

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 이용허락조건 을 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 🖃





약학박사 학위논문

노인환자에서 비스테로이드성 소염진통제 관련 심각한 위장관 합병증에 대한 위험예측 모델

Risk prediction model for serious gastrointestinal complications related to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients

2023년 8월

서울대학교 대학원 약학과 임상약학전공 이 수 현

노인환자에서 비스테로이드성 소염진통제 관련 심각한 위장관 합병증에 대한 위험예측 모델

지도교수 이 주 연

이 논문을 약학박사 학위논문으로 제출함 2023년 6월

서울대학교 대학원 약학과 임상약학전공 이 수 현

이수현의 박사 학위논문을 인준함 2023년 6월

위 육	[]] 장 _	김 은 경	(인)
부위	원장 _	오 정 미	(인)
위	원 _	이 주 연	(인)
위	원 _	아 영 미	(인)
위	원 _	한 지 민	(인)

국문초록

노인환자는 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 사용 관련 위장관 출혈이나 천공과 같은 심각한 위장관 합병증에 취약하다. NSAID 관련 위장관 합병증에 관한 국내 및 해외 지침에 따르면 고령, 항응고제, 항혈소판제 등은 위장관 합병증의 위험인자인데, 노인환자는 그 자체로 고위험환자일 뿐만 아니라 위장관 합병증의 위험을 악화시키는 약물의병용이 잦다. 그럼에도 불구하고, NSAID 사용 시 항응고제를 병용하는 고위험 노인환자의 위장관 합병증 예방에 관한 임상 연구가 제한적이며, 특히 국내 고위험 환자를 대상으로 수행된 연구는 매우 부족하다.

NSAID를 사용하는 고위험 노인환자를 위하여, 위장관 합병증위험을 예측하고 중재가 필요한 고위험 환자를 우선 선별하는 것이 필요하다. 그러나 노인 인구를 위한 NSAID 관련 위장관 합병증 위험예측 연구가 거의 없으며, 특히 위장관 합병증의 예방적요소를 포함한 위험예측 연구 역시 드물다.

본 연구는 NSAID와 항응고제를 병용 사용하는 고위험 노인환자의 심각한 위장관 합병증 위험과 예방전략을 평가하고, NSAID를 사용하는 노인환자에서 심각한 위장관 합병증에 대한 고위험환자를 예측할 수 있는 위험예측점수 모델을 개발하고 검증하고자하였다.

1부 연구에서는 NSAID와 항응고제 병용 환자의 심각한 위장관합병증 발생 위험과 예방전략 효과의 평가를 수행하였다. 건강보험심사평가원의 국민건강보험 청구자료를 이용한 코호트 연구로서, 2016 - 2017년에 항응고제와 NSAID 병용을 시작한 노인환자(65세 이상)가 포함되었다. 결과변수는 코호트 시작 이후 처음 발생한 심각한 위장관 합병증으로, 위장관 출혈 또는 천공으로 인한입원이나 응급실 방문으로 정의하였다. NSAID 및 위장관 합병증예방 약제 등 관심 약물의 노출을 시간 의존 변수로 처리하여 심각한 위장관 합병증 위험에 대한 콕스회귀분석(time-dependent Cox model)을 수행하였다. 최종 코호트에는 92,379명의 노인환자가 포함되었으며 이 중 심각한 위장관 합병증 660건이 발생하였다[발생률: 100 인년(person-year) 당 1.41 (95% CI, 1.31-1.52)]. 항응고제와 NSAID의 병용은 항응고제 단독 사용에 비하여 심각한위장관 합병증 위험이 5.3배 증가하였다[aHR (adjusted hazard ratio), 5.25 (95% CI, 4.38 - 6.28)].

항응고제와 NSAID의 병용 사용 중, proton pump inhibitor (PPI)를 추가하거나 cyclooxygenase-2 (COX-2) 억제제를 사용하면 심각한 위장관 합병증 위험이 각각 64% [aHR, 0.36 (95% CI, 0.25 - 0.53)], 74% [aHR, 0.26 (95% CI, 0.19 - 0.36)] 감소하였다. 이때 PPI의 추가와 COX-2 억제제 사용은 위험감소 효과에 차이가 없었다. 단, PPI의 추가 또는 COX-2 억제제 사용만으로는 위험이 완전히 제거되지는 않았다. H2-receptor antagonist (H2RA)

의 추가는 심각한 위장관 합병증 위험을 감소시키지 않았다 (p=0.16).

2부 연구에서는 국민건강보험 청구자료를 이용하여 심각한 위 장관 합병증에 관한 위험예측점수 모델의 개발과 외부 검증을 수 행하였다. 코호트 내 환자-대조군 연구로 설계되었으며, 30일 이상 NSAID를 사용한 노인(65세 이상)을 포함하였다. 결과변수는 심각 한 위장관 합병증으로. 1부 연구와 동일하게 정의하였다. 분석에는 43가지의 변수(인구통계학적 정보, NSAID 유형 및 고용량 사용, 병용 약물, 기저 동반질환 등)를 포함하였으며 최적 모델의 선택에 는 logistic minimum absolute shrinkage and selection operator (LASSO) 회귀분석을 사용하였다. 개발 코호트에서는 심각한 위장 관 합병증이 발생한 8.176건의 환자군과 NSAID 치료 기간으로 1:10 매칭한 81,760건의 대조군이 확인되었다. 외부 검증 코호트에 는 적격 기준을 만족한 NSAID 사용한 노인환자 254,551명에서 372건의 사례를 확인하였다. 최종 위험예측점수에 포함된 예측인 자는 고령. NSAID의 고용량 사용. NSAID의 유형. 이전 위장관 출혈이나 천공 궤양의 경험, 남성, 위장보호제(PPI, H2RA만 포함) 사용, 항혈전제, bisphosphonate, corticosteroid, selective serotonin reuptake inhibitor의 병용, 중증 신질환, 중증 간 질환(간 경변), 암 이었다. 외부 검증 결과, 수신기 작동 특성 곡선 아래 면적은 0.79 (95% CI, 0.77 - 0.81)이었다.

본 연구는 위장관 합병증 고위험을 가진 노인환자에서 심각한

위장관 합병증의 예방전략을 평가하고, 심각한 위장관 합병증 위험에 대한 예측모델을 개발, 검증하였다. NSAID 사용 시 PPI를 추가하거나 COX-2 억제제로 대체하는 것은 심각한 위장관 합병 중 위험을 감소시키며, 두 방법의 예방효과는 유사하였다. 또한, NSAID를 사용하는 노인환자에서 고위험 환자를 선별하고 모니터 링하여 심각한 위장관 합병증의 위험을 줄이는 데 유용한 도구가될 수 있다.

주요어: 비스테로이드성 소염진통제, 예측모델, 위장관 궤양 예방요

법, 위장관 합병증, 위험인자, 노인

학 번: 2019-33427

목 차

제	1	장	서 론1
	제	1	절 NSAID 사용의 개요 ···································
			1. NSAID의 통증 치료 ···································
			2. NSAID의 작용기전과 부작용2
	제	2	절 NSAID 유발성 위장관 합병증6
			1. NSAID 관련 위장관 합병증 발생의 위험인자 ······7
			2. 위장관 합병증 고위험 환자의 분류9
			3. NSAID 사용 고위험 환자의 위장관 합병증 예방 ······10
	제	3	절 NSAID 유발성 위장관 합병증 관련 기존 연구 ······13
			1. NSAID 사용 고위험 환자의 위장관 합병증 연구 ······13
			2. NSAID 유발성 위장관 합병증 위험예측모델 연구14
	제	4	절 노인에서 위장관 합병증의 취약성18
			1. 노인환자의 높은 NSAID 사용빈도18
			2. 노인환자의 심각한 위장관 합병증 증가18
	제	5	절 NSAID 관련 위장관 합병증 예측의 필요성 ······20
	제	6	절 연구의 목적
제	2	장	NSAID와 항응고제 병용 환자의 심각한 위장관 합병증 위험과
			예방
	제	1	절 연구 방법23
			1. 자료원23
			2. 연구 설계 및 대상 환자24

3. 결과변수	26
4. 약물 사용의 평가(exposure) ······	30
5. 공변량	36
6. 위장관 합병증 예방요법 비교	44
7. 통계 분석	45
제 2 절 연구 결과	46
1. 연구 코호트의 기본 특성	46
2. 심각한 위장관 합병증의 발생과 위험	51
3. 심각한 위장관 합병증 예방요법 비교	56
4. 민감도 분석	61
5. 하위그룹 분석	65
제 3 장 위장관 합병증 위험예측점수 모델의 개발과 검증 …	······78
제 1 절 연구 방법	······78
1. 자료원	······78
2. 연구 모집단	······79
3. 사례군과 대조군의 정의	81
4. 후보 예측인자	83
5. 누락 데이터	93
6. 통계 분석	93
제 2 절 연구 결과	100
1. 연구 대상 인구와 기본 특성	100
2. 예측모델의 개발	106
3. 예측모델의 성능	127
4. 고위험 환자의 예측	131

제 4 장 고찰 및 결론135
제 1 절 연구의 의의135
제 2 절 연구의 한계
1. 심각한 위장관 합병증 발생의 확인145
2. 건강보험 청구자료에서 변수 식별의 한계147
3. 예측모델의 개발, 검증 연구의 대상자의 불일치148
4. 외부 검증의 한계149
제 3 절 결론152
참 고 문 헌153
Abstract ·······168

표 목차

Table 1. Risk factors for NSAID-induced GI complications according
to guidelines in Korea, the United States, and Japan8
Table 2. Strategies for preventing NSAID-induced GI complications
according to guidelines in Korea, the United States, and
Japan12
Table 3. Comparison of previous prediction models related to
NSAID-induced GI complications16
Table 4. Potential predictive risk factors from previous studies related
to NSAID-induced GI complications17
Table 5. Diagnosis for serious GI complications28
Table 6. Exposure medications and ATC codes used in Study 1 ····· 32
Table 7. Diagnosis and ICD codes used in Study
Table 8. Medications as covariates and their ATC codes used in
Study 142
Table 9. Baseline characteristics of the population in Study 1 49
Table 10. Incidence of serious GI complication in Study 1 52
Table 11. Incidence rates of serious GI complications among patients
who started anticoagulants and/or NSAIDs53
Table 12. Risk of serious GI complications among patients who

started anticoagulants and/or NSAIDs55
Table 13. Comparison between the group receiving GI prophylaxis
and no prophylaxis for serious GI complications undergoing
concomitant NSAIDs and anticoagulant therapy57
Table 14. Comparison the risk of serious GI complications between GI
prevention strategies in patients receiving concomitant
therapy with NSAIDs and anticoagulants59
Table 15. First sensitivity analysis in Study 1: alternative definitions
of overlap between concomitant medications62
Table 16. Second sensitivity analysis in Study 1: without adding 25%
period to exposure64
Table 17. Risk comparison of preventive strategies for GI
complications in concurrent use of NSAIDs and
anticoagulants, stratified by anticoagulant type66
Table 18. List of potential predictive variables in study 284
Table 19. Medications and ATC codes used in Study 2 ······88
Table 20. Comparison of ridge, LASSO, and Elastic Net regression 96
Table 21. Baseline characteristics of derivation and validation cohort
in Study 2 104
Table 22. Odds ratios of serious GI complication in the derivation
cohort108
Table 23. Risk scores derived from multivariate logistic regression

analysis ······115
Table 24. Performance of prediction scores using logistic regression
analysis ······118
Table 25. Risk scores in developed prediction model 123
Table 26. Comparison of risk scores calculated using multivariate
logistic and LASSO regression analysis126
Table 27. Performance of prediction score by derivation and validation
cohorts131
Table 28. Accuracy of the risk prediction model using the cut-off
values ······135
Table 29. Ten cases with high frequency predicted as high-risk
patients from external validation dataset

그림 목차

Figure 1. Prostaglandin synthesis through cyclooxygenase4
Figure 2. Diagram of the design and protocol in Study 125
Figure 3. Construction of admission episodes27
Figure 4. Definition of continuous medication use
Figure 5. Constructing data for time-dependent variables35
Figure 6. Flowchart of the cohort selection for Study 147
Figure 7. Forest plot comparing preventive strategies for GI complications in concurrent NSAIDs and anticoagulants therapy 60
Figure 8. Diagram of the design and protocol in Study 2 82
Figure 9. Flowchart of population selection in Study 2 102
Figure 10. Calibration curves for serious GI complication in the risk scores using logistic regression analysis
Figure 11. Selection of parameters at varying lambda values 121
Figure 12. Calibration curves of serious GI complication in final prediction scores ————————————————————————————————————
Figure 13. Calibration plots by deciles of NSAID users

약 어 목 차

ACG American College of Gastroenterology

aHR Adjusted hazard ratio

AIC Akaike Information Criterion

AUC Area under the curve

AUROC Area under the receiver operating characteristic curve

ASA Aspirin

CCI Charlson Comorbidity Index

CDC Centers for Disease Control and Prevention

COX-1 Cyclooxygenase-1

DDD Defined Daily Dose

DOAC Direct oral anticoagulant

GI Gastrointestinal

GPA Gastroprotective agent

H. pylori Helicobacter pylori

H2RA Histamine₂ receptor antagonist

HIRA Health Insurance Review and Assessment,

HIV Human immunodeficiency virus

HR Hazard ratio

ICD International Classification of Diseases

IQR Interquartile range

IR Incidence rate

LASSO Least Absolute Shrinkage and Selection Operator

LDA Low-dose aspirin

LMWH Low molecular weight heparin

NHI National Health Insurance

NSAID Nonsteroidal anti-inflammatory drug

nsNSAID Nonselective NSAID

P-CAB Ptassium competitive acid blocker

PDE₃ inhibitor Phosphodiesterase-3 inhibitor

PG Prostaglandin

PPI Proton pump inhibitor

PS Propensity score

PY Person-years

ROC Receiver operating characteristic

SD Standard deviation

SNRI Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor

SRMD Stress-related mucosal damage

SSRI Selective serotonin reuptake inhibitor

TRIPOID Transparent Reporting of a Multivariable Prediction

Model for Individual Prognosis or Diagnosis

VKA Vitamin K antagonist

WHO World Health Organization

제1장서 론

제 1 절 NSAID 사용의 개요

1. NSAID의 통증 치료

비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)는 진통 및 항염증 효과로 인해 오랫동안 사용되어 왔으며, 특히만성 근골격 통증 및 다양한 형태의 급성 통증 관리에 흔히 사용되고 있다.¹⁾ NSAID는 매년 전체 처방 의약품의 약 5-10%를 차지할 정도로 흔히 사용되는 약물이다.²⁾ 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 진통제 사다리(analgesic ladder)는 1986년 암성 통증의 완화를 목적으로, 3단계로 진통제 그룹을 나누고 통증의 중증도에 따라 진통제를 투여하는 접근법이다.³⁾ 이 진통제 사다리는 현재 암성 통증 뿐만 아니라 급성 및 비암성 통증 관리에까지 적용되고 있다.⁴⁾ NSAID는 진통제 사다리의 제1그룹에 해당하는 약물로, 통증 치료에 일차적으로 사용하다.⁵⁾

2. NSAID의 작용기전과 부작용

(1) NSAID의 작용기전

NSAID는 프로스타글란딘(prostaglandin, PG) 합성에 관여하는 cyclooxygenase (COX) 효소를 억제하여 진통, 해열, 항염증 효과 등을 나타낸다. COX는 COX-1과 COX-2의 두 가지 동종 효소(isoenzyme)가 있다. COX-1은 PG 및 thromboxane A2를 생성하여 위산분비억제 및 위장점액 분비 촉진을 통한 위장점막 보호, 신장 혈관의 확장을 통한 신장혈류 유지, 혈소판 활성 조절 등 방어적인 작용을 담당한다. COX-2는염증성 자극에 의해 염증 유발 PG 생성에 관여하는 효소로, 다양한 조직의 염증 매개체와 사이토카인을 유도함으로써 통증 및 염증을 발생시킨다.

비선택적 NSAID는 COX-1과 COX-2를 모두 차단하는데, COX-1의 차단으로 인해 위장점막 손상이 발생하게 된다.⁶⁾ 선택적 COX-2 억제제는 COX-2만을 차단하므로 COX-1 억제로 인해 발생하는 부작용을 줄일 수 있다.⁶⁾

(2) NSAID 사용으로 인한 부작용 발생

NSAID는 위장관, 심혈관, 신장에서 주로 부작용을 일으키는데 이중대표적인 부작용은 위장관 부작용이다. NSAID를 사용하는 환자의 50-60%에서 위장관 미란(erosion)이 발생하였다. NSAID 사용 인구에서 소화성 궤양 질환의 유병률은 10-30%로, 일반 인구에서보다 그 발생이 10-30배 증가하며, NSAID 사용자의 1-1.5%에서 천공, 출혈과 같은

심각한 위장관 부작용이 발생하였다.⁸⁾ 국내 1995년, 2000년, 2005년에 내시경 검사를 받은 환자에 대한 대단위 코호트 연구에 따르면, 국내 위궤양 유병률은 NSAID 사용군에서 23.6%, 미사용군에서 10.4%로 그 차이가 컸으며, 십이지장 궤양의 유병률은 NSAID 사용군과 미사용군에서 각각 12.3%, 8.3%로, 여전히 NSAID 사용 인구에서 위장관 궤양 발생이더 높았다.⁹⁾

(3) NSAID 유발성 부작용 발생기전

위장관 부작용이 발생하는 기전은 크게 세 가지가 제시되었다. 우선 전신적으로 COX-1 매개 PG 생성을 억제한다(COX-1 mediated NSAID injury, Figure 1).⁶⁾ 이 첫째 기전 때문에 COX-2 선택적 억제제가 PG 매개 위장점막 보호를 더 잘 보존할 수 있다.

두 번째는 국소적인 효과로 위장 점막에 COX가 반복적으로 억제됨으로 인해 위장 점막이 손상되어 미란(산 분비 이상, 위장 운동 이상)이 발생한다.⁸⁾ 이 국소적 기전은 선택적 COX-2 억제제의 사용 시에도 작동하므로, 선택적 COX-2 억제제를 사용한다고 해서 위장관 부작용이 없는 것은 아니다. 마지막으로 PG 생성 억제로 인해 상대적으로 lipooxygenase 활성이 증가하고 leukotriene (LT) 생성이 증가한다. LT의 증가는 염증 유발 및 활성산소 증가를 초래하며, TNF-a와 같은 염증매개물질을 생성하여 활성산소 증가 및 위장관 손상을 유발한다.⁶⁾¹⁰⁾

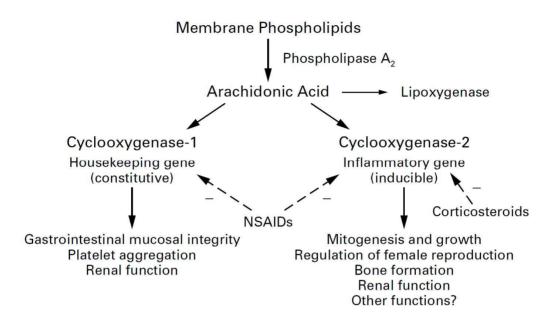


Figure 1. Prostaglandin synthesis through cyclooxygenase Adapted from Wolfe MM *et al. Engl J Med.* (1999)

According to Wolfe *et al.* (1999), arachidonic acid is catalyzed by two isoenzymes of cyclooxygenase (COX), COX-1 and COX-2. COX-1 functions as a housekeeping enzyme, maintaining the homeostasis of organs including gastric mucosa integrity. In contrast, COX-2, as the inflammatory enzyme, is induced by stimuli.

NSAID로 인한 주요 심혈관계 부작용으로는, 심근경색과 같은 허혈성 심질환의 발생 증가가 있다. 비선택적 NSAID와 선택적 COX 억제제 모두 발생할 수 있으며 특히 선택적 COX 억제제에서 심혈관계 부작용이문제가 되고 있다. 이는 COX-2의 선택적 억제로 인해 혈관 내피에서 PGI₂ (항응집 작용)와, 혈전 생성을 유발할 수 있는 혈소판 thromboxane A₂ (친응집 작용) 사이에 균형이 깨짐으로 설명하고 있다. 11) Abraham et al. (2007)은 12) NSAID의 COX-2 선택성이 매우 높은 선택적 NSAID에서 유의적으로 심혈관 부작용이 증가함을 발견하였다. Rofecoxib는 높은 심근경색의 위험으로 시장에서 철회되기도 하였다. 13)

한편, NSAID는 일반적으로 정상인에서 신부전을 발생시키는 경우는 드물지만 급성 및 만성 신부전을 모두 유발할 수 있다.¹⁴⁾ NSAID 사용자의 약 1-5%에서 신장 부작용이 발생한다고 한다.¹⁵⁾ COX 억제로 인한 PG 생성의 저해는 신장 혈류를 감소시킨다. 신장에 위치한 PGE₂ 생성의 저해는 신장 혈류 감소시키고 수분과 나트륨 배출에 영향을 준다.¹⁶⁾ 이로 인해 급성 신부전이 발생할 수 있으며 비선택적 NSAID 및 COX-2 선택적 NSAID 모두 발생할 수 있다. NSAID 사용은 급선 신부전 위험을 2배로 증가시키며,¹⁷⁾ NSAID 사용을 중단하면 위험이 감소하는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾ NSAID를 장기간 사용하거나 신장 독성 위험이 있는다른 약물의 병용 시 신장의 손상으로 만성 신부전을 유발할 가능성이 있으며, 급성 신부전의 과거력이 있는 환자에서 위험이 더 증가한다.¹⁹⁾

제 2 절 NSAID 유발성 위장관 합병증

위장관 궤양은 위험도에 따라 합병증을 동반하지 않은 궤양 (uncomplicated ulcer)과 출혈, 천공과 같은 합병증을 동반한 궤양 (complicated ulcer)으로 구분할 수 있다. 또한, 병인에 따라서는 1) Helicobacter pylori (H. pyroli) 감염으로 인한 궤양, 2) NSAID나 aspirin으로 인한 궤양. 3) 앞의 두 가지 요소가 없는 특발성 궤양으로 분류하고 있다.^{10),20)} NSAID, aspirin 유발성 궤양은 노인환자가 많고, 출 혈이나 천공의 합병증을 동반한 궤양의 비율이 높으며, 사망률이 H. pvroli 감염이나 특발성 궤양보다 2배 이상 높은 것이 특징이다. 10) NSAID 유발성 위장관 합병증의 위험 및 예방. 치료에 대한 권고안이 각 나라에서 발표된 바 있다. 2009년 미국 소화기학회(American College of Gastroenterology. ACG)에서는 NSAID 관련 위장관 합병증 예방에 대한 지침을 발표하였으며,200 2021년에는 위장관 합병증의 관리를 위한 대한 지침을 발표하였다.²¹⁾ 일본 소화기학회(Japanese Society of Gastroenterology)는 2015년 위장관 합병증 예방에 대한 임상 지침을 발 표하였으며,22) 2020년 개정된 지침을 발표되었다.23) 국내에서도 미국 ACG 지침이 발표된 해인 2009년 NSAID 관련 위장관 합병증 예방 및 치료 지침을 발표하였으며.24 2020년에는 개정된 임상 지침을 발표하였 다.25)

1. NSAID 관련 위장관 합병증 발생의 위험인자

2009년 국내 지침에서 제시한 NSAID 관련 위장관 합병증 발생의 위험요소로는 고령, 최근 위장관 궤양의 경험, NSAID 고용량 사용, 항응고제, aspirin, corticosteroid의 병용이 있으며,²⁴⁾ 이는 2009년 미국의 ACG지침과 동일하다(Table 1).²⁰⁾ 2020년 국내 개정지침에서는 기존 위험요소에 더하여, '기타 항혈소판제의 병용'이 위험인자에 추가되었다(Table 1).²⁵⁾ 항혈소판제 병용이 추가된 것은 aspirin의 사용 시 다른 항혈소판제의 병용이 강력한 위장관 출혈의 위험인자로 밝혀졌기 때문이 아닌가생각된다.²⁵⁾

2020년 일본 지침에서는 NSAID 유발성 위장관 궤양 예방전략을 위한 위험인자로서는 고령, 최근 위장관 궤양의 경험, 항혈전제, corticosteroid의 병용을 제시하고 있으며(Table 1), 이 밖에 고용량 NSAID 사용, bisphosphonate의 병용으로 인해 위장관 궤양 위험 증가의 우려가 있음을 언급하였다.²³⁾

Table 1. Risk factors for NSAID-induced GI complications according to guidelines in Korea, the United States, and Japan

Adapted from Joo MK, et al. Gut and Liver. (2020); Lanza FL, et al. Am J Gastroenterol. (2009); Kamada T, et al. J Gastroenterol. (2020)

2009 guidelines (KOR, US)

- 1) Old age
- 2) History of GI ulcer
- 3) High dose of NSAID
- 4) Concomitant use of aspirin, anticoagulant, or corticosteroid

2020 guidelines (KOR, JP)

- 1) Old age
- 2) History of GI ulcer
- 3) High dose of NSAID
- 4) Concomitant use of aspirin, anticoagulant, corticosteroid, or anti-platelet agent

In the US guidelines, regarding the risk factor of a history of GI ulcer, it has been specified as uncomplicated GI ulcers. Abbreviations: GI, gastrointestinal; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

2. 위장관 합병증 고위험 환자의 분류

2009년 국내 지침에 따르면 NSAID 관련 위장관 합병증 발생에 대한 위험인자를 최소 한 가지 이상 가진 NSAID 사용자를 고위험 환자로 정의하고 있다.²⁴⁾ 미국 ACG 지침에서는 위험인자의 개수에 따라 고위험환자를 세부 분류하였다. 위험인자를 3개 이상 가진 경우, 또는 최근에합병증을 동반한 위장관 궤양(complicated ulcer) 경험이 있는 환자는 초고위험 환자로 분류하여 강력한 예방전략을 취하도록 권고하고 있다(Table 2).²⁰⁾ 반면 국내의 경우 고위험 환자를 세부 분류할 만큼 임상자료가 충분하지 못하기 때문에 국내 지침에서는 고위험 환자를 세부 분류한 하여 예방전략을 제시하고 있지는 않다.²⁴⁾

※ 국내 지침과 미국 지침에서 제시한 '고위험'의 정의 차이

국내 지침에서 제시한 고위험 환자는, 미국 ACG 지침에 의하면 중간 위험군(위험인자 1-2개 존재) 환자와 대응된다.20) 따라서 본 논문에서는 용어의 혼동을 방지하기 위하여 ACG 지침의 중간 위험 그룹을 고위험 환자로, ACG 지침의 고위험 그룹에 해당하는 환자는 초고위험 환자로 재명명하였다. 2012年1251

3. NSAID 사용 고위험 환자의 위장관 합병증 예방

국내 지침²⁵⁾ 뿐만 아니라 다른 나라의 지침 역시,²⁰⁾ 위장관 합병증 예 방전략은 위장관 위험과 심혈관 위험에 따라 결정해야 한다고 접근하고 있다(Table 2).

국내 지침에 따르면, NSAID를 사용하는 고위험 환자는 비선택적 NSAID에 PPI를 추가하거나 선택적 COX-2 억제제를 사용할 수 있다.²⁵⁾ 이때 위장관 위험이 크고 심혈관 위험 역시 큰 경우에는 가능하면 NSAID를 사용하지 않도록 하며, NSAID 사용이 불가피하다면 PPI를 추가한다(Table 2). PPI 추가가 어려운 경우 대신 misoprostol을 고려하며, 이마저도 힘든 경우라면 예방효과가 상대적으로 낮더라도 H2-receptor antagonist (H2RA)를 추가할 수 있다.²⁵⁾ NSAID를 장기간 사용하더라도 위장관 합병증 위험인자가 없으면 추가적인 예방전략이 필요하지는 않다 (Table 2).

현재 국내에서 NSAID 유발성 위장관 합병증 예방을 위해 NSAID와 병용 처방 시 보험 급여가 인정되는 약제는 pantoprazole, esomeprazole, omeprazole, lansoprazole과 같은 PPI 및 misoprostol, H2RA로는 ranitidine이 있다. ²⁶⁾²⁷⁾ 선택적 COX-2 억제제로 치료 중인 경우, 위장보호제 병용 처방은 NSAID 유발 위장관 합병증 예방 목적으로서의 보험급여는 불가능하다. ²⁷⁾

미국 ACG 가이드라인에 따르면,²⁰⁾ 초고위험군 환자는 가급적 NSAID 의 사용을 피하는 것이 가장 좋으며, NSAID 치료가 반드시 필요한 경우에는 COX-2 억제제와 함께 misoprostol이나 proton pump inhibitor (PPI) 요법을 사용해야 한다. 단, 심혈관 위험이 높은 환자는 COX-2 억제제를 사용할 수 없다. 고위험 환자는 COX-2 억제제 단독사용이나 NSAID에 misoprostol이나 PPI 병용요법으로 치료할 수 있는데, 이때 심혈관 위험도 함께 높은 경우에는 NSAID로 naproxen을 사용한다. 위험인자가 없는 환자는 특별히 보호조치가 필요 없다(Table 2).²⁰⁾

미국의 지침은 고위험 환자를 위험인자의 개수에 따라 세분화하여 위장관 합병증 예방전략을 제시하였다면, 일본의 지침은 위험인자의 유형에 따라 위장관 합병증 예방전략을 제시하고 있다. (23) 일본 소화기학회지침에 따르면 노인이거나 이전에 위장관 궤양 경험이 있는 고위험 환자는 PPI 추가를 권장하며, 특히 이전에 출혈성 위장관 합병증 경험이 있는 고위험 환자는 고위험 환자는 가급적 NSAID의 사용을 피하거나, NSAID 사용을 피할 수 없다면 COX-2 억제제에 PPI를 추가하는 것을 추천한다(Table 2). (23) 일본의 지침에서는 고위험 환자에서 potassium competitive acid blocker (P-CAB)의 사용이 PPI만큼 효과적일 수 있다고 강조하고 있다. (23) Corticosteroid 또는 항혈전제를 병용하는 고위험 환자에서는 COX-2 억제제 사용을 권장한다. (23) 항혈전제를 병용하지 않거나 이전의 위장관 궤양 경험도 없는 경우에도 PPI를 병용할 것을 제안은 하지만, 일본에서 NSAID 유발 위장관 합병증의 1차 예방 목적으로서 PPI 처방은 보험 급여의 적용을 받을 수 없다. (23)

Table 2. Strategies for preventing NSAID-induced GI complications according to guidelines in Korea, the United States, and Japan

Adapted from Joo MK, et al. Gut and Liver. (2020); Lanza FL, et al. Am J Gastroenterol. (2009); Kamada T, et al. J Gastroenterol. (2020)

GI Risk	Low High Very-high	No risk factor $1-2$ risk factors > 3 risk factors complicated ulcer	KOR NSAID alone COX-2 inhibitor, or nsNSAID+PPI	US NSAID alone NSAID+PPI/MISO COX-2 inhibitor Avoid NSAID, or COX-2 inhibitor+PPI/MISO	JP NSAID alone COX-2 inhibitor, or nsNSAID+PPI COX-2 inhibitor+PPI	KOR nsNSAID+PPI Avoid NSAID, or nsNSAID+PPI	US Naproxen+PPI/MISO Avoid NSAID	TD NGAID along a NGAID+DDI
	Low		NSAID alc	NSAID alc	NSAID alc	nsNSAID+	Naproxen+ MISO	NSAID alo
			KOR	SN	JP	KOR	SN	П
				Low	_		High	
					Cardio-	vascular risk		

Abbreviations: GI, gastrointestinal; PPI, proton pump inhibitor; MISO, misoprostol.

제 3 절 NSAID 유발성 위장관 합병증 관련 기존 연구

1. NSAID 사용 고위험 환자의 위장관 합병증 연구

NSAID와 항응고제 병용 사용으로 위장관 합병증 위험이 증가한다는 사실은 이전 연구를 통해 확인할 수 있다. RE-LY 임상시험의 사후 분석 연구는 28) 항응고제 치료환자에서 NSAID 사용의 추가로 인하여 위장관 출혈이 현저하게 증가함을 보고하였다(HR=1.81, p < 0.001). 일본의후향적 1천3백만 명 청구자료를 이용하여 NSAID와 항혈전제를 동시에처방받은 환자의 상부 위장관 손상을 연구한 환자-대조군 연구에 따르면, 29) NSAID와 항혈전제를 함께 복용한 경우 단일 약물을 복용한 경우에 비해 상부 위장관 손상 위험을 증가시켰다. 한편, NSAID 및 저용량아스피린(low-dose aspirin, LDA) 사용자에서 다른 약물의 병용에 따른상부 위장관 출혈 위험을 조사한 이전 연구에서는 NSAID와 다른 약물의 병용에 따른상부 위장관 출혈 위험을 조사한 이전 연구에서는 NSAID와 다른 약물의 병용에 따른상부 위장관 출혈 위험을 조사하였다. 30) NSAID 사용 시다른 약물의 병용은 NSAID 단일사용에 비해 위장관 출혈 위험을 증가시켰으며,특히 항응고제, corticosteroid, aldosterone antagonist 병용의영향이 크다고 보고하였다.

이러한 증거를 바탕으로 여러 지침에서는 NSAID와 항응고제의 병용 사용을 피하도록 권장하고 있다.²⁰⁾³¹⁾

* RE-LY trial: randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy

선행 연구로 국내 노인표본자료를 이용하여 NSAID를 사용하는 고위

험 노인환자(65세 이상)의 위장관 궤양 예방 약제 사용현황을 조사한 바 있다.³²⁾ 미국 ACG 지침에서 제시한 위장관 합병증 위험분류방법을 반영 하여 이전의 위장관 궤양 경험. NSAID의 중복사용. 항응고제·항혈소판 제·corticosteroid의 병용 중 한 가지를 가진 노인환자는 고위험군으로. 2 개 이상 가진 노인화자는 초고위험 환자로 분류하였다.20 분석결과, 30일 이상 NSAID를 장기 투약하는 노인환자의 약 48%가 고위험군 이상에 해당하는 것을 확인하였다. 32) 국제적 기준에 따라 위장보호제로서 PPI와 misoprostol만 포함하여.²⁰⁾ 두 약물의 사용이 NSAID 치료 기간의 80% 이상이면 '적절한 위장관 합병증 예방요법'을 받은 것으로 인정하고 분석 한 결과, 위장관 합병증 예방요법을 적절하게 받은 초고위험 및 고위험 노인환자는 각각 19.9%, 13.2%로, 둘 다 20%에도 미치지 못하였다.³²⁾ 오 히려 고위험 환자에서 가장 많이 사용된 GPA는 H2RA 이었고. PPI 사 용 비율보다는 적지만 rebamipide 및 애엽추출물(eupatilin) 단일 처방비 율도 상당한 것을 확인하였다. 32) NSAID를 사용하는 노인 중 고위험 환 자가 많은 비중을 차지하고 있음에도 불구하고 위장관 합병증 예방전략 이 국제 기준에 크게 미치지 못하고 있었다.

2. NSAID 유발성 위장관 합병증 위험예측모델 연구

2014년 NSAID를 사용하는 성인 환자(18세 이상)에서 상부 위장관 출혈 위험에 대한 예측점수를 개발하고 검증한 연구가 보고되었다.³³⁾ 모델개발 및 검증에는 네덜란드의 보험청구자료를 이용하여 모델의 개발과

검증을 수행하였다.³³⁾ 2019년 PRECISION 임상시험 자료를 이용하여, NSAID 치료가 필요한 골관절염 또는 류마티스관절염 진단을 받은 성인 환자(18세 이상)의 심혈관 부작용, 주요 위장관 사건, 급성 신장 손상 및 사망을 포함한 주요 독성에 대해 계산된 위험점수 개발 연구가 발표되었다.³⁴⁾ 그러나 결과변수가 위장관 합병증에 특이적이지 않았기 때문에 위장관 합병증의 위험을 확인하는 데 한계가 있었다.

** PRECISION trial: prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen or naproxen.

이 위험점수모델은 미국 대규모 류마티스관절염 환자 레지스트리 자료를 이용하여 외부 검증을 수행하였다. 35) 2020년에는 환자-대조군 연구를 통해 개별 NSAID 사용자(18세 이상)의 상부 위장관 출혈 발생률을 예측하는 모델이 개발되었는데, 검증 연구는 수행되지 않았다. 36) 이 세연구는 모두 성인 환자를 대상으로 하였으며, 이전 연구 중 노인 특이적인 연구는 찾기 힘들다(Table 3). 또한, 기존 예측모델에서는 모두 위장보호제(gastroprotective agent, GPA)의 사용을 배제하였다: GPA 사용자를 제외하였거나 36) GPA를 변수로써 고려하지 않았다(Table 4). 34) Groot, et al (2014)에서는 예측모델 개발을 위한 다변량 회귀분석에는 GPA를 포함하였으나 위험점수 항목에서 GPA를 제외하였다. 33) 이전 연구에서 분석에 사용된 후보 예측변수 목록은 Table 4에 제시하였다. 이때, 고위험 환자의 위장관 합병증 위험에 관한 이전 연구에 포함된 위험인자를함께 제시하였다.(Table 4).

Table 3. Comparison of previous prediction models related to NSAID-induced GI complications

Previous model	Groot (2014) ³³⁾	Solomon (2019) ³⁴⁾	Petersen (2020) ³⁶⁾
Design	Cohort	Randomized controlled trial	Case-control
Outcome	Upper GI bleeding	GI bleeding, perforation, gastric outlet obstruction	GI ulcer, gastritis
Population	New NSAID user (≥ 18 years)	Arthritis patients starting NSAIDs (≥ 18 years)	NSAID or LDA users (≥ 18 years)
Incidence rate of outcome	5.42/1000 PY	7.3/1000PY	10.7/1000 PY (non PPI user)
External validation	Yes	Yes	No
AUROC	0.68 in external validation	0.73 in internal validation 0.70 in external validation	0.85 in development

Abbreviations: AUROC, Area under the receiver operating characteristic curve; GI, gastrointestinal; LDA, low-dose aspirin; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug, PY, person-year.

Table 4. Potential predictive risk factors from previous studies related to NSAID-induced GI complications

Previous studies	Potential predictive risk factor
Groot (2014) ³³⁾	Age, sex, prior GI ulcer, anemia, CVD, cerebrovascular disease, DM, dyspepsia, GERD, OA, RA, anti-thrombotic drug, ASA, corticosteroid, GPA (PPI, H2RA, misoprostol), NSAID, SSRI
Masclee (2014) ³⁰⁾	Aldosterone antagonist, anti-thrombotic drug, ASA, calcium channel blocker, corticosteroid, GPA, nitrates, NSAID, SSRI
Sugisaki (2018) ²⁹⁾	Anti-thrombotic drugs, bisphosphonate, corticosteroid, LDA, NSAID, DM, HL, HTN, hypercholesterolemia, polypharmacy, drinking, smoking habits
Solomon (2019) ³⁴⁾	Age, sex, prior GI bleeding, arthritis type, CVD, DM, HL, HTN, corticosteroid, LDA, statin, tobacco use
Petersen (2020) ³⁶⁾	Age, sex, prior GI ulcer, anti-thrombotic drug, ASA, corticosteroid, NSAID, SSRI

Abbreviations: ASA, aspirin; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; GERD, gastroesophageal reflux disease; GI, gastrointestinal; GPA, gastroprotective agent; H2RA, H2-receptor antagonist; HL, hyperlipidemia; HTN, hypertension; LDA, low-dose aspirin; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OA, osteoarthritis; PPI, proton pump inhibitor; RA, rheumatoid arthritis; SSRI, selective serotonin inhibitor.

제 4 절 노인에서 위장관 합병증의 취약성

1. 노인환자의 높은 NSAID 사용빈도

미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 국가 통계에 따르면, 미국 45-65세 성인에서의 관절염 진단 유병률은 약 29%인데 반하여, 65세 이상 노인 인구에서 관절염 진단의 유병률은 약 50%로 증가하였다.³⁷⁾ 우리나라에서도, 노인 인구의 관절염 유병률이 유사한 경향을 보인다. 건강보험심사평가원에 따르면 국내 골관절염 환자 수는 2019년 기준 400만 명을 넘어섰으며,³⁸⁾ 대한민국 국민건강통계자료에 의하면 2017-2021년 65세 이상 노인에서 골관절염 평균 유병률은 30.2%이었다.³⁹⁾

노인 인구에서 관절염이나 통증 질환의 높은 유병률로 인하여 NSAID의 사용량이 증가한다.⁴⁰⁾ 미국에서는 노인의 40%가 적어도 1년에 한 번 NSAID를 처방을 받았다고 보고된 바 있으며,⁴¹⁾ 국내 노인환자의 NSAID 사용현황을 조사한 연구에 따르면 비선택적 NSAID를 1년에 1회 이상 처방받은 국내 노인환자(65세 이상)는 약 80%나 되었다.³²⁾

2. 노인환자의 심각한 위장관 합병증 증가

노인에서 노화와 함께 관절염, 심혈관계 질환과 같은 만성 질환에 걸리기 쉽기 때문에 NSAID를 자주 사용할 뿐만 아니라 항응고제와 같이위장관 출혈 위험이 높이는 약물을 병용할 가능성이 크다.²⁸⁾ 노인 관절

염 환자에서 심혈관계 질환을 동반하는 비율이 44%에 달한다고 보고되었으며, 420 저용량 아스피린을 병용하는 노인환자도 21%로 보고된 바 있다. 430 H. pylori 감염의 감소로 위장관 궤양 유병률이 감소할 것으로 예상하였으나 노인환자에서 위장관 출혈은 오히려 증가함이 보고되었는데 그 원인으로 노인환자의 NSAID 및 aspirin의 사용 증가를 예상하고 있다. 440

여러 국제적 임상 지침에서는⁴⁵⁾ NSAID를 사용하는 노인환자의 위장 관 합병증 발생을 우려하고 있으며,⁴⁶⁾ NSAID 치료는 가급적 낮은 유효용량으로 짧은 기간 동안 주의하여 사용할 것을 권장한다.^{31,40)} 미국 노인병 학회에서 발표한 Beers Criteria에 따르면, NSAID로 인한 상부 위장관의 심각한 출혈 및 천공성 합병증은 NSAID를 3-6개월 간 사용한 노인환자에서 약 1%, NSAID를 1년간 사용한 노인환자의 2-4%에서 발생하였다고 한다.⁴⁶⁾ NSAID 사용 관련 위장관 합병증으로 인한 입원률은 50세 미만 인구에서 1,000 인년 당 1명 미만인 반면, 노인 인구에서는 1,000 인년 당 12명으로 그 차이가 컸다.⁴¹⁾ 노인환자는 젊은 인구에 비해위장관 합병증에 더 취약하며,³²⁾ NSAID를 사용하는 노인환자의 경우 위장관 출혈성 합병증 위험이 최대 4배까지 증가한다고 한다.⁴⁷⁾

제 5 절 NSAID 관련 위장관 합병증 예측의 필요성

NSAID 치료에서 고령은 위장관 합병증 위험을 증가시키는 요소 중하나이며, 노인의 위장관 출혈은 사망률과 장애와 같은 심각한 결과를 초래할 수 있다. (48) 따라서 NSAID를 사용하는 노인환자의 출혈 및 천공과 같은 심각한 위장관 합병증 위험을 예측하여 중재가 필요한 고위험환자를 우선 선별하는 것이 필요하다. 그러나 노인환자를 위한 NSAID관련 위장관 합병증 위험예측모델 연구는 제한적으로 이루어졌다. 노인환자에서 위장관 합병증 예방요법과 같이 위장관 위험에 대한 상쇄 요인을 포함하여, 위장관 합병증 위험과 관련된 가능한 요인을 함께 고려한실질적으로 유용한 예측모델을 개발하는 것이 중요하지만, 현재 위장관합병증 예측에서 위장관합병증 예방 요소를 포함한 이전 연구가 극히드물다.

앞서 노인환자에서 NSAID 관련 위장관 합병증에 취약함을 서술하였다. NSAID 관련 위장관 합병증에 대한 국내 및 해외 지침, 노인환자의적절한 약물사용지침에서는 200,230,250,450 NSAID의 사용 시 GPA의 병용이나선택적 COX-2 억제제의 사용과 같은 위장관 합병증 예방요법을 권장하지만, 항응고제를 병용하는 노인환자와 같은 고위험 환자에서의 위장관합병증 예방에 관한 임상연구가 매우 부족하다. 특히 외국에 비해 국내고위험 환자를 대상으로 한 연구는 더욱 제한적이다.

앞서 노인환자에서 NSAID 관련 위장관 합병증에 취약함을 서술하였다. 노인환자의 적절한 약물사용지침에서는 200,460 NSAID의 만성 사용 시, GPA의 병용이나 선택적 COX-2 억제제의 사용과 같은 위장관 합병증예방요법을 권장하지만, NSAID와 항응고제를 모두 사용하는 노인환자와 같은 고위험 환자에서의 위장관 합병증 예방에 대한 임상연구가 매우부족하다. 특히 NSAID 관련 위장관 합병증에 대한 국내 및 해외 지침을 확인해 본 결과, 외국에 비해 국내 고위험 환자에 대해 수행된 연구가 부족하며 이로 인해 국내 지침에서는 고위험군을 세분화하여 예방전략을 제시하지 못하는 상황이다.

더욱이, 상당한 비율의 고위험 환자가 적절한 위장관 합병증 예방요법을 받지 않고 있다. 실제로 국내 NSAID를 사용한 고위험 노인환자에서 위장관 합병증 예방 약제 사용현황 연구에 따르면, 고위험 환자에서 PPI나 misoprostol을 이용한 적절한 예방률은 20% 미만이었다. 31)32) 오히려고위험 환자에서 조차도 PPI나 misoprostol 이외에 다른 약물이(예. H2-receptor antagonist) 위장관 합병증 예방 목적으로 더 많이 사용되고 있었다. 그럼에도 불구하고, NSAID와 항응고제의 병용 사용과 같이위장관 합병증에 대한 고위험요소를 가진 노인환자에서 위장관 합병증 예방전략의 효과를 평가한 연구가 제한적이다.

본 연구는 NSAID를 사용하는 노인환자에서 심각한 위장관 합병증에 대한 고위험 환자를 예측하기 위한 위험예측 모델을 개발하고 외부 검증을 수행하고자 하였다. 이에 앞서 위장관 합병증 고위험 환자에서, 심각한 위장관 합병증 발생의 위험과 예방전략 효과를 평가하고자 하였다.

제6절 연구의 목적

본 연구의 목적은 NSAID를 사용하는 노인환자에서 심각한 위장관합병증 위험예측 모델을 개발하고 검증하는 데 있다.

○ NSAID와 항응고제 병용 환자의 심각한 위장관 합병증 위험 과 예방전략 효과 평가

NSAID와 항응고제를 병용 사용하는 노인환자와 같이 위장관 합병 증 고위험 환자에서, 위장관 출혈이나 천공을 포함한 심각한 위장관합병증 발생의 위험과 예방전략 효과를 평가하고자 하였다.

○ 심각한 위장관 합병증에 대한 위험예측점수 모델의 개발과 검증

NSAID를 사용하는 노인환자에서 심각한 위장관 합병증에 대한 고 위험 환자를 예측하기 위하여, 위험예측점수 모델을 개발하고 외부 검증을 수행하고자 하였다.

제 2 장 NSAID와 항응고제 병용 환자의 심각한 위장관 합병증 위험과 예방

제1절 연구 방법

1. 자료원

본 연구는 대한민국 건강보험심사평가원(Health Insurance Review and Assessment, HIRA)에서 제공하는 국민건강보험 청구자료를 이용하였다. 대한민국은 정부 주도의 국민건강보험(National Health Insurance, NHI) 제도가 있으며 NHI에는 국가 전체 인구의 약 98%가 속해 있다. 49)

HIRA에서 연구목적을 위해 제공하는 요양급여비용 청구자료는 모든 환자의 정보를 익명화하여 제공하며, 49) 여기에는 입원 및 외래 환자의 인구통계학 정보(성별, 연령, 보험종류 등), 의료기관정보(고유번호, 종류, 지역, 입원·외래 종류, 진료과), 주상병(주 상병분류기호) 및 부상병(주 상병분류기호 외의 추가 상병분류기호), 진단·치료·처방 정보(처치·치료·행위 수가, 의약품코드, 1회투약량, 1일 투여·실시 횟수, 총투여·실시 일수, 금액), 명세서 시작일(진료 시작, 조제투여, 최초 내방 등) 및 종료일, 최초입원일자, 입내원일수, 요양일수, 수술여부 등에 관한 정보를 포함하고 있다.53)

이 연구는 서울대학교 임상시험심사위원회의 승인을 받았으며(No. E2002/001-008), 익명 데이터가 사용되었기 때문에 서면 동의서가 필요

하지 않았다.

2. 연구 설계 및 대상 환자

연구에 사용한 HIRA 맞춤형 연구자료(M20200324406)에는 등록 기간 (2016년 7월-2017년 6월)에 관절염 진단을 받은 국내 노인환자(65세 이상)의 2016년 1월-2018년 12월까지의 자료가 포함되어 있다. 관절염 진단은 류마티스관절염(M05-M06) 및 골관절염(M15-M19)에 해당하는 International Classification of Diseases, 10th revision (ICD - 10) 진단코드의 존재로 확인하였다. 32)50)

후향적 코호트 연구로 설계되었으며, 대상 환자는 등록 기간(2016년 7월-2017년 6월) 동안 경구용 항응고제와 NSAID의 병용 사용을 새로 시작하였거나, 경구용 항응고제 사용을 새로 시작한 환자가 포함되었다. 경구용 항응고제를 새로 시작한 환자는 NSAID를 사용하지 않은 환자로, 항응고제와 NSAID의 병용 사용과 항응고제 단독 사용의 위험을 비교하기 위하여 포함하였다. 코호트 시작일은 항응고제와 NSAID의 병용 또는 항응고제 단독 사용을 시작한 날짜이며,510 신규 사용자를 정의하기위하여 코호트 시작일 이전 30일 내 항응고제 또는 NSAID를 사용한 환자는 제외하였다(Figure 2).330 코호트 시작일로부터 이전 6개월 동안 위장관 암, 식도 정맥류, 말로리-바이스(Mallory-Weiss) 증후군, 응고 장애진단을 가진 환자는 제외하였다.520

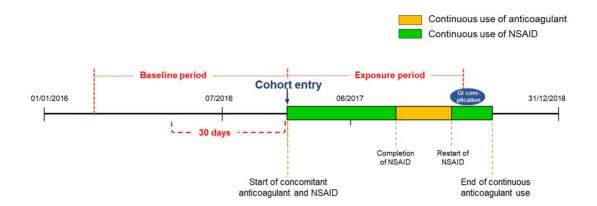


Figure 2. Diagram of the design and protocol in Study 1

Since both anticoagulants and NSAIDs were used, cohort entry date was the initiation of concurrent use of anticoagulants and NSAIDs.

Abbreviations: NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; GI, gastrointestinal.

3. 결과변수

결과변수는 코호트 시작일 이후 처음 발생한 심각한 위장관 합병증이었다. 심각한 위장관 합병증의 발생은 위장관 출혈이나 천공을 주 진단으로 하는 입원 또는 응급실 방문으로 정의하였다. (29),52) 심각한 위장관합병증 진단은 위(gastric)와 같은 상부 위장관과 십이지장과 같은 하부위장관을 포함한 합병증을 고려하였으며, 심각한 위장관 합병증 진단에 포함한 진단 코드(ICD-10)와 세부 진단명은 Table 5에 제시하였다.

심각한 위장관 합병증 사건을 확인하기 위하여, 청구명세서의 개시일과 종료일을 연결하여 입원 에피소드를 구축하였다(Figure 3).⁵³⁾ 동일 입원이라도 분리 청구로 인해 여러 명세서가 발행될 수 있으므로, 입원 에피소드를 구축하여 동일 입원을 하나로 묶을 필요가 있다.⁵⁴⁾ 입원 시작일은 동일 입원 에피소드 내 명세서 중 가장 빠른 개시일로 정의하였다. 심각한 위장관 합병증 발생은 코호트 시작 이후의 주 상병 중 해당 진단코드가 처음 발생하였고, 진단 발생이 입원 시작 또는 응급실 방문에 해당하는 사건을 추출하였다.

환자들은 심각한 위장관 합병증이 발생할 때까지, 그렇지 않은 경우치료가 끝날 때까지 추적 관찰되었다(Figure 2). 청구자료 종료 시점, 연구 기간 종료 시점(2018년 12월 31일), 지표일 이후 식도 정맥류, 말로리 -바이스(Mallory-Weiss) 증후군, 위장관 암이 발생한 경우 관찰중단 (censoring) 되었다.

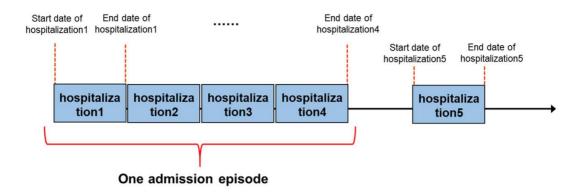


Figure 3. Construction of admission episodes

The admission episode was linked to the start dates and the end dates on the hospitalization claims, regardless of the identification number of the medical institution.

Table 5. Diagnosis for serious GI complications

ICD-10	Detailed diagnosis for serious gastrointestinal complications
K250	Acute gastric ulcer with hemorrhage
K251	Acute gastric ulcer with perforation
K252	Acute gastric ulcer with both hemorrhage and perforation
K254	Chronic or unspecified gastric ulcer with hemorrhage
K255	Chronic or unspecified gastric ulcer with perforation
K256	Chronic or unspecified gastric ulcer with both hemorrhage and perforation
K260	Acute duodenal ulcer with hemorrhage
K261	Acute duodenal ulcer with perforation
K262	Acute duodenal ulcer with both hemorrhage and perforation
K264	Chronic or unspecified duodenal ulcer with hemorrhage
K265	Chronic or unspecified duodenal ulcer with perforation
K266	Chronic or unspecified duodenal ulcer with both hemorrhage and perforation
K270	Acute peptic ulcer, site unspecified with hemorrhage
K271	Acute peptic ulcer, site unspecified with perforation

Table 5. Continued

ICD-10	Detailed diagnosis for serious gastrointestinal complications
K272	Acute peptic ulcer, site unspecified with both hemorrhage and perforation
K274	Chronic or unspecified peptic ulcer, site unspecified with hemorrhage
K275	Chronic or unspecified peptic ulcer, site unspecified with perforation
K276	Chronic or unspecified peptic ulcer, site unspecified with both hemorrhage and perforation
K280	Acute gastrojejunal ulcer with hemorrhage
K281	Acute gastrojejunal ulcer with perforation
K282	Acute gastrojejunal ulcer with both hemorrhage and perforation
K284	Chronic or unspecified gastrojejunal ulcer with hemorrhage
K285	Chronic or unspecified gastrojejunal ulcer with perforation
K286	Chronic or unspecified gastrojejunal ulcer with both hemorrhage and perforation
K290	Acute haemorrhagic gastritis
K631	Perforation of intestine(nontraumatic)
K920	Haematemesis
K922	Gastrointestinal haemorrhage, unspecified

4. 약물 사용의 평가(exposure)

약물의 사용은 각 성분명에 해당하는 ATC 코드를 이용하여 확인하였다. 경구 항응고제에는 비타민 K 억제제(vitamin K antagonist, VKA)와 직접 경구항응고제(direct oral anticoagulant, DOAC)를 포함하였다. NSAID는 비선택적 NSAID와 선택적 COX-2 억제제로 분류하였다 (Table 6). GPA에는 PPI와 H2RA가 포함되었다. H2RA를 GPA에 포함한 이유는 일부 가이드라인에서 NSAID 사용자에서 PPI 또는 H2RA의 사용을 권장하고 있었으며,⁵⁵⁾ H2RA는 일반적으로 임상에서 NSAID 관련 위장관 합병증 예방을 위해 처방되기 때문이다.³²⁾ Misoprostol은 처방이 너무 적었으므로 제외하였다. GPA의 사용 기간이 NSAID 치료 기간과 80% 이상 중복되는 경우 적절한 위장관 합병증 예방(gastrointestinal prophylaxis, GI prophylaxis)으로 인정하였다.³³⁾ 약물의 사용 기간은 복약순응도를 80%로 간주하고, 이를 고려하기 위해 처방 일수에 25%를 추가하였다(Figure 4).⁵⁶⁾

항응고제의 연속 사용을 확인하기 위하여 동일 항응고제가 처방된 명세서를 추출한 뒤 처방 시작일과 종료일을 연결하였다(Figure 4).⁵⁷⁾ 이때 각 명세서의 처방종료일은 처방 일수에서 복약순응도 80%를 고려하였다.⁵⁶⁾ 항응고제가 처방된 이전 명세서의 처방종료일과 다음 명세서의 처방시작일 사이의 간격이 30일 이내일 경우 하나의 연속 사용으로 간주하였다(Figure 4).

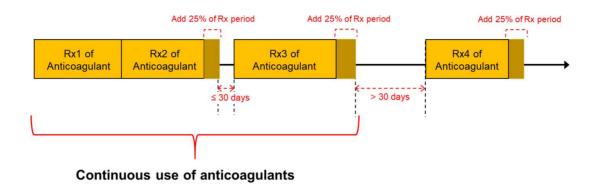


Figure 4. Definition of continuous medication use

The duration of medication exposure included an additional 25% of the days of medication supplied to account for non-adherence. Consecutive exposure of medication was allowed with a 30-day gap between the medication exposure of each prescription.

Table 6. Exposure medications and ATC codes used in Study 1

Medications	ATC code
Vitamin K antagonist (VKA)	
Warfarin	B01AA
Direct oral anticoagulants (DOAC)	
Apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban	B01AE07, B01AF01, B01AF02, B01AF03
NSAIDs	
COX-2 inhibitors: celecoxib, etoricoxib, polmacoxib	M01AH01, M01AH05, M01AH07
Nonselective NSAIDs: Sulindac, diclofenac, etodolac, acemetacin, proglumetacin, ketorolac, aceclofenac, cinoxicam, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, loxoprofen, pelubiprofen, zaltoprofen, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, fenoprofen, flurbiprofen, tiaprofenic acid, dexibuprofen, mefenamic acid, talniflumate, clonixin lysinate, nabumetone, nimesulide, morniflumate	M01AB02, M01AB05, M01AB08, M01AB11, M01AB14, M01AB15, M01AB16, M01AB55, M01AC, M01AC01, M01AC05, M01AC06, M01AE, M01AE01, M01AE02, M01AE52, M01AE03, M01AE04, M01AE09, M01AE11, M01AE14, M01AE51, M01AE53, M01AG01, M01AX, M01AX01, M01AX17, M01AX22, N02BA01

Table 6. Continued

Medications	ATC code	
Proton-pump inhibitor (PPI)		
Omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole, dexlansoprazole, ilaprazole	lansoprazole, rabeprazole, A02BC01, A02BC02, A02BC03, ole, ilaprazole A02BC05, A02BC06, A02BX	A02BC04,
H_2 receptor antagonist (H2RA)		
Cimetidine, famotidine, lafutidine, nizatidine, ranitidine, roxatidine	nizatidine, A02BA01, A02BA03, A02BA08, A02BA04, A02BA02, A02BA06	A02BA04,
Misoprostol	A02BB01	

치료 에피소드는 코호트 시작일로부터 항응고제를 연속으로 사용할때까지의 기간으로 정의하였다. 치료 에피소드 내 NSAID와 GPA와 같은 약물의 노출은 시간에 따라 변하는 양상을 고려한 시간 종속 변수로처리하였다. 한 치료 에피소드 기간을 NSAID의 중단, 재시작과 같이 NSAID의 사용에 변화가 있을 때마다 세부 시간 구간(time interval)으로분할하였다(Figure 5). ** 기간 구간마다 시작·종료 시점, NSAID 노출(exposure) 상태를 표시한다. GPA의 사용에 대해서도 마찬가지로, 치료에피소드 기간 내 GPA 사용의 변화에 따라 시간 구간을 분할하고, 각시간 구간의 시작·종료 시점, GPA 노출 상태를 표시하였다. NSAID 노출에 따른 시간 구간과 GPA 노출에 따른 시간 구간이 일치하지 않으므로, NSAID와 GPA의 노출 상태의 조합에 따라 시간 구간을 더 세밀하게 분할하였다. 만약 특정 시간 구간에서 심각한 위장관 합병증이 발생하는 경우, 해당 시간 구간의 NSAID 및 GPA 노출 상태를 반영하였다.

개별 환자의 관찰 기간 종료일(치료 에피소드의 종료일) 이후 최소 180일이 지나고, 해당 환자가 다시 포함 기준을 만족하는 경우 새로운 치료에 배정될 수 있었다.

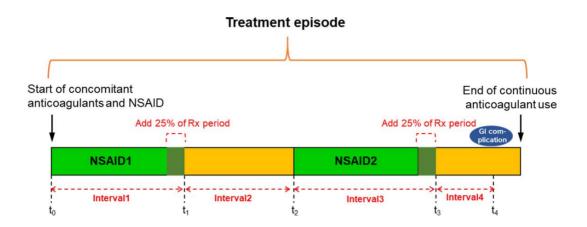


Figure 5. Constructing data for time-dependent variables

Time intervals were divided for each change in NSAID exposure within the treatment episode. For each interval (interval1, interval2, interval3, interval4), the start point, end point, and NSAID exposure were indicated.

5. 공변량

공변량(covariates)으로는 심각한 위장관 합병증이나 위장관 출혈 관련 이전의 연구에서 유의한 위험인자, 예측변수를 고려하였다. 환자의 인구 통계학적 특성(나이, 성별), 과거 위장관 합병증 경험, 기본 동반 질환에 대한 정보를 수집하였다. 동반 질환에는 출혈, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 신장 질환, 간 질환, 빈혈, 알코올 중독, 만성 폐쇄성 폐질환, 위식도역류질환, 궤양성 대장염, 크론병, 심부전, 치매, 암이 포함되었다. 301,331 동반 질환 및, 과거력의 확인을 위한 진단명은 각 코호트 시작일 이전 6개월 내 기간에 존재하는 주상병 및 부상병 코드를 활용하였다. Charlson 동반질환 지수(Charlson Comorbidity Index, CCI)는 동반질환의 중증도보정을 위해 포함되었으며, 611 Glasheen et al. (2019)에서 601 제공하는 ICD-10 진단 코드와 계산방법을 활용하였다. 연구에 사용한 상세 진단코드는 Table 7에 제시되어 있다.

항응고제 및 NSAID 치료에 대한 적응증은 해당 처방의 주상병을 기준으로 우선 분류하였다. 주상병이 항응고제와 NSAID 처방 관련 진단이 아닌 경우 명세서 일반테이블에 존재하는 부상병을 기준으로 적응증을 분류하였으며, 그 다음 기준은 상병테이블의 부상병으로 분류하였다. 상병테이블의 부상병과 대응되는 적응증이 충돌하는 경우 명세서의 진료과에 따라 적응증을 판단하였다.

Table 7. Diagnosis and ICD codes used in Study

Diagnosis	ICD-10 code
Alcoholism	E244, F10, G312, G621, G721, 1426, K292, K70, K860, O354, P043, Q860, T51, Y90, Y91, Z502, Z714
Anemia	D461, D464, D50-D64
Atrial fibrillation	I48
Cancer	C00-C97
Cancer, gastrointestinal	C15-C26
Chronic obstructive pulmonary J44 disease	J44
Congestive heart failure	1109-1110, 1130, 1132, 1255, 1290, 142, 143, 150
Crohn's disease	K50

Table 7. Continued

Diagnosis	ICD-10 code
Chronic liver disease	B18, I850, I864, K700-K704, K709, K711, K713-K715, K717, K721, K729, K73, K74, K76, Z944
Cirrhosis	K703, K717, K743, K744, K745, K746, K761
Chronic renal disease	
Any	II2, II3, N03, N05, N18, N19, N250, Z49, Z992, Z940
Severe	I120, I131, I132, N032-N037, N052-N057, N180, N185-N188, N19, N250, Z49, Z992
Diabetes mellitus	
Any	E10, E11, E12, E13, E14
With complication	E102-E105, E107, E112-E114, E117, E122-E125, E127, E132-E135, E137, E142-E145, E147

Table 7. Continued

Diagnosis	ICD-code
Gastrointestinal complications	
Any	K25-K29, K315, K63, K92
Serious	K250-K252, K254-K256, K260-K262, K264-K266, K270-K272, K274-K276, K280-K282, K284-K286, K631, K920-K922
Gastroesophageal reflux disease	K21, K221
Hyperlipidemia	E78, E770, E881
Hypertension	110–113, 115
Major bleeding	D62, I60–I62, I690, I691, I692, J942, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K280, K282, K284, K286, K920, K921, K922, N02, R04, R31
Myocardial infarction	121–122, 1252

Table 7. Continued

Diagnosis	ICD-code
Rheumatologic disease	M05, M06, M315, M32, M33, M34, M315, M351, M353, M360
Osteoarthritis	M15-M19
Ulcerative colitis	K51

병용 약물에는 위장관 출혈 및 합병증의 위험을 증가시킨다고 알려진 저용량 아스피린(low-dose aspirin, LDA)과 P2Y₁₂ 억제제를 포함한 항혈소판제, corticosteroid, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), bisphosphonate가 포함되었다.³⁰⁾ 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)는 위장관 출혈과 유의한 연관성이 없다는 이전 문헌에⁶²⁾ 기초하여 포함하지 않았다. 약물의 병용 사용은 두 약물의 처방 기간이 최소 80% 이상 겹칠 때 인정하였다.³³⁾ 공변량에 포함한 약물변수에 대한 상세 코드는 Table 8에 요약되어 있다.

Table 8. Medications as covariates and their ATC codes used in Study 1

Medications	ATC code
Low dose aspirin (LDA)	B01AC06
$\mathrm{P2Y}_{12}$ inhibitors	
Clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor	B01AC04, B01AC05, B01AC22, B01AC24
Phosphodiesterase–3 (PDE $_3$) inhibitor	
Dipyridamole, cilostazol	B01AC07, B01AC23
Heparin	B01AB01
Low-molecular weight heparin (LMWH)	
Bemiparin, dalteparin, enoxaparin, fondaparinux, nadroparin, parnaparin	B01AB04, B01AB05, B01AB06, B01AB07, B01AB12, B01AX05

Table 8. Continued

Medications	ATC code
Corticosteroid	
Betamethasone, dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone, triamcinolone, hydrocortisone, deflazacort	H02AB01, H02AB02, H02AB04, H02AB06, H02AB08, H02AB09, H02AB13
Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)	
Fluoxetine, citalopram, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, escitalopram	N06AB03, N06AB04, N06AB05, N06AB06, N06AB08, N06AB10
Bisphosphonate	
Alendronic acid, etidronic acid, ibandronic acid, risedronic acid, pamidronic acid, zoledronic acid	M05BA01, M05BA03, M05BA04, M05BA06, M05BA07, M05BA08, M05BB07

6. 위장관 합병증 예방요법 비교

항응고제와 NSAID 병용 치료 중, 위장관 합병증 예방요법으로서 1) PPI 병용요법, 2) H2RA 병용요법, 3) 선택적 COX-2 억제제로의 변경, 세 가지를 확인하였다. 우선, 위장관 합병증 예방요법 미시행 그룹과 비교하여 위장관 합병증 예방전략이 심각한 위장관 합병증 위험을 줄이는지 평가하였다. 위장관 합병증 예방요법 미시행 그룹과 각 위장관 합병증 예방전략은 연령, 성별, CCI, 기본 병존 질환에 대해 성향점수(propensity score, PS)를 일치시켰다. 다음으로, 각 위장관 합병증 예방전략을 성향점수 일치 후 일대일 비교하였다. 성향점수 매칭은 1:1 최근접 이웃 매칭과 칼리퍼(caliper) 거리를 이용한 bootstrapping 방법을 사용하였다. 63) 칼리퍼 거리는 풀링된 경향성 점수의 0.2 표준 편차로 설정하였다. 63)

7. 통계 분석

연구 코호트의 기본 특성을 평가하는 데 기술 통계량을 사용하였다. 심각한 위장관 합병증의 발생률은 100 인년 당 사건 수로 계산되었다. 관심 노출 변수인 NSAID, GPA는 시간에 따라 노출이 변하는 것을 반영하기 위해 시간 종속 변수로서 측정하였다. 콕스회귀분석 (time-dependent Cox model)을 수행하여 심각한 위장관 합병증의 위험비(hazard ratio, HR)와 95% 신뢰 구간(confidence interval, CI)을 산출하였으며, 위험비는 연령, 성별, 기본 동반질환, 병용 약물과 같은 공변량으로 조정하였다.

민감도 분석은 다음의 두 가지 방법으로 수행하였다: 1) 약물의 병용사용에 대한 정의를 약물 간 최소 중복 비율을 80%에서 60% 및 100%로 변경, 2) 복약순응도(80%) 고려없이 약물 노출 기간 설정. 추가로 항응고제의 성분별로 하위그룹을 분류하고 하위그룹 분석(subgroup analysis)을 수행하였다.

통계적 유의성은 다중 비교를 위해 조정되지 않은 p < 0.05로 설정되었다. 데이터 관리 및 통계 분석은 SAS(version 9.4; SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하여 수행되었다.

제 2 절 연구 결과

1. 연구 코호트의 기본 특성

Figure 6는 적격 기준에 맞추어 연구 코호트를 선정하는 과정에 대한 그림이다. 관절염 진단을 받은 노인환자(65세 이상) 중, 등록 기간에 경구 항응고제와 NSAID의 병용 사용을 시작한 환자는 143,444명이었다. 적격 기준을 만족한 최종 92,379명의 환자에서 97,290개의 치료 에피소드가 확인되었다. 최종 선정된 92,379명의 관찰 기간은 중앙값 42일(사분위범위, 17 - 270일)이었다.

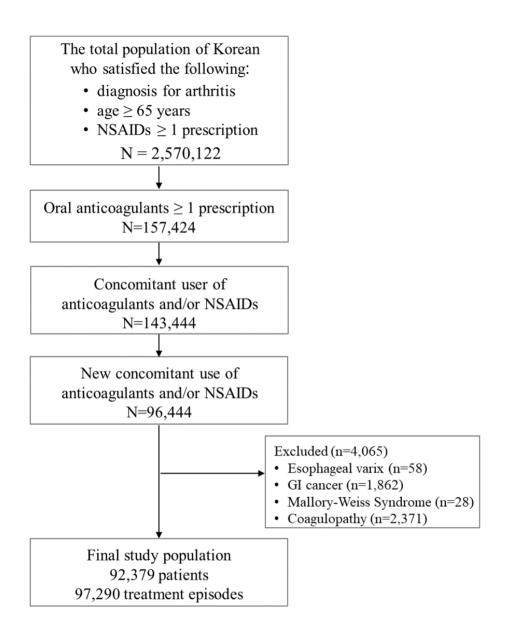


Figure 6. Flowchart of the cohort selection for Study 1 Abbreviations: GI, gastrointestinal; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

연구 코호트 인구의 평균 연령은 75세였으며 75세 미만, 75-84세, 85세 이상은 각각 45.8%, 46.1%, 8.2%이었다. 여성은 70.4%이었으며 포함된 환자의 관절염 구성은 골관절염이 대부분이었다(골관절염 87.8%; 류마티스관절염 12.2%). 항응고제 치료의 주요 적응증은 심방세동(40.6%), 수술 후 혈전 색전증 예방(25.1%), 정맥 혈전 색전증(23.0%) 순이었다.연구 인구의 약 25%는 합병증을 동반하지 않은 위장관 궤양(uncomplicated ulcer)을 경험하였고 1.1%는 합병증을 동반한 위장관 궤양(complicated ulcer)을 경험하였다(Table 9).

Table 9. Baseline characteristics of the population in Study 1

Baseline characteristics (n=92,379)	N (%)
Age, years, mean ± SD	75.52 ± 6.14
Age, years, median (IQR)	75 (71 - 80)
65-74	42,260 (45.8)
75-84	42,576 (46.1)
≥ 85	7,543 (8.2)
Women	65,045 (70.4)
CCI score, mean ± SD	2.04 ± 2.29
CCI score, median (IQR)	2 (0 - 3)
Indications of anticoagulants	
Atrial fibrillation	37,487 (40.6)
Venous thromboembolism	20,310 (23.0)
Surgical-related thromboprophylaxis	23,206 (25.1)
Ischemic heart disease	6,235 (6.8)
Mechanical heart valves	1,870 (2.0)
No applicable indications	3,271 (3.5)
Indications of Arthritis	
Osteoarthritis	81,139 (87.8)
Rheumatoid arthritis	11,240 (12.2)
Alcoholism	1,406 (1.5)
Anemia	30,037 (32.5)
Cancer† (except GI cancer)	5,886 (6.4)
Chronic obstructive pulmonary disease	45,307 (49.1)

Table 9. Continued

Baseline characteristics	N (%)
Chronic obstructive pulmonary disease	45,307 (49.1)
Chronic renal disease	
Mild to moderate	2,634 (2.9)
Severe	897 (1.0)
Diabetes mellitus	12,578 (13.6)
Gastroesophageal reflux disease	44,799 (48.5)
Heart failure	41,834 (45.3)
Hypertension	60,061 (65.0)
Liver disease	
No cirrhosis	17,561 (19.0)
Cirrhosis	1,270 (1.4)
Myocardial infarction	1,325 (1.4)
Renal disease	
Mild to moderate	2,634 (2.85)
Severe	897 (0.97)
Prior GI ulcer	
GI ulcer without bleeding or perforation	24,840 (26.9)
GI bleeding or perforation	1,046 (1.1)
Prior major bleeding (except GI bleeding)	1,316 (1.4)

[†] Patients with gastrointestinal cancer were excluded from the cohort.

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; DM, diabetes mellitus; GI, gastrointestinal; IQR, interquartile range; SD, standard deviation

[‡] Patients with gastrointestinal bleeding were identified in prior gastrointestinal ulcer.

2. 심각한 위장관 합병증의 발생과 위험

심각한 위장관 합병증은 총 660건(0.71%)이 발생하였다[발생률은 100인년 당 1.41 (95% CI, 1.31 - 1.52)]. 발생한 심각한 위장관 합병증의 대부분(430건, 65.15%)은 위장관 상하부 진단을 동시에 가지고 있거나 위치를 특정할 수 없었다. 상부 위장관에서만 발생한 합병증은 169건(25.61%), 하부 위장관에서만 발생한 합병증은 61건(9.24%)으로 가장 적었다(Table 10).

심각한 위장관 합병증의 원시 발생률(crude incidence rate, crude IR) 은 항응고제 단독요법[IR, 0.64 (95% CI, 0.56 - 0.73)], 항응고제와 COX - 2 억제제의 병용[IR, 1.50 (95% CI, 1.18 - 1.82)], 항응고제와 비선택적 NSAID의 병용[IR, 3.60 (95% CI, 3.22 - 3.98)] 순으로 증가하였다(Table 11).

Table 10. Incidence of serious GI complication in Study 1

Incidence of serious GI complications	ns Cohort (n=92,379)	
Follow-up, person-years (PY)	46,685	
No. of events (%)	660 (0.71)	
Upper	169 (25.61)	
Lower	61 (9.24)	
Unspecified	430 (65.15)	
Crude incidence rates per 100 PY	1.41 (1.31 - 1.52)	

Abbreviations: GI, gastrointestinal; IQR, interquartile range.

Table 11. Incidence rates of serious GI complications among patients who started anticoagulants and/or NSAIDs

Medications	Number of events	Person -years (PY)	Crude IR per 100 PY (95% CI)
Anticoagulants and COX-2 inhibitors	85	5,678	1.50 (1.18 - 1.82)
Anticoagulants and nsNSAIDs	346	9,606	3.60 (3.22 - 3.98)
With a PPI	77	2,564	3.00 (2.33 - 3.67)
With a H2RA	114	3,114	3.66 (2.99 - 4.33)
Without GPA	155	3,929	3.94 (3.32 - 4.57)
Anticoagulants without NSAID	229	35,595	0.64 (0.56 - 0.73)

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, cyclooxygenase-2 inhibitor; H2RA, Histamine₂ receptor antagonist, IR, incidence rate; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; PPI, Proton pump inhibitor.

조정 위험비(adjusted hazard ratio, aHR)를 통해 심각한 위장관 합병 증에 대한 위험을 확인하였다. 항응고제와 비선택적 NSAID 병용요법은 항응고제 단독사용에 비하여 심각한 위장관 합병증의 위험이 5.3배 [aHR, 5.25 (95% CI, 4.38 - 6.28)] 증가하였다. 항응고제 치료 시, 선택적 COX-2 억제제를 함께 사용하는 경우에도 항응고제만 사용하는 경우에비해 심각한 위장관 합병증의 위험이 1.9배 [aHR, 1.88 (95% CI, 1.44 - 2.45)] 유의하게 증가하였다(Table 12).

항응고제 치료 시 NSAID의 병용으로 인하여 증가한 위장관 합병증위험은, PPI의 추가사용 덕택에 위험비가 감소한 것처럼 보였으나, 여전히 항응고제 단독사용(reference)보다 심각한 위장관 합병증의 위험이 유의하게 높음을 확인하였다 (Table 12).

Table 12. Risk of serious GI complications among patients who started anticoagulants and/or NSAIDs

Medications	Number of events	Hazard ratio (95% CI)
Anticoagulants and COX-2 inhibitors	85	1.88 (1.44 - 2.45)
Anticoagulants and nsNSAIDs	346	5.25 (4.38 - 6.28)
With a PPI	77	2.53 (1.85 - 3.47)
With a H2RA	114	5.79 (4.58 - 7.32)
Without PPI or H2RA	155	7.04 (5.70 - 8.69)
Anticoagulants without NSAID	229	1.00

Hazard ratios were adjusted for prior GI bleeding or perforation, age, sex, several comorbidities, and medication exposure.

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

3. 심각한 위장관 합병증 예방요법 비교

항응고제와 NSAID의 병용 치료 중, 성향점수 매칭을 수행한 후 위장관 합병증 예방요법을 비예방요법과 비교하여 심각한 위장관 합병증의 위험을 비교하였다. H2RA의 사용은 심각한 위장관 합병증의 위험을 감소시키지 않았다(p = 0.16). COX-2 억제제의 사용은 심각한 위장관 합병증의 위험을 74% (aHR, 0.26 [95% CI, 0.19 - 0.36]) 유의하게 감소시켰으며, PPI 요법은 심각한 위장관 합병증의 위험을 64% (aHR, 0.36 [95% CI, 0.25 - 0.53]) 유의하게 낮추었다(Table 13, Figure 7).

Table 13. Comparison between the group receiving GI prophylaxis and no prophylaxis for serious GI complications undergoing concomitant NSAIDs and anticoagulant therapy

	Before matching	atching	After matching	atching	
Medications	No. of patients	No. of event	No. of patients	No. of event	HR (95% CI)
Anticoagulants + nsNSAIDs + H2RA	18,570	114	17,028	81	0.82 (0.61 - 0.09)
Anticoagulants + nsNSAIDs without GPA	18,802	115	17,028	116	1.00
Anticoagulants + nsNSAIDs + PPI	14,770	22	12,444	36	0.36 (0.25 - 0.53)
Anticoagulants + nsNSAIDs without GPA	18,802	115	12,444	86	1.00
Anticoagulants + COX-2 inhibitors	31,888	85	14,587	53	0.26 (0.19 - 0.36)
Anticoagulants + nsNSAIDs without GPA	18,802	115	14,587	107	1.00

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; GPA, gastro-protective agent; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID. 심각한 위장관 합병증 예방전략을 성향점수 매칭 후 두 그룹씩 일대일 비교를 수행하였다. 항응고제 치료 시 COX-2 억제제 요법을 함께 사용하는 경우와, PPI 예방요법을 추가한 비선택적 NSAID를 함께 사용하는 경우, 위장관 합병증의 위험에는 유의적인 차이가 없었다(p = 0.08). 항응고제와 NSAID의 동시 치료에서, COX-2 억제제 예방요법은 H2RA 예방요법에 비해 심각한 위장관 합병증의 위험을 69% 유의하게 감소시켰다[aHR, 0.31 (95% CI, 0.22 - 0.44)]. PPI 예방요법 역시, H2RA 예방요법에 비해서 심각한 위장관 합병증 위험을 47% 유의하게 감소시켰다 [aHR, 0.53 (95% CI, 0.35 - 0.79)] (Table 14, Figure 7).

Table 14. Comparison the risk of serious GI complications between GI prevention strategies in patients receiving concomitant therapy with NSAIDs and anticoagulants

	Before matching	natching	After matching	atching	
Medications	No. of patients	No. of event	No. of patients	No. of event	HR (95% CI)
Anticoagulants + nsNSAIDs + PPI	14,770	<i>LL</i>	13,327	39	0.53 (0.35 - 0.79)
Anticoagulants + nsNSAIDs + H2RA	18,570	114	13,327	61	1.00
Anticoagulants + COX-2 inhibitors	31,888	85	14,476	90	0.68 (0.45 - 1.03)
Anticoagulants + nsNSAIDs + PPI	14,770	77	14,476	46	1.00
Anticoagulants + COX-2 inhibitors	31,888	85	17,509	53	0.31 (0.22 - 0.44)
Anticoagulants + nsNSAIDs + H2RA	18,570	114	17,509	80	1.00

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; GPA, gastro-protective agent; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

	After m	atching		
Medications	No. of patient	No. of event	Adjus	sted hazard ratio [*] (95% CI)
GI preventive strategies vs. nsNSAID without	out GPA		1	
Anticoagulant + COX-2 inhibitor	14,587	53	-	0.26 [0.19; 0.36]
Anticoagulant + nsNSAID without GPA	14,587	107		1.00
Anticoagulant + nsNSAID with PPI	12,444	36	-	0.36 [0.25; 0.53]
Anticoagulant + nsNSAID without GPA	12,444	98		1.00
Anticoagulant + nsNSAID with H2RA	17,028	81		0.82 [0.61; 1.09]
Anticoagulant + nsNSAID without GPA	17,028	116		1.00
Comparison between GI preventive strateg	ies			
Anticoagulant + COX-2 inhibitor	14,476	50	_	0.68 [0.45; 1.03]
Anticoagulant + nsNSAID with PPI	14,476	46		1.00
Anticoagulant + COX-2 inhibitor	17,509	53	-	0.31 [0.22; 0.44]
Anticoagulant + nsNSAID with H2RA	17,509	80		1.00
Anticoagulant + nsNSAID with PPI	13,327	39	-	0.53 [0.35; 0.79]
Anticoagulant + nsNSAID with H2RA	13,327	61		1.00
			0.0 0.5 1.0 Adjusted hazard ra	1.5 tio

Figure 7. Forest plot comparing preventive strategies for GI complications in concurrent NSAIDs and anticoagulants therapy Hazard ratios were adjusted for prior GI bleeding or perforation, age, sex, several comorbidities, and medication exposure. Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; GPA, gastro-protective agent; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

4. 민감도 분석

민감도 분석 결과는 1차 분석 결과와 일관되게 나타났다. 첫째, 병용 처방의 정의를 60% 및 100% 중복으로 변경하여 분석한 결과, 1차 분석 과 유사한 발생률과 위험비의 경향성을 보여주었다(Table 15).

다음으로, 약물 노출 기간에 복약순응도(80%)를 고려하지 않은 민감도 분석을 수행한 결과, 1차 분석과 유사하게 심각한 위장관 합병증 발생률과 위험 패턴이 관찰되었다(Table 16).

Table 15. First sensitivity analysis in Study 1: alternative definitions of overlap between concomitant medications

Medications	Number of Events	Person- years (PY)	Crude IR per 100 PY (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
Concomitant use defined as 100% over	lap betweer	100% overlap between medications		
Anticoagulants and COX-2 inhibitors	85	5,678	1.50 (1.18 - 1.82)	1.88 (1.44 - 2.45)
Anticoagulants and nsNSAIDs	346	9,284	3.73 (3.33 - 4.12)	5.23 (4.38 - 6.26)
With PPIs	78	2,392	3.26 (2.54 - 3.98)	2.71 (1.97 - 3.71)
With H2RAs	113	2,962	3.81 (3.11 - 4.52)	6.00 (4.74 - 7.59)
Without PPIs or H2RAs	155	3,929	3.94 (3.32 - 4.57)	6.48 (5.25 - 8.0)
Anticoagulants without NSAIDs	229	35,595	0.64 (0.56 - 0.73)	1.00

Table 15. Continued

Medications	Number of Events	Number of Person-years Events (PY)	Crude IR per 100 PY (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
Concomitant use defined as 60% overlap between medications	'ap between	nedications		
Anticoagulants and COX-2 inhibitors	82	5,678	1.50 (1.18 - 1.82)	1.87 (1.43 - 2.44)
Anticoagulants and nsNSAIDs	346	809'6	3.60 (3.22 - 3.98)	5.21 (4.36 - 6.24)
With PPIs	62	2,710	2.91 (2.27 - 3.56)	2.42 (1.77 - 3.31)
With H2RAs	119	3,237	3.68 (3.02 - 4.34)	5.83 (4.63 - 7.36)
Without PPIs or H2RAs	148	3,661	4.04 (3.39 - 4.69)	7.29 (5.89 - 9.02)
Anticoagulants without NSAIDs	229	35,595	0.64 (0.56 - 0.73)	1.00

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; IR, incidence rate; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

Table 16. Second sensitivity analysis in Study 1: without adding 25% period to exposure

Medications	Number of Events	Person-years (PY)	Crude IR per 100 PY (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
Anticoagulants and COX-2 inhibitors	82	2,652	1.50 (1.18 - 1.82)	1.87 (1.55 - 2.25)
Anticoagulants and nsNSAIDs	346	9,570	3.62 (3.23 - 4.0)	5.87 (4.83 - 7.14)
With PPIs	27	2,547	3.02 (2.35 - 3.70)	2.48 (1.83 - 3.35)
With H2RAs	114	3,103	3.67 (3.00 - 4.35)	6.00 (4.74 - 7.59)
Without PPIs or H2RAs	155	3,920	3.95 (3.33 - 4.58)	6.01 (5.70 - 6.35)
Anticoagulants without NSAIDs	529	35,499	0.65 (0.56 - 0.73)	1.00

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; IR, incidence rate; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

5. 하위그룹 분석

심각한 위장관 합병증 예방요법 간의 비교는 항응고제의 성분으로 하위그룹을 나누어 추가분석을 수행하였다. 하위그룹으로 세분화한 데다가, 성향점수 매칭 후 각 하위 그룹마다 결과 발생 건이 더 줄어듦으로 인하여, 1차 분석에 비해 심각한 위장관 합병증 위험 비의 통계적 유의성이 낮아졌다. 그러나, 1차 분석과 일관되는 위장관 합병증 위험 경향성을 보여주었다(Table 17).

Table 17. Risk comparison of preventive strategies for GI complications in concurrent use of NSAIDs and anticoagulants, stratified by anticoagulant type

A. Warfarin and DOAC as a group

	After matching	atching	:
Medications	No. of patient	No. of event	Hazard ratio (95% CI)
1. Warfarin user: GI preventive strategies vs. nsNSAID without GPA	nsNSAID without	GPA	
Warfarin + COX-2 inhibitor	2,418	16	0.25 (0.14 - 0.47)
Warfarin + nsNSAID without GPA	2,418	35	1.00
Warfarin + nsNSAID with PPI	2,051	7	0.22 (0.09 - 0.55)
Warfarin + nsNSAID without GPA	2,051	27	1.00
Warfarin + nsNSAID with H2RA	3,477	22	0.64 (0.37 - 1.09)
Warfarin + nsNSAID without GPA	3,477	39	1.00

Table 17. Continued
A. Warfarin and DOAC as a group

	After matching	atching	,
Medications	No. of patient	No. of event	– Hazard ratio (95% CI)
2. Warfarin user: comparison between GI preventive strategies	entive strategies		
Warfarin + COX-2 inhibitor	2,143	14	0.59 (0.26 - 1.34)
Warfarin + nsNSAID with PPI	2,143	111	1.00
Warfarin + COX-2 inhibitor	2,472	14	0.30 (0.14 - 0.61)
Warfarin + nsNSAID with H2RA	2,472	19	1.00
Warfarin + nsNSAID with PPI	2,170	6	0.40 (0.17 - 0.97)
Warfarin + nsNSAID with H2RA	2,170	15	1.00
	•	,	,

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; GI, gastrointestinal; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

Table 17. Continued

A. Warfarin and DOAC as a group

	After matching	ıtching	,
Medications	No. of patient	No. of event	Hazard ratio (95% CI)
3. DOAC user: GI preventive strategies vs. nsNSAID without GPA	'AID without GP	,'A	
DOAC + COX-2 inhibitor	10,431	38	0.32 (0.21 - 0.48)
DOAC + nsNSAID without GPA	10,431	61	1.00
DOAC + nsNSAID with PPI	9,319	25	0.35 (0.22 - 0.55)
DOAC + nsNSAID without GPA	9,319	<i>L</i> 9	1.00
DOAC + nsNSAID with H2RA	13,161	29	0.87 (0.62 - 1.22)
DOAC + nsNSAID without GPA	13,161	27	1.00

Table 17. Continued

A. Warfarin and DOAC as a group

	After matching	atching	;
Medications	No. of patient	No. of event	Hazard ratio (95% CI)
4. DOAC user: comparison between GI preventive strategies	tive strategies		
DOAC + COX-2 inhibitor	12,251	33	0.61 (0.37 - 1.00)
DOAC + nsNSAID with PPI	12,251	32	1.00
DOAC + COX-2 inhibitor	14,439	40	0.32 (0.21 - 0.48)
DOAC + nsNSAID with H2RA	14,439	59	1.00
DOAC + nsNSAID with PPI	10,909	29	0.50 (0.31 - 0.80)
DOAC + nsNSAID with H2RA	10,909	46	1.00
		,	;

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; DOAC, direct acting oral anticoagulant; GI, gastrointestinal; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

Table 17. Continued

B. Apixaban and dabigatran

	After matching	atching	•
Medications	No. of patient	No. of event	Hazard ratio (95% CI)
5. Apixaban user: GI preventive strategies vs. nsNSAID without GPA	NSAID without	GPA	
Apixaban + COX-2 inhibitor	1,851	2	0.23 (0.09 - 0.56)
Apixaban + nsNSAID without GPA	1,851	15	1.00
Apixaban + nsNSAID with PPI	1,692	4	0.19 (0.06 - 0.63)
Apixaban + nsNSAID without GPA	1,692	17	1.00
Apixaban + nsNSAID with H2RA	2,245	12	0.83 (0.39 - 1.77)
Apixaban + nsNSAID without GPA	2,245	17	1.00

Table 17. Continued

B. Apixaban and dabigatran

	After matching	ching	
Medications	No. of patient	No. of event	Hazard ratio (95% CI)
6. Apixaban user: Comparison between GI preventive strategies	ve strategies		
Apixaban + COX-2 inhibitor	2,028	2	0.30 (0.08 - 1.10)
Apixaban + nsNSAID with PPI	2,028	9	1.00
Apixaban + COX-2 inhibitor	2,376	6	0.36 (0.40 - 0.90)
Apixaban + nsNSAID with H2RA	2,376	12	1.00
Apixaban + nsNSAID with PPI	1,933	9	0.61 (0.22 - 1.72)
Apixaban + nsNSAID with H2RA	1,933	10	1.00

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; DOAC, direct acting oral anticoagulant; GI, gastrointestinal; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

Table 17. Continued

B. Apixaban and dabigatran

	After matching	atching	•
Medications	No. of patient	No. of event	Hazard ratio (95% CI)
7. Dabigatran user: GI preventive strategies vs. nsNSAID without GPA	sNSAID withou	ıt GPA	
Dabigatran + COX-2 inhibitor	686		0.29 (0.10 - 0.82)
Dabigatran + nsNSAID without GPA	686	10	1.00
Dabigatran + nsNSAID with PPI	1,052	1	0.09 (0.01 - 0.74)
Dabigatran + nsNSAID without GPA	1,052	8	1.00
Dabigatran + nsNSAID with H2RA	1,396	8	0.84 (0.30 - 2.33)
Dabigatran + nsNSAID without GPA	1,396	6	1.00

Table 17. Continued

B. Apixaban and dabigatran

	After matching	ching	,
Medications	No. of patient	No. of event	Hazard ratio (95% CI)
8. Dabigatran user: Comparison between GI preventive strategies	entive strategies		
Dabigatran + COX-2 inhibitor	972	2	5.35 (0.57 - 50.54)
Dabigatran + nsNSAID with PPI	972	П	1.00
Dabigatran + COX-2 inhibitor	1,025	7	0.25 (0.09 - 0.70)
Dabigatran + nsNSAID with H2RA	1,025	6	1.00
Dabigatran + nsNSAID with PPI	1,101	1	0.06 (0.01 - 0.68)
Dabigatran + nsNSAID with H2RA	1,101	9	1.00

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; GI, gastrointestinal; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

Table 17. Continued

C. Edoxaban and rivaroxaban

	After matching	atching	
Medications	No. of patient	No. of event	Hazard ratio (95% CI)
9. Edoxaban user: GI preventive strategies vs. nsNSAID without GPA	VSAID without	· GPA	
Edoxaban + COX-2 inhibitor	1,339	5	0.22 (0.07 - 0.66)
Edoxaban + nsNSAID without GPA	1,339	10	1.00
Edoxaban + nsNSAID with PPI	1,419	8	0.63 (0.23 - 1.69)
Edoxaban + nsNSAID without GPA	1,419	11	1.00
Edoxaban + nsNSAID with H2RA	1,647	6	1.71 (0.59 - 4.95)
Edoxaban + nsNSAID without GPA	1,647	10	1.00

Table 17. Continued

C. Edoxaban and rivaroxaban

	After matching	ching	•
Medications	No. of patient	No. of event	Hazard ratio (95% CI)
10. Edoxaban user: Comparison between GI preventive strategies	ıtive strategies		
Edoxaban + COX-2 inhibitor	1,383	5	0.63 (0.17 - 2.35)
Edoxaban + nsNSAID with PPI	1,383	2	1.00
Edoxaban + COX-2 inhibitor	1,423	4	0.28 (0.08 - 0.98)
Edoxaban + nsNSAID with H2RA	1,423	7	1.00
Edoxaban + nsNSAID with PPI	1,332	9	0.64 (0.19 - 2.09)
Edoxaban + nsNSAID with H2RA	1,332	9	1.00

Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; DOAC, direct acting oral anticoagulant; GI, gastrointestinal; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

Table 17. Continued

C. Edoxaban and rivaroxaban

	After	After matching	•
Medications	No. of	No. of	= Hazard ratio (05% CT)
	patient	event	
11. Rivaroxaban user: GI preventive strategies vs. nsNSAID without GPA	nsNSAID	without GPA	
Rivaroxaban + COX-2 inhibitor	985,9	20	0.35 (0.20 - 0.62)
Rivaroxaban + nsNSAID without GPA	982'9	33	1.00
Rivaroxaban + nsNSAID with PPI	5,587	15	0.47 (0.25 - 0.90)
Rivaroxaban + nsNSAID without GPA	2,587	30	1.00
Rivaroxaban + nsNSAID with H2RA	7,512	26	0.83 (0.50 - 1.38)
Rivaroxaban + nsNSAID without GPA	7,512	39	1.00

Table 17. Continued

C. Edoxaban and rivaroxaban

;	Hazard ratio (95% CI)		0.45 (0.22 - 0.93)	1.00	0.28 (0.15 - 0.53)	1.00	0.61 (0.33 - 1.13)	1.00
After matching	No. of event	egies	12	19	16	32	18	25
After	No. of patient	een GI preventive strat	7,753	7,753	9,477	9,477	6,388	6,388
	Medications	12. Rivaroxaban user: Comparison between GI preventive strategies	Rivaroxaban + COX-2 inhibitor	Rivaroxaban + nsNSAID with PPI	Rivaroxaban + COX-2 inhibitor	Rivaroxaban + nsNSAID with H2RA	Rivaroxaban + nsNSAID with PPI	Rivaroxaban + nsNSAID with H2RA

Hazard ratios were adjusted for prior GI bleeding or perforation, age, sex, several comorbidities, and medication exposure. Abbreviations: CI, confidence interval; COX-2 inhibitor, selective inhibitors of cyclooxygenase-2; DOAC, direct acting oral anticoagulant; GI, gastrointestinal; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID.

제3장 위장관 합병증 위험예측점수 모델의 개발과 검증

제1절 연구 방법

1. 자료원

본 연구는 대한민국 전체 인구의 약 98%를 포함하는 건강보험심사평가원(HIRA)의 국민건강보험(NHI) 청구자료를 사용하였다. 49) 해당 자료는 익명으로 제공되며 인구통계, 진단, 인구통계학 정보와 진단, 치료 및처방에 대한 정보를 제공한다. 49) 이 연구는 서울대학교 기관심사위원회(No. E2002/001-008)의 승인을 받았으며 개인식별정보가 익명화되어 있어 서면 동의서 요건이 면제되었다.

개발 코호트는 HIRA research data (M20200324406)를 이용하였다. 2016년 7월부터 2017년 6월까지 관절염 진단을 받은 65세 이상 노인환자 전체를 포함하였으며(n=2,570,122), 해당 환자들은 2018년 12월 31일까지의 청구자료가 포함되었다. 관절염의 진단은 류마티스 관절염 (ICD-10, M05-M06) 및 골관절염(ICD-10, M15-M19)에 해당하는 진단코드를 사용하여 확인하였다. 32)50) 외부 검증 코호트는 대한민국 전체 노인 인구(약 70만 명)의 10%를 무작위 추출한, 건강보험심사평가원의 2019년 단년도 노인표본자료(2019년 HIRA-APS)를 사용하였다.

2. 연구 모집단

본 연구는 코호트 내 환자-대조군(nested case-control) 연구로 설계되었다. 개발 연구에는 2016년 7월 이후 NSAID를 연속으로 30일 이상사용한 65세 이상 노인환자가 포함되었다. 약물의 연속 사용을 확인하는방법은 1부 연구에서와 유사하다. NSAID의 연속 사용은 동일 NSAID가처방된 명세서를 추출한 뒤,처방 시작일과 종료일을 연결하였다. 57) 항응고제가 처방된 이전 명세서의 처방종료일과 다음 명세서의 처방시작일사이의 간격이 15일 이내이면 하나의 연속 사용으로 간주하였다.

NSAID의 치료에는 비선택적 NSAID 및 선택적 COX-2 억제제 (Table 19의 NSAID에 대한 ATC 코드)가 포함되었다. NSAID 사용 시작 이전 6개월 이내에 식도 정맥류, 위장관 암 또는 Mallory-Weiss 증후군 진단을 받은 환자는 제외되었다. 환자들은 NSAID의 처방 종료 후최대 10일까지 추적 관찰하였다.

한편, 외부 검증 코호트의 NSAID 사용자는 2019년 7월 이후 NSAID 를 연속 30일 이상 사용한 환자를 포함하였으며, NSAID 처방 종료 후 10일 동안 추적 관찰하였다. 제외 기준은 개발 코호트에서 사용된 것과 동일하다. 개발 및 검증 코호트의 환자 선택 과정은 Figure 9에 제시하였다.

○ 개발 연구와 검증 연구의 대상자 비교

개발 코호트는 관절염 진단을 받은 노인환자로 구성되어 있으나, 검증 연구의 대상자 선정기준에는 관절염 진단을 추가하지 않았다. 검증 연구 에서 NSAID를 사용하는 노인환자 전체를 대상자로 선정한 이유는, 본 연구를 통해 개발한 위험예측 모델을 NSAID 사용 노인환자 전체에 적용하고자 하였기 때문이다. TRIPOD 지침에서는 외부 검증의 한 방법으로서, 외부 검증의 목적에 따라 유사하면서도 의도적으로 다른 환경의 대상자를 이용하여 검증하는 방법을 제시하고 있다.⁶⁴⁾

3. 사례군과 대조군의 정의

환자군에는 심각한 위장관 합병증을 경험한 환자가 포함되었다. 심각한 위장관 합병증은 위장관 출혈 또는 천공을 주 진단으로 갖는 입원 또는 응급실 방문으로 정의되었다. 29)52) 심각한 위장관 합병증의 진단은 위 (gastric)와 같은 상부 위장관에서 십이지장과 같은 하부 위장관까지의위장관 합병증을 포함하였으며 ICD-10 코드에 따른 진단 코드는 Table 5에 제시하였다. 65)66) 심각한 위장관 합병증 사건의 확인은 1부 연구에서와 마찬가지로 입원 에피소드를 구축하여 동일 입원을 연결하였으며(Figure 3),53) NSAID 사용 시작 이후 심각한 위장관 합병증에 해당하는 주상병이 처음 발생하였고 진단 발생이 입원 시작 또는 응급실 방문에해당하는 사건을 추출하였다.54)

환자군에 대한 색인 날짜(index date)는 심각한 위장관 합병증의 진단일로 설정하였다. 대조군은 환자군과 NSAID 사용 기간에 대해 1:10 매칭한 뒤 무작위로 선택하였다. 대조군의 색인 날짜(index date)는 대응되는 환자군의 색인 날짜를 할당하였다(Figure 8).

외부 검증 코호트는 모델의 성능을 일반화하기 위해 매칭 없이 적격 기준을 충족한 전체 환자를 포함하였다. 검증 연구의 색인 날짜는 개발 연구와 동일한 방식으로 할당되었다.

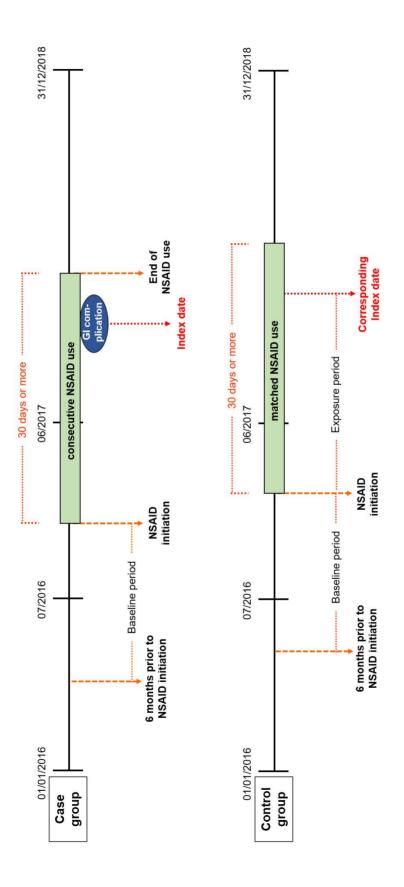


Figure 8. Diagram of the design and protocol in Study 2

Abbreviations: NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; GI, gastrointestinal.

4. 후보 예측인자

모델 개발을 위한 후보 예측인자는 인구 통계학적 요소, NSAID 유형, 고용량 NSAID 사용, 병용약물, 기저 동반질환 등 총 43가지를 고려하였다(Table 18). 이전의 예측 모델연구에서 유의한 관련성이 확인되기 전분석에 포함되었던 후보 예측변수 및 위험인자, 그 외 심각한 위장관 합병증이나 위장관 출혈 관련 문헌에서 심각한 위장관 합병증과 관련성이확인된 변수들을 포함하였다(Table 18).

Table 18. List of potential predictive variables in study 2

Age³³⁾³⁴⁾³⁶⁾: 85+; 75-84; 75-84 (years)

Sex³³⁾³⁴⁾³⁶⁾: male; female

Type of NSAID³⁰⁾: nonselective NSAID; COX-2 inhibitor

High dose of NSAID²⁰⁾

Concomitant medications

Antithrombotic agent³³⁾³⁶⁾

Direct oral anticoagulant³³⁾³⁶⁾

Vit.K antagonists³³⁾³⁶⁾

Heparin³³⁾³⁶⁾

Low molecular weight heparin³³⁾³⁶⁾

Thrombolytic agents³³⁾³⁴⁾³⁶⁾

Other anticoagulants³³⁾

Low dose aspirin³³⁾³⁴⁾³⁶⁾

 $P2Y_{12}$ inhibitor³³⁾³⁶⁾

PDE₃ inhibitor³⁶⁾

Bisphosphonate²⁹⁾

Calcium channel blocker³⁶⁾

Glucocorticoid 33)34)36)

GPA⁴⁰⁾: PPI; H2RA; misoprostol; P-CAB; rebamipide; artemisia.

HMG - CoA reductase inhibitor³³⁾

Selective serotonin reuptake inhibitor³³⁾

Selective norepinephrine reuptake inhibitor³³⁾

Charlson comorbidity index score⁶¹⁾

Comorbidities

Alcoholism²⁹⁾

Atrial fibrillation³³⁾

Cancer⁶¹⁾ (except GI cancer)

Cerebral vascular disease³³⁾

Chronic obstructive pulmonary disease⁶¹⁾

Congestive heart failure³⁴⁾

Dementia⁶¹⁾

Diabetes mellitus³³⁾

 $GERD^{33)}$

History of GI ulcer³³⁾³⁴⁾: with bleeding or perforation; without bleeding or perforation

History of major bleeding

Hyperlipidemia³⁴⁾

Hypertension³³⁾

Human immunodeficiency virus infection⁶¹⁾

Inflammatory Bowel Disease³³⁾

Table 18. Continued

Liver disease⁶¹⁾: cirrhosis; any, no cirrhosis

 $Myocardial\ infarction^{61)}$

Osteoarthritis¹⁹⁾

Peripheral vascular disease

Renal disease⁶¹⁾: severe; mild to moderate

Rheumatic disorder²²⁾

H2RA, Histamine₂ receptor antagonist; GI, gastrointestinal; GPA, gastroprotective agents; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI, Proton pump inhibitor; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

인구 통계학적 정보로는 나이 및 성별 변수가 포함되었다. 개발 코호트에 사용한 심평원 맞춤형 연구자료에서는 상세한 나이 정보를 제공하고 있었다. 반면, 외부 검증 코호트에 사용한 심평원 표본자료 (HIRA-APS 2019)는 연령 정보를 5세 단위의 그룹으로 묶인 범주형으로 제공하였으며 80세 이상은 하나의 연령군으로 묶어 제공하고 있었다[다음의 네 가지 연령 그룹으로 제공함: 1) 65 - 69세, 2) 70 - 74세, 3) 75 - 79세 4) 80세 이상].

NSAID의 유형은 비선택적 NSAID와 선택적 COX-2 억제제로 분류되었다. 고용량 NSAID 사용은 WHO 협력센터의 DDD 시스템에서 제공하는 일일 권장 용량을 초과한 경우로 정의되었다.⁶⁷⁾ 권장 용량을 초과한 고용량 사용 또는 NSAID의 중복사용을 함께 포함하였다.

NSAID와 함께 사용한 약물은 색인 날짜 이전 30일 이내에 처방을 검토하여 확인하였다. 환자가 NSAID 복용 기간의 최소 80% 이상 겹쳐 약물을 사용한 경우, 'NSAID와의 병용'을 인정하였다.³³⁾ 약물 관련 변수는 위장관 합병증과의 연관성이 알려진 다음의 약물이 포함되었다:³⁶⁾ LDA, P2Y₁₂ 억제제 및 PDE₃ 억제제를 포함한 항혈소판제, VKA 및 DOAC를 포함한 경구 항응고제 및 그 외 항응고제, bisphosphonate, corticosteroid, GPA, HMG-CoA 환원 효소 억제제, SSRI, SNRI, 칼슘채널 차단제(Table 19). GPA에는 PPI, misoprostol, H2RA, P-CAB, rebamipide, 애엽 추출물(eupatilin)이 포함되었다.⁶⁸⁾

기본 동반질환, CCI 및 병력 관련 변수는 NSAID 시작일 이전 6개월 기간의 주상병 및 부상병에 존재하는 진단 코드를 통해 확인하였다(진단 코드는 Table 7 참조). CCI는 Glasheen *et al.* (2019)에서⁶⁰⁾ 제공하는 ICD-10 진단 코드와 계산방법을 활용하였다.

Table 19. Medications and ATC codes used in Study 2

Medications	ATC code
Vitamin K antagonist (VKA)	
Warfarin	B01AA
Direct oral anticoagulants (DOAC)	
Apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban	B01AE07, B01AF01, B01AF02, B01AF03
Low dose aspirin (ASA)	
Acetylsalicylic acid	B01AC06
$\mathrm{P2Y}_{12}$ inhibitors	
Clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor	B01AC04, B01AC05, B01AC22, B01AC24
PDE ₃ inhibitor	
Dipyridamole, cilostazol	B01AC07, B01AC23
Heparin	B01AB01
перапп	BUIABUI

Table 19. Continued

., ., 1	
Medications	ATC code
Low-molecular weight heparin (LMWH)	
Bemiparin, dalteparin, enoxaparin, fondaparinux, nadroparin, parnaparin	B01AB04, B01AB05, B01AB06, B01AB07, B01AB12, B01AX05
Thrombolytics	
Alteplase, streptokinase, tenecteplase	B01AD01, B01AD02, B01AD11
Urokinase	B01AD04
Corticosteroid	
Betamethasone, dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone, triamcinolone, hydrocortisone, deflazacort	H02AB01, H02AB02, H02AB04, H02AB06, H02AB08, H02AB09, H02AB13
Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)	
Fluoxetine, citalopram, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, escitalopram	N06AB03, N06AB04, N06AB05, N06AB06, N06AB08, N06AB10

Table 19. Continued

Medications	ATC code
NSAIDs	
COX-2 inhibitors:	
celecoxib, etoricoxib, polmacoxib	M01AH01, M01AH05, M01AH07
Nonselective NSAIDs:	
sulindac, diclofenac, etodolac, acemetacin,	M01AB02, M01AB05, M01AB08, M01AB11,
proglumetacin, ketorolac, aceclofenac, cinoxicam,	M01AB14, M01AB15, M01AB16, M01AB55,
piroxicam, lornoxicam, meloxicam, loxoprofen,	M01AC, M01AC01, M01AC05, M01AC06,
pelubiprofen, zaltoprofen, ibuprofen, naproxen,	M01AE, M01AE01, M01AE02, M01AE52,
ketoprofen, fenoprofen, flurbiprofen, tiaprofenic acid,	M01AE03, M01AE04, M01AE09, M01AE11,
dexibuprofen, mefenamic acid, talniflumate, clonixin	M01AE14, M01AE51, M01AE53, M01AG01,
lysinate, nabumetone, nimesulide, morniflumate	M01AX, M01AX01, M01AX17, M01AX22
Selective norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)	
Desvenlafaxine, Duloxetine, milnacipran, venlafaxine	

Table 19. Continued

Medications				ATC code			
Bisphosphonate							
Alendronic acid, etidronic acid, ibandronic acid, risedronic acid, pamidronic acid, zoledronic acid	lronic ac idronic	cid, ibandronic acid, acid, zoledronic acid	c acid, ic acid	M05BA01, M05BA07,	M05BA01, M05BA03, M05BA04, M05BA06, M05BA07, M05BA08, M05BB07	5BA04, M05 5BB07	BA06,
Proton-pump inhibitor (PPI)	(PPI)						
Omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole, dexlansoprazole, ilaprazole	azole, la 1soprazo	nsoprazole, ra le, ilaprazole	abeprazole,	A02BC01, A02BC05, A	A02BC01, A02BC02, A02BC03, A02BC04, A02BC05, A02BC06, A02BX	BC03, A02BC BX	.004,
H2 receptor antagonist (H2RA	(H2RA)						
Cimetidine, famotidine, ranitidine, roxatidine	idine,	lafutidine,	nizatidine,	nizatidine, A02BA01, A02BA0 A02BA02, A02BA06	A02BA03, A02BA06	A02BA08,	A02BA04,
Misoprostol				A02BB01			
Artemisia herb soft ext.	ı.;			A02BX			
Rebamipide				A02BX14			

Table 19. Continued

ductase inhibitor lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin	fluvastatin, C10AA01, C10AA02, C10AA03, C10AA05, C10AA07, C10AA08	C10AA01, C10AA02, C10A C10AA05, C10AA07, C10AA08	C10AA03, AA08	C10AA04,
ıtin, pravastatin, atin, pitavastatin	tin, C10AA01, C10AA05,	C10AA02,	C10AA03, AA08	C10AA04,
Amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, (nicardipine, C08CA01,	C08CA02,	C08CA03,	C08CA04,
nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, C	nitrendipine, C08CA05,	C08CA06,	C08CA07,	C08CA08,
lacidipine, nilvadipine, manidipine, barnidipine, C	barnidipine, C08CA09,	C08CA10,	C08CA11,	C08CA12,
lercanidipine, cilnidipine, benidipine, verapamil, C	verapamil, C08CA13,	C08CA14,	C08CA15,	C08DA01,
diltiazem	C08DB01			

5. 누락 데이터

분석에 포함된 변수는 완전한 데이터로 간주되었다. 연령, 성별 등의 인구통계학적 정보는 누락률이 0%로 완전한 데이터임을 확인하였다. 약물 및 질환 관련 변수는 청구 데이터베이스에 표시된 처방 정보 및 진단코드(ICD 코드)로부터 생성되었다. 즉, 진단이나 처방 정보가 없으면 해당 변수가 없는 것으로 간주하였다.

6. 통계 분석

본 연구의 모델 개발 및 검증은 Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) 지침을 준수하였다.⁶⁴⁾

기술 통계는 연구 모집단의 기본 특성을 평가하는 데 사용되었으며, 연속 변수는 사분위수 범위가 있는 중앙값 또는 표준 편차가 있는 평균 으로 표시되고 범주형 변수는 숫자와 백분율로 표시하였다. 데이터 관리 및 기술통계는 SAS(버전 9.4; SAS institute, cary, NC, USA)를 사용하 여 수행되었다. LASSO 회귀는 R 패키지 'glmnet' 통계 소프트웨어(R Foundation)를 사용하여 수행되었다.

○ 모델 개발을 위한 분석 방법

기존의 예측모델 개발을 위해, 심각한 위장관 합병증과 같은 이분형 결과변수와 연관성을 가지는 변수를 규명하기 위하여, 전통적으로 수행

해 왔던 분석 방법은 로지스틱 회귀분석 방법이다.⁽⁶⁹⁾ 다변량 로지스틱 회귀분석은 변수의 중요도를 직관적으로 비교할 수 있고 결과를 쉽게 해석할 수 있다. 그러나 변수 간 다중공선성의 문제가 발생할 수 있으며, 더 중요한 것은 회귀 매개변수(regression parameter)의 분산을 부풀리고모델의 예측 정확도를 과대평가하여 과적합(overfitting) 문제를 초래할수 있다.⁽⁶⁹⁾

모델의 과적합을 방지하고 예측 정확도를 향상하기 위하여 정규화 방법(regularised method)을 사용할 수 있다. (이 방법은 모델의 복잡성을 제한하고, 과적합(overfitting) 문제를 완화하기 위하여, 모델에 가중치를 제한하거나 조절하는 등 일종의 규제(regularization)를 가하게 된다. (이 정규화 방법을 이용하는 대표적인 회귀분석으로는 ridge 회귀, least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) 회귀, Elastic Net 회귀분석이 있다. (이 서 분석은 규제 항(regularization term)의 구성 방식과 회귀계수의 추정 방법에 차이가 있다.

Ridge 회귀분석은 모델을 단순화하는 방법으로 L2 정규화(L2 regularization)를 사용한다.⁷⁰⁾ L2 정규화는 가중치의 제곱을 제한하여 회귀계수의 크기를 줄인다. Ridge 회귀는 모든 변수를 모델에 포함한 뒤, 변수의 계수를 축소한다. Ridge 회귀는 변수 간 상관관계가 높은 경우유용하다.⁷⁰⁾

LASSO 회귀분석은 모델을 단순화하는 방법으로 L1 정규화(L1 regularization)를 사용한다.⁷⁰⁾ L1 정규화는 가중치의 절댓값을 제한하여 불필요한 변수의 회귀계수가 0으로 축소된다. LASSO 회귀는 변수 선택기능이 있어, 변수 중 중요한 변수들만 선택하여 모델을 구성할 수 있다.

Elastic Net 회귀분석은 L1 및 L2 정규화를 결합한 방법으로, 변수 선택과 가중치 크기 제한을 동시에 수행한다.⁷⁰⁾ 따라서 Elastic Net 회귀분

석은 Ridge와 LASSO 회귀분석의 장점을 모두 가진다. Elastic Net 회귀는 변수 간의 상관관계가 높거나 변수 선택이 필요한 경우 모두 유용하다. 70)

전반적으로 ridge 회귀는 변수 간 상관성이 높아 다중공선성이 존재할 때 유용하며 LASSO 회귀는 변수 선택에 유용하다. Elastic Net 회귀는 앞의 두가지 회귀방법을 결합한 형태이므로 변수 간 상관성이 높거나 변수 선택이 목적일 때 모두 유용하다(Table 20).⁷¹⁾

Table 20. Comparison of ridge, LASSO, and Elastic Net regression

	Ridge regression	LASSO regression	Elastic Net regression
Regularization	L2	L1	L1, L2
Characteristics	Shrinking the regression coefficients	Performs feature selection	Combines ridge and LASSO regression
Advantages	 Reduction of multicollinearity Applicable to high-dimensional data Easy implementation 	Feature selectionVariable screeningRegularizationComputational efficiency	 Variable selection and shrinkage Flexibility in handling correlated predictors Applicable to high-dimensional data
Disadvantages	Lack of sparsityLimited featureengineering	 Instability with correlated predictors Lack of robustness Selection of tuning parameter Sensitivity to outliers 	 Complexity in parameter tuning Increased computational complexity Potential for bias in coefficient estimates

(1) 로지스틱 회귀분석을 이용한 예측모델 개발 방법

모델의 개발을 위해 개발 코호트는 무작위로 내부 훈련(70%)과 내부 검증(30%) 데이터 세트로 나누었다.⁷²⁾ 다변량 분석 위험예측 모델에 적용하기 위해 연속변수를 범주형 변수로 변환하고자 더미 변수를 생성하였다.⁷³⁾⁷⁴⁾ 내부 훈련 데이터 세트를 사용하여 후보 예측변수와 심각한 위장관 합병증 사이의 단변량 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 분산팽창계수(variance inflation factor)를 이용하여 후보 예측변수 간 다중공선성 (multicollinearity)을 확인하였다.⁷⁵⁾

로지스틱 회귀분석은 오즈비를 통해 변수의 중요도를 직관적이므로 파악할 수 있어 분석결과의 해석이 용이하다. 따라서 예측모델을 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 사용하였다.

단변량 로지스틱 회귀분석을 실시하고, p > 0.10을 만족한 후보 예측 변수는 다변량 회귀분석에 포함하였다. 이때 분산팽창계수를 확인한 후 다중공선성을 고려하여 다변량 분석에 포함할 변수를 선정하였다. 예측 변수의 선택은 세 번 반복하는 5-fold 교차검증을 통한 단계적 선택방법을 이용하였다. 72) 이 단계적 로지스틱 회귀분석에 들어가는 후보 예측변수의 조합은 다중공선성과 변수 간 관련성을 고려하여 선택하였다. 5-fold 교차검증 방법은 데이터 세트를 동일한 5개 하위 샘플로 무작위로 나눈 뒤, 4개 하위 샘플은 훈련 데이터 세트로서, 나머지 1개의 하위샘플은 검증 데이터 세트로 사용한다. 68) 5개의 하위 샘플은 교차검증 과정에서 각각 한 번씩 사용되게 되므로 교차검증당 5번씩 분석이 진행되게 되며, 이를 세 번 반복 수행한다. 73) 이때, 최적 모델은 Akaike Information Criterion (AIC)를 기준으로 선택되었다. 76) 최종 선택된 변수

의 위험예측점수는 회귀계수 × 10에 가장 가까운 정수값으로 계산하였으며, 33) 환자별 위험점수는 각 변수에 할당된 위험점수의 합으로 계산하였다. 73) 최종 모델에 포함된 변수이지만, 해당 변수를 제거한 뒤 AUROC를 확인하여 값의 변화가 없는 변수는 예측모델의 편의성을 위하여 제거하였다.

(2) LASSO 회귀분석을 이용한 위험예측점수의 개발 방법

본 연구는 다변량 로지스틱 회귀분석의 과적합을 방지하기 위해 최종적으로 정규화 방법을 이용한 회귀분석을 사용하기로 하였다. 예측변수의 선택을 위하여 LASSO 회귀분석을 적용하였다. 변수 선택 기능을 가진 LASSO 및 Elastic Net 회귀분석 중, Elastic Net 분석은 LASSO 회귀분석보다 계산 비용이 높아 대규모 데이터 세트에서는 사용하기 어렵다(Table 20). 따라서 과적합을 방지하고 동일 환자에서 측정된 변수의 잠재적인 공선성을 최소화하기 위하여 최종 예측변수 선택과 모델 피팅에 LASSO 회귀방법을 적용하였다.770

단계선택방법을 사용한 로지스틱 회귀분석은 오즈비를 통해 변수의 중요도를 직관적이므로 파악 가능하여 모델의 해석이 용이한 반면, 과적합의 문제가 있다. 특히 분석에 사용할 예측변수가 많은 경우 더욱 과적합의 우려가 있다. LASSO 회귀분석은 변수의 계수를 사용하여 변수가 선택되고, 일부 변수의 계수는 0이 되므로 모델의 해석이 어려울 수 있으나, 과적합을 방지하여 예측력을 높이는데 적절하다.

LASSO 회귀분석에서 모델 성능을 최적화하는 페널티 파라미터 람다 (λ)는 10배 교차검증(cross validation)을 통해 선택하였다. 최적 람다는

교차검증된 오차가 최소값의 1 표준 오차 내에 있을 때의 값으로 선택하였다.⁷⁴⁾ 최적 람다에 의해 모델에 유지되었으나 회귀계수 × 10 값이 1미만인 변수의 경우, 예측점수의 편의를 위해 최종 예측모델에서 제외하였다.

(3) 위험예측점수의 도출

위험예측점수를 생성하기 위하여, 최종 모델에 포함된 예측인자들은 회귀분석 결과 얻어진 회귀계수를 이용하여 위험예측점수에 할당된 정수를 계산하였다. (73) 예측인자 별로 각 회귀계수 × 10에 가장 가까운 정수 값을 선택하였다. (33) 개별 위험은 각 할당된 위험 요인 점수에 대한 가중점수의 합을 기반으로 하였다. (73)

(4) 위장관 합병증에 대한 고위험 환자 식별

Youden 지수를 기반으로 하여, 임상 의사 결정에 사용하기 위한 위장 관 합병증에 대한 고위험군과 비고위험군을 구분하는 위험예측점수의 컷 오프 값을 도출하였다. 78) 예측모델을 외부 검증 데이터 세트에 적용한 후 컷오프 값보다 크거나 같은 위험 점수를 가진 환자를 고위험 사례로 분류한 뒤 고위험 사례의 예측변수를 평가하였다.

(5) 예측모델의 성능

최종 모델의 성능 검사는 내부 검증 데이터 세트와 외부 검증 코호트를 활용하였다. 예측점수의 변별력은 수신자 조작 특성 곡선 아래 면적 (Area under the receiver operating characteristic curve, AUROC)을 계산하여 평가하였다.⁷³⁾ 예측된 위험과 관찰된 위험을 비교하기 위한 모델의 보정은 보정 플롯을 사용하여 평가하였다.⁷³⁾

제 2 절 연구 결과

1. 연구 대상 인구와 기본 특성

2016년 7월-2017년 6월 기간에 NSAID를 연속 30일 이상 사용하였고, 적격 기준을 만족하는 65세 이상 노인 관절염 환자는 1,964,569명이었다. 심각한 위장관 합병증은 8,176명(0.41%)이 발생하였으며, 개발 코호트에는 8,176명의 환자군과 이에 대응하는 대조군 81,760명이 포함되었다 (Figure 9). 외부 검증 코호트에는 적격 기준을 만족하는 최종 254,551명의 NSAID 사용자가 포함되었으며 심각한 위장관 합병증은 372건이 확인되었다(Figure 9). 개발 코호트와 외부 검증 코호트 환자에서 심각한위장관 합병증의 발생은 각각 1000 인년 당 4.85 (95% CI, 4.75 - 4.96), 3.30 (95% CI, 2.97 - 3.64)이었다.

한편, 외부 검증 코호트에서 관절염 환자는 157,488명(61.8%)이었다.

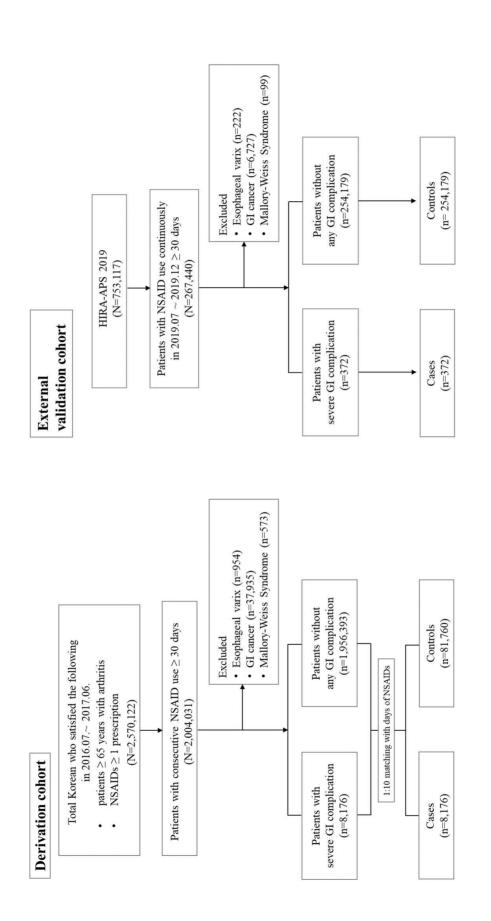


Figure 9. Flowchart of population selection in Study 2

개발 코호트 인구의 평균 연령은 75.9세이었으며, 71.6%가 여성이었다. 27.6%의 환자에서 위장관 출혈이나 천공을 동반하지 않은 이전 위장관 궤양의 경험이 있었으며, 1.3%의 환자가 위장관 출혈이나 천공을 동반한 이전 위장관 궤양의 경험이 있었다 (Table 21).

외부 검증 코호트의 평균 연령은 75.6세였으며(연령 분포는 65-74세 그룹이 52.5%, 75세 이상 그룹이 47.5%로 구성됨), 61.9%가 여성이었다. 위장관 출혈이나 천공을 동반한 위장관 궤양의 이전 경험이 있는 가진 환자는 1.4%, 출혈이나 천공 없는 위장관 궤양의 과거력을 가진 환자는 18.0%이었다 (Table 21).

Table 21. Baseline characteristics of derivation and validation cohort in Study 2

	Derivatic	Derivation cohort	External vali	External validation cohort
Characteristics	Cases (n = 8,176)	Controls (n = 81,760)	Cases (n = 372)	Controls (n = 254,179)
Age, years, mean ± SD	78.47 ± 6.58	75.65 ± 6.37	75.38 ± 5.11	71.83 ± 5.66
65 - 74	2,367 (29)	37,616 (46)	97 (26.1)	140,851 (55.4)
75 - 84	4,266 (52.2)	36,286 (44.4)	(0,00) 500	110 000 (44 6)
> 82	1,543 (18.9)	7,858 (9.6)	(6.61) (7.2)	113,326 (44.0)
Female sex	5,107 (62.5)	64,414 (78.8)	200 (53.8)	157,325 (61.9)
CCI score, median (IQR)	4 (3 - 6)	3 (2 - 5)	2 (1 - 3)	2 (1 - 4)
Prior GI ulcer				
Uncomplicated GI ulcers	2,636 (32.2)	22,224 (27.2)	59 (15.9)	52185 (20.5)
Complicated GI ulcers	381 (4.7)	741 (0.9)	106 (28.5)	6333 (2.5)
Prior major bleeding (except GI)	125 (1.5)	826 (1.0)	10 (2.7)	81,993 (32.3)

Table 21. Continued

	Derivatic	Derivation cohort	External val	External validation cohort
Characteristics	Cases (n = 8,176)	Controls (n = 81,760)	Cases $(n = 372)$	Controls (n = 254,179)
Atrial fibrillation	833 (10.2)	2,981 (3.6)	35 (9.4)	8,251 (3.2)
Alcoholism	279 (3.4)	1,840 (2.3)	0 (0.0)	0.00)
Cerebral vascular disease	1,840 (22.5)	23,383 (28.6)	110 (29.6)	41,320 (16.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	3,094 (37.8)	36,520 (44.7)	86 (23.1)	61,350 (24.1)
Congestive heart failure	6,474 (79.2)	56,612 (69.2)	233 (62.6)	154,812 (60.9)
Cancer (except GI)	3,017 (36.9)	22,965 (28.1)	26 (7.0)	17,224 (6.8)
Dementia	2,362 (28.9)	15,179 (18.6)	17 (4.6)	3,347 (1.3)
Diabetes mellitus	2,758 (33.7)	23,723 (29.0)	119 (32.0)	79,063 (31.1)
Gastroesophageal reflux disease	4,510 (55.2)	41,401 (50.6)	133 (35.8)	100,344 (39.5)
Hypertension	6,792 (83.1)	60,530 (74.0)	243 (65.3)	156,172 (61.4)

Table 21. Continued

	Derivatic	Derivation cohort	External val	External validation cohort
Characteristics	Cases (n = 8,176)	Controls $(n = 81,760)$	Cases (n = 372)	Controls (n = 254,179)
Hyperlipidemia	5,627 (68.8)	53,651 (65.6)	178 (47.8)	131,591 (51.8)
Liver disease				
Cirrhosis	47 (0.6)	153 (0.2)	4 (1.1)	566 (0.2)
No cirrhosis	1,962 (24.0)	15,861 (19.4)	62 (16.7)	40,134 (15.8)
Kidney disease				
Severe	217 (2.7)	683 (0.8)	14 (3.8)	2,666 (1.0)
Mild to moderate	394 (4.8)	1,547 (1.9)	12 (3.2)	3,791 (1.5)
Peripheral vascular disease	2998 (36.7)	29113 (35.6)	39 (10.5)	18996 (7.5)

Patients with GI cancer were excluded from the cohort, and GI bleeding was included in prior complicated GI ulcer. It was classified into mild-moderate and severe, to reflect the dramatic increase in risk during the transition to Stage 5 kidney disease.

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; GI, gastrointestinal; IQR, interquartile range; SD, standard deviation

2. 예측모델의 개발

예측모델 개발을 위한 분석에 사용한 변수는 43개였으며 Table 18에 제시되어 있다. 심각한 위장관 합병증에 대한 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀분석 결과는 다음과 같다(Table 22).

나이, 성별, 이전의 위장관 합병증 경험, NSAID의 고용량 사용, NSAID의 유형, PPI와 H2RA, warfarin, DOAC, P2Y₁₂ 억제제, CCB, glucocorticoid, SSRI, LMWH, 신질환, 간질환, 암은 심각한 위장관 합병 증과 통계적으로 유의하게 연관이 있음을 확인하였다.

Table 22. Odds ratios of serious GI complication in the derivation cohort

Variables	Case/ control (5,723/57,232)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Age			
28 <	113/2,962	3.20 (2.94 - 3.47)	3.11 (2.84 - 3.41)
75 - 85	78/2,392	1.83 (1.72 - 1.95)	1.77 (1.66 - 1.90)
65 - 74	1,669/26,303	1.00	1.00
Sex			
Male	2,142/15,720	1.58 (1.49 - 1.67)	1.58 (1.48 - 1.68)
Female	3,581/41,512	1.00	1.00
Dose of NSAIDs			
High	2,412/5,508	6.84 (6.45 - 7.26)	6.04 (5.66 - 6.44)
Normal/low	3,311/51,724	1.00	1.00

Table 22. Continued

Variables	Case/ control (5,723/57,232)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Type of NSAIDs			
nsNSAID	4,376/42,305	1.15 (1.08 - 1.22)	1.35 (1.26 - 1.45)
COX - 2 inhibitor	1,347/14,927	1.00	1.00
Concomitant antithrombotic agent			
Anticoagulants + dual antiplatelets	35/104	4.63 (3.15 - 6.81)	3.47 (2.26 - 5.33)
Dual antiplatelets	547/1,748	4.31 (3.89 - 4.76)	3.41 (3.02 - 3.85)
Anticoagulants only	338/1,190	3.91 (3.45 - 4.44)	3.22 (2.79 - 3.71)
Single antiplatelets	1,888/14,064	1.85 (1.74 - 1.96)	1.70 (1.58 - 1.82)
No use of antithrombotics	2,915/40,126	1.00	1.00

Table 22. Continued

Variables	Case/ control (5,723/57,232)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Concomitant GPA			
Proton pump inhibitor	1,053/11,420	0.63 (0.58 - 0.68)	0.63 (0.58 - 0.68)
H2-receptor antagonist	1,409/17,595	0.74 (0.69 - 0.79)	0.73 (0.68 - 0.79)
Misoprostol	2/68	0.76 (0.28 - 1.71)	0.77 (0.29 - 2.01)
Rebamipide	293/1,443	1.84 (1.61 - 2.10)	1.19 (0.98 - 1.43)
Artemisia herb ext.	170/957	1.67 (1.41 - 1.98)	1.12 (0.92 - 1.36)
Potassium competitive acid blocker	6/0	NA	NA
No use of GPA	2,793/25,742	1.00	1.00
Concomitant warfarin	129/326	4.01 (3.28 - 4.92)	2.96 (2.94 - 2.98)

Table 22. Continued

Concomitant DOAC Concomitant LMWH Concomitant low - dose aspirin Concomitant P2Y ₁₂ inhibitor 1,256/6,03	341/1,084 51/277	3.28 (2.90 - 3.72) 1.85 (1.37-2.49) 1.89 (1.79 - 2.01)	2.85 (2.84 - 2.86) 0.40 (0.28-0.57)
	51/277	1.85 (1.37–2.49) 1.89 (1.79 - 2.01)	0.40 (0.28-0.57)
		1.89 (1.79 - 2.01)	
	1,918/12,039		1.63 (1.63 - 1.63)
	1,256/6,035	2.39 (2.23 - 2.55)	1.84 (1.84 - 1.84)
Concomitant PDE $_3$ inhibitor $294/2,515$	294/2,512	1.18 (1.04 - 1.33)	0.95 (0.95 - 0.96)
Concomitant thrombolytics 7/21	7/21	4.67 (1.90–11.46)	0.55 (0.17–1.74)
Concomitant bisphosphonate 435/3,576	435/3,576	1.26 (1.13 - 1.39)	1.34 (1.19 - 1.50)
Concomitant glucocorticoid 845/4,726	845/4,726	1.93 (1.78 - 2.08)	1.81 (1.66 - 1.98)
Concomitant SSRI 661/4,210	661/4,210	1.64 (1.51 - 1.79)	1.42 (1.29 - 1.57)

Table 22. Continued

Variables	Case/ control (5,723/57,232)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Concomitant SNRI	437/2,969	1.84(1.56–2.19)	0.63 (0.60-1.67)
Concomitant calcium channel blocker	3,139/25,706	1.49 (1.41 - 1.57)	1.19 (1.12 - 1.26)
Concomitant HMG - CoA reductase inhibitor	2,654/24,830	1.13 (1.07 - 1.19)	0.94 (0.88 - 1.01)
Alcoholism	187/1,274	1.48 (1.27 - 1.73)	1.17 (0.98 - 1.40)
History of GI ulcer			
With bleeding/perforation	267/536	5.67 (4.87 - 6.59)	4.23 (4.21 - 4.25)
Without bleeding/perforation	1,845/15,628	1.34 (1.27 - 1.42)	1.10 (1.10 - 1.10)
No history	3,611/41,068	1.00	1.00
History of major bleeding	84/557	1.48 (1.17 - 1.89)	1.29 (1.0 - 1.67)

Table 22. Continued

Variables	Case/ control (5,723/57,232)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Chronic renal disease			
Severe	220/832	2.82 (2.43 - 3.28)	1.73 (1.72 - 1.74)
Not severe	386/1798	2.29 (2.05 - 2.57)	1.57 (1.57 - 1.58)
No renal disease	5,117 /55,208	1.00	1.00
Chronic liver disease			
With cirrhosis	117/496	2.24 (1.61 - 3.12)	1.36 (1.34 - 1.37)
Without cirrhosis	2,073/18,283	1.22 (1.15 - 1.29)	0.99 (0.99 - 0.99)
No liver disease	3,607/38,743	1.00	1.00
Cancer (except GI)	2,951/23,306	1.55 (1.47 - 1.64)	1.32 (1.24 - 1.40)
COPD	2,818/26,930	1.09 (1.03 - 1.15)	0.80 (0.78 - 0.85)

(1) 로지스틱 회귀분석을 이용한 예측모델 개발

최종 모델에 포함된 위험예측인자는 나이, 성별, 이전의 심각한 위장관 합병증 경험, NSAID의 고용량 사용, NSAID의 유형, PPI, H2RA, 항혈전제, glucocorticoid, SSRI, 중증 신질환, 중증 간질환(간경변), 암이었다. 항혈소판제 중 PDE3 억제제는 다변량 분석결과 유의하지 않은 것으로 확인되었다. GPA에서는 PPI와 H2RA만 포함되었는데, misoprostol과 P-CAB은 사용 빈도가 낮아 통계적 유의성에 도달하지 못하였으며, rebamipide와 애엽 추출물(eupatilin)은 심각한 위장관 합병증 위험을 감소시키지 못했다. Bisphosphonate는 최종 분석 결과에 포함되었으나 bisphosphonate 변수의 제거 이후에도 AUROC 값에 영향을 미치지 않았기 때문에(회귀계수 값이 작은 순서대로 제거해 보았음) 예측모델의 편의성을 위하여 제거하였다. 각 위험예측인자에 할당된 점수와 조정 오즈비는 Table 23에 제시하였다.

위험예측점수에 대한 AUROC를 계산한 결과, 훈련 데이터 세트에서 0.78 (95% CI, 0.77 - 0.79), 내부 검증 데이터 세트에서 0.77 (95% CI, 0.76 - 0.78), 외부 검증 데이터 세트의 경우 0.77 (95% CI, 0.75 - 0.80)로 확인되었다(Table 24). 보정 곡선의 기울기는 세 가지 데이터 세트에서 각각 순서대로 1.11, 1.10, 1.09로 정확한 보정을 보였다(Figure 10).

Table 23. Risk scores derived from multivariate logistic regression analysis

Predictive factor	Case/Control (8,176/81,760)	Adjusted OR (95% CI)	Coefficient	Score
Age				
\$28 <	1,543/7,858	3.13 (2.86 - 3.42)	1.14	12
75 - 84	4,266/36,286	1.78 (1.67 - 1.91)	0.58	9
Male	3,069/22,453	1.52 (1.42 - 1.60)	0.41	4
High dose of NSAIDs	1,032/2,307	6.24 (5.86 - 6.65)	1.83	18
Type of NSAIDs: nsNSAID	658/6,852	1.37 (1.28 - 1.46)	0.32	33
Concomitant GPA				
Proton pump inhibitor	491/4,861	0.63 (0.58 - 0.68)	-0.46	<u>r</u> C
H2 receptor antagonist	576/7,497	0.73 (0.68 - 0.79)	-0.31	-3

Table 23. Continued

Predictive factor	Case/Control (8,176/81,760)	Adjusted OR (95% CI)	Coefficient	Score
Concomitant antithrombotic agents				
Anticoagulants + dual antiplatelets	46/151	3.47 (2.26 - 5.33)	1.22	12
Dual antiplatelets	765/2,474	3.81 (3.40 - 4.27)	1.34	12
Anticoagulants only	491/1,720	3.38 (2.94 - 3.89)	1.22	12
Single antiplatelet	2,684/20,049	1.79 (1.60 - 1.82)	0.53	9
Concomitant glucocorticoid	1,169/6,828	1.81 (1.66 - 1.97)	0.59	9
Concomitant SSRI	939/5,967	1.41 (1.28 - 1.56)	0.34	8
History of GI bleeding or perforation	381/741	4.21 (3.52 - 4.97)	1.60	16
Severe renal disease	217/683	1.90 (1.60 - 2.25)	0.65	9

Table 23. Continued

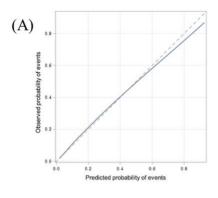
Predictive factor	Case/Control (8,176/81,760)	Adjusted OR (95% CI)	Coefficient Score	Score
Liver cirrhosis	703/181	2.09 (1.67 - 2.63)	0.74	8
Cancer (except GI)	4,204/33,220	1.22 (1.11 - 1.33)	0.20	2

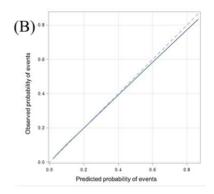
non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID; OR, odds ratio, SSRI: selective Abbreviations: CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; GPA, Gastoprotective agent; NSAID, serotonin inhibitor.

Table 24. Performance of prediction scores using logistic regression analysis

Prediction scores using logistic regression analysis	AUROC (95% CI)
Internal training dataset	0.78 (0.77 - 0.79)
Internal hold-out validation dataset	0.77 (0.76 - 0.78)
External validation dataset	0.77 (0.75 - 0.80)

Abbreviations: AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval.





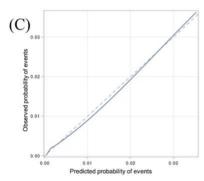


Figure 10. Calibration curves for serious GI complication in the risk scores using logistic regression analysis

- (A) The development dataset (calibration slope=1.11)
- (B) The internal validation dataset (calibration slope=1.10)
- (C) The external validation dataset (calibration slope=1.09)

(2) LASSO 회귀분석을 이용한 최종 예측모델 개발

결과변수가 이분형 변수인 LASSO 회귀분석을 수행하였기 때문에 로그(λ)에 대한 이항 편차 곡선(binomial deviance curve) 및 계수 프로파일 그래프(coefficient profile plot)을 생성하였다(Figure 11). 최적 람다 (lambda)는 교차검증 오차가 최소값의 1 표준 오차 이내의 가장 큰 람다 값을 선택하였다(Figure 11).

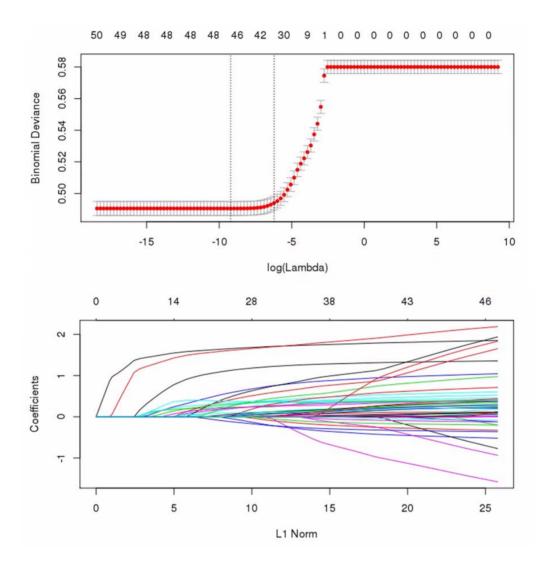


Figure 11. Selection of parameters at varying lambda values

(A) Tuning parameter selection in the LASSO model used 10-fold cross-validation

(B) LASSO coefficient profile plot of the 45 features

최적 람다는 $\log(\lambda) = -2.6$, $\lambda = 0.00251$ 이었으며 이때 LASSO 회귀모델에는 30개의 더미 변수가 유지되었다. 회귀계수 x 10의 값이 0에 가까운 더미변수(합병증을 동반하지 않은 위장관 궤양 경험, 경증 간질환, 위식도역류질환, 골관절염, 류마티스성 질환, 이상지질혈증, 심근경색, 울혈성심부전, 뇌혈관성질환, HIV 감염)를 제외한 후, 최종 예측모델에는 14개의 변수가 포함되었다. 포함된 위험예측인자는 고령, 남성, 출혈 또는 천공의 위장관 합병증 경험, NSAID의 고용량 사용, NSAID 유형, GPA의 사용, 항혈전제 병용, corticosteroid, SSRI, LMWH, bisphosphonate의 병용, 중증 신 질환, 중증 간질환(간경변), 암이었다. GPA에서는 PPI와 H2RA만 포함되었는데, misoprostol 사용은 적은 사용량으로 인해 회귀계수 값이 0에 가까워져 최종 모델에서 제외되었다. 각위험예측변수에 대한 점수는 Table 25에 제시하였다.

Table 25. Risk scores in developed prediction model

Predictive factor	Coefficient	Score
Age		
≥ 85	0.9997	10
75 - 84	0.4164	5
Male	0.2928	3
High dose of NSAIDs	1.4809	15
Type of NSAIDs: nsNSAID	0.1673	2
Concomitant GPA		
Proton pump inhibitor	-0.3957	-4
H2 receptor antagonist	-0.1412	-1
Concomitant antithrombotic agents		
Anticoagulants + dual antiplatelets	1.1964	12
Dual antiplatelets	0.9829	10
Anticoagulants only	0.8518	10
Single antiplatelet	0.5266	5
Concomitant glucocorticoid	0.4527	4
Concomitant SSRI	0.2016	2
Concomitant bisphosphonate	0.1059	1

Table 25. Continued

Predictive factor	Coefficient	Score
Concomitant LMWH	0.4844	4
History of GI bleeding or perforation	1.7047	17
Severe renal disease	0.5919	5
Liver cirrhosis	0.4654	5
Cancer (except GI)	0.1430	1

Anticoagulants included warfarin and direct oral anticoagulants, and antiplatelets included low dose aspirins and $P2Y_{12}$ inhibitors.

Abbreviations: GI, gastrointestinal; GPA, gastroprotective agent; LMWH, low-molecular weight heparin; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective nsNSAID; SSRI, selective serotonin inhibitor.

Table 26은 LASSO 회귀분석을 이용하여 도출된 최종 위험예측점수와 로지스틱 회귀분석을 이용한 위험예측점수를 비교한 표이다. LASSO 회귀분석 결과, LMWH 및 bisphosphonate의 병용이 추가되었으나, bisphosphonate의 병용은 로지스틱 회귀분석 결과에서도 포함되었던 변수였다. 결국, 위험예측점수에 LMWH 병용이 추가되었을 뿐 그 외 예측 변수는 동일 항목이 선택되었으며, 점수 분포 역시 유사하였다.

Table 26. Comparison of risk scores calculated using multivariate logistic and LASSO regression analysis

Predictive factor	Case/Control	OR	Stepwise logistic regression	gistic on	LASSO regression) On
	(8,176/81,760)	(95% CI)	Coefficient Score	Score	Coefficient Score	Score
Age						
<u>\$</u>	1,543/7,858	3.01 (2.79 - 3.25)	1.14	12	0.999	10
75 - 84	4,266/36,286	1.81 (1.71 - 1.91)	0.58	9	0.42	5
Male	3,069/22,453	1.57 (1.49 - 1.66)	0.41	4	0.29	6
High dose of NSAIDs	1,032/2,307	6.01 (5.70 - 6.35)	1.83	18	1.48	15
NSAID type: nsNSAID	658/6,852	1.35 (1.27 - 1.43)	0.32	8	0.17	2

Table 26. Continued

Predictive factor	Case/Control	OR	Stepwise logistic regression	on on	LASSO regression	
	(8,176/81,760)	(95% CI)	Coefficient Score	Score	Coefficient	Score
Concomitant antithrombotic agents						
Anticoagulants+dual antiplatelets	46/151	4.27 (3.09 - 5.91)	1.22	12	1.20	12
Dual antiplatelets	765/2,474	3.31 (2.98 - 3.67)	1.34	12	0.98	10
Anticoagulants only	491/1,720	3.15 (2.79 - 3.54)	1.22	12	0.85	10
Single antiplatelet	2,684/20,049	1.68 (1.58 - 1.78)	0.53	9	0.53	Ŋ
Concomitant glucocorticoid	1,169/6,828	1.67 (1.54 - 1.80)	0.59	9	0.45	4

Table 26. Continued

Predictive factor	Case/Control	OR	Stepwise logistic regression	stic	LASSO	Ut I
	(8,176/81,760)	(95% CI)	Coefficient Score	core	Coefficient Score	Score
Concomitant GPA						
Idd	491/4,861	0.65 (0.60 - 0.71)	-0.46	ĽÇ	-0.40	-4
H2RA	576/7,497	0.75 (0.70 - 0.81)	-0.31	c-3	-0.14	-1
Concomitant SSRI	939/5,967	1.38 (1.27 - 1.50)	0.34	ಣ	0.20	87
History of GI bleeding/perforation	381/741	4.59 (3.93 - 5.37)	1.60	16	0.11	П
Severe renal disease	217/683	1.81 (1.56 - 2.10)	0.65	9	0.59	rΟ

Table 26. Continued

	į		Stepwise logistic	gistic	LASSO	
Predictive factor	Case/Control	OR	regression	on —	regression	on —
	(8,176/81,760)	(95% CI)	Coefficient Score	Score	Coefficient Score	Score
Liver cirrhosis	703/181	2.43 (1.86 - 3.18)	0.74	∞	0.47	rΩ
Cancer	4,204/33,220	1.58 (1.16 - 2.15)	0.20	2	0.14	\vdash
Concomitant LMWH	75/385	2.49 (2.21 - 2.82)	ı	T	0.48	7
Concomitant bisphosphonate	602/4,969	1.23 (1.13 - 1.34)	1	1	0.11	1

The odds ratios were adjusted by other predictive factors.

Anticoagulants included warfarin and direct oral anticoagulants, and antiplatelets included low dose aspirins and $P2Y_{12}$ inhibitors. Abbreviations: CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; GPA, Gastoprotective agent; LMWH, low molecular weight heparin; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective NSAID; OR, odds ratio, SSRI: selective serotonin inhibitor.

3. 예측모델의 성능

훈련 데이터 세트 및 내부 검증 데이터 세트에서 AUROC는 각각 0.80 (95% CI, 0.79 - 0.80) 및 0.79 (95% CI, 0.78 - 0.80)이었다(Table 27). 외부 검증 코호트의 AUROC는 0.79 (95% CI, 0.75 - 0.80)로 모든 AUROC가 허용 가능한 성능(acceptable discrimination)을 보였다(Table 27).⁷⁹⁾

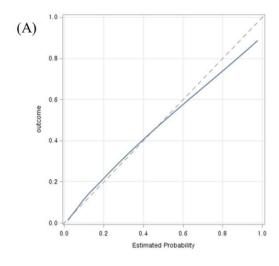
훈련 데이터 세트, 내부 검증 데이터 세트, 외부 검증 데이터 세트의 보정 곡선의 보정 기울기 β는 순서대로 1.11, 1.11, 1.10으로 모두 정확한 예측을 보였다(Figure 12).

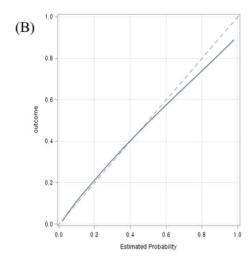
예측점수를 십분위로 나누어 확인한 보정 곡선에서는 훈련 데이터 세트, 내부 검증 세트, 외부 검증 세트 모두 예측점수가 증가함에 따라 위장관 합병증의 위험이 증가하는 양상을 보였다(Figure 13).

Table 27. Performance of prediction score by derivation and validation cohorts

Dataset	AUROC (95% CI)
Internal training dataset	0.795 (0.799 - 0.812)
Internal hold-out validation dataset	0.791 (0.781 - 0.810)
External validation dataset	0.793 (0.771 - 0.814)

Abbreviations: AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval.





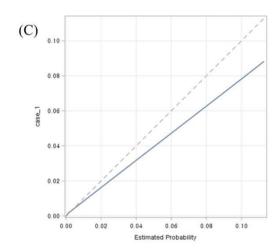
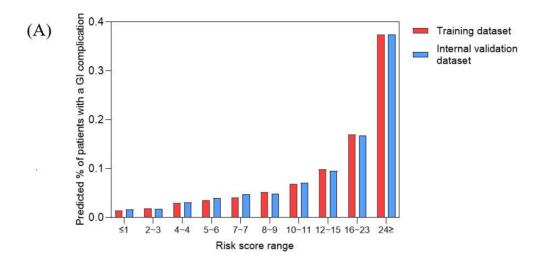


Figure 12. Calibration curves of serious GI complication in final prediction scores

- (A) The development dataset [calibration slope =1.11 (95% CI,
- 1.11 1.11)]
- (B) The internal validation dataset [calibration slope =1.11 (95% CI, 1.10 1.11)]
- (C) The external validation dataset [calibration slope =1.10 (95% CI, 1.10 1.11)]

Abbreviations: CI, confidence interval; GI, gastrointestinal.



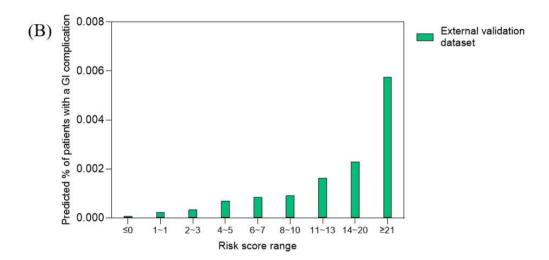


Figure 13. Calibration plots by deciles of NSAID users

The risk of GI complications increases as the prediction scores increase.

Abbreviations: GI, gastrointestinal. NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

4. 고위험 환자의 예측

심각한 위장관 합병증 예측에서, 저위험군 대 고위험군 환자를 분류하기 위한 컷오프 점수는 14점이었다. 이 컷오프 점수(14점)에서 내부 검증 데이터 세트의 민감도는 0.65, 특이도는 0.79였다(Table 28).

외부 검증 코호트에 컷오프 점수 14점을 적용하여 고위험군과 저위험 군으로 예측된 환자를 분류한 결과, 적절한 민감도와 특이성을 보였다 (민감도, 0.70; 특이도, 0.73; Table 28). 심각한 위장관 합병증이 발생한 환자는 고위험군과 저위험군에서 각각 231명(20.0%), 141명(4.8%)이었으 며 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.01, Table 28).

개발한 예측점수모델을 적용하여, 외부 검증 코호트에서 고위험 환자로 예측된 사례를 확인해보았다. 다빈도 상위 10개 사례를 Table 29에 제시하였다.

Table 28. Accuracy of the risk prediction model using the cut-off values

	Cut off sc	Cut off score of 14	No. of event (%)	7ent (%)
	Sensitivity	specificity	Not high risk (score < 14)	High risk (score ≥ 14)
Internal training dataset	0.663	0.792	1,930/47,263 (4.1)	3,793/15,692 (24.2)
Internal validation dataset	0.648	0.792	863/20,297 (4.3)	1,590/6,684 (23.8)
External validation dataset	0.702	0.733	141/2,934 (4.8)	231/1,157 (20.0)

Table 29. Ten cases with high frequency predicted as high-risk patients from external validation dataset

Case	Risk score	No. of patients	No. of events (%)	Risk by ACG guideline
Aged 65-74 y, high dose nsNSAID use, female	18	11,793	41 (0.3)	Moderate
Aged 65-74 y, high dose COX-2 inhibitor use, female, concomitant glucocorticoid	20	11,936	28 (0.3)	High
Aged +75 y, high dose $COX-2$ inhibitor use, female, concomitant glucocorticoid	24	7,449	39 (0.5)	High
Aged +75 y, high dose nsNSAID use, female	22	6,051	33 (0.5)	Moderate
Aged +75 y, nsNSAID use, male, concomitant single antiplatelet	14	5,624	27 (0.5)	Moderate
Aged +75 y, high dose nsNSAID use, male, concomitant glucocorticoid	25	3,307	15 (0.5)	High

Table 29. Continued

Case	Risk	No. of patients	No. of events (%)	Risk by ACG guideline
Aged +75 y, high dose nsNSAID use, female, concomitant glucocorticoid	56	3,125	18 (0.6)	High
Aged +75 y, nsNSAID use, female, concomitant single antiplatelet and glucocorticoid	15	1,743	8 (0.5)	Moderate
Aged +75 y, nsNSAID use, female, concomitant single antiplatelet, glucocorticoid, and H2RA	14	2,225	9 (0.4)	Moderate
Aged +75 y, nsNSAID use, male, concomitant single antiplatelet, glucocorticoid	18	1,182	9 (0.8)	9 (0.8) Moderate

Abbreviations: H2RA, H2-receptor antagonist; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, nonselective It was not known whether the patient was over 80 years old in external validation data. NSAID; PPI, proton pump inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

제 4 장 고찰 및 결론

제1절 연구의 의의

본 연구의 제1부에서는 위장관 합병증 고위험 노인환자에서 GPA의사용으로 인한 위장관 합병증 감소 효과를 평가하는 연구를 수행하였다. 연구결과, 노인환자에서 NSAID와 항응고제의 병용 사용 시 1) PPI의 추가 또는 COX-2 억제제 사용이 심각한 위장관 합병증 위험 감소와 유의한 관련이 있으며, 2) PPI 요법과 COX-2 억제제요법의 위장관 합병증예방효과는 차이가 없었고, 3) H2RA는 위장관 합병증예방에 효과적이지 않음을 확인하였다. 이는 NSAID와 항응고제를 모두 처방받은 환자,즉 NSAID를 사용하는 고위험 환자를 위한 심각한 위장관 합병증의 예방전략의 효과를 전국 실제 임상 데이터를 통해 평가한 최초의 코호트연구라고 할 수 있다.

본 연구는 위장관 합병증의 고위험을 가진 특정 코호트에서의 예방 전략 효과를 연구함으로서 국내 NSAID 관련 위장관 합병증에 대한 고위험 환자를 위한 임상 근거로 활용될 수 있다. 비선택적 NSAID 사용시 PPI를 병용하는 것과 COX-2 억제제로 대체하는 것은 심각한 위장관합병증 위험을 각각 0.36배, 0.26배 감소시키며, PPI 요법과 COX-2 억제제의 심각한 위장관합병증 예방효과가 유사하다는 발견은, NSAID와항응고제를 함께 사용하는 고위험 인구에서 PPI 사용이나 COX-2 억제제 사용의 임상적 이점을 뒷받침하는 증거를 제공한다. NSAID를 사용하는 고위험 환자의 위장관 합병증 예방전략에 대한 한국, 미국, 일본의

지침을 살펴보면, 일본은 위험인자의 종류에 따라 예방전략을 달리 제시하였으며, 미국은 고위험군을 세분화하여 예방전략을 제시하고 있다. 반면 국내 지침에서는 고위험군을 세분화하거나 위험인자를 구분하여 예방전략을 제시하지는 않으며, 이는 위험인자에 따라 예방전략을 달리 제시할 만큼 국내 환자에서의 근거가 충분하지 않음을 가이드라인에서도 서술하고 있다. 본 연구는 국내 환자를 대상으로 수행된, NSAID를 사용하는 고위험군의 예방전략에 대한 근거로 활용될 수 있을 것이다.

NSAID 및 항응고제 병용 환자에서 비선택적 NSAID와 GPA 병용과 선택적 COX-2 억제제 단독 사용을 비교하는 무작위 대조시험은 이전에 수행된 적이 없었다. Lee et al. (2020)은 801 코호트 내 환자-대조군 (nested case-control) 연구를 통해 DOAC을 사용하는 심방세동 환자에서 PPI의 사용과 미사용을 비교하였는데, 이때 PPI 요법이 NSAID와 DOAC의 병용으로 인한 위장관 출혈 위험을 감소시켰다고 보고하였다. 비선택적 NSAID와 PPI의 병용 vs. COX-2 억제제로의 대체 중 위장관예방에 어떤 것이 효율적인지는 의견이 분분하다. 비선택적 NSAID와 선택적 COX-2 억제제의 사용을 비교한 Laine et al. (2007) 연구에서도 811 본 연구 결과와 마찬가지로 COX-2 억제제의 사용과 PPI를 병용한 비선택적 NSAID의 사용 간에 심각한 위장관 사건 발생률에 차이가 없음을 보고하였으나, 고령, 항응고제의 병용 등 고위험 환자에서 수행한 연구는 아니다.

국내 허가 적응증에 따라 PPI 추가 또는 COX-2 억제제 사용에 대해서만 평가하였으나, 이는 고위험 노인환자의 심각한 위장관 합병증 위험을 완전히 제거하지 못했다. 이는 PPI 또는 COX-2 억제제만으로는 위장관 합병증의 예방이 충분하지 않을 수 있으므로 COX-2 억제제에 PPI를 추가하는 것과 같은 보다 집중적인 위장관 합병증 예방전략을 고려할

수 있음을 의미한다. 항응고제와 NSAID를 병용하는 노인에서 위장관합병증 예방방법으로서 COX-2 억제제와 PPI의 함께 사용할 것을 추천하는 임상적 증거는 아직 없다. 미국 ACG 지침²⁰⁾ 및 최신 일본 지침에서도²³⁾ 출혈 또는 천공 궤양의 과거력을 가진 환자에게나 두 가지 약물을 모두 투여할 것을 권고하고 있다. 본 연구 결과는 이전 위장관 합병증 경험이 없는 환자에서도 COX-2 억제제와 PPI를 모두 사용하는 위장관 예방전략에 대한 임상 시나리오를 조사하기 위한 추가 연구가 필요함을 시사한다.

한편, 본 연구에서 NSAID와 항응고제의 병용 치료 시 H2RA는 더이상 위장관 보호 효과가 없음을 확인하였다. 선행 연구에서 NSAID를 장기 사용하는 고위험 노인환자에서 NSAID 치료 중 위장관 합병증 예방 요법을 적절하게 받은 비율이 상당히 낮았으며 오히려 H2RA가 가장 많이 사용되고 있음이 보고되었다. 32) 각 지침에서 고위험 NSAID 사용자의 위장관 합병증 예방을 위해 H2RA 사용을 권장하고 있지 않음에도 불구하고, 200230250 국내 뿐 아니라 외국에서도 여전히 관행적으로 H2RA가 처방된다고 한다. 820 Dinçer et al. (2019) 연구에 310 따르면 NSAID와 항응고제의 동시 처방은 다양한 진료과에서 일어나고 있는데 특히 심장내과에서 주로 처방되었다고 한다. 이 연구에서는 심장내과 전문의가 진료하는환자의 77%가 중등도 그위험에 해당하는 위장관 합병증 위험을 가지고 있음에도 PPI를 사용하고 있지 않은 것으로 보고하였다. 310 임상 환경에서 위장관 합병증 위험에 대해 주의 깊게 인식하고 GPA를 적절하게 사용하는 것은 노인환자의 위장관 합병증 예방 및 관리에 중요하다고 할수 있다. 230

이 연구를 통해 고위험 노인환자에서 GPA가 위장관 합병증을 충분히 예방할 수 없으며, 노인을 위한 위장관 합병증 위험예측 모델에는 위장 관 합병증의 예방적 요소를 고려하도록 설계되어야 함을 확인하였다. NSAID를 사용하는 노년층과 젊은 층에서 위장관 합병증의 위험에 기여하는 요인이 다르기 때문에 고령층에 특화된 위험예측 모델을 고려해야한다.

제2부 연구에서는 NSAID를 사용하는 노인환자에서 심각한 위장관합병증 발생 가능성을 예측하기 위한 임상 위험예측점수를 개발하였다. 외부 검증을 통해 예측모델의 우수한 성능을 입증함으로써 관절염 환자에만 국한되지 않고 일반적인 NSAID 사용 노인 인구에 적용 가능함을확인하였다. 본 연구는 노인 인구에서 NSAID 관련 위장관 합병증을 예측한 첫 번째 연구이며, 특히 GPA 사용을 함께 고려한 위장관 합병증 위험 예측연구 역시 첫 번째라 할 수 있다.

개발된 위험예측 모델에서 심각한 위장관 합병증 위험에 가장 크게 영향을 미치는 주요 예측인자는 NSAID의 고용량/다중 사용과 출혈 또는 천공을 동반한 이전 위장관 합병증 경험이었다. 이전 위장관 출혈 또는 천공의 경험은 이미 알려진 바와 같이 NSAID 유발 궤양 발생의 강력한 위험인자이자 위장관 합병증 예방 알고리즘의 중요한 기준이다. 20023)이때 눈여겨 볼 것은 고용량/다중 NSAID 사용이다. 본 연구는 노인 인구에서 NSAID의 1일 권장 용량을 초과하거나(예: ibuprofen 1200mg, naproxen 500mg, celecoxib 400mg) 다중으로 사용하는 것이 합병증을 동반한 소화성궤양의 과거력만큼 위장관 합병증 위험을 증가시키는 요소임을 발견하였으며, 이전 연구를 용의 통해 NSAID 관련 위장관 합병증 위험이 용량 의존적임을 확인할 수 있었다. 노인은 다양한 방식으로 여러 NSAID를 투여받을 수 있다. 여러 NSAID가 동시에 처방될 수 있으며,이로 인해 환자가 고용량 NSAID를 복용하게 될 수 있다. 여러 처방자가 서로 다른 NSAID를 처방할 수도 있다. 환자가 여러 약국을 이용하

였거나 약사가 여러가지 NSAID의 처방을 감지하지 못할 수도 있다. 따라서 노인을 위한 체계적인 복약관리 시스템이 필요하다.

본 연구를 통하여 현재 가이드라인에서²⁰⁾ 언급하지 않았던 남성, SSRI의 병용, bisphosphonate의 병용, , 중증 신질환 및 중증 간질환 등이 위장관 합병증에 대한 예측인자로 포함되었다. 이러한 결과는 성인환자에서의 NSAID 관련 상부 위장관 출혈에 관한 이전 위험예측 연구와 유사하다.³³⁾³⁶⁾ 이 중 Groot et al. (2014)의 모델과³³⁾ 본 연구의 모델에서 공통적으로 도출된 예측인자는 연령, 남성, 아스피린, 항응고제이며, 반면, 위장관 출혈·천공 경험, corticosteroid 및 SSRI의 병용은 Groot et al. (2014)의 모델에는 포함되지 않았다. Petersen et al. (2020)의³⁶⁾ 예측모델 연구에서는 본 연구에서 도출한 예측인자와 유사하게, 나이, 남성, 위장관 출혈·천공의 경험, corticosteroid, SSRI 및 항혈전제의 병용 사용이 확인되었다.

성인 환자 대상의 기존의 NSAID 관련 위장관 합병증 위험예측 연구와 비교해 보았을 때, 본 연구에서는 특이적으로 확인된 예측인자는 bisphosphonate의 병용, 중증 신질환 및 중증 간질환이다. 결과변수인 심각한 위장관 합병증에 식도 관련 증상이 포함되지 않았음에도 불구하고 bisphosphonate가 위험예측인자로 포함되었다. Knopp-Sihota et al. (2013)의⁸⁴⁾ 연구에서 경구 bisphosphonate가 심각한 상부 위장관 합병증위험을 증가시키며, 특히 심각한 위장관 합병증의 발생은 주로 노인환자에서 나타나는 경향이 있음을 발견하였다. 이때 심각한 상부 위장관 합병증은 위, 십이지장의 출혈 또는 천공을 동반한 입원으로 정의되었다. Peng et al. (2014)는⁸⁵⁾ 경구 bisphosphonate 사용자에서 상부 위장관뿐만 아니라 하부 위장관의 출혈 위험 또한 증가함을 발견하였다. Bisphosphonate의 위장관 부작용은 bisphosphonate가 국소적으로 위장

관 점막을 손상시키기 때문으로 알려져 있다. 84) 아직까지 경구 bisphosphonate 사용으로 인하여 심각한 위장관 합병증 위험이 증가한다는 임상시험 결과는 보고된 적이 없다. 86) 이는 경구 bisphosphonate 요법의 심각한 위장관 부작용 관련 무작위 대조시험에 대한 최근의 메타분석 연구에서 밝혀진 바 있다. 86) 노인환자를 위한 심각한 위장관 합병증위험예측 모델에 bisphosphonate가 포함된 것은 노인 인구에서 노화로인해 위장 점막 보호 기능이 약화되었고, 87) 만성 동반질환의 유병률이높아 여러 약물의 병용이 많아져, 위장 점막 손상에 더 큰 영향을 주는 것이 아닌가 예상된다. 84) 중증 신질환 및 중증 간질환이 예측인자로서 포함된 것도 같은 맥락이라고 볼 수 있을 것이다. 만성 동반질환이 심각한 위장관 합병증 위험과 관련되어 있음은 이전 연구를 통해서도 확인할수 있는데, Yang et al. (2017)의 연구에 88) 따르면 NSAID 사용에서 고령과 만성 질환의 존재가 위장관 천공의 위험인자로 확인되었다.

한편, 본 연구는 NSAID 관련 위장관 합병증 예측연구에 GPA 사용을 함께 고려하였다는 데 의미가 있다. 연구 결과, NSAID와 함께 PPI 또는 H2RA 치료를 병행하면 심각한 위장관 합병증의 위험이 감소한 반면, rebamipide 및 애엽 추출물(eupatilin)은 위장관 합병증 위험을 줄이지 못했다. Kim et al. (2019)는 68 GPA의 NSAID 관련 위장관 출혈의 예방 효과를 조사하였는데 그 결과, NSAID 관련 위장관 출혈 위험을 줄이는데 위장 점막 보호제(rebamipide, misoprostol)가 위산분비억제제(PPI, H2RA)만큼 효과적이었다고 한다. 그러나 이 연구의 대상 환자는 20세이상 성인 전체를 포함하였기 때문에 본 연구의 대상자에 비해 상대적으로 위장관 합병증 위험이 낮은 인구였다. 즉, 성인 환자에서는 rebamipide 등이 심각한 위장관 합병증을 예방하는데 도움이 될 수 있겠으나, 노인환자에서는 그렇지 못하다는 걸 확인할 수 있었다. 현재 지침

에서는 일반적으로 NSAID 관련 위장관 합병증을 예방하기 위해 PPI를 권장하지만, ⁷⁹⁾ 실제 임상에서는 PPI의 장기적 안전성을 우려해 대체 GPA가 자주 처방되고 있다. ⁶⁸⁾ NSAID를 사용하는 65세 이상 노인환자에서 GPA 처방 패턴을 조사한 문헌에 의하면 전체 GPA의 처방 중 PPI, H2RA, rebamipide, 애엽 추출물(eupatilin)의 사용 비율은 각각11.4%, 24.8%, 8.0%, 6.8%이었다. ³²⁾ 이때 노인의 NSAID 치료 시 위장관합병증 예방을 위해 rebamipide, 애엽 추출물(eupatilin)을 처방하는 것은 주의할 필요가 있으며, 1부 연구에서 밝힌 바와 같이, 위장관 합병증 위험을 증가시키는 약물의 병용 시에는 H2RA의 처방 역시도 신중히 재고해야 할 것이다.

본 연구를 통해 도출한 위험예측 모델은, 기존 지침에 따라 위장관합병증 예방요법을 사용하더라도 여전히 위험이 높은 환자를 식별할 수있다. 현재 NSAID 관련 위장관 합병증에 대한 국내 지침에서는 위장관합병증의 위험인자를 가진 경우 고위험 환자로 분류하였을 뿐이며, 일본지침에서는 위험인자의 종류에 따라 예방전략을 달리 제시하기는 하나,고위험 그룹을 위험도에 따라 분류하지는 않았다. 미국의 지침에서는 위험인자 수를 기준으로 고위험 환자를 초고위험 환자로 세부 분류한 뒤위험도에 따라 GPA를 권고하고 있다. 200 그러나 이러한 기존 지침도, 위험이 매우 높은 환자에게는 충분하지 않을 수 있다. 본 연구의 모델에따르면 GPA를 사용해도 여전히 위험이 높은 환자가 있었다. 예를 들어,단일 항혈소판제 및 글루코코르티코이드 요법과 함께 비선택적 NSAID를 사용하는 75세 이상의 남성은 PPI를 사용하더라도 여전히 위험이 높은 것으로 예측되었다. 따라서 본 연구의 모델은 위장관합병증의 위험이 너무 높아서 PPI 사용으로도 충분하지 않을 수 있는 환자를 식별할수 있다. 이러한 환자의 경우 약물 요법에 대한 종합적인 검토, NSAID

대체제 사용, NSAID 용량 감소, 병용 항혈전제의 중단과 같은 수정 가능한 요인을 제거하거나 변경하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 또한, 이러한 환자는 위장관 합병증에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. 따라서 본 모델은 이전 모델로는 확인할 수 없는 매우 위험이 높은 환자를 식별하고 임상의가 위장관 합병증을 예방하는 전략을 개발하는 데 도움이 될 수 있다.

본 연구에서 개발한 위험예측 모델을 NSAID 관련 위장관 합병증에 대한 이전의 위험예측 연구와 비교하였다. 본 연구는 기존의 NSAID 위험예측 모델에 비해 더 높은 변별력을 보였다(외부 검증 AUROC, 0.79). 2014년 NSAID 사용자의 상부 위장관 출혈 위험예측 모델연구에서 검증에 대한 AUROC는 0.68이었다. 33) 2019년 PRECISION 임상 시험 데이터를 사용하여 NSAID 사용자의 주요 독성(심혈관 부작용, 주요 위장관 사건, 급성 신 손상, 사망을 포함함) 위험예측 모델의 외부 검증 AUROC는 0.73이었다. 34) 개발 코호트와 외부 검증 코호트 환자에서 심각한 위장관 합병증의 발생은 각각 1000 인년 당 4.85 (95% CI, 4.75 - 4.96), 3.30 (95% CI, 2.97 - 3.64)이었다. Groot et al. (2014), 33) Solomon et al. (2019) 34). Petersen et al. (2020)의 36) 모델에서 위장관 합병증의 발생률은 각각 1000 인년 당 5.4, 7.3, 10.7이었다. PPI를 사용하지 않은 NSAID 사용자의 발생률을 제시한 Petersen et al. (2020) 연구의 36) 발생률을 제외하면 이전 연구와 유사한 위장관 합병증의 발생률을 보여주었다.

예측모델의 개발을 위하여 현대적 학습 통계 방법(learning statistical method)인 LASSO 회귀분석을 적용하였다. 이는 다변랑 회귀분석을 이용해 예측모델을 도출할 때 발생할 수 있는 과적합(overfitting)에 대한 우려를 배제하기 위해 수행되었다. (69) LASSO 회귀분석을 이용한 위험예측 모델을 전통적인 로지스틱 회귀분석을 이용하여 도출한 예측모델과

비교하였을 때, 두 모델의 예측변수는 유사하였으며, 회귀계수의 크기 역시 유사한 경향을 보였다. 즉, 두 분석 방법을 통해 도출된 예측모델의 차이가 작음을 확인할 수 있다. 분석에 포함되는 후보 예측변수의 개수가 너무 많지 않은 범위라면, 교차검증을 이용한 로지스틱 회귀분석을 통해서도 예측모델의 과적합 우려를 줄일 수 있을 것이다.

한편, LASSO 회귀분석의 변수 선택 결과, 교차검증을 이용한 로지스 틱 회귀분석 결과보다 선택된 변수가 더 많았는데 회귀계수×10의 값이 0에 가까웠던 변수를 제외하면 LMWH의 병용이 추가되었다고 볼 수 있다. 환자군과 대조군에서 LMWH 병용한 빈도가 낮았으므로[순서대로 75명(0.9%), 385명(0.5%)] 무작위로 분할한 훈련 데이터 세트가 어떻게 구성되었는가에 따라, LMWH 변수의 선택 여부가 달라질 수도 있었을 것이다. 3번 반복한 5-fold 교차검증을 이용한 로지스틱 회귀분석 결과에서는 15개 모델에서 모두 포함되었던 변수만 선택되었는데, 이때 LMWH의 변수가 불안정하여 15개 모든 모델에는 포함되지 않았을 것으로 예상한다. LASSO 회귀분석은 변수의 유의성과 관계없이 회귀계수에 의해 변수가 선택되므로 단변량 분석을 수행하지 않지만, 각 변수의 분포를 확인하는 의미에서 단변량 분석과 같은 사전 분석의 수행이 필요할 것이다.

노인 인구에서 위장관 출혈 및 천공은 중요하게 다뤄야 하지만 동시에 해당 합병증의 발생이 흔히 일어나는 것은 아니기 때문에, 충분한 환자수를 확보하기 위해 대한민국 65세 이상 전체 인구의 39.9%를 차지하는 2,570,122명을 포함한 국가 데이터를 사용하였다. 89) 코호트 연구에서시간에 따라 변하는 약물 노출을 반영하기 위하여 주요 관심 약물인 NSAID, GPA에 대한 노출은 시간 종속 변수(time-dependent variable)로 처리하였다. 이를 통해 약물 노출에 대한 위장관 합병증에 약물 노출

이 미치는 영향을 좀더 정확하게 평가할 수 있었다.90)

제 2 절 연구의 한계

1. 심각한 위장관 합병증 발생의 확인

본 연구는 결과변수인 심각한 위장관 합병증의 식별 시, 관련 주 진단을 갖는 입원 또는 응급실 방문만 포함되었기 때문에 위장관 합병증의발생 건을 과소평가했을 수 있다. (91) 본 연구에서 심각한 위장관 합병증을 포함한, 증상 및 질환 관련 변수의 기준이 청구자료에 기록된ICD-10 진단 코드였기 때문에, (92) 청구자료의 특성상 진단 코드만 가지고는 결과변수를 식별하는 것이 부정확할 수 있었다. 후향적 데이터이므로위장관 합병증이 발생하였지만 의료기관을 방문하지 않았을 수도 있다. 또한 위장관 합병증 진단 코드가 존재하는 경우에도, 실제 위장관 합병증이 발생한 것이 아니라 GPA의 처방을 위한 진단 코드일 수도 있었다. 따라서 과소평가의 한계가 있음에도 불구하고 결과변수 식별의 부정확성을 배제하기 위해 해당 진단 코드의 존재 뿐만 아니라 입원 또는 응급실방문이 필요한 심각한 위장관 합병증 진단으로 그 정의를 엄격하게 하였다.

본 연구는 NSAID 유발성 심각한 위장관 합병증 발생에 대하여 확인하였으나 *H. pylori* 감염의 영향을 조정할 수 없었다. 출혈, 천공 등 심각한 위장관 합병증을 유발의 원인으로는 1) *H. pylori* 감염,²⁰⁾ 2) NSAID, 3) 중환자의 스트레스 관련 점막질환(stress-related mucosal damage, SRMD)을⁹³⁾⁹⁴⁾ 들 수 있다. 특히 *H. pylori* 감염은 위장관 합병증을 유발하는 강력한 원인임에도 불구하고 건강보험 청구자료의 특성상 *H. pylori*의 감염을 식별하는 데 한계가 있었다. 1996-1997년 소화성궤

양 환자 중 H. pvlori의 유병률은 82.8%, 2003-2008년 소화성궤양 환자 중 H. pvlori의 유병률은 72.6%, 2007년 소화성궤양 환자 중 H. pvlori 유병률은 48.0%로 급격한 감소세를 보인다.¹⁰⁾ 반면, 1996-1997년 소화성 궤양 환자 중 NSAID를 포함한 ulcerogenic medication을 사용한 비율은 26.1%. 2003-2008년 소화성궤양 환자 중 NSAID/aspirin을 사용한 비율 은 46.1%로 큰 증가세를 보였다.¹⁰⁾ 또한 노인환자에서는 NSAID 유발성 위장관 출혈 합병증이 높이 발생한다는 이전 문헌을¹⁰⁾⁴¹⁾ 통해 유추하였 을 때 NSAID를 장기사용하는 노인환자에서 H. pylori 감염의 영향이 적을 수 있음을 예상할 수 있으나, 이는 추후 연구를 통해 명확히 해야 할 것이다. 한편, 본 연구의 대상자에는 외래와 입원 환자 모두를 포함하 였다. 여기에는 중환자실 입원이 포함되므로 SRMD로 인한 심각한 위장 관 합병증 발생을 우려할 수 있다.⁹⁵⁾ 그러나 본 연구에서 결과변수의 확 인 시 입원 에피소드를 구축하였고 심각한 위장관 합병증에 해당하는 진 단이 입원 에피소드의 시작일에 생성된 사건만을 식별하였다. 만약 일반 병동이나 응급실을 거치지 않고 바로 중환자실로 입원하였다면, SRMD 로 인한 심각한 위장관 합병증 발생 건이 포함되었을 수 있으나 일반적 으로는 입원 에피소드의 시작이 중환자실 입실인 경우는 드물다고 볼 수 있겠다. 다만, NSAID 유발성 심각한 위장관 합병증을 명확히 확인하기 위해서, 연구 대상자에서 중환자를 제외하는 것이 더욱 합리적인 연구설 계였을 것이라 예상된다.

2. 건강보험 청구자료에서 변수 식별의 한계

본 연구에서 확인하지 못한 예측변수가 존재할 수 있다. 유전적 감수 성과 같은 개인적 요인, 흡연이나 음주 상태는 위장관 합병증 위험을 악화시키는 요인으로 알려져 있음에도 불구하고 청구자료에서 확인할 수 없었다.²⁹⁾

비선택적 NSAID, H2RA 중 일부는 일반의약품이 존재하기 때문에, 처방없이 사용한 약물 사용은 건강보험 청구자료에서 식별할 수 없었다. 한국의 국민건강보험 시스템에서는 65세 이상 노인의 의료기관 진료비와 처방약에 대한 본인부담금이 낮기 때문에, 본 연구의 대상 환자가 NSAID를 처방전 없이 장기간 복용하였을 가능성은 적다. 그러나 약국에서 처방전 없이 구매한 NSAID와 처방전에 기록된 NSAID를 연이어 사용하는 경우, 연구에서 평가한 NSAID 사용 기간보다 실제 NSAID에 노출된 기간이 훨씬 길 수 있다. NSAID 유발성 위장관 합병증 위험은 NSAID 노출 기간에 의존적으로 증가함이 보고되었다. 960 Richy F, et al (2004) 연구에 따르면 indometacin은 치료 1주일 이내에 위장관 부작용 위험이 최대가 되며, 그 외 비선택적 NSAID는 위장관 부작용 위험을 유발하기 위해 1개월 이상의 사용이 필요하다. 960 처방전 없이 사용한 NSAID로 인해 실제 노출보다 과소평가하였을 가능성이 있다.

예측모델 개발 연구에서, 연구 설계 당시의 미숙함으로 인해 청구자료로부터 변수를 생성할 때 충분히 고려하지 못한 점이 있다. bisphosphonate 사용의 확인은 위장관계 부작용과 관련이 있는 경구제만포함하는 것이 적절할 것이나, 모든 제형의 bisphosphonate를 포함하였다. Bisphosphonate의 심각한 위장관 합병증 위험예측의 명확성을 위해

서는 추가 연구가 필요할 것이다.

3. 예측모델의 개발, 검증 연구의 대상자의 불일치

위험예측 모델연구에서 개발 연구와 검증 연구의 연구 대상자가 전혀 별개의 환자라고 보는 데 한계가 있다. 모델의 개발 데이터 세트 (2016.1-2018.12)와 검증 데이터 세트(2019.1-2019.12)는 두 자료의 기간이 검침(overlap)은 없으나, 둘 다 대한민국 건강보험 청구자료를 사용하였다. 따라서 검증 연구에 포함된 환자의 일부는 개발 연구의 대상자였을 것으로 예상하지만, 환자 정보가 비식별 처리되어 있어 동일 환자 여부를 확인할 수는 없었다. 외부 검증의 방법에 대해 제시한 Moons et al. (2012)에 따르면, 977 개발 및 검증의 대상자가 유사하게 유지되더라도 관찰하는 기간을 다르게 설정하여 검증하는 방법을 시간적 검증 (temporal validation)으로서 소개하고 있다. Steyerberg, et al (2016)에서도 988 한 환자에서 calendar time을 분할하여 검증을 수행하는 방법이 외부 타당성(external validity)을 증명할 수 있음을 밝히고 있다.

또한, 개발 연구와 검증 연구의 연구 대상자 특성에 차이가 존재한다. 개발 연구의 대상자는 NSAID를 연속 30일 이상 장기사용한 65세 이상 노인 관절염 환자인 데 반하여, 검증 연구는 NSAID를 연속 30일 이상 장기사용한 65세 이상 노인환자 전체를 포함하였다. 외부 검증의 목적은 모델이 예측해야 할 환경에서의 성능을 정확하게 평가하기 위함이므로, 본 위험예측 모델을 궁극적으로 적용하고자 하는 NSAID를 사용하는 노인환자를 대상으로 외부 검증을 수행하고자 하였다. TRIPOD 지침에 따

르면, 외부 검증의 목적에 따라 '유사하지만 다른 환경'의 대상자를 선정할 수 있다고 한다. ⁶⁴⁾ Moons *et al.* (2012)에서는 ⁹⁷⁾ 이를 domain 검증이라 소개하고 있다. Moons *et al.* (2012)에 따르면 ⁹⁷⁾ 예측모델을 검증할때는 개발 연구의 대상자와는 '유사하지만 다른' 대상자에서 잘 예측하고일반화할 수 있음을 확인하는 것이 중요하며, 이러한 다른 상황이 개발연구와 차이가 클수록 모델의 일반화 가능성을 더 강하게 검증할 수 있다고 한다.

4. 외부 검증의 한계

예측모델연구에서 검증 결과, 적당한 수준의 정확도(accuracy)를 보였다. 0.70의 민감도(sensitivity)는 심각한 위장관 합병증 위험을 실제로 가진 환자의 약 30%를 오분류할 수 있다. 따라서 예측모델을 임상에 적용할 때 이 점을 염두에 두어야 한다. 실제 임상에서 고위험 환자를 식별하는데 유용하려면 더 높은 민감도가 필요할 것이다. 만약 예측모델의 민감도를 올리기 위해 컷오프 값을 낮추었다면 실제 위장관 위험을 가진 환자들을 더 잘 식별할 수 있지만 모델의 정확도가 떨어지게 되므로 민감도와 특이도의 균형을 맞추는 것이 중요하다.

예측모델연구에 사용한 외부 검증 자료에 85세 이상의 정보가 없었기 때문에 실제 모델의 외부 검증 시 가능한 실제 성능보다 낮게 계산되었을 것이다. 특히 예측변수 중 85세 이상에 부여된 점수가 높기 때문에 외부 검증 자료에 연령 정보가 상세히 제공되었다면 예측력이 더 높게 평가되었을 것이다.

또한, 개발 연구와 검증 연구 모두 국내 자료를 사용하였으므로 인종 등 다른 특성을 가진 모집단에 일반화하기에 한계가 있다. ⁹²⁾ 서구 국가 등 다른 모집단에 대한 결과를 일반화하기 위해 추가 외부 검증을 수행할 필요가 있다.

제 3 절 결론

NSAID와 항응고제를 병용하는 고위험 노인환자에서 PPI를 추가하거나, COX-2 억제제로 변경하는 것은 위장관 출혈이나 천공과 같은 심각한 합병증 위험을 완전히 제거할 수는 없어도 감소함을 확인하였다. 국내 환자를 대상으로 수행한 본 연구를 통해 NSAID를 사용하는 고위험군의 예방전략에 대한 임상 근거로 활용될 수 있을 것이다. 또한, NSAID를 사용하는 노인환자에서 심각한 위장관 합병증의 위험을 예측할 수 있는 위험예측점수 모델을 개발하고 검증하였다. 이 위험예측점수는 노인환자의 NSAID 치료 시 위장관 출혈이나 천공과 같은 심각한 합병증 발생 가능성이 있는 고위험 환자를 선별하고 중재하는 데 유용한도구가 될 수 있을 것이다.

본 연구의 내용은 Drug Safety 2022;45(3):297-304 및 British Pharmacological Society 2023;20:1-8에 게제되었다.

참 고 문 헌

- 1. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. Arthritis Res Ther. 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S2.
- 2. Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G, Bernabei R. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? Drugs. 2004;64(23):2619-27.
- 3. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. Aging Dis. 2018 Feb 1;9(1):143-150.
- 4. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. 2023 Apr 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- 5. Balding L. The World Health Organisation analgesic ladder: its place in modern Irish medical practice. Ir Med J. 2013 Apr;106(4):122-4.
- 6. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. 1999 Jun 17;340(24):1888–99.
- 7. Lee MW, Katz PO. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Anticoagulation, and Upper Gastrointestinal Bleeding. Clin Geriatr Med. 2021 Feb;37(1):31-42.
- 8. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Jul;20 Suppl 2:48–58.
- 9. Kim JI, Kim SG, Kim N, Kim JG, Shin SJ, Kim SW, Kim HS, Sung JK, Yang CH, Shim KN, Park SJ, Park JY, Baik GH, Lee

- SW, Park JJ, Hong SJ, Lee GH, Seo GS, Lee SI, Jung HC; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009 Jul;21(7):787–93.
- 10. Shim YK, Kim N. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. Korean J Gastroenterol. 2016 Jun 25;67(6):300–12.
- 11. Caughey GE, Cleland LG, Penglis PS, Gamble JR, James MJ. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. J Immunol. 2001 Sep 1;167(5):2831-8.
- 12. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Apr 15;25(8):913-24.
- 13. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2017 Feb;42(1):27-38.
- 14. Musu M, Finco G, Antonucci R, Polati E, Sanna D, Evangelista M, Ribuffo D, Schweiger V, Fanos V. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Dec;15(12):1461-72.
- 15. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med. 1999 May 31;106(5B):13S-24S.
- 16. Maity P, Bindu S, Choubey V, Alam A, Mitra K, Goyal M, Dey

- S, Guha M, Pal C, Bandyopadhyay U. Lansoprazole protects and heals gastric mucosa from non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastropathy by inhibiting mitochondrial as well as Fas-mediated death pathways with concurrent induction of mucosal cell renewal. J Biol Chem. 2008 May 23:283(21):14391-401.
- 17. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2017 Aug 1;18(1):256.
- 18. Chou CI, Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Yang CY, Kuo SC, Chu D. Adverse Effects of Oral Nonselective and cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs on Hospitalization for Acute Kidney Injury: A Nested Case-Control Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e2645.
- 19. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. J Pharm Pharm Sci. 2013;16(5):821–47.
- 20. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol. 2009 Mar;104(3):728–38.
- 21. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. Am J Gastroenterol. 2021 May 1;116(5):899–917.
- 22. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, Murakami K,

- Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. J Gastroenterol. 2016 Mar;51(3):177-94.
- 23. Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T, Kanno T, Sugimoto M, Chiba T, Nomura S, Mieda M, Hiraishi H, Yoshino J, Takagi A, Watanabe S, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. J Gastroenterol. 2021 Apr;56(4):303–322.
- 24. Lee JH, Lee YC, Jeon SW, Kim JW, Lee SW; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research; Korean Association of Gastroenterology. [Guidelines of prevention and treatment for NSAID-related peptic ulcers]. Korean J Gastroenterol. 2009 Nov;54(5):309–17.
- 25. Joo MK, Park CH, Kim JS, Park JM, Ahn JY, Lee BE, Lee JH, Yang HJ, Cho YK, Bang CS, Kim BJ, Jung HK, Kim BW, Lee YC; Korean College of Helicobacter Upper Gastrointestinal Research. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. Gut Liver. 2020 Nov 15;14(6):707-726.
- 26. Integrated Drug Information System in Ministry of Food and Drug Safety. Pharmaceutical Products Information Search. Available from: https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug. Accessed June 20, 2023.
- 27. Health Insurance Review and Assessment Service. Detailed information on the criteria and methods for applying the Medical Aid (medication), July 2020. Health Insurance Review and Assessment Service, 2020. Korean. Available from: https://www.hira.or.kr/ebooksc/ebook_594/ebook_594_2020090210301 85100.pdf. Accessed June 20, 2023.

- 28. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Oldgren J, Reilly PA, Wallentin L, Ezekowitz MD. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018 Jul 17;72(3):255–267.
- 29. Sugisaki N, Iwakiri R, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Fujimoto S, Eguchi Y, Fujimoto K. A case-control study of the risk of upper gastrointestinal mucosal injuries in patients prescribed concurrent NSAIDs and antithrombotic drugs based on data from the Japanese national claims database of 13 million accumulated patients. J Gastroenterol. 2018 Dec;53(12):1253-1260.
- 30. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, de Ridder M, Romio S, Schuemie MJ, Herings R, Gini R, Mazzaglia G, Picelli G, Scotti L, Pedersen L, Kuipers EJ, van der Lei J, Sturkenboom MC. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. Gastroenterology. 2014 Oct;147(4):784–792.
- 31. Dinçer D, Ulukal Karancı E, Akın M, Adanır H. NSAID, antiaggregant, and/or anticoagulant-related upper gastrointestinal bleeding: Is there any change in prophylaxis rate after a 10-year period? Turk J Gastroenterol. 2019 Jun;30(6):505-510.
- 32. Kim WY, Lee S, Jun K, Ah YM, Lee JY. Underutilization of gastrointestinal prophylaxis in high-risk chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug users in Korea. Int J Clin Pharm. 2021 Jun;43(3):645-653.
- 33. de Groot NL, Hagenaars MP, Smeets HM, et al. Primary non-variceal upper gastrointestinal bleeding in NSAID and low-dose aspirin users: development and validation of risk scores for either medication in two large Dutch cohorts. J Gastroenterol. 2014;49(2):245-53.

- 34. Solomon DH, Shao M, Wolski K, Nissen S, Husni ME, Paynter N. Derivation and Validation of a Major Toxicity Risk Score Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Users Based on Data From a Randomized Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2019 Aug;71(8):1225–1231.
- 35. Solomon DH, Paynter NP, Guan H, Kremer JM. External Risk for Major Validation of а Score **Toxicity** Among Real-World Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Users: Application. ACR Open Rheumatol. 2020 May;2(5):269-275.
- 36. Petersen J, Møller Hansen J, de Muckadell OBS, Dall M, Hallas J. A model to predict the risk of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs-related upper gastrointestinal bleeding for the individual patient. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020 May;126(5):437-443.
- 37. Barbour KE, Helmick CG, Boring M, Brady TJ. Vital Signs: of Prevalence Doctor-Diagnosed **Arthritis** and Arthritis-Attributable Activity Limitation United States, 2013-2015. **MMWR** Morb Mortal 2017 Wkly Rep. Mar 10;66(9):246-253.
- 38. Korea Disease Control and Prevention Agency. 2021 National Statistics Korea National Health and Nutrition Disease Control Korea Examination Survey. and Prevention Agency. 2022. Available from: https://www.kdca.go.kr/contents.es?mid=a20601060000. Accessed June 20, 2023.
- 39. Kim SM, Kim YI. 2019 National Health Insurance Statistical Yearbook. Health Insurance Review & Assessment Service. 2020. Accessed June 1, 2023.
- 40. Gnjidic D, Blyth FM, Le Couteur DG, Cumming RG, McLachlan

- AJ, Handelsman DJ, Seibel M, Waite L, Naganathan V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in older people: prescribing patterns according to pain prevalence and adherence to clinical guidelines. Pain. 2014 Sep;155(9):1814–1820.
- 41. Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. Am J Med. 1998 Mar 30;104(3A):23S-29S; discussion 41S-42S.
- 42. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1453-8.
- 43. Lanas A, Garcia-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. BMC Med. 2011 Apr 14;9:38.
- 44. Milosavljevic T, Kostić-Milosavljević M, Jovanović I, Krstić M. Complications of peptic ulcer disease. Dig Dis. 2011;29(5):491-3.
- 45. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, Knaggs R, Martin D, Sampson L, Schofield P. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing. 2013;42(Suppl 1):i1–57.
- 46. By the 2019 American Geriatrics Society 2019 Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019 Apr;67(4):674–694.
- 47. Sabzwari SR, Qidwai W, Bhanji S. Polypharmacy in the elderly: a cautious trail to tread. J Pak Med Assoc. 2013;63(5):624-7.
- 48. Lenti MV, Pasina L, Cococcia S, Cortesi L, Miceli E, Caccia Dominioni C, Pisati M, Mengoli C, Perticone F, Nobili A, Di Sabatino A, Corazza GR. Mortality rate and risk factors for

- gastrointestinal bleeding in elderly patients. Eur J Intern Med. 2019;61:54-61.
- 49. Park ES, Choi HS, Lee KS, Kim SW, Lee JM. Venous thromboembolism in children and young adults in Korea: analysis of the Korean health insurance review and assessment service database. J Korean Med Sci. 2019;34(49):e316.
- 50. Shang X, Peng W, Hill E, Szoeke C, He M, Zhang L. Incidence of Medication–Treated Depression and Anxiety Associated with Long–Term Cancer, Cardiovascular Disease, Diabetes and Osteoarthritis in Community–dwelling Women and Men. EClinicalMedicine. 2019 Aug 30;15:23–32.
- 51. Nam YH, Brensinger CM, Bilker WB, Leonard CE, Kasner SE, Grosser T, Li X, Hennessy S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study. PLoS One. 2018;13(3):e0193800.
- 52. Mellemkjaer L, Blot WJ, Sørensen HT, Thomassen L, McLaughlin JK, Nielsen GL, Olsen JH. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. Br J Clin Pharmacol. 2002;53(2):173-81.
- 53. Health Insurance Review and Assessment Service. Manual for analysis of health insurance claim data. Health Insurance Review and Assessment Service. 2017. Available from: https://opendata.hira.or.kr/op/opb/selectRfrm.mo?sno=11200. Accessed June 20, 2023.
- 54. Boshuizen HC, Poos MJ, van den Akker M, van Boven K, Korevaar JC, de Waal MW, Biermans MC, Hoeymans N. Estimating incidence and prevalence rates of chronic diseases using disease modeling. Popul Health Metr. 2017;15(1):13.
- 55. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H,

- Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanas A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(4):231-241.
- 56. Pottegård A, Broe A, Hallas J, de Muckadell OB, Lassen AT, Lødrup AB. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. Therap Adv Gastroenterol. 2016;9(5):671-8.
- 57. Jang Y, Song I, Oh IS, Shin JY. Twelve-year trend in the use of zolpidem and physicians' non-compliance with recommended duration: a Korean national health insurance database study. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(1):109–117.
- 58. Teresa M, Melissa E. Your "Survival" Guide to Using Time
 Dependent Covariates. SAS Global Forum 2012. 2012:168.
 Available from:
 https://support.sas.com/resources/papers/proceedings12/168-2012.pdf
 Accessed June 20, 2023.
- 59. Leke K. Building a predictive model for 30-day readmission using PROC PHREG. Statistics, Modeling and **NESUG** Analysis. 2012. Available from: https://www.lexjansen.com/nesug/nesug12/sa/sa22.pdf. Accessed June 20, 2023.
- 60. Glasheen WP, Cordier T, Gumpina R, Haugh G, Davis J, Renda A. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 update and ICD-10 translation. Am Health Drug Benefits. 2019;12(4):188-197.
- 61. Kim KH. Comparative Study on Three Algorithms of the ICD-10 Charlson Comorbidity Index with Myocardial Infarction Patients. J Prev Med Public Health. 2010;43(1):42-49.

- 62. Cheng YL, Hu HY, Lin XH, Luo JC, Peng YL, Hou MC, Lin HC, Lee FY. Use of SSRI, But Not SNRI, Increased Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. Medicine (Baltimore). 2015;94(46):e2022.
- 63. Yun JE, Kim YJ, Park JJ, Kim S, Park K, Cho MS, Nam GB, Park DW. Safety and effectiveness of contemporary P2Y(12) Inhibitors in an east Asian population with acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. J Am Heart Assoc. 2019;8(14):e012078.
- 64. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. BMJ. 2015;350:g7594.
- 65. Chang CH, Chen HC, Lin JW, Kuo CW, Shau WY, Lai MS. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(7):763-71.
- 66. Han MH, Noh E, Nam JH, Lee SW, Lee EK. Prescribing Pattern and Safety Analysis of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Gastro-Protective Agent following Reimbursement Guidelines Relaxation. Korean J Clin Pharm. 2017;27(4):250-257.
- 67. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2021. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health; 2021.
- 68. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Kim YH, Lee YC, Kim HS, Kim K, DK. of acid Chang Effectiveness suppressants and other reducing of mucoprotective agents in the risk occult

- gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. Sci Rep. 2019;9(1):11696.
- 69. Harrell FE Jr. Regression Modeling Strategies. 2nd ed. 2015: Springer, Series in Statistics.
- 70. Steyerberg EW. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating. 2nd ed. 2019: Springer, Statistics for Biology and Health.
- 71. Al Dabal MAA. Comparative Study of Ridge, LASSO and Elastic net Estimators [Master's thesis]. Carleton University; 2021.
- 72. Schöning V, Liakoni E, Baumgartner C, Exadaktylos AK, Hautz WE, Atkinson A, Hammann F. Development and validation of a prognostic COVID-19 severity assessment (COSA) score and machine learning models for patient triage at a tertiary hospital. J Transl Med. 2021;19(1):56.
- 73. Hong W, Lillemoe KD, Pan S, Zimmer V, Kontopantelis E, Stock S, Zippi M, Wang C, Zhou M. Development and validation of a risk prediction score for severe acute pancreatitis. J Transl Med. 2019;17(1):146.
- 74. Zhang Z, Hong Y. Development of a novel score for the prediction of hospital mortality in patients with severe sepsis: the use of electronic healthcare records with LASSO regression. Oncotarget. 2017;8(30):49637–49645.
- 75. Kutner M, Nachtsheim C, Neter J, Li W. Applied linear statistical models. 5th ed. 2004: McGraw-Hill/Irwin.
- 76. Ajnakina O, Agbedjro D, McCammon R, Faul J, Murray RM, Stahl D, Steptoe A. Development and validation of prediction model to estimate 10-year risk of all-cause mortality using modern statistical learning methods: a large population-based cohort study and external validation. BMC Med Res Methodol.

- 2021 Jan 6;21(1):8.
- 77. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, Li Y, Guan W, Sang L, Lu J, Xu Y, Chen G, Guo H, Guo J, Chen Z, Zhao Y, Li S, Zhang N, Zhong N, He J. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Intern Med. 2020;180(8):1081-1089.
- 78. Rücker G, Schumacher M. Summary ROC curve based on a weighted Youden index for selecting an optimal cutpoint in meta-analysis of diagnostic accuracy. Stat Med. 2010;29(30):3069-78.
- 79. Krishnan JA, Lazarus SC, Blake KV, Sorkness CA, Covar R, Dyer AM, Lang JE, Lugogo NL, Mauger DT, Wechsler ME, Wenzel SE, Cardet JC, Castro M, Israel E, Phipatanakul W, King TS. Biomarkers to predict response to inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists in adolescents and adults with mild persistent asthma. Ann Am Thorac Soc. 2022;19(3):372–380.
- 80. Lee MT, Park KY, Kim MS, You SH, Kang YJ, Jung SY. Concomitant use of NSAIDs or SSRIs with NOACs requires monitoring for bleeding. Yonsei Med J. 2020;61(9):741–749.
- 81. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: randomised comparison. a Lancet. 2007;369(9560):465-73.
- 82. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, Chen CH, Park JB, Tam LS, Vareesangthip K, Tsoi KKF, Chan FKL. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in

- patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. Gut. 2020;69(4):617–629.
- 83. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. Arthritis Res Ther. 2013;15(Suppl 3):S3.
- 84. Knopp-Sihota JA, Cummings GG, Homik J, Voaklander D. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. BMC Geriatr. 2013;13(1):36.
- 85. Peng YL, Hu HY, Luo JC, Hou MC, Lin HC, Lee FY. Alendronate, a bisphosphonate, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: risk factor analysis from a nationwide population-based study. Osteoporos Int. 2014;25(5):1617-23.
- 86. Dömötör ZR, Vörhendi N, Hanák L, Hegyi P, Kiss S, Csiki E, В. Szakó L, Párniczky Α, Erőss Oral Treatment Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: Α Meta-Analysis Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:573976.
- 87. Majumdar AP. Regulation of gastrointestinal mucosal growth during aging. J Physiol Pharmacol. 2003 Dec;54 Suppl 4:143–54.
- 88. Yang YJ, Bang CS, Shin SP, Park TY, Suk KT, Baik GH, Kim DJ. Clinical characteristics of peptic ulcer perforation in Korea. World J Gastroenterol. 2017;23(14):2566–2574.
- 89. Kim SM, Kim YI. 2019 National Health Insurance Statistical Yearbook. Health Insurance Review & Assessment Service. 2020.
- 90. Bellera CA, MacGrogan G, Debled M, de Lara CT, Brouste V, Mathoulin-Pélissier S. Variables with time-varying effects and the

- Cox model: some statistical concepts illustrated with a prognostic factor study in breast cancer. BMC Med Res Methodol. 2010;10:20.
- 91. Ingason AB, Hreinsson JP, Ágústsson AS, Lund SH, Rumba E, Pálsson DA, Reynisson IE, Guðmundsdóttir BR, Önundarson PT, Björnsson ES. Rivaroxaban is associated with higher rates of gastrointestinal bleeding than other Direct Oral Anticoagulants: a nationwide propensity score-weighted Study. Ann Intern Med. 2021;174(11):1493–1502.
- 92. Claxton JS, MacLehose RF, Lutsey PL, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Chamberlain AM, Bengtson LGS, Alonso A. A new model to predict major bleeding in patients with atrial fibrillation using warfarin or direct oral anticoagulants. PLoS One. 2018;13(9):e0203599.
- 93. Pilkington KB, Wagstaff MJ, Greenwood JE. Prevention of gastrointestinal bleeding due to stress ulceration: a review of current literature. Anaesth Intensive Care. 2012;40(2):253-9.
- 94. Plummer MP, Blaser AR, Deane AM. Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes. Crit Care. 2014;18(2):213.
- 95. Park SY, Choi JH, Youn YJ, Rhie SJ. Comparison of Histamine 2 Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors on Infectious Complications in Critically Ill Patients. Korean J Clin Pharm. 2016;26(1):46–52.
- 96. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, Herrero-Beaumont G, Moore A, Eliakim R, Haim M, Reginster JY. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. Ann Rheum Dis. 2004;63(7):759-66.

- 97. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, Woodward M. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. Heart. 2012;98(9):691-8.
- 98. Steyerberg EW, Harrell FE Jr. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. J Clin Epidemiol. 2016;69:245-7.

Abstract

Risk prediction model for serious gastrointestinal complications related to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients

Suhyun Lee
College of Pharmacy, Clinical Pharmacy
The Graduate School
Seoul National University

Elderly patients are vulnerable to serious gastrointestinal complications, such as GI bleeding or perforation, due to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Korean and international guidelines on NSAID-related GI complications consider advanced age, anticoagulants, and anti-platelet agents as risk factors for GI complications. Not only do elderly patients fall into the themselves. but high-risk category thev also commonly co-medications that further increase the likelihood of experiencing GI complications. However, there have been limited studies conducted on preventing GI complications in high-risk elderly patients who use both NSAIDs and anticoagulants, specifically. Moreover, research on high-risk patients in Korea is particularly scarce.

To effectively reduce the risk of GI complications in high-risk elderly patients using NSAIDs, it is crucial to predict the risk and prioritize high-risk patients who require intervention. Unfortunately, there is a lack of studies focusing on predicting NSAID-related GI complications for the elderly population, especially those incorporating GI preventive factors.

This study aimed to evaluate the risk and prevention strategies for serious GI complications in high-risk elderly patients who use both NSAIDs and anticoagulants. Additionally, the study aimed to develop and externally validate a risk prediction score model that could identify high-risk patients for serious GI complications among elderly patients using NSAIDs.

The study utilized the National Health Insurance Claims Database

from the Health Insurance Review and Assessment Service. In Part 1 of the study, the risk of serious GI complications and their prevention strategies were evaluated for elderly patients using both NSAIDs and anticoagulants. A cohort study was conducted on elderly patients (≥ 65 years) who initiated concurrent use of anticoagulants and NSAIDs between 2016 and 2017. The outcome measure was the first occurrence of serious GI complications, defined as hospitalization or emergency department visits due to GI bleeding or perforation. Propensity score matching and a time-dependent Cox model were used to assess the risk of GI complications.

Among the final cohort of 92,379 patients, 660 cases of serious GI complications occurred, resulting in an incidence rate of 1.41/100 person-years (95% CI, 1.31-1.52). The concomitant use of anticoagulants and NSAIDs increased the risk of serious GI complications by 5.3 times (adjusted hazard ratio [aHR]: 5.25; 95% CI, 4.38 - 6.28) compared to anticoagulant monotherapy.

During the concomitant therapy of anticoagulants and NSAIDs, (PPIs) adding proton pump inhibitors or substituting with cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors was associated with a 0.36-fold lower risk (aHR: 0.36; 95% CI, 0.25 - 0.53) and a 0.26-fold lower risk 95% CI, 0.19 - 0.36) of serious GI complications, 0.26; respectively, compared to non-GI prophylaxis. The use of COX-2 inhibitors showed comparable lowering risk of serious complications to nonselective NSAIDs with PPIs (p=0.08). However, the addition of H2 receptor antagonists (H2RAs) did not prevent serious GI complications (p=0.16).

In Part 2 of the study, the development and external validation of NSAID-related risk prediction score model for serious complications were performed. A nested case-control design was conducted, including elderly patients (≥ 65 years) who consecutively used NSAIDs for 30 days or more. The outcome variable was serious GI complications, which was the same as in Part 1. The logistic and minimum absolute shrinkage selection (LASSO) operator regression analysis was conducted for variable selection and model 43 variables were included in fitting, and the analysis. The cohort identified 8,176 with GI development cases serious complications and 81,760 controls, matched in a 1:10 ratio for the follow-up period (the duration of NSAID treatment). The external validation cohort consisted of 372 cases among 254,551 patients (≥ 65 years) using NSAIDs. The final model included 14 predictive factors: high-dose NSAID use, type of NSAID, history of complicated GI ulcers, male sex, concurrent use of GI protective agents, anti-thrombotic agents, bisphosphonates, corticosteroids, glucocorticoids, selective serotonin reuptake inhibitors, severe renal disease, severe liver disease (cirrhosis), and cancer. The area under the receiver operating characteristic curve in the external validation was 0.79 (95% CI, 0.77 - 0.81).

This study demonstrated that adding PPIs or substituting with COX-2 inhibitors when using NSAIDs reduced the risk of serious GI complications. Furthermore, the risk prediction model developed in this

study can serve as a valuable tool for identifying high-risk elderly patients using NSAIDs and reducing the risk of serious GI complications.

keywords: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, prediction model, GI prophylaxis, GI complication, risk factors, older patients

Student Number: 2019-33427