 ACS 로 진단받은 환자는 총 665,313 명이었고, 응급실 또는 입원으로 내원하여 처음 진단받은 환자 중 허혈성심장질환의 과거력 또는 뇌졸중의 과거력이 있는 환자를 제외하니 188,470 명이었다. 그 중 처음으로 관상동맥 스텐트삽입술을 시행하고 그 이전에 PCI 시술 과거력이 없고 연령이 30-99 세인 환자는 47,219 명이었다. 그 스텐트 삽입술을 받은 날

동시에 아스피린과 클로피도그렐을 처방받은 환자는 총 42,417 명이었고 실로스타졸을 병용한 환자는 7,535 명, 실로스타졸의 처방을 받지 않은 환자는 32,768 명이었다(Figure 2.1). 그 중 Index 날짜에 결과변수가 발생한 환자 삼제요법군 147 명, 이제요법군 483 명을 제외하고 최종 연구대상자는 TAT 군은 7,388 명, DAT 군은 32,285 명이었다.

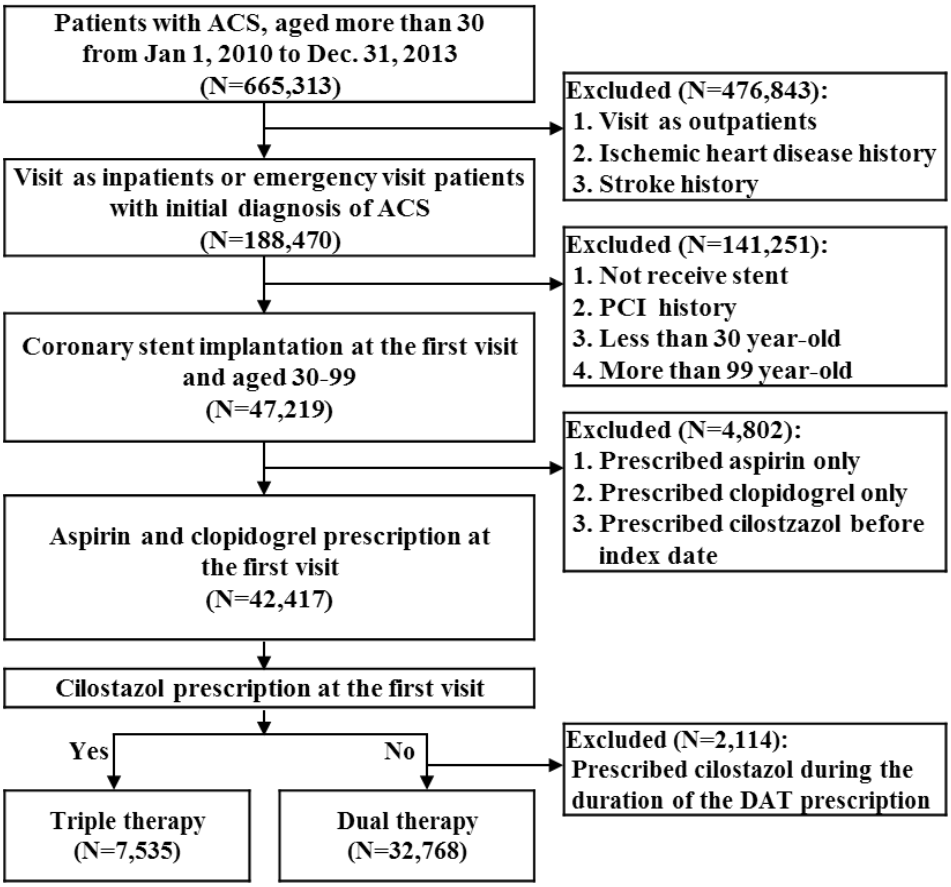

Figure 2.1. Selection process for study population.

2.3 연구대상약물

본 연구에서는 aspirin, clopidogrel, cilostazol 중 국내에서 시판허가 및 보험적용이 가능한 약물을 연구대상약물로 정의하였다. Clopidogrel 과 cilostazol 의 경우는 처방의약품이므로 심평원자료에서 평가가 가능하다. Aspirin 의 경우 OTC 로도 구매 가능하나 보험적용 기준에서 clopidogrel 과 함께 처방할 경우 급여를 인정하므로 심평원 자료를 이용한 약물노출의 평가가 가능하다.

Aspirin, clopidogrel 은 PCI 시술을 받은 당일(Index date) 처방을 확인하였고 각각 약물의 처방지속성을 산출하였다. 처방종료일의 경우는 처방시작일과 총 투약일수로 산출하였다. 항혈소판제의 항혈소판 효과는 체내 반감기에 따라 투약 후 7-10 일까지 이어진다는 보고가 있다. 따라서 투약순응도, 항혈소판제의 효과 등을 고려하여 처방일 사이 간격이 15 일 미만인 경우는 연속된 처방으로 정의하였다(Figure 2.2). Aspirin, clopidogrel 또는 cilostazol 을 index 날짜에 처방받은 환자들 중 index 날짜에 세 가지 약제를 모두 처방받은 환자들을 TAT 군으로 정의하였다. 그 외 aspirin, clopidorel 을 동시에 처방받은 환자들은 DAT 군으로 정의하고 이제요법의 추적관찰기간 중 cilostazol 을 한 번이라도 처방받은 환자들은 DAT 군에서 제외시켰다.

2.4 결과변수

본 연구에서의 결과변수는 뇌졸중 및 출혈이다. 뇌졸중은 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 및 달리 분류되지 않은 뇌졸중을 포함시켰다. 허혈성 뇌졸중의 경우 허혈성 뇌졸중(ICD-10: I63)과 일과성 허혈(ICD-10: G45)을 포함시키고, 출혈성 뇌졸중의 경우 ICD-10 코드 I60-62, 달리 분류되지 않은 뇌졸중은 I64 로 정의하였다. 또한 이러한 진단명으로 입원이나 응급실을 방문하였으며 동일 명세서에 CT 시술코드 (HA441, HA443, HA451, HA453, HA461, HA463, HA471, HA473, HA481, HA483) 또는 MRI 시술코드 (HE101, HE108, HE201, HE208, HE235, HE236, HE301, HE308, HE401, HE408, HE501, HE508)가 있는 경우로 정의하였다. 출혈의 경우 입원이나 응급실을 방문하여 출혈성 뇌졸중을 제외한 기타 출혈 즉 위장관 출혈(ICD-10: K250, K252, K254, K260, K262, K264, K270, K272, K280, K282, K920, K921, K922), 호흡기 출혈(ICD-10: R04, J942), 비뇨기 출혈(ICD-10: N02, R31)등의 진단명코드가 있는 경우로 정의하였다.

2.5 추적관찰기간

뇌졸중의 추적관찰기간은 Index 날짜로부터 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 및 달리 분류되지 않은 뇌졸중의 발생 중 가장 빠른 날짜로 정의하였고 뇌졸중 중 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 및 달리 분류되지 않은 뇌졸중 각각에 대해서도 추적관찰기간을 산출하였는데 Index 날짜로부터 각 결과변수의 첫 발생일까지로 정의하였으며 출혈의 경우도 Index 날짜로부터 첫 출혈이 발생한 날짜로 정의하였다. 모든 결과변수에 대하여 사망(ICD-10: R03, R98, R99, I461), 약물지속처방이 끝나는 날, 또는 연구종료일의 경우 중도절단으로 정의하였다.

약물지속처방이 끝나는 날짜는 이제요법의 경우, 아스피린과 클로피도그렐의 지속처방이 끝나는 날짜 중 빠른 날짜로, 삼제요법의 경우에는 아스피린, 클로피도그렐 및 실로스타졸의 지속처방이 끝나는 날짜 중 가장 빠른 날짜로 정의하였다.

2.6 공변량 정보

ASC 환자들에서 항혈소판제의 처방 및 결과변수에 영향을 미칠 수 있는 교란변수로는 코호트 입적일 당시 연령그룹(30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70+), 성별, 지역, 보험종류, 시술받은 stent 종류(Drug-Eluting Stent, DES; Bare Metal Stent, BMS), 이전 1 년동안의 관련 질병, 약물사용 및 입적일 이후 추적관찰기간 동안의 약물사용력 등을 포함하였다. 동반질환에는 심부전(I50), 고혈압(I10-15), 이상지질혈증(E78), 당뇨병(E10-14), 말초혈관질환(I70, I71, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9), 만성폐쇄성폐질환(J41-44), 만성신부전(N18), 만성간질환(K70-74), 위-식도역류병(K21), 소화기계궤양(K25-27), 위염 및 십이지장염(K29)등 이 포함되었다. 또한, 환자의 중증도를 보정하기 위하여 코호트 입적일 이전 1 년 동안의 진단정보를 이용하여 찰슨동반질환지표점수(Charlson Comorbidity Index, CCI)를 산출하였다. CCI 는 사망에 영향을 미치는 동반질환에 가중치를 부여하여 지표화한 것으로 각 환자에서 CCI 점수를 산출하였다(Table 2.2)(20). 모든 동반질환은 코호트입적일로부터 그 이전 1 년동안 주상병 또는 부상병(1 개)로 두 번 이상 진단받은 경우로 정의하였다. 약물처방 과거력은 연구대상약물을 제외한 기타 항혈소판제, 프로톤펌프억제제(Proton pump inhibitor, PPI), 스타틴, 베타차단제(Beta blocker), 칼슘채널 차단제(Calcium channel blocker, CCB), 이뇨제, 안지오텐신 전환효소 억제제(Angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACE inhibitor), 항응고제, 안지오텐신 수용체 차단제(Angiotensin ll receptor blocker, ARB), 선택적 세로토닌 재흡수

억제제(Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 질산염, 비스테로이드성 소염진통제(Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID), 스테로이드등이 포함되었다. 동반약물에 대해서는 코호트 입적일로부터 그 이전 1 년동안의 처방과거력 및 코호트 입적일로부터 추적관찰기간 동안의 처방력을 각각 확인하였다.

Table 2.2 Disease, ICD-10 codes, and their weights to calculate the Charlson comorbidity index

Disease	ICD-10 code	Weights
Myocardial infarction	I21.x, I22.x, I25.2	1
Congestive heart failure	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5–I42.9, I43.x, I50.x, P29.0	1
Peripheral vascular disease	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9	1
Cerebrovascular disease	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x–I69.x	1
Dementia	F00.x–F03.x, F05.1, G30.x, G31.1	1
Chronic pulmonary disease	I27.8, I27.9, J40.x–J47.x, J60.x–J67.x, J68.4, J70.1, J70.3	1
Rheumatic disease	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x–M34.x, M35.1, M35.3, M36.0	1
Peptic ulcer disease	K25.x–K28.x	1
Mild liver disease	B18.x, K70.0–K70.3, K70.9, K71.3–K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2–K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4	1
Diabetes without chronic complication	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9	1
Diabetes with chronic complication	E10.2–E10.5, E10.7, E11.2–E11.5, E11.7, E12.2–E12.5, E12.7, E13.2–E13.5, E13.7, E14.2–E14.5, E14.7	1

Disease	ICD-10 code	Weights
Hemiplegia or paraplegia	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0–G83.4, G83.9	2
Renal disease	I12.0, I13.1, N03.2–N03.7, N05.2–N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0–Z49.2, Z94.0, Z99.2	2
Any malignancy, including lymphoma and leukemia, except malignant neoplasm of skin	C00.x–C26.x, C30.x–C34.x, C37.x–C41.x, C43.x, C45.x–C58.x, C60.x–C76.x, C81.x–C85.x, C88.x, C90.x–C97.x	2
Moderate or severe liver disease	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7	3
Metastatic solid tumor	C77.x–C80.x	6
AIDS/HIV	B20.x–B22.x, B24.x	6

2.7 연구 데이터베이스 구축

2009 년 1 월 1 일부터 2013 년 12 월 31 일까지의 심평원 자료를 이용하여 후향적 코호트연구를 위한 데이터베이스를 구축하였다. 2009 년 1 월 1 일부터 12 월 31 일까지는 ACS 초진환자를 정의하기 위하여 1 년동안 허혈성 심장질환 및 뇌졸중의 과거력이 있는 환자를 확인하였다. 2010 년 1 월 1 일부터 2013 년 12 월 31 일까지 즉 연구종료일까지 선정제외기준을 만족하는 ACS 초진환자를 확인 및 Index 날짜를 정의하고 결과변수에 대하여 추적관찰을 위한 데이터베이스를 구축하였다. 연구 데이터베이스는 환자의 기본정보, 진단정보, 시술정보, 약물처방정보를 이용하여 환자단위(person-based)의 자료로 구축하였다.

2.8 통계분석

2.8.1 항혈소판제의 사용양상평가

본 연구에서는 매달 새로이 ACS 로 처음 진단받고 당일(index date) stent 삽입술을 받은 환자들 중 aspirin, clopidogrel 을 처방받은 환자와 aspirin, clopidogrel 및 cilostazol 을 처방받은 환자들의 월별 변화추이를 관찰하고 DAT 와 TAT 환자들의 처방지속기간의 평균, 표준편차, 최소값, 최대값, 중앙값을 산출하였다.

2.8.2 성향점수 산출 및 짝짓기

성향점수는 비교군간 공변량이 주어졌을 때 각 환자에서 치료를 받을 조건부 확률로 정의된다. 두 집단간의 비교연구에서 로지스틱 모형을 이용하여 산출할 수 있는데 0~1 의 확률값으로 산출된다. 본 연구에서는 TAT 군과 DAT 군의 비교성을 확보하기 위하여 잠재적인 교란변수들로 정의된 모든 공변량을 포함하여 로지스틱 회귀모형을 구축하고 이차항(Quadratic term) 과 상호작용항(Interaction term)을 추가하여 모델적합도를 검정하여 성향점수(Propensity score, PS)를 산출하고 호스머와 렘쇼 검정 (Hosmer-Lemeshow test) 및 C-통계량(C-statistics)을 통하여 보정능력과 판별능력을 판단하였으며 그에 따라 greed 방법으로 짝짓기를 시행하였다.

로지스틱 회귀모형을 이용하여 성향점수를 산출하였고 C-통계량(C-statistics)은 0.683, 호스머와 렘쇼 검정 p-value 는 0.42 었다. 성향점수로 짝지은 두 군간 성향점수의 분포가 동일함을 확인하였다(Figure 2.2)

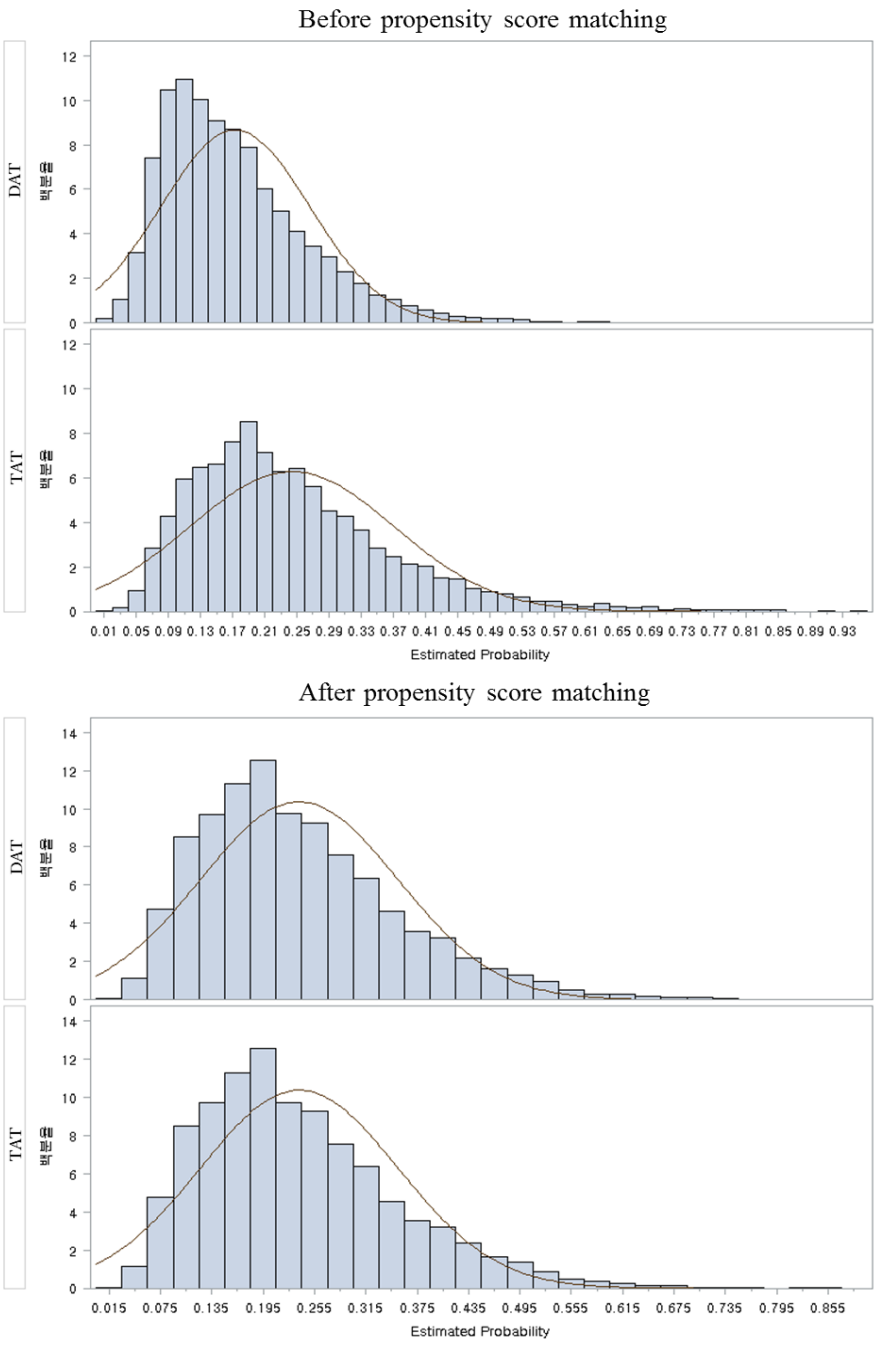

Figure 2.2 Propensity score distributions, before and after matching.

2.8.3 코호트 군별 특성 파악

최초 코호트와 성향점수로 짝지은 코호트의 연구대상자 군별 특성을 파악하였다. 짝짓기 전후 두 군 사이의 공변량의 군형이 맞는지 확인하기 위하여 범주형 변수의 경우 분율을 이용하고, 연속형 변수의 경우 평균을 이용하여 표준화된 차이(standardized difference, d)를 산출하였다. 표준화된 차이의 경우 대상수의 영향을 받지 않아 짝짓기 전 후의 균형을 비교하는 데 사용된다. 짝지은 이후 표준화된 평균차이 및 분율의 차이의 절대값이 0.1 보다 작은 경우 군간 균형을 이루는 것으로 판단하였다(21).

연속형 변수의 표준화된 차이

$$d = \frac{(\overline{X_1} - \overline{X_2})}{\sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2}{2}}}$$

범주형 변수의 표준화된 차이

$$d = \frac{(\hat{p}_1 - \hat{p}_2)}{\sqrt{\frac{[\hat{p}_1(1-\hat{p}_1) + \hat{p}_2(1-\hat{p}_2)]}{2}}}$$

2.8.4 치료군간 뇌졸중 및 출혈의 발생률 상대위험도 산출

본 연구에서는 삼제요법과 이제요법군 각 군에서 뇌졸중, 출혈의 사건수와 관찰기간의 총합인 인-년(person year)단위로 발생률을 산출하였다.

$$\text{Incedece rate} = \frac{number\ of\ events}{person\ time}$$

콕스비례위험모델을 적용하여 삼제요법군과 이제요법군에서 뇌졸중과 출혈 발생에 대한 상대위험도와 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다. 비례위험 가정의 충족여부를 확인하기 위하여 생존함수의 log-log plot 과 시간의존공변량(time-dependent covariates)을 모델에 넣어 유의하지 않음을 확인하였다.

교란요인을 보정한 상대위험도를 구하기 위하여 두 군간 유의한 차이가 있고 ($p<0.1$), 콕스비례위험모델을 적용한 단변수 분석에서 p 값이 0.1 이하로 결과변수와 인과성을 보이는 변수를 포함하여 최종모델을 구축하였다.

2.8.5 층화분석

본 연구에서는 성향점수로 짝지은 코호트에서 연령(65 세 이하, 65 세이상), 성별 (남자, 여자), stent 의 종류(DES, BMS), 당뇨병 합병증의 동반여부에 따라 층화하여 뇌졸중의 1,000 인년당 발생률과 상대위험도 및 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다. 뇌졸중 중 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 달리 분류되지 않은 뇌졸중 각각에 대하여 1,000 인년당 발생률과 상대위험도 및 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다. 출혈위험에 대해서도 1,000 인년당 발생률과 상대위험도 및 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다. 또한 층화한 변수 연령, 성별, stent 종류 및 당뇨병유무의 상호작용에 의한 p 값 (p for interaction)을 각각 산출하였다.

2.8.6 민감도분석

성향점수로 짝지은 코호트에서 index 날짜로부터 1 개월, 6 개월, 1 년까지의 추적관찰기간에 따른 뇌졸중 1,000 인년당 발생률과 상대위험도 및 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다. 뇌졸중 중 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 달리 분류되지 않은 뇌졸중 각각에 대하여 1,000 인년당 발생률과 상대위험도 및 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다. 출혈위험에 대해서도 1,000 인년당 발생률과 상대위험도 및 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다.

2.8.7 연구대상규모의 적절성 평가

본 연구의 연구대상, 삼제와 이제요법에 의한 뇌졸중 및 출혈의 상대위험도, 발생한 사건 수 등을 이용하여 제 1 종 오류를 5%로 하였을 때의 통계적 검정력을 산출하였다.

데이터베이스의 구축 및 통계는 SAS Enterprise Guide 6.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA)을 이용하여 시행하였고, 통계적 검정력은 PASS trial version 13.0.8 (NCSS PASS, Kaysville, Utah, USA)을 이용하여 산출하였다.

3. 결　과

3.1 연구대상자의 일반적 특성

후향적 코호트연구에 포함된 대상자는 총 39,673 명이었는데 그 중 TAT 군은 7,388 명이었다. 최초 코호트에서 DAT 군과 TAT 군의 연령은 평균 60.7 세(표준편차 12.6)와 60.9 세(표준편차 12.0)였으며 남성은 각각 24,612 명(76.5%)와 5,623 명(76.5%) 이었다. 두 군간 요양기관종별, 찰슨동반질환점수, 동반질환 중 당뇨병 유병률에서 유의한 차이가 보였다. 성향점수를 이용하여 1:1 로 짝지은 코호트에서 DAT 군과 TAT 군은 각각 7,265 명이었으며, 짝짓기 전 유의한 차이가 나타났던 공변량들은 짝지은 후 두 군간 유의한 차이가 없음을 확인할 수 있었다(Table 3.1).

Table 3.1. Baseline characteristics of patients starting treatment with dual and triple antiplatelet therapy before and after propensity score matching.

	Initial cohort					1:1 propensity score-matched cohort				
	DAT (N=32,285)		TAT (N=7,388)		d	DAT (N=7,265)		TAT (N=7,265)		d
	N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
Age, yr (Mean±SD)	60.7±12.6		60.9±12.0		0.020	60.7±12.0		60.9±11.9		0.023
30-39	1,135	3.6	217	3.01	-0.033	205	3.0	200	2.9	-0.004
40-49	5,373	16.9	1,134	16.0	-0.035	1,157	16.2	1,119	16.2	-0.015
50-59	9,447	29.6	2,143	28.4	-0.006	2,145	29.4	2,117	28.5	-0.009
60-69	7,707	23.7	1,916	26.1	0.048	1,874	25.9	1,881	25.9	0.002
70+	8,623	26.2	1,978	26.6	0.001	1,884	25.6	1,948	26.5	0.034
Gender										
Male	24,612	76.5	5,623	76.5	-0.003	5,568	76.7	5,530	76.2	-0.012
Female	7,673	23.6	1,765	23.5		1,697	23.4	1,735	23.8	
Stent type										
Drug-eluting stent	28,892	89.8	6,747	91.1	-0.062	6,627	91.5	6,632	91.0	-0.002
Bare metal stent	3,393	10.2	641	8.9		638	8.6	633	9.0	
Hospital type										
Superior general hospital	14,265	44.4	2,219	34.4	-0.296	2,242	35.3	2,209	34.8	-0.010

	Initial cohort					1:1 propensity score-matched cohort				
	DAT (N=32,285)		TAT (N=7,388)		d	DAT (N=7,265)		TAT (N=7,265)		d
	N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
General hospital	16,528	51.2	4,747	60.2	0.267	4,631	59.7	4,644	59.8	0.004
Hospital/Clinic	1,492	4.5	422	5.4	0.049	392	4.99	412	5.3	0.012
Insurance type										
Health insurance	30,895	95.8	6,998	94.9	-0.045	6,880	95.0	6,887	95.0	0.004
Medicaid	1,371	4.1	384	5.0	0.045	374	4.9	373	4.9	-0.001
Veterane	19	0.1	6	0.1	0.008	11	0.1	5	0.1	-0.024
Charlson comorbidity index (Mean±SD)	0.9±1.4		1.1±1.5		0.142	1.0±1.5		1.0±1.5		0.015
0	18,186	56.6	3,690	50.9	-0.128	3,692	53.0	3,685	51.9	-0.002
1	7,279	22.6	1,735	23.2	0.022	1,715	23.0	1,706	23.2	-0.005
2	3,102	9.6	784	10.4	0.033	753	9.7	762	10.3	0.004
3	1,841	5.6	554	7.2	0.073	517	6.7	528	6.8	0.006
4+	1,877	5.7	625	8.2	0.103	588	7.5	584	7.8	-0.002
Comobidity										
Heart failure	378	1.2	78	1.2	0.010	66	0.9	75	1.0	0.012
Hypertension	12,137	37.3	3,024	40.2	0.068	2,839	38.9	2,936	39.4	0.010
Dyslipidemia	5,584	82.8	1,428	19.0	0.053	1,345	17.9	1,372	18.7	0.022

	Initial cohort					1:1 propensity score-matched cohort				
	DAT (N=32,285)		TAT (N=7,388)		d	DAT (N=7,265)		TAT (N=7,265)		d
	N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
Diabetes mellitus	6,217	19.3	2,123	28.7	0.223	2,046	24.4	2,013	25.3	-0.010
Peripheral vascular disease	2,161	6.5	626	8.3	0.067	591	7.9	597	7.9	0.003
Chronic obstructive pulmonary disorder	2,963	9.1	746	10.0	0.031	687	9.4	728	9.8	0.019
Chronic renal failure	328	0.9	96	1.4	0.026	83	1.1	93	1.3	-0.002
Chronic liver disease	724	2.7	209	2.8	0.038	189	2.6	197	2.7	-0.013
Gastro-esophageal reflux disease	4,720	14.6	1,081	14.5	0.007	1,070	14.7	1,058	14.6	-0.004
Peptic ulcer	4,328	13.3	1,008	14.2	0.002	961	13.9	980	14.0	0.008
Gastritis and duodenitis	16,154	49.9	3,703	50.7	0.016	3,575	49.6	3,639	50.4	0.018
Atrial fibrillation	226	0.7	43	0.6	-0.015	41	0.5	40	0.5	-0.001
Co-medication										
Antiplatelet	1,753	5.3	464	6.5	0.036	430	5.9	447	6.2	0.010
PPI	5,929	18.5	1,317	18.1	-0.014	1,267	17.7	1,292	18.1	0.009
Statin	4,718	14.5	1,266	16.9	0.069	1,187	16.3	1,214	16.7	0.010
Beta-blockers	3,933	12.0	973	13.4	0.030	916	13.0	954	13.3	0.016
Calcium channel blockers	8,908	27.4	2,181	29.3	0.043	2,046	28.3	2,127	28.7	0.025
Diuretic	7,608	23.4	1,913	25.5	0.054	1,809	24.4	1,874	25.2	0.020

	Initial cohort					1:1 propensity score-matched cohort				
	DAT (N=32,285)		TAT (N=7,388)		d	DAT (N=7,265)		TAT (N=7,265)		d
	N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
Angiotensin converting enzyme inhibitors	812	2.5	248	3.4	0.050	222	3.1	226	3.1	0.003
Anticoagulants	1,118	3.4	290	4.0	0.025	284	3.9	274	3.8	-0.007
Angiotensin receptor blockers	7,709	23.6	1,902	25.2	0.043	1,757	24.2	1,850	25.5	0.030
Selective serotonin reuptake inhibitor	567	1.7	139	1.81	0.009	131	1.8	136	1.9	0.005
Nitrate	1,037	3.3	256	3.5	0.014	257	3.5	249	3.4	-0.006
Non-steroidal anti-inflammatory drug	22,614	70.0	5,197	70.8	0.007	5,128	70.3	5,117	70.7	-0.003
Systemic steroid	15,216	47.0	3,567	48.8	0.023	3,500	48.2	3,515	48.4	0.004

DAT, dual antiplatelet therapy; TAT, triple antiplatelet therapy; d, standardized difference

3.2 항혈소판제의 사용양상

새로이 발생한 ACS 환자들 중 첫 입원 또는 응급실 방문일에 stent 삽입술을 받고 그 당일에 이제 또는 삼제 항혈소판제를 처방받은 환자들의 월별 변화양상을 보면 DAT 군은 시간이 지남에 따라 다소 증가하는 추세를 보이지만 TAT 군은 시간에 따라 감소하는 추세를 보였다(Figure 3.1).

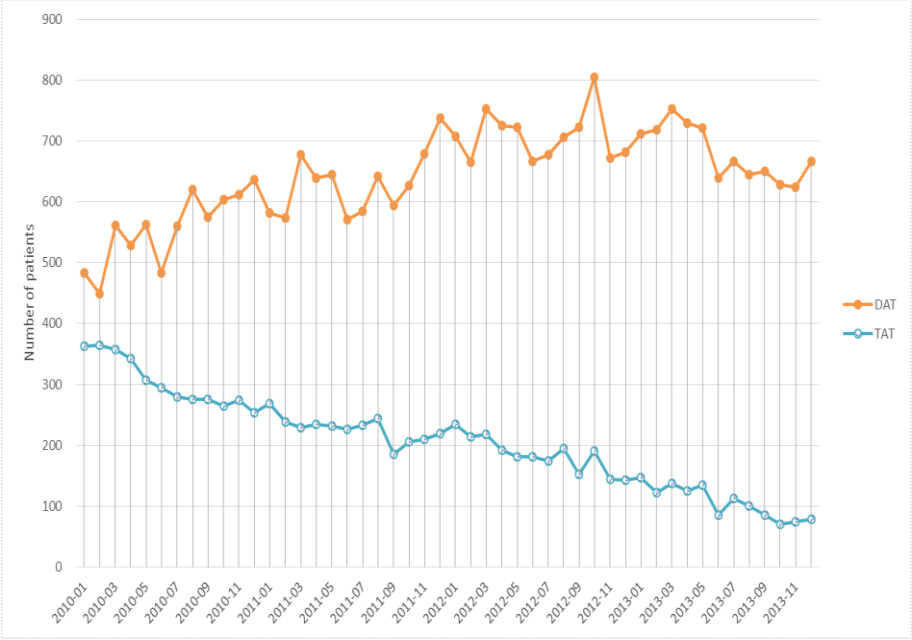

Figure 3.1. Number of dual antiplatelet therapy and triple antiplatelet therapy patients with first acute coronary syndrome diagnoses and stent implantation by month.

연구대상자들의 이제요법과 삼제요법의 평균 지속처방일은 320.7 일(표준편차 251.2)과 144.5 일(표준편차 148.5)이었고 중앙값은 각각 310 일과 102 일이었다(Figure 3.2).

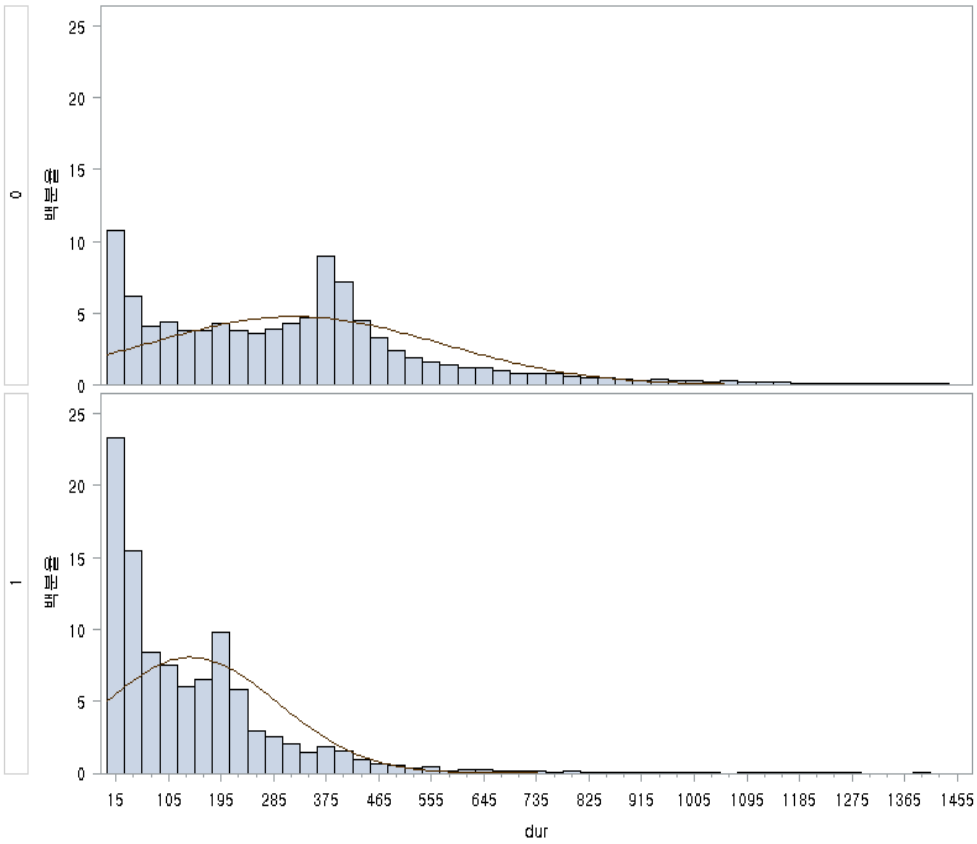

Figure 3.2 Duration of dual antiplatelet therapy and triple antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients.

3.3 뇌졸중의 발생 및 출혈의 위험성 비교

3.3.1 성향점수로 짝지은 코호트

성향점수로 짝지은 코호트에서 뇌졸중의 발생을 시간에 따라 나타냈을 때, 비례위험테스트 결과(p=0.87) 시간에 따라 위험이 변하지 않음을 확인할 수 있었다(Figure 3.3).

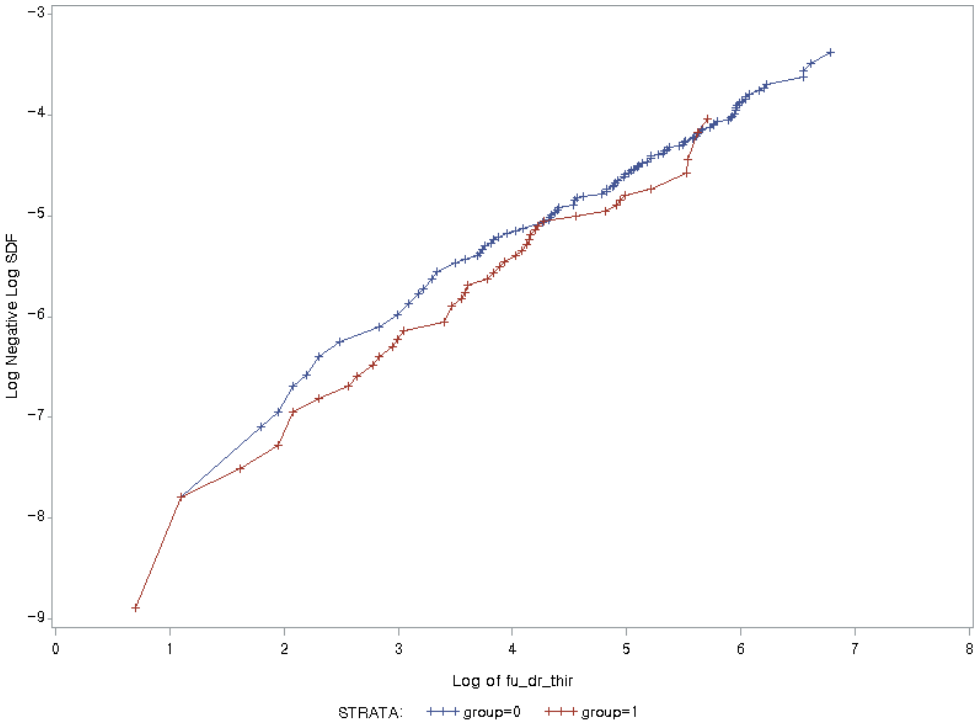

Figure 3.3 Log negative log survival curve for the risk of stroke between dual and triple antiplatelet therapy group.

뇌졸중에서 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 및 분류되지 않은 뇌졸중의 발생을 각각 시간의 변화에 따라 나타냈을 때 비례위험테스트 결과(p=0.99, 0.30, 0.36) 시간에 따라 변화하지 않는 것을 확인할 수 있었다(Figure 3.4-3.6).

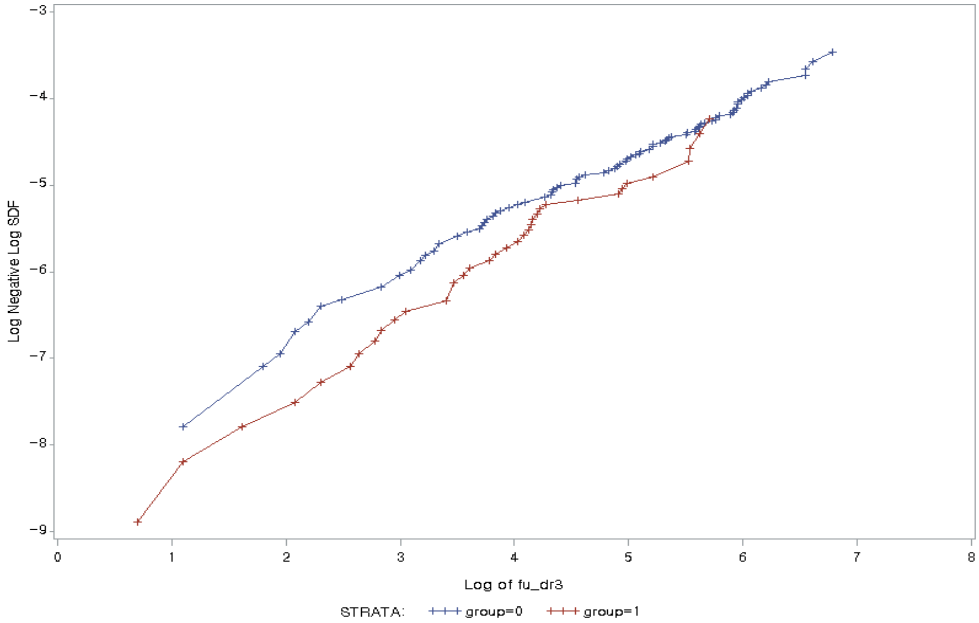

Figure 3.4 Log negative log survival curve for the risk of ischemic stroke between dual and triple antiplatelet therapy group.

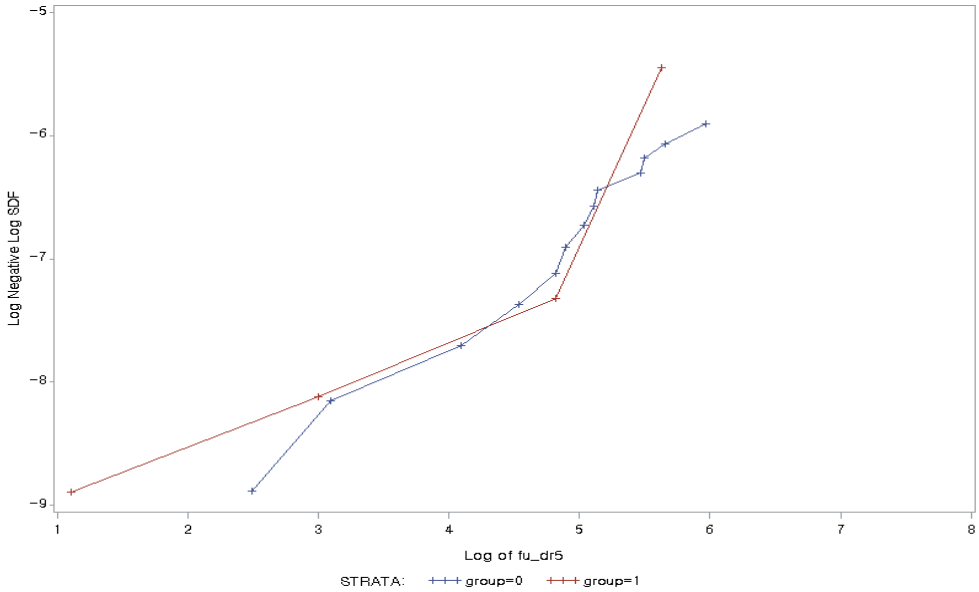

Figure 3.5 Log negative log survival curve for the risk of hemorrhage stroke between dual and triple antiplatelet therapy group.

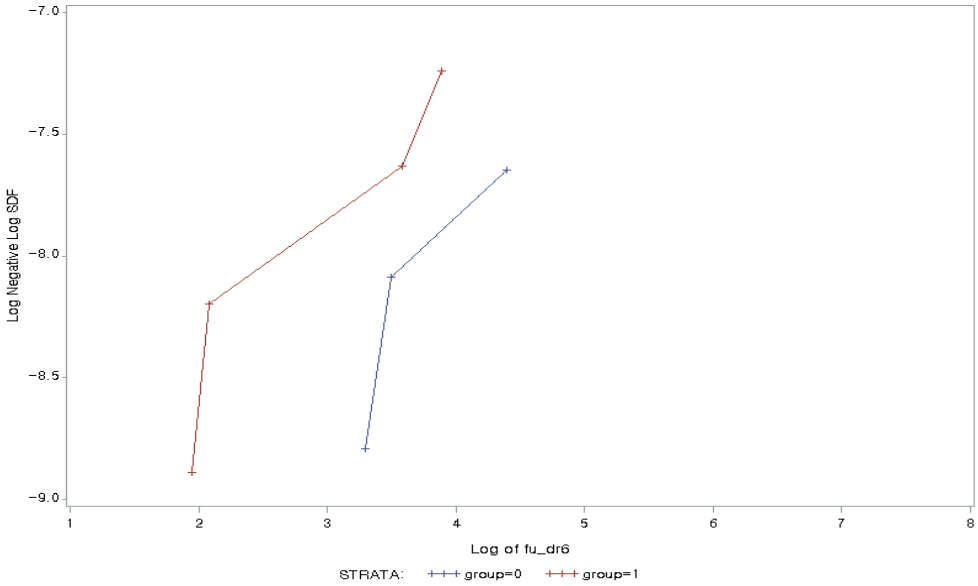

Figure 3.6 Log negative log survival curve for the risk of unspecified stroke between dual and triple antiplatelet therapy group.

성향점수로 짝지은 코호트에서 출혈의 발생을 시간에 따라 나타냈을 때, 두 생명곡선은 서로 교차하는 것처럼 보이나 비례위험테스트 결과(p=0.66) 시간에 따라 위험이 변하지 않음을 확인할 수 있었다(Figure 3.8).

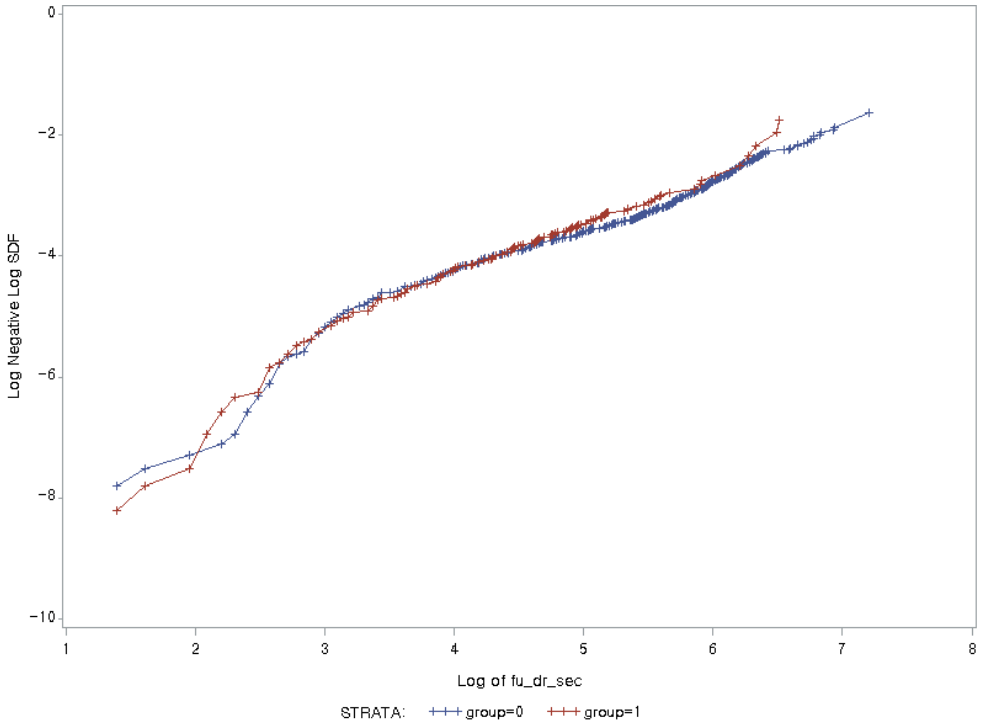

Figure 3.7 Log negative log survival curve for the risk of bleeding between dual and triple antiplatelet therapy group.

성향점수로 짝지은 코호트에서 뇌졸중의 발생률은 1,000 인년당 TAT 군에서는 19.0 건, DAT 군에서는 17.6 건이었고 DAT 군에 대한 TAT 군의 뇌졸중 발생의 보정한 상대위험도는 0.47(95%CI: 0.23-0.95)로 통계적으로 유의하였다. 뇌졸중 중에서 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 및 달리 분류되지 않은 뇌졸중 발생의 보정한 상대 위험도는 각각 0.33(95%CI: 0.14-0.77), 1.46(95%CI: 0.26-8.10), 2.00(95%CI: 0.18-22.06)이었으며, 그 중 허혈성 뇌졸중은 TAT 군에서 발생을 유의하게 낮추는 것으로 나타났다. DAT 군에 대한 TAT 군의 출혈에 대한 보정한 상대위험도는 1.02(95%CI: 0.75-1.38)로서 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3.2).

Table 3.2 Incidence rate and hazard ratios for stroke and bleeding between triple antiplatelet therapy and dual antiplatelet therapy patients in propensity score matched cohort

	TAT (N=7,265)			DAT (N=7,265)				
	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	cHR (95% CI) (Ref=DAT)	aHR (95% CI) (Ref=DAT)
Stroke	44	2,314	19.0 (18.8-19.2)	113	8,432	17.6 (17.5-17.7)	0.77 (0.50-1.18)	0.47 (0.23-0.95)*
Ischemic stroke	36	2,315	15.6 (15.4-15.7)	101	8,439	15.7 (15.6-15.8)	0.66 (0.41-1.05)	0.33 (0.14-0.77)†
Hemorrhagic stroke	5	2,323	2.2 (2.1-2.2)	13	8,501	2.0 (2.0-2.0)	1.67 (0.40-6.97)	1.46 (0.26-8.10)‡
Unspecified stroke	4	2,324	1.7 (1.7-1.8)	3	8,500	0.5 (0.5-0.5)	3.00 (0.31-28.84)	2.00 (0.18-22.06)§
Bleeding	169	2,280	74.1 (73.8-74.5)	360	8,234	57.7 (57.5-57.9)	0.93 (0.73-1.19)	1.02 (0.75-1.38)‖

TAT, triple antiplatelet therapy; DAT, dual antiplatelet therapy; IR, incidence rate; CI, confidence interval; cHR, crude hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio; Ref, reference; * Adjusted for age, gender, stent type, heart failure, dyslipidemia, diabetes mellitus, proton pump inhibitor, diuretics, angiotensin receptor blockers, nitrate, non-steroidal anti-inflammatory drug; † Adjusted for age, gender, stent type, dyslipidemia, diabetes mellitus, proton pump inhibitor, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drug; ‡ Adjusted for age, gender; § Adjusted for age, gender; ‖ Adjusted for age, gender, stent type, chronic renal failure, gastritis and duodenitis, proton pump inhibitor, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, nitrate, non-steroidal anti-inflammatory drug

3.3.2 층화분석

본 연구에서는 노졸중의 발생 및 출혈 위험성을 연령, 성별, 당뇨병 유무에 따라 층화하여 분석하였다.

뇌졸중에 대한 층화분석 결과 DAT 군에 대한 TAT 군의 보정한 상대위험도는 65 세 이하 그룹에서 0.79(95%CI: 0.44-1.40), 65 세 이상 그룹에서는 0.70(95%CI: 0.48-1.08); 남성에서 0.85(95%CI: 0.54-1.34), 여성에서 0.53(95%CI: 0.28-0.99); 당뇨병을 동반한 환자에서 0.77(95%CI: 0.44-1.35), 당뇨병을 동반하지 않은 환자에서 0.68(95%CI: 0.42-1.11)로 여성에서 TAT 군에서 뇌졸중의 발생을 유의하게 낮추었다. 하지만 연령, 성별 및 당뇨병 유무의 층화에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 3.3).

Table 3.3 Subgroup analysis of incidence rate and hazard ratios for all stroke between triple and dual antiplatelet therapy patients

		TAT (N=7,265)			DAT (N=7,265)					
		No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	cHR (95% CI) (Ref=DAT)	aHR (95% CI) (Ref=DAT) *	P for interaction
Age-group	30-64	18	1,491	12.1(11.9-12.3)	42	4,328	9.7(9.6-9.8)	0.79(0.44-1.40)	0.79(0.44-1.40)	0.407
	65-99	26	823	31.6(31.2-32.0)	71	2,086	34.0(33.8-34.3)	0.74(0.46-1.18)	0.70(0.48-1.08)	
Gender	Male	31	1,795	17.3(17.1-17.5)	67	4,947	13.5(13.4-13.7)	0.93(0.59-1.46)	0.85(0.54-1.34)	0.199
	Female	13	520	25.0(24.6-25.5)	46	1,467	31.4(31.1-31.7)	0.57(0.30-1.07)	0.53(0.28-0.99)	
DM	Yes	19	644	26.4(26.0-26.8)	46	1,707	26.9(26.7-27.2)	0.80(0.46-1.39)	0.77(0.44-1.35)	0.890
	No	25	1,670	15.0(14.8-15.2)	67	4,706	14.2(14.1-14.3)	0.76(0.47-1.23)	0.68(0.42-1.11)	

TAT, triple antiplatelet therapy; DAT, dual antiplatelet therapy; IR, incidence rate; CI, confidence interval; cHR, crude hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio; Ref, reference; * Adjusted for age, gender, stent type, heart failure, dyslipidemia, diabetes mellitus, proton pump inhibitor, diuretics, angiotensin receptor blockers, nitrate, non-steroidal anti-inflammatory drug

뇌졸중에서 각각의 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 및 달리 분류되지 않은 뇌졸중을 결과변수로 층화분석한 결과는 다음과 같다.

허혈성 뇌졸중을 결과변수로 층화분석한 결과 DAT 군에 대한 TAT 군의 보정한 상대위험도는 65 세 이하 그룹에서 0.74(95%CI: 0.39-1.40), 65 세 이상 그룹에서는 0.63(95%CI: 0.38-1.04); 남성에서 0.80(95%CI: 0.49-1.32), 여성에서 0.46(95%CI: 0.23-0.92); 당뇨병을 동반한 환자에서 0.78(95%CI: 0.43-1.42), 당뇨병을 동반하지 않은 환자에서 0.57(95%CI: 0.33-0.98)로 여성과 당뇨병을 동반하지 않은 환자에서 TAT 군에서 허혈성 뇌졸중의 발생을 유의하게 낮추었다. 연령, 성별 및 당뇨유무에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 3.4).

Table 3.4 Subgroup analysis of incidence rate and hazard ratios for ischemic stroke between triple and dual antiplatelet therapy patients

		TAT (N=7,265)			DAT (N=7,265)					
		No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	cHR (95% CI) (Ref=DAT)	aHR (95% CI) (Ref=DAT) *	P for interaction
Age-group	30-64	14	1,491	9.4(9.2-9.5)	36	4,331	8.3(8.2-8.4)	0.74(0.39-1.42)	0.74(0.39-1.40)	0.479
	65-99	22	824	26.7(26.4-27.1)	65	2,087	31.1(30.9-31.4)	0.67(0.40-1.10)	0.63(0.38-1.04)	
Gender	Male	25	1,795	13.9(13.7-14.1)	58	4,951	11.7(11.6-11.8)	0.89(0.54-1.47)	0.80(0.49-1.32)	0.210
	Female	11	520	21.2(20.8-21.6)	43	1,467	29.3(29.0-29.6)	0.50(0.25-0.98)	0.46(0.23-0.92)	
DM	Yes	17	645	26.4(26.0-26.8)	40	1,709	23.4(23.2-23.6)	0.81(0.45-1.46)	0.78(0.43-1.42)	0.506
	No	19	1,670	11.4(11.2-11.6)	61	4,709	13.0(12.9-13.1)	0.64(0.38-1.11)	0.57(0.33-0.98)	

TAT, triple antiplatelet therapy; DAT, dual antiplatelet therapy; IR, incidence rate; CI, confidence interval; cHR, crude hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio; Ref, reference; * Adjusted for age, gender, stent type, dyslipidemia, diabetes mellitus, proton pump inhibitor, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drug

출혈성 뇌졸중을 결과변수로 층화분석한 결과 DAT 군에 대한 TAT 군의 보정한 상대위험도는 65 세 이하 그룹에서 0.58(95%CI: 0.11-3.14), 65 세 이상 그룹에서는 1.27(95%CI: 0.31-5.25); 남성에서 0.77(95%CI: 0.20-2.99), 여성에서 1.43(95%CI: 0.20-9.96); 당뇨병을 동반한 환자에서 0.33(95%CI: 0.04-2.87), 당뇨병을 동반하지 않은 환자에서 1.85(95%CI: 0.49-7.04)로 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 연령, 성별 및 당뇨유무에 따른 유의한 차이도 관찰되지 않았다(Table 3.5).

Table 3.5 Subgroup analysis of incidence rate and hazard ratios for hemorrhagic stroke between triple and dual antiplatelet therapy patients

		TAT (N=7,265)			DAT (N=7,265)					
		No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	cHR (95% CI) (Ref=DAT)	aHR (95% CI) (Ref=DAT) *	P for interaction
Age-group	30-64	2	1,497	1.3(1.3-1.4)	6	4,352	1.4(1.3-1.4)	0.56(0.11-2.87)	0.58(0.11-3.14)	0.908
	65-99	3	827	3.6(3.5-3.8)	7	2,115	3.3(3.2-3.4)	1.31(0.31-5.50)	1.27(0.31-5.25)	
Gender	Male	3	1,800	1.7(1.6-1.7)	9	4,984	1.8(1.8-1.8)	0.65(0.17-2.50)	0.77(0.20-2.99)	0.706
	Female	2	524	3.8(3.7-4.0)	4	1,484	2.7(2.6-2.8)	1.71(0.29-10.15)	1.43(0.20-9.96)	
DM	Yes	1	647	1.5(1.5-1.6)	7	1,728	4.0(4.0-4.1)	0.30(0.04-2.57)	0.33(0.04-2.87)	0.196
	No	4	1,676	2.4(2.3-2.5)	6	4,740	1.3(1.2-1.3)	1.62(0.43-6.14)	1.85(0.49-7.04)	

TAT, triple antiplatelet therapy; DAT, dual antiplatelet therapy; IR, incidence rate; CI, confidence interval; cHR, crude hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio; Ref, reference; * Adjusted for age, gender

달리 분류되지 않은 뇌졸중을 결과변수로 층화분석한 결과 DAT 군에 대한 TAT 군의 보정한 상대위험도는 65 세 이하 그룹에서 1.87(95%CI: 0.17−21.00), 65 세 이상 그룹에서는 0.97(95%CI: 0.13−7.57); 남성에서 1.40(95%CI: 0.14−14.34), 여성에서 0.24(95%CI: 0.02−3.91); 당뇨병을 동반한 환자에서 0.79(95%CI: 0.07−8.99), 당뇨병을 동반하지 않은 환자에서 2.31(95%CI: 0.24−22.36)로 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 연령, 성별 및 당뇨유무에 따른 유의한 차이도 관찰되지 않았다(Table 3.6).

Table 3.6 Subgroup analysis of incidence rate and hazard ratios for unspecified stroke between triple and dual antiplatelet therapy patients

		TAT (N=7,265)			DAT (N=7,265)					
		No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	cHR (95% CI) (Ref=DAT)	aHR (95% CI) (Ref=DAT) *	P for interaction
Age-group	30-64	2	1,497	1.3(1.3-1.4)	1	4,354	0.2(0.2-0.2)	2.20(0.20-24.30)	1.87(0.17-21.00)	0.604
	65-99	2	827	2.4(2.3-2.5)	2	2,116	0.9(0.9-1.0)	1.31(0.18-9.32)	0.97(0.13-7.57)	
Gender	Male	3	1,800	1.7(1.6-1.7)	1	4,986	0.2(0.2-0.2)	3.39(0.35-32.68)	1.40(0.14-14.34)	0.285
	Female	1	524	1.9(1.8-2.0)	2	1,484	1.3(1.3-1.4)	0.74(0.07-8.13)	0.24(0.02-3.91)	
DM	Yes	1	647	1.5(1.5-1.6)	2	1,729	1.2(1.1-1.2)	0.70(0.06-7.78)	0.79(0.07-8.99)	0.281
	No	3	1,676	1.8(1.7-1.9)	1	4,741	0.2(0.2-0.2)	3.38(0.35-32.63)	2.31(0.24-22.36)	

TAT, triple antiplatelet therapy; DAT, dual antiplatelet therapy; IR, incidence rate; CI, confidence interval; cHR, crude hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio; Ref, reference; * Adjusted for age, gender

출혈에 대하여 연령, 성별 및 당뇨병유무에 따라 층화분석한 결과 DAT 군에 대한 TAT 군의 보정한 상대위험도는 65 세 이하 그룹에서 1.07(95%CI: 0.79-1.44), 65 세 이상 그룹에서는 1.11(95%CI: 0.89-1.40); 남성에서 1.02(95%CI: 0.82-1.27), 여성에서 0.90(95%CI: 0.56-1.44); 당뇨병을 동반한 환자에서 0.99(95%CI: 0.69-1.41), 당뇨병을 동반하지 않은 환자에서 1.00(95%CI: 0.79-1.27)로 모두 유의하지 않았다. 연령, 성별 및 당뇨유무에 따른 유의한 차이도 관찰되지 않았다(Table 3.7).

Table 3.7 Subgroup analysis of incidence rate and hazard ratios for bleeding risk between triple and dual antiplatelet therapy patients

		TAT (N=7,265)			DAT (N=7,265)					
		No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	cHR (95% CI) (Ref=DAT)	aHR (95% CI) (Ref=DAT) *	P for interaction
Age-group	30-64	91	1,471	61.9(61.5-62.3)	215	4,205	51.1(50.9-51.3)	1.06(0.82-1.38)	1.07(0.79-1.44)	0.596
	65-99	78	809	96.4(95.7-97.1)	145	2,033	71.3(71.0-71.7)	1.18(0.88-1.59)	1.11(0.89-1.40)	
Gender	Male	139	1,765	78.8(78.4-79.2)	292	4,789	61.0(60.8-61.2)	1.13(0.91-1.40)	1.02(0.82-1.27)	0.819
	Female	30	515	58.2(57.6-58.9)	90	1,897	46.9(46.6-47.3)	1.10(0.70-1.75)	0.90(0.56-1.44)	
DM	Yes	52	635	81.9(81.2-82.6)	101	1,672	60.4(60.0-60.8)	1.08(0.76-1.54)	0.99(0.69-1.41)	0.681
	No	117	1,645	71.1(70.7-71.5)	259	4,566	56.7(56.5-56.9)	1.14(0.90-1.44)	1.00(0.79-1.27)	

TAT, triple antiplatelet therapy; DAT, dual antiplatelet therapy; IR, incidence rate; CI, confidence interval; cHR, crude hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio; Ref, reference; * Adjusted for age, gender, stent type, chronic renal failure, gastritis and duodenitis, proton pump inhibitor, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, nitrate, non-steroidal anti-inflammatory drug

3.3.3 민감도분석

본 연구에서는 Index 날짜로부터 추적관찰기간을 1 개월, 6 개월 및 1 년까지로 정하고 민감도분석을 진행하였고 결과는 다음과 같다.

Index 날짜로부터 1 개월까지의 뇌졸중의 발생률은 1,000 인년당 TAT 군에서는 29.4 건, DAT 군에서는 47.3 건이었고 DAT 군에 대한 TAT 군의 뇌졸중 발생의 보정한 상대위험도는 0.48(95%CI: 0.17-1.33)로 통계적으로 유의하지 않았다. 그 중 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 및 달리 분류되지 않은 뇌졸중에 대한 상대 위험도는 각각 0.10(95%CI: 0.01-1.29), 0.50(95%CI: 0.05-5.51), 2.00(95%CI: 0.18-22.05)이였으며 모두 통계적으로 유의하지는 않았다. DAT 군에 대한 TAT 군의 출혈에 대한 보정한 상대위험도는 0.96(95%CI: 0.57-1.61)로서 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3.9).

Table 3.8 Incidence rate and hazard ratios for stroke and bleeding between triple antiplatelet therapy and dual antiplatelet therapy patients in propensity score matched cohort in 1 month follow-up period.

	TAT (N=7,265)			DAT (N=7,265)				
	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	cHR (95% CI) (Ref=DAT)	aHR (95% CI) (Ref=DAT)
Stroke	16	544	29.4(29.0-29.9)	27	571	47.3(46.8-47.9)	0.59(0.32-1.10)	0.48(0.17-1.33) *
Ischemic stroke	12	544	22.1(21.7-22.5)	24	571	42.0(41.5-42.6)	0.50(0.25-1.00)	0.10(0.01-1.29) †
Hemorrhagic stroke	2	544	3.7(3.5-3.8)	2	572	3.5(3.4-3.7)	1.00(0.14-7.10)	0.50(0.05-5.51) ‡
Unspecified stroke	2	544	3.7(3.5-3.8)	1	572	1.7(1.6-1.9)	2.00(0.18-22.05)	2.00(0.18-22.05) §
Bleeding	57	543	105.0(104.2-105.9)	64	570	112.3(111.5-113.2)	0.97(0.67-1.40)	0.96(0.57-1.61) ‖

TAT, triple antiplatelet therapy; DAT, dual antiplatelet therapy; IR, incidence rate; CI, confidence interval; cHR, crude hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio; Ref, reference; * Adjusted for age, gender, stent type, heart failure, dyslipidemia, diabetes mellitus, proton pump inhibitor, diuretics, angiotensin receptor blockers, nitrate, non-steroidal anti-inflammatory drug; † Adjusted for age, gender, stent type, dyslipidemia, diabetes mellitus, proton pump inhibitor, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drug; ‡ Adjusted for age, gender; § Adjusted for age, gender; ‖ Adjusted for age, gender, stent type, chronic renal failure, gastritis and duodenitis, proton pump inhibitor, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, nitrate, non-steroidal anti-inflammatory drug

Index 날짜로부터 6 개월까지의 뇌졸중의 발생률은 1,000 인년당 TAT 군에서는 20.6 건, DAT 군에서는 24.5 건이었고, DAT 군에 대한 TAT 군의 뇌졸중 발생의 보정한 상대위험도는 0.49(95%CI: 0.24-1.00)로 통계적으로 유의하지 않았다. 그 중 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 및 달리 분류되지 않은 뇌졸중에 대한 상대 위험도는 각각 0.34(95%CI: 0.14-0.83), 0.50(95%CI: 0.05-5.51), 2.00(95%CI: 0.18-22.06)이였으며 허혈성 뇌졸중은 통계적으로 유의하게 낮추었다. DAT 군에 대한 TAT 군의 출혈에 대한 보정한 상대위험도는 0.93(95%CI: 0.68-1.26)로서 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3.9).

Table 3.9 Incidence rate and hazard ratios for stroke and bleeding between triple antiplatelet therapy and dual antiplatelet therapy patients in propensity score matched cohort in 6 months follow-up period.

	TAT (N=7,265)			DAT (N=7,265)				
	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	cHR (95% CI) (Ref=DAT)	aHR (95% CI) (Ref=DAT)
Stroke	38	1,842	20.6(20.4-20.8)	70	2,860	24.5(24.3-24.7)	0.77(0.49-1.21)	0.49(0.24-1.00) *
Ischemic stroke	31	1,842	16.8(16.6-17.0)	62	2,861	21.7(21.5-21.8)	0.68(0.42-1.10)	0.34(0.14-0.83) †
Hemorrhagic stroke	3	1,846	1.6(1.6-1.7)	9	2,873	3.1(3.1-3.2)	1.00(0.20-4.96)	0.50(0.05-5.51) ‡
Unspecified stroke	4	1,846	2.2(2.1-2.2)	3	2,874	1.0(1.0-1.1)	3.00(0.31-28.84)	2.00(0.18-22.06) §
Bleeding	149	1,824	81.7(81.3-82.1)	261	2,830	64.0(63.7-64.3)	0.91(0.71-1.19)	0.93(0.68-1.26) ‖

TAT, triple antiplatelet therapy; DAT, dual antiplatelet therapy; IR, incidence rate; CI, confidence interval; cHR, crude hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio; Ref, reference; * Adjusted for age, gender, stent type, heart failure, dyslipidemia, diabetes mellitus, proton pump inhibitor, diuretics, angiotensin receptor blockers, nitrate, non-steroidal anti-inflammatory drug; † Adjusted for age, gender, stent type, dyslipidemia, diabetes mellitus, proton pump inhibitor, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drug; ‡ Adjusted for age, gender; § Adjusted for age, gender; ‖ Adjusted for age, gender, stent type, chronic renal failure, gastritis and duodenitis, proton pump inhibitor, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, nitrate, non-steroidal anti-inflammatory drug

Index 날짜로부터 1 년까지의 뇌졸중의 발생률은 1,000 인년당 TAT 군에서는 19.9 건, DAT 군에서는 19.4 건이었고, DAT 군에 대한 TAT 군의 뇌졸중 발생의 보정한 상대위험도는 0.47(95%CI: 0.23-0.95)로 통계적으로 유의하였다. 그 중 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 및 달리 분류되지 않은 뇌졸중 발생의 보정한 상대 위험도는 각각 0.33(95%CI: 0.14-0.77), 1.46(95%CI: 0.26-8.10), 2.00(95%CI: 0.18-22.06)이였으며 TAT 군은 허혈성 뇌졸중을 통계적으로 유의하게 낮추는 것으로 나타났다. DAT 군에 대한 TAT 군의 출혈에 대한 보정한 상대위험도는 0.95(95%CI: 0.71-1.27)로서 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3.10).

Table 3.10 Incidence rate and hazard ratios for stroke and bleeding between triple antiplatelet therapy and dual antiplatelet therapy patients in propensity score matched cohort in 1 year follow-up period

	TAT (N=7,265)			DAT (N=7,265)				
	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	No. of events	Sum of person-years	IR/1,000 person-years (95% CI)	cHR (95% CI) (Ref=DAT)	aHR (95% CI) (Ref=DAT)
Stroke	44	2,209	19.9(19.7-20.1)	94	4,858	19.4(19.2-19.5)	0.77(0.50-1.18)	0.47(0.23-0.95) *
Ischemic stroke	36	2,210	16.3(16.1-16.5)	83	4,860	17.1(17.0-17.2)	0.66(0.41-1.05)	0.33(0.14-0.77) †
Hemorrhagic stroke	5	2,216	2.3(2.2-2.3)	12	4,890	2.5(2.4-2.5)	1.67(0.40-6.97)	1.46(0.26-8.10) ‡
Unspecified stroke	4	2,216	1.8(1.8-1.9)	3	4,891	0.6(0.6-0.6)	3.00(0.31-28.84)	2.00(0.18-22.06) §
Bleeding	162	2,182	74.3(73.9-74.6)	275	4,779	57.5(57.3-57.8)	0.92(0.72-1.18)	0.95(0.71-1.27) ‖

TAT, triple antiplatelet therapy; DAT, dual antiplatelet therapy; IR, incidence rate; CI, confidence interval; cHR, crude hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio; Ref, reference; * Adjusted for age, gender, stent type, heart failure, dyslipidemia, diabetes mellitus, proton pump inhibitor, diuretics, angiotensin receptor blockers, nitrate, non-steroidal anti-inflammatory drug; † Adjusted for age, gender, stent type, dyslipidemia, diabetes mellitus, proton pump inhibitor, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drug; ‡ Adjusted for age, gender; § Adjusted for age, gender; ‖ Adjusted for age, gender, stent type, chronic renal failure, gastritis and duodenitis, proton pump inhibitor, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, nitrate, non-steroidal anti-inflammatory drug

3.3.4 연구대상규모 평가

본 연구에서 관찰된 값을 이용하여 통계적 검정력을 산출하였다. 전체 환자의 대상자수는 14,530 명이였고 그 중 뇌졸중의 발생자수는 157 명, 허혈성뇌졸중은 137 명, 출혈성 뇌졸중은 18 명, 달리 분류되지 않은 뇌졸중은 7 명, 출혈은 529 명이였다. DAT 군에 대한 TAT 군의 상대위험도는 각각 0.47, 0.33, 1.46, 2.00, 1.02 였으며 제 1 종 오류를 5%로 하였을 때 산출된 통계적 검정력은 각각 99.72%, 99.99%, 12.36%, 14.84%와 4.16%였다.

Table 3.11 Statistical power based on the observed value in the study using Cox proportional hazard model

Outcome	Number of patients	Number of events	Hazard ratio	Statistical power
Stroke	14,530	157	0.47	99.72%
Ischemic stroke	14,530	137	0.33	99.99%
Hemorrhagic stroke	14,530	18	1.46	12.36%
Unspecified stroke	14,530	7	2.00	14.84%
Bleeding	14,530	529	1.02	4.16%

4. 고 찰

본 연구는 건강보험심사평가원의 대규모 청구자료를 이용하여 ACS 환자들에서 TAT 군과 DAT 군에서 뇌혈관질환 발생, 출혈의 위험에 대하여 후향적 코호트연구설계를 통하여 그 관련성을 평가하였다.

성향점수로 짝지은 코호트에서 뇌졸중의 발생은 급성관상동맥증후군 환자 총 14,530 명중 157 명으로 천명당 10.8 건인데 Index 날짜에 발생한 환자들을 제외시킨 것을 감안하면 기존 MI 환자를 대상으로 한 메타분석연구에서의 뇌졸중의 발생 14.5 건/1,000 명과 유사한 수준이었다(22). 두 군간 비교에서 DAT 군과 비교하였을 때 TAT 군의 뇌졸중의 발생 위험의 상대위험도는 0.47(0.23-0.95)로 유의하게 낮추는 것으로 나타났다. 그 중 허혈성 뇌졸중의 경우 TAT 군에서 DAT 군에 비하여 상대위험도가 0.33(0.14-0.77)으로 유의하게 낮추는 것으로 나타났지만 출혈성 뇌졸중과 달리 분류되지 않은 뇌졸중은 두 군간 유의한 차이를 보이진 못했다. 연령, 성별, 당뇨병유무에 따라 층화분석한 결과 전체 뇌졸중의 경우 여성에서 TAT 군에서 유의하게 낮추는 것으로 나타났으며 허혈성 뇌졸중의 경우는 여성 및 당뇨병이 없는 환자들에서 TAT 군에서 유의하게 낮추는 것으로 나타났지만 성별

및 당뇨병 여부에 대한 통계적 차이는 관찰되지 않았다. 출혈성 뇌졸중과 달리 분류되지 않은 뇌졸중의 경우는 층화분석에서도 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못했다. 추적관찰기간을 6 개월까지 관찰하였을 때 TAT 군에서 허혈성 뇌졸중의 발생을 유의하게 낮추었으며 1 년까지로 관찰한 결과 TAT 군에서 전체 뇌졸중 및 허혈성 뇌졸중의 발생을 유의하게 낮추었다. 출혈의 경우 두 군간 유의한 차이를 보이지는 못했는데 이는 연령, 성별, 당뇨병 유무로 층화했을 때, 추적관찰기간을 1 개월, 6 개월, 1 년까지로 정의하였을 때도 두 군간 유의한 차이는 없었다.

3,332 명의 PCI 를 시행한 환자를 대상으로 한 메타분석 결과 DAT 에 대한 TAT 의 stroke 발생의 OR 은 0.78(0.34-1.78)로 통계적으로 유의한 차이가 없었고(23), DES 를 삽입한 960 명의 환자중 삼제요법 457 명과 이제요법 458 명중 군당 발생한 허혈성 뇌졸중 환자는 5 명, 4 명(TAT vs. DAT)로 OR 값은 1.26(0.34-4.71)이었으며 발생한 환자수가 적어 통계적으로는 유의한 차이를 보여주지는 못했다(24). 출혈성 뇌졸중의 경우 삼제와 이제를 비교한 연구는 아니지만 931 명의 주변말초혈관질환환자를 대상으로 한 연구에서 아스피린에 비해 실로스타졸군에서 출혈성뇌졸중의 상대위험도는 1.81(0.62-5.31), 실로스타졸과 기타 항혈소판제제의 병용군에서는 3.35(0.4-28.01)로

위험성을 높이는 경향을 보이지만 통계적으로 유의한 차이는 보이지 못했다(25). 기존 연구들에서는 모두 발생한 환자의 수가 적어 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했으며 본 연구는 군당 7,265 명의 환자에 대하여 최대 4 년까지 추적 관찰하였고 전체 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 달리 분류되지 않은 뇌졸중 각각에 대하여 상대위험도를 산출하였으며 TAT 군에서 전체 뇌졸중 및 허혈성 뇌졸중을 유의하게 감소시키는 결과를 얻었다. 출혈성 뇌졸중과 달리 분류되지 않은 뇌졸중은 군당 7 천여명의 대상자임에도 불구하고 발생률이 낮아 통계적인 유의성을 확보하지 못하였으며 추후 보다 큰 규모의 자료를 확보하여 인과관계를 확인할 필요성이 있다.

출혈에 대한 기존 연구들을 보면 TAT 군과 DAT 군을 비교할 때 출혈의 발생은 (4% vs. 5%; p=0.56) 대상자수는 705 명, 추적관찰기간은 6 개월이었고(26), Lee SW(2010)등 연구에서는 출혈은 1.1% vs. 1.6% (p=0.56), 대상자수는 900 명, 추적관찰기간은 2 년이였으며(27), Lee SW(2011)등 연구에서는 출혈은 7.2% vs. 6.8% (p=0.87), 대상자수는 499 명, 추적관찰기간은 1 년이었고(28), Youn YJ 등의 연구에서는 출혈은 6.2% vs. 4.6% (p=0.376), 대상자수는 615 명, 추적관찰기간은 1 년이었다(29). 본 연구에서도 TAT 와 DAT 간 출혈(HR: 0.97, 95%CI: 0.77-1.22)에서는 유의한 차이를

보이지 못하여 기존 연구들과 비슷한 양상을 보이지만 대상자규모는 기존 임상시험에 비하여 월등히 크고 추적관찰기간도 최대 4 년까지 충분히 관찰하였다.

성별에 의한 층화분석에서 항혈소판제의 뇌졸중 발생에 대한 영향을 보면 아스피린과 위약의 비교연구에서 22,071 명의 남성을 대상으로 5 년간 추적관찰한 결과 전체 뇌졸중(RR: 1.22, 95%CI: 0.93-1.60) 그 중 허혈성 뇌졸중은 1.11(0.82-1.50); 출혈성 뇌졸중은 2.14(0.96-4.77)로 통계적으로 유의한 차이는 없었고(30), 39,876 명의 여성을 대상으로 10 년간 추적관찰한 결과 전체 뇌졸중(RR: 0.83, 95%CI: 0.69-0.99) 그 중 허혈성 뇌졸중은 0.76(0.63-0.93); 출혈성 뇌졸중은 1.24(0.82-1.87)로 전체 뇌졸중과 허혈성 뇌졸중의 발생을 유의하게 감소시켰다(31). 또한 Sex-specific meta-analysis 연구에 의하면 남성에서 뇌졸중(OR: 1.13, 0.96-1.33), 허혈성 뇌졸중은 1.00(0.72-1.41), 출혈성 뇌졸중은 1.69(1.04-2.73); 여성에서는 전체 뇌졸중(OR: 0.83, 0.70-0.97), 허혈성 뇌졸중은 0.76(0.63-0.93), 출혈성 뇌졸중은 1.07(0.42-2.69)로 남성에서는 전체 뇌졸중과 허혈성 뇌졸중에서 유의한 차이는 없었지만 여성에서는 유의한 차이를 보이고 있다(32). 본 연구의 결과를 보면 여성에서 TAT 군에서 뇌졸중 및 허혈성 뇌졸중에서 통계적으로 유의하게 낮추지만 남성에서는

통계적으로 유의하게 낮추지 못했다. 하지만 성별에 의한 통계적인 차이는 없었다(p for interaction=0.210). 따라서 남성에서의 뇌졸중 및 허혈성 뇌졸중의 발생 상대위험도는 여성과 같은 경향성을 보임에도 발생률이 여성보다 상대적으로 낮아 통계적으로 유의한 결과를 도출하지 못했다. 당뇨병 유무에 의한 뇌졸중의 발생에는 유의한 차이가 없었지만 당뇨병이 없는 그룹에서만 TAT 가 뇌졸중을 유의하게 낮추는 결과가 있었다. 이는 본 연구에서 당뇨병의 유병률은 두 군 모두 25%정도로 층화분석에서 당뇨가 있는 환자들에서 뇌졸중의 발생률이 더 높음에도 불구하고 대상수의 부족으로 통계적인 유의성을 밝히지 못했다.

2012 년 5,821 명의 환자를 대상으로 시행한 메타분석연구에서는 TAT 군에서 MACE (OR=0.59, 0.46, 0.76)를 유의하게 감소시켰다는 결과가 있었고 (33), 8,525 명을 대상으로 한 메타분석연구에서도 MACE (OR=0.72, 0.60-0.86)를 유의하게 감소시킨다는 결과가 있었다 (34). 이러한 연구결과에도 본 연구에서는 TAT 사용군은 시간에 따라 감소하는 경향을 보여주었다. 2014 년 추가연구를 포함한 메타분석연구에서는 MACE 에 대한 통계적인 유의성을 확인하지 못하였고(19), 같은 해 시행된 다른 연구에서는 MACE(IRR=0.68 0.60-0.78) 는 유의하게 감소시키지만 부작용에 의한 약물사용중단은 TAT 군에서 유의하게 높았다(IRR=1.59, 1.32-1.91)는 연구결과도

있었다(35). TAT 의 심혈관계질환의 발생에 대한 감소효과는 현재연구들로 보면 아직까지도 논란의 여지가 있으며 TAT 사용이 DAT 에 비해 MACE 의 발생을 현저하기 낮추는 임상효과의 부족 및 부작용에 의한 약물사용중단이 TAT 군에서 더 많아 TAT 의 사용이 줄었을 가능성이 있다. 따라서 TAT 군의 심혈관계질환의 감소효과에 대한 대규모자료를 이용한 추가적인 연구 및 인과관계의 확인이 필요하다.

본 연구는 전국민을 포함하는 보험청구자료를 이용하여 연구결과는 한국의 인구집단을 대표할 수 있다는 장점이 있다. 또한 환자의 질병상태 및 예후의 영향을 최소화하기 위하여 ACS 의 초진환자 중에서 진단받은 당일에 스텐트삽입술을 받은 응급환자들 중 이제 또는 삼제를 처방받은 환자들을 연구대상자로 정의하였으며 연구대상자를 성향점수를 이용한 짝짓기를 수행하여 약물선택에 영향을 미칠 수 있는 질환, 동반약제 사용 등의 요인을 충분히 고려하고자 하였으며 이를 통해 두 군간 비교성을 확보하기 위하여 노력하였다. 그리고 실제 의료현장의 진단 및 처방에 대한 자료를 이용하였기 때문에 임상시험에 비해 실제 임상 상황을 반영한 결과라고 해석할 수 있다. 아스피린, 클로피도그렐, 실로스타졸은 보험적용이 가능한 처방의약품이므로 노출변수에 대한 정보를 정확히 수집할 수 있었다. 기존의 임상시험에서 대상자규모가

작은 것과 달리 본 연구에서는 충분한 연구대상자를 확보하여 뇌혈관계질환 및 출혈의 위험을 평가하였다는 장점이 있다.

하지만 본 연구의 자료원은 의료보험 청구목적으로 구축되었기 때문에 임상검사 결과, 중증도, 생활습관 등에 대한 정보를 파악할 수 없다는 제한점이 있다. 또한, 진단명 타당도 등에 대한 추가적인 확보가 필요하다. 심평원 청구자료에 대해 본 연구의 결과변수에 포함된 허혈성 뇌졸중, 급성심근경색에 대해 진단명 타당도 연구가 수행되어 각각 일치율이 70% 이상, 83.4%로 조사된 바 있으나(36) 본 연구가 수행된 자료와 기간에는 차이가 있다. 본 연구에서는 연구대상자 선정과 결과변수 정의 시 진단명, 시술, 검사, 약물사용 등 정보들을 종합적으로 판단하여 진단명의 타당도를 높이기 위하여 노력하였다.

추후 보다 장기간의 자료를 이용하여 심평원자료에서 확인할 수 없는 가족력, 생활습관, 유전자형 및 실험실 검사항목 등 추가적인 정보를 포함하여 실로스타졸을 포함한 삼제요법이 뇌혈관질환 및 출혈의 발생에 어떻게 영향을 미치는지 평가하는 후속 연구가 필요하다.

5. 결　론

본 연구에서는 급성관상동맥증후군 환자들에서 실로스타졸을 포함한 삼제요법에서 이제요법에 비하여 뇌졸중의 발생은 TAT군에서 유의하게 낮추는 것으로 나타났고 뇌졸중 중에서도 허혈성 뇌졸중의 발생을 유의하게 낮추었으며 출혈의 위험은 두 군간 유의한 차이가 없었다.

6. 참고문헌

1. Statistics Korea. 2009-2013 Cause of death statistics. 2014. Available from: http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/2/6/2/index.board?bmode=read&bSeq=&aSeq=330181&pageNo=1&rowNum=10&navCount=10&currPg=&sTarget=title&sTxt.
2. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. Circulation. 2004;109(10):1223-5.
3. Epstein FH, Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. New England journal of medicine. 1999;340(2):115-26.
4. Radomski MV, Latham CAT. Occupational therapy for physical dysfunction: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
5. Budaj A, Flasinska K, Gore JM, Anderson FA, Dabbous OH, Spencer FA, et al. Magnitude of and risk factors for in-hospital and postdischarge stroke in patients with acute coronary syndromes findings from a global registry of acute coronary events. Circulation. 2005;111(24):3242-7.
6. Witt BJ, Brown RD, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. Annals of internal medicine. 2005;143(11):785-92.

7. Brammås A, Jakobsson S, Ulvenstam A, Mooe T. Mortality After Ischemic Stroke in Patients With Acute Myocardial Infarction Predictors and Trends Over Time in Sweden. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2013;44(11):3050-5.
8. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2004;109(25):3171-5.
9. The Korean Society of Cardiology. Clinical research center for ischemic heart disease. Recommendations of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. 2012.
10. Nishi T, Tabusa F, Tanaka T, Shimizu T, Kanbe T, Kimura Y, et al. Studies on 2-oxoquinoline derivatives as blood platelet aggregation inhibitors. II. 6-[3-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl) propoxy]-1, 2-dihydro-2-oxoquinoline and related compounds. Chemical & pharmaceutical bulletin. 1983;31(4):1151-7.
11. Canadian CS, Antman E, Hand M, Armstrong P, Bates E, Green L, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(2):210.
12. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. Circulation. 2000;101(10):1206-18.

13. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jama. 1998;280(22):1930-5.

14. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. European heart journal. 2008;29(23):2909-45.

15. Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, McMurray JJ, White HD, Maggioni AP, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. European heart journal. 2009;30(18):2226-32.

16. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. New England Journal of Medicine. 2006;354(16):1706-17.

17. Ministry of Health & Welfare. Details of application standard and method of the medical care expenses. Notification number: 2010-39. 2010.

18. Han Y, Li Y, Wang S, Jing Q, Wang Z, Wang D, et al. Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a randomized, controlled study. American heart journal. 2009;157(4):733-9.

19. Chen J, Meng H, Xu L, Liu J, Kong D, Chen P, et al. Efficacy and safety of cilostazol based triple antiplatelet treatment versus dual antiplatelet treatment in patients undergoing coronary stent implantation: an updated meta-analysis of the randomized controlled trials. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2014:1-12.
20. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. Medical care. 2005:1130-9.
21. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. Statistics in medicine. 2009;28(25):3083-107.
22. Witt BJ, Ballman KV, Brown RD, Jr., Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. The American journal of medicine. 2006;119(4):354 e1-9.
23. Wang P, Zhou S, Zhou R, Liu G, Tang P, He J, et al. The effectiveness and safety of triple-antiplatelet treatment based on cilostazol for patients receiving percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. Clinical cardiology. 2012;35(10):598-604.
24. Suh J-W, Lee S-P, Park K-W, Lee H-Y, Kang H-J, Koo B-K, et al. Multicenter Randomized Trial Evaluating the Efficacy of Cilostazol on Ischemic Vascular Complications After Drug-Eluting Stent Implantation for Coronary Heart

DiseaseResults of the CILON-T (Influence of CILostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug-eluting stenT implantation) Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(3):280-9.

25. Lee WH, Chu CY, Hsu PC, Su HM, Lin TH, Voon WC, et al. Cilostazol for primary prevention of stroke in peripheral artery disease: a population-based longitudinal study in Taiwan. Thromb Res. 2013;132(2):190-5.

26. Douglas JS, Holmes DR, Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazzal ZM, et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. Circulation. 2005;112(18):2826-32.

27. Lee SW, Chun KJ, Park SW, Kim HS, Kim YH, Yun SC, et al. Comparison of Triple antiplatelet therapy and dual antiplatelet therapy in patients at high risk of restenosis after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-DIABETES and -LONG Trials). Am J Cardiol. 2010;105(2):168-73.

28. Lee S-W, Park S-W, Kim Y-H, Yun S-C, Park D-W, Lee CW, et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Comparison Study of Triple Antiplatelet Therapy With Dual Antiplatelet Therapy to Reduce Restenosis After Drug-Eluting Stent Implantation in Long Coronary LesionsResults From the DECLARE-LONG II (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late

Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions) Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(11):1264-70.

29. Youn YJ, Lee JW, Ahn SG, Lee SH, Choi H, Yu CW, et al. Multicenter randomized trial of 3-month cilostazol use in addition to dual antiplatelet therapy after biolimus-eluting stent implantation for long or multivessel coronary artery disease. American heart journal. 2014;167(2):241-8.
30. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med. 1989;321(3):129-35.
31. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. New England Journal of Medicine. 2005;352(13):1293-304.
32. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. Jama. 2006;295(3):306-13.
33. Geng DF, Liu M, Jin DM, Wu W, Deng J, Wang JF. Cilostazol-based triple antiplatelet therapy compared to dual antiplatelet therapy in patients with coronary stent implantation: a meta-analysis of 5,821 patients. Cardiology. 2012;122(3):148-57.

34. Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials appraising the efficacy and safety of cilostazol after coronary artery stent implantation. Cardiology. 2012;122(3):133-43.

35. Bangalore S, Singh A, Toklu B, DiNicolantonio JJ, Croce K, Feit F, et al. Efficacy of cilostazol on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from a meta-analysis of randomised trials. Open heart. 2014;1(1):e000068.

36. Kimm H, Yun JE, Lee S-H, Jang Y, Jee SH. Validity of the diagnosis of acute myocardial infarction in Korean national medical health insurance claims data: the Korean Heart Study (1). Korean circulation journal. 2012;42(1):10-5.