

연구보고서

NHIMC-2024-PR-012

신장 이식 수술 후 Statin 투여가 신장 이식 수혜자의 수술 후 결과에 미치는 영향 분석

이형순 · 이주한 · 김은지 · 정성우 · 손강주
이진호 · 이수연 · 김현정 · 임승혁

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

연구보고서

NHIMC-2024-PR-012

신장 이식 수술 후 Statin 투여가 신장 이식 수혜자의 수술 후 결과에 미치는 영향 분석

이형순 · 이주한 · 김은지 · 정성우 · 손강주 ·
이진호 · 이수연 · 김현정 · 임승혁

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilisan Hospital

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 외과	이형순
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 외과	정성우
	국민건강보험 일산병원 외과	이진호
	국민건강보험 일산병원 외과	이수연
	국민건강보험 일산병원 연구분석부	김은지
	국민건강보험 일산병원 연구분석부	손강주
	세브란스병원 외과	이주한
	세브란스병원 외과	김현정
	세브란스병원 외과	임승혁

연구관리번호	공단 자료관리번호	IRB 번호
NHIMC-2024-PR-012	NHIS-2024-1-203	NHIMC-2023-12-019-003

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

말기신부전(End-Stage Renal Disease)은 심혈관질환의 주요 위험인자로 널리 알려져 있으며, 이에 따라 신장 이식 수혜자들은 대체로 심혈관질환의 고위험군에 속한다. 신장 이식 이후에도 이식 신장의 기능 유지와 함께, 심혈관질환의 예방과 관리가 이들 환자에게 매우 중요한 과제가 된다. 특히 고지질혈증은 이식 신 기능부전의 주요한 위험인자 중 하나로, 신장 이식 후 지속적이고 효과적인 관리가 필요하다.

고지질혈증 관리에서 가장 일반적으로 사용되는 약제는 HMG-CoA reductase inhibitor, 즉 Statin 계열의 약물이다. Statin은 혈중 콜레스테롤 수치를 낮추는 기본적인 작용 외에도 다양한 다면발현 효과(Pleiotropic effects)를 통해 신장 이식 수혜자들에게 긍정적인 영향을 미칠 것으로 기대된다. Statin의 이러한 효과는 혈관 내피세포의 기능 조절, 혈관 증식성 질환의 완화, 항염증 작용, 그리고 신장 기능 보호와 같은 여러 생리적 기능을 포함한다. 이러한 다면적인 기전은 단순히 지질을 조절하는 데 그치지 않고, 이식 신장의 장기적인 생존율 향상 및 심혈관계 질환 예방에도 기여할 수 있을 것으로 추정된다.

이 연구보고서는 신장 이식 수혜자에서 신장 이식 수술 후 Statin의 사용이 가지는 임상적 유익성과 이를 통한 치료적 가치를 탐구하는 데 중점을 두고 있다. 신장 이식 후 고지질혈증 관리의 중요성을 다시 한번 상기시키며, Statin의 다면발현 효과를 적극적으로 활용함으로써 환자들에게 제공할 수 있는 보다 나은 치료 방향에 대해 논의하고자 한다. 또한, 본 연구의 내용은 고지질혈증을 효과적으로 조절하는 것이 신장 이식 수혜자의 장기적인 환자 생존율을 증가시키는 데 있어 중요한 역할을 한다는 점을 강조한다.

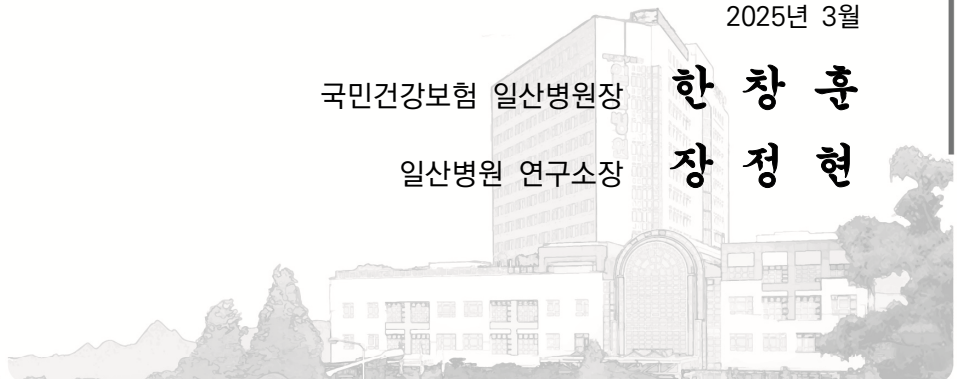
끝으로, 이 보고서에서 제시되는 의견은 연구진의 개인적인 견해이며, 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해를 대변하는 것은 아님을 명확히 밝힌다. 연구의 모든 결과와 논의는 신중한 검토와 분석을 거쳐 작성되었으며, 이를 통해 신장 이식 환자의 장기적인 건강 관리에 이바지할 수 있기를 기대한다.

2025년 3월

국민건강보험 일산병원장

일산병원 연구소장

한 창 훈
장 정 현



요 약 3

제1장 서론 7

 제1절 연구배경 및 필요성 9

 제2절 연구목적 12

제2장 연구내용 및 방법 13

 제1절 연구대상 및 자료 15

 제2절 분석 방법 18

제3장 연구결과 19

 제1절 대상자 특성 21

 제2절 신장 이식 환자에서 Statin 사용과 예후 26

 제3절 신장 이식 환자의 예후 관련 위험인자 분석 31

제4장 고찰 및 결론 41

 제1절 고찰 43

 제2절 한계 44

 제3절 결론 및 제언 45

참고문헌 47

표목차

〈표 2-1〉 ICD-10 Coding Algorithms for CCI	16
〈표 3-1〉 신장 이식 수혜자의 일반적 특성	24
〈표 3-2〉 신장 이식 입원일 180일 이후 MACE 발생의 위험인자 분석	32
〈표 3-3〉 신장 이식 입원일 180일 이후 사망 발생의 위험인자 분석	34
〈표 3-4〉 신장 이식 입원일 180일 이후 이식 신 기능부전 발생의 위험인자 분석	36
〈표 3-5〉 신장 이식 입원일 180일 이후 이식 후 당뇨 발생의 위험인자 분석	38
〈표 3-6〉 신장 이식 입원일 180일 이후 이식 후 암 발생의 위험인자 분석	40

[그림 1-1] Statin의 다면발현 효과 10

[그림 1-2] 신장 이식 환자에서 지질 대사 및 면역억제제 영향 11

[그림 3-1] 연구 대상자 선정의 기준 22

[그림 3-2] 신장 이식 수술 180일 이후 추적관찰 동안의 Kaplan-Meier
MACE 발생률 27

[그림 3-3] 신장 이식 수술 180일 이후 추적관찰 동안의 Kaplan-Meier
환자 생존율 27

[그림 3-4] 신장 이식 수술 180일 이후 추적관찰 동안의 Kaplan-Meier
이식 신 기능 부전 누적 발생률 28

[그림 3-5] 신장 이식 수술 180일 이후 추적관찰 동안의 Kaplan-Meier
이식 후 당뇨 발생률 29

[그림 3-6] 신장 이식 수술 180일 이후 추적관찰 동안의 Kaplan-Meier
이식 후 암 누적 발생률 30

신장 이식 수술 후 Statin 투여가 신장 이식 수혜자의 수술 후 결과에 미치는 영향 분석

요약



신장 이식 수술 후 Statin 투여가 신장 이식 수혜자의 수술 후 결과에 미치는 영향 분석

요약

1. 연구배경 및 목적

말기 신부전은 심혈관질환의 주요한 위험인자로 알려져 있다. 따라서 신장 이식 수혜자들은 대부분 심혈관질환의 고위험군에 속한다. 또한, 고지질혈증 자체가 이식 신기능부전의 주요한 위험인자이기 때문에 신장 이식 환자들은 고지질혈증을 잘 조절해야 한다. 이를 위해 가장 보편적으로 사용되는 약제는 HMG CoA reductase inhibitor(Statin)이다. Statin은 단순히 cholesterol 수치만 낮추는 것이 아니라, 혈관 내피세포(Endothelium)의 기능을 조절하고, 혈관 증식성 질환을 약화시키며, 혈관염증에 대해 항염증 작용을 돕고, 신장 기능을 보호하는 다면발현효과(Pleiotropic effect)를 가지고 있다. Statin의 이런 다양한 기능은 신장 이식 수혜자들에게 좋은 임상적 효과를 보일 것으로 기대된다.

신장 이식 환자는 이식 전 말기 신부전 및 고혈압, 당뇨 등 여러 고지혈증 위험인자들과 더불어 이식 후 신기능 저하, 면역억제제 사용 등 여러 심혈관계 질환의 고위험군에 속한다. 따라서, 이들 신장 이식 환자에서 Statin 사용은 매우 효과적인 치료법이 된다. 그러나, 신장 이식 수혜자들에게 Fluvastatin 사용의 효과를 알아보기 위한 대규모 전향적 임상연구 결과, Fluvastatin의 사용은 심장 관상동맥 시술의 비율이나 사망률을 감소시키지 못했다. 이후 시행된 Cochrane 메타분석에서도 Statin은 이식 신 생존율이나 Mortality rate를 감소시키지 못했다. 하지만 최근에 시행된 연구에서 Statin이 신장 이식 환자의 생존율의 증가와 연관이 있음을 확인하였고, Moreso 등은 Statin을 일찍 사용하는 것이 이식 신의 생존률을 높이는 독립된 요인으로 작용한다는 연구를 발표하였다. 최근 KDIGO clinical practice guideline에서는 신장 이식 환자에게 Statin을 사용할 것을 권하고 있으나, 신장 이식환자에서 Statin 사용이 심혈관계 합병증 및 이식 예후에 대한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 신장

이식 수술 후 Statin 투여가 심혈관계 합병증 발생률 및 신장 이식 후 장기적인 결과에 미치는 영향을 분석하려 한다.

2. 연구결과

국민건강보험공단 국민건강정보 database에서 2006년부터 2022년까지 17년간 국내에서 시행된 것으로 급여 청구된 신장 이식을 시행 받은 수혜자의 자료를 분석하였다. 본 연구의 1차 평가변수는 신장 이식 수술 후 Statin 사용과 Major adverse cardiovascular events(MACE) 발생 및 위험 인자 분석이며, 2차 평가변수는 신장 이식 수술 후 statin 사용과 환자의 생존율, 이식 신 기능부전, 이식 후 당뇨, 이식 후 암 발생이다. 따라서 statin 사용 기간에 따른 환자 상태의 변화를 고려하고 불멸 시간편의(Immortal time bias)를 줄이기 위해 본 연구에서는 랜드마크 분석(Landmark analysis)을 시행하였다. 랜드마크 시점은 180일로 설정하였으며, 신장 이식을 위한 재원 시점부터 180일까지 약제를 1회라도 처방받았을 경우 exposure group으로 정의하였고, 랜드마크 시점 이후 약제의 첫 사용이 시작되었을 경우나, 랜드마크 시점 이전에 사건이 발생했거나 사망했을 경우에는 분석 대상에서 제외하였다. 또한, exposure에 따른 그룹 간 log-rank 검정 결과 및 P-value, Kaplan-Meier 생존곡선을 제시하였다. 이후 신장 이식 수혜자의 예후에 대한 위험요인은 Cox 비례위험(Cox proportional-hazards) 회귀분석을 시행하여 각 요인의 위험비(hazard ratio) 및 통계적 유의성을 분석하였다.

2006년부터 2022년까지 총 28,000명의 1회 이상의 R3280 처치 코드를 받은 이력이 있는 신장 이식 수혜자가 선발되었다. 그러나 연구 설계상 수술 전 2년간의 병력을 알 수 없는 2006년부터 2008년까지의 신장 이식 수혜자 2,829명이 제외되었으며, 타 장기 이식 과거력이 있는 451명의 환자와 19세 미만 환자 3명이 분석에서 제외되었다. 따라서 2009년부터 2022년까지 총 24,717명의 환자가 선발되었으나, 약물의 장기적 효과를 파악할 수 없는 2020년부터 2022년까지 신장 이식 처치 코드가 입력된 5,914명의 환자와 인구 사회학적 변수 결측이 있는 391명의 환자를 제외한 18,412명의 환자를 최종 연구 대상으로 선정하였다.

신장 이식 수혜자의 일반적 특성을 살펴보면, 남자가 60.06%로 여자에 비해 더 많았고, 51-61세 사이의 나이가 33.51%로 가장 많았고, 41-50세(28.73%), 40세 이하(23.39%), 61세 이상(14.37%) 순이었다. 신장 이식 수술은 2013년에서 2016년 사이에

38.26% 가 시행되어 가장 많은 수를 차지하였고, 상급종합병원에서 전체의 84.15% 가 시행되었다. CCI 점수는 4점 이상인 환자가 62.67%로 CCI 4점 이하인 환자보다 더 많았다. 신장 이식 후 면역억제제 사용은 Tacrolimus를 사용한 환자가 88.96%, Mycophenolate mofetil을 사용한 환자는 88.99%로 Tacrolimus와 Mycophenolate mofetil 이 신장 이식 후 많이 쓰이는 면역억제제로 분석되었다. 신장 이식 수술을 위한 재원 시점 이후 Statin을 사용한 환자를 분석해 보았을 때, Statin을 한 번도 사용하지 않은 경우가 20.56%였고, Statin 만 사용한 경우는 52.32%, Statin + Ezetimibe를 병용 처방한 경우는 26.99%, Ezetimibe만 단독 처방한 경우는 0.13%였다. 신장 이식을 위한 재원 시점 이전 3년간 투석 여부를 조사하였을 때, 투석 과거력이 있는 환자는 82.89%였으며, 생체 신장 이식이 54.86%로 뇌사 신장 이식보다 많았다. 신장 이식 수술을 위한 재원 시점 1년 이내에 MACE 과거력이 있었던 환자는 7.12%, 암 발생 과거력이 있었던 환자는 3.89%, 당뇨가 있었던 환자는 21.38%였다.

본 연구에서 신장 이식 후 MACE의 발생은 신장 이식 후 180일 이내에 Statin 또는 Statin과 Ezetimibe 병용 투여군에서 위험도가 통계적으로 유의하게 높은 결과를 보였으나, 신장 이식 후 180일 이내에 Statin 또는 Statin과 Ezetimibe 병용 투여군에서 사망 발생의 위험도가 통계적으로 유의하게 낮은 결과를 보였다. 또한, 이식 후 당뇨의 발생은 신장 이식 후 180일 이내에 Statin 또는 Statin과 Ezetimibe 병용 투여군에서 통계적으로 유의하게 위험도가 증가하는 결과를 보였으나, 신장 이식 후 암 발생과 이식 신 기능 부전은 Statin 또는 Statin과 Ezetimibe 병용투여와 통계적으로 유의한 관련이 없음을 보여주었다. 하지만, 본 후향적 연구 설계의 한계점이 존재하기 때문에 해석에 다소 주의가 필요하다.

3. 결론 및 제언

본 연구는 신장 이식 환자들을 대상으로 Statin 투여 여부에 따른 건강 영향을 대규모의 건강보험 빅데이터를 활용하여 연구한 최초 사례이다. 비록 신장 이식 환자에게 Statin 사용이 심혈관계 합병증을 예방할 수 있음을 통계적으로 입증하지는 못하였지만, 신장 이식 후 180일 이내의 초기 단계에서의 Statin 사용이 환자의 장기 생존율을 높이는 데 중요한 역할을 할 수 있음을 보여주었다. 한편, 선행 연구 결과들을 종합해 보았을 때, 신장 이식 후 Statin 단독 사용 및 Statin과 Ezetimibe 병용투여는 이식

후 당뇨 발생률의 위험도를 증가시킬 가능성이 있으므로 Statin의 사용 시에는 이식 후 당뇨 발생에 대한 세심한 관리가 필요하다고 하겠다. 또한, 추후 본 연구 결과를 바탕으로 개별 환자의 상태에 맞춘 Statin 치료 계획과 장기적인 추적 연구가 필요하며, 본 연구가 앞으로 우리나라 신장 이식 수혜자들의 Statin 사용에 대한 근거자료로 사용될 수 있을 것으로 생각 된다.

신장 이식 수술 후 Statin 투여가 신장 이식 수혜자의 수술 후 결과에 미치는 영향 분석

제1장 서론

제1절 연구배경 및 필요성	9
제2절 연구목적	12



제1장 서론

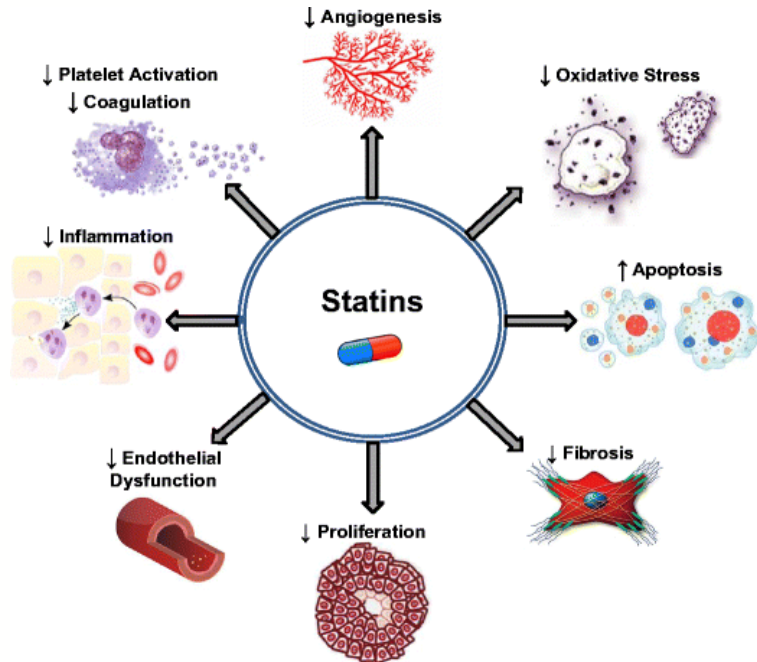
제1절 연구배경 및 필요성

말기 신부전(End-Stage Renal Disease, ESRD)은 신장의 기능이 급격히 감소하여 투석이나 신장 이식을 통한 치료가 필요하게 되는 상태를 말한다.¹ ESRD는 심혈관계 질환(Cardiovascular Disease, CVD)의 주요한 위험인자로, 이는 신장 기능 저하로 인해 발생하는 여러 대사적 변화가 심혈관계에 미치는 영향 때문이다. ESRD 환자들은 고혈압(hypertension), 만성 염증, 동맥경화(atherosclerosis)의 위험이 증가하며, 이러한 요인들은 심혈관계 사건(Cardiovascular Events)을 유발할 가능성이 크다.² 이는 신장 이식 수혜자들 역시 이러한 심혈관계 위험 요소를 여전히 보유하고 있으며, 이식 후에도 지속해서 관리해야 함을 의미한다.

신장 이식은 ESRD 환자들의 예후를 개선하고 삶의 질을 향상 시키는 가장 효과적인 치료법으로 알려져 있다.³ 그러나 이식 후 신장 수혜자들은 면역억제제(Immunosuppressants) 사용에 따른 대사 변화 및 약물 독성으로 인해 CVD의 고위험군에 속하게 된다.² 면역억제제 사용은 혈중 지질 농도를 증가시키고, 특히 Calcineurin 억제제(예: Cyclosporine, Tacrolimus)는 고지혈증(Hyperlipidemia)을 유발할 수 있다.⁴ 이러한 이유로 신장 이식 환자들에게 고지혈증 관리는 매우 중요하며, 이를 통해 이식 신의 생존율(Graft Survival)과 환자 생존율(Patient Survival)을 높이는 것이 필요하다.

고지질혈증은 이식 신의 기능 저하와 CVD 발생을 증가시키는 주요한 위험 인자이다.⁵ 고지질혈증을 관리하기 위해 가장 널리 사용되는 약제는 HMG-CoA 환원효소 억제제(HMG-CoA Reductase Inhibitors), 즉 Statin이다.⁶ Statin은 혈중 저밀도지단백(LDL) 콜레스테롤을 감소시키는 효과 외에도, 다양한 다면발현효과(Pleiotropic Effects)를 통해 신장 이식 환자들에게 유익한 작용을 제공한다.⁷ 이는 혈관 내피세포(endothelial cells)의 기능을 개선하고, 혈관 증식성 질환(Vascular Proliferative Disease)을 억제하며, 염증 매개물질의 발현을 감소시켜 항염증 효과를 나타낸다.⁸

또한, 신장 조직 내 산화 스트레스(Oxidative Stress)를 줄임으로써 이식 신의 손상을 완화하는 효과도 보고되었다.⁹



[그림 1-1] Statin의 다면발현 효과¹⁾

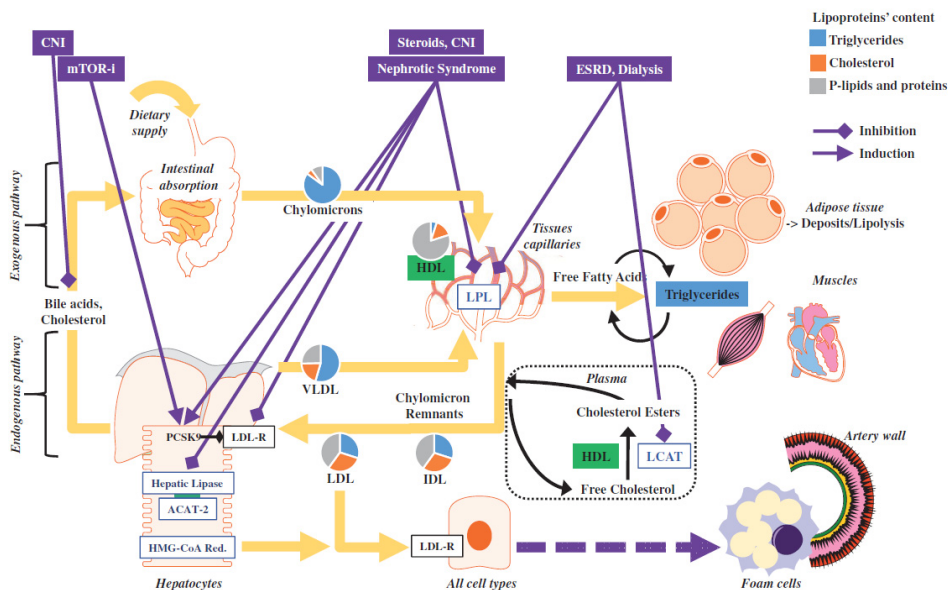
이와 같은 Statin의 다면발현 효과는 신장 이식 환자들에게 중요한 의미가 있다. 신장 이식 후 초기 단계에서의 혈관염증 및 내피세포 기능 저하가 이식 신의 기능부전(Graft Dysfunction)과 관련이 있기 때문이다. 따라서 Statin의 사용은 이러한 병리적 과정을 억제하고, 장기적으로 이식 신의 생존율을 향상 시키는 데 이바지할 수 있다.

Statin 사용의 이점에도 불구하고, 신장 이식 환자에서 Statin의 임상적 유용성에 관한 연구는 상반된 결과를 보인다. 2004년에 시행된 대규모 전향적 연구에서는 Fluvastatin이 신장 이식 환자의 심혈관계 사건 발생률이나 사망률을 유의하게 감소시키지 못했다고 보고하였다.¹⁰ 이후 시행된 Cochrane 메타분석에서도 Statin은 이식 신의 생존율이나 환자 생존율 개선에 큰 효과를 보이지 않았다는 결과가 나왔다.¹¹ 이러한 연구 결과들은 Statin 사용의 일관된 효과를 입증하지 못하는 한계를 가지고 있다.

1) Carlos Moctezuma-Vela'zquez 등 The Use of Statins in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis, Curr Treat Options Gastro, 2018

반면, 다른 연구들은 Statin 사용이 신장 이식 환자의 생존율에 긍정적인 영향을 미친다고 보고하였다. Wiesbauer 등은 Statin이 신장 이식 환자의 장기 생존율과 밀접한 연관이 있음을 밝혔다.¹² 또한 Moreso 등의 연구에서는 이식 초기 단계에서 Statin을 사용하는 것이 이식 신의 장기 생존율을 높이는 독립적인 요인으로 작용한다는 결과를 보고하였다.¹³ 이러한 연구들은 Statin 사용의 적정 시기와 용량에 따라 그 효과가 달라질 수 있음을 시사한다.

KDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 가이드라인은 신장 이식 환자들에게 Statin 사용을 권고하고 있으며, 특히 심혈관계 위험이 큰 환자들에게서는 Statin의 사용이 더 권장된다.¹⁴ 하지만, 신장 이식 환자에서 Statin 사용이 심혈관계 합병증 발생률 및 이식 신의 생존율에 미치는 영향을 체계적으로 분석한 연구는 여전히 부족한 실정이다. 또한, 이식 신의 생존율 향상을 위해 Statin의 최적의 사용 시점과 치료 전략을 규명하기 위한 추가 연구가 필요하다.



[그림 1-2] 신장 이식 환자에서 지질 대사 및 면역억제제 영향2)

2) Giovanni Piotti 등, Metabolic risk profile in kidney transplant candidates and recipients, NDT 2019.

제2절 연구목적

본 연구는 신장 이식 수술 후 Statin 투여가 심혈관계 합병증 발생률 및 신장 이식 후 장기적인 결과에 미치는 영향을 분석하는 것을 목표로 한다. 이를 통해 신장 이식 환자에서 Statin 사용이 환자의 장기적인 생존율과 예후에 어떤 영향을 미치는지에 대하여 평가할 것이다. 이 연구는 신장 이식 환자들에게 Statin 치료가 신장 이식의 장기적인 예후에 어떤 영향을 끼치는지에 대한 정보를 제공함으로써, 이식 후 심혈관계 건강을 증진하고, 이식 신의 장기적 기능을 보존하는 데 이바지할 수 있을 것으로 기대된다. 특히, 본 연구는 Statin의 다면발현 효과가 신장 이식 환자에게 어떤 영향을 끼치는지를 보여주는 임상적으로 매우 중요한 의의를 가진다. 또한, 이는 국민건강보험공단 단일 보험자로 전 국민 대상 의료보장을 제공하는 우리나라에서 진행 가능한 연구로 신장 이식 수혜자에서 statin 사용의 과학적 근거를 제시할 수 있는 중요한 연구가 될 것으로 기대한다.

신장 이식 수술 후 Statin 투여가 신장 이식 수혜자의 수술 후 결과에 미치는 영향 분석

제2장 연구내용 및 방법

제1절 연구대상 및 자료	15
제2절 분석 방법	18



제2장 연구내용 및 방법

제1절 연구대상 및 자료

1. 연구대상

국민건강보험공단 국민건강정보 database에서 2006년부터 2022년까지 17년간 국내에서 급여 청구된 신장 이식(Electronic Data Interchange(EDI) 코드 R3280)을 받은 수혜자의 자료를 대상으로 건강보험 청구 자료를 1차 추출하였다. 이 중, 타 장기 장기 이식을 받은 과거력이(Z941, Z942, Z943, Z944, Z948) 있는 신장 이식 수혜자, 18세 이하의 수혜자, 및 신장 이식 수술 후 추적관찰이 불가능한 환자는 제외하였다. 본 연구는 국민건강보험 일산병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. NHIMC-2023-12-019-003).

2. 연구자료

국내 신장 이식 환자들의 현황을 파악하기 위해 신장 이식 수술을 받은 시점에서 연구 대상자의 성별, 나이, 거주지, 건강보험료 분위, 이식 종류, 병원 종류, 수술병원 소재지, 신장 이식 수술 시기, 신장 이식 이전 3년간 투석 진행 여부 등을 분석하였다. 이식 전 투석 여부는 투석 종류 구분 없이 혈액투석 O7011-8202 및 복막투석 O7071-7075 진단 코드로 선별하였다. 신장 이식 수술 후 투여한 면역억제제는 신장 이식 수술을 위한 재원 기간중에 투여된 약제를 조사하였으며, 신장 이식 후 Statin 처방 현황 및 Ezetimibe 병용 처방 내역을 확인하였다. Statin 처방 현황 및 Ezetimibe 병용 처방 내역은 국민건강보험공단의 진료 데이터의 처방전 교부 상세 내역 자료를 이용하였으며, 연구 기간 동안 한번이라도 처방이 있었던 경우 약제를 사용한 것으로 간주하였다. 한편, 신장 이식 환자의 예후에는 이식 종류가 영향을 미친다고 알려져 있다. 따라서, 뇌사 신장 이식과 생체 신장 이식 여부도 선별하였으며, 이는 생체 신장

이식 수술에는 신장 기증자의 신적출술 EDI 코드 (R3272)가 청구된다는 현행을 고려하여 신장 이식 수혜자의 수술 후 3개월 이내에 R3272 코드가 청구되었을 경우 생체 신장 이식 수혜자로 정의하였다. Charlson Comorbidity Index(CCI)는 신장 이식 재원 시점 기준 2년 내의 과거력을 통해 산출하였으며, 0-4점, 4점 초과와 2 그룹으로 분류하였다<표 2-1>. 신장 이식을 위한 재원 시점 이전 당뇨 진단 여부는 신장 이식을 위한 재원시점을 포함한 이전 진료 내역 중 ICD-10코드 진단명(E10-E14)이 2회 이상 입력되고 동시에 당뇨 관련 약제를 2번 이상 처방받은 이력이 있는 경우로 정의하였다.

<표 2-1> ICD-10 Coding Algorithms for CCI

동반상병	ICD-10 Code	점수
심근경색	I21.x, I22.x, I25.2	1
울혈성 심부전	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5-I42.9, P29.0, I43.x, I50.x,	1
말초 혈관 질환	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.71, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9	1
뇌혈관질환(반신마비 제외)	G45.x, G46.x, I60.x-I69.x, H34.0	1
치매	F00.x-F03.x, G30.x, G31.1, F05.1	1
만성 폐질환	J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, I27.8, I27.9 J68.4, J70.1, J70.3	1
결합조직질환	M05.x, M06.x, M32.x-M34.x M31.5, M35.1, M35.3, M36.0	1
소화궤양	K25.x-K28.x	1
경도의 간질환	B18.x, K73.x, K74.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, 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-E115, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7	2
반신 마비	G81.x, G82.x, G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G83.0, G83.1-G83.4, G83.9	2
중증도 이상의 콩팥질환	N18.x, N19.x, I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0 Z99.2	2
2차 비전이성 고형암, 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-K76.7	3
2차 전이성 고형암	C77.x-C80.x	6
후천성면역결핍증(AIDS)	B20.x-B22.x, B24.x	6

본 연구의 1차 평가변수는 신장 이식 수술 후 Statin 사용과 Major Adverse Cardiovascular Events(MACE) 발생 및 위험 인자 분석이며, 2차 평가변수는 신장 이식 수술 후 Statin 사용과 환자의 생존율, 이식 신 기능부전, 이식 후 당뇨, 암 발생이다. 그러나 위 평가변수는 진단명 및 처치 코드로만 선별해 내기는 어려워 대상자 선발을 위해 각 항목에 대한 조작적 정의를 시행하였다.

MACE의 발생은 ICD-10 코드를 이용하여 1상병-5상병 중, Stroke(I60-64), angina (I20, I24), MI(I21-23, I252, I255), Peripheral Vascular Disease(I73), Atherosclerotic Heart Disease(I251)으로 입원하였거나 처치코드 중 PCI or CABG procedure(M6551-6552, M6561-6564, M6571-6572, O1641-1642, O1647, OA641-642, OA647, O0161, O0170-0171), Thrombolysis(M6533-6534)를 받은 시점에서 심혈관질환(I_) ICD-10 코드를 진단명에 받았을 경우로 정의하였다. 환자 생존율은 2022년 12월 31일까지 기간 중 환자의 사망 여부 및 사망일을 확인하여 계산하였다. 이식 신 기능부전은 신장 이식 재원시점 이후 추적 관찰 기간 동안 3개월 이상 지속적으로 투석을 시행 받은 경우를 선별하였고, 이식 후 당뇨는 신장 이식 후 6개월 이후에 당뇨 약제 또는 Insulin 사용이 3개월 이상 지속되는 경우를 선별하였다. 이식 후 암 발생은 신장 이식 후 새롭게 발생한 Cancer ICD-10 코드(C_)가 입력된 환자로 분류하였다. 한편, 각 결과별로 신장 이식 수술을 위한 재원시점 1년 이내 각 항목에 대한 과거력이 있는 환자를 제외하였다.

제2절 분석 방법

본 연구는 신장 이식 수술을 받은 수혜자에게 Statin 사용이 예후에 어떤 영향을 주는지 평가하는 연구이다. 따라서 Statin 사용 기간에 따른 환자 상태의 변화를 고려하고 불멸시간편의(Immortal time bias)를 줄이기 위해 본 연구에서는 랜드마크 분석(Landmark Analysis)을 시행하였다.¹⁵ 랜드마크 분석은 생존 분석에서 사용되는 방법론으로, 랜드마크 시점을 기준으로 Exposure 그룹을 정의한 뒤 사건발생(사망, 발생, 재발 등)을 비교하기 때문에 시간 편향을 보정할 수 있다는 장점이 있다. 랜드마크 시점은 180일로 설정하였으며, 신장 이식을 위한 재원 시점부터 180일 이내에 약제를 1회라도 처방받았을 경우 Exposure group으로 정의하였다. 여기서 편향을 감소시키기 위해 랜드마크 시점 이후 약제의 첫 사용이 시작되었을 경우나, 랜드마크 시점 이전에 사건이 발생했거나 사망했을 경우에는 분석 대상에서 제외하였다. 또한, Exposure에 따른 그룹 간 log-rank 검정 결과 *P*-value가 유의하면 Kaplan-Meier 생존곡선을 제시하였다. 이후 신장 이식 수혜자의 예후에 대한 위험요인은 Cox 비례위험(Cox proportional-hazards) 회귀분석을 시행하여 각 요인의 위험비(hazard ratio) 및 통계적 유의성을 분석하였다. 통계분석에는 SAS 9.4 version(SAS Institute Inc., Cary, NC, US)를 사용하였으며, *P*-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

제3장 연구결과

제1절 대상자 특성	21
제2절 신장 이식 환자에서 Statin 사용과 예후	26
제3절 신장 이식 환자의 예후 관련 위험인자 분석	31

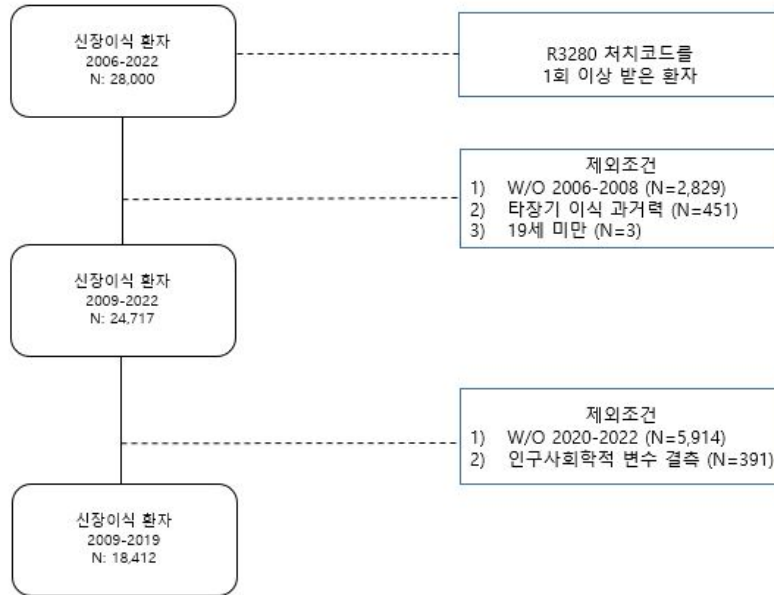


제3장 연구결과

제1절 대상자 특성

1. 연구 대상자 선정의 기준

2006년부터 2022년까지 총 28,000명의 1회 이상의 R3280 처치 코드를 받은 이력이 있는 신장 이식 수혜자가 선발되었다[그림 3-1]. 그러나, 가용 가능한 데이터의 한계로 인하여 수술 전 2년간의 과거 병력 및 처치, 처방 이력을 알 수 없는 2006년부터 2008년까지의 신장 이식 수혜자 2,829명은 연구 대상자에서 제외되었으며, 추가적으로 타 장기 이식 과거력이 있는 451명의 환자와 19세 미만 환자 3명, 인구 사회학적 변수 결측이 있는 391명의 환자 역시도 분석에서 제외되었다. 또한, 2020년부터 2022년 사이에 신장 이식을 받은 환자 5,914명은 연구 대상자에서 제외하였는데 약물 투여의 효과를 파악하기엔 추적 관찰 기간이 상대적으로 짧아, 생존기간에 편향이 생길 수 있기 때문이다. 결론적으로, 본 연구에서는 18,412명의 환자를 최종 연구 대상으로 선정하였다.



[그림 3-1] 연구 대상자 선정의 기준

2. 신장 이식 수혜자의 일반적 특성

하단의 <표 3-1>은 국내 신장 이식 수혜자의 일반적 특성을 보여주고 있다. 신장 이식 수혜자의 일반적 특성을 살펴보면, 남자가 60.06%로 여자에 비해 더 많았고, 51-61세 사이의 나이가 33.51%로 가장 많았다. 연령에 따라서는 41-50세(28.73%), 40세 이하(23.39%), 61세 이상(14.37%) 순으로 신장 이식을 많이 받은 것으로 나타났다. 연구 대상자의 소득 수준을 추정할 수 있는 대리 지표로 활용되는 보험료 분위는 상위 50%가 54.97%를 차지했으며, 신장 이식 수술은 2013년에서 2016년 사이에 38.26%가 시행되어 가장 많은 수를 차지하였고, 특히 전체 수술 시행 건수 중 상급종합병원에서 84.15%가 시행되어 국내 신장 이식 수술의 대부분은 상급종합병원급에서 시행되었음을 확인하였다. 환자 거주지로는 시 또는 도에 거주하는 대상자가 전체의 51.59%로 가장 많았으며, 뒤이어 광역시(27.62%), 서울(19.2%)로 나타났다. 하지만, 수술받은 요양기관의 위치는 서울이 56.81%로 가장 많았으며, 광역시 28.35%, 시 또는 도에 위치한 요양기관은 14.67%로 나타나 환자의 거주지와 수술 시행 요양기관의 위치간 다소 차이가 있음을 시사하고 있었다. CCI 점수는 4점 이상인 환자가 62.67%로 CCI 4점 이하인 환자보다 더 많았다. 이식 후 면역억제제 사용은

Cyclosporin을 사용한 환자가 9.17%, Tacrolimus를 사용한 환자는 88.96%, Mycophenolate mofetil를 사용한 환자는 88.99%로 Tacrolimus와 Mycophenolate mofetil가 신장 이식 후 많이 쓰이는 면역억제제로 분석되었다.

본 연구에서 exposure는 과거 Statin 사용력을 고려하지 않았으며 신장 이식 수술을 위한 재원일을 index date로 설정하여 해당 날짜 이후 랜드마크 시점인 180일 이전까지의 Statin 처방 여부로 정의하였다. 이는 신장 이식 환자의 질환 이행 과정에서 나타나는 다양한 임상적 양상과 중증도 및 건강 상태를 데이터상에 반영하기 위함이며, 약제 사용 과거력이 있는 연구 대상자들은 신장 이식 환자를 대표할 수 있는 대표성이 떨어진다고 판단하여 약제 사용력이 있는 환자들을 추가적으로 제외하지 않았다. 신장 이식 수술을 위한 재원 시점 이후 Statin을 사용한 환자를 분석해 보았을 때, Statin을 한 번도 사용하지 않은 경우가 20.56%였고, Statin만 사용한 경우는 52.32%, Statin + Ezetimibe를 병용 처방한 경우는 26.99%, Ezetimibe만 단독 처방한 경우는 0.13%였다. 신장 이식을 위한 재원 시점 이전 3년간 투석 여부를 조사하였을 때, 투석 과거력이 있는 환자는 82.89%였으며, 대다수의 신장 이식 수혜자들이 이식을 받기 이전 투석을 받아온 것으로 확인되었다. 생체 신장 이식이 54.86%로 뇌사 신장 이식보다 많았다. 신장 이식 수술을 위한 재원 시점 1년 이내에 MACE 과거력이 있었던 환자는 7.12%, 암 발생 과거력이 있었던 환자는 3.89%, 당뇨가 있었던 환자는 21.38%로 나타났다.

〈표 3-1〉 신장 이식 수혜자의 일반적 특성

	Total patients (N=18,412)	
	N	%
성별		
남자	11,059	60.06
여자	7,353	39.94
연령		
≤ 40	4,307	23.39
41-50	5,289	28.73
51-60	6,170	33.51
61세 이상	2,646	14.37
Surgery year		
2009-2012	5,357	29.1
2013-2016	7,045	38.26
2017-2019	6,010	32.64
병원 종별		
상급종합병원	15,493	84.15
종합병원	2,919	15.85
보험료 분위		
Lower 50%	8,291	45.03
Upper 50%	10,121	54.97
거주지역		
서울특별시	3,535	19.2
광역시	5,086	27.62
시/도	9,498	51.59
기타	293	1.59
요양기관 위치		
서울특별시	10,459	56.81
광역시	5,219	28.35
시/도	2,701	14.67
기타	33	0.18
CCI		
0점-4점	6,874	37.33
5점 이상	11,538	62.67
Cyclosporin 사용 여부		
아니오	16,723	90.83
예	1,689	9.17
Tacrolimus 사용		
아니오	2,033	11.04
예	16,379	88.96

	Total patients (N=18,412)	
	N	%
Mycophenolate mofetil 사용		
아니오	2,027	11.01
예	16,385	88.99
신장 이식 재원시점 이후 Statin 사용		
아니오	3,786	20.56
Statin 단독 처방	9,633	52.32
Statin + ezetimibe 병용 처방	4,969	26.99
Ezetimibe	24	0.13
신장 이식 재원시점 이전 3년간 투석		
아니오	3,150	17.11
예	15,262	82.89
이식 종류		
뇌사	8,311	45.14
생체	10,101	54.86
신장 이식 재원시점 이전 당뇨 여부		
아니오	13,411	72.84
예	5,001	27.16
신장 이식 재원시점 이전 1년 이내 MACE 발생		
아니오	17,101	92.88
예	1,311	7.12
신장 이식 재원시점 이전 1년 이내 암 발생		
아니오	17,695	96.11
예	717	3.89
신장 이식 재원시점 이전 1년 이내 당뇨 발생		
아니오	14,475	78.62
예	3,937	21.38

제2절 신장 이식 환자에서 Statin 사용과 예후

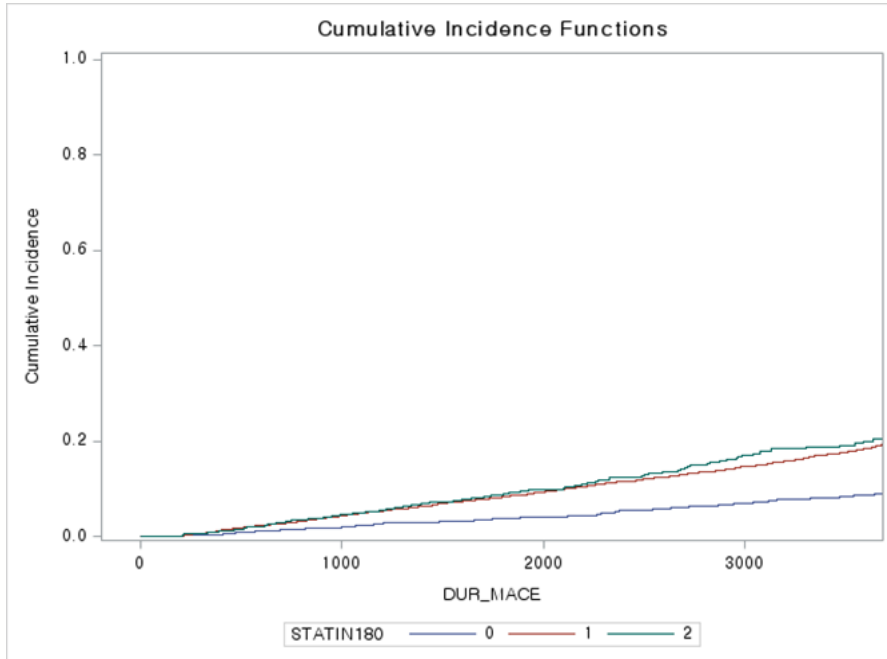
하단의 [그림 3-2]부터 [그림 3-6]까지는 Statin 사용 여부에 따른 MACE, 생존, 이식 신 기능 부전, 이식 후 당뇨, 이식 후 암 발생에 대한 Kaplan-Meier 곡선으로, 10년간의 추적관찰에 대한 사건 발생을 보여주고 있다. 그림 내 0은 Statin 미사용군, 1은 Statin 단독 사용군 및 2는 Statin과 Ezetimibe 병용 처방군을 의미한다. 한편, 각 Outcome별로 랜드마크시점 이내에 Outcome이 발생한 경우에는 분석에서 제외하였으며, 마찬가지로 Ezetimibe 단독 처방자도 분석 대상에서 제외되었다. 이러한 이유로 생존분석에 사용된 연구 대상자 수는 Outcome별로 상이하다.

1. MACE

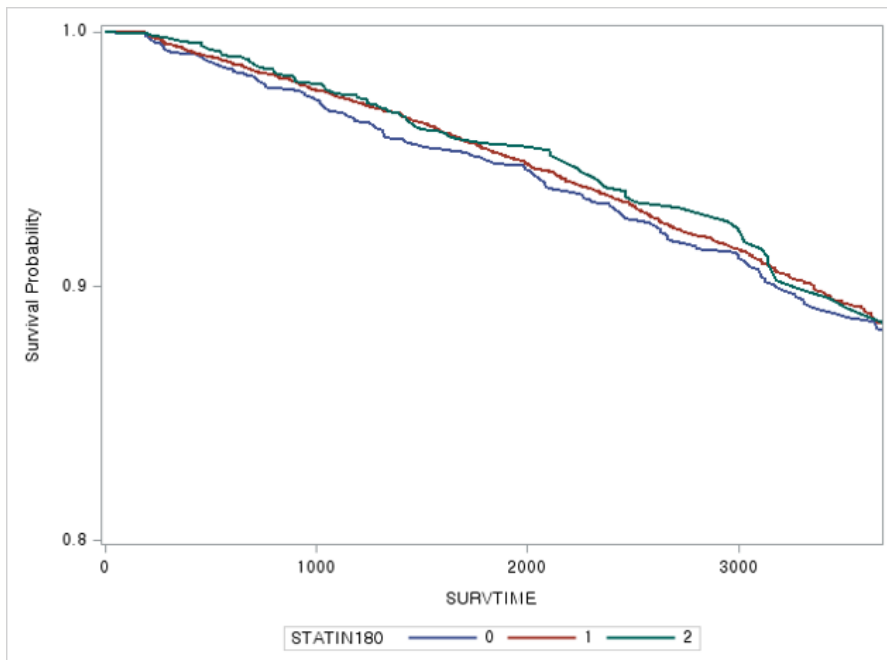
신장 이식 수술 후 Statin 사용에 따른 MACE 발생률은 [그림 3-2]에 나타내었다. 신장 이식 수술 후 Statin을 투여하지 않은 환자에 비해 Statin을 투여한 환자가 추적관찰 기간 동안 통계적으로 유의하게 MACE 발생률이 더 높았다($P < 0.0001$). 비슷하게, Statin과 Ezetimibe를 병용 투여한 환자도 Statin을 투여하지 않은 환자에 비해 추적관찰 기간 동안 통계적으로 유의하게 MACE 발생률이 더 높았다($P < 0.0001$).

2. 환자 생존율

신장 이식 수술 후 Statin 사용에 따른 환자 생존율은 [그림 3-3]에 나타내었다. 연구 대상자들 중 다수가 이식 후 오랜 기간 생존하고 있는 것으로 보여지는데, 신장 이식 수술 후 180일 이후에 Statin을 투여하지 않은 환자와 Statin 또는 Statin과 Ezetimibe 병용투여를 시행한 환자군 사이에 환자 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P = 0.7601$).



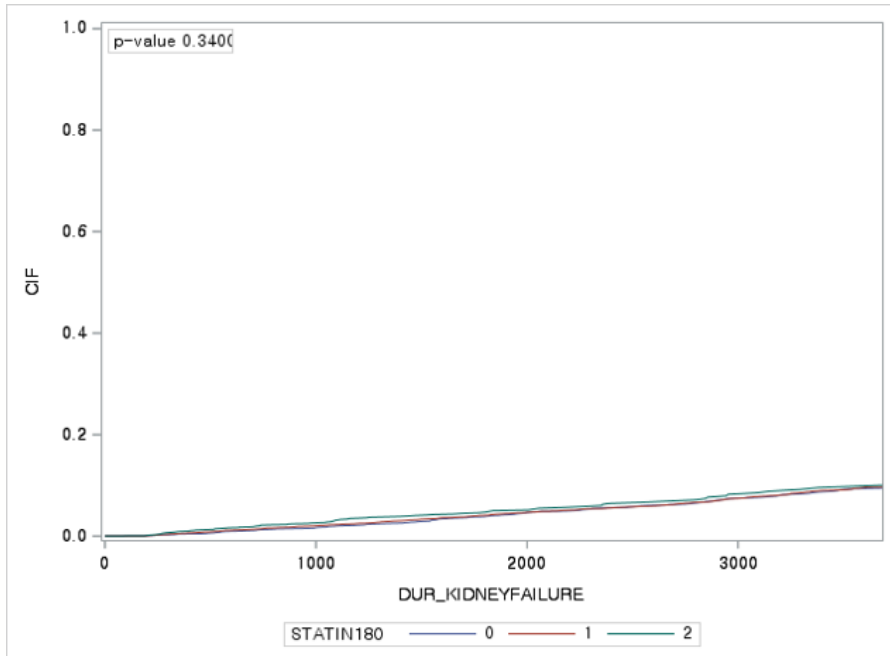
[그림 3-2] 신장 이식 수술 180일 이후 추적관찰 동안의 Kaplan-Meier MACE 누적 발생률



[그림 3-3] 신장 이식 수술 180일 이후 추적관찰 동안의 Kaplan-Meier 환자 생존율

3. 이식 신 기능 부전

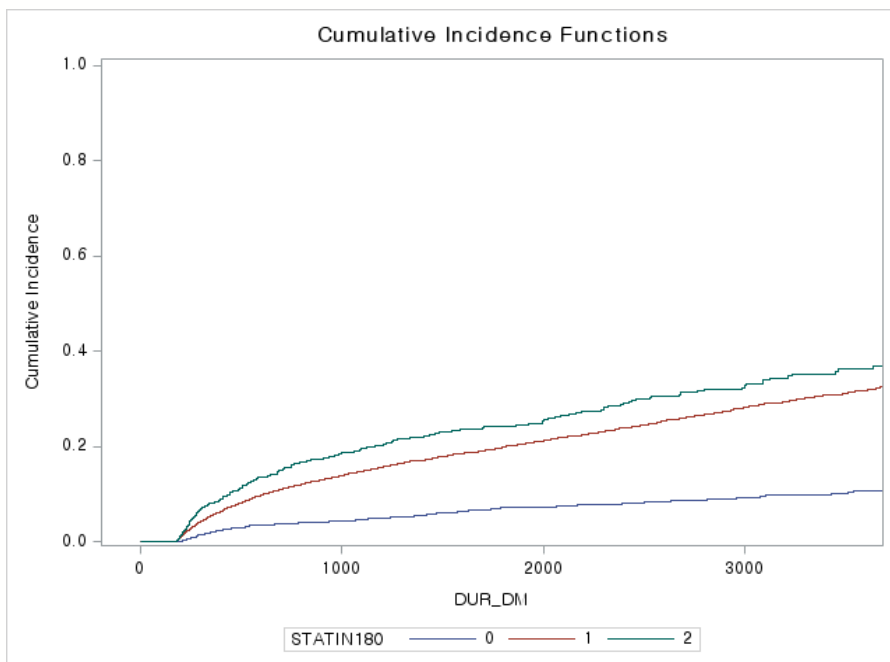
신장 이식 수술 후 Statin 사용에 따른 이식 신 생존율은 [그림 3-4]에 나타내었다. 신장 이식 수술 후 180일 이후에 Statin을 투여하지 않은 환자와 Statin 또는 Statin 과 Ezetimibe 병용투여를 시행한 환자군 사이에 이식 신 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.3394$).



[그림 3-4] 신장 이식 수술 180일 이후 추적관찰 동안의 Kaplan-Meier 이식 신 기능 부전 누적 발생률

4. 이식 후 당뇨

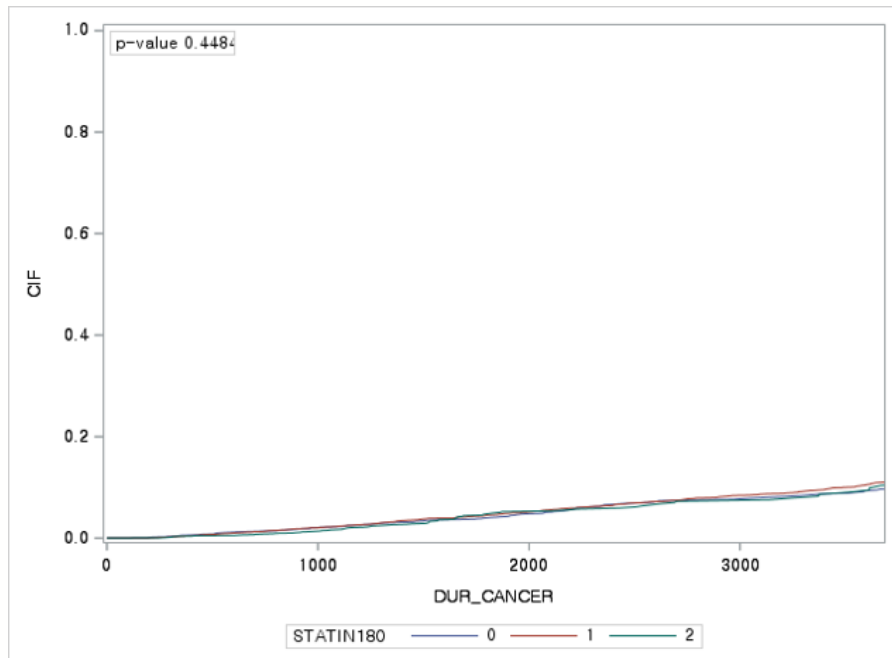
신장 이식 수술 후 Statin 사용에 따른 이식 후 당뇨 발생률은 [그림 3-5]에 나타내었다. 신장 이식 수술 후 Statin을 투여하지 않은 환자에 비해 Statin을 투여한 환자가 추적관찰 기간 동안 통계적으로 유의하게 이식 후 당뇨 누적 발생이 더 높았다 ($P<0.0001$). 또한 Statin과 Ezetimibe를 병용 투여한 환자도 Statin을 투여하지 않은 환자에 비해 추적관찰 기간 동안 통계적으로 유의하게 이식 후 당뇨 발생률이 더 높았다($P<0.0001$).



[그림 3-5] 신장 이식 수술 180일 이후 추적관찰 동안의 Kaplan-Meier 이식 후 당뇨 누적 발생률

5. 이식 후 암 발생

신장 이식 수술 후 Statin 사용에 따른 암 발생률은 [그림 3-6]에 나타내었다. 신장 이식 수술 후 180일 이후에 Statin을 투여하지 않은 환자와 Statin 또는 Statin과 Ezetimibe 병용투여를 시행한 환자군 사이에 암 발생률은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.449$).



[그림 3-6] 신장 이식 수술 180일 이후 추적관찰 동안의 Kaplan-Meier 이식 후 암 누적 발생률

제3절 신장 이식 환자의 예후 관련 위험인자 분석

1. 신장 이식 입원일 180일 이후 MACE 발생의 위험인자 분석

신장 이식 수술 후 180일 이후 MACE 발생의 위험인자는 다변량 분석에서 여자, 보험료 분위 상위 50% 이상, 생체 이식일 때 위험도가 낮고, 나이가 많아질수록, 종합 병원에서 수술받은 경우, statin을 투여하거나 statin + ezetimibe를 병용 투여했을 경우, 이식 전 3년 이상 투석을 한 경우, 이식 전 당뇨가 있는 경우에 발생 위험도가 높은 것으로 분석되었다<표 3-2>.

〈표 3-2〉 신장 이식 입원일 180일 이후 MACE 발생의 위험인자 분석

요인	신장 이식 입원일로부터 180일 이후 MACE 발생 여부							
	Univariate			Multivariate				
	n	(%)	위험비	95% CI	P-value	위험비	95% CI	P-value
성별								
남자	5,664	57.46	reference					
여자	4,193	42.54	0.62	0.551 0.697	<.0001	0.66	0.5860.743	<.0001
연령								
≤40	2,335	23.69	reference					
41-50	2,955	29.98	1.861	1.538 2.252	<.0001	1.57	1.2961.903	<.0001
51-60	3,262	33.09	2.904	2.424 3.478	<.0001	2.218	1.8432.669	<.0001
61세 이상	1,305	13.24	4.819	3.956 5.87	<.0001	3.493	2.8484.285	<.0001
병원 종별								
상급종합병원	8,522	86.46	reference					
종합병원	1,335	13.54	1.396	1.204 1.618	<.0001	1.266	1.0881.472	0.0023
보험료 분위								
Lower 50%	4,332	43.95	reference					
Upper 50%	5,525	56.05	0.896	0.803 1	0.0509	0.809	0.7230.904	0.0002
Cyclosporin 사용								
아니오	8,836	89.64	reference					
예	1,021	10.36	0.899	0.762 1.061	0.2076	0.923	0.7231.177	0.5184
Tacrolimus 사용								
아니오	1,223	12.41	reference					
예	8,634	87.59	1.146	0.979 1.342	0.0908	1.042	0.8231.318	0.7345
Mycophenolic 사용								
아니오	1,098	11.14	reference					
예	8,759	88.86	1.26	1.056 1.504	0.0105	1.079	0.8991.295	0.4133
신장 이식 재원시점 180일 이내 statin 사용								
아니오	1,893	19.2	reference					
Statin 단독사용	6,580	66.75	2.356	1.961 2.831	<.0001	2.025	1.6792.441	<.0001
Statin+Ezetimibe 병용처방	1,384	14.04	2.51	1.99 3.167	<.0001	2.172	1.7142.753	<.0001
신장 이식 재원시점 이전 3년간 투석								
아니오	1,959	19.87	reference					
예	7,898	80.13	1.58	1.347 1.854	<.0001	1.452	1.2361.707	<.0001
이식 종류								
뇌사	3,929	39.86	reference					
생체	5,928	60.14	0.879	0.787 0.982	0.0227	0.869	0.7750.974	0.0158
신장 이식 재원시점 이전 당뇨								
아니오	7,418	75.26	reference					
예	2,439	24.74	2.759	2.465 3.087	<.0001	1.982	1.761 2.23	<.0001

2. 환자 생존율

신장 이식 수술 후 180일 이후 환자 사망의 위험인자는 다변량 분석에서 여자, 보험료 분위 상위 50% 이상, statin을 투여하거나 statin + ezetimibe를 병용 투여했을 경우 생체 이식인 경우 환자 사망의 위험도가 낮아지나, 연령이 높아질수록, 이식 전 3년 이상 투석을 한 경우, 이식 전 당뇨가 있는 경우 이식 후 환자 사망의 위험도가 높아지는 것으로 분석되었다<표 3-3>.

〈표 3-3〉 신장 이식 입원일 180일 이후 사망 발생의 위험인자 분석

요인	신장 이식 입원일로부터 180일 이후 사망 발생 여부							
	Univariate				Multivariate			
	n	(%)	위험비	95% CI	P-value	위험비	95% CI	P-value
성별								
남자	6,446	58.8	reference					
여자	4,517	41.2	0.592	0.515 0.681	<.0001	0.704	0.611 0.811	<.0001
연령								
≤40	2,448	22.33	reference					
41-50	3,213	29.31	1.702	1.309 2.212	<.0001	1.539	1.182 2.004	0.0014
51-60	3,733	34.05	3.793	2.989 4.813	<.0001	3.198	2.506 4.081	<.0001
61세 이상	1,569	14.31	9.079	7.111 11.59	<.0001	7.475	5.801 9.632	<.0001
병원 종별								
상급종합병원	9,413	85.86	reference					
종합병원	1,550	14.14	1.201	1.007 1.432	0.042	1.067	0.892 1.277	0.479
보험료 분위								
Lower 50%	4,816	43.93	reference					
Upper 50%	6,147	56.07	0.939	0.826 1.068	0.337	0.833	0.731 0.949	0.061
Cyclosporin 사용								
아니오	9,818	89.56	reference					
예	1,145	10.44	0.968	0.805 1.165	0.734	1.169	0.895 1.527	0.252
Tacrolimus 사용								
아니오	1,344	12.26	reference					
예	9,616	87.74	1.172	0.975 1.408	0.091	1.21	0.926 1.581	0.164
Mycophenolic 사용								
아니오	1,197	10.92	reference					
예	9,766	89.08	1.138	0.932 1.389	0.203	0.946	0.771 1.161	0.594
신장 이식 재원시점 180일 이내 statin 사용								
아니오	1,962	17.9	reference					
Statin 단독사용	7,445	67.91	1.006	0.854 1.186	0.942	0.737	0.621 0.874	<.0001
Statin+Ezetimibe 병용처방	1,556	14.19	0.926	0.719 1.193	0.551	0.693	0.534 0.866	0.006
신장 이식 재원시점 이전 3년간 투석								
아니오	2,080	18.97	reference					
예	8,883	81.03	2.156	1.741 2.671	<.0001	1.887	1.522 2.34	<.0001
이식 종류								
뇌사	4,375	39.91	reference					
생체	6,588	60.09	0.733	0.645 0.834	<.0001	0.76	0.666 0.867	<.0001
신장 이식 재원시점 이전 당뇨								
아니오	7,988	72.86	reference					
예	2,975	27.14	2.764	2.247 3.148	<.0001	2.032	1.77 2.334	<.0001

3. 이식 신 기능 부전

신장 이식 수술 후 180일 이후 이식 신 기능 부전 발생에 대한 위험인자는 다변량 분석에서 여자, 고령, 생체 이식에서 위험도가 낮아지고, cyclosporin을 이식 후 사용한 경우, 이식 전 3년 이상 투석한 경우, 이식 전 당뇨가 있는 경우 위험도가 높아지는 것으로 분석되었다<표 3-4>.

〈표 3-4〉 신장 이식 입원일 180일 이후 이식 신 기능 부전 발생의 위험인자 분석

요인	신장 이식 입원일로부터 180일 이후 이식 신 기능 부전 발생 여부									
	Univariate					Multivariate				
	n	(%)	위험비	95% CI	P-value	위험비	95% CI	P-value		
성별										
남자	6,299	58.92	reference							
여자	4,391	41.08	0.844	0.728	0.977	0.024	0.854	0.736	0.991	0.038
연령										
≤40	2,372	22.19	reference							
41-50	3,135	29.33	0.866	0.721	1.04	0.125	0.787	0.653	0.949	0.012
51-60	3,647	34.12	0.705	0.583	0.853	<.0001	0.608	0.498	0.742	<.0001
61세 이상	1,536	14.37	0.819	0.64	1.048	0.112	0.684	0.529	0.884	0.004
병원 종별										
상급종합병원	9,205	86.11	reference							
종합병원	1,485	13.89	1.065	0.867	1.309	0.549	1.035	0.839	1.278	0.746
보험료 분위										
Lower 50%	4,684	43.82	reference							
Upper 50%	6,006	56.18	0.939	0.814	1.083	0.388	0.993	0.858	1.148	0.92
Cyclosporin 사용										
아니오	9,571	89.53	reference							
예	1,119	10.47	1.355	1.123	1.635	0.002	1.484	1.113	1.978	0.007
Tacrolimus 사용										
아니오	1,317	12.32	reference							
예	9,373	87.68	0.863	0.715	1.041	0.123	1.115	0.834	1.491	0.461
Mycophenolic 사용										
아니오	1,166	10.91	reference							
예	9,524	89.09	1.053	0.848	1.308	0.638	0.999	0.8	1.248	0.995
신장 이식 재원시점 180일 이내 statin 사용										
아니오	1,900	17.77	reference							
Statin 단독사용	7,260	67.91	1.095	0.905	1.324	0.35	1.124	0.923	1.367	0.245
Statin+Ezetimibe 병용처방	1,530	14.31	1.222	0.934	1.597	0.143	1.294	0.983	1.704	0.066
신장 이식 재원시점 이전 3년간 투석										
아니오	2,063	19.3	reference							
예	8,627	80.7	1.468	1.196	1.803	0.0002	1.454	1.182	1.788	0.0004
이식 종류										
뇌사	4,205	39.34	reference							
생체	6,485	60.66	0.803	0.696	0.927	0.003	0.793	0.684	0.919	0.002
신장 이식 재원시점 이전 당뇨										
아니오	7,796	72.93	reference							
예	2,894	27.07	1.326	1.133	1.554	0.0005	1.419	1.199	1.679	<.0001

4. 이식 후 당뇨

신장 이식 수술 후 180일 이후 이식 후 당뇨 발생에 대한 위험인자는 다변량 분석에서 여자, 보험료 분위 상위 50% 이상인 경우 위험도가 낮아지고, 고령, 종합병원에서 수술받은 경우, statin을 투여하거나 statin + ezetimibe를 병용 투여했을 경우 위험도가 높아지는 것으로 분석되었다<표 3-5>.

〈표 3-5〉 신장 이식 입원일 180일 이후 이식 후 당뇨 발생의 위험인자 분석

요인	신장 이식 입원일로부터 180일 이후 당뇨 발생 여부							
	Univariate				Multivariate			
	n	(%)	위험비	95% CI	P-value	위험비	95% CI	P-value
성별								
남자	4,254	56	reference					
여자	3,342	44	0.835	0.76 0.917	0.0002	0.804	0.732 0.883	<.0001
연령								
≤40	2,168	28.54	reference					
41-50	2,344	30.86	1.73	1.508 1.985	<.0001	1.604	1.397 1.841	<.0001
51-60	2,263	29.79	2.432	2.129 2.778	<.0001	2.197	1.922 2.512	<.0001
61세 이상	821	10.81	3	2.55 3.528	<.0001	2.649	2.247 3.121	<.0001
병원 종별								
상급종합병원	6,654	87.6	reference					
종합병원	942	12.4	1.208	1.057 1.379	0.0054	1.201	1.05 1.375	0.008
보험료 분위								
Lower 50%	3,429	45.14	reference					
Upper 50%	4,167	54.86	0.996	0.909 1.093	0.94	0.905	0.823 0.994	0.037
Cyclosporin 사용								
아니오	6,759	88.98	reference					
예	837	11.02	1.05	0.917 1.203	0.478	1.195	0.983 1.453	0.073
Tacrolimus 사용								
아니오	997	13.13	reference					
예	6,599	86.87	1.089	0.954 1.244	0.206	1.288	1.06 1.564	0.011
Mycophenolic 사용								
아니오	887	11.68	reference					
예	6,709	88.32	1.133	0.982 1.308	0.088	0.969	0.835 1.125	0.6807
신장 이식 재원시점 180일 이내 statin 사용								
아니오	1,631	21.47	reference					
Statin 단독사용	4,951	65.18	3.332	2.819 3.94	<.0001	3.137	2.65 3.714	<.0001
Statin+Ezetimibe 병용처방	1,014	13.35	4.14	3.394 5.049	<.0001	3.928	3.213 4.803	<.0001
신장 이식 재원시점 이전 3년간 투석								
아니오	1,474	19.4	reference					
예	6,122	80.6	1.145	1.014 1.293	0.029	1.105	0.976 1.25	0.114
이식 종류								
뇌사	3,062	40.31	reference					
생체	4,534	59.69	1.032	0.939 1.133	0.514	1	0.909 1.101	0.997

5. 이식 후 암 발생

신장 이식 수술 후 180일 이후 암 발생에 대한 위험인자는 다변량 분석에서 나이가 많아질 경우 위험도가 증가하고 생체 이식에서 위험도가 감소하는 것으로 분석되었다 <표 3-6>.

〈표 3-6〉 신장 이식 입원일 180일 이후 암 발생의 위험인자 분석

요인	신장 이식 입원일로부터 180일 이후 암 발생 여부								
	Univariate					Multivariate			
	n	(%)	위험비	95% CI	P-value	위험비	95% CI	P-value	
성별									
남자	6,183	58.95	reference						
여자	4,306	41.05	0.934	0.813 1.074	0.339	0.959	0.832 1.104	0.559	
연령									
≤40	2,405	22.93	reference						
41-50	3,090	29.46	1.713	1.352 2.171	<.0001	1.703	1.341 2.161	<.0001	
51-60	3,540	33.75	2.858	2.291 3.565	<.0001	2.866	2.287 3.591	<.0001	
61세 이상	1,454	13.86	3.756	2.93 4.815	<.0001	3.754	2.906 4.848	<.0001	
병원 종별									
상급종합병원	9,002	85.82	reference						
종합병원	1,487	14.18	0.95	0.775 1.164	0.621	0.9	0.732 1.106	0.315	
보험료 분위									
Lower 50%	4,626	44.1	reference						
Upper 50%	5,863	55.9	1.164	1.013 1.337	0.032	1.092	0.948 1.257	0.222	
Cyclosporin 사용									
아니오	9,410	89.71	reference						
예	1,079	10.29	1.009	0.827 1.231	0.931	1.004	0.751 1.341	0.979	
Tacrolimus 사용									
아니오	1,281	12.21	reference						
예	9,208	87.79	1.011	0.837 1.221	0.911	0.986	0.745 1.304	0.919	
Mycophenolic 사용									
아니오	1,151	10.97	reference						
예	9,338	89.03	1.124	0.91 1.389	0.277	1.045	0.839 1.301	0.693	
신장 이식 재원시점 180일 이내 statin 사용									
아니오	1,876	17.89	reference						
Statin 단독사용	7,115	67.83	1.117	0.932 1.338	0.231	0.989	0.821 1.191	0.904	
Statin+Ezetimibe 병용처방	1,498	14.28	1.042	0.796 1.365	0.763	0.937	0.712 1.234	0.645	
신장 이식 재원시점 이전 3년간 투석									
아니오	2,019	19.25	reference						
예	8,470	80.75	1.224	1.017 1.473	0.033	1.139	0.944 1.374	0.175	
이식 종류									
뇌사	4,172	39.78	reference						
생체	6,317	60.22	0.81	0.706 0.93	0.003	0.818	0.71 0.942	0.005	
신장 이식 재원시점 이전 당뇨									
아니오	7,627	72.71	reference						
예	2,862	27.29	1.153	0.987 1.348	0.073	0.91	0.773 1.071	0.256	

신장 이식 수술 후 Statin 투여가 신장 이식 수혜자의 수술 후 결과에 미치는 영향 분석

제4장 고찰 및 결론

제1절 고찰	43
제2절 한계	44
제3절 결론 및 제언	45



제4장 고찰 및 결론

제1절 고찰

본 연구에서는 신장 이식 환자에서 Statin 사용의 임상적 효과를 평가하였다. 본 연구에서 신장 이식 후 MACE의 발생은 신장 이식 후 180일 이내에 Statin 또는 Statin과 Ezetimibe 병용 투여군에서 위험도가 통계적으로 유의하게 증가하는 결과를 보였으나, 신장 이식 후 180일 이내에 Statin 단독 투여 또는 Statin과 Ezetimibe 병용 투여군에서 사망 발생의 위험도가 통계적으로 유의하게 감소하는 결과를 보였다. 또한, 이식 후 당뇨의 발생은 신장 이식 후 180일 이내에 Statin 단독 투여 또는 Statin과 Ezetimibe 병용 투여군에서 통계적으로 유의하게 위험도가 증가하는 결과를 보였으나, 신장 이식 후 암 발생과 이식 신 기능 부전은 Statin 단독 투여 또는 Statin과 Ezetimibe 병용투여와 통계적으로 유의한 관련이 없음을 보여주었다.

지금까지 발표된 여러 선행 연구들은 신장 이식 후 Statin 사용이 심혈관계 합병증의 위험을 줄이고, 콜레스테롤을 감소시키며, 환자의 장기 생존율을 높이는 데 기여할 수 있다는 결과들을 다수 보고한 바 있다.^{8,10,13} 또한 최근 연구 동향에 의하면 Statin은 항염증 효과와 면역 조절 효과가 있어 이식 장기의 염증 반응을 줄이고, 환자의 장기 생존율을 향상시키는데 기여하는 것으로 나타났다.⁷ 또한, Statin은 항산화 효과를 발휘하여 산화 스트레스를 줄임으로써 신장 이식 후 발생할 수 있는 만성 합병증을 예방하는 역할도 한다.⁹

Wiesbauer등은 신장 이식 수혜자들에서 Statin 사용이 환자의 생존율을 통계적으로 유의하게 연장한 것으로 보고하였다.¹² 이 연구에서 Statin을 투여받은 환자들의 12년 생존율은 73%로, Statin을 복용하지 않은 환자의 64%에 비해 높았다. 그러나 이식 신 생존율에는 큰 차이가 없었다. 본 보고서의 결과와 유사하게, Statin 사용은 환자의 생존율 향상에 긍정적인 영향을 미쳤지만, 이식 신 생존율에는 직접적인 영향이 없었다. 이는 Statin이 신장 이식 환자들의 생존율을 개선하고 심혈관계 위험을 감소시

키는 데 효과적이지만, 이식 신 생존율에는 명확한 효과를 보이지 못할 수 있다는 것을 뜻하며. 신장 이식 후 Statin의 사용과 이식 신 기능 변화에 관해서는 추가적인 연구가 필요하다 할 수 있겠다.

Moreso 등은 신장 이식 후 첫 2년 동안 Statin의 사용이 이식 신 생존율을 유의하게 개선시켰음을 보고하였다.¹³ 본 연구에서는 Statin 사용이 이식 신 생존율에 유의한 차이를 보이지 않았으나. 신장 이식 후 180일 이내에 Statin을 사용한 군이 환자 사망의 위험도가 감소하였다. Statin의 주된 효과가 심혈관계 보호에 집중되며, 면역 억제 요법과의 상호작용으로 인해 이식 신 생존율에는 제한적인 영향을 미칠 수 있으나, 기존 연구와 본 연구의 결과를 종합해 보면, Statin 사용 시기의 중요성을 시사한다고 할 수 있으며. 신장 이식 후 초기에 Statin을 투여하면 환자 생존율을 향상 시킬 수 있을 것으로 판단된다. 하지만, 추가적인 연구를 통해 Statin의 사용 시점이 신장 이식 환자의 예후에 미치는 영향에 대해서 자세히 규명할 필요가 있다고 할 수 있다.

Statin을 신장 이식 수혜자에게 사용했을 때 가장 중요하고 흔하게 발생할 수 있는 합병증은 당뇨이다. 최근 보고된 연구에서 Bae 등은 이식 후 당뇨병이 Statin과 관련된 가장 흔한 부작용이었으며, Statin 사용자의 5년 누적 이식 후 당뇨 발생률은 43%였고, Statin 비사용자는 35%였으며, Statin 사용은 이식 후 당뇨병 발생 위험을 1.12배 증가시키는 것으로 보고하였다.¹⁶ 이와 유사하게, 본 연구에서도 Statin을 단독 사용한 군에서 신장 이식 후 당뇨 발생의 위험도가 3.1배 증가하였고, Statin과 Ezetimibe 병용 사용군에서는 3.9배의 위험도 증가를 보였다. 따라서, 이식 후 당뇨병 위험이 큰 수혜자에게 신장 이식 후 Statin 사용 시에는 주의가 필요하다고 볼 수 있다.

제2절 한계

본 연구는 후향적 연구이기에 몇몇 한계점을 가지고 있다. 첫째, 랜드마크 분석을 통해 Statin 사용의 효과를 평가하였으나, 랜드마크 시점 이전에 발생한 사건에 대한 정보는 분석에서 제외되었다, 따라서 일부의 환자들에 대한 예후의 평가가 누락 되었을 가능성이 있다. 둘째, 랜드마크 시점에 따라 연구 결과가 달라질 수 있다는 한계점이 있다. 셋째, Statin의 장기적인 사용에 따른 부작용이나 면역억제제와 같은 추가적인 약물 상호 작용에 대한 정보가 부족한 점도 본 연구의 한계점으로 판단된다. 따라서 추후에 추가적인 연구를 통해 성향 점수 매칭(P propensity Score Match, PSM) 방식

등을 시도하여 연구 대상자들을 최대한 동질적으로 세팅하고, 복합적인 역학관계를 고려한 약물 효과 연구를 시행하는 것이 요구 된다.

제3절 결론 및 제언

본 연구는 신장 이식 환자에게 Statin 사용이 심혈관계 합병증을 예방할 수 있음을 입증하지는 못하였지만, 신장 이식 후 180일 이내의 초기 단계에서의 Statin 사용이 환자의 장기 생존율을 높이는 데 중요한 역할을 할 수 있음을 보여주었다. 하지만 신장 이식 후 Statin 단독 사용 및 Statin과 Ezetimibe 병용투여는 이식 후 당뇨 발생률의 위험도를 증가시킬 수 있으므로 Statin의 사용 시에는 이식 후 당뇨 발생에 대한 세심한 관리가 필요하다고 하겠다. 또한, 추후 본 연구 결과를 바탕으로 개별 환자의 상태에 맞춘 Statin 치료 계획과 장기적인 추적 연구가 필요하며, 본 연구가 앞으로 우리나라 신장 이식 수혜자들의 Statin 사용에 대한 근거자료로 사용될 수 있을 것으로 생각한다.

신장 이식 수술 후 Statin 투여가 신장 이식 수혜자의 수술 후 결과에 미치는 영향 분석

참고문헌



참고문헌

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
2. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii28-iii34.
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-30.
4. Lentine KL, Brennan DC. Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial-based evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(9):2378-86.
5. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(5):760-73.
6. Younas N, Wu CM, Shapiro R, McCauley J, Johnston J, Tan H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors in kidney transplant recipients receiving tacrolimus: statins not associated with improved patient or graft survival. *BMC Nephrol*. 2010;11:5.
7. Moctezuma-Velazquez C, Abralde JG, Montano-Loza AJ. The Use of Statins in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(2):226-40.
8. Fuentes-Orozco C, Garcia-Salazar SJ, Gomez-Navarro B, Gonzalez-Espinoza E, Zepeda-Gonzalez A, Ramirez-Robles JN, et al. Anti-Inflammatory Effect of Atorvastatin on the Kidney Graft of Living Donor Transplants. *Ann Transplant*. 2018;23:442-9.
9. Yildiz A, Gul CB, Ocak N, Ersoy A, Sag S, Oruc A, et al. Fluvastatin Decreases Oxidative Stress in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc*. 2015;47(10):2870-4.
10. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int*. 2004;66(4):1549-55.

11. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD005019. Epub 20140128.
12. Wiesbauer F, Heinze G, Mitterbauer C, Harnoncourt F, Horl WH, Oberbauer R. Statin use is associated with prolonged survival of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(11):2211-8.
13. Moreso F, Calvo N, Pascual J, Anaya F, Jimenez C, Del Castillo D, et al. Early statin use is an independent predictor of long-term graft survival. *NDT Plus.* 2010;3(Suppl_2):ii26-ii31.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314.
15. Gleiss A, Oberbauer R, Heinze G. An unjustified benefit: immortal time bias in the analysis of time-dependent events. *Transpl Int.* 2018;31(2):125-30.
16. Bae S, Ahn JB, Joseph C, Whisler R, Schnitzler MA, Lentine KL, et al. Incidence of Statin-Associated Adverse Events in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(5):626-33. Epub 20230214.

연구보고서 NHIMC-2024-PR-012

신장 이식 수술 후 Statin 투여가 신장 이식 수혜자의 수술 후 결과에 미치는 영향 분석

발행일	2025년 3월 14일
발행인	한창훈
편집인	장정현
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6973
팩스	0303-3448-7105
인쇄처	(주)에스콤정보시스템
ISBN	979-11-93542-84-2



신장 이식 수술 후 Statin 투여가 신장 이식 수혜자의 수술 후 결과에 미치는 영향 분석



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
대표전화 1577-0013 / www.nhmc.or.kr
ISBN 979-11-93542-84-2

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital