

심방 세동 환자에서 주요 심뇌혈관사건의 발생과 사망 위험 분석: CDW 자료와 건강보험청구 자료의 비교 분석

서권덕 · 이선주 · 이한철 · 오한솔 · 홍정화 · 배세진

h·well
국민건강보험



국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilisan Hospital

공동연구보고서

NHIMC-2021-PR-023

심방 세동 환자에서 주요 심뇌혈관 사건의 발생과 사망 위험 분석: CDW 자료와 건강보험청구 자료의 비교 분석

서권덕 · 이선주 · 이한철 · 오한솔 · 홍정화 · 배세진



[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 신경과	서권덕
	국민건강보험공단	이선주
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 심장내과	이한철
	국민건강보험 일산병원 뇌혈관부	오한솔
	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석부	홍정화
	국민건강보험공단	배세진

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2022-1-061

NHIMC 2021-07-022

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

머리말

심방세동은 점점 유병률이 증가하고 있는 질환으로, 특히 80세 이상의 고령 인구에서 유병률이 크게 증가하고 있다. 우리나라는 빠르게 고령 인구가 늘어나고 있으며 이에 따라 더 많은 환자들에서 심방세동이 진단될 수 있겠다. 심방세동은 뇌경색의 주요한 위험 질환으로, 심방세동이 있는 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 5배 이상 뇌경색 발병 위험이 높다. 따라서 심방세동 환자에서 뇌경색 예방을 위한 약물 치료가 중요하다. 이전에는 warfarin이라는 항응고제가 주로 사용되었으나, 현재는 non-vitamin K antagonist (NOAC)이 주로 사용된다. NOAC은 2015년 7월에 보험 급여의 대상이 되었고, 이후 점점 많은 환자에서 사용되고 있다.

2015년 이후 warfarin과 NOAC의 효과와 안정성을 비교한 임상 연구 및 청구 자료 기반 연구가 많이 이뤄졌다. 본 연구에서는 기존 연구와 다르게 우리 병원의 Clinical data warehouse (CDW)를 기반으로 연구 대상자를 선정한 뒤에, 환자에서 사용된 항응고제에 따라 뇌경색의 발병 위험에 차이가 있는지 확인하고자 하였다. 또한, 항응고제를 사용했을 때 동반될 수 있는 위험한 부작용인 뇌출혈, 위장관 출혈의 발병 위험도 차이가 있는지 확인하고자 하였다. 알려진 연구 결과와 비슷하게 NOAC은 warfarin보다 출혈성 부작용이 적게 발생하였다. 그리고 우리 연구에서는 NOAC 사용 군에서 뇌경색 발병 위험도 적게 확인되었다. 연구 결과의 정확도를 높이기 위해서 앞으로 CDW 자료를 보강한 연구 분석이 더 필요하겠다.

끝으로 이 보고서의 내용은 연구진의 개인적 의견이며 국민건강보험 일산병원의 공식적 견해가 아님을 밝혀둔다.

2022년 4월

국민건강보험공단 이사장

강도태

국민건강보험 일산병원장

김성우

국민건강보험공단 건강보험연구원장

이해종

국민건강보험 일산병원 연구소장

이천균

목차

요약	1
제1장 서론	7
제1절 연구의 배경 및 필요성	9
제2절 연구의 목적	12
제2장 연구 자료 및 분석 방법	15
제1절 연구 대상자 및 정의	17
제2절 분석 방법	22
제3장 연구 결과	25
제1절 CDW에서 추출한 연구 대상자 분석	27
제2절 CDW에서 추출한 심방세동 환자를 청구 자료와 결합한 연구 대상자 분석	33
제3절 청구 자료에서 추출한 연구 대상자 분석	45
제4장 결론 및 제언	49
제1절 결론	51
제2절 정책 제언	53
제3절 연구의 제한점	54
참고문헌	57

표목차

<표 2-1> 동반질환 및 결과 변수의 조작적 정의	20
<표 2-2> CHA2DS2-VASc와 HAS-BLED 점수의 조작적 정의	21
<표 2-3> ICD-10 Coding Algorithms for Charlson Comorbidity Index	22
<표 3-1> Clinical characteristics and outcomes of patient groups divided according to medications	31
<표 3-2> Hazards for ischemic stroke and intracranial hemorrhage	32
<표 3-3> Hazards for Gastrointestinal bleeding and Cardiovascular death ..	32
<표 3-4> Hazards for ischemic stroke and intracranial hemorrhage (warfarin vs. NOAC)	33
<표 3-5> Hazards for Gastrointestinal bleeding and Cardiovascular death (warfarin vs. NOAC)	33
<표 3-6> Clinical characteristics and outcomes of patient groups divided according to medications	35
<표 3-7> Hazards for ischemic stroke and intracranial hemorrhage	37
<표 3-8> Hazards for Gastrointestinal bleeding and All-cause death	37
<표 3-9> Hazards for ischemic stroke and intracranial hemorrhage	38
<표 3-10> Hazards for Gastrointestinal bleeding and All-cause death	38
<표 3-11> Comparison of prognosis between drugs in patients with ischemic stroke after AF diagnosis	39
<표 3-12> Hazards ratio for mortality	40
<표 3-13> Simple and multiple logistic regression analysis on stroke severity index	40

<표 3-14> Difference between patients diagnosed with cerebral infarction and AF at the same time and those without	41
<표 3-15> Hazards ratio for mortality	42
<표 3-16> Simple and multiple logistic regression analysis on stroke severity index	42
<표 3-17> Baseline characteristics and outcomes of newly diagnosed AF patients according to calendar year	43
<표 3-18> Clinical characteristics and outcomes of patient groups divided according to medications-Claim data	46

그림목차

[그림 3-1] CDW에서 연구 대상자를 추출하여 분석 대상자를 선별한 과정	28
[그림 3-2] CDW에서 심방세동 환자를 추출한 뒤에 청구 자료와 결합하고 연구 대상자를 선별한 과정	34
[그림 3-3] Incidence of stroke	44
[그림 3-4] Incidence of bleeding	44
[그림 3-5] Percentage of Anticoagulant administered	45
[그림 3-6] Annual trend of Ischemic stroke with atrial fibrillation	47
[그림 3-7] Annual trend of Intracranial hemorrhage with atrial fibrillation ...	47
[그림 3-8] Annual trend of Gastrointestinal bleeding with atrial fibrillation	48

요 약



요약

1. 연구 배경 및 목적

심방세동은 뇌경색의 발병 위험을 정상인에 비해 약 5배 높일 수 있는 것으로 알려져 있으며, 단일 위험요인으로는 가장 영향이 크다. 심방세동의 유병률은 각 나라의 연구마다 다르며 약 1~1.6%로 추정하고 있으며, 나이가 증가할수록 유병률이 증가하여 80세 이상에서는 약 8.15%로 보고되었다. 우리나라에서 심방세동의 유병률은 2006년 0.73%에서 2015년에는 1.53%까지 점차 증가하고 있다고 보고하였다. 심방세동이 발병할 수 있는 위험 요인으로는 흔히 알려진 만성 질환인 고혈압, 당뇨, 만성 신장질환, 이상지질혈증이 있으며, 그 외로 심부전, 관상동맥질환, 심장 판막질환, 만성폐쇄성 폐질환 등도 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 과도한 음주 및 흡연, 비만과 같은 생활 습관도 위험 요인이다. 심방세동 환자의 뇌졸중 위험을 예측하는 평가 도구로 CHA2DS2-VASc 점수가 가장 보편적으로 활용되고 있다. 이는 동반 질환과 나이, 성별에 따라 점수가 달라지며, 심부전, 고혈압, 당뇨병, 심근 경색, 말초동맥질환, 뇌경색이 있을 때 점수가 매겨진다. 점수가 높을수록 연간 뇌경색 발병 위험이 증가한다. 심방세동 환자에게 뇌경색 예방을 위해 사용하는 항응고 약물은 출혈의 부작용이 있기 때문에, 출혈과 관련된 위험 요인으로 만들어진 HAS-BLED 점수가 활용된다. HAS-BLED 점수에는 조절되지 않는 고혈압, 신장 기능 또는 간 기능의 이상, 과도한 음주 등이 평가 항목으로 포함되어 있고, 0-1점에서는 연간 출혈 위험이 1%이나, 5점인 경우 12.5%까지 높아진다. 심방세동 환자에서는 이처럼 뇌경색의 위험과 항응고 약물을 사용해서 발생할 수 있는 출혈의 위험을 종합적으로 고려하여 항응고 약물 치료의 필요성을 결정하게 된다. 심방세동에 의한 뇌졸중 예방을 위하여 항응고요법이 필요하며, 과거에는 주로 warfarin이라는 약물로 뇌경색을 예방하기 위한 치료를 하였다. 그러나 이 약물은 혈중 농도를 맞추기 위하여 혈액 검사를 자주 해야 하고, 다른 약물과의 상호 작용이 많아서 치료에 적합한 약물 농도를 유지하기 어려웠다. 2012년 미국 뇌졸중학회에서 새로운 항응고제(non-vitamin K antagonist, NOAC)이 처음으로 심방세동 환자의 뇌경색 예방을 위해 권고되었다.

그러나 이러한 약물들은 우리나라에서는 2015년 7월 1일부터 급여 대상이 되어 이후에 본격적으로 사용이 시작되었다. 이후, 우리나라의 청구자료를 활용하여 warfarin과 NOAC의 효과와 부작용을 비교 분석한 여러 가지 빅데이터 연구결과가 발표되었으나 대부분 2015~2016년까지의 자료를 근거로 하였다. 본 연구에서는 NOAC이 급여 적용된 시점 이후 최근까지 심방세동 원인에 의한 뇌경색 발병률에 변화가 있는지 확인하겠다. 또한, 심방세동 환자들 중에서 신경학적 이상이 큰 중증의 뇌경색이 발생하는 환자들의 비율이 NOAC 급여 적용 전후에 변화가 있는지 확인하고자 한다. 마지막으로 NOAC 급여 적용 전후 심방세동 환자의 장기간 추적 관찰 기간 동안에 뇌경색 발병 뿐만 아니라, 약물 부작용으로 발생할 수 있는 뇌출혈, 위장관 출혈의 발생을 확인하고, 사망 위험을 확인하고자 한다.

2. 연구 결과

CDW에서 추출한 연구 대상자 중에서 3678명이 분석 대상이 되었으며, 항혈소판제만 투여한 환자 1022명, NOAC만 투여한 환자는 1754명, 그리고 788명이 warfarin 군으로 분류되어 분석하였다. 항혈소판제 투여 군의 평균 나이가 67.6세로 warfarin 군의 72.7세, NOAC 군의 74.3세 보다 통계적으로 낮았다. 동반 질환을 기반으로 하여 계산된 CHA2DS2-VASc 점수와 HAS-BLED 점수의 평균 값은 warfarin 군에서 가장 높았다. 항혈소판제 군의 CHA2DS2-VASc 점수가 가장 낮았으며 이는 나이가 적은 환자가 많이 포함되었기 때문이다. HAS-BLED 점수는 NOAC 군에서 가장 낮았고, 만성 신장 질환 동반 비율이 낮았기 때문이다. 뇌경색은 warfarin 군에서 8.8%, NOAC 군에서 3.4%, 항혈소판제 군에서 1.6% 발생하였다. 뇌출혈은 warfarin 군에서 3.3%, NOAC 군에서 1.1%, 항혈소판제 군에서 1.6% 발생하였다. 위장관 출혈(GI bleeding)은 warfarin 군에서 7.1%, NOAC 군에서 5.1%, 항혈소판제 군에서 3.8% 발생하였다. 심뇌혈관 원인에 의한 사망은 warfarin 군에서 4.9%, NOAC 군에서 1.5%, 항혈소판제 군에서 2.7% 발생하였다. 앞의 4가지 결과 변수를 종합한 복합 결과(composite outcome)의 발생률은 warfarin 군에서 20.8%, NOAC 군에서 10.1%, 항혈소판제 군에서 8.0% 발생하였다. 모든 결과 변수는 warfarin 군에서 통계적으로 가장 많이 발생하였다. Warfarin 군을 기준으로 하여 NOAC 군에서 각각의 결과 변수의 발생 위험도를 분석한 결과, NOAC 군에서 warfarin 군에 비해 뇌경색 발생 위험이 0.387배 낮았다 (95% CI 0.273-0.549,

$p < 0.0001$). NOAC 군에서 warfarin 군에 비해 뇌출혈 발생 위험이 0.430배 낮았다 (95% CI 0.236-0.785, $p = 0.006$). NOAC 군에서 warfarin 군에 비해 심뇌혈관 원인에 의한 사망 발생 위험이 0.543배 낮았다 (95% CI 0.319-0.922, $p = 0.024$). NOAC 군에서 위장관 출혈의 위험이 낮았으나 통계적인 차이는 없었다 ($p = 0.075$).

CDW에서 추출한 심방세동 환자를 청구자료와 결합하였을 때, 5203명이 연구 대상자가 되었다. 이들 중 항혈소판제 또는 항응고제가 투여되지 않은 환자는 1307명이었고, 항혈소판제를 투여한 환자는 695명, warfarin을 투여한 환자는 858명, NOAC을 투여한 환자는 2343명이 확인되었다. 항혈소판제를 투약한 환자나, 항혈소판제 또는 항응고제를 모두 투약하지 않은 환자에서 60세 미만의 비율이 각각 32.4%와 31.0%로 가장 높게 나타났으며, NOAC 군에서 10.6%로 가장 낮게 나타났다. 반대로 80세 이상 환자의 비율은 NOAC 군에서 30.9%로 가장 높았으며, 항혈소판제 투약 군에서 19.4%로 통계적으로 가장 낮게 나타났다 ($p < 0.0001$). 동반 질환을 기반으로 하여 계산된 CHA2DS2-VASc 점수와 HAS-BLED 점수의 평균 값은 warfarin 군에서 가장 높았으며, NOAC 군, 항혈소판제 투약 군, 약물을 투여하지 않은 환자 군 순서로 낮았다. 심방세동 진단 이후 추적 관찰 중 뇌경색이 발생한 비율은 warfarin 군에서 199명(23.2%), NOAC 군에서 209명(8.9%), 항혈소판제 군에서 31명(4.5%), 약물을 투여하지 않은 군에서 32명(2.4%) 발생하였다. 뇌출혈은 warfarin 군에서 70명(8.2%)%, NOAC 군에서 61명(2.6%), 항혈소판제 군에서 21명(3.0%), 약물을 투여하지 않은 군에서 55명(4.2%) 발생하였다. 위장관 출혈(GI bleeding)은 warfarin 군에서 69명(8.0%), NOAC 군에서 78명(3.3%), 항혈소판제 군에서 37명(5.3%), 약물을 투여하지 않은 군에서 76명(5.8%) 발생하였다. 전체 원인에 의한 사망은 warfarin 군에서 439명(51.2%), NOAC 군에서 433명(18.5%), 항혈소판제 군에서 192명(27.6%), 약물을 투여하지 않은 군에서 537명(41.1%) 발생하였다. 모든 결과 변수는 warfarin 군에서 통계적으로 가장 많이 발생하였다. Warfarin 군을 기준으로 하여 NOAC 군에서 결과 변수의 발생 위험도를 분석했을 때, 위장관 출혈을 제외하고 뇌경색, 뇌출혈, 사망의 위험이 통계적으로 더 낮은 것이 확인되었다. 뇌경색은 발생 위험은 0.387배(95% CI 0.273-0.549, $p < 0.0001$)였고, 뇌출혈 발생 위험은 0.430배(95% CI 0.236-0.785, $p = 0.006$)였으며, 사망의 위험은 0.543배(95% CI 0.319-0.922, $p = 0.024$)였다.

심방세동이 진단된 이후에 warfarin 또는 NOAC으로 뇌경색 발병을 예방하기 위한 약물 치료를 하던 중에 뇌경색이 발병한 환자들의 뇌경색 증증도에 차이가 있는지 비교

분석하였다. Warfarin 군에서 199명, NOAC 군에서 209명이 심방세동 진단 이후 추적 관찰 중 뇌경색이 발병하였으며, 뇌경색 중증도를 확인하기 위하여 산출한 Stroke severity index (SSI)은 warfarin 군에서 통계적으로 더 높게 나타났으며($p = 0.0002$) warfarin 군이 뇌경색 발병 시 더 중증의 뇌경색이 발병했다는 것을 확인할 수 있었다.

3. 결론 및 제언

본 연구 결과에서도 시간의 경과에 따라 심방세동으로 진단된 환자들이 증가하고 있으며, 이들 중 고령의 환자 비율이 점차 늘어나고 있다는 점을 확인할 수 있었다. 특히, 심방세동이 진단된 환자들 중 80세 이상 환자 비율이 점차 늘어난 결과가 확인되었다. 본 연구는 CDW 자료 기반, CDW에서 추출한 연구 대상자를 청구 자료와 결합, 청구 자료만으로 연구 대상자를 추출하는 3가지로 방법으로 연구 대상자를 구축하여 결과를 분석하였으며, 각각의 분석 결과에서 비슷한 경향성을 확인할 수 있었다. 심방세동 환자에서 warfarin을 투약한 환자 군에 비해 NOAC을 투약한 환자 군에서 뇌경색, 뇌출혈, 위장관 출혈, 심뇌혈관 원인에 의한 사망 및 전체 원인에 의한 사망 발생률이 더 낮게 나타났다. 심방세동 진단 후 뇌경색 예방을 위한 항응고제 투약 중에 뇌경색이 발병하더라도, warfarin 투여 군에 비해 NOAC 투여 군에서 비교적 뇌경색의 중증도가 낮은 것으로 확인되었다. 이러한 본 연구 결과는 기존에 알려진 임상 연구 결과 및 청구 자료 기반 연구 결과와 비슷한 결과이다. 우리 나라에서 앞으로 심방세동 환자는 고령 인구가 증가함에 따라 본 연구 결과처럼 자연스럽게 증가할 것으로 예상된다. 심방세동은 뇌경색 발병의 가장 큰 위험 요인이기 때문에, 심방세동 환자가 증가할 경우에는 뇌경색의 발병률도 증가할 수밖에 없다. 그리고 심방세동이 동반된 환자에서는 중증의 뇌경색이 발생하게 되는 위험이 높는데, 중증 뇌경색이 발생하게 되면 적절한 치료에도 불구하고 뇌병변장애를 후유증으로 남길 수 있다. 뇌병변장애가 발생한 환자들에게는 이후 지속적으로 의료 비용이 소모될 수 있으며, 부수적으로 소요되는 사회경제적 비용의 규모도 크다. 본 연구에서는 임상 연구에서 효과가 입증된 약물을 급여 적용 확대함으로써 뇌경색 발병률을 줄이고, 중증의 뇌경색도 줄일 수 있다는 결과를 확인할 수 있었다. 향후에 뇌경색 예방에 효과적인 다른 치료 약물이 개발되었을 때, 가능한 빨리 급여 확대를 통해 많은 환자들의 적절한 치료를 받을 수 있도록 하는 근거가 될 수 있겠다.

제 1 장

서론

제1절 연구 배경 및 필요성	9
제2절 연구 목적	12

제1장 서론

제1절 연구의 배경 및 필요성

심방세동은 뇌경색의 발병 위험을 정상인에 비해 약 5배 높일 수 있는 것으로 알려져 있으며,¹ 단일 위험요인으로는 가장 영향이 크다. 코호트 연구를 메타 분석한 연구에서 심방세동은 심혈관 사망, 뇌경색, 뇌출혈, 허혈성 심장 질환, 심부전을 포함한 주요 심뇌혈관사건(major cardiovascular events)의 발생 위험을 1.96배 높이는 것으로 알려졌다.² 심방세동의 유병률은 각 나라의 연구마다 다르며 약 1~1.6%로 추정하고 있으며,³ 나이가 증가할수록 유병률이 증가하여 80세 이상에서는 약 8.15%로 보고되었다.⁴ 우리나라의 2015년 심방세동 유병률은 청구자료를 통해 연구한 결과에서는 0.52%로 보고되었으며,⁵ 20세 이상 성인에서 계산한 유병률은 0.67%로 보고되었다.⁶ 다른 연구에서는 우리나라의 심방세동의 유병률은 2006년 0.73%에서 2015년에는 1.53%까지 점차 증가하고 있다고 보고하였다.⁴ 이처럼 청구자료에서 계산된 유병률은 실제로 심방세동이 있으나 진단되지 않은 사람들은 포함될 수 없기 때문에 정확한 유병률 보다는 낮을 가능성이 높다.

심방세동은 평상 시 특별한 증상을 유발하지 않을 수 있기 때문에, 위와 같이 실제 진단되지 않고 지내는 환자가 있을 수 있다. 심방세동이 발병할 수 있는 위험 요인으로는 흔히 알려진 만성 질환인 고혈압, 당뇨, 만성 신장질환, 이상지질혈증이 있으며, 그 외로 심부전, 관상동맥질환, 심장 판막질환, 만성폐쇄성 폐질환 등도 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 과도한 음주 및 흡연, 비만과 같은 생활 습관도 위험 요인이다. 서양인 보다는 동양인, 여성 보다는 남성에서 위험이 더 있는 것으로 알려져 있다. 그래서 가장 최근인 2020년에 발표된 유럽 심장학회의 진료 지침에서는 심방세동 환자를 통합적으로 관리하기 위한 ABC 경로를 제시하였다. A는 항응고요법/뇌졸중 예방, B는 증상 조절 개선, C는 동반질환/심혈관질환 위험요인 관리를 나타낸다. 이 중 C에 해당하는 동반 질환에 포함되는 고혈압, 당뇨, 심부전, 관상동맥 질환, 만성 신장 질환의 관리가 중요한 점을 강조하였다. 이러한 위험 질환을 관리하는 것이 심방세동의 발병과 진행을 막을 수 있기 때문이다.⁷

심방세동 환자의 뇌졸중 위험을 예측하는 평가 도구로 CHA2DS2-VASc 점수가 가장 보편적으로 활용되고 있다.⁸ 이는 동반 질환과 나이, 성별에 따라 점수가 달라지며, 심부전, 고혈압, 당뇨병, 심근 경색, 말초동맥질환, 뇌경색이 있을 때 점수가 매겨진다. 점수가 높을수록 연간 뇌경색 발병 위험이 증가한다. 1점일 때 연간 뇌경색 발병률이 1.3%이고 최고 점수인 9점에서는 15.2%로 예상되는 것으로 알려져 있다. 또한 이는 심방세동 환자를 장기 추적 관찰했을 때 사망의 위험도를 예측할 수 있는 것으로 발표되었다.⁹ 심방세동 환자에게 뇌경색 예방을 위해 사용하는 항응고 약물은 출혈의 부작용이 있기 때문에, 출혈과 관련된 위험 요인으로 만들어진 HAS-BLED 점수가 활용된다. HAS-BLED 점수에는 조절되지 않는 고혈압, 신장 기능 또는 간 기능의 이상, 과도한 음주 등이 평가 항목으로 포함되어 있고, 0-1점에서는 연간 출혈 위험이 1%이나, 5점인 경우 12.5%로 높아진다.¹⁰ 심방세동 환자에서는 뇌경색의 위험과 항응고 약물을 사용해서 발생할 수 있는 출혈의 위험을 종합적으로 고려하여 항응고 약물 치료의 필요성을 결정하게 된다.

심방세동에 의한 뇌졸중 예방을 위하여 항응고 요법이 필요하며, 과거에는 주로 warfarin이라는 약물로 뇌경색을 예방하기 위한 치료를 하였다. 그러나 이 약물은 혈중 농도를 맞추기 위하여 혈액 검사를 자주 해야 하고, 다른 약물과의 상호 작용이 많아서 치료에 적합한 약물 농도를 유지하기 어려웠다. 2009년에 처음으로 혈액응고경로 (coagulation pathway)에서 thrombin을 억제하여 항응고 효과를 나타내는 dabigatran이라는 약물의 연구 결과가 발표되었다.¹¹ 이어 2011년에는 혈액응고경로에서 factor Xa를 억제하여 항응고 효과를 나타내는 apixaban과 rivaroxaban이라는 약물의 연구 결과도 발표되었다.^{12,13} 이러한 연구 결과를 근거로 하여, 2012년 미국 뇌졸중학회에서 새로운 항응고제(new oral anticoagulants, NOAC)인 dabigatran, apixaban, rivaroxaban이 처음으로 심방세동 환자의 뇌경색 예방을 위해 권고되었으며,¹⁴ 2013년 우리나라의 대한뇌졸중학회 진료지침도 이를 반영하였다. 그러나 이러한 약물들은 우리나라에서는 2015년 7월 1일부터 급여 대상이 되어 이후에 본격적으로 사용이 시작되었으며, 2018년에는 약 14만명 정도가 NOAC을 처방받은 것으로 추정된다. 가장 최근에 발표된 진료 지침에서 NOAC은 사용에 금기 사항이 없다면 warfarin 보다 우선적으로 심방세동 환자의 항응고 요법으로 권고되었다.¹⁵

기존에 우리나라의 건강보험데이터베이스를 활용하여 warfarin과 NOAC의 효과와 부작용을 비교 분석한 여러 가지 빅데이터 연구결과가 발표되었다.^{16,17} NOAC이

warfarin을 대신하여 심방세동 환자의 뇌경색 예방을 위해 권고될 수 있었던 근거가 된 임상연구결과와 비슷한 결과가 확인되었다. 이들 연구에서 환자의 뇌경색 발생으로 주로 활용된 것은 I63 진단코드로 입원하여 뇌영상검사를 시행한 청구자료이다. NOAC과 warfarin투여 환자군의 뇌경색 발생 비율의 차이를 분석한 연구이고, 진단적 정확도가 비교적 높은 것으로 알려져 있기 때문에¹⁸ 이러한 방법이 부적절하다고 할 수 없다.

그러나 뇌경색이 한 해에 얼마나 많은 환자에서 발생하는지는 정확히 확인하기 어렵다. 건강보험 빅데이터 기반 심뇌혈관질환의 발생 규모 모니터링 체계 최종결과보고서에 따르면 신규 허혈성 뇌졸중 발생 건수는 상병코드, 뇌영상검사, 약제 및 시술코드를 모두 적용했을 때 2014년에 65,934명, 2013년에 66,324명, 2012년에 66,146명으로 보고되었다. 대한뇌졸중학회의 보고서에 따르면, National Health Insurance Service-National Sample Cohort Database (NHIS-NSC DB)를 활용했을 때, 2013년 전체 뇌졸중 환자가 신규로 46,495명이 발생하였으며, 이 중 허혈성 뇌졸중이 차지하는 비율은 65.2%로, 30,314명 정도로 계산된다. 이 보고서에 따르면, 급성기 뇌졸중 적정성 평가 데이터 (Acute Stroke Quality Assessment Program Database from the Health Insurance Review and Assessment, ASQAPDB)를 활용하여 분석했을 때, 2013년부터 2014년에 정맥 내 혈전용해제로 치료받은 뇌경색 환자의 비율이 10.7%, 동맥 내 혈전제거술 치료를 받은 비율이 3.6%로 나타났다. 2013년도에 급성기 뇌졸중 적정성 평가 대상이 된 기관의 수는 상급종합병원 42, 종합병원 159으로 합계 201기관으로 확인된다. 전체 청구 데이터에서 조사했을 때, 정맥 내 혈전용해제를 사용하여 뇌경색으로 입원 치료받은 환자는 2013년에 2669명, 2014년에 3355명이었고, 동맥 내 혈전제거술 치료를 받은 환자는 2013년에 1093명, 1359명이며 이 환자들이 뇌경색 환자인 것은 명확하다. 정맥 내 혈전용해제를 사용한 환자의 수와 보고된 전체 뇌경색 환자에서 차지하는 비율을 고려하여 계산한다면, 뇌경색으로 입원 치료한 환자 수는 2013년 약 25,000명, 2014년 약 31,400명으로 추정할 수 있다. 같은 방식으로 동맥 내 혈전용해제 치료를 받은 사람을 근거로 계산하면, 각각 약 30,400명, 37,800명이다. 이러한 결과를 토대로 한다면, 실제 한 해에 발생하는 신규 뇌경색 환자는 건강보험 빅데이터 기반 결과보고서 보다는 적을 것으로 추정된다. 그러므로 기존의 청구 자료를 기반으로 한 심방세동 환자의 NOAC과 warfarin 사용을 비교한 빅데이터 연구는 실제 전체 인구의 심방세동 유병률 보다 낮은 비율의 환자를 대상으로, 실제보다 더 과 평가된 뇌경색 발생 빈도를 사용했을 가능성이 있다.

전체 뇌경색 환자 중 심방세동이 동반되는 환자의 비율은 약 20%정도로 알려져 있으

나,¹⁹ 정맥 내 혈전용해제로 치료받거나 동맥 내 혈전제거술을 받은 환자 중 심방세동이 동반되는 비율은 보고마다 차이가 있으나 약 40%정도로 큰 차이가 있다.^{20,21} 대한뇌졸중 학회의 보고서에 따르면, 2008년부터 2015년까지 뇌경색 환자의 원인에서 주로 심방세동이 기여하는 심장색전(cardioembolism)이 차지하는 비율은 점차 증가하는 경향을 보이고 있다. 전체 뇌경색 환자들 중에서 대혈관폐색(large vessel occlusion, LVO)으로 인한 뇌경색 환자의 비율은 약 30% 정도로 보고되었다.²² 동맥 내 혈전제거술 치료를 받은 환자는 모두 LVO 뇌경색 환자이며, 정맥 내 혈전용해제 치료를 받은 환자들 중 LVO 뇌경색 환자의 비율은 매우 높다. 동맥 내 혈전제거술 치료 효과가 좋고 진료지침이 되면서 전체 뇌경색 환자 중 동맥 내 혈전제거술 치료를 받은 환자의 비율은 증가되고 있다. 동맥 내 혈전제거술 치료를 받은 환자들의 레지스트리 연구에서 LVO 뇌경색 환자 중 심방세동이 동반되는 비율이 서양인에서는 40%에 미치지 못하나, 동양인에서는 이보다 높은 약 50%정도로 확인되었다.^{23,24} 대혈관이 폐쇄되어 뇌경색이 발생한 환자는 그렇지 않은 환자에 비해서 심한 신경학적 이상 증상을 나타내며, 사망률과 장애가 남을 확률이 크게 높다. 현재의 동맥 내 혈전제거술 치료가 시작되기 이전의 연구 결과이기도 하나, LVO 뇌경색 환자가 사망하거나 장애가 남을 위험도가 다른 뇌경색 환자 보다 약 4배 높다는 보고가 있었다.²⁵ 2014년 호승희 등이 장애의 사회경제적 비용 추계 및 재활의료서비스의 비용효과 분석 보고한 자료에 따르면, 뇌 병변 장애인의 1인당 평균 사회경제적 비용은 2008년부터 2011년까지의 15개 유형 중 3위를 차지할 정도로 큰 규모를 보였으며 장애의 중증도와 진료비가 비례하는 결과를 보였다. 따라서 뇌 병변 장애를 일으킬 위험이 높은 LVO 뇌경색의 발생률을 낮추는 것이 사회경제적 비용을 절감하는 것에 도움이 될 것이다. LVO 뇌경색의 원인 중 약 40~50%를 차지하는 심방세동 환자들의 뇌경색 위험도를 낮춘다면 결국 뇌경색으로 인한 사회경제적 비용을 낮추는 효과가 있겠다.

제2절 연구의 목적

가장 최근까지 연구 발표된 우리 나라의 심방세동 발병률은 2015년까지 자료이기 때문에, 2016년 이후에 심방세동의 발병률을 먼저 확인하고자 한다. 이후 NOAC이 급여 적용된 시점 이후에 심방세동 원인에 의한 뇌경색 발병률에 변화가 있는지 확인하겠다. NOAC이 급여 적용된 이후에 뇌경색 환자들 중 심방세동이 원인으로 뇌경색이 발병한 환자들이 감소되었는지 확인할 수 있다면 보험 급여 확대가 사회경제적 비용의 감소에

기여했다는 근거가 될 수 있을 것이다. 뇌경색의 발병률에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 다른 요소들이 있고, 그 중 쉽게 추정할 수 있는 요인은 전체 인구의 고령화이다. 시간이 지나면서 고령 인구의 비율이 증가하고 있기 때문에, 자연스럽게 뇌경색의 발병률이 증가할 가능성은 높으며, 80세 이상에서 크게 증가하는 것으로 확인된 심방세동의 유병률도 증가할 가능성이 높다. 따라서 뇌경색 환자들 중 심방세동이 동반된 비율이 자연적으로 증가될 가능성이 높으나, 고령화로 인한 다른 뇌경색의 위험 요인이 되는 동반 질환도 증가될 수 있기 때문에 그 비율을 정확히 예상하기는 어렵다. 그러므로 본 연구에서는 일단 새롭게 심방세동이 진단된 환자에서 뇌경색이 발병하는 비율의 변화를 확인할 예정이다. 또한, 심방세동 환자들 중에서 신경학적 이상이 큰 중증의 LVO 뇌경색일 가능성이 높은 정맥 내 혈전용해제 치료를 받거나 동맥 내 혈전제거술 치료를 받은 환자들의 비율이 NOAC 급여 적용 전후에 변화가 있는지 확인하고자 한다. 마지막으로 NOAC 급여 적용 후 장기간 환자의 추적 관찰 기간 동안에 뇌경색 발병 뿐만 아니라, 약물 부작용으로 발생할 수 있는 뇌출혈, 위장관계 출혈의 발생을 확인하고, 사망 위험을 확인하고자 한다.

본 연구에서는 기존과 비슷하게 청구 자료를 기반으로 하여 연구 대상자를 추출하여 분석할 뿐만 아니라, 우리 병원의 Clinical data warehouse(CDW)에서 심방세동으로 진료한 환자도 추출하여 연구 대상으로 한 분석을 진행할 예정이다. CDW에서는 청구자료와 달리, 연구 대상자들의 음주, 흡연, 체중과 같은 생활 습관 요인도 확인할 수 있으며, 혈압과 같은 활력 징후, 혈액 검사 결과들도 확인할 수 있는 장점이 있다. 이러한 요인들을 포함하여 동반 질환까지 CDW에서 확인하고, 심방세동 환자에서 뇌경색, 뇌출혈, 소화기계 출혈, 심혈관 원인에 의한 사망 발생에 미치는 위험도를 분석하고자 한다. 또한 건강 보험 청구 자료에서 심방세동으로 진료 받은 사람을 추출하여 이들의 동반 질환 비율 및 약물 사용 양상을 확인하고, 심방세동 진단 이후 뇌경색, 뇌출혈, 소화기계 출혈, 사망의 발생률을 확인한다. CDW를 기반으로 추출한 연구 대상자와 건강 보험 청구 자료에서 추출한 연구 대상자의 분석 결과에 차이가 있는지 비교하고자 한다. 마지막으로, CDW 자료에서 추출한 연구 대상자들 중 우리 병원에서 지속적으로 경과를 관찰하지 못한 환자들의 예후를 확인하고, 동반 질환의 정확도를 높이기 위하여 청구자료와의 연계를 한 뒤에 같은 방법으로 분석을 진행하고자 한다.

제2장

연구 자료 및 분석 방법

제1절 연구 대상자 및 정의	17
제2절 분석 방법	22

제2장 연구 자료 및 분석 방법

제1절 연구 대상자 및 정의

심방세동으로 진단된 환자들을 연구 대상으로 한다. 이를 위하여 3가지 방법으로 연구 대상자를 추출하는 과정을 진행하였다. 먼저 국민건강보험의 청구 자료를 대상으로, 2002년도부터 2019년까지 주 진단코드 I48(심방세동)으로 1차레 입원 청구가 있거나 2차레 이상 외래 진료 청구가 있는 환자를 추출하였다. 그리고 국민건강보험 일산병원에서 구축한 Clinical Data Warehouse (CDW) 자료를 기반으로 하여, 2009년부터 2020년까지 주 진단코드 I48(심방세동)으로 1회 이상 진료한 환자를 연구 대상으로 추출하였다. CDW에서 추출한 연구 대상자들이 우리 병원에서 지속적으로 진료를 하지 않은 경우도 있을 수 있기 때문에, 이들의 동반질환 및 뇌경색, 출혈성 부작용을 누락 없이 확인하기 위해서 이들의 전체 청구 자료를 별도로 추출하여 결합하는 과정을 하였다. 이들 중 NOAC의 사용 적응증에 해당하지 않는 류마티스 승모판질환(Rheumatic mitral valve diseases, 진단 코드: I05) 또는 심장판막 수술을 받은 환자(진단 코드 Z95.2~4)는 연구 대상자에서 제외하였다. 연구 대상자의 주요 결과변수(primary outcome)로 뇌경색, 뇌출혈, 소화기계 출혈, 사망(심뇌혈관 원인에 의한 사망)을 정했다. 결과 변수에 영향을 줄 수 있는 요인을 분석하기 위하여 CDW에서 추출할 수 있는 환자의 임상 정보를 선정하고 이를 추출하였다. 키와 몸무게는 심방세동 진단 시점으로부터 전후 1년 이내의 측정값, 흡연 및 음주력은 연구 대상자의 전체 EMR기록 상 확인된 값을 추출하였다. 혈압은 심방세동 진단일 전후 1년 이내의 측정값을 추출하였다. 심방세동 및 심뇌혈관 질환에서 주요하게 관련되는 동반 질환인 고혈압(hypertension, HTN), 당뇨(diabetes mellitus, DM), 이상지질혈증(dyslipidemia), 만성신장질환(chronic kidney disease, CKD), 말초혈관질환(peripheral arterial occlusive disease, PAOD), 간질환(liver disease), 심부전(heart failure), 과거의 심근경색(myocardial infarction)은 심방세동 진단 이전일 내역에 진단 코드로 진료한 내역으로 확인하였다. 혈액 검사 결과는 심방세동 진단일 전후 1년 이내의 측정값을 확인하였다. 연구 대상자에서 확보한 혈압 결과와

혈액 검사 결과를 근거로 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 만성신장질환, 간질환 등의 진단을 추가하였다. 연구 대상자의 심방세동 치료 약물(항응고제, 항혈소판제), 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor), 이상지질혈증 약물(statin) 투약 정보를 확인하였다. 결과 변수 중 뇌경색 발생을 정확하게 확인하기 위해 연구대상자에서 시행한 모든 뇌자기공명 영상 검사의 판독 결과를 추출한 후, 뇌경색 발생 시 확인되는 판독 결과만을 추출하였다. CDW에서는 환자의 사망 원인이 선행 사인, 중간 사인, 직접 사인이 모두 확인되기 때문에, 사망한 환자들의 사인을 확인하여 심뇌혈관 원인에 의한 사망을 별도로 확인하였다. 뇌경색, 뇌출혈, 소화기계 출혈, 심뇌혈관 원인에 의한 사망을 합쳐서 주요 복합결과(composite primary outcome)으로 확인하였다.

연구 대상자들이 복용한 항응고제 또는 항혈소판제에 따라 warfarin 군, NOAC 군, 항혈소판제 투약군으로 분류하였다. 각 군에서 혈액 검사 결과를 포함한 임상 정보의 차이가 있는지 확인하였으며, 각 환자 군의 동반 질환 비율을 확인하였다. 항혈소판제 투약군을 대조군으로 하여 warfarin 군과 NOAC 군의 주요 결과변수의 발생 비율을 확인하였으며, warfarin 군과 NOAC 군의 주요 결과변수 발생 비율도 확인하였다.

주요 결과 변수 중 뇌경색에 대하여 대혈관폐쇄(LVO)으로 발생할 수 있는 중증의 뇌경색 발생 비율을 확인하기 위하여 뇌경색이 발생한 환자들 중 정맥 내 혈전용해제인 조직플라스미노겐활성제(tissue plasminogen activator (tPA) 액티라제)를 투여 받은 환자를 확인하였다. 또한 대혈관폐쇄(LVO) 뇌경색 환자들은 증상 발생 이후 적정한 시간 내에 내원하였을 경우, 동맥 내 혈전제거술 치료를 받을 수 있기 때문에, 수가 코드 M6631(경피적 혈전제거술-혈전용해술-뇌혈관) 혹은 M6633(경피적 혈전제거술-기계적 혈전제거술[카테터법])으로 요양 급여비용이 청구가 된 환자도 확인하였다. 2017년 7월 이후는 청구코드 M6631이 M6630, M6635로 세분화되었으며, M6633은 M6636과 M6637로 세분화되었기 때문에, 이 시점 이후의 환자는 M6630, M6635, M6636, M6637으로 요양 급여비용이 청구된 환자를 확인하였다. 마지막으로, 청구 자료에서 뇌경색의 중증도를 평가하기 위해서 고안된 모델인 stroke severity index (SSI)를 계산하였다. 임상에서 뇌경색의 중증도는 미국국립보건원 뇌졸중 척도(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)를 활용하여 알 수 있으나, 청구 자료에서는 이러한 정보를 확인할 수 없기 때문에, 이를 대신하기 위한 모델이 선행 연구에서 제시되었다.²⁶ 중증 뇌경색

환자에서 일반적으로 시행될 수 있는 의료 행위를 확인하고 이들 행위가 청구된 것에 따라 가중치를 두어 계산했을 때, NIHSS처럼 환자의 예후와 상관 관계가 높다는 것을 확인하였다.²⁷ 이와 비슷한 연구 설계로 우리나라의 청구 자료를 기반으로 발표한 연구 결과에서 나온 SSI 계산 방법을 본 연구에서도 활용하였다.²⁸

과거에 심방세동이 진단된 적이 없다가 뇌경색이 발병하면서 처음으로 진단된 환자(new AF with stroke group, NAS)와 과거에 심방세동으로 진단받은 적이 있고 뇌경색이 발병한 환자(previous AF with stroke group, PAS)으로 나누어 분류하여 각 군의 동반 질환 및 뇌경색 중증도, 뇌경색 이후 사망률을 비교 분석하였다. PAS group에서 warfarin 과 NOAC을 복용하고 있었던 환자를 각각 다시 분류하여, 각 군의 동반 질환 및 뇌경색 중증도, 뇌경색 이후 사망률을 비교 분석하였다. 연도별로 warfarin 복용 군과 NOAC 복용 군에서 뇌경색, 뇌출혈, 소화기계 출혈의 발생 비율의 변화를 확인하였다.

심방세동의 유병률이 시간의 흐름에 따라 증가할 가능성이 높기 때문에 뇌경색 치료로 정맥 내 혈전용해제(tPA)나 동맥 내 혈전제거술(EVT)를 받은 환자 중 NAS group의 비율이 증가될 가능성은 있다. 만약, tPA 및 EVT group에서 2015년 7월 이후에 PAS group이 차지하는 비율이 증가한 정도가 NAS group에 비해 높지 않거나, 혹은 증가하지 않고 감소되는 경향을 보인다면 NOAC의 급여 적용으로 인한 사용 확대가 LVO 뇌경색 발생률을 낮춘 것으로 추정할 수 있겠다. 또한, PAS group 환자 중 NOAC혹은 warfarin을 사용하다가 뇌경색이 발생하여 정맥 내 혈전용해제(tPA) 혹은 동맥 내 혈전제거술(EVT) 치료를 받은 환자의 사망률, 장애발생률을 비교 분석하면, warfarin과 NOAC의 LVO 뇌경색 환자의 예후에 미치는 영향을 비교하여 확인할 수 있겠다.

<표 2-1> 동반질환 및 결과 변수의 조작적 정의

Diagnosis	ICD-10-CM code and definition	Diagnoses
Hypertension	I10-I13, I15	
Diabetes mellitus	E11-E14	
Dyslipidemia	E78	
CKD (Renal disease)	N18, N19 (I13.1, N03, N05, N10-19, Z49, Z94.0, Z99.2)	Patients had ≥1 diagnosis during hospitalization or ≥2 diagnoses at outpatient clinic for preventing overestimation of diagnosis.
Liver disease (including cirrhosis)	K70, K72-76, K71.3-K71.7	
ESRD	N185, Z49, dialysis ≥2	
Heart failure	I50	
Venous thromboembolism	I26 (pulmonary thromboembolism) I80-I82 (deep vein thrombosis)	
Prior systemic thromboembolism	I74	
Vascular disease	Prior myocardial infarction I21, I22 Peripheral artery disease I70, I73	Patients had one or more diagnoses during hospitalization or at outpatient clinic.
Prior ICH	I60, I61, 62, S064, S065, S066	Patients had ≥1 diagnoses during hospitalization. And CT, RBC transfusion
Prior ischemic stroke	I63	Patients had ≥1 diagnoses during hospitalization. And CT, MRI
Prior transient ischemic attack	G458, G459	Patients had ≥1 diagnoses during hospitalization. And CT, MRI
Prior GI bleeding	upper GI bleeding K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K920-922 other GI bleeding I850, K226, K352, K625, K633, K649	Patients had ≥1 diagnoses during hospitalization and packed RBC transfusion ≥1 (packed RBC code: X2021, 2022, 2031, 2032, 2091, 2092, 2111, 2112, 2131, 2132)
Prior any bleeding	D500, D62, D683, D698, D699, H052, H113, H210, H313, H357, H431, H448, H470, M250, N421, N831, N857, N920, N923, N930, N938, N939, R040, R041, R042, R048, R049, R233, R310, R311, R318, R58, T792, T810	
Cancer	C00-97 and RID (상경부대) code (V193)	
Outcome		
Major bleeding	ICH I60, I61, I62 GI bleeding K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K625, K920, K921, K922	Patients had ≥1 diagnoses during hospitalization and packed RBC transfusion ≥1 (code: X2021, 2022, 2031, 2032, 2091, 2092, 2111, 2112, 2131, 2132)
Ischemic stroke	I63	tPA drug code, mechanical thrombectomy procedure code, stroke severity index (SSI)
Disability		registration code, class
Death		vascular death, all-cause mortality
ICD-10-CM = International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification.		

<표 2-2> CHA2DS2-VASc와 HAS-BLED 점수의 조작적 정의

Scoring and International Classification of Disease 10th Revision (ICD-10) codes for the factors included in the **CHA2DS2-VASc score**

Condition	ICD-10 codes	Point
Congestive heart failure	I50	1
Hypertension	I10-I13, I15	1
Age	≥75 years	2
Diabetes	E11-E14	1
Stroke or systemic embolism	I63, G458, G459, I74, I26, I80-82	2
Vascular disease	I21, I22, I70, I73	1
Age	65-74 years	1
Sex	Female	1

Scoring and International Classification of Disease 10th Revision (ICD-10) codes for the factors included in the **HAS-BLED score**

Condition	ICD-10 codes	Point
Hypertension	I10-I13, I15	1
Abnormal renal disease	N18, N19 (I13.1, N03, N05, N10-19, Z49, Z94.0, Z99.2), N185, Z49; dialysis ≥2	1
Abnormal liver function	K70, K72-76, K71.3-K71.7	1
Stroke	I63, G458, G459	1
Bleeding history or predisposition*	D500, D62, D683, D698, D699, H052, H113, H210, H313, H357, H431, H448, H470, M250, N421, N831, N857, N920, N923, N930, N938, N939, R040, R041, R042, R048, R049, R233, R310, R311, R318, R58, T792, T810, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K920-922, I850, K226, K552, K625, K633, K649, I60, I61, 62, S064, S065, S066	1
Elderly	≥65 years	1
Drug therapy	Antiplatelets and NSAIDs	1
Alcoholism	E244, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, O354, P043, Q860, T510, X45, X65, Y15, Y90-Y91, Z502, Z714 and Z721	1

<표 2-3> ICD-10 Coding Algorithms for Charlson Comorbidity Index

동반상병	ICD-10 Code	점수
심근경색	I21.x, I22.x, I25.2	1
울혈성 심부전	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.2, I42.0, I42.5-I42.9, I43.x, I50.x, P29.0	1
말초 혈관 질환	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9	1
뇌혈관질환 (반신마비 제외)	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x-I69.x 1	1
치매	F00.x-F03.x, F05.1, G30.x, G31.1	1
만성 폐질환	I27.8, I27.9, J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, J68.4, J70.1, J70.3	1
결합조직질환	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x-M34.x, M35.1, M35.3, M36.0	1
소화궤양	K25.x-K28.x 1	1
경도의 간질환	B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4	1
합병증이 없는 당뇨	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9	1
말단 장기 손상을 동반한 당뇨	E10.2-E10.5, E10.7, E11.2-E11.5, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7	2
반신 마비	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0-G83.4, G83.9	2
중증도 이상의 콩팥 질환	I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2	2
2차 비전이성 고형 암, 백혈병, 림프종, 다발성 골수종	C00.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x, C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x	2
중증도 이상의 간질환	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7	3
2차 전이성 고형암	C77.x-C80.x	6
후천성면역결핍증 (AIDS)	B20.x-B22.x, B24.x	6

제2절 분석 방법

본 연구에서는 심방세동의 항응고 요법에 사용되는 약물의 차이에 따른 연구 대상자의 결과 변수 발생 위험을 확인하고자 하였기 때문에, 약물의 영향을 정확히 평가하기 위해 새롭게 심방세동이 진단되면서 약물 치료를 시작한 환자를 연구 대상으로 추출하였다. 그러므로, 전체 청구자료에서 확인한 연구대상자는 심방세동의 발병률(incidence)이 되

졌다. 기존 연구에서 시간의 흐름에 따라 80세 이상의 고령층의 발병률 및 유병률이 증가하는 경향을 보였기 때문에, 본 연구에서도 심방세동 환자의 연령대 비율의 변화를 확인하기 위하여 Chi-square test for trend를 시행하였다. 그리고 새로이 심방세동이 진단된 환자들 중 추적 관찰 중 뇌경색, 뇌출혈, 소화기계 출혈의 발병률의 변화를 확인하기 위해 Chi-square test for trend를 시행하였다. 또한 뇌경색 발병 환자들 중 정맥 내 혈전용해제(tPA)나 동맥 내 혈전제거술(EVT)를 받은 환자의 비율 변화를 확인하였다. 전체 청구 자료에서 추출한 연구 대상자, CDW에서 추출된 심방세동 환자들을 청구 자료와 결합한 연구 대상자, CDW 자료만으로도 분석을 위한 충분한 동반 질환 정보 및 임상 정보가 확보된 연구대상자, 이렇게 3개의 연구대상자 군에서 사용된 항혈소판제 또는 항응고제에 따라 환자 군을 분류하였다. 그리고 각 환자 군에서 동반 질환의 비율을 비교 분석하기 위하여 Chi-square test 시행하였으며, 나이, CHA2DS2-VASc 점수, HAS-BLED 점수, Stroke Severity index(SSI)와 같은 연속형 변수의 차이를 비교하기 위해서는 T-test를 시행하였다.

CDW자료와 청구 자료를 결합한 연구대상자에 대한 분석에서는 약물이 투여되지 않거나 항혈소판제를 투여한 환자를 대조군으로 하고, warfarin 군과 NOAC 군을 비교 대상으로 하였다. 대조군을 기준으로 하여 뇌경색, 뇌출혈, 소화기계 출혈, 사망 사건 발생의 위험도를 확인하기 위하여 수집한 관찰 항목을 독립변수로 하여 Time dependent Cox-regression analysis를 시행하였다. CDW 자료만으로 분석한 연구 대상자에 대한 분석에서는 항혈소판제 투여 환자군을 대조군으로 하여 warfarin 군과 NOAC 군을 비교 대상으로 한 분석과, warfarin 군을 대조군으로 하고 NOAC 군을 비교 대상으로 한 분석을 시행하였으며, 뇌경색, 뇌출혈, 소화기계 출혈, 심뇌혈관 원인에 의한 사망 사건 발생의 위험도를 확인하기 위하여 수집한 관찰 항목을 독립변수로 하여 Time dependent Cox-regression analysis를 시행하였다. 전체 청구 자료에서 추출한 연구대상자에 대한 분석에서는 warfarin 군을 대조군으로 하고 NOAC 군을 비교대상군으로 한 분석을 시행하였으며, 뇌경색, 뇌출혈, 소화기계 출혈, 심뇌혈관 원인에 의한 사망 사건 발생의 위험도를 확인하기 위하여 수집한 관찰 항목을 독립변수로 하여 Time dependent Cox-regression analysis를 시행하였다.

Warfarin 군과 NOAC 군에서 추적 관찰 중 뇌경색이 발생한 환자들을 대상으로 Subgroup analysis 시행하였다. 이들의 동반 질환의 비율, CHA2DS2-VASc 점수, HAS-BLED 점수, Stroke Severity index(SSI), 3개월째 사망, 1년째 사망이 발생한 비율을

확인하였으며, 사망의 위험도를 예상할 수 있는 요인을 확인하기 위하여 multiple logistic regression analysis를 시행하였다. 마지막으로 심방세동 진단 후 뇌경색 발병 환자 군을 뇌경색과 동시에 심방세동이 진단된 환자 군(new Atrial Fibrillation with stroke group)과 이전에 심방세동을 진단받고 이후에 뇌경색이 발병한 환자 군(previous Atrial Fibrillation with stroke group)으로 나누어 Subgroup analysis 시행하였다. 이들의 동반 질환의 비율, CHA2DS2-VASc 점수, HAS-BLED 점수, Stroke Severity index(SSI), 정맥 내 혈전용해제(tPA)나 동맥 내 혈전제거술(EVT) 치료를 받은 환자의 비율, 3개월째 사망, 1년째 사망이 발생한 비율을 확인하였으며, 사망의 위험도를 예상할 수 있는 요인을 확인하기 위하여 multiple logistic regression analysis를 시행하였다. 자료 분석은 SAS 9.4 version 통계 프로그램을 사용하였다.

제3장

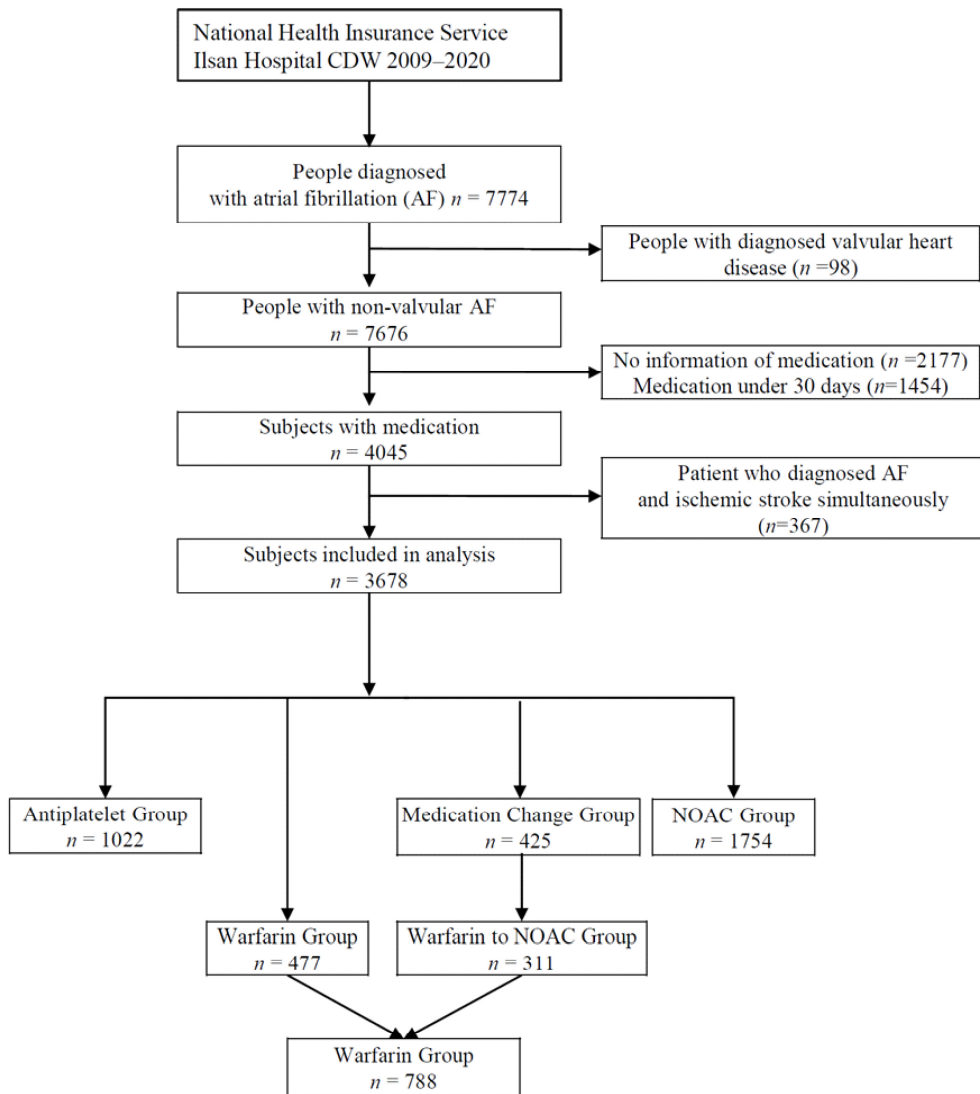
연구 결과

제1절 CDW에서 추출한 연구 대상자 분석	27
제2절 CDW에서 추출한 심방세동 환자를 청구자료와 결합한 연구 대상자 분석	33
제3절 청구자료에서 추출한 연구 대상자 분석	45

제3장 연구 결과

제1절 CDW에서 추출한 연구 대상자 분석

2009년부터 2020년까지 주 진단코드 I48(심방세동)으로 1회 이상 진료한 환자는 7,774명이 확인되었다. NOAC의 사용 적응증에 해당하지 않는 판막질환자는 98명이 있었고 이들을 제외하고 남은 7,676명에서, 투여된 약물 정보가 전혀 없는 사람이 2,177명이었다. 그리고, 항혈소판제 또는 항응고제가 30일 미만으로 투여된 환자는 1,454명이었다. 이들을 제외한 뒤에 남은 4,045명 중에서 뇌경색과 심방세동이 동시에 진단된 환자들이 367명이 있었다. 심방세동이 진단된 이후에 뇌경색 예방 위한 약물을 사용하고 추적했을 때, 사용된 약물에 따라 뇌경색 발생 위험의 차이를 비교 분석하기 위하여 이들을 분석 대상자에서 제외하였다. 최종으로 3,678명이 분석 대상이 되었으며, 이들 중 항혈소판제만 투여한 환자는 1,022명, NOAC만 투여한 환자는 1,754명, warfarin만 투여한 환자는 477명이었다. 추적 관찰 중 투여된 약물이 바뀐 환자가 425명이었고, 이들 중에서 311명은 warfarin을 사용하다가 NOAC으로 변경된 환자들이었다. warfarin을 사용하다가 뇌경색 또는 출혈성 부작용이 발생하여 NOAC으로 약물이 변경된 환자들이 있을 수 있기 때문에, 이들은 NOAC을 사용하기 전 warfarin을 사용하던 시점까지 분석 기간에 포함하였다. 이렇게 하여 788명이 warfarin 군에 포함되었다.



[그림 3-1] CDW에서 연구 대상자를 추출하여 분석 대상자를 선별한 과정

각 환자군의 성별, 나이, 동반 질환, 체질량지수(body mass index, BMI), 혈액 검사 결과를 확인하였다. 그리고 조작적 정의를 활용하여 동반 질환의 비율을 확인하였다. BMI와 혈액 검사 결과는 연구 대상자에서 최소 약 9%에서 최대 약 54%에서 확인되었다. 연구 대상자 대비 확보된 비율이 높지 않아 결과 변수의 발생 위험을 분석하기 위한 통계 분석의 독립변수로 사용할 수 없었다. 대신, 혈액 검사 결과를 동반 질환의 정확도를 높이는 데에 활용하였다. 사구체여과율(Estimated Glomerular Filtration Rate,

eGFR)은 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI) 예측식을 활용한 수치를 적용하였으며, 60mL/min/1.73m²미만인 환자를 CKD로 정의하였다. 15mL/min/1.73m²미만인 환자를 ESRD로 정의하였다. Aspartate transaminase (AST), alanine transferases(ALT), alkaline phosphatase(ALP)의 정상 수치 기준을 40U/L으로 정하고, 3가지 값이 모두 120이상인 경우에 해당하면 liver disease로 정의하였다. 당화혈색소(HbA1c) 수치가 6.5 이상인 환자는 diabetes mellitus로 정의하였다. 측정된 수축기 혈압 수치가 140이상으로 확인된 환자는 hypertension이 있는 것으로 정의하였다. 먼저 조작적 정의를 활용하여 확인된 동반 질환에, 혈액 검사 결과 및 혈압 측정치를 활용하여 동반 질환을 추가로 확인하였다.

결과 변수의 발생 중 뇌경색 발병을 정확하게 확인하기 위하여 연구 대상자의 모든 뇌자기공명영상(brain MRI) 판독 결과를 추출하였다. 정확한 검사 방법 및 검사 일시를 모두 확인하였으며, 심방세동 진단 이후 추적 관찰 기간 중에 시행하지 않은 뇌자기공명영상 검사 결과는 제외하였다. 또한 warfarin에서 NOAC으로 약물이 변경된 환자들에서는 NOAC으로 변경되기 이전에 시행한 뇌자기공명영상 검사 결과만 포함하였다. 판독 결과에서 급성 뇌경색(acute infarction)으로 확인된 환자들만 뇌경색이 발생한 것으로 정의하였다. 뇌출혈, 소화기계 출혈은 조작적 정의를 활용하여 확인하였다. CDW에서는 사망한 환자의 선행 사인, 중간 사인, 직접 사인을 모두 확인 가능하기 때문에, 심뇌혈관 원인에 의한 사망 발생을 별도로 확인하였다.

각 환자 군에서 나이와 동반질환으로 CHA2DS2-VASc 점수를 계산하였고, 각 군에서 HAS-BLED 점수를 계산하기 위하여 같이 투여된 항혈소판제 및 비 스테로이드 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs)을 확인하였다. 음주량도 HAS-BLED 점수 계산에 활용되나, 음주량을 정확하게 확인할 수 있는 대상자가 10% 미만이어서 제외하였다. 이렇게 하여 각 군을 비교한 결과가 <표 3-1>이다.

항혈소판제 투여 군의 평균 나이가 67.6세로 warfarin 군의 72.7세, NOAC 군의 74.3세 보다 통계적으로 낮았다. 연령대별로 나누어 보았을 때, 항혈소판제 투여 군에서 60세 미만이 32.0%로 warfarin 군의 10.5%, NOAC 군의 8.3% 보다 통계적으로 많았다. 이러한 결과는 CHA2DS2-VASc 점수가 2점 이상일 때만 NOAC이 급여 적용이 되고, 과거에는 CHA2DS2-VASc 점수가 0점 또는 1점일 때 항혈소판제 투약이 권고되었기 때문이다. 동반 질환 중에서 과거 뇌경색 병력은 warfarin 군에서 15.6%로 통계적으로

가장 높았으며, 심부전도 warfarin 군에서 19.9%로 가장 많이 동반되었다. 당뇨가 동반된 비율도 warfarin 군에서 32.2%로 가장 높았다. 만성 신장 질환이나 말기 신장 질환(end-stage renal disease, ESRD)의 비율은 warfarin 군에서 28.9%와 3.8%로 가장 많이 동반되었으며, NOAC 군에서 16.2%와 0.3%로 가장 낮게 동반되었다. 이는 신장 기능 문제가 있는 환자에서 NOAC이 출혈 부작용의 위험이 있어 처방되지 않을 수 있기 때문이다. 그 외에 과거의 상부 위장관 출혈(upper gastrointestinal bleeding)의 동반 비율이 warfarin 군에서 4.2%로 가장 높았으나, 항혈소판제 군에서 3.4%, NOAC 군에서 3.0%로 아주 큰 차이를 보이지는 않았다. 마지막으로 NOAC 군에서 cancer가 동반된 비율이 7.2%로 가장 높았다. 다른 동반 질환들은 각 군 사이에 통계적 차이를 보이지 않았다. 동반 질환을 기반으로 하여 계산된 CHA2DS2-VASc 점수와 HAS-BLED 점수의 평균 값은 warfarin 군에서 가장 높았다. 항혈소판제 군의 CHA2DS2-VASc 점수가 가장 낮았으며 이는 나이가 적은 환자가 많이 포함되었기 때문이다. HAS-BLED 점수는 NOAC 군에서 가장 낮았는데, 출혈의 위험과 관련이 있는 만성 신장 질환 비율이 낮은 것이 그 이유로 생각된다. 혈액 검사 결과에서 warfarin 사용 군의 INR 수치의 평균 값이 1.67로 가장 높았으며, warfarin 사용 시 INR prolongation이 되기 때문이다. 만성 신장 질환이 있을 때 eGFR이 낮게 나타나므로, warfarin 군에서 eGFR의 평균 값이 65.6으로 통계적으로 낮게 나타났다. 당뇨가 동반된 비율이 warfarin 군에서 가장 높았던 것처럼, HbA1c의 평균 값도 warfarin 군에서 6.59로 가장 높았다.

결과 변수의 발생을 확인했을 때, 뇌경색은 warfarin 군에서 8.8%, NOAC 군에서 3.4%, 항혈소판제 군에서 1.6% 발생하였다. 뇌출혈은 warfarin 군에서 3.3%, NOAC 군에서 1.1%, 항혈소판제 군에서 1.6% 발생하였다. 위장관 출혈(GI bleeding)은 warfarin 군에서 7.1%, NOAC 군에서 5.1%, 항혈소판제 군에서 3.8% 발생하였다. 심뇌혈관 원인에 의한 사망은 warfarin 군에서 4.9%, NOAC 군에서 1.5%, 항혈소판제 군에서 2.7% 발생하였다. 앞의 4가지 결과 변수를 종합한 복합 결과(composite outcome)의 발생률은 warfarin 군에서 20.8%, NOAC 군에서 10.1%, 항혈소판제 군에서 8.0% 발생하였다. 전체 원인에 의한 사망은 warfarin 군에서 17.0%, NOAC 군에서 7.4%, 항혈소판제 군에서 10.9% 발생하였다. 모든 결과 변수는 warfarin 군에서 통계적으로 가장 많이 발생하였다. (표 3-1)

<표 3-1> Clinical characteristics and outcomes of patient groups divided according to medications

	Total	%	Antiplatelets	%	Warfarin	%	NOAC	%	P-value	P-value*
n	3564		1022		788		1754			
Male	1917	53.8%	612	59.9%	429	54.4%	876	49.9%	<0.0001	0.039
Age			67.6±13.1		72.7±10.4		74.3±10.0			<0.0001
<60	555	15.6%	327	32.0%	83	10.5%	145	8.3%	<0.0001	<0.0001
60~69	706	19.8%	205	20.1%	160	20.3%	341	19.4%		
70~79	1294	36.3%	287	28.1%	340	43.1%	667	38.0%		
80~	1009	28.3%	203	19.9%	205	26.0%	601	34.3%		
Comorbidities										
Cancer	234	6.6%	63	6.2%	45	5.7%	126	7.2%	0.315	0.172
Previous ischemic stroke	341	9.6%	60	5.9%	123	15.6%	158	9.0%	<0.0001	<0.0001
Previous intracranial hemorrhage	78	2.2%	20	2.0%	20	2.5%	38	2.2%	0.712	0.567
Hypertension	2229	62.5%	570	55.8%	552	70.1%	1107	63.1%	<0.0001	0.001
Diabetes Mellitus	929	26.1%	260	25.4%	254	32.2%	415	23.7%	<0.0001	<0.0001
Dyslipidemia	396	11.1%	103	10.1%	82	10.4%	211	12.0%	0.224	0.254
Ischemic heart disease	145	4.1%	74	7.2%	21	2.7%	50	2.9%	<0.0001	0.798
Heart failure	508	14.3%	132	12.9%	157	19.9%	219	12.5%	<0.0001	<0.0001
Chronic kidney disease	737	20.7%	225	22.0%	228	28.9%	284	16.2%	<0.0001	<0.0001
ESRD	74	2.1%	39	3.8%	30	3.8%	5	0.3%	<0.0001	<0.0001
Peripheral arterial occlusive disease	115	3.2%	38	3.7%	28	3.6%	49	2.8%	0.355	0.317
Liver failure	254	7.1%	74	7.2%	61	7.7%	119	6.8%	0.683	0.403
Previous pulmonary thromboembolism	44	1.2%	0	0.0%	14	1.8%	30	1.7%	<0.0001	0.906
Previous deep vein thrombosis	46	1.3%	8	0.8%	17	2.2%	21	1.2%	0.03	0.077
Previous systemic thromboembolism	8	0.2%	3	0.3%	1	0.1%	4	0.2%	0.824	0.684
Previous upper GI bleeding	120	3.4%	35	3.4%	33	4.2%	52	3.0%	0.28	0.121
Previous other GI bleeding	24	0.7%	7	0.7%	3	0.4%	14	0.8%	0.513	0.299
Previous any bleeding	267	7.5%	70	6.8%	54	6.9%	143	8.2%	0.341	0.263
CHADS2/VASC2 score	3.01±1.70		2.50±1.90		3.37±1.61		3.15±1.55		<0.0001	0.001
HASBLED score	2.42±1.18		2.56±1.22		2.60±1.20		2.26±1.12		<0.0001	<0.0001
Outcome event										
Ischemic stroke	145	4.1%	16	1.6%	69	8.8%	60	3.4%	<0.0001	<0.0001
Intracranial hemorrhage	62	1.7%	16	1.6%	26	3.3%	20	1.1%	0.001	<0.0001
Gastrointestinal bleeding	185	5.2%	39	3.8%	56	7.1%	90	5.1%	0.007	0.053
Cardiovascular death	93	2.6%	28	2.7%	39	4.9%	26	1.5%	<0.0001	<0.0001
Composite Outcome	424	11.9%	82	8.0%	164	20.8%	178	10.1%	<0.0001	<0.0001
All-Cause death	375	10.5%	111	10.9%	134	17.0%	130	7.4%	<0.0001	<0.0001
BMI (kg/m ² m) (n=1787)	24.40±3.62		24.26±3.39	n=494	24.30±3.53	n=443	24.54±3.80	n=850	0.31	0.272
Laboratory data										
Hb (n=1926)	13.16±2.20		13.20±2.28	n=565	13.04±2.33	n=481	13.20±2.09	n=880	0.406	0.187
Platelet (n=1926)	215.5±72.3		219.4±72.9	n=565	209.6±74.1	n=481	216.1±70.8	n=880	0.093	0.108
PT(INR) (n=1824)	1.30±0.81		1.10±0.48	n=486	1.67±1.16	n=596	1.14±0.47	n=742	<0.0001	<0.0001
NT-pro BNP (n=791)	6107±8699		6368±9506	n=226	8529±10564	n=185	4774±6726	n=380	<0.0001	<0.0001
D-dimer (n=323)	3.00±4.20		2.67±4.11	n=53	3.78±5.08	n=66	2.85±3.90	n=204	0.344	0.117
free T4 (n=1120)	1.37±0.80		1.42±0.89	n=343	1.36±0.80	n=271	1.36±0.74	n=506	0.573	0.951
TSH (n=1136)	2.24±3.91		1.96±1.63	n=347	2.36±3.64	n=278	2.37±5.00	n=511	0.269	0.984
BUN (n=1927)	20.9±13.9		21.4±16.1	n=559	22.3±15.6	n=480	19.9±11.0	n=888	<0.0001	<0.0001
Creatinine (n=1928)	1.20±1.33		1.46±1.96	n=560	1.36±1.42	n=480	0.95±0.47	n=888	<0.0001	<0.0001
eGFR(CKD-EPI) (n=1928)	70.1±26.0		69.8±30.6	n=560	65.6±27.7	n=480	72.7±21.2	n=888	<0.0001	<0.0001
AST(GOT) (n=1789)	47.2±176.2		54.7±291.9	n=527	44.3±70.8	n=454	43.9±102.0	n=808	0.714	0.951
ALT(GPT) (n=1789)	36.1±136.1		43.6±234.3	n=527	32.6±55.4	n=454	33.3±58.9	n=808	0.581	0.848
ALP (n=550)	90.5±88.3		94.2±108.8	n=118	74.4±31.0	n=190	101.4±104.5	n=242	<0.0001	0.001
Cholesterol (n=966)	156.5±42.6		157.6±47.3	n=260	151.2±40.5	n=275	159.2±40.7	n=431	0.037	0.012
HDL-Cholesterol (n=881)	43.5±13.7		43.2±13.5	n=230	39.8±13.9	n=251	46.0±13.2	n=400	<0.0001	<0.0001
LDL-Cholesterol (n=651)	95.6±32.9		97.3±36.7	n=162	91.1±33.4	n=195	97.6±30.0	n=294	0.079	0.026
Triglyceride (n=909)	107.5±66.8		110.5±85.4	n=242	106.0±65.2	n=261	106.7±54.1	n=406	0.783	0.894
HbA1c (n=788)	6.44±1.36		6.66±1.57	n=188	6.59±1.50	n=230	6.24±1.1	n=370	<0.0001	0.001
Glucose, AC (n=906)	138.8±64.3		144.9±84.1	n=251	138.8±64.3	n=297	138.8±64.3	n=358	0.206	0.324

각각의 결과 변수의 발생 위험도를 분석하였으며, 항혈소판제 투여 군을 기준으로 하였을 때, warfarin 군에서 항혈소판제 투여 군에 비해 뇌경색 발생 위험이 5.309배 높았고(adjusted hazard ratio (HR) 95% confidence intervals (CI) 3.074-9.169, $p < 0.0001$), 뇌출혈 발생 위험이 2.016배 (95% CI 1.080-3.767, $p = 0.028$) 위장관 출혈의 위험이 1.769배(95% CI 1.168-2.678, $p = 0.007$) 높았다. 심뇌혈관 원인에 의한 사망의 위험은 통계적 차이는 없었다. NOAC 군에서 항혈소판제 투여 군에 비해 뇌경색 발생 위험이 2.280배 높았으나(95% CI 1.298-4.004, $p = 0.004$), 뇌출혈, 위장관 출혈, 심뇌혈관 원인에 의한 사망의 위험은 통계적 차이가 없었다. 뇌경색의 발생에 위험 요인은 나이가 있었고, 뇌출혈의 발생 위험 요인은 CKD, DM이 있었다. 위장관 출혈 발생의 위험 요인은 CKD, Cancer, 나이가 있었다. HAS-BLED 점수는 뇌출혈 발생 위험(HR 1.359, 95% CI 1.093-1.690, $p = 0.006$), 위장관 출혈 발생 위험(HR 1.299, 95% CI 1.131-1.492, $p < 0.0001$)과 관련이 있었다. CHA2DS2-VASc 점수는 심뇌혈관 원인에 의한 사망의 위험(HR 1.293, 95% CI 1.110-1.508, $p = 0.001$)과 관련이 있었다. (표 3-2, 표 3-3)

<표 3-2> Hazards for ischemic stroke and intracranial hemorrhage

	Ischemic stroke				Intracranial hemorrhage			
	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Antiplatelet	1		1		1		1	
Warfarin	6.111 (3.546-10.532)	<.0001	5.309 (3.074-9.169)	<.0001	2.199 (1.178-4.102)	0.013	2.016 (1.080-3.767)	0.028
NOAC	2.437 (1.403-4.234)	0.002	2.280 (1.298-4.004)	0.004	0.841 (0.435-1.628)	0.608	0.917 (0.473-1.776)	0.797
CHADS2VASc2 score	1.258 (1.144-1.383)	<.0001	1.063 (0.920-1.229)	0.407	1.302 (1.125-1.506)	<.0001	1.198 (1.019-1.408)	0.029
HASBLED score	1.369 (1.195-1.569)	<.0001	1.209 (1.038-1.408)	0.015	1.489 (1.209-1.835)	<.0001	1.359 (1.093-1.690)	0.006

<표 3-3> Hazards for Gastrointestinal bleeding and Cardiovascular death

	GI bleeding				Cardiovascular Death			
	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Antiplatelet	1		1		1		1	
Warfarin	1.937 (1.287-2.916)	0.002	1.769 (1.168-2.678)	0.007	1.402 (0.861-2.283)	0.174	1.148 (0.701-1.882)	0.584
NOAC	1.505 (1.033-2.194)	0.033	1.382 (0.939-2.034)	0.101	0.640 (0.374-1.094)	0.103	0.635 (0.366-1.103)	0.107
CHADS2VASc2 score	1.335 (1.227-1.451)	<.0001	1.102 (0.985-1.232)	0.09	1.653 (1.467-1.862)	<.0001	1.293 (1.110-1.508)	0.001
HASBLED score	1.527 (1.353-1.725)	<.0001	1.299 (1.131-1.492)	<.0001	1.900 (1.597-2.261)	<.0001	1.426 (1.163-1.749)	0.001

Warfarin 군을 기준으로 하여 NOAC 군에서 각각의 결과 변수의 발생 위험도를 분석했다. NOAC 군에서 warfarin 군에 비해 뇌경색 발생 위험이 0.387배 낮았다. (95% CI 0.273-0.549, $p < 0.0001$) NOAC 군에서 warfarin 군에 비해 뇌출혈 발생 위험이 0.430배 낮았다. (95% CI 0.236-0.785, $p = 0.006$) NOAC 군에서 warfarin 군에 비해

심뇌혈관 원인에 의한 사망 발생 위험이 0.543배 낮았다. (95% CI 0.319-0.922, p = 0.024) NOAC 군에서 위장관 출혈의 위험이 낮았으나 통계적인 차이는 없었다 (p = 0.075). HAS-BLED 점수는 뇌출혈 발생 위험(HR 1.306, 95% CI 1.098-1.554, p = 0.0026), 위장관 출혈 발생 위험(HR 1.223, 95% CI 1.049-1.426, p = 0.01)과 관련이 있었다. 만성 신장 질환이 뇌출혈, 위장관 출혈, 심뇌혈관 원인에 의한 사망의 위험과 관련이 있었다. (표 3-4, 표 3-5)

<표 3-4> Hazards for ischemic stroke and intracranial hemorrhage (warfarin vs. NOAC)

Table 4. Hazards for ischemic stroke and intracranial hemorrhage

	Ischemic stroke				Intracranial hemorrhage			
	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Warfarin	1		1		1		1	
NOAC	0.401 (0.284-0.568)	<0.0001	0.387 (0.273-0.549)	<0.0001	0.380 (0.212-0.684)	0.001	0.430 (0.236-0.785)	0.006
Age			1.028 (1.008-1.047)	0.005			1.088 (1.053-1.124)	<0.0001
CKD							2.261 (1.214-4.208)	0.01
CHADS2VASC2 score	1.145 (1.028-1.276)	0.014	1.013 (0.870-1.179)	0.868	1.188 (0.992-1.424)	0.062	1.159 (0.907-1.480)	0.239
HASBLED score	1.288 (1.111-1.493)	0.001	1.147 (0.975-1.350)	0.097	1.335 (1.043-1.709)	0.022	1.306 (1.098-1.554)	0.0026

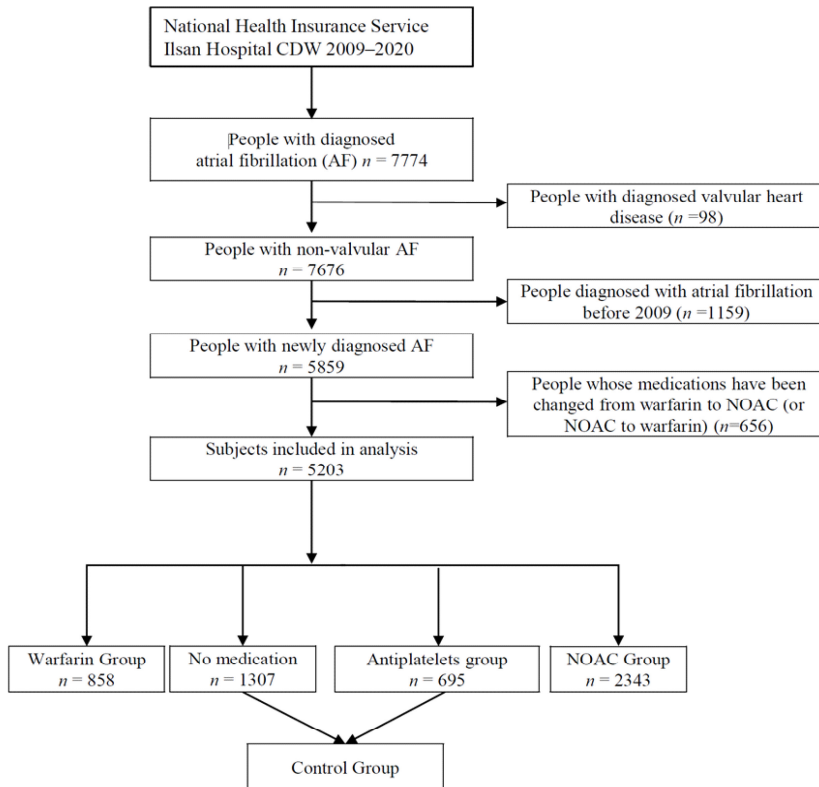
<표 3-5> Hazards for Gastrointestinal bleeding and Cardiovascular death (warfarin vs. NOAC)

	GI bleeding				Cardiovascular death			
	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Warfarin	1		1		1		1	
NOAC	0.788 (0.564-1.102)	0.164	0.729 (0.514-1.032)	0.075	0.452 (0.272-0.752)	0.002	0.543 (0.319-0.922)	0.024
Age			1.060 (1.038-1.083)	<0.0001			1.075 (1.040-1.110)	<0.0001
CKD			1.571 (1.081-2.284)	0.018			2.330 (1.374-3.949)	0.002
Cancer			2.005 (1.206-3.334)	0.007				
Heart failure							2.711 (1.592-4.617)	<0.0001
HTN							2.041 (1.056-3.946)	0.034
CHADS2VASC2 score	1.336 (1.208-1.477)	<0.0001	1.102 (0.960-1.265)	0.168	1.483 (1.278-1.721)	<0.0001	1.144 (0.935-1.401)	0.191
HASBLED score	1.423 (1.237-1.635)	<0.0001	1.223 (1.049-1.426)	0.01	1.557 (1.261-1.923)	<0.0001	1.336 (1.042-1.714)	0.0022

제2절 CDW에서 추출한 심방세동 환자를 청구 자료와 결합한 연구 대상자 분석

2009년부터 2020년까지 주 진단코드 I48(심방세동)으로 1회 이상 진료한 환자는 7,774명이 확인되었다. NOAC의 사용 적응증에 해당하지 않는 판막질환자는 98명이 있었고 이들을 제외하고 남은 7,676명을 전체 청구 자료와 결합하는 과정을 진행하였다. 심방세동으로 처음 진단된 환자를 연구 대상자로 포함하기 위하여 이들 중 2009년 이전에 이미 심방세동으로 1번이라도 진료한 기록이 있는 1,159명을 제외하였다. 남은 5,859명 중 추적 관찰 기간 중 투여된 약물이 바뀐 환자가 656명이었고, 602명이 warfarin에서 NOAC으로 변경된 환자들이었다. 투여된 약물에 따른 결과 변수의 발생 위험을 정확히

평가하기 위하여 단일 약제를 사용한 환자만 연구 대상으로 포함하였다. 그렇게 하여 5,203명의 대상자 중에서 항혈소판제 또는 항응고제가 투여되지 않은 환자는 1,307명이었고, 항혈소판제를 투여한 환자는 695명, warfarin을 투여한 환자는 858명, NOAC을 투여한 환자는 2,343명이 확인되었다.



[그림 3-2] CDW에서 심방세동 환자를 추출한 뒤에 청구 자료와 결합하고 연구 대상자를 선별한 과정

각 환자군의 성별, 나이, 동반 질환, 체질량지수(body mass index, BMI), 혈액 검사 결과를 확인하였다. 그리고 조작적 정의를 활용하여 동반 질환의 비율을 확인하였다. BMI와 혈액 검사 결과는 연구 대상자에서 최소 약 15%에서 최대 약 61%에서 확인되었다. 연구 대상자 대비 확보된 비율이 높지 않아 이들은 결과 변수의 발생 위험을 분석하기 위한 통계 분석의 독립변수로는 사용할 수 없었다. 음주와 흡연 정보도 2,442명(약 47%)에서 있었으나 음주, 흡연을 한다고 답변한 비율이 음주는 약 27%, 흡연은 약 17%로 낮게 나타나서 정확하지 않은 답변일 가능성이 있다. 연구 대상자의 동반 질환과 결과변수는 모두 조작적 정의를 활용하여 확인하였다. 각 환자 군에서 나이와 동반질환으로

CHA2DS2-VASc 점수를 계산하였고, 각 군에서 HAS-BLED 점수를 계산하기 위하여 30일 이상 항혈소판제 및 비 스테로이드 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs)이 투여된 환자를 확인하였다. 이렇게 하여 각 군을 비교한 결과가 <표 3-6>이다.

<표 3-6> Clinical characteristics and outcomes of patient groups divided according to medications

	No med.	%	Antiplatelets	%	Warfarin	%	NOAC	%	P-value	P-value*
n	1307		695		858		2343			
Male	768	58.8%	427	61.4%	453	52.8%	1186	50.6%	<0.0001	0.2748
Age	68.01±16.19		67.42±13.09		70.55±12.43		73.44±10.52		<0.0001	<0.0001
<60	405	31.0%	225	32.4%	166	19.3%	249	10.6%	<0.0001	<0.0001
60-69	220	16.8%	135	19.4%	187	21.8%	487	20.8%		
70-79	323	24.7%	200	28.8%	276	32.2%	883	37.7%		
80-	359	27.5%	135	19.4%	229	26.7%	724	30.9%		
Comorbidities										
Cancer	182	13.9%	53	13.9%	67	7.8%	243	10.4%	<.0001	0.0299
Previous ischemic stroke	160	12.2%	79	12.2%	282	32.9%	454	19.4%	<.0001	<.0001
Previous intracranial hemorrhage	39	3.0%	7	3.0%	13	1.5%	32	1.4%	0.0011	0.7505
Hypertension	833	63.7%	483	63.7%	658	76.7%	1750	74.7%	<.0001	0.2458
Diabetes Mellitus	412	31.5%	256	31.5%	325	37.9%	814	34.7%	0.0115	0.1006
Dyslipidemia	570	43.6%	380	43.6%	438	51.0%	1261	53.8%	<.0001	0.1641
Ischemic heart disease	347	26.5%	227	26.5%	252	29.4%	638	27.2%	0.0164	0.2321
Heart failure	104	8.0%	69	8.0%	91	10.6%	162	6.9%	0.0022	0.0006
Chronic kidney disease	141	10.8%	67	10.8%	111	12.9%	88	3.8%	<.0001	<.0001
ESRD	72	5.5%	28	5.5%	65	7.6%	10	0.4%	<.0001	<.0001
Peripheral arterial occlusive disease	117	9.0%	94	9.0%	94	11.0%	320	13.7%	0.0002	0.0436
Liver failure	124	9.5%	41	9.5%	78	9.1%	173	7.4%	0.0135	0.1115
Previous pulmonary thromboembolism	14	1.1%	5	1.1%	12	1.4%	54	2.3%	0.0045	0.11
Previous deep vein thrombosis	20	1.5%	8	1.5%	13	1.5%	26	1.1%	0.6503	0.3543
Previous systemic thromboembolism	11	0.8%	7	0.8%	13	1.5%	18	0.8%	0.2667	0.056
Previous upper GI bleeding	74	5.7%	22	5.7%	47	5.5%	79	3.4%	0.0012	0.0066
Previous other GI bleeding	15	1.1%	7	1.1%	6	0.7%	16	0.7%	0.4579	0.9603
Previous any bleeding	115	8.8%	56	8.8%	47	5.5%	172	7.3%	0.0345	0.0644
CHADS2/VASc2 score	2.94±1.99		3.04±2.01		3.59±1.84		3.59±1.7		<.0001	<.0001
HASBLED score	1.59±1.09		1.72±1.14		1.87±0.97		1.83±0.85		<.0001	0.0025
Charlson Comorbidity index	3.05±2.68		2.94±2.32		3.04±2.39		2.93±2.32		0.4012	0.3788
Medication										
Dabigatran	0	0.0%	0		0		258	11.0%	<.0001	
Apixaban	0	0.0%	0		0		1335	57.0%	<.0001	
Rivaroxaban	0	0.0%	0		0		445	19.0%	<.0001	
Edoxaban	0	0.0%	0		0		974	41.6%	<.0001	
Warfarin	0	0.0%	0		858		0		<.0001	
Aspirin	0	0.0%	588	84.0%	207	24.1%	528	22.5%	<.0001	0.03432
Clopidogrel	0	0.0%	216	31.1%	85	9.9%	214	9.1%	<.0001	0.5055
NSAIDs (concomitant)	31	2.4%	33	4.7%	28	3.3%	78	3.3%	0.0427	0.9267
PPI (concomitant)	78	6.0%	85	12.2%	76	8.9%	256	10.9%	<.0001	0.0891
Outcome event										
Ischemic stroke										
Stroke with AF	21	1.6%	2	0.3%	116	13.5%	130	5.5%	<.0001	<.0001
Intravenous thrombolysis	6	0.5%	1	0.1%	27	3.1%	30	1.3%	<.0001	0.0004
Mechanical thrombectomy	8	0.6%	2	0.3%	19	2.2%	21	0.9%	0.0002	0.0029
Stroke after new AF	32	2.4%	31	4.5%	199	23.2%	209	8.9%	<.0001	<.0001
Stroke Severity Index	11.88±3.61		11.58±3.85		10.6±4.08		9±3.86		<.0001	<.0001
Intracranial hemorrhage	55	4.2%	21	3.0%	70	8.2%	61	2.6%	<.0001	<.0001
Gastrointestinal bleeding	76	5.8%	37	5.3%	69	8.0%	78	3.3%	<.0001	<.0001
Death	537	41.1%	192	27.6%	439	51.2%	433	18.5%	<.0001	<.0001
BMI (kg/m ²)	29.22±73.48□				23.79±7.88		30.94±100.36□			
Smoking (n=2480)	140	20.1%	58	20.1%	77	19.2%	139	12.7%	0.0001	0.0015
Alcohol (n=2442)	191	27.6%	89	32.0%	100	25.3%	268	24.9%	0.0185	0.8848
Laboratory data										
Hb (hemoglobin)	13.81±2.02		14.36±1.88		14.1±1.8		14.11±1.75		<.0001	0.8499
Platelet	284.44±130.52		270.3±103.35		291.08±112.16		269.96±104.62		<.0001	
PT(INR)										
NT-pro BNP	6506.45±8271.61		5256.69±7654.15		6972.15±7984.38		4262.54±5759.97□		<.0001	<.0001
D-dimer	4.99±6.3□		2.65±3.6		3.7±3.88		3.06±4.68□		<.0001	0.2378
free T4	1.47±0.86□		1.37±0.65		1.33±0.52		1.34±0.6□		0.0031	0.8649
TSH	2.62±4.67□		3.02±5.25		3.35±6.81		2.91±5.62□		0.5308	
BUN	36.17±30.91		27.57±23.32		35.35±26.04		25.81±16.72		<.0001	<.0001
Creatinine	1.93±2.46		1.66±2.21		2.15±2.61		1.15±0.83□		<.0001	<.0001
eGFR(CKD-EPI)	86.4±30.2□		83.91±25.37		78.82±28.27		84.92±17.86		<.0001	<.0001
AST(GOT)	370.81±2421.4		72.1±186.44		163.86±658.1		133.05±885.64		0.0007	0.6869
ALT(GPT)	151.91±705.29		50.74±97.79		103.95±359.43		72.11±300.48		0.0002	0.1831
ALP	115.19±94.6		102.07±110.66		94.77±88.47		97.2±89.69		0.0121	0.702
Cholesterol	172.67±48.77		171.28±44.86		172.34±50.87		170.98±38.95			0.904
HDL-Cholesterol	47.43±14.78		48.48±13.55		45.58±13.7		48.98±13.12		0.0002	<.0001
LDL-Cholesterol	100.06±37.53		95.84±35.83		99.62±36.11		98.81±30.53			0.7683
Triglyceride	142.59±102.32		152.86±106.16		131.42±96.71		133.94±98.8		0.0154	0.6736
HbA1c	6.66±1.68		7.09±1.92□		6.7±1.5□		6.42±1.35□		<.0001	0.0042
Glucose, AC	158.74±81.65		151.19±79.95		159.33±82		139.54±63.86□		<.0001	<.0001

*Between NOAC and warfarin groups

제1절에서 CDW에서 추출한 연구대상자만으로 분석했을 때와 비슷하게, 항혈소판제를 투약한 환자나, 항혈소판제 또는 항응고제를 모두 투약하지 않은 환자에서 60세 미만의 비율이 각각 32.4%와 31.0%로 가장 높게 나타났으며, NOAC 군에서 10.6%로 가장 낮게 나타났다. 반대로 80세 이상 환자의 비율은 NOAC 군에서 30.9%로 가장 높았으며, 항혈소판제 투약 군에서 19.4%로 통계적으로 가장 낮게 나타났다 ($p < 0.0001$). 동반 질환 중 과거의 뇌경색이 있는 비율이 warfarin 군에서 32.9%로 통계적으로 가장 높았으며 ($p < 0.0001$), 심부전이 동반된 비율도 warfarin 군에서 10.6%로 통계적으로 가장 높았다 ($p = 0.0022$). 만성 신장 질환이나 말기 신장 질환의 동반 비율도 warfarin 군에서 가장 높았으며, 각각 10.8%와 5.5%에서 동반되었다 ($p < 0.0001$). 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 과거의 심장혈관 질환, 과거의 전신 색전성 질환 등은 항혈소판제 투약 군보다 warfarin 또는 NOAC 군에서 더 많은 비율로 동반되었으나, warfarin 군과 NOAC 군 간의 통계적 차이는 없었다. 과거의 상부 위장관 출혈은 NOAC 군에서 3.4%로 가장 낮게 나타났으며($p = 0.0012$), 과거의 기타 위장관 출혈 및 기타 출혈은 각 군에서 통계적 차이를 보이지 않았다.

동반 질환을 기반으로 하여 계산된 CHA2DS2-VASc 점수와 HAS-BLED 점수의 평균 값은 마찬가지로 warfarin 군에서 가장 높았으며, NOAC 군, 항혈소판제 투약 군, 약물을 투여하지 않은 환자 군 순서로 낮았다. Charlson comorbidity index는 각 환자 군 사이에 통계적 차이를 보이지 않았다. NOAC 중에서는 apixaban이 약 57.0%의 환자에서 사용되어 가장 높은 비율을 보였으며, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran 순으로 사용 비율이 확인되었다. NOAC을 투여하다가 다른 NOAC으로 변경된 환자들 이 있어서 전체 약물의 사용 비율 합계가 100% 이상으로 표시되어 있다. Warfarin 군과 NOAC 군에서 항혈소판제가 같이 투여된 비율은 통계적 차이를 보이지 않았으며, 항염증제 및 양성자펌프억제제가 같이 투여된 비율도 통계적 차이를 보이지 않았다.

결과 변수의 발생을 확인했을 때, 심방세동과 뇌경색이 동시에 진단된 환자는 warfarin 군에서 116명(13.5%)로 가장 많았으며, NOAC 군에서 130명(5.5%)로 항혈소판제 투약군이나 약물을 투여하지 않은 환자군보다는 높았다. 심방세동 진단 이후 추적 관찰 중 뇌경색이 발생한 비율은 warfarin 군에서 199명(23.2%), NOAC 군에서 209명(8.9%), 항혈소판제 군에서 31명(4.5%), 약물을 투여하지 않은 군에서 32명(2.4%) 발생하였다. 뇌출혈은 warfarin 군에서 70명(8.2%)%, NOAC 군에서 61명(2.6%), 항혈소판제 군에서 21명(3.0%), 약물을 투여하지 않은 군에서 55명(4.2%) 발생하였다. 위장관

출혈(GI bleeding)은 warfarin 군에서 69명(8.0%), NOAC 군에서 78명(3.3%), 항혈소판제 군에서 37명(5.3%), 약물을 투여하지 않은 군에서 76명(5.8%) 발생하였다. 전체 원인에 의한 사망은 warfarin 군에서 439명(51.2%), NOAC 군에서 433명(18.5%), 항혈소판제 군에서 192명(27.6%), 약물을 투여하지 않은 군에서 537명(41.1%) 발생하였다. 모든 결과 변수는 warfarin 군에서 통계적으로 가장 많이 발생하였다.

각각의 결과 변수의 발생 위험도를 분석하였으며, 항혈소판제 군과 약물을 투여하지 않은 환자 군을 합쳐서 기준으로 하였을 때, warfarin 군의 뇌경색 발생 위험이 5.541배 높았고(95% CI 4.143-7.411, $p < 0.0001$), 뇌출혈 발생 위험이 1.481배 (95% CI 1.037-2.115, $p = 0.0307$) 높았다. 그러나 위장관 출혈의 위험이나 전체 사망의 위험은 통계적 차이가 없었다. 항혈소판제 군과 약물을 투여하지 않은 환자 군을 합쳐서 기준으로 하였을 때, NOAC 군에서 뇌경색 발생 위험이 2.595배 높았으나(95% CI 1.944-3.464, $p < 0.0001$), 뇌출혈의 위험은 0.631배(95% CI 0.442-0.902, $p = 0.0116$)로 낮았으며, 위장관 출혈의 위험은 0.545배(95% CI 0.403-0.707, $p < 0.0001$)였으며, 전체 사망의 위험은 0.398배(95% CI 0.353-0.449, $p < 0.0001$) 낮았다. (표 3-7, 표 3-8)

<표 3-7> Hazards for ischemic stroke and intracranial hemorrhage

	Ischemic stroke				Intracranial hemorrhage			
	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
No med. and Antiplatelet	1		1		1		1	
Warfarin	6.45 (4.858-8.563)	<0.0001	5.541 (4.143-7.411)	<0.0001	1.635 (1.181-2.264)	0.0031	1.481 (1.037-2.115)	0.0307
NOAC	3.017 (2.275-4.00)	<0.0001	2.595 (1.944-3.464)	<0.0001	0.71 (0.507-0.996)	0.0471	0.631 (0.442-0.902)	0.0116
<60	1		1		1		1	
60-69	2.005 (1.464-2.746)	<0.0001	1.512 (1.088-2.1)	0.0137	1.677 (1.046-2.689)	0.0317	1.399 (0.841-2.325)	0.1957
70-79	2.463 (1.841-3.295)	<0.0001	1.747 (1.261-2.419)	0.0008	2.253 (1.466-3.462)	0.0002	2.33 (1.452-3.739)	0.0005
80~	2.75 (2.005-3.774)	<0.0001	1.892 (1.331-2.689)	0.0004	2.636 (1.655-4.198)	<0.0001	2.736 (1.635-4.579)	0.0001
CHADS2VASC2 score	1.185 (1.128-1.245)	<0.0001	1.106 (1.019-1.201)	0.0158	1.22 (1.132-1.314)	<0.0001		
HASBLED score	1.186 (1.084-1.298)	0.0002			1.54 (1.344-1.765)	<0.0001	1.306 (1.098-1.554)	0.0026

<표 3-8> Hazards for Gastrointestinal bleeding and All-cause death

	GI bleeding				All cause death			
	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
No med. and Antiplatelet	1		1		1		1	
Warfarin	1.079 (0.799-1.457)	0.6192	0.905 (0.662-1.237)	0.5301	1.077 (0.957-1.231)	0.2181	0.918 (0.814-1.035)	0.1607
NOAC	0.608 (0.455-0.811)	0.0007	0.545 (0.403-0.737)	<0.0001	0.518 (0.459-0.583)	<0.0001	0.398 (0.353-0.449)	<0.0001
<60	1		1		1		1	
60-69	1.71 (1.069-2.735)	0.0253	1.725 (1.056-2.816)	0.0293	2.484 (1.883-3.277)	<0.0001	2.359 (1.771-3.143)	<0.0001
70-79	2.875 (1.892-4.371)	<0.0001	2.848 (1.79-4.531)	<0.0001	6.323 (4.942-8.091)	<0.0001	5.346 (4.056-7.045)	<0.0001
80~	4.418 (2.863-6.818)	<0.0001	4.493 (2.753-7.333)	<0.0001	15.586 (12.203-19.908)	<0.0001	12.798 (9.634-17.002)	<0.0001
CHADS2VASC2 score	1.28 (1.196-1.369)	<0.0001	0.933 (0.829-1.051)	0.2545	1.415 (1.377-1.455)	<0.0001	1.052 (1.004-1.102)	0.0345
HASBLED score	1.93 (1.709-2.179)	<0.0001	1.703 (1.456-1.993)	<0.0001	1.734 (1.65-1.821)	<0.0001	1.16 (1.081-1.244)	<0.0001

Warfarin 군을 기준으로 하여 NOAC 군에서 결과 변수의 발생 위험도를 분석했을 때, 모든 결과 변수(뇌경색, 뇌출혈, 위장관 출혈, 사망)의 위험이 통계적으로 더 낮은 것이 확인되었다. 뇌경색은 발생 위험은 0.471배(95% CI 0.383-0.579, $p < 0.0001$)였고, 뇌출혈 발생 위험은 0.452배(95% CI 0.309-0.662, $p < 0.0001$)였으며, 위장관 출혈의 위험은 0.571배(95% CI 0.402-0.813, $p = 0.0019$)였으며, 사망의 위험은 0.511배(95% CI 0.443-0.59, $p < 0.0001$)였다. HAS-BLED점수는 단일 요인으로 분석했을 때는 뇌출혈 및 위장관 출혈의 위험과 관련되었으나, 다른 요인을 고려했을 때 위장관 출혈의 위험과 사망의 위험과 관련이 되어 있었다. 위장관 출혈의 HR은 1.501 (95% CI 1.199-1.88, $p = 0.0004$), 사망의 HR은 1.151 (95% CI 1.042-1.272, $p = 0.0056$)이었다. 만성 신장질환은 사망의 위험과 관련이 있었다 (HR 1.386, 95% CI 1.046-1.838, $p = 0.0232$). (표 3-9, 표 3-10)

<표 3-9> Hazards for ischemic stroke and intracranial hemorrhage

	Ischemic stroke				Intracranial hemorrhage			
	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Warfarin	1		1		1		1	
NOAC	0.467 (0.384-0.568)	<.0001	0.471 (0.383-0.579)	<.0001	0.452 (0.319-0.639)	<.0001	0.452 (0.309-0.662)	<.0001
<60	1		1		1		1	
60-69	1.213 (0.817-1.688)	0.2526	1.33 (0.943-1.877)	0.1042	1.177 (0.641-2.159)	0.5991	1.221 (0.636-2.343)	0.5486
70-79	1.298 (0.952-1.771)	0.0992	1.398 (0.99-1.975)	0.0571	1.546 (0.883-2.706)	0.1276	1.674 (1.0899-3.118)	0.1041
80-	1.538 (1.098-2.155)	0.0123	1.581 (1.09-2.293)	0.0159	1.895 (1.032-3.481)	0.0394	2.113 (1.081-4.13)	0.0287
CHADS2VASC2 score	1.089 (1.03-1.151)	0.0028	1.067 (0.977-1.166)	0.15	1.209 (1.095-1.336)	0.0002		
HASBLED score	1.022 (0.92-1.136)	0.6817			1.363 (1.133-1.64)	0.001	1.131 (0.903-1.416)	0.2847

<표 3-10> Hazards for Gastrointestinal bleeding and All-cause death

	GI bleeding				All cause death			
	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Warfarin	1		1		1		1	
NOAC	0.573 (0.413-0.795)	0.0009	0.571 (0.402-0.813)	0.0019	0.501 (0.438-0.573)	<.0001	0.511 (0.443-0.59)	<.0001
<60	1		1		1		1	
60-69	1.451 (0.69-3.048)	0.3262	1.409 (0.661-3.004)	0.3744	1.838 (1.246-2.713)	0.022	1.978 (1.333-2.935)	0.0007
70-79	3.067 (1.573-5.98)	0.001	3.042 (1.495-6.189)	0.0021	4.335 (3.042-6.18)	<.0001	4.717 (3.263-6.821)	<.0001
80-	4.812 (2.417-9.578)	<.0001	4.711 (2.251-9.861)	<.0001	12.066 (8.483-17.163)	<.0001	12.827 (8.87-18.548)	<.0001
CKD	2.691 (1.597-4.533)	0.0002	1.259 (0.582-2.725)	0.558	3.191 (2.61-3.902)	<.0001	1.386 (1.046-1.838)	0.0232
CHADS2VASC2 score	1.3 (1.181-1.43)	<.0001	0.98 (0.837-1.148)	0.8014	1.418 (1.363-1.475)	<.0001	1.105 (1.037-1.178)	0.0021
HASBLED score	1.691 (1.421-2.012)	<.0001	1.501 (1.199-1.88)	0.0004	1.586 (1.476-1.704)	<.0001	1.151 (1.042-1.272)	0.0056

심방세동이 진단된 이후에 warfarin 또는 NOAC으로 뇌경색 발병을 예방하기 위한 약물 치료를 하던 중에 뇌경색이 발병한 환자들의 뇌경색 증증도에 차이가 있는지 비교 분석하였다. Warfarin 군에서 199명, NOAC 군에서 209명이 심방세동 진단 이후 추적 관찰 중 뇌경색이 발병하였으며, 두 군에서 동반 질환의 비율은 만성 신장 질환을 제외하고 통계적 차이가 없었다. CHA2DS2-VASc 점수와 HAS-BLED 점수의 평균 값도 통계적

차이가 없었다. 뇌경색 중증도를 확인하기 위하여 산출한 Stroke severity index (SSI)은 warfarin 군에서 통계적으로 더 높게 나타났으며(p=0.0002) warfarin 군이 뇌경색 발병 시 더 중증의 뇌경색이 발병했다는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 뇌경색 발병한 환자들의 3개월째 사망, 1년째 사망의 비율은 두 군에서 통계적 차이가 나지 않았다. (표 3-11)

<표 3-11> Comparison of prognosis between drugs in patients with ischemic stroke after AF diagnosis

Table 11. Comparison of prognosis between drugs in patients with ischemic stroke after AF diagnosis					
	warfarin	%	NOAC	%	<i>P-value</i>
n	199		209		
Male	97	48.7%	104	49.8%	0.8373
Age	71.05±10.21		72.49±11.07		0.1725
Comorbidities					
Previous intracranial hemorrhage	2	1.0%	3	1.4%	>.9999
Previous ischemic stroke	56	28.1%	54	25.8%	0.6002
Hypertension	146	73.4%	163	78.0%	0.2762
Diabetes Mellitus	67	33.7%	69	33.0%	0.8886
Dyslipidemia	103	51.8%	103	49.3%	0.6117
Ischemic heart disease	61	30.7%	57	27.3%	0.4516
Heart failure	23	11.6%	20	9.6%	0.5132
Chronic kidney disease	15	7.5%	4	1.9%	0.007
Peripheral arterial occlusive disease	19	9.6%	26	12.4%	0.3512
Liver failure	20	10.1%	13	6.2%	0.1561
CHADS2VASC2 score	3.5±1.75		3.63±1.72		0.4535
HASBLED score	1.81±0.97		1.75±0.84		0.4842
Charson Comorbidity index ≥3	98	49.3%	95	45.5%	0.8769
BMI (kg/m ²)	23.41±7.09		29.41±30.88		0.1266
Smoking (n=149)	8	11.3%	11	14.1%	0.6043
Alcohol (n=150)	22	30.6%	21	26.9%	0.6231
Laboratory data					
Hb (hemoglobin)	14.41±1.6		14.39±1.85		0.9248
Platelet	309.51±124.9		266.87±81.34		0.0136
PT(INR)					
NT-pro BNP	4277.2±4406.9		2900.6±3245.5		0.1096
D-dimer	3.44±2.26		3.94±5.79		0.6674
free T4	1.38±0.55		1.33±0.56		0.5848
TSH	2.54±2.31		2.22±1.97		0.4163
BUN	31.93±23.67		23.1±13.97		0.0055
Creatinine	1.75±2		1.07±0.68		0.0063
eGFR(CKD-EPI)	84.47±22.82		85.68±17.44		0.709
AST(GOT)	54.51±41.24		61.09±92.13		0.5475
ALT(GPT)	52.45±48.24		53.13±116.93		0.9608
ALP	79.26±40.13		78.41±30.29		0.9027
Cholesterol	173.36±39.45		168.45±33.7		0.4291
HDL-Cholesterol	45.82±16.65		47.34±12.35		0.5612
LDL-Cholesterol	101.18±36.06		97.2±24.63		0.5235
Triglyceride	145.16±108.03		131.12±75.28		0.396
HbA1c	7.04±1.71		6.58±1.69		0.1608
Glucose, AC	164.86±93.83		137.03±56.38		0.0356
Outcome					
Stroke severity index	11.09±4.02		9.58±3.97		0.0002
3-month mortality	22	11.06	23	11	0.987
1-year mortality	46	23.12	49	23.44	0.9373

3개월째 사망, 1년째 사망의 위험과 관련된 위험 요인을 분석하였으며, multiple logistic regression analysis에서는 나이가 1년째 사망의 위험과 통계적으로 관련이 있었으나(HR 1.076, 95% CI 1.026-1.128, p=0.0026) 다른 요인들은 통계적으로 유의하지 않았다. (표 3-12) 뇌경색 중증도인 Stroke severity index (SSI)와 관련된 요인들은 NOAC 사용, 나이, 과거의 뇌경색, 당뇨, 만성 신장질환, CHA2DS2-VASc 점수와 HAS-BLED 점수, 혈액 검사 결과 중 BUN, Creatinine, Glucose가 있었다. Multiple logistic regression analysis에서는 NOAC 사용과 과거의 뇌경색이 가장 크게 영향을 주고 통계적으로 의미가 있는 것으로 확인되었다. NOAC 사용군은 뇌경색 중증도가 낮은 것과 관련이 있고, 과거의 뇌경색은 뇌경색의 중증도가 높은 것과 관련이 있었다. (표 3-13)

<표 3-12> Hazards ratio for mortality

	3 months mortality				1 year mortality			
	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Age	1.052 (1.028-1.097)	0.0003	1.052 (0.983-1.126)	0.1415	1.055 (1.042-1.059)	<0.0001	1.076 (1.026-1.128)	0.0026
CHA2DS2VASc2 score	1.271 (1.063-1.52)	0.0087	1.113 (0.437-2.839)	0.8223	1.281 (1.132-1.448)	<0.0001	0.898 (0.468-1.717)	0.7441
HASBLED score	1.346 (0.873-1.861)	0.0728	1.102 (0.552-2.204)	0.7838	1.365 (1.094-1.704)	0.0059	1.013 (0.626-1.64)	0.9576
Diabetes mellitus	1.215 (0.565-2.219)	0.5271	1.227 (0.362-4.162)	0.7422	1.775 (1.184-2.654)	0.0054	2.108 (0.913-4.866)	0.0805
Creatinine	1.034 (0.793-1.349)	0.8029			1.153 (1.007-1.320)	0.0393		
D-dimer	1.136 (1.052-1.227)	0.0011			1.101 (1.037-1.169)	0.0017		

<표 3-13> Simple and multiple logistic regression analysis on stroke severity index

	beta	SE	p value	beta	SE	p value
NOAC	-1.506	0.396	0.0002	-1.448	0.404	0.0004
Age	0.046	0.019	0.0142	0.097	0.042	0.0212
Previous ischemic stroke	1.141	0.45	0.0116	1.704	0.721	0.0186
Diabetes mellitus	0.944	0.424	0.0266	1.044	0.77	0.176
Chronic kidney disease	2.794	0.945	0.0033	2.101	1.116	0.0604
CHA2DS2VASc2 score	0.323	0.115	0.0052	-0.621	0.584	0.2882
HASBLED score	0.502	0.222	0.0241	-0.134	0.439	0.761
Creatinine	0.518	0.204	0.0121			
BUN	0.051	0.015	0.0011			
Glucose	0.01	0.004	0.0136			

마지막으로 심방세동이 뇌경색과 함께 진단된 환자 군과 심방세동 진단 이후 warfarin 또는 NOAC을 복용하다가 뇌경색이 발병한 환자 군을 비교 분석하였다. 심방세동이 뇌경색이 발병하면서 처음으로 진단된 환자군(new AF with stroke group, NAS)은 274명이었고, 과거에 심방세동으로 진단받은 적이 있고 뇌경색이 발병한 환자군(previous AF with stroke group, PAS)은 408명이었다. PAS 군에서 허혈성 심장 질환

및 심부전이 동반되는 비율이 더 높았으나, 다른 동반 질환의 비율은 통계적으로 차이가 없었다. NAS 군이 평균 나이가 75.96세로 PAS 군의 71.78세 보다 높았다 ($p < 0.0001$). 그로 인하여 CHA2DS2-VASc 점수는 NAS 군에서 평균 4.39로 PAS 군의 3.57보다 더 높았다 ($p < 0.0001$). 그러나 HAS-BLED 점수는 통계적으로 차이가 없었다. 뇌경색 중증도를 확인하기 위하여 산출한 Stroke severity index (SSI)은 NAS 군이 9.18로 PAS 군의 10.32 보다 통계적으로 더 낮았다 ($p = 0.0003$). 그러나 각 군의 3개월째 사망, 1년째 사망의 비율은 통계적으로 차이가 나지 않았다. NAS 군에서는 뇌경색 치료로 정맥 내 혈전용해제(tPA)나 동맥 내 혈전제거술(EVT)를 받은 환자 비율이 PAS 군에서 더 높았다. NAS 군 274명 중 44명(16.1%)이 동맥 내 혈전제거술 치료를 받았으며, 28명(10.2%)이 정맥 내 혈전용해제 치료를 받았다. (표 3-14)

<표 3-14> Difference between patients diagnosed with cerebral infarction and AF at the same time and those without

	AF with stroke	%	Previous AF with stroke	%	<i>P-value</i>
n	274		408		
Male	149	54.38	201	49.26	0.1901
Age	75.96±10.72		71.78±10.67		<.0001
Comorbidities					
Hypertension	211	77.01	309	75.74	0.702
Diabetes Mellitus	92	33.58	136	33.33	0.9474
Dyslipidemia	128	46.72	206	50.49	0.3336
Ischemic heart disease	50	18.25	118	28.92	0.0015
Heart failure	11	4.01	43	10.54	0.002
Chronic kidney disease	18	6.57	19	4.66	0.2797
Peripheral arterial occlusive disease	29	10.58	45	11.03	0.8545
Liver failure	13	4.74	33	8.09	0.0878
CHADS2VASc2 score	4.39±1.49		3.57±1.74		<.0001
HASBLED score	1.82±0.8		1.78±0.9		0.5135
Charson Comorbidity index ≥3	106	38.69	193	47.3	0.0585
Outcome					
Stroke severity index	9.18±3.93		10.32±4.06		0.0003
3-month mortality	27	9.85	45	11.03	0.6243
1-year mortality	52	18.98	95	23.28	0.18
Treatment modality					
Mechanical thrombectomy	44	16.06	11	2.7	<.0001
Intravenous tPA	28	10.22	9	2.21	<.0001

3개월째 사망, 1년째 사망의 위험과 관련된 위험 요인을 분석하였으며, multiple logistic regression analysis에서는 나이가 3개월째 사망의 위험(HR 1.066, 95% CI 1.023-1.112, p=0.0025), 1년째 사망의 위험(HR 1.08, 95% CI 1.05-1.112, p<0.0001)과 관련되어 있었으나, 다른 요인들은 통계적으로 유의하지 않았다. (표3-15) 뇌경색 중증도인 Stroke severity index (SSI)와 관련된 요인들은 과거의 뇌경색, 나이, 당뇨, 이상지질혈증, 과거의 허혈성 심장 질환, 말초 혈관 질환, CHA2DS2-VASc 점수와 HAS-BLED 점수가 있었다. 그러나 Multiple logistic regression analysis에서는 과거의 뇌경색과 말초 혈관 질환만이 뇌경색의 중증도에 영향을 주는 것으로 확인되었다. 과거의 뇌경색이 뇌경색의 중증도가 높은 것과 관련이 있었다. (표 3-16)

<표 3-15> Hazards ratio for mortality

	3 months mortality				1 year mortality			
	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value	unadjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Age	1.051 (1.034-1.069)	<0.0001	1.066 (1.023-1.112)	0.0025	1.066 (1.047-1.086)	<0.0001	1.06 (1.05-1.112)	<0.0001
CHA2DS2VASc score	1.291 (1.115-1.495)	0.0006	0.909 (0.553-1.549)	0.7246	1.312 (1.183-1.454)	<0.0001	0.857 (0.595-1.253)	0.4655
HASBLED score	1.617 (1.237-2.129)	0.0008	1.445 (0.836-2.497)	0.1874	1.508 (1.245-1.826)	<0.0001	1.173 (0.791-1.74)	0.4264

<표 3-16> Simple and multiple logistic regression analysis on stroke severity index

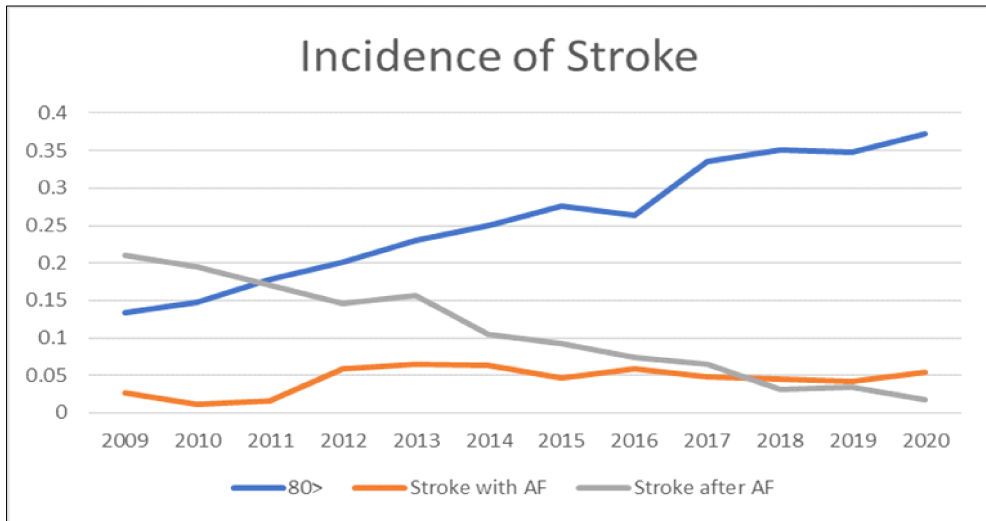
	beta	SE	p value	beta	SE	p value
Previous AF with stroke	1.138	0.313	0.0003	1.46	0.42	0.0005
Age	0.789	0.309	0.0108	0.012	0.027	0.6633
Diabetes mellitus	0.758	0.327	0.0208	0.06	0.494	0.9035
Dyslipidemia	0.613	0.309	0.048	0.2	0.335	0.5513
Ischemic heart disease	0.793	0.358	0.0272	-0.154	0.497	0.7565
PAOD	-0.865	0.497	0.0823	-1.445	0.585	0.0137
CHA2DS2VASc score	0.215	0.091	0.0189	0.391	0.334	0.2429
HASBLED score	0.4	0.179	0.0264	-0.151	0.359	0.675

다음은 추적 관찰 기간 중 약물이 변경된 656명까지 포함한 5859명에 대해서 각 연도 별로 심방세동이 진단된 환자들의 경향을 확인한 표이다. (표 3-17)

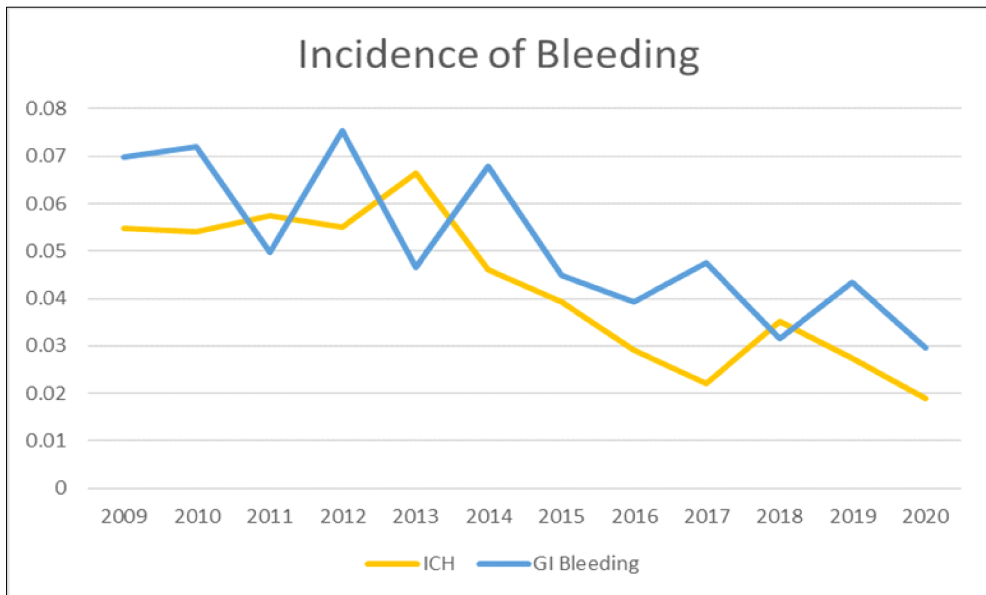
<표 3-17> Baseline characteristics and outcomes of newly diagnosed AF patients according to calendar year

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
n	329	333	383	491	452	500	534	584	588	569	621	475
Male	174	169	207	282	237	248	292	317	316	317	338	265
Age												
<60	63	69	90	113	89	90	98	113	119	93	123	76
60-69	105	79	94	104	89	99	90	108	102	112	97	94
70-79	117	136	131	175	170	186	199	209	170	164	185	128
80-	44	49	68	99	104	125	147	154	197	200	216	177
Comorbidities												
Cancer	25	19	27	47	31	49	54	63	82	75	74	49
Previous ischemic stroke	67	53	77	102	105	109	107	111	117	114	105	87
Previous intracranial hemorrhage	5	7	7	6	13	8	8	4	9	18	8	8
Hypertension	250	253	286	344	324	363	389	420	435	403	437	360
Diabetes Mellitus	111	111	125	155	157	177	194	208	209	196	234	168
Dyslipidemia	139	164	177	200	202	253	285	303	297	326	365	286
Ischemic heart disease	98	109	120	119	122	148	143	162	176	165	162	138
Heart failure	33	30	45	45	57	63	40	41	51	47	32	32
Chronic kidney disease	14	12	17	32	21	45	32	55	47	52	66	40
ESRD	3	1	10	14	7	21	11	27	18	18	34	18
Peripheral arterial occlusive disease	41	35	57	52	45	46	65	73	83	71	77	57
Liver failure	34	31	27	44	37	40	48	47	37	45	46	30
Previous pulmonary thromboembolism	4	1	4	6	3	4	6	4	14	18	19	12
Previous deep vein thrombosis	3	3	2	11	11	5	7	13	3	10	9	4
Previous systemic thromboembolism	5	4	2	8	9	5	4	6	5	2	2	6
Previous upper GI bleeding	14	19	13	20	23	27	26	14	27	22	29	12
Previous other GI bleeding	2	3	0	4	4	4	2	0	5	7	11	6
Previous any bleeding	20	22	20	41	32	55	41	53	38	48	48	34
CHADS ₂ /VASC ₂ score	3.27±1.71	3.28±1.69	3.32±1.85	3.15±1.88	3.44±1.89	3.48±1.91	3.43±1.78	3.39±1.89	3.51±1.88	3.46±1.87	3.39±1.86	3.48±1.83
HASBLED score	1.79±0.93	1.82±0.98	1.7±0.96	1.74±1	1.79±0.94	1.85±1.01	1.8±0.95	1.77±0.97	1.77±0.95	1.79±0.96	1.78±1.03	1.77±0.9
Charson Comorbidity index ≥3	139	169	181	250	213	261	275	296	315	315	326	244
Medication												
Dabigatran	23	35	32	40	41	49	70	67	43	18	12	1
Apixaban	63	70	75	85	89	107	120	203	206	209	239	222
Rivaroxaban	37	34	37	48	44	59	85	78	80	73	33	12
Edoxaban	55	50	62	68	63	74	98	134	164	182	185	61
Warfarin	162	159	164	167	184	208	162	77	61	41	33	12
Aspirin	120	129	187	160	131	116	147	124	136	106	100	60
Clopidogrel	44	57	61	51	59	52	62	46	45	47	49	26
NSAIDs	12	16	10	15	13	27	17	25	14	20	17	14
PPI	42	42	31	44	31	58	57	53	50	51	59	49
Outcome event												
Ischemic stroke												
Stroke with AF	9	4	6	29	29	32	25	34	28	26	26	26
Intravenous thrombolysis	2	2	3	7	9	5	4	8	9	3	8	9
Mechanical thrombectomy	2	0	4	5	5	4	5	2	8	5	10	4
Stroke after new AF	69	65	65	72	71	52	49	43	38	18	21	8
Stroke Severity Index	9.9±4.14	11.3±3.98	10.93±3.89	10.85±4.21	10.2±3.91	10.01±3.91	10.21±3.9	9.32±4.42	9.94±3.89	8.63±3.39	9.27±3.53	8.02±3.61
Intracranial hemorrhage	18	18	22	27	30	23	21	17	13	20	17	9
Gastrointestinal bleeding	23	24	19	37	21	34	24	23	28	18	27	14
Death	123	139	154	186	185	187	172	193	171	123	107	51

심방세동과 뇌경색이 같이 진단된 비율은 2012년 이후에 5% 내외로 비교적 크게 변화가 없으나, 심방세동 진단 후 뇌경색이 진단되는 환자의 비율은 점차 감소하는 경향을 보였다. 그리고 심방세동이 진단된 환자들 중 80세 이상의 비율이 점차 증가하여 2009년에는 13.4%였으나 2020년에는 37.3%를 차지하였다. [그림 3-3] 그리고 심방세동 진단 후 뇌출혈이나 위장관 출혈이 발생하는 비율은 점차 감소하는 경향을 보였다. [그림 3-4]

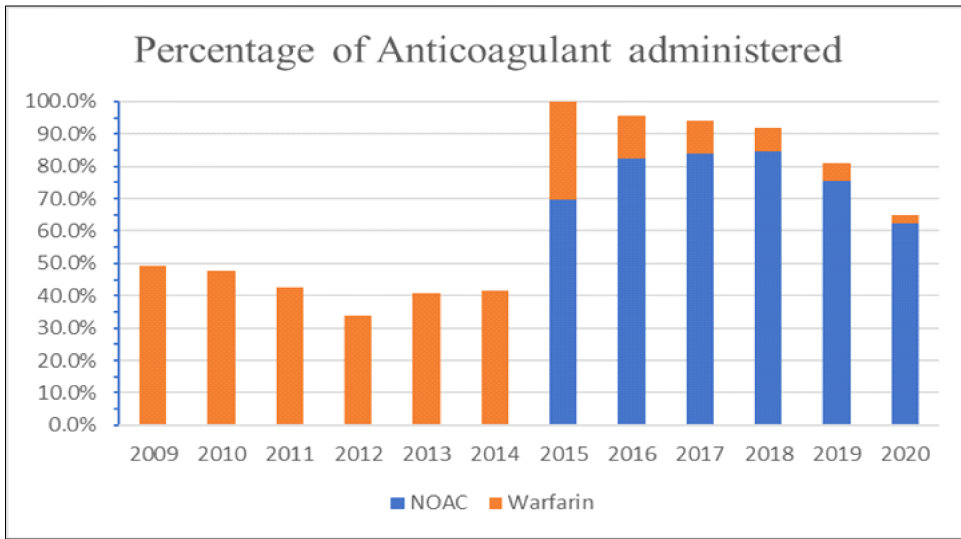


[그림 3-3] Incidence of stroke



[그림 3-4] Incidence of bleeding

심방세동 진단 후 투여된 항응고 약물의 비율을 확인했을 때, 2015년 NOAC이 급여 적용된 이후 NOAC 사용량이 급격히 증가하면서 warfarin의 사용량은 크게 줄어드는 경향을 확인하였다. [그림 3-5]



[그림 3-5] Percentage of Anticoagulant administered

제3절 청구 자료에서 추출한 연구 대상자 분석

2002년부터 2019년 사이의 청구 자료에서 심방세동의 진단 코드 I48로 진료한 환자는 1,360,651명이 확인되었다. 이들 중 I48 진단 코드가 입원 치료를 받았을 때 1번 확인되거나, I48 진단 코드로 2번 이상 외래 진료를 받은 환자는 1,061,956명이 확인되었다. 새롭게 심방세동이 진단된 환자를 연구 대상자로 설정하기 위하여 2002년부터 2010년까지 기간을 washout period로 설정하였고, 448,950명이 제외되었다. 남은 613,006명 중에서 항응고제를 30일 이상 투여한 환자인 180,121명을 연구 대상자로 포함하였다. 이들을 warfarin만 투여한 환자 군 76,213명, NOAC만 투여한 환자 군 97,161명으로 분류하였다.

NOAC 군에서 warfarin 군에 비해 80세 이상 비율이 통계적으로 더 높게 나타났다. 동반 질환 중 과거의 뇌경색, 뇌출혈, 과거의 허혈성 심장 질환, 만성 신장 질환, 간 질환의 비율은 warfarin 군에서 더 높았다. 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 말초 혈관 질환의 비율은 NOAC 군에서 더 높았다. CHA2DS2-VASc 점수와 HAS-BLED 점수, Charlson comorbidity index는 모두 NOAC 군에서 통계적으로 더 높았다. 각 환자 군에서 심방세동과 뇌경색이 동시에 진단된 비율은 1.4%로 동일하였으나, 심방세동 진단 후 추적 관찰 중 뇌경색이 발생한 비율은 warfarin 군에서 7.3%, NOAC 군에서 3.4%로 통계적 차이가 있었다. 뇌경색 발병한 환자들의 중증도를 확인했을 때, Stroke

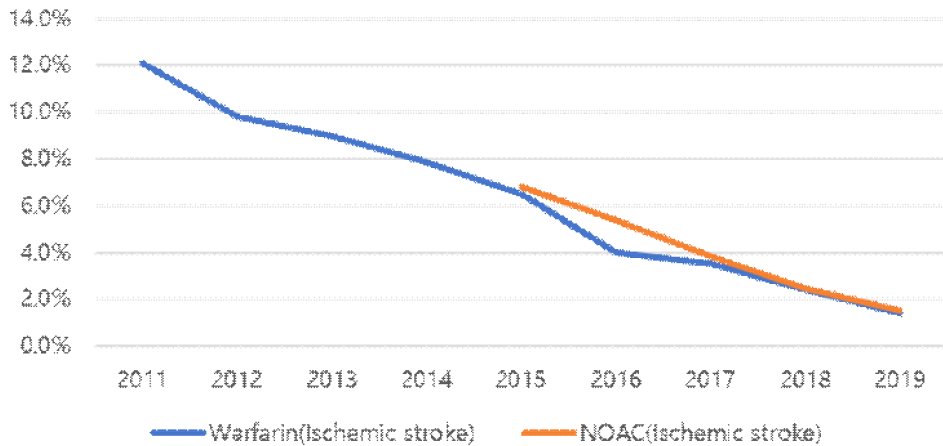
Severity Index 평균값도 warfarin 군에서 8.62로 NOAC 군의 6.83보다 통계적으로 높았다. 뇌출혈, 위장관 출혈의 발병률도 warfarin 군에서 각각 3.9%, 5.3%로 NOAC 군의 2.2%, 3.9% 보다 더 높았다. (표 3-18)

<표 3-18> Clinical characteristics and outcomes of patient groups divided according to medications-Claim data

	Total	%	Warfarin	%	NOAC	%	P-value
n	173374		76213		97161		
Male	94969	54.8%	43345	56.9%	51624	53.1%	<0.0001
Age							
<60	33696	19.4%	22099	29.0%	11597	11.9%	<0.0001
60~69	41676	24.0%	19009	24.9%	22667	23.3%	
70~79	61045	35.2%	23777	31.2%	37268	38.4%	
80~	36957	21.3%	11328	14.9%	25629	26.4%	
Comorbidities							
Cancer	18808	10.2%	6987	9.2%	11821	12.2%	<0.0001
Previous ischemic stroke	34203	19.7%	17049	22.4%	17154	17.7%	<0.0001
Previous intracranial hemorrhage	2134	1.7%	1018	1.3%	1116	1.1%	0.0005
Hypertension	134332	72.8%	56744	74.5%	77588	79.9%	<0.0001
Diabetes Mellitus	64597	34.9%	27438	36.0%	37159	38.2%	<0.0001
Dyslipidemia	101703	51.2%	40856	53.6%	60847	62.6%	<0.0001
Ischemic heart disease	56002	28.4%	24963	32.8%	31039	31.9%	0.0004
Heart failure	25987	8.8%	11880	15.6%	14107	14.5%	<0.0001
Chronic kidney disease	8130	7.4%	5374	7.1%	2756	2.8%	<.0001
ESRD	2866	3.1%	2638	3.5%	228	0.2%	<.0001
Peripheral arterial occlusive disease	26616	12.0%	9668	12.7%	16948	17.4%	<.0001
Liver failure	15257	8.0%	6914	9.1%	8343	8.6%	0.0004
Previous pulmonary thromboembolism	8005	1.6%	3145	4.1%	4860	5.0%	<0.0001
Previous deep vein thrombosis	10368	1.4%	5421	7.1%	4947	5.1%	<0.0001
Previous systemic thromboembolism	4188	1.0%	2545	3.3%	1643	1.7%	<0.0001
Previous upper GI bleeding	6529	4.2%	3104	4.1%	3425	3.5%	<0.0001
Previous other GI bleeding	1813	0.8%	586	0.8%	1227	1.3%	<0.0001
Previous any bleeding	16438	7.7%	7642	10.0%	8796	9.1%	<.0001
CHADS2VASC2 score	3.52±1.76		3.26±1.85		3.73±1.66		<.0001
HASBLED score	1.83±0.92		1.75±1.02		1.89±0.83		<.0001
Charson comorbidity index	3.29±2.36		3.19±2.37		3.36±2.35		<.0001
Charson Comorbidity index≥3	100550	58.0%	42399	55.6%	58151	59.9%	<.0001
Outcome event							
Ischemic stroke							
Stroke with AF	2468	1.4%	1097	1.4%	1371	1.4%	0.6212
Intravenous thrombolysis	1414	0.8%	711	0.9%	703	0.7%	<.0001
Mechanical thrombectomy	1435	0.8%	686	0.9%	749	0.8%	0.0032
Stroke after new AF	8892	5.1%	5599	7.3%	3293	3.4%	<.0001
Stroke Severity Index	7.62±3.9		8.62±4.23		6.83±3.42		<.0001
Intracranial hemorrhage	5097	4.0%	2987	3.9%	2110	2.2%	<.0001
Gastrointestinal bleeding	7855	5.0%	4067	5.3%	3788	3.9%	<.0001
Death	30725	30.6%	19236	25.2%	11489	11.8%	<.0001

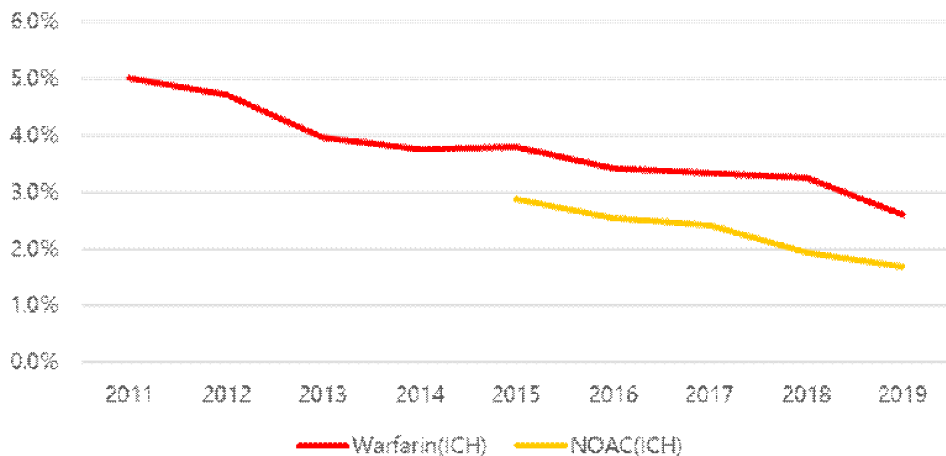
심방세동 진단 후 뇌경색, 뇌출혈, 위장관 출혈의 발병률의 연도별 변화를 확인했을 때, NOAC이 사용된 2015년 이후에 warfarin 군과 NOAC 군의 뇌경색 발병 위험도는 비슷한 추세로 확인되었다. 그러나 뇌출혈과 위장관 출혈은 NOAC 군에서 warfarin 군보다 더 적게 발생하는 경향이 나타났다. [그림 3-6, 3-7, 3-8]

Annual trend of Ischemic stroke with AF



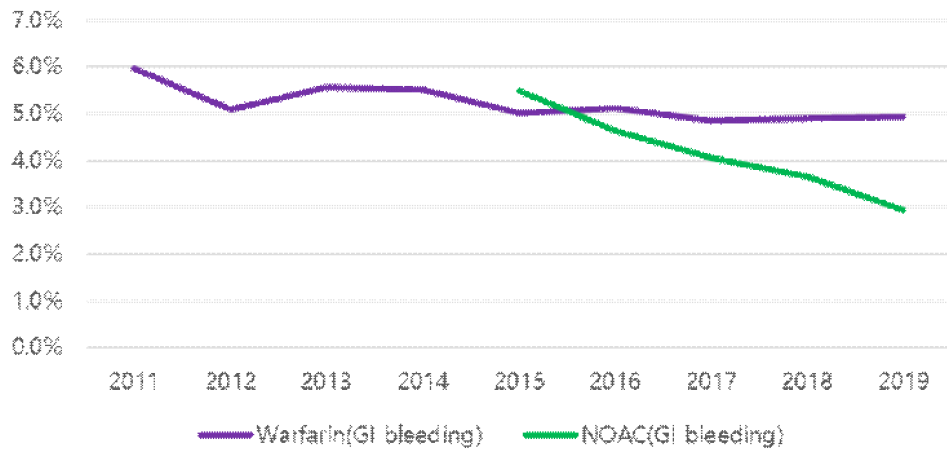
[그림 3-6] Annual trend of Ischemic stroke with atrial fibrillation

Annual trend of ICH with AF



[그림 3-7] Annual trend of Intracranial hemorrhage with atrial fibrillation

Annual trend of GI bleeding with AF



[그림 3-8] Annual trend of Gastrointestinal bleeding with atrial fibrillation

제4장

결론 및 제언

제1절 결론	51
제2절 정책 제언	53
제3절 연구의 제한점	54

제4장 결론 및 제언

제1절 결론

기존의 연구 결과와 마찬가지로, 본 연구 결과에서도 시간의 경과에 따라 심방세동으로 진단된 환자들이 증가하고 있으며, 이들 중 고령의 환자 비율이 점차 늘어나고 있다는 점을 확인할 수 있었다. 특히, 심방세동이 진단된 환자들 중 80세 이상 환자 비율이 점차 늘어난 결과가 확인되었다. 이는 우리나라의 고령 인구 증가로 인한 현상이라고 볼 수 있겠다. 이러한 경향 속에서, NOAC이 요양 급여 대상이 된 이후인 2016년부터는 warfarin을 투약한 환자 비율이 크게 감소한 것이 확인되었다. 그리고 심방세동이 진단된 후에 뇌경색 발병을 예방하기 위한 약물 치료에 따른 부작용인 출혈성 결과에 해당하는 뇌출혈과 위장관 출혈 모두 발생률이 점차 감소하는 결과를 CDW 기반 분석 결과와 청구 자료 기반 분석 결과에서 공통적으로 확인할 수 있었다.

본 연구는 크게 3가지로 연구 대상자를 구축하여 결과를 분석하였으며, 각각의 분석 결과에서 비슷한 경향성을 확인할 수 있었다. 심방세동 환자에서 warfarin을 투약한 환자 군에 비해 NOAC을 투약한 환자 군에서 뇌경색, 뇌출혈, 위장관 출혈, 심뇌혈관 원인에 의한 사망 및 전체 원인에 의한 사망 발생률이 더 낮게 나타났다. 심방세동 진단 후 뇌경색 예방을 위한 항응고제 투약 중에 뇌경색이 발병하더라도, warfarin 투여 군에 비해 NOAC 투여 군에서 비교적 뇌경색의 중증도가 낮은 것으로 확인되었다. 다른 동반 질환 및 나이, 그리고 CHA2DS2-VASc 점수와 HAS-BLED 점수, Charlson comorbidity index 등을 모두 고려했을 때에도 NOAC 투여 군에서 뇌경색 및 뇌출혈, 사망의 위험이 모두 낮은 것으로 확인되었다. 또한, 뇌경색이 발병한 환자들을 대상으로 동반 질환을 포함하여 영향력을 분석했을 때, NOAC 투여가 뇌경색의 중증도가 낮은 것을 예상할 수 있는 요인이었다.

이러한 본 연구 결과는 기존에 알려진 임상 연구 결과 및 청구 자료 기반 연구 결과와 비슷한 결과이다. 우리 나라의 청구 자료를 기반으로 하여 warfarin과 NOAC간에 뇌경색, 뇌출혈, 모든 원인에 의한 사망을 비교 분석한 연구에서 NOAC과 warfarin은 뇌경색

발병 위험도는 비슷하고, NOAC 군에서 뇌출혈과 모든 원인에 의한 사망의 원인이 더 낮은 결과가 확인되었다.¹⁶ 본 연구 결과에서는 warfarin 군에서 뇌경색의 발병률이 더 높게 확인되었는데, 이는 warfarin 군의 추적 관찰 기간이 NOAC 군에 비해서 더 긴 것이 하나의 이유로 생각된다. CDW 자료만으로 분석한 결과와 청구 자료만으로 분석한 결과에서 NOAC 군에서 추적 관찰 중 뇌경색 발병률은 3.4%로 동일하게 확인되었고, warfarin 군에서 추적 관찰 중 뇌경색 발병률은 CDW 자료 분석 결과에서 8.8%, 청구 자료 분석 결과에서 7.3%로, CDW 분석 결과가 약간 높았으며, 이는 청구 자료 연구에서는 약물이 변경된 군을 제외한 것이 이유로 생각된다. 추적 관찰 중 투여된 약물이 변경된 이유가 뇌경색이나 출혈성 부작용이 발생한 것 때문일 수 있다. 과거 연구에서 NOAC 군에서 1년 6개월 간 뇌경색 발병률이 약 3% 정도로 확인되었고,¹⁶ 본 연구 결과와 비슷한 비율이다. CDW와 청구 자료를 결합한 자료에서 추출한 연구 대상자의 분석 결과에서는 추적 관찰 중 warfarin 군에서 뇌경색 발병률이 23.2%, NOAC 군에서는 8.9%로 확인되었으며, 본 연구의 다른 분석 결과보다 크게 높은 비율이다. 이러한 차이는 청구 자료와 비교했을 때, CDW와 청구 자료를 결합한 연구 대상자에서 warfarin 군의 80세 이상 환자 비율이 26.7%로, 청구 자료에서 확인한 warfarin 군의 80세 이상 비율 14.9% 보다 약 10% 이상 높아서 나타난 것으로 생각된다. 또한 뇌경색의 발병 위험도와 관련된 CHA2DS2-VASc 점수가 CDW와 청구 자료를 결합한 자료에서 warfarin 군의 평균이 3.59점으로 청구자료의 warfarin 군의 평균인 3.26보다 높게 나타난 것이 이유로 생각된다. NOAC 군도 CDW와 청구 자료를 결합한 연구 대상자에서 80세 이상 환자 비율이 30.9%로, 청구 자료에서 확인한 NOAC 군의 80세 이상 환자 비율 26.4% 보다 높기는 하나 그 차이가 4.5%로 warfarin 군에 비해서는 크지 않다. CDW 자료만을 추출한 연구 대상자의 80세 이상 비율도 warfarin 군 26.0%, NOAC 군 34.3%로, CDW와 청구 자료를 결합한 연구 대상자 군과 비슷하지만, 뇌경색 발병을 MRI 판독 결과를 근거로 하여 확인했기 때문에 청구 자료의 조작적 정의보다 더 낮게 나타날 수 있었을 것으로 생각되며, 연구 대상자가 타병원에서 진료한 기록을 반영하지 못하여 낮게 나타난 이유도 있을 것이다.

CDW와 청구 자료를 결합한 연구 대상자에서 뇌출혈의 발생률은 warfarin 군에서 8.2%, NOAC 군에서 2.6%였으며, 위장관 출혈의 발생률은 warfarin 군에서 8.0%, NOAC 군에서 3.3%였다. 청구 자료에서 확인한 뇌출혈 발생률은 warfarin 군에서 3.9%, NOAC 군에서 2.2%였으며, 위장관 출혈의 발생률은 warfarin 군에서 5.3%, NOAC 군에

서 3.9%였다. NOAC 군은 두 자료의 분석 결과가 큰 차이는 없었으나, warfarin 군에서는 크게 높은 비율이 확인되었다. 뇌경색 발병률과 같이 고령의 환자가 많이 포함된 것이 이유로 추정된다. 또한 출혈의 위험과 관련된 HAS-BLED 점수가 CDW와 청구 자료를 결합한 자료에서 warfarin 군의 평균이 1.87점으로 청구 자료의 warfarin 군의 평균인 1.75보다 높은 것도 하나의 이유가 될 수 있겠다.

뇌경색의 중증도를 청구 자료 근거로 나타낸 Stroke severity index는 과거 우리나라의 청구 자료 기반 연구에서 EVT 치료를 받은 환자의 중앙값이 10.33 (6.89-13.95)로 확인되었다.²⁸ 본 연구에서 CDW와 청구 자료를 결합한 연구 대상자에서 warfarin 군은 평균값 11.09, NOAC 군은 평균값 9.58로 확인되었고, 청구 자료에서 분석한 결과에서는 warfarin 군은 평균값 8.62, NOAC 군은 평균값 6.83으로 확인되었고, 모두 통계적으로 NOAC 군에서 낮았다. 다만 이들의 사망률에 차이는 없었는데, 장애가 발생한 정도를 추후 분석한다면 차이가 있을 가능성이 있겠다.

심방세동과 뇌경색이 동시에 진단되는 비율은 청구 자료 대상 분석 결과에서 warfarin 군과 NOAC 군에서 모두 1.4%로 동일한 결과를 보였고, 이러한 결과는 자연스러운 결과로 생각된다. CDW와 청구 자료를 결합한 연구 대상자 분석 결과에서는 warfarin 군에서 13.5%, NOAC 군에서 5.5%가 확인되었다. 이러한 차이는 CDW 자료는 비교적 중증 환자가 많이 내원할 수 있는 종합병원만의 자료이고, 전체 청구 자료는 경증의 환자까지 모두 포함한 자료인 점에서 발생한 것으로 생각된다. 청구 자료 대상 분석 결과에서 이들 중 정맥 내 혈전용해제 치료를 받은 비율이 warfarin 군 0.9%, NOAC 군 0.7%, 동맥 내 혈전제거술 치료를 받은 비율이 warfarin 군 0.9%, NOAC 군 0.8%이다. 그러나, CDW 와 청구 자료를 결합한 자료에서는 정맥 내 혈전용해제 치료를 받은 비율이 warfarin 군 3.1%, NOAC 군 1.3%, 동맥 내 혈전제거술 치료를 받은 비율이 warfarin 군 2.2%, NOAC 군 0.9%으로, warfarin 군에서 좀 더 큰 차이를 보이고 있는 점이 근거가 되겠다. 추후 청구 자료를 대상으로 하여 심방세동과 뇌경색이 동시 진단되는 비율, 심방세동 이후 추적 관찰 중 뇌경색이 진단되는 비율을 확인할 수 있다면, CDW와 청구 자료를 결합한 연구 대상자 분석 결과와 비교할 수 있겠다.

제2절 정책 제언

본 연구에서는 여러 가지로 연구 대상자를 추출하여 심방세동 환자에서 뇌경색 예방 목적으로 새롭게 급여 대상이 된 NOAC이 뇌경색, 뇌출혈, 위장관 출혈, 사망 발생률의

변화에 영향을 주었는지 분석하였다. 우리 나라에서 심방세동 환자는 고령 인구가 증가함에 따라 자연스럽게 증가할 것으로 예상된다. 심방세동은 뇌경색 발병의 가장 큰 위험 요인이기 때문에, 심방세동 환자가 증가할 경우에는 뇌경색의 발병률도 증가할 수밖에 없다. 기존에 뇌경색 발병을 예방하기 위하여 사용된 warfarin은 다른 약물과 상호작용이 많고, 적절한 정도의 항응고 효과를 유지하기 위하여 매년 혈액 검사를 해야 하는 불편함이 있었다. 그로 인하여 심방세동 환자에서 약물 복용의 순응도가 떨어질 수밖에 없었으며, 이러한 점도 뇌경색 발병의 위험을 높이는 이유가 되었다. 그러나 NOAC은 주기적인 혈액 검사 없이도 약물을 사용할 수 있고, 상대적으로 출혈의 부작용이 적다고 알려져 많은 의료진이 쉽게 약물을 처방할 수 있게 되었다. 원칙적으로는 심방세동 환자에서 warfarin도 적절히 사용할 경우 NOAC 대비 뇌경색 발병 위험을 낮추는 것은 비슷한 것으로 알려져 있다. 그러므로 심방세동 환자에서 NOAC을 사용하게 된 이후 뇌경색 발병률이 낮아진 것은 환자들의 복용 순응도가 높아진 것도 하나의 이유가 되겠다. 심방세동이 동반된 환자에서는 중증의 뇌경색이 발생하게 되는 위험이 높는데, 중증 뇌경색이 발생하게 되면 적절한 치료에도 불구하고 뇌병변장애를 후유증으로 남길 수 있다. 뇌병변장애가 발생한 환자들에게는 이후 지속적으로 의료 비용이 소모될 수 있으며, 부수적으로 소요되는 사회경제적 비용의 규모도 크다. 본 연구에서는 임상 연구에서 효과가 입증된 약물을 급여 적용 확대함으로써 뇌경색 발병률을 줄이고, 중증의 뇌경색도 줄일 수 있다는 결과를 확인할 수 있었다. 향후에 뇌경색 예방에 효과적인 다른 치료 약물이 개발되었을 때, 가능한 빨리 급여 확대를 통해 많은 환자들의 적절한 치료를 받을 수 있도록 하는 근거가 될 수 있겠다. 급여 확대로 인하여 소요되는 비용 보다 뇌경색 발병률을 줄이고, 중증 뇌경색 환자의 발생을 줄여서 장애로 인하여 소요되는 의료 비용 및 사회경제적 비용을 줄이는 것이 더 이득이 될 수 있기 때문이다.

제3절 연구의 제한점

본 연구는 실제 임상자료를 확보할 수 있는 CDW를 활용하여 연구 대상자를 추출하였으나, 전체 연구 대상자에 비해 임상 정보가 충분히 확보된 환자의 비율이 높지 않았다. 그로 인하여 음주와 흡연 같은 생활 습관이나, 혈액 검사 결과들을 독립 변수로 활용하여 결과 변수의 발생 위험을 분석하기 어려웠다. CDW에서 추출한 연구 대상자를 청구 자료와 결합하였으나, 혈액 검사 결과를 분석에 활용하기는 어려웠기 때문에, 청구 자료만을 대상으로 한 연구와 아주 큰 차별점을 두기가 어려웠다. 이러한 한계를 보완하기

위하여 CDW에서 추출한 연구 대상자들 중 충분한 투약 정보 및 임상 정보가 있는 연구 대상자들을 별도로 선별하는 과정을 거쳐 분석하여 결과를 비교하고자 하였다. 청구 자료에서 추출한 연구 대상자들 중 warfarin 또는 NOAC이 30일 미만으로 투여된 환자의 비율이 그렇지 않은 환자 비율 보다 높았다. 일반적으로 항응고제를 투여하기 시작하면 특별한 부작용이 발생하지 않는 이상 장기간 투여하는 환자가 많기 때문에 이는 투여된 약물 정보가 누락되었거나, 자료를 추출하는 과정에서 오류가 있었을 가능성이 있겠다. 뇌경색의 중증도를 청구 자료에서 평가하기 위하여 Stroke severity index를 계산하였으나, 우리나라에서는 뇌졸중집중치료실에서 입원 치료하는 것과 중환자실에서 입원 치료하는 것의 수가 차이를 구별하기 어려워, 실제보다 중증도가 높게 평가되었을 가능성이 있다. 그러나 동일한 조건으로 투여된 약물에 따른 환자 군 사이의 차이를 비교하였으므로, NOAC 군의 상대적으로 뇌경색의 중증도가 낮다는 결과의 변화는 없겠다. 항응고제와 함께 항혈소판제 또는 비스테로이드성 항염증제가 동시에 투여된 환자들이 있으며, 이들의 출혈성 부작용 발생의 위험은 HAS-BLED 점수에 반영하였으나, 투여된 기간과 실제 출혈성 부작용이 발생한 시점을 정확히 분석할 수는 없는 한계점이 있다. 그리고 양성자 펌프 억제제가 같이 투여된 것을 확인했으나 출혈성 부작용 발생 위험도 분석에 활용하지 못하였다. 마지막으로, CDW와 청구 자료를 결합한 연구 대상자에서 결과 변수의 발생을 조작적 정의를 통해 결정하였기 때문에 CDW 자료의 장점인 임상 정보를 반영한 것 보다 더 높은 비율로 확인되었을 가능성이 있다. 추후 CDW 자료가 보완되어 구축될 수 있다면, 후속 연구에서는 이러한 한계점을 극복한 분석 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

참고문헌

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-988
2. Oduyayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482
3. Joung B, Lee JM, Lee KH, Kim TH, Choi EK, Lim WH, et al. 2018 korean guideline of atrial fibrillation management. *Korean Circ J*. 2018;48:1033-1080
4. Kim D, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. 10-year nationwide trends of the incidence, prevalence, and adverse outcomes of non-valvular atrial fibrillation nationwide health insurance data covering the entire korean population. *Am Heart J*. 2018;202:20-26
5. Yang PS, Ryu S, Kim D, Jang E, Yu HT, Kim TH, et al. Variations of prevalence and incidence of atrial fibrillation and oral anticoagulation rate according to different analysis approaches. *Sci Rep*. 2018;8:6856
6. Lee SR, Choi EK, Han K, Cha MJ, Oh S. Prevalence of non-valvular atrial fibrillation based on geographical distribution and socioeconomic status in the entire korean population. *Korean Circ. J*. 2018;48:622-634
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 esc guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european association for cardio-thoracic surgery (eacts). *Eur. Heart J*. 2021;42:373-498
8. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 aha/acc/hrs focused update of the 2014 aha/acc/hrs guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society in collaboration with the society of thoracic surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125-e151

9. Gazova A, Leddy JJ, Rexova M, Hlivak P, Hatala R, Kyselovic J. Predictive value of cha2ds2-vasc scores regarding the risk of stroke and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation (consort compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16560
10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (has-bled) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138:1093-1100
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1139-1151
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:981-992
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891
14. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: A science advisory for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2012;43:3442-3453
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 esc guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european association for cardio-thoracic surgery (eacts): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (esc) developed with the special contribution of the european heart rhythm association (ehra) of the esc. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498
16. Cha MJ, Choi EK, Han KD, Lee SR, Lim WH, Oh S, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in asian patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017;48:3040-3048
17. Lee SR, Choi EK, Park CS, Han KD, Jung JH, Oh S, et al. Direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and low body weight. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:919-931

18. Park TH, Choi JC. Validation of stroke and thrombolytic therapy in korean national health insurance claim data. *J Clin Neurol*. 2016;12:42-48
19. Kim JY, Kang K, Kang J, Koo J, Kim DH, Kim BJ, et al. Executive summary of stroke statistics in korea 2018: A report from the epidemiology research council of the korean stroke society. *Journal of stroke*. 2019;21:42-59
20. Wollenweber FA, Tiedt S, Alegiani A, Alber B, Bangard C, Berrouschot J, et al. Functional outcome following stroke thrombectomy in clinical practice. *Stroke*. 2019;50:2500-2506
21. Rai AT, Crivera C, Kalsekar I, Kumari R, Patino N, Chekani F, et al. Endovascular stroke therapy trends from 2011 to 2017 show significant improvement in clinical and economic outcomes. *Stroke*. 2019;50:1902-1906
22. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, et al. Epidemiology, natural history, and clinical presentation of large vessel ischemic stroke. *Neurosurgery*. 2019;85:S4-S8
23. Koga M. More benefits from endovascular thrombectomy in patients with atrial fibrillation? *Circ J*. 2018;82:2483-2484
24. Tan BY, Leow AS, Teoh HL, Gopinathan A, Yang C, Paliwal PR, et al. High incidence of under-treated atrial fibrillation: Perspectives from an asian stroke endovascular thrombectomy registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49:268-270
25. Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic strokes due to large-vessel occlusions contribute disproportionately to stroke-related dependence and death: A review. *Front Neurol*. 2017;8:651
26. Sung SF, Hsieh CY, Kao Yang YH, Lin HJ, Chen CH, Chen YW, et al. Developing a stroke severity index based on administrative data was feasible using data mining techniques. *J Clin Epidemiol*. 2015;68:1292-1300
27. Sung SF, Hsieh CY, Lin HJ, Chen YW, Chen CH, Kao Yang YH, et al. Validity of a stroke severity index for administrative claims data research: A retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:509
28. Shim DH, Kim Y, Roh J, Kang J, Park KP, Cha JK, et al. Hospital volume threshold associated with higher survival after endovascular recanalization therapy for acute ischemic stroke. *J Stroke*. 2020;22:141-149

공동연구보고서 NHIMC-2021-PR-023

심방 세동 환자에서 주요 심뇌혈관사건의 발생과 사망 위험 분석: CDW 자료와 건강보험청구 자료의 비교 분석

발행일	2022년 8월 31일
발행인	강도태, 김성우
편집인	이해종, 이천균
발행처	국민건강보험공단 건강보험연구원, 일산병원 연구소
주소	강원도 원주시 건강로 32(국민건강보험공단) 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6986, 6985
팩스	031) 900-6999
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

심방 세동 환자에서 주요 심뇌혈관사건의 발생과 사망 위험 분석: CDW 자료와 건강보험청구 자료의 비교 분석