

# 아스피린 사용이 심혈관질환 발생의 일차예방에 미치는 영향 분석

장태익 · 임현선 · 김재영  
한승혁 · 김형우 · 박철호

국민건강보험

National Health  
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

연구보고서

NHIMC-2022-PR-010

# 아스피린 사용이 심혈관질환 발생의 일차예방에 미치는 영향 분석

장태익 · 임현선 · 김재영

한승혁 · 김형우 · 박철호

국민건강보험

National Health  
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 내과	장태익
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석부	임현선
	국민건강보험 일산병원 내과	김재영
	연세대학교 신촌세브란스병원 내과	한승혁
	연세대학교 신촌세브란스병원 내과	김형우
	연세대학교 신촌세브란스병원 내과	박철호

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2022-1-727

NHIMC 2022-01-009

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

# 머리말

최근 보건의로 빅데이터의 활용이 확대되면서 기존의 관찰연구의 한계를 벗어나 원인 결과를 추론할 수 있는 보다 정교한 연구 방법론의 필요성이 대두되는 실정이다. 특히 건강보험 빅데이터는 전 국민의 자격 및 보험료, 진료 및 투약내역, 건강검진 등 방대한 규모의 데이터가 축적되어 있어 보건의로 정책 수립 및 평가에 큰 도움이 되고 있지만, 후향적 관찰연구라는 점에서 연구 진행 과정이 임상시험과는 달리 무작위 배정을 하지 않기 때문에 불가피하게 편향의 문제를 내재하고 있어서 여러 혼란요인의 영향을 통제할 인과적 추론을 강화할 수 있는 통계적 분석방법이 요구된다.

본 연구는 국민건강보험공단에서 구축한 건강보험 빅데이터를 이용하여 당뇨병 환자에서 아스피린 사용의 심혈관질환 일차예방 효과를 분석한 기존의 무작위 임상연구와 동일한 연구 방식을 재현하여 기존 결과와 동일한 결과를 보임을 확인함으로써 건강보험 빅데이터를 이용한 관찰연구를 통해 약물의 효과를 검증할 수 있음을 다시 한번 확인하였다. 뿐만 아니라, 기존의 임상연구에 포함되지 않았던 만성신질환 환자에서도 아스피린이 심혈관질환 일차예방에 효과가 없으며 오히려 출혈 위험을 높임을 밝힘으로써 이 환자군에서도 심혈관질환의 일차예방을 위해 통상적 사용이 적절하지 않다고 제안하였다. 이번 연구를 통해 보건의로 빅데이터를 이용한 보다 다양한 약물 역학연구가 진행될 수 있을 것으로 기대된다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀 둔다.

2023년 5월

국민건강보험 일산병원장

김성우

일산병원 연구소장

이천균

# 목차

요약 .....	1
<b>제1장 연구의 배경 및 목적 .....</b>	<b>7</b>
제1절 연구의 배경 및 필요성 .....	9
제2절 연구 목적 .....	11
제3절 기대되는 효과 .....	12
<b>제2장 연구대상 및 방법 .....</b>	<b>13</b>
제1절 연구대상 .....	15
제2절 연구자료 .....	16
제3절 결과변수 및 관심변수 .....	18
제4절 통계학적 분석방법 .....	19
<b>제3장 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차예방에 미치는 영향 ...</b>	<b>23</b>
제1절 대상자 선정 및 일반적 특성 .....	25
제2절 심혈관질환 발생 위험 .....	28
제3절 출혈 합병증 발생 위험 .....	29
제4절 아스피린 사용기간에 따른 영향 분석 .....	30
제5절 하위분석 .....	32
제6절 무작위 배정 임상시험 연구 결과와의 비교 .....	34
<b>제4장 만성신질환 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차예방에 미치는 영향 ...</b>	<b>37</b>
제1절 대상자 선정 및 일반적 특성 .....	39
제2절 심혈관질환 발생 위험 .....	41
제3절 출혈합병증 발생 위험 .....	43
제4절 아스피린 사용기간에 따른 영향 분석 .....	44

제5절 하위분석 .....	46
<b>제5장 고찰 및 결론 .....</b>	<b>49</b>
제1절 국내 당뇨 환자에서 아스피린의 심혈관계 질환에 관한 일차예방 효과와 출혈 위험에 관한 고찰: Real-world data를 활용한 약제 효과 분석의 효용성 .....	51
제2절 국내 만성신질환 환자에서 아스피린의 심혈관계 질환에 관한 일차예방 효과와 출혈 위험에 관한 고찰 .....	53
제3절 아스피린의 체내 작용 기전에 대한 이해와 연구 결과 고찰 .....	55
제4절 연구의 강점 및 한계 .....	56
제5절 결론 및 제언 .....	56
<b>참고문헌 .....</b>	<b>59</b>

## 표목차

〈표 2-1〉 연구대상 선정 및 제외에 사용된 진단 (ICD-10) 및 처치 (EDI) 코드 .....	15
〈표 2-2〉 동반질환 확인에 사용된 ICD-10 코드 .....	18
〈표 2-3〉 결과 변수에 사용된 진단 (ICD-10) 및 처치 (EDI) 코드 .....	19
〈표 3-1〉 당뇨병 연구 대상자의 일반적 특성 .....	26
〈표 3-2〉 아스피린 사용과 심혈관 질환 발생위험과의 연관관계 .....	28
〈표 3-3〉 아스피린 사용과 출혈 합병증 발생위험과의 연관관계 .....	30
〈표 3-4〉 아스피린 사용기간에 따른 심혈관질환 발생과의 연관관계 .....	31
〈표 3-5〉 아스피린 사용기간에 따른 출혈 합병증 발생과의 연관관계 .....	31
〈표 3-6〉 심혈관질환 일차예방 및 출혈 합병증의 하위분석 .....	32
〈표 3-7〉 무작위 배정 임상시험 연구 결과와의 심혈관질환 발생 위험 비교 .....	34
〈표 3-8〉 무작위 배정 임상시험 연구 결과와의 출혈 합병증위험 비교 .....	35
〈표 4-1〉 만성신질환 연구 대상자의 일반적 특성 .....	40
〈표 4-2〉 아스피린 사용과 심혈관 질환 발생위험과의 연관관계 .....	42
〈표 4-3〉 아스피린 사용과 출혈 합병증 발생위험과의 연관관계 .....	44
〈표 4-4〉 아스피린 사용기간에 따른 심혈관질환 발생과의 연관관계 .....	45
〈표 4-5〉 아스피린 사용기간에 따른 출혈 합병증 발생과의 연관관계 .....	45
〈표 4-6〉 심혈관질환 일차예방 및 출혈 합병증의 하위분석 .....	46

## 그림목차

[그림 2-1] 코호트 구축 개요 .....	16
[그림 2-2] 연구 방법 개요 .....	21





# 요약



## 요약

### 1. 연구 배경 및 목적

심혈관질환은 국내 뿐 아니라 전세계적으로 주요 사망 원인 중 하나로 인구의 고령화와 더불어 당뇨병, 고혈압, 만성신질환 등의 만성질환이 증가하며 꾸준히 증가하고 있어 전 세계적인 보건학적 문제로 대두된다. 특히 심혈관질환은 일단 발병하면 사망 뿐 아니라 질병 발병에 뒤따르는 기대 여명의 축소, 장기간에 걸쳐 영향을 미치는 심각한 후유증의 발생, 이로 인한 막대한 사회 경제적 비용 지출 등이 예상되기 때문에 심혈관질환의 일차예방은 사회적으로 가장 중요한 보건학적 이슈로 인식되고 있다.

아스피린은 가장 오랜 기간동안 심혈관질환의 첫 발생 (일차예방)에 효과가 있는 가장 중요한 약제로 인식되었다. 하지만, 이미 심혈관질환이 발병한 이후 재발을 억제할 목적, 즉 이차예방 목적으로의 아스피린의 충분한 검증과 대비되어 실제 아스피린이 심혈관질환의 일차예방 효과에 대해서는 많은 논란이 있었다. 실제로, 2018년 연달아 발표된 3개의 대규모 임상연구 결과 아스피린의 신규 사용으로 인한 심혈관질환의 일차예방효과는 없거나 아주 미미하였고 반면에 약제 사용으로 인한 심각한 출혈 합병증 발생은 의미 있게 증가하여 이에 대한 논쟁은 더욱 가속화되었다. 이에, 2022년 미국질병예방서비스 태스크포스에서 발표된 권고안에서는 40-59세의 상당한 심혈관위험이 있는 경우에는 아스피린 신규 처방을 득과 실을 고려해 결정하되, 60세 이상에서는 일반적인 치료를 시작을 권고하지 않았다.

국가나 인종마다 심혈관질환의 위험이 다르고 실제 질환 별 빈도도 다양해 우리나라에서도 이 권고안을 그대로 받아들일지는 조금 더 고민이 필요한 실정이다. 또한, 기존 무작위 대조군 시험에 포함되지는 않았으나 심혈관질환의 가장 고위험군 중 하나로 생각되는 만성신질환 환자에서 연구가 매우 부족한 실정이다. 특히, 국내에서도 오랜 기간 심혈관질환의 일차예방목적으로 꾸준히 처방되어 왔던 아스피린에 대한 처방 형태를

변화하는 데에도 국내 환자들을 대상으로 한 충분한 임상적 근거가 절실하게 요구된다.

이에 본 연구에서는 국민건강보험공단에서 구축한 건강보험 빅데이터를 이용하여 한 국민에서 아스피린의 신규 사용이 심혈관질환 일차예방에 어떤 영향이 있는지 규명하고자 한다.

## 2. 연구 방법 및 결과

본 연구를 위해 2009년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 6년 기간 동안 국민건강보험공단에서 수행하는 일반 건강 검진을 받은 40세 이상 89세 이하의 서울 거주 전체 성인 수검자 중 첫 검진일 이전 심혈관질환이나 아스피린 사용 이력이 없었던 2,510,168명을 대상으로 당뇨병 환자 81,740명과 만성신질환 3-4단계 환자 80,730명을 먼저 선별하였다. 이중 첫 검진일 이후 1년간 저용량 아스피린 (하루 100mg 이하) 처방이 시작된 당뇨병자 6,438명과 만성신질환 환자 3,492명을 실험군으로 선정된 후 각각 1:5의 비율로 성향점수매칭을 통해 당뇨병 및 만성신질환 환자 코호트를 구성한 후 아스피린 사용 여부에 따라 심혈관질환 (급성심근경색, 허혈성 뇌경색, 관상동맥우회술 혹은 경피적관상동맥확장술, 및 심혈과 사망) 발생 및 입원이 필요한 위장관 혹은 두개내 출혈까지의 발생 위험을 Cox 비례위험모형을 통해 분석하였다.

### 1. 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차예방에 미치는 영향

평균 7.9년 (표준편차 4.1년)의 추적관찰 기간동안, 아스피린을 사용한 경우 사용하지 않은 경우에 비해 동맥경화성 심혈관질환 및 심혈관사망의 복합사건의 발생 위험은 17% 감소하였으며 통계학적으로 유의하였다 (위험도 0.83, 95% 신뢰구간 0.73-0.95,  $P=0.006$ ). 또한, 아스피린 신규 사용으로 동맥경화성 심혈관질환 위험은 19% (위험도 0.81, 95% 신뢰구간 0.71-0.93,  $P=0.003$ ), 동맥경화성 심혈관질환 및 모든 원인 사망의 복합사건의 위험은 10% (위험도 0.90, 95% 신뢰구간 0.82-0.99,  $P=0.022$ ), 그리고 허혈성 뇌경색의 위험은 29% (위험도 0.71, 95% 신뢰구간 0.60-0.85,  $P<0.001$ ) 각각 감소하였다. 반면에, 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건 발생 위험은 25% 증가하였으며 통계학적으로 유의하였다 (위험도 1.25, 95% 신뢰구간 1.06-1.47,  $P=0.009$ ).

### 2. 만성신질환 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차예방에 미치는 영향

평균 8.3년 (표준편차 4.0년)의 추적관찰 기간동안 아스피린을 사용한 경우 사용하지

않은 경우에 비해 동맥경화성 심혈관질환 및 심혈관사망의 복합사건의 발생 위험은 5% 감소하였으나 통계학적으로 유의하지 않았다 (위험도 0.95, 95% 신뢰구간 0.81-1.12,  $P=0.551$ ). 또한, 아스피린 신규 사용으로 동맥경화성 심혈관질환 위험은 10% (위험도 0.90, 95% 신뢰구간 0.75-1.07,  $P=0.224$ ), 급성심근경색 발생 위험은 26% (위험도 0.74, 95% 신뢰구간 0.50-1.11,  $P=0.144$ ), 허혈성 뇌경색의 위험은 13% (위험도 0.87, 95% 신뢰구간 0.70-1.08,  $P=0.202$ ), 관상동맥우회술 혹은 경피적관상동맥확장술 위험은 5% (위험도 0.95, 95% 신뢰구간 0.66-1.36,  $P=0.770$ ) 각각 감소하였으나 모두 통계학적으로 유의하지 않았다. 또한, 심혈관 질환에 의한 사망 이나 모든 원인 사망에서도 유의한 연관관계가 관찰되지 않았다. 반면에, 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건 발생 위험은 35% 증가하였으며 통계학적으로 유의하였다 (위험도 1.35, 95% 신뢰구간 1.11-1.65,  $P=0.003$ ). 특히, 두 출혈 사건을 각각 분석한 이차 분석에서는 아스피린 사용군에서 위장관 출혈의 위험이 35% (위험도 1.35, 95% 신뢰구간 1.07-1.72,  $P=0.014$ ) 증가하였고 통계학적으로 유의하였다.

### 3. 결론 및 제언

건강보험 빅데이터를 이용하여 한국인에서 아스피린의 신규 사용이 심혈관질환 일차 예방에 어떤 영향이 있는지 규명하고자 한 본 연구를 통해 당뇨병 환자에서는 일차예방 효과가 17% 감소하였으나 출혈 합병증 발생 위험은 25%나 증가하였고 또 다른 심혈관질환 위험 대상군인 만성신질환 환자에서는 예방 효과는 전혀 없으니 출혈 위험은 35% 증가하는 것으로 나타났다. 본 연구 결과는 2022년 제안된 아스피린의 심혈관질환 일차 예방에 대한 권고안대로 심혈관질환 일차예방 목적으로는 아스피린 사용에 주의가 필요함을 시사한다. 결론적으로 예방적 차원의 아스피린 사용이 가져올 득과 실에 대한 추정에 있어서는 보다 면밀한 검토 및 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 건강보험 빅데이터가 가지는 관찰연구의 한계를 보완하여 실제 임상 현장에서 두루 사용되고 있는 약제의 효과 및 안전성을 확인하였다는 점에서, 본 연구가 임상연구를 통해 아직 입증되지 않은 새로운 약물 사용의 대상 환자군 선정과 같은 다양한 약물 역학 연구가 건강보험 빅데이터를 통해 이루어지는데 기초 자료가 될 수 있을 것으로 기대된다.



# 제 1 장

## 연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성	9
제2절 연구 목적	11
제3절 기대되는 효과	12





# 제 1 장

## 연구의 배경 및 목적

### 제1절 연구의 배경 및 필요성

심혈관계 질환(cardiovascular disease)은 전세계적 주요 사망 원인 중 하나로 미국에서는 전체 사망의 1/4을 심혈관계 사망이 차지하고 있으며 매년 약 60만명 이상의 미국인이 첫 심근 경색을 경험하는 동시에 약 60만명 이상이 첫 뇌졸중을 경험하는 것으로 보고되었다.<sup>1,2</sup> 국내에서도 이러한 경향은 동일하여 악성 신생물 다음으로 흔한 사망원인으로써 사망자 5명 중 1명이 심혈관계 질환으로 사망하는 것으로 알려진 바 있다.<sup>3</sup> 심혈관계 질환으로 인한 사망률 뿐만 아니라 발병률 역시 국내에서 꾸준한 증가 추세로, 이는 인구의 고령화, 비만을 유발하는 식습관과 신체 활동량의 감소 등을 포함하는 생활 습관 전반의 서구화와 연관되는 것으로 생각되고 있다. 질병 발병에 뒤따르는 기대 여명의 축소, 장기간에 걸쳐 영향을 미치는 심각한 후유증의 발생, 막대한 사회 경제적 비용 지출을 감안할 때 위와 같은 심혈관계 질환의 위험 요인으로 알려진 요소들 가운데 일부는 질환 발생 이전에 고위험군에서 적극적인 관리를 시도한다면 예방이 가능할 것으로 생각되기에 심혈관계 질환에 관한 일차예방은 주요 보건학적 이슈로 인식되고 있다.

심혈관계 질환 예방에 관한 다양한 전략 가운데 아스피린은 진통·소염 효과를 목적으로 개발되어 오랜 기간 사용되어온 약제로, 추가적으로 항혈소판 응집 억제 효과가 밝혀져 심혈관계 질환 영역에서 광범위하게 사용되어 왔다. 이는 관상동맥 심장 질환 혹은 뇌졸중의 기저 병력을 가진 환자들에서 추가적인 심혈관계 질환 발생 혹은 재발의 위험도 감소에 관한 아스피린의 이차예방 효과가 여러 대규모 무작위 배정 임상시험 연구들을 통해 확인된 바 있음에 기인한다.<sup>4,6</sup> 그러나 이차예방 효과가 아닌 심혈관계 질환 혹은 그 외의 만성 질환들(예, 악성 종양)의 기존 과거력이 없던 대상자들에서 일차예방에 관한 아스피린 치료의 효과에 관하여서는 일부 연구에서 심혈관계 질환 발생 위험도에 있어 유리한 경향을 보이기는 하였으나, 근거의 강도에 관해서는 확정적이지 못하였

다.<sup>7,9</sup> 특히, 아스피린의 심혈관계 질환에 관한 일차예방 효과를 증명하고자 시행된 대규모 무작위 배정 임상시험 연구들에서 저용량 아스피린(하루 100 mg 이하) 사용이 기존에 심혈관계 질환이 없었던 당뇨병 환자와 70세 이상 건강한 노인에서 심근경색이나 뇌졸중에 관한 일차예방 효과가 뚜렷하지 않은 한편 오히려 출혈 합병증 위험이 더 높아짐이 연달아 발표되면서 심혈관계 질환 발생의 위험이 크지 않은 대상자들에서 아스피린의 보편적 사용이 유용한지에 대한 전 세계적인 논의가 더욱 활발히 진행되었다.<sup>10-13</sup>

결과적으로 2022년 4월 미국질병예방서비스 태스크포스(US Preventive Service Task Force, USPSTF)에서는 40~59세의 대상자들에서는 10년-심혈관계 질환 위험이 10% 이상으로 확인될 경우 아스피린 사용을 득과 실을 고려해 개별적으로 선택하되, 60세 이상에서는 심혈관질환의 일차예방 목적으로는 아스피린을 시작하는데 반대하는 권고 초안을 발표하였다.<sup>14</sup> 그러나 아직까지 국내 환자를 대상으로 한 아스피린 사용과 심혈관질환 일차예방 효과에 관련된 대규모 연구는 전무한 실정이다.

한편 전세계적으로 약 7억명의 환자들이 존재하는 것으로 추산되는 만성신질환(Chronic kidney disease, CKD)은 전통적으로 알려져 온 심혈관계 위험 인자들과 별도로 개별적인 새로운 심혈관계 질환 발생의 위험 인자로 인식되고 있으며, 만성신질환 환자들에서 가장 흔한 사망 원인 역시 심혈관계 질환으로 알려져 있다.<sup>15,16</sup> 따라서 일반 인구에서 강조되는 것보다 더욱 만성신질환 환자들에서 심혈관계 질환 발생에 관한 일차예방은 환자의 예후 향상에 주요한 요소로 여겨지나, 요독증 등의 원인에 기인하는 체내 지혈 기전의 변화로 인해 만성신질환 환자들에서 일차예방 효과를 목적으로 하는 아스피린 처방은 임상 의사 결정 과정에서의 추가적인 딜레마를 수반하게 된다.<sup>17-19</sup> 이러한 맥락에서 만성신질환 환자들을 대상으로 한 일부 선행 연구들에서 위약군과 비교하였을 때 아스피린을 투여한 환자들에서 주요한 출혈 사건은 유의미하게 더 많이 발생하는 한편 심혈관계 질환 발생 및 사망률의 위험도는 감소가 확인되지 않거나 출혈의 위험도를 상회할 수준으로 확인되지 않았다.<sup>20-23</sup>

일반적으로 약제들의 치료 효과나 안정성에 관한 정보는 무작위 배정 임상시험 연구들을 통해 얻어지는 것이 기본적이다. 이는 적합하게 설계된 무작위 배정 임상시험 연구가 무작위 배정(Randomization)과 연구 환경 통제를 통해 약제의 효과를 분석함에 있어 인과 관계를 밝히는 데 효과적인 기준점이 되기 때문이라 할 수 있다. 다만 무작위 배정

임상시험은 철저한 준비 과정과 다소 긴 연구 진행 기간을 감안할 때 비용이 크게 소요되며 보통 약제들의 효능 분석에 집중하게 되는 한편 엄격한 통제로 인해 연구에 포함시키는 대상자 수가 다수이기 어렵다는 단점 등이 지적된다. 그 가운데 최근 2016년 미국에서는 식품의약국(US Food and Drug Administration, FDA)의 신약 및 의료장비 승인 절차를 대폭 간소화하고자 21st Century Cures Act 입법이 이루어지기도 하였다. 이를 통해 기존에 승인되어 사용되는 약제들에 대한 FDA를 통한 추가 적응증 승인 과정에 있어 일상적인 임상 환경에서 사용되는 약제들에 관한 정보와 건강 결과들에 관한 Real-world data 연구결과들의 반영을 촉진하고자 하는 조항들이 포함되기도 하였다.<sup>24</sup> 무작위배정 절차 유무에 관계없이 실제 임상 현장에서 누적된 보험 청구 자료, 레지스트리, 전자 의무기록 등으로부터 얻어진 Real-world data는 기존에도 약제의 안전성을 확인하고자 하는 경우 부분적으로 활용되기도 하였으나 약제의 효과를 분석하는 데에는 광범위하게 활용되어 오지는 못하였다.<sup>25-27</sup> 그러나 최근 여러 연구 방법론적 측면에서의 새로운 접근들, 특히 new-user design, active comparator, 성향 점수 매칭(propensity score matching, PSM), 조기 발견 기간 오류(immortal time bias)를 최소화하기 위한 공변수 통제 등의 기법들을 활용하여 Real-world data를 활용하여 약제들의 효과를 새롭게 분석하고자 하는 시도들이 이루어지고 있다.<sup>28-30</sup>

따라서 신기능 저하 여부에 따라 약제들의 생체이용률(bioavailability)이 달라져 약제 효과나 위험성이 일반 인구에서와는 상이할 수 있는 점,<sup>31</sup> 최근까지도 순수하게 만성신질환 환자들만을 대상으로 하여 아스피린의 효과를 위약군과 비교한 무작위 배정 임상시험은 총 111명의 환자들이 포함되었던 AASER 연구 이외에는 존재하지 않는 점 등을 감안할 때,<sup>32</sup> 국내에서도 만성신질환 환자들에서 아스피린의 일차예방 효과와 수반하는 위험성에 관해 Real-world data를 활용한 대규모 연구가 필요하다고 할 수 있다.

## 제2절 연구 목적

이에 본 연구에서는 2009년부터 2014년 국민건강보험공단에서 시행한 일반 건강 검진을 받은 전체 대상자 가운데 당뇨병을 동반한 환자들에서 아스피린의 심혈관계 질환에 관한 일차예방 효과와 출혈 관련 사건 발생의 위험성을 확인하여 기존에 발표된 대규모 무작위 배정 임상시험 연구에서 확인된 결과들과 비교 분석을 통해 Real-world data를

활용한 약제 효과 분석의 실효성을 우선적으로 검증하고자 한다. 이어 전체 대상자 가운데 만성신질환 환자들에서 아스피린의 일차예방 효과와 출혈 관련 사건 발생의 위험성을 확인하여 해당 환자들에서 아스피린 처방의 득과 실에 관해 분석하고자 한다.

### 제3절 기대되는 효과

본 연구를 통해 국내 만성신질환 환자들에서 아스피린 투여의 심혈관계 질환 발생에 관한 일차예방 효과와 출혈 위험에 관한 보다 확실한 규명을 시도하는 한편, Real-world data를 바탕으로 마련된 해당 분석 결과를 통해 아스피린 사용시의 위험이 얻어질 잠재적 이득보다 상회할 것으로 판단된다면 만성신질환 환자들에서 심혈관질환의 일차예방에 관해서는 보다 확고한 증거들을 확보한 금연, 혈압 조절, 지질 강하 요법(lipid-lowering therapy), sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors 사용 등에 좀 더 집중하는 치료 전략 수립의 근거로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

# 제2장

## 연구대상 및 방법

제1절 연구대상	15
제2절 연구자료	16
제3절 결과변수 및 관심변수	18
제4절 통계학적 분석방법	19



# 제2장 연구대상 및 방법

## 제1절 연구대상

본 연구를 위해 2009년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 6년 기간 동안 국민건강보험공단에서 수행하는 일반 건강 검진을 받은 40세 이상 89세 이하의 서울 거주 전체 성인 수검자 4,102,886명을 먼저 선별하였다. 아스피린 신규 처방 (new-user design)이 심혈관질환의 일차예방에 미치는 영향을 분석하기 위해 이 기간 중 첫 검진일 (cohort entry date, T0) 이전 1년간 아스피린 처방이 한번이라도 있었던 335,513명을 제외하였고, 같은 기간에 아스피린 외 기타 항혈소판제나 항응고제 처방이 한번이라도 있었던 131,896명을 추가로 제거하였다. 또한, 첫 검진일 이전 심뇌혈관질환 (관상동맥질환, 뇌출혈을 제외한 뇌혈관질환, 동맥경화증을 포함한 말초혈관질환, 심방세동)이나 관상동맥우회술 혹은 경피적관상동맥확장술을 시행 받은 이력이 있는 922,273명을 제외하였으며, 뇌출혈 및 소화기출혈로 입원한 경력이 있는 86,101명을 순차적으로 제외하였다.

<표 2-1> 연구대상 선정 및 제외에 사용된 진단 (ICD-10) 및 처치 (EDI) 코드

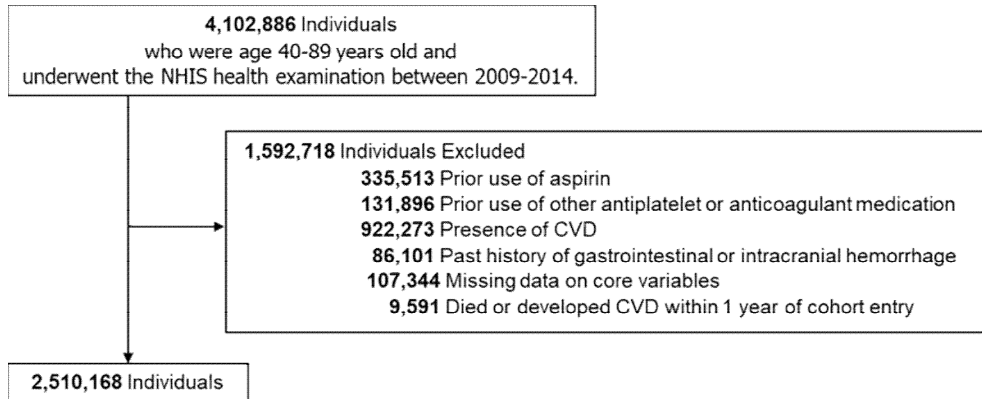
Conditions	Diagnosis (ICD-10) or procedure (EDI) code
Coronary heart disease	I20-25
Cerebrovascular disease <sup>a</sup>	I63-69, G45
Peripheral vascular disease	I70, I73
Atrial fibrillation or flutter	I48
Coronary artery bypass graft	OA640-641, OA647-649, O1640-1, O1647-9
Percutaneous coronary intervention	M6561-7, M6551-4

<sup>a</sup> Cerebrovascular disease excluded intracranial hemorrhage

다음으로, 본 연구의 성향점수매칭 (Propensity score matching, PSM)에 포함된 혼란 변수 (나이, 성별, 소득분위, 흡연력, 음주력, 신체활동, 수축기혈압, 체질량지수, 단백뇨, 사구체여과율, 저밀도콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, 혈색소)중 어느 하나라도 누락이 있었던 107,344명을 제외하였다. 마지막으로, 아스피린 사용이후



단기간내 발생한 사망이나 심혈관질환이 아스피린 효과 보다는 기존의 건강상태에 더 영향을 받을 수 있을 가능성을 배제하기 위해 첫 검진일 이후 1년간 사망하거나 심혈관질환이 발생한 9,591명을 추가적으로 제외하여 총 2,510,168명이 최종 분석에 포함되었다.



[그림 2-1] 코호트 구축 개요

## 제2절 연구자료

본 연구의 대상자 선정 및 역학자료(나이, 성별, 소득분위) 및 동반질환, 입원 및 사망 자료는 국민건강보험공단 데이터가 사용되었다. 문진자료(흡연력, 음주량, 신체활동), 신체계측자료(혈압, 체중, 키) 및 생화학적 검사소견(단백뇨, 사구체여과율, 저밀도콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, 혈색소)은 국민건강보험공단에서 수행하는 일반 건강 검진 데이터가 사용되었다. 건강 검진은 자격 기준에 따라 1년 혹은 2년마다 시행되었으며 표준화된 절차를 통해 문진표 및 신체계측과 혈액 및 소변검사가 전국 각지의 병원에서 실시되었다.

1. **신체계측:** 체중과 키는 가벼운 옷을 입은 상태에서 측정되었으며, 허리둘레는 갈비뼈 제일 아래 위치와 골반의 가장 높은 위치의 중간부위를 줄자로 측정하였다. 비만도의 지표로 이용된 체질량지수는 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나누어 계산하였다.
2. **소득분위:** 해당 연도의 전체 국민의 소득분포에 따라 4분위수로 나누어 구분하였다. 의료급여 대상자는 최하위 4분위에 포함하였다.

3. **흡연력:** 문진표 결과에 따라서 비흡연자, 과거흡연자, 현재흡연자로 구분하였다.
4. **음주량:** 문진표의 주당 음주 횟수 및 1회당 음주량을 근거로 하여 1일 섭취빈도x 1회 음주당 잔 수x 8.0 그램의 공식을 이용하여 하루 섭취 알코올 함량을 계산하였다. 하루 섭취 알코올 함량에 따라 비음주군(0 그램/일), 소량음주군(1-19 그램/일) 및 과량음주군 ( $\geq 20$ 그램/일)으로 구분하였다.
5. **신체활동량:** 문진표의 신체활동(운동) 관련 문항을 근거하여 운동 강도의 지표인 분당 대사활동량(MET, metabolic-equivalent tasks)을 계산하였다. 관련 문항 중 격렬한 신체활동은 8.0 MET, 중등강도 신체활동은 4.0 MET, 그리고 걷기와 같은 가벼운 신체활동은 3.3 MET로 간주하여 계산하였으며, WHO IPAQ지침 기준에 따라 저활동군( $< 600$  MET per min), 중등도활동군(600~3,000 MET per min), 혹은 고활동군( $> 3,000$  MET per min)으로 분류하였다
6. **혈압:** 수검자가 최소한 5분 이상 안정을 취한 후 앉은 상태에서 수은 혈압계 혹은 자동 혈압계를 통해서 상박에서 측정되었다.
7. **단백뇨:** 요 시험지 검사법을 통해 6단계(음성, 약양성, 1+~4+ 양성)로 보고하며 음성인 경우 단백뇨가 없는 것으로, 약양성 이상인 경우 단백뇨가 있는 것으로 간주하였다.
8. **혈액 검사:** 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도콜레스테롤 및 혈당은 밤사이 금식을 시행한 후에 각 병원에서 측정되었다. 저밀도콜레스테롤은 총콜레스테롤-(고밀도콜레스테롤+중성지방/5)의 공식을 이용한 계산 값으로 보고하였으며 중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우에는 실 측정하였다.
9. **사구체여과율:** 혈청 크레아티닌 농도와 나이, 성별, 인종을 고려한 CKD-EPI (CKD epidemiology Collaboration equation) 공식을 통해 산출하였다.
10. **약제:** 심혈관질환 예방효과가 있는 항고혈압 약제, 당뇨병 약제(인슐린 주사 포함), 스타틴 사용과 출혈 위험을 높일 수 있는 스테로이드와 비스테로이드성 소염진통제 (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)의 복용 유무는 국민건강보험공단의 진료 데이터의 처방전 교부 상세 내역 자료를 이용하였으며, 각 검진일 이전 1년 동안 한번이라도 처방이 있었던 경우 약제를 사용한 것으로 간주하였다.
11. **동반질환:** 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 심부전증, 반신마비, 치매, 간질환, 말초혈

관질환, 만성폐질환, 결체조직질환, 위궤양성질환, 만성신질환 및 암의 동반질환 여부는 국민건강보험공단의 진료 데이터의 상병 내역(입원 및 외래)을 이용하였으며, ICD-10 코드를 통해 진단명(주진단명+부진단명 5개)을 확인 하였다. 각 검진일 이전 5년동안 입원 진단에서는 최소 2번, 외래 진단에서는 최소 2번 이상 진단된 경우 해당 질환을 동반한 것으로 간주하였다.

**12. 10년 심혈관질환 발생 위험:** 심혈관질환 위험도 평가를 위해 2013년 미국 심장학회에서 제안한 Pooled Cohort Equations을 사용하여 계산하였다. 이를 계산하기 위해 나이, 성별, 총콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤, 수축기혈압, 항고혈압 약제, 당뇨병 유무 및 흡연 여부가 이용되었다.

<표 2-2> 동반질환 확인에 사용된 ICD-10 코드

Conditions	ICD-10 code
Hypertension	I10-13, I15
Diabetes	E10-14
Dyslipidemia	E78.0-78.5
Heart failure	I50
Hemiplegia	G04.1, G11.4, G80.1, G81, G82, G83.0-4, G83.9
Dementia	F00, F01, F03, G30
Liver disease	B18, I85, I86.4, I98.2, K70.3, K70.4, K71.1, K71.3, K71.4, K71.5, K71.7, K72.1, K72.9, K73, K74.3-6, Z94.4
Chronic pulmonary disease	J42-J47, J60-67, J70.1, J70.3
Connective tissue disease	M05, M06, M30-36, M45
Peptic ulcer disease	K25-28
Chronic kidney disease	N18, T86.1, Z94.0, Z49.1, Z49.2, Z99.2
Malignancy	C00~97

### 제3절 결과변수 및 관심변수

#### 1. 결과변수(Outcome variable, 종속변수)

아스피린 사용으로 인한 효과 및 안전성을 모두 확인하기 위해 본 연구의 일차 결과변수(일차사건)는 다음과 같이 정의하였다.

1) **일차 효과 변수 (primary efficacy outcome):** 동맥경화성 심혈관질환 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 및 심혈관사망의 복합사건으로 정의하였다. 동맥경화성 심혈관질환은 급성심근경색, 허혈성 뇌경색, 및 관상동맥우회술 혹은 경피적관상동맥확장술을 포함하였다.

2) **일차 안전성 변수 (Primary safety outcome):** 입원이 필요한 중대한 출혈 사건으로 정의하였으며 위장관 출혈 및 두개내 출혈을 포함하였다.

이차 결과 변수 (이차사건)로는 일차 결과변수에 포함된 개별 질환들과 모든 원인의 사망을 추가적으로 포함하였다.

<표 2-3> 결과 변수에 사용된 진단 (ICD-10) 및 처치 (EDI) 코드

Conditions	Diagnosis (ICD-10) or procedure (EDI) code
ASCVD <sup>a</sup>	
Acute myocardial infarction	I21, I22
Ischemic stroke	I63, I64
CABG or PCI	OA640-641, OA647-649, O1640-1, O1647-9
Coronary artery bypass graft	M6561-7, M6551-4
Cardiovascular death <sup>b</sup>	I00-52, I63-69
Gastrointestinal bleeding	K22.6, K25.01, K25.21, K25.41, K25.61, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K57.0, K57.3, K57.4, K57.5, K57.8, K57.9, K92.0, K92.1, K92.2
Intracranial hemorrhage	I60-62

*Abbreviations:* ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CABG, coronary artery bypass graft; PCI, percutaneous coronary intervention.

<sup>a</sup>ASCVD composite: composite of myocardial infarction or ischemic stroke or CABG/PCI.

<sup>b</sup>Cardiovascular death: death from any vascular cause, excluding intracranial hemorrhage.

## 2. 관심변수(Exposure variable, 노출변수)

본 연구의 주요 관심변수는 첫 검진일 이후 1년 기간내에 저용량 아스피린 (하루 100mg 이하)의 신규 처방 여부였다.

## 제4절 통계학적 분석방법

### 1. 연구대상자의 선정 및 특성 분석

첫 검진일 이후 1년 기간동안 저용량 아스피린 처방이 있었던 대상자를 아스피린군으

로 먼저 선정하였다. 아스피린 사용군에 1:5로 성향점수매칭을 시행하여 대조군을 선정하였다. 나이, 성별, 소득분위, 흡연력, 음주력, 신체활동, 수축기혈압, 체질량지수, 단백뇨, 사구체여과율, 저밀도콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, 혈색소, 동반질환 (고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 심부전증, 반신마비, 치매, 간질환, 말초혈관질환, 만성폐질환, 결체조직질환, 위궤양성질환, 만성신질환, 암), 복용중인 약제 (항고혈압 약제, 당뇨병 약제, 스타틴, 스테로이드, 비스테로이드성 소염진통제) 및 10년 심혈관질환 발생 위험도로 성향점수를 계산하여 성향점수가 가장 유사한 대상자들을 1:5로 지정하여 매칭하였으며 매칭 후 두 그룹 간의 표준화된 평균 차이 (standardized mean difference)가 10% 미만인 경우 두 그룹 사이 균형을 이룬 것으로 간주하였다. 대상자의 일반적 특성을 비교하기 위해 범주형 자료는 퍼센트(%)로, 연속형 자료는 평균 (표준편차)로 기술하였으며, 매칭 전후로 나누어 분석하였다.

## 2. 결과 분석 (Outcome analysis)

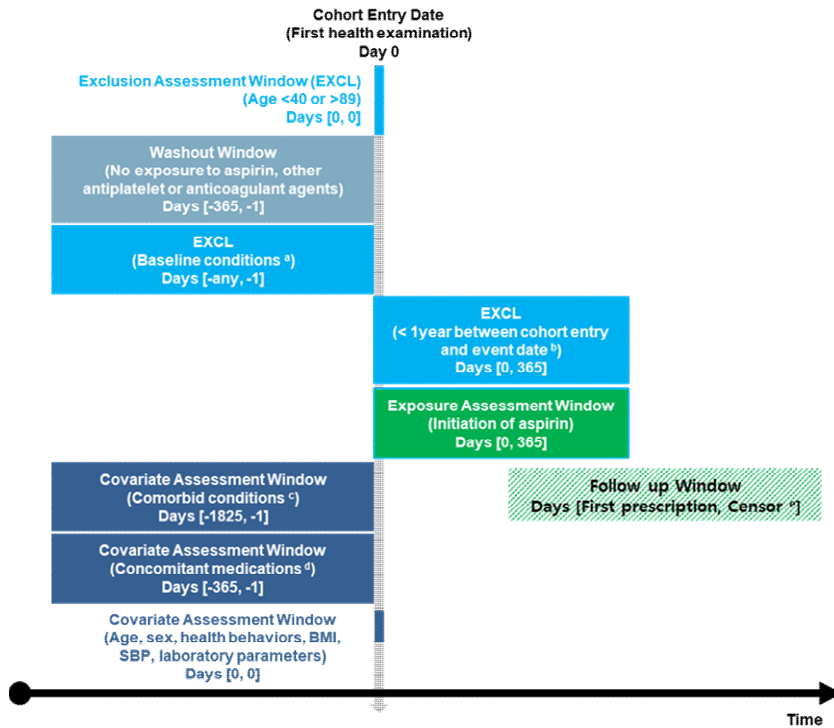
아스피린 신규 사용으로 인한 심혈관질환의 일차예방 및 출혈위험과의 연관 관계를 분석하기 위해 Cox 비례위험모형을 사용하였다. 각 대상자의 추적관찰 시작일(index date)로부터 사건 발생 혹은 연구 종료일(2021년 12월 31일) 중 더 빠른 시점까지 추적관찰 하였다. 또한 아스피린 사용이 중단되었거나 (아스피린사용군) 혹은 비아스피린군에서 아스피린이 신규 처방되면 중도 절단을 시행하였다 (as treated analysis). 아스피린 사용군에서는 아스피린 첫 처방일을 index date로 간주하였고 비아스피린군의 경우 매칭된 아스피린군 대상자의 첫 처방일을 index date로 무작위 배정하였다. 아스피린 사용으로 인한 각 사건의 위험도는 비아스피린군과 비교한 hazards ratio 및 95% 신뢰구간으로 기술하였다.

## 3. 하위분석 (Subgroup analysis)

전체 대상자에서 분석한 아스피린 사용으로 인한 심혈관질환 일차예방 및 출혈 위험과의 연관성이 다양한 하위 대상군에서도 동일하게 적용되는지 검증하기 위해 나이, 성별, 흡연력, 고혈압, 당뇨병, 스타틴 사용, 단백뇨, 체질량지수, 사구체여과율 및 10년 심혈관질환 발생 위험도에 따라 하위분석을 시행하였다.

## 4. 통계분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS 9.4 version (SAS institute, Cary, NC, USA)을 이용하였다.



[그림 2-2] 연구 방법 개요

- <sup>a</sup> Excluded if evidence of: coronary heart disease, cerebrovascular disease (excluding intracranial hemorrhage), peripheral vascular disease, atrial fibrillation/flutter, coronary artery bypass graft/percutaneous coronary intervention, gastrointestinal bleeding, or intracranial hemorrhage.
- <sup>b</sup> Excluded if occurrence of: coronary heart disease, ischemic stroke, coronary artery bypass graft/percutaneous coronary intervention, or death.
- <sup>c</sup> Comorbid conditions included: hypertension, diabetes, dyslipidemia, heart failure, hemiplegia, dementia, liver disease, chronic pulmonary disease, connective tissue disease, peptic ulcer disease, chronic kidney disease, and malignancy.
- <sup>d</sup> Concomitant medications included: antihypertensive agents, antidiabetic agents, statins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and steroids.
- <sup>e</sup> Censored at earliest of outcome, death, initiation or discontinuation of aspirin, or end of the study period.



# 제3장

## 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차예방에 미치는 영향

제1절 대상자 선정 및 일반적 특성	25
제2절 심혈관질환 발생 위험	28
제3절 출혈 합병증 발생 위험	29
제4절 아스피린 사용기간에 따른 영향 분석	30
제5절 하위분석	32
제6절 무작위 배정 임상시험 연구 결과와의 비교	34

---





## 제3장

# 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차예방에 미치는 영향

### 제1절 대상자 선정 및 일반적 특성

심혈관질환이 없었던 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린의 신규 사용으로 인한 심혈관질환 발생 및 약제에 의한 출혈 위험을 분석하기 위해 전체 대상자 2,510,168명중 첫 검진일 이전 5년간 당뇨병 진단이 있었고 검진일 이전 1년간 당뇨병 약제 처방이 있었던 81,740명을 먼저 선별하였다. 이중 6,438명은 첫 검진일 이후 1년 기간동안 저용량 아스피린 (하루 100mg 이하)의 신규 처방이 있었으며 75,302명은 아스피린 처방이 없었다. 아스피린을 사용한 환자에서 사용하지 않은 환자에 비해 더 고령이었고, 고혈압, 이상지질혈증 동반이 많았으며 항고혈압약제 및 스타틴 복용이 더 빈번하였다. 또한 체질량지수, 수축기혈압, 및 10년 심혈관질환 발생위험도가 더 높았으며 사구체여과율은 더 낮은 경향이 있었다. 두 그룹 간의 차이가 나는 혼란변수를 통제하여 관심변수인 아스피린 사용 외에 모든 대상자들의 조건을 유사하게 배정하기 위해 아스피린군 6,438명에 대해 1:5의 비로 성향점수매칭을 시행하여 31,188명의 대조군 (비아스피린군)을 선정하였다. 매칭에 이용된 모든 혼란변수에 대해 두 그룹간 표준화된 평균 차이는 10% 미만으로 아스피린사용군 및 비사용군 간 혼란변수로 인한 편향은 잘 통제되었음을 확인하였다.

매칭 전 81,740명과 매칭 후 38,626명의 일반적 특성을 아스피린사용군 및 비사용군으로 나누어 비교하여 <표 3-1>에 기술하였으며 매칭 후 38,626명 (아스피린군 6,438명, 비아스피린군 32,188명)이 최종 분석에 이용되었다.

<표 3-1> 당뇨병 연구 대상자의 일반적 특성

Characteristics	Unmatched population			Propensity score-matched population		
	Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=75,302)	Standardized difference	Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=32,188)	Standardized difference
<b>Age, years</b>	59.9 (9.3)	57.5 (9.8)	0.258	59.9 (9.3)	59.9 (9.6)	0.004
<b>Sex</b>			0.023			<0.001
Men	3,868 (60.1)	46,075 (61.2)		3,868 (60.1)	19,340 (60.1)	
Women	2,570 (39.9)	29,227 (38.8)		2,570 (39.9)	12,848 (39.9)	
<b>Income quartiles</b>			0.021			0.016
First quartile (lowest)	1,407 (21.9)	16,889 (22.4)		1,407 (21.9)	7,284 (22.6)	
Second quartile	1,150 (17.9)	13,864 (18.4)		1,150 (17.9)	5,697 (17.7)	
Third quartile	1,442 (22.4)	16,629 (22.1)		1,442 (22.4)	7,166 (22.3)	
Fourth quartile (highest)	2,439 (37.9)	27,920 (37.1)		2,439 (37.9)	12,041 (37.4)	
<b>Smoking status</b>			0.017			0.003
Never	3,489 (54.2)	40,542 (53.8)		3,489 (54.2)	17,415 (54.1)	
Former	1,424 (22.1)	16,133 (21.4)		1,424 (22.1)	7,248 (22.5)	
Current	1,525 (23.7)	18,627 (24.7)		1,525 (23.7)	7,525 (23.4)	
<b>Alcohol intake</b>			0.002			0.002
0 g/day	3,750 (58.3)	43,001 (57.1)		3,750 (58.3)	18,526 (57.6)	
1-19 g/day	1,647 (25.6)	21,068 (28.0)		1,647 (25.6)	8,726 (27.1)	
≥20 g/day	1,041 (16.2)	11,233 (14.9)		1,041 (16.2)	4,936 (15.3)	
<b>Physical activity</b>			0.016			0.005
<600 MET-min/week	2,792 (43.4)	32,072 (42.6)		2,792 (43.4)	13,995 (43.5)	
600-3000 MET-min/week	2,957 (45.9)	34,956 (46.4)		2,957 (45.9)	14,605 (45.4)	
>3000 MET-min/week	689 (10.7)	8,274 (11.0)		689 (10.7)	3,588 (11.2)	
<b>Comorbidities</b>						
Hypertension	4,410 (68.5)	38,879 (51.6)	0.350	4,410 (68.5)	22,042 (68.5)	<0.001
Dyslipidemia	4,236 (65.8)	45,643 (60.6)	0.108	4,236 (65.8)	21,255 (66.0)	0.005
Heart failure	49 (0.8)	412 (0.6)	0.027	49 (0.8)	247 (0.8)	<0.001
Hemiplegia	5 (0.1)	145 (0.2)	0.031	5 (0.1)	25 (0.1)	<0.001

Characteristics	Unmatched population			Propensity score-matched population		
	Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=75,302)	Standardized difference	Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=32,188)	Standardized difference
Dementia	18 (0.3)	255 (0.3)	0.011	18 (0.3)	94 (0.3)	0.002
Liver disease	53 (0.8)	1,409 (1.9)	0.091	53 (0.8)	265 (0.8)	<0.001
Chronic pulmonary disease	1,265 (19.7)	13,531 (18.0)	0.043	1,265 (19.7)	6,324 (19.7)	<0.001
Connective tissue disease	348 (5.4)	3,616 (4.8)	0.027	348 (5.4)	1,753 (5.5)	0.002
Peptic ulcer disease	1,979 (30.7)	21,139 (28.1)	0.059	1,979 (30.7)	9,765 (30.3)	0.009
Chronic kidney disease	45 (0.7)	624 (0.8)	0.015	45 (0.7)	226 (0.7)	<0.001
Malignancy	244 (3.8)	3,743 (5.0)	0.058	244 (3.8)	1,224 (3.8)	<0.001
<b>Prescribed medications</b>						
<b>Antihypertensive agents</b>	4,132 (64.2)	34,917 (46.4)	0.364	4,132 (64.2)	20,699 (64.3)	0.003
Statins	2,685 (41.7)	27,306 (36.3)	0.112	2,685 (41.7)	13,533 (42.0)	0.007
NSAIDs	4,325 (67.2)	48,381 (64.3)	0.062	4,325 (67.2)	21,716 (67.5)	0.006
Steroids	2,024 (31.4)	22,749 (30.2)	0.027	2,024 (31.4)	10,182 (31.6)	0.004
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	25.2 (3.2)	24.8 (3.2)	0.120	25.2 (3.2)	25.2 (3.2)	0.003
<b>Systolic blood pressure, mmHg</b>	129.9 (15.8)	127.6 (15.1)	0.150	129.9 (15.8)	129.9 (9.6)	0.004
<b>Laboratory parameters</b>						
Hemoglobin, g/dL	14.0 (1.5)	14.1 (1.6)	0.068	14.0 (1.5)	14.0 (1.5)	0.001
Fasting glucose, mg/dL	141.7 (46.6)	141.1 (46.0)	0.012	141.7 (46.6)	141.3 (45.7)	0.007
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	81.2 (18.7)	84.0 (18.6)	0.152	81.2 (18.7)	81.2 (18.7)	0.003
LDL-C, mg/dL	105.8 (35.8)	105.9 (34.7)	0.003	105.8 (35.8)	105.9 (35.3)	0.002
HDL-C, mg/dL	50.6 (12.5)	51.0 (12.7)	0.034	50.6 (12.5)	50.5 (12.5)	0.002
<b>Triglyceride, mg/dL</b>	162.5 (99.3)	157.8 (99.1)	0.048	162.5 (99.3)	162.8 (100.4)	0.003
<b>Albuminuria</b>	853 (13.3)	8,601 (11.4)	0.056	853 (13.3)	4,203 (13.1)	0.006
<b>10-year CVD risk, %</b>	19.2 (14.8)	15.9 (13.8)	0.232	19.2 (14.8)	19.1 (14.8)	0.006

Note: Data are presented as means (standard deviation) or numbers (percentages).

Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MET, metabolic equivalent of task; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

## 제2절 심혈관질환 발생 위험

아스피린사용군의 아스피린 평균 복용 기간은 6.4년 (표준편차 4.6년) 이었고, 아스피린 비사용군중 11,571명 (36.0%)에서 추적관찰 기간 중 아스피린 사용이 시작되었다. 평균 7.9년 (표준편차 4.1년)의 추적관찰 기간동안 일차 효과 결과 변수인 동맥경화성 심혈관질환 (ASCVD) 및 심혈관사망의 복합사건이 2,274명 (5.9%)에서 발생하였고, 이 중 급성심근경색이 439명 (1.2%), 허혈성 뇌경색 1,357명 (3.5%), 관상동맥우회술 혹은 경피적관상동맥확장술 607명 (1.6%), 및 심혈관사망이 267명 (0.7%)에서 발생하였다. 모든 원인의 사망은 2,593명 (6.7%)에서 발생하였다.

아스피린을 사용한 경우 사용하지 않은 경우에 비해 동맥경화성 심혈관질환 및 심혈관사망의 복합사건의 발생 위험은 17% 감소하였으며 통계학적으로 유의하였다 (위험도 0.83, 95% 신뢰구간 0.73-0.95,  $P=0.006$ ). 또한, 아스피린 신규 사용으로 동맥경화성 심혈관질환 위험은 19% (위험도 0.81, 95% 신뢰구간 0.71-0.93,  $P=0.003$ ), 동맥경화성 심혈관질환 및 모든 원인 사망의 복합사건의 위험은 10% (위험도 0.90, 95% 신뢰구간 0.82-0.99,  $P=0.022$ ), 그리고 허혈성 뇌경색의 위험은 29% (위험도 0.71, 95% 신뢰구간 0.60-0.85,  $P<0.001$ ) 각각 감소하였다. 반면에 급성심근경색, 관상동맥우회술 혹은 경피적관상동맥확장술, 심혈관사망, 그리고 모든 원인 사망의 위험 감소에는 통계학적으로 유의한 연관성이 관찰되지 않았다.

아스피린 사용과 심혈관질환 발생위험과의 연관관계는 <표 3-2>에 정리하였다.

<표 3-2> 아스피린 사용과 심혈관 질환 발생위험과의 연관관계

Outcomes	Event number (%)			Incidence rate/1,000 person-years			HR (95% CI) <sup>a</sup>	p
	Overall (n=)	Aspirin (n=)	No aspirin (n=)	Overall (n=)	Aspirin (n=)	No aspirin (n=)		
<b>Primary efficacy outcome</b>								
ASCVD <sup>b</sup> or CV death <sup>c</sup> composite	2,274 (5.9)	252 (3.9)	2,022 (6.3)	7.3	6.0	7.5	0.83 (0.73-0.95)	0.006
<b>Secondary efficacy outcomes</b>								

Outcomes	Event number (%)			Incidence rate/1,000 person-years			HR (95% CI) <sup>a</sup>	p
	Overall	Aspirin	No aspirin	Overall	Aspirin	No aspirin		
	(n=38,626)	(n=6,438)	(n=32,188)	(n=38,626)	(n=6,438)	(n=32,188)		
ASCVD composite	2,105 (5.5)	228 (3.5)	1,877 (5.8)	6.7	5.4	6.9	0.81 (0.71-0.93)	0.003
ASCVD or all death composite	4,397 (11.4)	524 (8.1)	3,873 (12.0)	14.6	13.0	14.8	0.90 (0.82-0.99)	0.022
Myocardial infarction	439 (1.2)	44 (0.7)	395 (1.2)	1.4	1.0	1.4	0.74 (0.54-1.01)	0.057
Ischemic stroke	1,357 (3.5)	132 (2.1)	1,225 (3.8)	4.3	3.1	4.5	0.71 (0.60-0.85)	<0.001
CABG surgery/PCI	607 (1.6)	78 (1.2)	529 (1.6)	1.9	1.8	1.9	0.97 (0.77-1.24)	0.831
CV death	267 (0.7)	40 (0.6)	227 (0.7)	0.8	1.9	0.8	1.16 (0.83-1.62)	0.393
All-cause death	2,593 (6.7)	344 (5.3)	2,249 (7.0)	8.5	8.4	8.5	1.00 (0.89-1.12)	0.985

Abbreviations: ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; CABG, coronary artery bypass graft; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PCI, percutaneous coronary intervention.

<sup>a</sup> HR comparing aspirin users to nonusers in a propensity score-matched cohort.

<sup>b</sup> ASCVD composite: composite of myocardial infarction or ischemic stroke or CABG/PCI.

<sup>c</sup> CV death: death from any vascular cause, excluding intracranial hemorrhage.

### 제3절 출혈 합병증 발생 위험

아스피린 사용으로 인한 안정성 분석을 위해 입원이 필요한 중대한 출혈 합병증으로 위장관 출혈 및 두개내 출혈과의 연관성을 Cox 비례위험모형을 이용하여 분석하였다.

추적관찰 기간동안 일차 안전성 결과 변수인 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건이 1,065명 (2.9%)에서 발생하였고, 이 중 위장관 출혈이 772명 (2.0%) 그리고 두개내 출혈이 313명 (0.8%)에서 발생하였다. 아스피린 사용군과 비사용군에서 1,000인-연당 발생률은 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건이 4.1명 대 3.3명, 위장관 출혈이 2.8명 대 2.4명, 두개내 출혈이 1.2명 대 0.9명으로 아스피린 사용군에서 출혈 합병증의 발생이 더 빈번하였다.

Cox 분석결과, 아스피린을 사용한 경우 사용하지 않은 경우에 비해 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건 발생 위험은 25% 증가하였으며 통계학적으로 유의하였다 (위험도 1.25, 95% 신뢰구간 1.06-1.47, P=0.009). 반면에 두 출혈 사건을 각각 분석한 이차

분석에서는 아스피린 사용군에서 위장관 출혈의 위험이 20% (위험도 1.20, 95% 신뢰구간 0.99-1.46, P=0.062), 두개내 출혈의 위험이 33% (위험도 1.33, 95% 신뢰구간 0.99-1.79, P=0.056) 각각 증가하였으나 모두 통계학적으로 유의하지는 않았다.

아스피린 사용과 출혈 합병증 발생위험과의 연관관계는 <표 3-3>에 정리하였다.

<표 3-3> 아스피린 사용과 출혈 합병증 발생위험과의 연관관계

Outcomes	Event number (%)			Incidence rate/1,000 person-years			HR (95% CI) <sup>a</sup>	p
	Overall (n=38,626)	Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=32,188)	Overall (n=38,626)	Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=32,188)		
<b>Primary safety outcome</b>								
GI or IC hemorrhage composite	1,065 (2.8)	171 (2.7)	894 (2.8)	3.4	4.1	3.3	1.25 (1.06-1.47)	0.009
<b>Secondary safety outcomes</b>								
GI bleeding	772 (2.0)	121 (1.9)	651 (2.0)	2.5	2.8	2.4	1.20 (0.99-1.46)	0.062
Intracranial hemorrhage	313 (0.8)	53 (0.8)	260 (0.8)	1.0	1.2	0.9	1.33 (0.99-1.79)	0.056

Abbreviations: CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; HR, hazard ratio; IC, intracranial.

<sup>a</sup> HR comparing aspirin users to nonusers in a propensity score-matched cohort.

## 제4절 아스피린 사용기간에 따른 영향 분석

아스피린 사용기간에 따라 심혈관 일차예방 효과 및 출혈 위험성이 상이할 가능성을 검증하기 위해 아스피린 사용기간에 따라 3년미만, 3년~5년미만, 5년이상으로 나누어 일차 결과 변수인 동맥경화성 심혈관질환 및 심혈관사망의 복합사건과 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건을 Cox 비례위험모형을 이용하여 분석하였다.

전체 기간에서 관찰된 아스피린과 심혈관질환의 일차예방 및 출혈 위험 간의 통계학적으로 유의한 연관성은 5년이상 아스피린을 사용한 경우에만 유지되었다.

아스피린 사용 5년 후 처음 발생한 사건만을 분석하였을 때 아스피린을 사용한 경우 사용하지 않은 경우에 비해 동맥경화성 심혈관질환 및 심혈관사망의 복합사건의 위험이

21% 감소하였으며 (위험도 0.79, 95% 신뢰구간 0.66-0.94, P=0.008), 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건 발생 위험은 33% 증가하였고 (위험도 1.33, 95% 신뢰구간 1.07-1.65, P=0.011) 두 사건 모두 통계학적으로 유의하였다.

아스피린 사용기간에 따른 심혈관 일차예방 및 출혈 위험과의 연관관계는 <표 3-4> 와 <표 3-5>에 각각 정리하였다.

<표 3-4> 아스피린 사용기간에 따른 심혈관질환 발생과의 연관관계

Years of first event	Event number (%) <sup>a</sup>			Incidence rate/1,000 person-years			HR (95% CI) <sup>b</sup>	p
	Overall	Aspirin	No aspirin	Overall	Aspirin	No aspirin		
	(n= 38,626)	(n= 6,438)	(n= 32,188)	(n= 38,626)	(n= 6,438)	(n= 32,188)		
<3	511 (1.3)	69 (1.1)	442 (1.4)	4.9	4.6	4.9	0.99 (0.77-1.27)	0.916
3 to <5	467 (1.5)	48 (1.2)	419 (1.6)	3.1	2.4	3.2	0.77 (0.57-1.04)	0.093
≥5	1,296 (4.7)	135 (3.9)	1,161 (4.8)	4.5	3.6	4.6	0.79 (0.66-0.94)	0.008

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup> The numbers at risk declined with each period of follow-up because of censoring, so the percentages are the number of events as a proportion of the number at risk at the start of each period.

<sup>b</sup> HR for the composite cardiovascular events including myocardial infarction, ischemic stroke, coronary artery bypass graft/percutaneous coronary intervention or cardiovascular mortality among aspirin users versus nonusers, according to the years of follow-up.

<표 3-5> 아스피린 사용기간에 따른 출혈 합병증 발생과의 연관관계

Years of first event	Event number (%) <sup>a</sup>			Incidence rate/1,000 person-years			HR (95% CI) <sup>b</sup>	p
	Overall	Aspirin	No aspirin	Overall	Aspirin	No aspirin		
	(n= 38,626)	(n= 6,438)	(n= 32,188)	(n= 38,626)	(n= 6,438)	(n= 32,188)		
<3	278 (0.7)	47 (0.7)	231 (0.7)	2.7	3.1	2.6	1.22 (0.89-1.67)	0.214
3 to <5	200 (0.7)	27 (0.7)	173 (0.7)	1.3	1.4	1.3	1.05 (0.70-1.58)	0.814
≥5	587 (2.1)	97 (2.8)	490 (2.0)	2.0	2.6	1.9	1.33 (1.07-1.65)	0.011

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup> The numbers at risk declined with each period of follow-up because of censoring, so the percentages are the number of events as a proportion of the number at risk at the start of each period.

<sup>b</sup> HR for the gastrointestinal bleeding or intracranial hemorrhage among aspirin users versus nonusers, according to the years of follow-up.



## 제5절 하위분석

전체 대상자에서 분석한 아스피린 사용으로 인한 심혈관질환 일차예방 및 출혈 위험과의 연관성이 다양한 하위 대상군에서도 동일하게 적용되는지 검증하기 위해 나이, 성별, 흡연력, 고혈압, 스타틴 사용, 단백뇨, 체질량지수, 사구체여과율 및 10년 심혈관질환 발생 위험도에 따라 하위분석을 시행하였다.

아스피린 사용으로 인한 동맥경화성 심혈관질환 및 심혈관사망 복합사건의 위험 감소는 40~59세의 상대적으로 젊은 연령, 남자, 흡연자, 고혈압이 없고 스타틴을 복용하지 않는 자, 체질량지수가 25 kg/m<sup>2</sup> 미만으로 낮고 정상 신기능인 사구체여과율이 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 이상이면서 10년 심혈관질환 발생위험이 10% 미만으로 낮은 경우에만 통계학적으로 유의하였다.

반면에 아스피린 사용으로 인한 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건 발생 위험은 60세 이상의 고령, 남자, 비흡연자, 스타틴을 복용하지 않는 자, 단백뇨가 없는 자, 체질량지수가 25 kg/m<sup>2</sup> 미만으로 낮거나 사구체여과율이 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만이면서 10년 심혈관질환 발생위험이 10% 이상으로 높은 경우 통계학적으로 유의하게 증가되었다.

하위분석 결과를 고려하면, 아스피린 사용으로 심혈관질환의 일차예방 효과가 있으면서 출혈 위험이 증가하지 않는 대상군은 40~59세의 상대적으로 젊은 연령, 흡연자, 고혈압이 없는 자, 단백뇨가 있고 사구체여과율이 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 이상이면서 10년 심혈관질환 발생위험이 10% 미만인 경우였다.

심혈관질환 일차예방 및 출혈 합병증의 하위분석 결과는 <표 3-6>에 정리하였다.

<표 3-6> 심혈관질환 일차예방 및 출혈 합병증의 하위분석

Groups	ASCVD or CV death composite				GI or intracranial hemorrhage composite			
	Incidence rate/1,000 PYs		HR (95% CI) <sup>a</sup>	p	Incidence rate/1,000 PYs		HR (95% CI) <sup>a</sup>	p
	Aspirin (n= 6,438)	No aspirin (n= 32,188)			Aspirin (n= 6,438)	No aspirin (n= 32,188)		
<b>Age</b>								
40-59 years	3.0	4.9	0.63 (0.48-0.82)	<0.001	2.8	2.6	1.08 (0.81-1.43)	0.622

Groups	ASCVD or CV death composite				GI or intracranial hemorrhage composite			
	Incidence rate/1,000 PYs		HR (95% CI) <sup>a</sup>	p	Incidence rate/1,000 PYs		HR (95% CI) <sup>a</sup>	p
	Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=32,188)			Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=32,188)		
≥60 years	8.7	7.9	0.90 (0.77-1.04)	0.160	5.2	4.0	1.32 (1.08-1.61)	0.006
<b>Sex</b>								
Men	6.4	8.3	0.79 (0.67-0.93)	0.006	4.7	3.5	1.34 (1.09-1.63)	0.004
Women	5.5	6.2	0.91 (0.73-1.13)	0.377	3.1	2.9	1.09 (0.82-1.45)	0.569
<b>Smoking</b>								
Non-smoker	6.2	6.8	0.94 (0.79-1.12)	0.466	3.9	3.0	1.34 (1.07-1.68)	0.012
Ex-/current smoker	5.8	8.2	0.73 (0.60-0.88)	0.001	4.3	3.7	1.16 (0.91-1.47)	0.227
<b>Hypertension</b>								
Yes	6.8	8.1	0.86 (0.75-1.00)	0.053	4.3	3.6	1.20 (0.99-1.45)	0.064
No	4.1	6.3	0.69 (0.52-0.91)	0.010	3.4	2.7	1.33 (0.96-1.83)	0.089
<b>Statin</b>								
Yes	4.5	5.6	0.84 (0.66-1.05)	0.123	2.6	2.9	0.90 (0.67-1.22)	0.505
No	7.2	8.8	0.84 (0.72-0.99)	0.035	5.2	3.6	1.48 (1.21-1.79)	<0.001
<b>Proteinuria</b>								
Yes	7.6	11.4	0.69 (0.50-0.95)	0.024	4.0	3.1	0.98 (0.64-1.50)	0.982
No	5.8	6.9	0.86 (0.75-1.00)	0.045	4.7	4.8	1.30 (1.09-1.56)	0.004
<b>BMI</b>								
<25	5.5	8.0	0.71 (0.59-0.86)	<0.001	4.4	3.4	1.29 (1.04-1.61)	0.022
≥25	6.6	6.9	0.98 (0.81-1.17)	0.808	3.7	3.2	1.19 (0.93-1.52)	0.172
<b>eGFR</b>								
≥60	5.2	6.8	0.79 (0.68-0.92)	0.002	3.4	5.1	1.27 (0.86-1.87)	0.228
<60	12.1	12.6	0.98 (0.75-1.30)	0.912	3.8	3.1	1.24 (1.03-1.48)	0.021
<b>10-year CVD risk</b>								
<10%	1.7	3.5	0.50 (0.33-0.76)	0.001	2.1	2.2	0.97 (0.66-1.42)	0.880
≥10%	8.2	9.6	0.88 (0.76-1.01)	0.062	5.0	3.9	1.31 (1.09-1.57)	0.004

**Abbreviations:** ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GI, gastrointestinal; HR, hazard ratio; PYs, person-years.

<sup>a</sup> HR comparing aspirin users to nonusers across clinically relevant subgroups such as age, sex, smoking, hypertension, statin use, BMI, eGFR, and 10-year CVD risk.

## 제6절 무작위 배정 임상시험 연구 결과와의 비교

마지막으로, 기존에 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관계 질환의 일차예방 효과에 관해 분석하였던 대규모 무작위 배정 임상 시험인 ASCEND trial<sup>34</sup>에서의 결과와 real-world data로 분석한 관찰 연구인 본 연구의 결과를 서로 비교하였다.

ASCEND trial에서 분석한 아스피린 사용으로 인한 동맥경화성 심혈관질환 및 심혈관 사망 복합사건의 위험도는 12% 감소하였고 (위험도 0.88, 95% 신뢰구간 0.80-0.97, P=0.01) 이는 본 연구에서 관찰된 17% 위험도 감소 (위험도 0.83, 95% 신뢰구간 0.73-0.95, P=0.006)와 비슷하였다. 또한 주요 출혈 사건의 위험도 ASCEND trial에서 보인 29% 위험증가 (위험도 1.29, 95% 신뢰구간 1.09-1.52, P=0.003)와 동일하게 본 연구에서도 25% 위험이 증가하였다 (위험도 1.25, 95% 신뢰구간 1.06-1.47, P=0.009).

이를 통해 본 연구가 무작위 배정을 시행하지 않았음에도 동일한 포함 및 제외 대상을 선정하여 성향점수매칭 및 as-treated 분석을 통해 무작위 배정 임상 시험과 동일한 결과를 보임을 관찰하였다.

ASCEND trial과 본 연구에서의 주요 심혈관질환 및 출혈 합병증 발생 위험도를 <표 3-7>과 <표 3-8>에 각각 비교하여 정리하였다.

<표 3-7> 무작위 배정 임상시험 연구 결과와의 심혈관질환 발생 위험 비교

Outcomes	ASCEND clinical trial <sup>a</sup>		Observational cohort study	
	Aspirin (n=7,740)	No aspirin (n=7,740)	Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=32,188)
<b>ASCVD or CV death composite<sup>b</sup></b>				
Event number (%)	833 (10.8)	936 (12.1)	252 (3.9)	2,022 (6.3)
Rate ratio or hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.88 (0.80-0.97)		0.83 (0.73-0.95)	
<b>Myocardial infarction</b>				
Event number (%)	191 (2.5)	195 (2.5)	44 (0.7)	395 (1.2)
Rate ratio or hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.98 (0.80-1.19)		0.74 (0.54-1.01)	
<b>Ischemic stroke</b>				
Event number (%)	202 (2.6)	229 (3.0)	132 (2.1)	1,225 (3.8)
Rate ratio or hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.88 (0.73-1.06)		0.71 (0.60-0.85)	

Outcomes	ASCEND clinical trial <sup>a</sup>		Observational cohort study	
	Aspirin (n=7,740)	No aspirin (n=7,740)	Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=32,188)
<b>CABG surgery/PCI</b>				
Event number (%)	257 (3.3)	287 (3.7)	78 (1.2)	529 (1.6)
Rate ratio or hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.89 (0.75-1.05)		0.97 (0.77-1.24)	
<b>CV death<sup>d</sup></b>				
Event number (%)	197 (2.5)	217 (2.8)	40 (0.6)	227 (0.7)
Rate ratio or hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.91 (0.75-1.10)		1.16 (0.83-1.62)	
<b>All-cause death</b>				
Event number (%)	748 (9.7)	782 (10.2)	344 (5.3)	2,249 (7.0)
Rate ratio or hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.94 (0.85-1.04)		1.00 (0.89-1.12)	

*Abbreviations:* ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; CABG, coronary artery bypass graft; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PCI, percutaneous coronary intervention.

<sup>a</sup> ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) trial was published in October 2018 (N Engl J Med 2018;379:1529-39).34

<sup>b</sup> ASCVD composite: composite of myocardial infarction or ischemic stroke or CABG/PCI.

<sup>c</sup> Rate ratio provided in the ASCEND clinical trials among aspirin users versus nonusers and HRs presented in this observational cohort study.

<sup>d</sup> CV death: death from any vascular cause, excluding intracranial hemorrhage.

<표 3-8> 무작위 배정 임상시험 연구 결과와의 출혈 합병증위험 비교

Outcomes	ASCEND clinical trial		Observational cohort study	
	Aspirin (n=7,740)	No aspirin (n=7,740)	Aspirin (n=6,438)	No aspirin (n=32,188)
<b>Major bleeding events<sup>b</sup></b>				
Event number (%)	314 (4.1)	245 (3.2)	171 (2.7)	894 (2.8)
Rate ratio or hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	1.29 (1.09-1.52)		1.25 (1.06-1.47)	
<b>GI bleeding</b>				
Event number (%)	137 (1.8)	101 (1.3)	121 (1.9)	651 (2.0)
Rate ratio or hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	1.36 (1.05-1.75)		1.20 (0.99-1.46)	
<b>Intracranial hemorrhage</b>				
Event number (%)	55 (0.7)	45 (0.6)	53 (0.8)	260 (0.8)
Rate ratio or hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	1.22 (0.82-1.81)		1.33 (0.99-1.79)	

*Abbreviations:* CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup> ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) trial was published in October 2018 (N Engl J Med 2018; 379:1529-39).34

<sup>b</sup> Major bleeding event was defined as a composite of intracranial hemorrhage, sight-threatening bleeding event in the eye, GI bleeding, or other major bleeding event in the ASCEND clinical trials, and as a composite of intracranial hemorrhage or GI bleeding in this observational cohort study, respectively.

<sup>c</sup> Rate ratio provided in the ASCEND clinical trials among aspirin users versus nonusers and HRs presented in this observational cohort study.



# 제4장

## 만성신질환 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차예방에 미치는 영향

제1절 대상자 선정 및 일반적 특성	39
제2절 심혈관질환 발생 위험	41
제3절 출혈합병증 발생 위험	43
제4절 아스피린 사용기간에 따른 영향 분석	44
제5절 하위분석	46

---



## 제4장

# 만성신질환 환자에서 아스피린의 심혈관 질환 일차예방에 미치는 영향

### 제1절 대상자 선정 및 일반적 특성

심혈관질환이 없었던 만성신질환 3-4단계 환자에서 저용량 아스피린의 신규 사용으로 인한 심혈관질환 발생 및 약제에 의한 출혈 위험을 분석하기 위해 전체 대상자 2,510,168 명중 첫 검진일 이전 5년간 말기신부전증으로 산정특례 (혈액투석 V001, 복막투석 V003, 신장이식 V005) 진단이 없었고 첫 검진일에서 사구체여과율이 15이상 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>미만이었던 만성신질환 3-4단계 환자 80,703명을 먼저 선별하였다. 이중 3,492명은 첫 검진일 이후 1년 기간동안 저용량 아스피린 (하루 100mg이하)의 신규 처방이 있었으며 77,211명은 아스피린 처방이 없었다. 아스피린을 사용한 환자에서 사용하지 않은 환자에 비해 더 고령이었고, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 동반이 많았으며 항고혈압약제 및 스타틴 복용이 더 빈번하였다. 또한 체질량지수, 수축기혈압, 및 10년 심혈관 질환 발생위험도가 더 높았으며 사구체여과율은 더 낮은 경향이 있었다. 두 그룹 간의 차이가 나는 혼란변수를 통제하여 관심변수인 아스피린 사용 외에 모든 대상자들의 조건을 유사하게 배경하기 위해 아스피린군 3,492명에 대해 1:5의 비로 성향점수매칭을 시행하여 17,454명의 대조군 (비아스피린군)을 선정하였다. 매칭에 이용된 모든 혼란변수에 대해 두 그룹간 표준화된 평균 차이는 10% 미만으로 아스피린사용군 및 비사용군 간 혼란변수로 인한 편향은 잘 통제되었음을 확인 하였다.

매칭 전 81,740명과 최종 분석에 사용된 매칭 후 38,626명의 일반적 특성을 아스피린 사용군 및 비사용군으로 나누어 <표 4-1>에 기술하였다.



<표 4-1> 만성신질환 연구 대상자의 일반적 특성

Characteristics	Unmatched population			Propensity score-matched population		
	Aspirin (n=3,492)	No aspirin (n=77,211)	Standardized difference	Aspirin (n=3,492)	No aspirin (n=17,454)	Standardized difference
<b>Age, years</b>	65.8 (9.3)	61.1 (10.7)	0.474	65.8 (9.3)	66.4 (9.3)	0.054
<b>Sex</b>			0.058			<0.001
Men	1,613 (46.2)	33,431 (41.4)		1,613 (46.2)	8,059 (46.2)	
Women	1,879 (53.8)	43,780 (56.7)		1,879 (53.8)	9,395 (53.8)	
<b>Income quartiles</b>			0.034			0.003
First quartile (lowest)	750 (21.5)	17,381 (22.5)		750 (21.5)	3,817 (21.9)	
Second quartile	560 (16.0)	12,935 (16.8)		560 (16.0)	2,706 (15.5)	
Third quartile	761 (21.8)	16,438 (21.3)		761 (21.8)	3,732 (21.4)	
Fourth quartile (highest)	1,421 (40.7)	30,457 (39.5)		1,421 (40.7)	7,199 (41.3)	
<b>Smoking status</b>			0.012			<0.001
Never	2,402 (68.8)	53,316 (69.1)		2,402 (68.8)	11,917 (68.3)	
Former	633 (18.1)	12,918 (16.7)		633 (18.1)	3,348 (19.2)	
Current	457 (13.1)	10,977 (14.2)		457 (13.1)	2,189 (12.5)	
<b>Alcohol intake</b>			0.004			0.013
0 g/day	2,429 (69.6)	52,604 (68.1)		2,429 (69.6)	12,129 (69.5)	
1-19 g/day	751 (21.5)	19,009 (24.6)		751 (21.5)	3,920 (22.5)	
≥20 g/day	312 (8.9)	5,598 (7.3)		312 (8.9)	1,405 (8.1)	
<b>Physical activity</b>			<0.001			0.005
<600 MET-min/week	1,674 (47.9)	36,311 (47.0)		1,674 (47.9)	8,329 (47.7)	
600-3000 MET-min/week	1,468 (42.0)	33,851 (43.8)		1,468 (42.0)	7,352 (42.1)	
>3000 MET-min/week	350 (10.0)	7,049 (9.1)		350 (10.0)	1,773 (10.2)	
<b>Comorbidities</b>						
Hypertension	605 (17.3)	4,443 (5.8)	0.368	605 (17.3)	2,623 (15.0)	0.073
Diabetes	714 (20.5)	5,997 (7.8)	0.370	714 (20.5)	3,190 (18.3)	0.063
Dyslipidemia	459 (13.1)	3,648 (4.7)	0.298	459 (13.1)	2,010 (11.5)	0.058
Heart failure	12 (0.3)	90 (0.1)	0.047	12 (0.3)	50 (0.3)	0.012
Hemiplegia	1 (0.0)	13 (0.0)	0.008	1 (0.0)	3 (0.0)	0.008
Dementia	4 (0.1)	48 (0.1)	0.018	4 (0.1)	21 (0.1)	0.002
Liver disease	7 (0.2)	123 (0.2)	0.010	7 (0.2)	41 (0.2)	0.008
Chronic pulmonary disease	161 (4.6)	1,386 (1.8)	0.160	161 (4.6)	716 (4.1)	0.029
Connective tissue disease	43 (1.2)	417 (0.5)	0.074	43 (1.2)	183 (1.1)	0.019

Characteristics	Unmatched population			Propensity score-matched population		
	Aspirin (n=3,492)	No aspirin (n=77,211)	Standardized difference	Aspirin (n=3,492)	No aspirin (n=17,454)	Standardized difference
Peptic ulcer disease	243 (7.0)	1,960 (2.5)	0.209	243 (7.0)	1,038 (5.0)	0.048
Malignancy	27 (0.8)	410 (0.5)	0.030	27 (0.8)	136 (0.8)	<0.001
<b>Prescribed medications</b>						
<b>Antihypertensive agents</b>	580 (16.6)	4,132 (5.4)	0.366	580 (16.6)	2,507 (14.4)	0.073
Antidiabetic agents	700 (20.1)	5,807 (7.5)	0.369	700 (20.1)	3,125 (17.9)	0.063
Statins	302 (8.7)	2,398 (3.1)	0.237	302 (8.7)	1,343 (7.7)	0.041
NSAIDs	471 (13.5)	3,971 (5.1)	0.290	471 (13.5)	2,111 (12.1)	0.048
Steroids	235 (6.7)	1,921 (2.5)	0.203	235 (6.7)	1,038 (6.0)	0.038
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	24.9 (3.0)	24.1 (3.0)	0.286	24.9 (3.0)	24.9 (3.1)	0.008
<b>Systolic blood pressure, mmHg</b>	133.8 (17.3)	126.8 (16.4)	0.417	133.8 (17.3)	134.0 (16.5)	0.009
<b>Laboratory parameters</b>						
Hemoglobin, g/dL	13.6 (1.6)	13.6 (1.6)	0.002	13.6 (1.6)	13.6 (1.6)	0.005
Fasting glucose, mg/dL	109.9 (32.3)	101.0 (23.5)	0.314	109.9 (32.3)	108.7 (31.0)	0.042
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	52.4 (7.2)	53.8 (6.1)	0.214	52.4 (7.2)	52.4 (7.1)	0.007
LDL-C, mg/dL	122.7 (37.9)	123.6 (35.7)	0.023	122.7 (37.9)	123.0 (36.8)	0.007
HDL-C, mg/dL	53.0 (13.7)	54.7 (14.4)	0.124	53.0 (13.7)	53.0 (13.9)	<0.001
<b>Triglyceride, mg/dL</b>	154.7 (84.4)	140.0 (81.4)	0.177	154.7 (84.4)	153.5 (86.0)	0.014
<b>Albuminuria</b>	552 (15.8)	8,078 (10.5)	0.159	552 (15.8)	2,629 (15.1)	0.022
<b>10-year CVD risk, %</b>	18.0 (15.0)	11.6 (12.6)	0.465	18.0 (15.0)	18.0 (14.8)	<0.001

Note: Data are presented as means (standard deviation) or numbers (percentages).

Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MET, metabolic equivalent of task; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

## 제2절 심혈관질환 발생 위험

아스피린사용군의 아스피린 평균 복용 기간은 6.0년 (표준편차 4.7년) 이었고, 아스피린 비사용군중 4,963명 (28.4%)에서 추적관찰 기간 중 아스피린 사용이 시작되었다.

평균 8.3년 (표준편차 4.0년)의 추적관찰 기간동안 일차 효과 결과 변수인 동맥경화성 심혈관질환 (ASCVD) 및 심혈관사망의 복합사건이 1,504명 (7.2%)에서 발생하였고, 이 중 급성심근경색이 291명 (1.4%), 허혈성 뇌경색 901명 (4.3%), 관상동맥우회술 혹은 경피적관상동맥확장술 303명 (1.5%), 및 심혈관사망이 306명 (1.5%)에서 발생하였다. 모든 원인의 사망은 2,115명 (10.1%)에서 발생하였다.

아스피린을 사용한 경우 사용하지 않은 경우에 비해 동맥경화성 심혈관질환 및 심혈관 사망의 복합사건의 발생 위험은 5% 감소하였으나 통계학적으로 유의하지 않았다 (위험도 0.95, 95% 신뢰구간 0.81-1.12,  $P=0.551$ ). 또한, 아스피린 신규 사용으로 동맥경화성 심혈관질환 위험은 10% (위험도 0.90, 95% 신뢰구간 0.75-1.07,  $P=0.224$ ), 급성심근경색 발생 위험은 26% (위험도 0.74, 95% 신뢰구간 0.50-1.11,  $P=0.144$ ), 허혈성 뇌경색의 위험은 13% (위험도 0.87, 95% 신뢰구간 0.70-1.08,  $P=0.202$ ), 관상동맥우회술 혹은 경피적관상동맥확장술 위험은 5% (위험도 0.95, 95% 신뢰구간 0.66-1.36,  $P=0.770$ ) 각각 감소하였으나 모두 통계학적으로 유의하지 않았다. 또한, 심혈관 질환에 의한 사망이나 모든 원인 사망에서도 유의한 연관관계가 관찰되지 않았다.

아스피린 사용과 심혈관 질환 발생위험과의 연관관계는 <표 4-2>에 정리하였다.

<표 4-2> 아스피린 사용과 심혈관 질환 발생위험과의 연관관계

Outcomes	Event number (%)			Incidence rate/1,000 person-years			HR (95% CI) <sup>a</sup>	p
	Overall (n=20,946)	Aspirin (n=3,492)	No aspirin (n=17,454)	Overall (n=20,946)	Aspirin (n=3,492)	No aspirin (n=17,454)		
<b>Primary efficacy outcome</b>								
ASCVD <sup>b</sup> or CV death <sup>c</sup> composite	1,504 (7.2)	167 (4.8)	1,337 (7.7)	8.4	7.7	8.5	0.95 (0.81-1.12)	0.551
<b>Secondary efficacy outcomes</b>								
ASCVD composite	1,298 (6.2)	137 (3.9)	1,161 (6.7)	7.2	6.3	7.3	0.90 (0.75-1.07)	0.224
ASCVD or all death composite	3,150 (15.0)	373 (10.7)	2,777 (15.9)	18.4	18.3	18.5	1.04 (0.93-1.16)	0.718

Outcomes	Event number (%)			Incidence rate/1,000 person-years			HR (95% CI) <sup>a</sup>	p
	Overall	Aspirin	No aspirin	Overall	Aspirin	No aspirin		
	(n=20,946)	(n=3,492)	(n=17,454)	(n=20,946)	(n=3,492)	(n=17,454)		
Myocardial infarction	291 (1.4)	26 (0.7)	265 (1.5)	1.6	1.2	1.6	0.74 (0.50-1.11)	0.144
Ischemic stroke	901 (4.3)	93 (2.7)	808 (4.6)	5.0	4.2	5.1	0.87 (0.70-1.08)	0.202
CABG surgery/PCI	303 (1.5)	34 (1.0)	269 (1.5)	1.6	1.5	1.7	0.95 (0.66-1.36)	0.770
CV death	306 (1.5)	41 (1.2)	265 (1.5)	1.7	1.9	1.7	1.17 (0.84-1.62)	0.364
All-cause death	2,115 (10.1)	274 (7.9)	1,841 (10.6)	12.2	13.2	12.1	1.14 (1.00-1.29)	0.051

*Abbreviations:* ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; CABG, coronary artery bypass graft; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PCI, percutaneous coronary intervention.

<sup>a</sup> HR comparing aspirin users to nonusers in a propensity score-matched cohort.

<sup>b</sup> ASCVD composite: composite of myocardial infarction or ischemic stroke or CABG/PCI.

<sup>c</sup> CV death: death from any vascular cause, excluding intracranial hemorrhage.

### 제3절 출혈합병증 발생 위험

아스피린 사용으로 인한 안정성 분석을 위해 입원이 필요한 중대한 출혈 합병증으로 위장관 출혈 및 두개내 출혈과의 연관성을 Cox 비례위험모형을 이용하여 분석하였다.

추적관찰 기간동안 일차 안전성 결과 변수인 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건이 777명 (3.7%)에서 발생하였고, 이 중 위장관 출혈이 535명 (2.6%) 그리고 두개내 출혈이 262명 (1.3%)에서 발생하였다. 아스피린 사용군과 비사용군에서 1,000인-연당 발생률은 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건이 5.3명 대 4.2명, 위장관 출혈이 3.6명 대 2.9명, 두개내 출혈이 1.8명 대 1.4명으로 아스피린 사용군에서 출혈 합병증의 발생이 더 빈번하였다.

Cox 분석결과, 아스피린을 사용한 경우 사용하지 않은 경우에 비해 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건 발생 위험은 35% 증가하였으며 통계학적으로 유의하였다 (위험도 1.35, 95% 신뢰구간 1.11-1.65, P=0.003). 특히, 두 출혈 사건을 각각 분석한 이차 분석에서는 아스피린 사용군에서 위장관 출혈의 위험이 35% (위험도 1.35, 95% 신뢰구간 1.07-1.72, P=0.014) 증가하였고 통계학적으로 유의하였다. 반면에, 두개내 출혈의

위험은 29% (위험도 1.29, 95% 신뢰구간 0.92-1.81, P=0.142) 증가하였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

아스피린 사용과 출혈 합병증 발생위험과의 연관관계는 <표4-3>에 정리하였다.

<표 4-3> 아스피린 사용과 출혈 합병증 발생위험과의 연관관계

Outcomes	Event number (%)			Incidence rate/1,000 person-years			HR (95% CI) <sup>a</sup>	P
	Overall (n= 20,946)	Aspirin (n= 3,492)	No aspirin (n= 17,454)	Overall (n= 20,946)	Aspirin (n= 3,492)	No aspirin (n= 17,454)		
<b>Primary safety outcome</b>								
GI or IC hemorrhage composite	777 (3.7)	116 (3.3)	661 (3.8)	4.3	5.3	4.2	1.35 (1.11-1.65)	0.003
<b>Secondary safety outcomes</b>								
GI bleeding	535 (2.6)	79 (2.3)	456 (2.6)	2.9	3.6	2.9	1.35 (1.07-1.72)	0.014
Intracranial hemorrhage	262 (1.3)	39 (1.1)	223 (1.3)	1.4	1.8	1.4	1.29 (0.92-1.81)	0.142

Abbreviations: CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; HR, hazard ratio; IC, intracranial.

<sup>a</sup>HR comparing aspirin users to nonusers in a propensity score-matched cohort.

## 제4절 아스피린 사용기간에 따른 영향 분석

아스피린 사용기간에 따라 심혈관 일차예방 효과 및 출혈 위험성이 상이할 가능성을 검증하기 위해 아스피린 사용기간에 따라 3년미만, 3년~5년미만, 5년이상으로 나누어 일차 결과 변수인 동맥경화성 심혈관질환 및 심혈관사망의 복합사건과 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건을 Cox 비례위험모형을 이용하여 분석하였다.

아스피린 사용기간에 따라 3년미만, 3년~5년미만, 5년이상으로 나누어 해당 기간 내에 처음 발생한 사건만을 분석하였을 때 아스피린 사용으로 인한 심혈관질환의 일차예방 효과는 어느 기간에서도 관찰되지 않았다. 반면에, 출혈 합병증 발생 위험은 5년이상 아스피린을 사용한 경우에만 통계학적으로 유의하였다.

아스피린 사용에 의한 출혈 합병증 발생의 위험은 아스피린 사용 5년 후 특히 증가하였는데, 아스피린을 사용한 경우 사용하지 않은 경우에 비해 위장관 및 두개내 출혈의 복합사건 발생 위험은 33% 증가하였고 통계학적으로 유의하였다 (위험도 1.33, 95% 신뢰구간 1.02-1.73, P = 0.033).

아스피린 사용기간에 따른 심혈관 일차예방 및 출혈 위험과의 연관관계는 <표 4-4> 와 <표 4-5>에 각각 정리하였다.

<표 4-4> 아스피린 사용기간에 따른 심혈관질환 발생과의 연관관계

Years of first event	Event number (%) <sup>a</sup>			Incidence rate/1,000 person-years			HR (95% CI) <sup>b</sup>	p
	Overall	Aspirin	No aspirin	Overall	Aspirin	No aspirin		
	(n= 20,946)	(n= 3,492)	(n= 17,454)	(n= 20,946)	(n= 3,492)	(n= 17,454)		
<3	332 (1.6)	42 (1.2)	290 (1.7)	5.8	5.4	5.8	1.02 (0.73-1.40)	0.928
3 to <5	304 (1.8)	31 (1.5)	273 (1.8)	3.6	3.1	3.6	0.87 (0.60-1.26)	0.464
≥5	868 (5.4)	94 (5.2)	774 (5.5)	5.1	4.9	5.2	0.96 (0.77-1.18)	0.674

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup> The numbers at risk declined with each period of follow-up because of censoring, so the percentages are the number of events as a proportion of the number at risk at the start of each period.

<sup>b</sup> HR for the composite cardiovascular events including myocardial infarction, ischemic stroke, coronary artery bypass graft/percutaneous coronary intervention or cardiovascular mortality among aspirin users versus nonusers, according to the years of follow-up.

<표 4-5> 아스피린 사용기간에 따른 출혈 합병증 발생과의 연관관계

Years of first event	Event number (%) <sup>a</sup>			Incidence rate/1,000 person-years			HR (95% CI) <sup>b</sup>	p
	Overall	Aspirin	No aspirin	Overall	Aspirin	No aspirin		
	(n= 20,946)	(n= 3,492)	(n= 17,454)	(n= 20,946)	(n= 3,492)	(n= 17,454)		
<3	203 (1.0)	30 (0.9)	173 (1.0)	3.5	3.9	3.5	1.11 (0.76-1.64)	0.586
3 to <5	124 (0.7)	20 (1.0)	104 (0.7)	1.5	2.0	1.4	1.47 (0.91-2.37)	0.114
≥5	450 (2.8)	66 (3.6)	384 (2.7)	2.7	3.4	2.6	1.33 (1.02-1.73)	0.033

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup> The numbers at risk declined with each period of follow-up because of censoring, so the percentages are the number of events as a proportion of the number at risk at the start of each period.

<sup>b</sup> HR for the gastrointestinal bleeding or intracranial hemorrhage among aspirin users versus nonusers, according to the years of follow-up.

## 제5절 하위분석

전체 대상자에서 분석한 아스피린 사용으로 인한 심혈관질환 일차예방 및 출혈 위험과의 연관성이 다양한 하위 대상군에서도 동일하게 적용되는지 검증하기 위해 나이, 성별, 흡연력, 고혈압, 당뇨병, 스타틴 사용, 단백뇨, 체질량지수, 사구체여과율 및 10년 심혈관질환 발생 위험도에 따라 하위분석을 시행하였다.

아스피린 사용으로 인한 동맥경화성 심혈관질환 및 심혈관사망 복합사건 위험 감소의 통계학적으로 유의한 연관성은 어느 하위 대상군에서도 관찰되지 않았다. 반면에 60세 이상의 고령, 남자, 흡연자, 고혈압을 동반하지 않거나 스타틴을 복용하지 않는 자, 단백뇨가 없거나 체질량지수가 25 kg/m<sup>2</sup>미만으로 낮고 사구체여과율이 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 이상 (만성신질환 3a 단계)이면서 10년 심혈관질환 발생위험이 10% 이상으로 높은 경우 위장관 출혈이나 두개내 출혈 위험이 통계학적으로 유의하게 증가되었다.

심혈관질환 일차예방 및 출혈 합병증의 하위분석 결과는 <표 4-6>에 정리하였다.

<표 4-6> 심혈관질환 일차예방 및 출혈 합병증의 하위분석

Groups	ASCVD or CV death composite				GI or intracranial hemorrhage composite			
	Incidence rate/ 1,000 PYs		HR (95% CI) <sup>a</sup>	p	Incidence rate/ 1,000 PYs		HR (95% CI) <sup>a</sup>	p
	Aspirin (n=3,492)	No aspirin (n=17,454)			Aspirin (n=3,492)	No aspirin (n=17,454)		
<b>Age</b>								
40-59 years	3.7	4.0	0.96 (0.60-1.56)	0.879	2.7	2.6	1.02 (0.58-1.79)	0.940
≥60 years	9.0	9.7	0.96 (0.81-1.14)	0.649	6.1	4.6	1.35 (1.09-1.66)	0.006
<b>Sex</b>								
Men	8.5	10.7	0.83 (0.66-1.04)	0.102	7.0	4.8	1.45 (1.12-1.88)	0.005
Women	7.0	6.6	1.11 (0.88-1.40)	0.372	3.9	3.6	1.10 (0.80-1.49)	0.561
<b>Smoking</b>								
Non-smoker	6.9	7.6	0.95 (0.77-1.17)	0.619	4.3	3.8	1.15 (0.88-1.49)	0.312
Ex-/current smoker	9.5	10.3	0.96 (0.74-1.24)	0.726	7.5	4.9	1.53 (1.13-2.07)	0.006

Groups	ASCVD or CV death composite				GI or intracranial hemorrhage composite			
	Incidence rate/ 1,000 PYs		HR (95% CI) <sup>a</sup>	p	Incidence rate/ 1,000 PYs		HR (95% CI) <sup>a</sup>	p
	Aspirin (n= 3,492)	No aspirin (n= 17,454)			Aspirin (n= 3,492)	No aspirin (n= 17,454)		
<b>Hypertension</b>								
Yes	11.6	14.6	0.81 (0.59-1.12)	0.200	2.1	4.0	1.20 (0.77-1.87)	0.423
No	6.9	7.5	0.96 (0.80-1.16)	0.655	6.3	5.3	1.29 (1.03-1.61)	0.025
<b>Diabetes</b>								
Yes	11.7	14.1	0.86 (0.64-1.15)	0.296	6.6	4.9	1.36 (0.91-2.03)	0.129
No	6.7	7.4	0.94 (0.78-1.15)	0.558	5.0	4.0	1.25 (0.99-1.56)	0.059
<b>Statin</b>								
Yes	10.4	10.1	1.07 (0.65-1.74)	0.801	5.4	5.1	1.07 (0.55-2.11)	0.839
No	7.5	8.3	0.93 (0.79-1.11)	0.431	5.3	4.1	1.31 (1.06-1.61)	0.011
<b>Proteinuria</b>								
Yes	9.1	12.3	0.78 (0.53-1.14)	0.193	6.5	5.4	1.22 (0.77-1.94)	0.397
No	7.5	7.8	1.00 (0.83-1.19)	0.966	5.1	4.0	1.30 (1.05-1.62)	0.018
<b>BMI</b>								
<25	7.7	8.9	0.90 (0.72-1.12)	0.325	5.8	4.5	1.30 (1.00-1.68)	0.050
≥25	7.8	7.9	1.03 (0.81-1.30)	0.836	4.8	3.8	1.28 (0.94-1.74)	0.114
<b>eGFR</b>								
≥45	7.1	7.8	0.96 (0.80-1.14)	0.617	5.1	3.9	1.32 (1.06-1.64)	0.012
<45	11.6	13.4	0.90 (0.63-1.28)	0.542	6.7	6.1	1.10 (0.69-1.77)	0.688
<b>10-year CVD risk</b>								
<10%	3.4	3.4	1.05 (0.72-1.54)	0.060	2.9	2.8	1.04 (0.68-1.58)	0.856
≥10%	10.7	11.9	0.93 (0.78-1.11)	0.444	7.0	5.1	1.38 (1.10-1.73)	0.005

*Abbreviations:* ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GI, gastrointestinal; HR, hazard ratio; PYs, person-years.

<sup>a</sup> HR comparing aspirin users to nonusers across clinically relevant subgroups such as age, sex, smoking, hypertension, diabetes, statin use, BMI, eGFR, and 10-year CVD risk.





# 제5장

## 고찰 및 결론

제1절 국내 당뇨 환자에서 아스피린의 심혈관계 질환에 관한 일차예방 효과와 출혈 위험에 관한 고찰: Real-world data를 활용한 약제 효과 분석의 효용성	51
제2절 국내 만성신질환 환자에서 아스피린의 심혈관계 질환에 관한 일차예방 효과와 출혈 위험에 관한 고찰	53
제3절 아스피린의 체내 작용 기전에 대한 이해와 연구 결과 고찰	55
제4절 연구의 강점 및 한계	56
제5절 결론 및 제언	56



## 제5장 고찰 및 결론

본 연구는 국민건강보험공단의 검진 및 청구 자료를 바탕으로 한 Real-world data를 활용하여 먼저 기존의 무작위 배정 임상시험에서 확인된 당뇨병 환자에서 아스피린의 효과와 안전성을 검증하였다. 무작위 배정을 시행하지 않았음에도 동일한 포함 및 제외 대상을 선정하여 성향점수매칭 및 as-treated 분석을 통해 무작위 배정 임상 시험과 동일한 결과를 보임을 관찰하였다. 이후 심혈관질환과 출혈의 위험이 동시에 높으나 아직까지 무작위 배정 임상시험이 없는 대상군인 만성신질환 환자에서 심혈관질환 발생의 일차예방 효과와 출혈 합병증 발생 위험을 분석하였다. 이전 심혈관질환나 아스피린 사용 이력이 없었던 만성신질환 3-4단계 환자에서 아스피린 신규 처방이 심혈관질환 발생 감소에는 뚜렷한 연관성이 관찰되지 않은 반면 입원을 요하는 위장관 출혈이나 두개내 출혈 위험은 의미하게 높아짐을 확인하였다. 본 연구 결과를 바탕으로 만성신질환 환자에서도 충분한 임상 결과들이 나올 때 까지는 일반인을 대상으로 한 기존 가이드라인의 권고대로 심혈관질환의 일차예방 목적으로 아스피린의 무분별한 신규 처방은 자제되어야 함을 시사한다. 또한, 건강보험 빅데이터가 가지는 관찰연구의 한계를 보완하여 실제 임상 현장에서 두루 사용되고 있는 약제의 효과 및 안전성을 확인하였다는 점에서 의미가 있다. 이런 점에서, 본 연구가 임상연구를 통해 아직 입증되지 않은 새로운 약물 사용의 대상 환자군 선정과 같은 다양한 약물 역학 연구가 건강보험 빅데이터를 통해 이루어지는데 기초 자료가 될 수 있을 것으로 기대된다.

### 제1절 국내 당뇨 환자에서 아스피린의 심혈관계 질환에 관한 일차 예방 효과와 출혈 위험에 관한 고찰: Real-world data를 활용한 약제 효과 분석의 효용성

본 연구에서 우선적으로 사용된 코호트는 국민건강보험공단에서 수행하는 일반 검진을 받은 40세 이상의 대상자들 가운데 당뇨 환자들을 선정하여 대상자들이 보유한 국민

건강보험공단의 청구 자료, 특히 그 가운데 처방전 교부 상세 내역, 상병 내역, 처치 내역과 입·퇴원에 관한 정보들을 수집하고 추가적으로 통계청 사망 자료 등을 연계하여 구성한 개별 수준의 종단 자료(individual-level longitudinal data)에 기반하여 구성되었다. 기존에 당뇨병자에서 아스피린의 심혈관계 질환의 일차예방 효과에 관해 분석하였던 대규모 무작위 배정임상시험으로는 ASCEND trial이 대표적이라 할 수 있으며,<sup>34</sup> 총 7,740명의 아스피린 사용군과 7,740명의 대조군을 대상으로 진행되었던 해당 연구의 일차 결과 변수는 주요 심혈관계 질환의 첫 발생으로, 이는 nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, transient ischemic attack, 혹은 심혈관계 질환으로 인한 death를 포함하는 composite outcome으로 정의되었다. 일차 안전 결과 변수로는 intracranial hemorrhage, 안구의 sight-threatening bleeding event, gastrointestinal bleeding, 혹은 출혈로 인한 입원 등을 종합적으로 포함하는 composite outcome으로 정의되었다. 본 연구에서 청구 자료와 통계청 자료를 활용하여 분석을 진행하였기에 정보 수집 과정에서 오류를 최소화할 수 있었고 기존의 ASCEND 연구와 동일한 결과 변수를 설정하여 분석을 진행하는 데 있어 어려움이 없었으며, inclusion/exclusion criteria의 설정과 baseline characteristics를 확인하는 과정에서도 검진 결과와 청구 자료 활용을 바탕으로 하였기에 해당 정보들의 확인이 가능하였다.

본 연구의 결과로 기저 심혈관계 질환의 과거력이 없던 당뇨 환자에서 저용량 아스피린 투여는 평균 7.9년의 추적 관찰 기간 동안 주요 심혈관계 사건의 발생에 있어 약 17%의 위험도 감소와 연관성을 보였으나, 약 25%의 주요 출혈의 위험도 상승이 확인되어 대규모 무작위 배정 임상시험이었던 ASCEND 연구와 유사한 양상으로 확인되었다. 상기 결과는 ASCEND 연구에서 뿐 아니라 기타 선행 연구들을 종합하였던 meta-analysis 결과 와도 일관됨을 확인할 수 있다.<sup>33</sup> 이와 같은 결과는 본 연구에서 활용된 데이터와 분석 방법이 전향적 시험들을 통해 알려진 인과 관계를 탐지하기에 유효하였음을 시사한다고 볼 수 있다.

Real-world data를 활용한 후향적 연구임에도 무작위 배정 임상시험 예서와 유사하게 비교하고자 하는 두 군 사이의 차이를 최소화하고자 성향점수매칭(propensity score matching, PSM) 기법을 활용하는 한편, 기존에 아스피린을 복용 중이던 대상자들은 모두 제외하고 새롭게 약제 처방이 시작된 환자만을 대상으로 하였으며 (new-user design), 아스피린 복용 기간만을 분석하여 (as-treated analysis) 아스피린 사용에 의한

역인과 편향 (reverse causality bias; 즉, 아스피린 사용군은 심혈관질환의 위험이 본질적으로 더 높아 아스피린 사용이 오히려 심혈관질환 발생을 더 높이는 것으로 편향된 결과를 초래할 수 있는 가능성)을 최소화하고자 하였다. 한편 일부 무작위 배정 임상시험들에서 연구의 결과 변수로 청구 자료나 의무기록 등을 통해 수집이 어려운 사건들을 포함하거나 자연어 처리 기법 등을 활용하지 않고서는 쉽게 식별이 어려운 사건들을 분석에 활용하기도 하는데, 이러한 경우 후향적 연구에서 재현이 어렵다는 단점이 존재한다. 그렇지만 본 연구에서 활용된 결과 변수들의 경우 무작위 배정 임상시험에서와 같이 고도로 통제된 환경에서 발생하여 측정 가능한 사건들뿐 아니라 일상적인 치료 환경에서 흔하게 발생하는 한편 후향적 분석 과정 내부에서 충분히 정의 가능한 사건들로 설정하였으며 사건 발생의 추적 역시 청구 자료를 활용하여 손실 없이 진행 가능하였다.

대개의 대규모 전향적 연구 (무작위배정 임상연구를 포함하여)가 오랜 기간과 막대한 경제적 비용이 소요된다는 점에서, 또한 만성신질환 같은 상대적으로 중증도가 높거나 빈도가 높지 않은 질환에서는 진행이 어렵다는 점을 고려하면 본 연구에서 시도한 것과 같이 연구 주제에 따라 적절한 통계학적 분석 방법을 사용하여 보건 의료 빅데이터를 활용한다면 다양한 질환에서 여러 약제의 효과를 보다 빠르고 효과적으로 분석할 수 있을 것으로 생각된다.

## 제2절 국내 만성신질환 환자에서 아스피린의 심혈관계 질환에 관한 일차 예방 효과와 출혈 위험에 관한 고찰

이어서 본 연구에서는 국민건강보험공단에서 수행하는 일반 검진을 받은 40세 이상의 대상자들 가운데 검진 결과를 통해 얻어진 사구체여과율을 기준으로 만성신질환 환자들을 대상으로 하는 후향적 코호트를 구성하였다. 상기 언급된 당뇨 환자들의 코호트와 동일한 방식을 차용하여 임상 정보들을 수집하는 한편 아스피린 사용 유무에 따라 실험군과 대조군을 선정한 뒤 성향점수매칭을 통해 아스피린 사용 외, 심혈관질환이나 출혈 위험과 연관될 수 있는 여러 혼란변수를 두 군 간 차이가 유사하게 매칭하였다. 당뇨병 환자를 대상으로 분석하였던 동일한 일차 효과 및 안전성 결과 변수들을 설정하고 Cox 비례위험모형을 통한 생존분석을 시행하였다. 당뇨병 환자와 다르게, 이전 심혈

관절환나 아스피린 사용 이력이 없었던 만성신질환 3-4단계 환자에서는 아스피린 신규 처방이 심혈관질환 발생 감소에는 뚜렷한 연관성이 관찰되지 않은 반면 (위험도 0.95, 95% 신뢰구간 0.81-1.12,  $P=0.551$ ), 입원을 요하는 위장관 출혈이나 두개내 출혈 위험은 의미하게 높아짐 (위험도 1.35, 95% 신뢰구간 1.11-1.65,  $P=0.003$ )을 확인하였다. 이와 같은 결과는 19,114명의 고령 환자 (미국 65세이상, 호주 70세이상)를 대상으로 평균 4.7년 관찰하며 저용량 아스피린의 사용이 심혈관질환 일차예방에는 효과가 없고 (위험도 0.95, 95% 신뢰구간 0.83-1.08) 오히려 주요 출혈 위험은 38% 증가 (위험도 1.38, 95% 신뢰구간 1.18-1.62,  $P<0.001$ ) 함을 보여준 또 다른 무작위배정 임상연구 (ASPREE)<sup>33</sup>와 동일한 결과였다.

만성신질환은 일반 인구에 비해 심혈관계 질환 발생의 고위험군으로 알려져 있으며, 따라서 일차예방의 중요성이 대두되나 서론에서 기술된 바와 같이 만성신질환 환자들에서 아스피린의 효과는 확증적이지 못하였다.<sup>20-23</sup> 아스피린 사용의 일차예방 효과에 관한 종합적 판단은 예방 가능한 심혈관계 질환의 중증도와 질환 발생시 뒤따르는 합병증, 이차 사건의 발생에 관한 위험도까지 감안한 기대 가능한 이득과 주요 출혈 사건을 포함하는 약제 사용과 연관된 위험성 사이의 가늠을 통해 가능하다. 예를 들어, 아스피린 사용시에 예방 효과가 기대되는 transient ischemic attacks은 발생 자체로는 주요 사건으로 간주되지 못할 수 있으나, 향후 이차적으로 발생 가능한 잠재적 뇌졸중 혹은 인지 저하의 위험도 상승을 낮추는 것이 기대되는 이득으로 계산될 수 있어 득과 실의 계산이 단순하지 못하고 어려울 수 있다. 이에 관한 주요 연구로 AASER trial은 만성신부전 환자만을 대상으로 하여 아스피린의 예방 효과를 위약군과 비교한 유일한 임상 시험이라는 점에서 의미를 갖지만 앞서 지적된 바와 같이 단일 기관에서 진행된 소규모 연구로 한계를 지닌다.<sup>32</sup> 한편 이완기 고혈압 환자들을 대상으로 하였던 보다 대규모의 HOT trial을 바탕으로 한 post hoc analysis에서 아스피린 사용의 심혈관계 질환 발생에 관한 일차예방 효과가 관찰되기는 하였으나, 해당 환자들이 심혈관계 질환 발생의 고위험군인 이완기 고혈압 환자들로 구성되었던 점, 다른 연구 들에서 보다 해당 연구에 포함된 대상자들의 평균 수축기 혈압 역시 더 높았던 점 등을 감안하여 결과 해석에 주의가 필요하다고 할 수 있다.<sup>34</sup> 위 연구들을 포함한 대부분의 만성신질환 환자들을 포함한 선행 연구들에서 아스피린 사용으로 인한 주요 출혈 사건에 관한 위험 상승은 본 연구에서와 동일하게 확인된 바 있다.<sup>35</sup>

이러한 결과를 바탕으로 현재까지의 만성신질환 환자들에 관한 국제 표준 진료 지침은 심혈관질환의 일차예방 효과를 위한 아스피린의 광범위한 사용을 권고하지 않았다. 만성 신질환 환자들의 특성을 고려할 때 약제 효과를 분석하기 위한 대규모 무작위 배정 임상시험이 이루어지기 쉽지 않은 가운데, 본 연구를 통해 Real-world data를 기반으로 하여 국내 만성신부전 환자에서 실제로 처방된 아스피린의 효과와 위험성에 대해 분석함으로써 진료 지침을 뒷받침하는 추가적인 증거를 임상 현장으로부터 확인하여 제공하는 데 의의가 있다고 할 수 있다. 향후 만성신질환 환자에서 아스피린 사용이 심혈관질환 일차예방에 효과가 있는지 충분히 판단할 수 있는 추가적인 연구들 (특히, 대규모, 무작위배정, 전향적 연구)이 필요하겠다.

### 제3절 아스피린의 체내 작용 기전에 대한 이해와 연구 결과 고찰

여러 심혈관질환의 주요 발생 기전으로 제시되는 죽상동맥경화증은 혈관 내피에 콜레스테롤의 침착과 혈관 내피세포의 증식이 발생하면서 죽종 (Atheroma)이 형성되는 질환으로, 죽종 주변부로 점차 섬유성 막의 경화반이 늘어나게 되면서 불안정한 경화반 부위에서 발생한 파열로 인해 혈관 내 혈전이 생성되게 된다. 혈전의 발생 과정에는 혈소판과 혈액 응고계의 상호작용이 영향을 미치며 동맥 부위에서 발생하는 혈전은 주로 혈소판의 작용이 주요한 원인으로 생각된다.<sup>36</sup> 아스피린은 아라키돈산 (Arachidonic acid)의 대사 과정 중 혈소판 내에 존재하는 cyclooxygenase (COX)-1의 serine기를 비가역적으로 아세틸화 (Acetylation)하여 혈소판 응집 촉진제로 작용하는 트롬복산 (Thromboxane) A2 생성을 억제하는데, 아스피린에 의해 아세틸화된 혈소판 활성 부위의 억제 효과는 영구적이기에 새롭게 생성된 혈소판에서만 트롬복산A2가 새로 만들어지는 것이 가능하다고 알려져 있다.<sup>37</sup> 결과적으로 아스피린은 항혈소판제로서 기능하며 소량으로도 충분한 효과를 가지는 것으로 생각되고 있다.

한편 COX-1의 비가역적 억제는 위장관의 점막 내 프로스타글란딘 (Prostaglandin) 합성을 억제하여 이에 따라 미란과 같은 점막 손상을 일으키는 한편 점막 치유가 억제되거나 손상된 점막에서의 출혈이 발생하기도 한다.<sup>38</sup> 저하된 지혈 과정은 일반적으로 아스피린의 투약 중단 이후 아스피린의 영향을 받지 않았던 혈소판들이 최소 20% 이상까지 복구되어야 정상화되는 것으로 생각된다. 결과적으로 위장관 출혈의 고위험군에서는 아스피린과 같은 항혈소판제의 사용은 주요 출혈의 위험성 상승이 발생할 수 있다.



본 연구에서 분석의 대상이었던 만성신질환 환자들에서는 상기 서론에서 언급된 바와 같이 요독증 등의 원인에 기인하는 비정상적 지혈 기전이 발생할 가능성이 존재하는 한편,<sup>17-19</sup> 아스피린 사용을 통한 혈소판의 COX-1 억제를 통한 트롬복산 생성 억제 효과가 만성신질환 환자에서는 불충분할 수 있다는 보고들이 존재한다.<sup>39</sup> 결과적으로 이 잠재적 “아스피린 내성”의 가능성이 만성신질환 환자들에서 항혈소판제 사용의 득과실을 추정하고자 할 때 일반 인구 집단과는 상이한 결과를 확인하게 되는 요인으로 작용할 수 있다.<sup>40</sup>

## 제4절 연구의 강점 및 한계

본 연구는 기존의 여러 무작위 배정 임상시험 결과들로부터 확인된 아스피린의 심혈관계 질환에 관한 일차예방 효과를 Real-world data를 활용하여 실제 임상에서 발생하였던 건강 결과들의 추적을 통해 검증하는 한편, 국내 만성신질환 환자들을 다수 대상으로 하여 아스피린의 예방 효과와 안전성을 종합적으로 분석한 연구로서 강점을 지닌다. 성향 점수 매칭 기법의 활용과 분석 대상자 선정에 있어 가능한 무작위 배정과 유사한 설계 하 분석을 진행하고자 시도하였으나, 여전히 후향적 연구로서 본 연구 결과로 확인된 연관성들의 인과 관계에 관한 판단에는 제약이 있다. 한편 본 연구에서 포함된 정보들이외의 교란변수들의 통제에 있어 제한점이 존재하고, 아스피린 사용에 따른 조기 발견 기간 오류 (immortal time bias), 혹은 treatment selection bias 등의 편향이 분석 내부에 포함되었을 가능성 역시 존재한다.<sup>41</sup> 한편 한국인 외의 기타 인종에서 동일한 결과가 확인될 것으로 일반화하기에는 무리가 있다. 따라서 본 연구 결과의 해석에는 유의가 필요하며, 특히 만성 신부전 환자들을 대상으로 한 약제 효과에 관한 분석에 있어서는 향후 대규모 무작위 배정 임상시험을 통해 일관된 결론이 도출되는지에 관해 확인이 필요할 것으로 생각된다,

## 제5절 결론 및 제언

본 연구를 통해 국내 당뇨병 환자를 대상으로 기존의 무작위 배정 임상시험을 통해 확인된 아스피린의 심혈관계 질환에 관한 일차예방 효과 및 안전성이 Real-world data를 활용한 분석에서도 동일하게 관찰됨을 확인하였다. 반면에, 기존 임상연구에 포함되지

않았던 만성신질환 환자에서는 아스피린 사용으로 인한 심혈관질환의 일차예방 효과가 확인되지 않으며 오히려 주요 출혈의 위험은 의미있게 높아짐을 확인하였다. 따라서 만성신질환 환자들의 치료를 위한 국제 표준 진료 지침에서 일차예방 효과를 도모하고자 하는 아스피린의 광범위한 사용이 권고되지 않는 부분의 실제 임상 현장으로부터의 근거가 추가적으로 도출되었다고 생각된다. 과거 아스피린의 심혈관질환에 관한 일차예방 효과에 있어 일부 긍정적인 결과를 확인하였던 선행 연구들이 21세기 이전 연구들로 과도하게 높은 흡연 인구, 부적절한 혈압 조절, 스타틴 등 기타 심혈관보호 약물에 대한 치료 지침의 부재 등이 혼재되었던 시기에 이루어졌을 가능성을 감안한다면, 보다 안전하고 효과적인 치료제들의 사용과 위험 요인들의 관리가 조금 더 실현 가능해진 오늘날 예방적 차원의 아스피린 사용이 가져올 득과 실에 대한 추정에 있어서는 보다 면밀한 검토 및 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.



참고문헌



## 참고문헌

1. Setoguchi S, Warner Stevenson L, Stewart GC, et al. Influence of healthy candidate bias in assessing clinical effectiveness for implantable cardioverter-defibrillators: cohort study of older patients with heart failure. *BMJ* 2014; 348: g2866.
2. Schneeweiss S, Patrick AR, Stürmer T, et al. Increasing levels of restriction in pharmacoepidemiologic database studies of elderly and comparison with randomized trial results. *Med Care* 2007; 45: S131-42.
3. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 492-9.
4. Baaten CCFMJ, Sternkopf M, Henning T, et al. Platelet Function in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 1583-98.
5. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195-8.
6. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-81.
7. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72: 1177-84.
8. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C7-12.
9. Pallikadavath S, Ashton L, Brunskill NJ, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 28: 1953-60.
10. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 956-65.
11. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant

- data from randomised trials, *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
12. Dreisbach AW, Lertora JJJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1065-74.
  13. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Quiroga B, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Patients: a Multicenter Randomized Clinical Trial (AASER Study). *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32: 255-63.
  14. Goodman SN, Schneeweiss S, Baiocchi M. Using Design Thinking to Differentiate Useful From Misleading Evidence in Observational Research. *JAMA* 2017; 317: 705-7.
  15. Schneeweiss S. A basic study design for expedited safety signal evaluation based on electronic healthcare data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 858-68.
  16. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 915-20.
  17. Fralick M, Kesselheim AS. Periodic benefit-risk evaluation reports have substantial promise to guide patient care and should be made publicly available. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 597-9.
  18. Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 143-56.
  19. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us?. *N Engl J Med* 2016; 375: 2293-7.
  20. Kesselheim AS, Avorn J. New “21st Century Cures” legislation: speed and ease vs science. *JAMA* 2017; 317: 581-2.
  21. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473-84.
  22. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 956-65.
  23. Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, et al. Low-dose aspirin therapy in patients with

- type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate: subanalysis from the JPAD trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 280-5.
24. Major RW, Oozeerally I, Dawson S, et al. Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016; 251: 177-82.
  25. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 1998; 316: 94-104.
  26. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529-39.
  27. Huang M, Wei R, Wang Y, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMJ Open* 2017; 7: e014294.
  28. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2504-11.
  29. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709-33.
  30. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022; 327: 1577-84.
  31. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1499-1508.
  32. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1519-28.
  33. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1509-18.
  34. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529-39.
  35. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1-253.



36. Whitlock EP, Williams SB, Burda BU, et al. Aspirin Use in Adults: Cancer, All-Cause Mortality, and Harms: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Sep. Report No.: 13-05193-EF-1.
37. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1602-12.
38. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016; 388: 365-75.
39. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
40. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
41. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: e254-e743.

연구보고서 NHIMC-2022-PR-010

## 아스피린 사용이 심혈관질환 발생의 일차예방에 미치는 영향 분석

발행일	2023년 5월 10일
발행인	김성우
편집인	이천균
발행처	국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화	031) 900-6986, 6987
팩스	0303-3448-7105~7
인쇄처	지성프린팅 (02-2278-2490)





(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(백석1동 1232번지)  
대표전화 1577-0013 / 팩스 031-900-0049  
[www.nhimc.or.kr](http://www.nhimc.or.kr)

## 아스피린 사용이 심혈관질환 발생의 일차예방에 미치는 영향 분석