



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



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

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

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

심방세동을 진단받은 환자에서
항응고제 약물순응도와 사망률의 관련성

연세대학교 보건대학원
보건정책학과 보건정책관리전공
김 미 리

심방세동을 진단받은 환자에서
항응고제 약물순응도와 사망률의 관련성




지도 박 은 철 교수

이 논문을 보건학 석사학위논문으로 제출함

2020년 6월

연세대학교 보건대학원
보건정책학과 보건정책관리전공
김 미 리

김미리의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 박은철 
심사위원 남경모 
심사위원 장성인 

연세대학교 보건대학원

2020년 6월 15일

감사의 말씀

보건대학원 새내기로 입학할 앞둔 2018년 1월 마지막 날, 사무팀으로부터 신학기 소식지에 실을 신입생 인사 글을 작성해 달라는 요청을 받았습니다. 망설일 것도 없이 대학원 진학 동기와 제 열정을 설레는 마음으로 한 바닥 써서 보냈던 것 같습니다. 시간이 훌쩍 흘러 학위논문을 마무리하며 문득 그 때 생각이 나 2년여 전에 썼던 인사 글을 찾아보았습니다.

‘제 업무는 국내 보건경제의 흐름을 파악하고, 그 흐름 속에서의 의료기기 제품의 시장 진입을 검토하여, 그에 따라 제품에 가장 부합하는 보험 전략을 수립하고 가격을 협상하는 일입니다. 처음에는 ‘왜’가 궁금했습니다. 보험 업무를 수행하며 마주치게 되는 다양한 문제에 대해 도대체 왜 이런 일이 생기고 이런 답이 내려졌나 하는 실무적인 한계에 부딪히며, 보건의료 및 보험정책에 대한 이론과 지식이 절실하게 필요했습니다. 단순한 답변이라도 이론적인 뒷받침을 하고 싶었고, 정책 및 제도에 대한 충분한 수준의 지식에 근거한 보험 전략을 수립하고 싶었습니다. 시간이 흐르면서 ‘왜’ 보다 더 커진 궁금증은 ‘어떻게’가 되었습니다. 단순히 제품의 보험 가격을 잘 설정하는 것이 아니라, 어떻게 국내에 더 좋은 의료 서비스를 도입할 수 있을지, 이를 위한 제도 개선을 할 수 있을지, 그리고 종국적으로 더 나은 의료 환경 조성 및 보건재정 절감에 기여할 수 있을지에 대한 고민을 하게 되었습니다. 어떻게 하면 국내 보건정책과 의료보장 제도의 큰 그림을 보고 또한 그 속에서 최적의 제도와 체계를 그릴 수 있을까. 그 답을 보건정책학에 대한 학업과 연구를 통해 찾을 수 있을 것이라 믿으며 진학을 결심하였습니다. 보건정책학을 공부 하겠다 결정한 순간, 연세대학교 보건대학원 입학 지원서를 작성하는 데에는 망설임이 없었습니다.’

지금 다시 읽어보면 피식하고 실소가 터지는 인사 글을 보면서 2년 반의 대

학원 생활이 저에게 무엇을 주었는지, 저를 어떻게 달라지게 했는지, 왜 이리도 감사한지 깨닫습니다.

제 작은 우물 안 보건정책학은 그저 현업에서 부족했던 보험정책에 대한 이론 정도였습니다. 그랬던 제게 우리나라 보건의료의 역사에서부터 의료 보장 체계, 그를 위한 정책의 입법과 적용에 이르기까지 보건정책이라는 무궁무진한 세계를 열어 보여 주신, 그리고 마지막까지 험난한 논문의 늪에서 헤매는 저를 포기 않고 지도해 주신 박은철 교수님께 진심으로 감사의 인사와 존경의 말씀을 전합니다. 우리나라 보건의료의 오늘을 생생하게 마주하게 했던 교수님의 현실 공감 100% 강의 덕분에 이제는 저도 보건정책학 전공했다 당당하게 말 할 수 있는 보건의료 인력이 되었습니다. 그리고 어쩌면 이 제자는 더 나아가 우리나라 보건 정책 입법자로서의 꿈을 새롭게 꾸기 시작할지도 모르겠습니다.

연세대학교 보건대학원에 진학하기 전에는 저는 학교는 무엇인가를 배우는 곳이라 생각했습니다. 그래서 온통 열심히 배우고 익히겠다는 다짐으로 학교생활을 시작했습니다. 그러나 대학원은 지식의 습득보다 생각의 길을 트고 그 깊이를 더하는 곳이라는 것을 정우진 교수님을 통해 알게 되었습니다. 제가 암기하는 사람이 아니라 사유하는 사람임을 다시금 깨닫게 해 주신 교수님, 학부 시절 경제학 D학점의 악몽을 극복하고 세상에서 가장 쉬운 보건경제학의 매력에 흠뻑 빠져 이번엔 심각하게 보건경제학자로서의 진로 고민을 하게 만드셨죠. 마음을 다해 감사드리고, 경제학자의 시각 늘 잊지 않겠습니다.

처음 보건대학원 진학을 권해 주시고 회사 다니며 하는 공부는 원래 힘이 드는 법이라며 물심양면으로 지원해 주신 한국존슨앤드존슨메디칼 HEMA 박혜진 상무님께 감사의 말씀 전합니다. 저와 함께 보건대학원 생활을 시작하여 주경야독의 희로애락을 함께 했던 광민정 부장님, 저보다 1년 늦게 보건대학원에 발을 들이신 김명심 이사님, 차유경 차장님 늘 고맙고 즐거웠습니다. 고된 업무의 연속인 나날 속에서도 화요일 수요일 5시 반이 되면 약속한 듯 가방을 메고

후다닥 회사를 나서곤 했죠. 함께 하는 사람들이 있었기에 더욱 신나고 행복했던 학교생활이었습니다. 그 시간을 오래도록 기억할 것입니다.

제가 어떤 선택을 해도 언제나 저를 믿고 지지해 주시는 사랑하는 부모님, 갑자기 보건대학원에 진학 하겠다고 했을 때도 전혀 놀라시지 않고 어김없이 가장 큰 응원을 해 주셨습니다. 이제 직장생활을 할 만큼 해서 대학원 등록금 정도는 스스로 낼 수 있는 큰딸인데도, 회사 다니며 공부 하는 것이 대견하다시며 그렇게 등록금을 대신 내어 주고 싶어 하셨습니다. 그리고 그것이 어떤 마음인지 너무 잘 알 수 있었습니다. 부모님께서 손수 부쳐 주신 등록금이 부끄럽지 않도록 대학원에서의 매 순간 최선을 다 했고, 이렇게 무사히 졸업합니다. 글로는 다 쓸 수 없을 것 같은 마음을 담아 진심으로 감사합니다.

2년 반의 시간 동안 대학원과 회사 중 하나를 선택해야 했던 많은 순간에 제가 어떤 것도 포기하지 않을 수 있었던 이유는 제게 절친이자 회사 동료인 두숨은 조력자가 있었기 때문입니다. 때로는 제 책무를 대신 저 주기도 하고 술한 긴급 상황을 대신 처리해 주는 것은 물론, 시험 기간엔 공부하는 제 옆에서 야근으로 밤 시간을 함께 하기까지 하며 셀 수 없는 응원을 보내 주었던, 이름만 불러도 든든한 두 사람 임지현, 홍진경에게 감사의 마음을 전합니다.

회사에 이들이 있었던 것처럼, 집에는 제 동생이 있었습니다. 업무와 학업을 병행하느라 늘 정신이 없었던 저를 마치 매니저처럼 보살피고 챙겨 주었던 동생 김미지에게 이 글을 빌어 고마움을 전합니다.

함께일 때 매 순간 신나고 즐거웠던, 대학원 행사 때마다 가장 높은 출석률을 자랑했던 2018년도 보건정책관리학 동기들에게도 감사 인사 전합니다. 특히 함께 논문을 준비했던 김현면 선생님, 박태희 선생님, 24시간 올려뒀던 우리 단톡방의 알람 덕분에 지금 이렇게 셋이 함께 앉아 논문에 남길 감사의 말을 작성할 수 있는 것이겠지요. 과정은 참으로 눈물겨웠으나, 단 한 순간도 두렵거나 외롭지 않았습니다. 참으로 감사한 시간이었습니다.

마지막으로 이 논문이 완성되기까지 세심하게 지도해 주시고 끝까지 포기하지 않도록 희망과 용기를 주셨던 박은철 교수님, 남정모 교수님, 장성인 교수님께 감사의 말씀 전합니다. 박은철 교수님의 꼼꼼한 지도에 힘입어 부족하나마 제 생각과 연구 연과를 어떻게 논문으로 탄생시킬 수 있는지 확실하게 배웠습니다. 통계는 물론 영역을 가리지 않는 넓고 깊은 질문과 의견 주셨던 남정모 교수님 덕분에 한 번 더 생각하고 확인하는 고찰의 시간을 가질 수 있었습니다. 무심한 듯 세세하게 연구의 방법과 제한점을 짚어 주신 장성인 교수님 감사합니다. 더불어, 시간과 장소를 가리지 않고 학위준비생의 질문에 답해 주시며 본인의 박사학위 논문보다 제 논문에 더 신경 많이 써 주신 권준현 조교님께도 큰 감사를 드립니다.

직장생활 13년차, 개인적으로 가장 힘들었던 시기에 들어섰던 배움의 터 연세대학교 보건대학원은 진정으로 제게 안식과 자유, 그리고 새로운 배움 앞에서 스스로와 대면하는 시간을 주었습니다. 이 곳에서 얻은 지식과 경험, 다양한 사람과 그보다 더 다양한 생각들, 모두 소중히 담아 우리나라 보건의료의 지속가능한 발전과 모두가 건강한 삶을 위하여 기여하는 사람이 되겠습니다. 다시 한번 깊은 감사의 마음을 전합니다.

2020년 7월

김미리 드림

차 례

I. 서론	1
1. 연구배경 및 필요성	1
2. 연구 목적	3
II. 이론적 배경	4
1. 심방세동	4
2. 심방세동 환자의 치료 목표	6
3. 뇌졸중	7
4. 심방세동 환자에서 항응고제 치료 일반원칙	10
5. 뇌졸중 예방을 위한 항응고제	13
III. 연구방법	15
1. 연구모형	15
2. 연구대상자 선정	16
3. 자료원	18
4. 변수의 선정	18
5. 분석방법	20
IV. 연구결과	21
1. 연구대상자의 일반적 특성과 사망률	21
2. 항응고제 약물순응도에 따른 연관성 분석	27

3. 하위그룹별 항응고제 약물순응도에 따른 전체사망률 분석	34
V. 고찰	39
1. 연구방법에 대한 고찰	39
2. 연구결과에 대한 고찰	41
VI. 결론	45
참고문헌	47
ABSTRACT	53

표 차례

표 1. 주요사인별 사망률 현황	8
표 2. CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수표	11
표 3. CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수에 따른 뇌졸중 발생률	12
표 4. 심방세동 환자에서 뇌졸중 위험도 예측 가이드라인	12
표 5. 국내 NOAC 급여기준	14
표 6. 연구변수의 정의	20
표 7. 심방세동 진단환자의 일반적 특성(2004-2012)	24
표 8. 항응고제 약물순응도에 따른 전체 사망위험도 분석	39
표 9. 사망원인별 약물순응도와 사망률의 관련성 분석	33
표 10. 하위그룹별 항응고제 약물순응도에 따른 사망위험도 분석	36

그림 차례

그림 1. 국내 심방세동 환자 증가 현황	5
그림 2. 급성 뇌경색 환자의 심방세동 유병률	9
그림 3. 분석대상 추출	17
그림 4. 심방세동을 진단받은 환자의 약물순응도별 생존율	27

국 문 요 약

심방세동을 진단받은 환자에서 항응고제 약물순응도와 사망률의 관련성

연구목적

인구 고령화에 따라 점차 유병률이 증가하고 있는 심방세동은 그 자체로도 치료가 필요한 질환이지만 우리나라 주요 사망원인 중 하나인 뇌졸중의 원인이 될 수 있어 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위한 관리 또한 중요하다. 이에 심방세동을 진단받은 환자에서 허혈성 뇌졸중 예방을 위한 항응고제 약물순응도와 그에 따른 사망률과의 관계를 살펴보았다.

연구대상 및 방법

2002년부터 2013년 사이의 국민건강보험공단 검진코호트 데이터베이스를 활용하여 총 4,936명의 새롭게 심방세동을 진단받은 환자에 대한 정보를 분석하였다. 환자들의 약물순응도와 사망률 사이의 관계를 살펴보기 위해 시간의존형 콕스 비례 위험 모델을 사용한 분석을 실시했다.

연구결과

연구기간 동안 대상 환자 중 11.16%의 환자가 사망하였다. 전체 사망률에서 약물순응도 나쁨(<50%)군과 보통(50%~80%)군은 매우양호($\geq 90\%$)군에 비해 사망위험도가 각각 1.39배, 1.56배 통계적으로 유의하게 높았다. 심방세동을 진

단받은 환자에서 약물순응도가 낮을수록 전체 사망률이 높았으며, 첫 진단부터 사망까지의 기간은 약물순응도 나쁨군의 환자들이 가장 짧았고, 매우양호군에서 가장 길었다. 생존율 또한 약물순응도 매우양호군, 양호군에서 지속적으로 가장 높았다.

심방세동을 진단받은 환자 중 질병으로 인한 사망한 경우에는 약물순응도와 사망률 사이에 통계적으로 유의한 연관성이 관찰 되었다. 뇌졸중 중 뇌경색으로 인한 사망에서 약물순응도가 낮을수록 사망위험도가 증가하는 결과를 보였는데, 약물순응도 나쁨군의 사망위험도는 약물순응도 매우양호군에 비해 통계적으로 유의하게 1.93배 높았다. 뇌졸중을 포함한 순환기 질환 사망에서 약물순응도와 사망률의 관련성을 분석했을 때도 동일하게 항응고제 약물순응도와 해당 질환으로 인한 사망률에 유의한 상관관계를 확인할 수 있었다.

결론

이 연구를 통해 심방세동을 진단받은 환자에서 항응고제 약물순응도와 사망률에 연관이 있음이 밝혀졌다. 심방세동이 뇌졸중의 주요 원인임이 많은 연구를 통해서 입증되었음에도 불구하고 심방세동과 뇌졸중과의 직접 연관성을 체감하지 못하는 환자들은 항응고제 복용 및 관리를 소홀히 하기 쉽다. 뇌졸중 예방을 위해 항응고제 약물순응도를 높일 수 있도록 뇌졸중 발생의 주요 원인으로서의 심방세동에 대한 교육을 강화하는 동시에 체계적인 복약지도 프로그램의 마련이 필요하다. 또한 초고령화 시대를 대비하여 고령 인구의 약물순응도 관리를 위한 체계적이고 지속 가능한 지역 단위의 보건정책도 고민되어야 할 것으로 생각된다.

핵심단어: 심방세동, 항응고제, 약물순응도, PDC, 뇌졸중, 사망률

I. 서론

1. 연구배경 및 필요성

심방세동은 심기능의 저하로 인해 심방이 불규칙하게 뛰면서 매우 빠른 세동파를 형성하여 심실의 전기전도체계에 이상이 생기는 부정맥의 일종으로, 임상에서 가장 흔하게 볼 수 있는 형태의 부정맥이다(Page, 2004). 여러 부정맥 질환 중에서도 특히 심방세동에 주목해야 되는 이유는 심방세동이 다른 부정맥 질환과는 달리 노화 현상과 밀접한 관련이 있어 나이가 들수록 그 발생빈도가 증가하기 때문이다(Pasty et al., 1997; Go et al., 2001).

심방세동은 전 세계적으로 1-2%의 유병률을 보이는데(Camm et al., 2012), 60세 이하에서는 1% 미만이나 60세 이상에서 3.1%, 70대에서는 3.3%로 연령이 증가할수록 높은 유병률을 보인다(January et al., 2014).

우리나라의 심방세동 유병률에 대한 최신 연구들에서도 동일한 경향성이 확인된다. 심방세동 유병률은 2006년 전체 인구의 0.73%에서 2015년 1.53%로 두 배 이상 증가하였고 2060년에는 5.6%에 달할 것으로 예상되고 있다(Kim et al., 2018). 가파르게 상승하는 유병률과 더불어, 70대에서 약 3%, 80세 이상에서는 약 4% 이상의 인구가 심방세동을 가지고 있는 것으로 조사되어, 고령화 사회에서 더욱 중점적으로 관리되어야 하는 질환 중 하나로 손꼽힌다(Lee et al., 2018).

심장이 불규칙하게 뛰는 질환인 심방세동은 두근거림이나 숨참 증상을 유발하여 일상생활에서의 삶의 질을 떨어뜨린다. 그러나 심방세동은 질환 그 자체가 일상생활 및 삶의 질에 미치는 영향 외에도 뇌졸중, 심부전 등 사망과 직결되는

치명적인 질환의 직접적인 원인이 될 수 있기 때문에 진단과 치료, 예방이 매우 중요하다(김형섭, 2014). 심방세동은 심부전의 위험을 3배(Camm et al., 2012), 뇌졸중 위험을 4-5배 증가시킨다(Wolf et al., 1991).

심방세동이 뇌졸중 위험을 높이는 이유는 혈전과 관련되어 있다. 심방세동으로 인해 심방이 가늘고 불규칙하게 뛰는 상태가 지속되면 심방 안에 피가 고이면서 혈전이 생성되기 쉽다. 심방세동으로 인해 만들어진 혈전은 다른 혈전들보다 크기가 커서 중요한 역할을 하는 큰 혈관으로 흘러가 폐색을 일으킬 가능성이 높다. 뇌졸중 환자의 30%가 심방세동 환자이며, 심방세동으로 인한 뇌졸중 사망률은 다른 원인으로 인한 뇌졸중 사망률보다 2-4배 높다. 심방세동으로 진단받은 환자에서 허혈성 뇌졸중 발생률은 9.6%로, 특히 심방세동 진단 후 1년 이내 뇌졸중 발생률은 6%에 달한다(Son, 2018).

심방세동은 치료 후에도 재발률이 30~45%로 매우 높은 편이라 완치가 어렵기 때문에 증상을 완화하고 뇌졸중을 예방하기 위한 지속적인 관리가 중요하다 할 수 있다. 뇌졸중 예방을 위해 심방세동 환자에게 처방되는 항응고제는 전통적으로 와파린이 가장 대표적으로 사용되었다. 특히 75세 이상 고령 심방세동 환자의 뇌졸중 예방에 효과적인 것으로 알려져 있다(Lip et al., 2010). 최근 다양한 연구를 통해 비판막성 심방세동에서 NOAC의 효과가 입증되어 사용되고 있으나, 판막성 심방세동에서는 아직까지 와파린이 표준 치료로 권장되고 있다(Steffel et al., 2018). NOAC의 경우 와파린에 비해 출혈 부작용이 적고 다른 약제 및 식이습관과의 상호작용이 적으며 효과가 비교적 일정해 사용이 용이하며, 전 세계적으로 다비가트란, 리바룩사반, 아픽사반, 에독사반 4가지 약물이 처방되고 있다(Joung, 2019; Lee, 2018).

심방세동 환자에서 항응고제 치료를 할 경우 뇌졸중 발생을 60% 이상 감소시킬 수 있음에도 아직까지 국내 심방세동 환자의 항응고요법 사용률은 30% 미만으로 낮은 실정이며, 심방세동 진단 후 항응고제 치료를 3개월 이상 지속적으

로 받은 환자 또는 10.1%로 낮은 수준에 그치고 있다(Son, 2018; Joung, 2019).

이에 이 연구에서는 인구 고령화에 따라 지속적인 예방 및 관리의 중요성이 커지고 있는 질환인 심방세동에 대하여, 심방세동을 진단받은 환자의 뇌졸중 예방을 위해 처방된 항응고제의 복용이행태를 분석하여 약물순응도에 따른 뇌졸중 사망률의 관련성을 분석하고자 한다.

2. 연구 목적

이 연구의 목적은 심방세동을 진단받은 환자의 항응고제 약물순응도 실태와 그에 따른 사망률과의 관계를 확인하여 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위한 치료의 방향을 제시하고자 함이며, 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 심방세동을 새롭게 진단받은 자의 생활습관, 항응고제 처방 및 복용이행 행태를 분석한다.

둘째, 항응고제 처방에 대한 약물 복용에 따른 전체 사망률, 뇌졸중 사망률과의 연관성을 분석한다.

셋째, 약물순응도에 따른 뇌졸중 사망률과의 관련성을 분석하여 약물치료에 대한 근거를 마련하고 처방 및 복용이행을 위해 유의해야 할 결과를 제언한다.

II. 이론적 배경

1. 심방세동

심방세동은 심기능의 저하로 인해 심방이 불규칙하게 뛰면서 매우 빠른 세동파를 형성하여 심실의 전기전도체계에 이상이 생기는 가장 흔한 형태의 부정맥이다(Page, 2004). 일반 인구의 1-2%에서 발생하며 노화에 따라 증가하여 85세 이상에는 20% 이상에서 발생한다(대한부정맥학회, 2018).

전 세계적으로 심방세동은 20세 이상 성인 인구에서 대략 3%의 유병률을 가지며, 특히 고령 인구 및 고혈압, 심혈관질환, 심판막질환, 비만, 당뇨, 만성신질환을 가진 환자에서 높은 유병률을 보인다(Kirchhof et al., 2016). 2010년 전체 심방세동 환자는 남성과 여성이 각각 20.9 million, 12.6 million으로 추정되었으며, 선진국에서 더 높은 발생률과 유병률을 보인다(Kirchhof et al., 2016). 미국에서는 2000년 기준 2.3 million이 심방세동을 가지고 있다고 추정되며 2050년에는 5.6 million으로 2.5배 증가할 것으로 예측하고 있다(Go et al. 2001). 유럽연합 또한 2000년 대비 2050년에 심방세동 환자 수가 2배 증가할 것이라 보고 있으며, 성인 중년 인구 네 명 중 한명에서 심방세동이 발생할 것으로 예상하고 있다(Krijthe et al., 2013).

국내의 경우 심방세동 유병률은 2006년 전체 인구의 0.73%에서 2015년 1.53%로 두 배 이상 증가하였고, 2060년에는 유병률이 5.6%에 달할 것으로 예상된다(Kim et al., 2018). 30세 이상 성인의 심방세동 유병률은 2002년 0.15%에서 2013년 0.47%로 증가하였고, 여성보다는 남성에서 더 높았으며, 남녀 모두 고령일수록 높은 유병률을 보였다(Son, 2018). 유병률은 20-29세의 젊은 연령군을 제외하면 모든 연령군에서 지속적으로 증가하였는데(Joung et al.,

2018), 국내 인구 고령화가 급속도로 진행되고 있다는 점을 고려할 때 향후 국내 심방세동 유병률은 더 가파르게 증가할 것이라 예측된다(이선정 등, 2013) (그림 1).

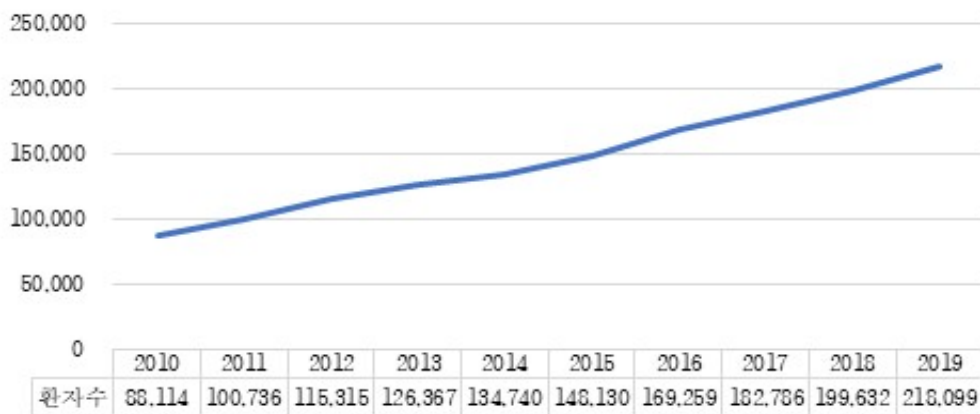


그림 1. 국내 심방세동 환자 증가 현황 (건강보험심사평가원, 2019)

심방세동은 그 자체로도 치료가 필요한 질환이지만, 허혈성 뇌졸중과 심부전을 비롯한 전신색전증을 일으키는 중요한 원인이 되기 때문에 사회적 부담이 큰 질환이라고 할 수 있다. 심방세동은 심부전의 위험을 3배, 뇌졸중 위험을 4-5배 증가시키며, 심방세동 환자에서의 사망률은 심방세동이 없는 사람에 비해 2배 가까이 높았다(Thrall et al., 2006; 김동민 등, 2014; Zhirov et al., 2015).

심방이 가늘고 불규칙하게 뛰는 심방세동이 있으면 피가 온몸으로 온전하게 파지지 않고 심방 안에 피가 고이며 혈관을 막는 혈전이 만들어지는데, 심방세동으로 인해 만들어진 혈전은 다른 혈전들보다 크기가 커서 중요한 역할을 하는 큰 혈관으로 전달되어 후유증이 치명적이다. 심방세동으로 인한 뇌졸중 사망률은 다른 뇌졸중보다 2~4배로 높고, 하지마비, 언어장애 등 신경계 합병증 위험을 더 높인다(김영훈, 2003).

ESC 가이드라인에 따르면 심방세동은 그 형태에 따라 다섯 가지 유형으로

분류할 수 있다. ‘처음 진단된 심방세동(First diagnosed AF)’은 부정맥의 지속 기간이나 증상의 유무 및 중증도에 관계없이 내원하여 처음으로 심방세동으로 진단을 받은 경우이다. ‘발작성 심방세동(Proxysmal AF)’은 일반적으로 48시간 이내 자발적으로 정상 동율동으로 전환되는 경우를 말한다. 심방세동이 1주일까지 지속되기도 하지만 48시간이 경과하면 정상 동율동으로 전환되기 힘들고 항응고 치료를 시작해야 하는 시점이기 때문이다. ‘지속성 심방세동(Persistent AF)’은 7일 이상 심방세동이 지속되며 자발적 동율동 전환이 안되고 항부정맥제나 직류제세동으로만 동율동으로 전환되는 경우이다. ‘장기간 지속성 심방세동(Long-standing persistent AF)’은 1년 이상 지속된 심방세동으로서 율동조절 치료를 시도할 경우 사용되는 용어이다. ‘영구형 심방세동(Permanent AF)’은 환자나 의사 모두 부정맥이 있음을 알고 있으면서 율동조절 치료를 시도하지 않는 경우로 정의한다. 이 경우 율동조절 치료를 시작하게 되면 ‘장기간 지속성 심방세동’으로 명명한다(Kirchhof et al., 2016).

심방세동의 발생 원인은 아직까지 명확하게 밝혀지고 있지 않다. 다양한 연구를 통해 고령, 고혈압, 심부전, 허혈성심질환, 판막질환, 좌심방확장 등이 심방세동의 주요 위험 요인으로 알려져 있는데, 이 중 고혈압이 심방세동 발생의 가장 강한 위험인자이다. 최근에는 장기간의 음주, 수면 무호흡증, 비만 등이 심방세동 발생 및 증가와 관련성이 있음이 밝혀졌다(Son et al., 2016; 정보영, 2011).

2. 심방세동 환자의 치료 목표

심방세동은 아직 발생 원인이 완전하게 밝혀지지 않은 만큼 치료 또한 제한적이다. 완치는 전극도자절제술이나 수술로 극히 일부에서만 가능한 반면, 증

상이 지속되면 혈액학적인 합병증(저혈압, 폐부종, 협심증, 방실판막 폐쇄부전, 빈맥성 심근증 등), 혈전색전성 합병증(심방혈전, 말초색전)과 부정맥성 합병증(심실빈맥, 심실세동, 동기능부전, 방실전도차단) 등 치명적인 문제가 될 수 있는 여러 합병증을 유발한다. 따라서 심방세동을 치료하는 목적은 심방세동 증상을 완화하면서 심방세동으로 인해 생길 수 있는 합병증을 예방하는 것이라 할 수 있다(조정관, 1999).

심방세동은 증상이 없는 경우가 많아 건강검진을 통해 발견 되거나 다른 질병에 대한 검사 도중 심전도검사로 우연히 발견되는 경우가 많다. 따라서 심방세동의 진단과 치료는 환자를 처음 접하게 되는 일차의료인에서부터 시작되어야 하며, 대형 의료기관으로 이어지는 통합적 관리 개념이 중요하다(정보영, 2019). 대한부정맥학회는 『2018 대한부정맥학회 심방세동 환자의 통합적 관리 지침』에서 1) 심각한 관련 증상의 조절, 2) 관련 위험요인(갑상선기능항진증, 수술 후 상태)에 동반된 심혈관질환의 관리, 3) 심방세동으로 인한 뇌졸중의 예방, 4) 박동수의 조절, 5) 증상 조절을 위한 리듬 조절의 다섯 가지를 심방세동 환자의 관리 지침으로 설명하고 있다.

3. 뇌졸중

뇌졸중은 암, 심장 질환, 폐렴, 고의적 살해(자살)과 함께 우리나라 5대 사망 원인 중 하나이다. 국내 뇌졸중 환자는 2014년 기준 약 69만 명으로 남성이 38만명(1.90%), 여성이 31만명(1.52%)으로, 이는 성인 40명 중 1명이 뇌졸중 환자임을 뜻한다. 유병률은 나이가 들수록 증가해 75세 이상의 뇌졸중 유병률은 55~74세 대비 약 2배, 19~55세 대비 약 13배 더 높았다. 이와 함께 매년 10만 5천여 명의 새로운 뇌졸중 환자가 발생하고 있다. 사망률이 다소 감소하고는 있

지만 높은 유병률과 발생률 및 관련 동반 질환으로 인해 뇌졸중은 여전히 사회 경제적 부담이 큰 질환 중 하나이다(표 1).

표 1. 주요사인별 사망률 현황

(단위: 십만 명)

구분	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
악성신생물(암)	142.8	146.5	149	150.9	150.8	153	153.9	154.3
심장질환	49.8	52.5	50.1	52.3	55.6	58.2	60.2	62.4
뇌혈관질환	50.7	51.1	50.3	48.2	48	45.8	44.4	44.7
폐렴	17.2	20.5	21.4	23.7	28.9	32.2	37.8	45.4
고의적 자해(자살)	31.7	28.1	28.5	27.3	26.5	25.6	24.3	26.6
당뇨병	21.5	23	21.5	20.7	20.7	19.2	17.9	17.1
만성하기도	13.9	15.6	14	14.1	14.8	13.7	13.2	13.4
간질환	13.5	13.5	13.2	13.1	13.4	13.3	13.3	13.4
운수사고	12.6	12.9	11.9	11.2	10.9	10.1	9.8	9.1
고혈압성질환	10.1	10.4	9.4	10	9.9	10.6	11.3	11.8

통계청, 2019

연령별 주요 뇌졸중 인자는 청년기에서는 흡연과 비만, 중년기는 고혈압과 당뇨, 노년기는 고혈압, 당뇨병과 함께 그 유병률이 40세 미만 3%에서 80세 이상 34%로 급격하게 증가되는 심방세동이 주요 위험인자로 분석되었다(김준엽 등, 2018)(그림 2).

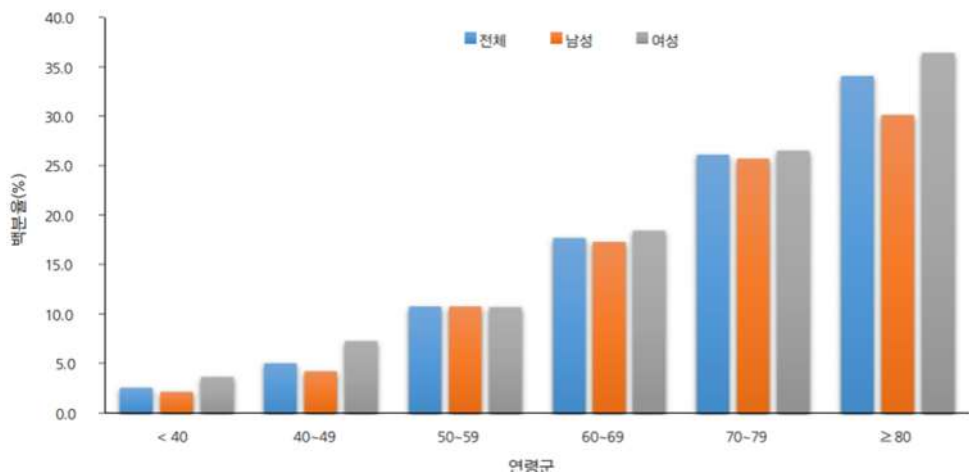


그림 2. 급성 뇌경색 환자의 심방세동 유병률 (Kim et al., 2019)

뇌졸중은 크게 뇌혈관이 막혀서 발생하는 뇌경색(허혈성 뇌졸중), 뇌혈관이 터져서 발생하는 뇌출혈, 일시적으로 뇌혈관이 막혔다가 다시 뚫려 잠시 뇌졸중 증상이 오는 일과성 뇌허혈발작으로 나뉜다. 건강보험심사평가원에서 실시한 급성기 뇌졸중 적정성 평가 자료를 분석한 결과에 따르면, 우리나라 뇌졸중 환자 100명 중 76명은 뇌경색이었고, 약 15명은 뇌내출혈, 9명은 지주막하출혈로, 뇌경색 비율이 압도적으로 높았다(김준엽 등, 2018).

뇌경색은 다시 동맥경화증으로 손상된 뇌혈관에 혈전이 쌓여 혈관이 좁아지는 뇌혈전증(죽상경화증)과 심장 또는 경동맥에서 만들어진 혈전이 뇌혈관을 막아 발생하는 혈전색전증이다. 혈전색전증에 의한 뇌졸중의 원인을 분석해 보면 약 20%가 심방세동에 의한 뇌졸중으로 보고하고 있다. 특히 심방세동에 의한 혈전색전 뇌졸중이 발생하는 경우 다른 원인에 의한 경우보다 뇌손상의 범위가 크고 신경학적 장애가 심하여 사망이나 중증 장애로 이어질 위험이 높아 항응고제 치료를 통한 혈전색전증의 예방이 매우 중요하다(온영근, 2014).

심방세동으로 진단받은 환자에서 뇌경색 발생률은 9.6%로, 특히 심방세동

진단 후 1년 이내 뇌졸중 발생률은 6%에 달한다. 우리나라 심방세동 환자에서의 뇌경색 발생은 미주, 유럽, 호주 등에 비해서 높은 편이었다(Son, 2018). 국내 심방세동 환자의 구성을 보면 뇌졸중 위험도가 높은 CHA_2DS_2 -VASc 점수가 2점 이상인 환자의 구성이 2006년 68.6%에서 2015년 81.2%로 상승하였다(정보영, 2019).

심방세동 환자에서 치료법에 따른 뇌졸중 위험에 관한 연구에 따르면, 와파린을 사용한 환자가 아스피린을 사용한 환자에 비해 30-50%, 항혈전제 치료를 전혀 하지 않은 환자에 비해 64-70% 뇌졸중 위험이 더 낮다.

심방세동 환자에게 와파린과 같은 항응고제 치료를 할 경우 뇌졸중 발생을 60% 이상 감소시키는 것으로 알려져 있다(Son, 2018). 그럼에도 불구하고 아직까지 국내 심방세동 환자의 항응고요법 사용률은 30% 미만으로 낮은 실정이다. 최근 보고된 삼차병원의 항응고요법 사용률은 83% 정도로 높은 수준을 유지함에 비하여 일차, 이차 기관의 항응고요법은 더욱 낮아 관련 교육 및 협력의 중요성이 커지고 있다(Joung, 2019).

4. 심방세동 환자에서 항응고제 치료 일반원칙

뇌졸중 위험도를 예측하기 위한 CHA_2DS_2 -VASc 점수체계는 2010년에 유럽 심장학회 지침서에 처음 포함된 이래 현재는 북미를 포함한 전 세계 대부분의 나라에서 사용되고 있으며, 국내 환자에서도 저위험도 환자를 가장 잘 구별해 내는 점수체계임이 연구 결과에서 입증되었다(Lip 2010; Kim 2017; Lee, 2018).

CHA_2DS_2 -VASc 점수는 뇌질환, 심부전, 고혈압, 당뇨병, 혈관성질환 등을 앓고 있는 경우, 65-74세, 여성일 경우에 각 1점을, 뇌졸중, 일과성허혈발작/혈전색전증, 75세 이상일 때 각 2점을 부여해 최대 9점으로 평가한다(표 2).

표 2. CHA₂DS₂-VASc 점수표

항목	점수
Congestive Heart Failure 울혈성심부전	1
Hypertension 고혈압	1
Age ≥ 75y 75세 이상	2
Diabetes mellitus 당뇨병	1
Stroke/Transient ischemic attack/Thromboembolic 뇌졸중, 일과성허혈발작/혈전색전증	2
Vascular disease 혈관질환 (prior myocardial infarction 심근경색 병력, peripheral artery disease 말초동맥질환, or aortic plaque 대동맥 플라크)	1
Age 65-74y 65-74세	1
Sex category 성별(여성)	1
최대 점수	9

CHA₂DS₂-VASc 점수 2점 이상이면 뇌졸중 발생률이 약 2.2%인 것으로 알려져 있어(표 3), 유럽심장학회(European Society of Cardiology, ESC) 및 대한부정맥학회(Korean Heart Rhythm Society, KHRS)의 심방세동 환자 관리 가이드라인에서는 심방세동 환자의 CHA₂DS₂-VASc 점수가 1점 이상이면 (여성의 경우는 2점 이상) 항응고제 치료를 권고하고 있다(표 4).

표 3. CHA₂DS₂-VASc 점수에 따른 뇌졸중 발생률

점 수	뇌졸중 발생률(%/년)
0	0%
1	1.30%
2	2.20%
3	3.20%
4	4.00%
5	6.70%
6	9.80%
7	9.60%
8	6.70%
9	15.20%

January et al., 2014

표 4. 심방세동 환자에서 뇌졸중 위험도 예측 가이드라인

1. 심방세동 환자에서 뇌경색의 위험도 예측은 CHA₂DS₂-VASc 점수체계를 이용하는 것이 권장된다(class I, level of evidence A).
2. HA₂DS₂-VASc 점수가 2점 이상인 모든 남성 심방세동 환자에게 뇌경색 예방을 위해서 경구 항응고제 치료가 권장된다(class I, level of evidence B).
3. CHA₂DS₂-VASc 점수가 3점 이상인 모든 여성 심방세동 환자에게 뇌경색 예방을 위해서 경구 항응고제 치료가 권장된다(class I, level of evidence B).
4. CHA₂DS₂-VASc 점수가 1점인 남성 심방세동 환자에서는, 개개인의 특성 및 환자의 선호도 등을 종합적으로 고려하여 항응고 치료 여부를 결정하는 것이 권장된다(class IIa, level of evidence B).
5. CHA₂DS₂-VASc 점수가 2점인 여성 심방세동 환자에서는, 개개인의 특성 및 환자의 선호도 등을 종합적으로 고려하여 항응고 치료 여부를 결정하는 것이 권장된다(class IIa, level of evidence B).
6. 부가적인 뇌경색 위험 인자가 없는 남성 또는 여성 환자에서, 항응고제나 항혈소판제를 뇌경색 예방을 위해 사용하는 것은 권장되지 않는다(class III, level of evidence B).

대한부정맥학회, 2018

뇌졸중 예방을 위하여 항응고제를 처방할 경우 반드시 환자의 출혈 위험을 함께 고려하여야 한다. 출혈 합병증은 뇌출혈과 같이 생명에 위협이 되는 심각한 경우부터 일시적으로 가볍게 지나가는 경우까지 환자별로 매우 다양한 임상 양상을 보인다. 따라서 항응고 치료를 시작하는 시점에서 개별 환자의 출혈 위험도를 평가하는 것이 중요하다(차명진, 2017).

5. 뇌졸중 예방을 위한 항응고제

1) 와파린

와파린은 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위해 처음으로 사용되었던 항응고제로(차명진, 2017) 오랜 기간 항응고요법의 표준으로 가장 많이 사용되었으며, 특히 75세 이상 고령 심방세동 환자의 뇌졸중 예방에 효과적인 것으로 알려져 있다(Lip et al., 2010). 최근에는 비판막성 심방세동에서 NOAC의 효과가 입증되어 사용되고 있으나, 판막성 심방세동에서는 아직까지 와파린이 표준 치료로 권장되고 있다(Steffel et al., 2018). 하지만 개별 환자마다 와파린 치료 농도 유지를 위해 요구되는 약제 용량이 다르고 치료 농도에서 벗어날 경우 뇌졸중 예방 효과가 없거나 심각한 출혈을 야기할 수 있어 잦은 검사를 통한 모니터링이 필요하다. 또한 와파린과 상호작용을 일으킬 수 있는 다양한 음식 및 약제 때문에 환자의 약물순응도를 감소시키는 경향이 있다. 이에 항응고 치료의 대상이 되에도 불구하고 와파린의 불편함 때문에 적절한 치료를 받지 못하였던 환자의 비율이 상당히 높았던 것으로 조사되었다(Lee, 2017).

2) 새로운 경구 항응고제(New Oral AntiCoagulants, NOAC)

직접 트롬빈 억제제인 다비가트란, 응고 인자 Xa 억제제인 리바록사반, 아픽

사반, 에독사반의 네 가지 약물이 해당된다. 각 약제의 약리학적 특성이 약간씩 달라서 약제 사용 지침에 차이가 있으며, 효과 및 안전성에 있어서도 차이가 있다(차명진, 2017). NOAC은 특히 아시아인에서 효과적이며, 국내에서는 CHA₂DS₂-VASc 점수 2점 이상에서 보험급여가 적용되기 때문에 보편적으로 사용되고 있다(표 5). 와파린에 비해 출혈 부작용이 적고 다른 약제 및 식이습관과의 상호작용이 적으며 효과가 비교적 일정해 사용이 용이하나 신장 기능에 따라 혈중 농도가 변할 수 있어서 정기적인 신장 기능 검사가 요구된다(Lee, 2018; Joung 2019).

표 5. 국내 NOAC 급여 기준(2015년 7월 1일 개정)

비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 목적으로 비판막성 심방세동 환자 중 다음의 고위험군에 투여시 인정

- 1) 혈전색전증(뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 전신성 색전증)의 과거력이 있는 환자
 - 2) 65세 이상 또는 5가지(심부전, 고혈압, 당뇨병, LVEF <35% 또는 fractional shortening <25%) 중 2가지 이상의 조건을 가지고 있는 환자
-

건강보험심사평가원, 2019

Ⅲ. 연구방법

1. 연구모형

이 연구는 심방세동을 진단받은 환자에 있어서 항응고제의 처방 및 환자의 복용행태가 뇌졸중 사망률과 어떤 상관관계를 가지는지 분석하는 것을 목적으로 하였다.

대상자 선정에 있어 이미 심방세동을 진단받은 자는 분석 대상에서 제외하고, 2003년부터 2012년까지 새롭게 심방세동을 진단받은 자를 대상으로 하여 2013년까지의 뇌졸중 예방을 위한 항응고제의 복용행태(약물순응도)를 분석하고, 그에 따라 뇌졸중 사망이 얼마나 발생하거나 또는 예방되는가를 분석했다.

약물순응도(Proportion of Days Covered, PDC)는 다음과 같이 계산하며 처방일수를 집계하여 수진자별로 산출했다. 1년을 4분기로 나누어 10년간 총 40개 구간의 약물순응도를 구하여 분석한다. 분기별로 심방세동을 새롭게 진단받아 투약을 시작한 일수를 구하고, 사망이 발생하는 경우 산출을 제외하였다.

$$\text{약물순응도 (PDC)} = \frac{\text{분기별 항응고제를 처방한 일수의 합}}{\text{심방세동 진단 후 항응고제를 처방받은 날부터 당해 분기별 말일까지 일수의 합}}$$

약물순응도 산출을 위한 대상약품은 분석기간 동안 항응고제로 처방된 와파린과 NOAC을 대상으로 하였으며, 분석기간 동안 처방받은 약물의 처방 일수를 분기별로 산출하여 분석하였다. 어떤 종류의 약제를 처방 받았는지, 어느 정도의 투약 기간을 가졌는지, 어떤 방식으로 복용을 하였는지 등에 대한 처방 및

투여행태에 대한 분석을 시행했다. 약물순응도 값에 따라 매우양호($\geq 90\%$), 양호(80~90%), 보통(50~80%), 나쁨($< 50\%$) 4개 군으로 분류하여 결과를 분석하였다.

뇌졸중과 관련된 동반질환인 고혈압, 당뇨병, 심부전, 심장 및 말초혈관 질환, 뇌졸중 및 색전증 병력 유무를 반영하여 산출되는 뇌졸중 위험도 예측 점수인 CH_2DS_2 -VASc 점수를 독립변수로 포함하여, 동반질환과 관련된 추가적인 변수는 고려하지 않았다.

2. 연구대상자 선정

2003년 기준 건강검진에서 심방세동을 진단 받은 환자를 대상으로 선정하고, 그 이전에 심방세동을 진단 받은 환자는 제외하였다. 심방세동을 진단 받은 자는 진료 DB의 주상병과 부상병 기준에 해당하는 국제표준질병사인분류(Korean standard classification of disease; KCD)에 의거하여 심방세동 상병코드인 I48을 포함하는 경우로 정의하였다. 연구자료의 정제를 위해 2002년, 2013년에 각각 심방세동을 진단받은 경우는 대상자에서 제외하였다. 연구기간 내 복수로 심방세동을 진단 받은 경우를 포함하는 한편, 심방세동으로 잘못 진단된 경우를 제외하기 위하여 1년 기간 중 단 1회 외래 방문을 통해 심방세동을 진단 받은 경우를 제외하였다.

2003년부터 2012년까지 심방세동을 진단 받은 후 항응고제를 최소 한번 이상 처방 받은 자를 복용대상으로 정의한다. 해당 대상자 중 복약 기간 중에 수술로 인해 약물의 복용을 중단하는 경우는 대상에서 제외한다. 2003년부터 10년간의 추적관찰을 하여 뇌졸중 발생 및 모든 원인의 사망 자료를 수집한다(그림3).

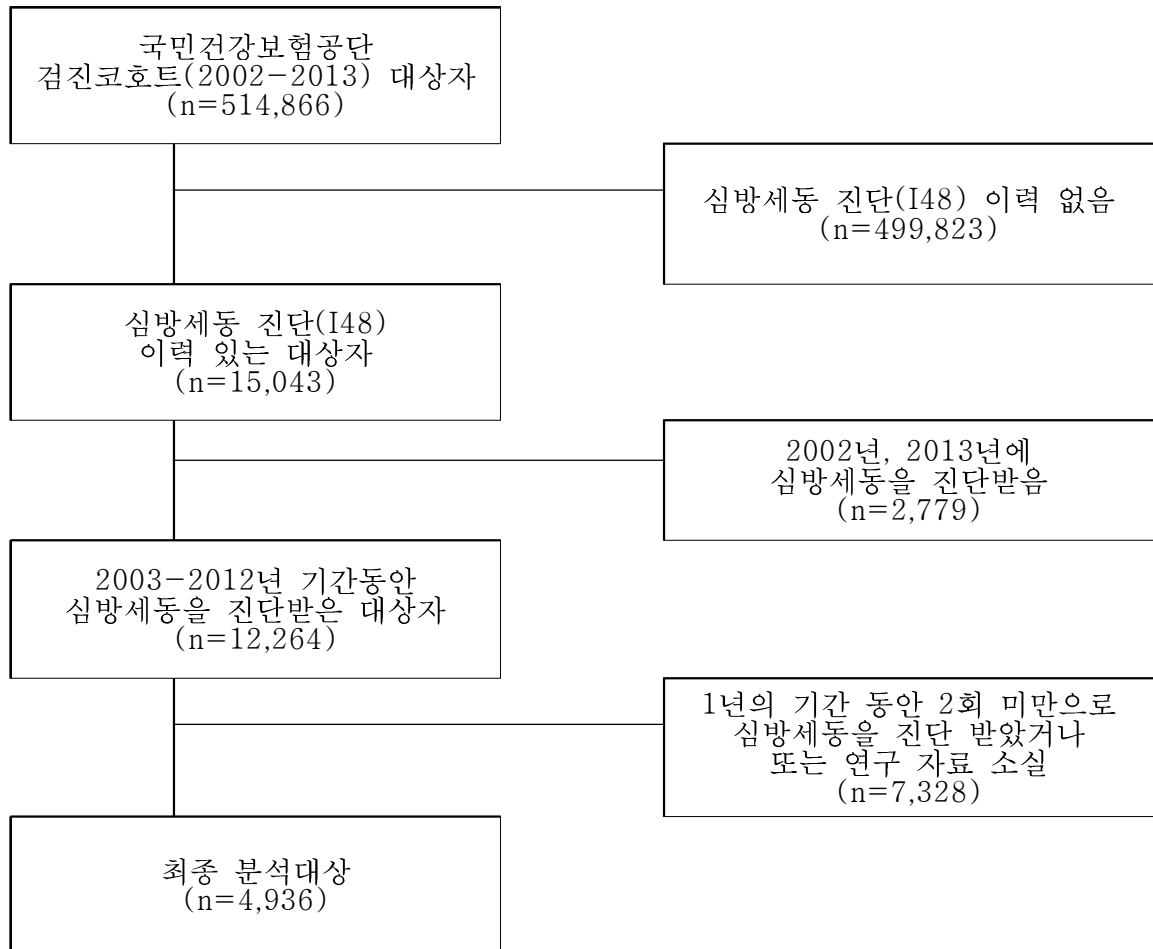


그림 3. 분석대상 추출

3. 연구자료 및 조사기간

연구의 자료는 국민건강보험공단 건강검진코호트 데이터베이스를 이용하였다. 2002-2003년 모집단인 일반건강검진 수검자 중 2002.12월말 기준 40~79세의 건강보험 자격유지자 515만 명의 10%를 단순무작위 추출하여 약 51만 명(중복수검자 및 외국인 제외)에 대한 2002~2013(12년간)의 자격 및 소득정보(사회경제적 변수), 병·의원 이용 내역 및 건강검진 결과, 영양기관 현황 정보를 코호트(Cohort)형식으로 구축한 자료이며, 개인 식별이 불가능한 연구용 데이터베이스이다.

- 1) 자격DB : 성, 연령, 거주지, 건강보장 유형 등의 자격정보와 사회경제적 정보, 사망정보 등 13개 항목과 통계청 사망원인(중분류, 소분류)자료
- 2) 진료DB : 명세서 공통, 진료, 상병, 처방 관련 총 56개 변수
- 3) 건강검진DB : 건강검진 주요 결과 및 문진에 의한 생활습관 및 행태관련 자료, 1차 일반건강검진자료, 2007년부터 생애전환기 건강진단 자료
- 4) 영양기관DB : 영양기관의 종별, 설립구분별, 지역(시도)별 현황 및 시설, 장비, 인력관련 자료

4. 변수의 선정

1) 독립변수

독립변수는 환자의 특성으로 성, 연령, 거주지역, 소득구간(상, 중, 하), 건강보험(국민건강보험, 의료급여), 신체계측자료(BMI), 생활습관(음주, 흡연, 운동),

뇌졸중 위험도를 측정한 CHA₂DS₂-VASc 점수 등이다.

2) 흥미변수

흥미변수는 뇌졸중 예방을 위해 처방한 항응고제의 처방 행태 및 환자의 복약 행태와 음주, 흡연, 운동 등 환자의 생활습관이다.

3) 종속변수

종속변수는 전체사망률과 뇌졸중 사망률이다(표 6).

표 6. 연구변수의 정의

구분	변수명	변수정의
	성별	남자=1, 여자=2
	연령구분	60미만=1, 60~69=2, 70~79=3, 80이상=4
	소득구간	5분위수 소득구간
독립 변수	거주지역	지역(대도시, 도시, 기타)
	건강보험	건강보험, 의료급여
	BMI	신체계측
	생활습관	음주, 흡연, 운동
	CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수	1이하=1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5, 6이상=6
흥미 변수	약물순응도(PDC)	심방세동 진단 후 해당 분기별 항응고제 처방 처방일수의 비율(10년 동안 40분기 산출)
종속 변수	전체 사망 발생여부	전체 사망발생=1, 미발생=0
	뇌졸중 사망 발생여부	뇌졸중 사망발생=1, 미발생=0

5. 분석방법

이 연구는 심방세동을 진단받은 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 처방된 항응고제의 약물순응도에 따른 뇌졸중 사망률 및 전체사망률의 관련성을 연구하는 것을 그 목적으로 하였다. 따라서 이미 심방세동을 진단 받아 항응고제를 복용 중인 환자는 연구 대상에서 제외하고, 분석 시점에서 질병이 없는 40세 이상의 건강한 사람 중 심방세동을 새롭게 진단 받아 항응고제를 처방 받은 사람을 대상으로 환자의 약물치료행태와 생활습관 등에 따른 뇌졸중 사망률과의 관련성을 분석하였다.

카이제곱 검정을 통해 인구학적 특성의 분포를 그룹마다 측정하였다.

항응고제를 처방 받아 복용하는 행태에 따라 뇌졸중 사망, 전체 사망이 발생하는 관련성에 대하여 콕스비례위험모델을 사용한 생존 분석(survival analysis using a time-dependent Cox proportion hazards model)을 시행하였다.

10년(2002-2013년)의 연구 기간을 90일(3개월) 단위로 나누어 각 90일 기간마다 항응고제 처방일수를 계산하여 약물순응도(PDC)를 구하고 분석하였다. 약물순응도 산출은 구간별 항응고제를 처방받은 일수를 구간별 총 일수로 나눈 값을 백분율로 하여 계산하였다.

IV. 연구결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성과 사망률

국민건강보험공단 검진 코호트 데이터베이스 자료 중 2003년부터 2012년까지 10년의 기간 동안 새롭게 심방세동을 진단받고 항응고제 약물치료를 받은 환자 수는 전체 4,936명이다. <표7>은 연구대상자로 선정된 환자의 일반적 특성과 전체 사망률에 대한 기술적 통계이다.

전체 사망률을 보면 사망한 환자는 551명으로 11.16%이었고 생존자는 4,385명으로 88.84%를 차지하였다. 항응고제 와파린 약물순응도(Proportion of Days Covered, PDC)를 매우양호($\geq 90\%$), 양호(80~90%), 보통(50~80%), 나쁨(<50%) 4개 구간으로 나누어 대상자 분포를 살펴보고, 약물순응도가 높은 매우양호($P \geq 90\%$)군은 2,142명(43.4%), 양호(80~90%)군은 825명(16.71%), 보통(50~80%)군은 1,009명(20.44%), 나쁨(<50%)군은 960명(19.45%)으로 PDC 매우양호군의 비중이 가장 높았다.

PDC 매우양호군에서는 174명(8.12%)이 사망, 1,968명(91.88%)이 생존하였고, 양호군은 80명(9.7%)이 사망, 745명(90.3%)이 생존, 보통군은 151명(14.97%)이 사망, 858명(85.83%)이 생존, 나쁨군은 146(15.21%)이 사망, 814명(84.79%)이 생존하여, 심방세동을 새롭게 진단받은 환자에서 통계적으로 유의하게 PDC 매우양호군의 사망률이 가장 낮았고 PDC 나쁨군의 사망률이 가장 높았으며 약물순응도가 높을수록 사망률이 낮아지는 경향을 보였다($P < .0001$).

인구학적 특성을 살펴보면 연구기간 중 남성 3,274명(66.31%), 여성 1,663명(33.69%)이 심방세동을 새롭게 진단 받았으며, 여성보다 남성의 전체 사망률이

높았으나 통계적으로 유의미한 차이는 없었다.

연령 그룹별로는 60세 미만은 37.62%, 60-69세가 31.34%, 70-79세가 27.84%, 80세 이상이 3.2%로 분포되어 새롭게 심방세동을 받은 환자는 60세 미만 > 60대 > 70대 > 80대 이상 순으로 대상자 수가 많았다. 전체 사망률은 60세 미만은 55명으로 2.96%, 60-69세는 156명으로 10.08%, 70-79세는 283명으로 20.60%, 80세 이상은 57명으로 36.08%를 차지하여 연령이 증가할수록 전체 사망률이 높아졌다($P < .0001$).

소득수준별로는 소득이 가장 낮은 구간에서 가장 높은 구간 순으로 각각 13.82%, 13.98%, 16.07%, 20.16%, 35.98%의 환자가 심방세동을 새롭게 진단 받아, 소득구간이 높아질수록 대상자가 많아졌다. 그러나 전체 사망률에서는 소득이 가장 낮은 구간에서 가장 높은 구간 순으로 각각 14.66%, 13.62%, 10.97%, 9.55%, 9.85%로 소득구간이 높아질수록 사망자가 감소하는 경향을 보였다($P = 0.0011$).

의료보장 형태에 따라서는 건강보험 가입자가 2,634명(53.36%), 의료급여 대상자가 2,302명(46.64%)이 새롭게 심방세동을 진단 받았으며, 전체 사망률은 건강보험 가입자(8.62%) 대비 의료급여 대상자(14.07%)에서 더 높았다($P < .0001$).

생활습관과 관련하여 비운동군, 주 1-2일 운동군, 주 3회 이상 운동군에서 각각 1,369명(27.74%), 578명(11.71%), 2,989명(60.56%)이 새롭게 심방세동을 진단 받았다. 흡연 여부에 따라서는 비흡연군, 현재흡연군, 과거흡연군에서 새롭게 심방세동을 진단 받은 환자가 각각 3,293명(66.71%), 697명(14.12%), 946명(19.17%)이었다. 음주의 경우 비음주군, 월1회 음주군, 주1회 음주군, 매일 음주군에서 각각 3,164명(64.10%), 604명(12.24%), 842명(17.06%), 326명(6.60%)이 새롭게 심방세동을 진단 받아, 흡연군이나 음주군보다 비흡연군이나 비음주군에서 더 많은 심방세동이 진단되었다.

뇌졸중 위험도에 따라서는 CHA_2DS_2-VASc 점수가 1점 이하, 2점, 3점, 4

점, 5점, 6점 이상인 환자군이 각각 881명(17.85%), 968명(19.61%), 999명(20.24%), 828명(16.77%), 634명(12.84%), 626명(12.68%)를 차지하였으며, 전체 사망률은 CHA₂DS₂-VASc 점수가 높아질수록 통계적으로 유의미하게 증가하였다(P<.0001).

표 7. 심방세동 진단환자의 일반적 특성(2004-2012)

Variables	Total		Mortality (All-Cause)				p-value
	N	%	Died		Survived		
			N	%	N	%	
Proportion of Days Covered (PDC)							
High ($\geq 90\%$)	2,142	43.40	174	8.12	1,968	91.88	<.0001
Mid-high (80-90%)	825	16.71	80	9.70	745	90.30	
Mid-low (50~80%)	1,009	20.44	151	14.97	858	85.03	
Low (<50%)	960	19.45	146	15.21	814	84.79	
Sex							
Men	3,273	66.31	372	11.37	2,901	88.63	0.5255
Women	1,663	33.69	179	10.76	1,484	89.24	
Age							
<60	1,857	37.62	55	2.96	1,802	97.04	<.0001
60-69	1,547	31.34	156	10.08	1,391	89.92	
70-79	1,374	27.84	283	20.60	1,091	79.40	
≥ 80	158	3.20	57	36.08	101	63.92	
Household Income							
Quintile 1 (Low)	682	13.82	100	14.66	582	85.34	0.0011
Quintile 2	690	13.98	94	13.62	596	86.38	
Quintile 3	793	16.07	87	10.97	706	89.03	
Quintile 4	995	20.16	95	9.55	900	90.45	
Quintile 5 (High)	1,776	35.98	175	9.85	1,601	90.15	

Region							
Metropolitan	1,662	33.67	139	8.36	1,523	91.64	<.0001
City	1,186	24.03	116	9.78	1,070	90.22	
Other	2,088	42.30	296	14.18	1,792	85.82	
Medical Insurance							
Insurance Coverage	2,634	53.36	227	8.62	2,407	91.38	<.0001
Medical Aid	2,302	46.64	324	14.07	1,978	85.93	
BMI							
Underweight (BMI<18.5)	117	2.37	34	29.06	83	70.94	<.0001
Normal (18.5 ≤ BMI <25.0)	2,842	57.58	347	12.21	2,495	87.79	
Overweight (25.0 ≤ BMI <30)	1,788	36.22	149	8.33	1,639	91.67	
Obese (30 ≤ BMI)	189	3.83	21	11.11	168	88.89	
Physical Activity							
Inactive	1,369	27.74	273	19.94	1,096	80.06	<.0001
Active (1~2 days per wk)	578	11.71	59	10.21	519	89.79	
Active (more than 3 days per wk)	2,989	60.56	219	7.33	2,770	92.67	
Smoking Status							
Non-smoker	3,293	66.71	379	11.51	2,914	88.49	0.0058
Current Smoker	697	14.12	92	13.20	605	86.80	
Past Smoker	946	19.17	80	8.46	866	91.54	
Alcohol Consumption Frequency							
Non-drinker	3,164	64.10	400	12.64	2,764	87.36	<.0001
Monthly	604	12.24	43	7.12	561	92.88	

Weekly	842	17.06	59	7.01	783	92.99	
Daily	326	6.60	49	15.03	277	84.97	
CHA2DS2-VASc							
≤1	881	17.85	27	3.06	854	96.94	<.0001
2	968	19.61	64	6.61	904	93.39	
3	999	20.24	113	11.31	886	88.69	
4	828	16.77	123	14.86	705	85.14	
5	634	12.84	112	17.67	522	82.33	
≥6	626	12.68	112	17.89	514	82.11	
Year of Diagnosis							
2003	570	11.55	109	19.12	461	80.88	<.0001
2004	418	8.47	73	17.46	345	82.54	
2005	458	9.28	60	13.10	398	86.90	
2006	443	8.97	77	17.38	366	82.62	
2007	466	9.44	62	13.30	404	86.70	
2008	490	9.93	49	10.00	441	90.00	
2009	494	10.01	38	7.69	456	92.31	
2010	525	10.64	32	6.10	493	93.90	
2011	696	14.10	35	5.03	661	94.97	
2012	376	7.62	16	4.26	360	95.74	
Total	4,936	100.00	551	11.16	4,385	88.84	

2. 항응고제 약물순응도에 따른 사망률 연관성 분석

1) 항응고제 약물순응도에 따른 전체 사망률

<그림 4>는 심방세동을 진단받은 환자의 카플란-마이어 생존 곡선이다. 첫 진단부터 사망까지의 기간은 약물순응도 나쁨(<50%)군의 환자들이 가장 짧았고, 매우양호($\geq 80\%$)군에서 가장 길었다. 전체 생존율은 약물순응도 매우양호군과 양호군(80~90%)이 지속적으로 가장 높았다. 보통(50~80%)군과 나쁨(<50%)군에서는 2100일을 기준으로 생존율이 역전되어, 2100일 이전에는 보통군에서, 2100일 이후에는 나쁨군에서 생존율이 더 높았다.

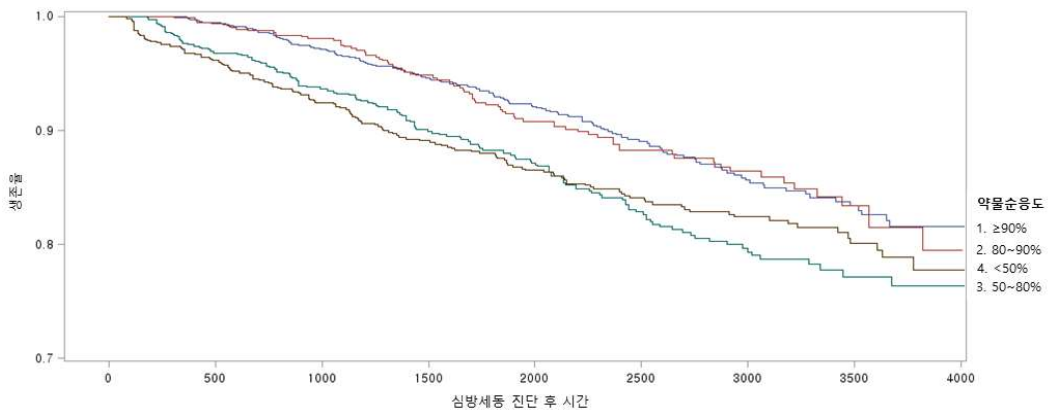


그림 4. 심방세동을 진단받은 환자의 약물순응도별 생존율

<표 8>은 심방세동을 진단받은 환자에서 항응고제 약물순응도(PDC)와 사망률과의 관련성을 조사하기 위해 콕스비례위험모델을 사용한 생존 분석 결과이다. 전체 사망률에서 약물순응도 보통(50~80%)군과 나쁨(<50%)군은 매우양호($\geq 90\%$)군에 비해 95% 신뢰구간에서 각각 1.39배(CI: 1.11-1.74, $P=0.0038$), 1.6배(CI: 1.27-2.01, $P<.0001$) 사망위험도가 더 높았다.

심방세동을 새롭게 진단받은 남성에 비해 여성의 사망위험도가 0.6배 높았으며($P < .0001$), 연령이 증가 할수록 사망위험도가 점차 높아져 70대 환자군의 경우 60세 미만 환자군에 비해 사망위험도가 6.88배, 80세 이상 환자군의 경우 17.30배 높았다($P < .0001$).

생활습관과 관련하여 운동군과 비운동군 간의 사망률, 음주군과 비음주군 간의 사망률은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. 다만 흡연과 관련하여 현재흡연군의 전체 사망률은 비흡연군에 비하여 1.58배 높았다(CI: 1.22-2.04, $P = 0.0004$).

CHA₂DS₂-VASc 점수와 전체 사망률의 관련성을 살펴보면, CHA₂DS₂-VASc 점수가 1점 이하인 경우와 비교하여 전체 사망률은 CHA₂DS₂-VASc 점수가 2점일 때 1.61배(CI: 1.02-2.56, $P = 0.0419$), 3점일 때 2.02배(CI: 1.29-3.16, $P = 0.0022$), 4점일 때 2.05배(CI: 1.29-3.25, $P = 0.0023$), 5점일 때 2.23배(CI: 1.38-3.60, $P = 0.0010$), 6점 이상일 때 2.31배(CI: 1.42-3.76, $P = 0.0008$) 통계적으로 유의하게 더 높았다.

표 8. 항응고제 약물순응도에 따른 전체 사망위험도 분석

Variables	Mortality (All-Cause)				p-value
	Adjusted HR	95% CI			
		Lower	Upper		
Proportion of Days Covered (PDC)					
High ($\geq 90\%$)	1.00	-	-	-	
Mid-high (80-90%)	1.02	0.78	-	1.33	0.9002
Mid-low (50~80%)	1.39	1.11	-	1.74	0.0038
Low (<50%)	1.60	1.27	-	2.01	<.0001
Sex					
Men	1.00	-	-	-	
Women	0.60	0.48	-	0.76	<.0001
Age					
<60	1.00	-	-	-	
60-69	2.92	2.09	-	4.07	<.0001
70-79	6.88	4.86	-	9.74	<.0001
≥ 80	17.31	11.15	-	26.87	<.0001
Household Income					
Quintile 1 (Low)	2.92	2.09	-	4.07	0.2018
Quintile 2	6.88	4.86	-	9.74	0.1571
Quintile 3	17.31	11.15	-	26.87	0.2403
Quintile 4	0.85	0.66	-	1.10	0.2254
Quintile 5 (High)	1.00	-	-	-	
Region					
Metropolitan	1.00	-	-	-	
City	1.35	1.05	-	1.73	0.0194
Other	1.25	1.01	-	1.54	0.0366
Medical Insurance					
Insurance Coverage	1.00	-	-	-	
Medical Aid	1.17	0.96	-	1.43	0.1212
BMI					
Underweight (BMI<18.5)	1.71	1.19	-	2.45	0.0036
Normal (18.5 \leq BMI <25.0)	1.00	-	-	-	
Overweight (25.0 \leq BMI <30)	0.83	0.68	-	1.01	0.0588

Obese ($30 \leq \text{BMI}$)	1.07	0.68	-	1.68	0.7675
Physical Activity					
Inactive	1.00	-	-	-	
Active (1~2 days per wk)	0.89	0.66	-	1.19	0.4256
Active (more than 3 days per wk)	0.74	0.58	-	0.95	0.0175
Smoking Status					
Non-smoker	1.00	-	-	-	
Current Smoker	1.58	1.22	-	2.04	0.0004
Past Smoker	1.09	0.83	-	1.41	0.5460
Alcohol Consumption Frequency					
Non-drinker	1.00	-	-	-	
Monthly	0.83	0.60	-	1.16	0.2720
Weekly	0.75	0.56	-	1.01	0.0573
Daily	0.98	0.71	-	1.36	0.9071
CHA2DS2-VASc					
≤ 1	1.00	-	-	-	
2	1.61	1.02	-	2.56	0.0419
3	2.02	1.29	-	3.16	0.0022
4	2.05	1.29	-	3.24	0.0023
5	2.23	1.39	-	3.60	0.0010
≥ 6	2.31	1.42	-	3.76	0.0008
Year of Diagnosis					
2003	1.00	-	-	-	
2004	0.93	0.69	-	1.27	0.6573
2005	0.77	0.54	-	1.09	0.1359
2006	1.10	0.79	-	1.53	0.5734
2007	0.91	0.64	-	1.30	0.6030
2008	0.96	0.65	-	1.41	0.8207
2009	0.94	0.59	-	1.48	0.7803
2010	1.10	0.68	-	1.79	0.7006
2011	1.32	0.81	-	2.15	0.2652
2012	2.30	1.23	-	4.30	0.0093

2) 항응고제 약물순응도에 따른 사망원인별 사망률

심방세동을 진단받은 환자의 항응고제 약물순응도와 사망원인별 사망률의 관련성을 살펴보기 위하여 <표 9>에서 전체 사망률을 크게 사고 관련 사망률과 질병 관련 사망률로 나누어 분석하였다. 약물순응도 외 모든 독립변수(성별, 연령, 소득수준, 거주지역, 건강보험 여부, 체질량 지수, 생활습관, CHA₂DS₂-VASc 점수, 심방세동 진단시기)를 보정한 상태에서 질병 관련 사망률은 약물순응도 매우양호($\geq 90\%$)군에서 7.47%, 양호(80~90%)군에서 9.09%, 보통(50~80%)군에서 13.58%, 나쁨(PDC<50%)군에서 14.06%로, 질병으로 인한 사망의 경우 약물순응도 보통군은 매우양호군보다 1.37배(CI: 1.09-1.74, P=0.0078) 사망위험도가 높았으며 약물순응도 나쁨군은 매우양호군보다 사망위험도가 1.63배(CI: 1.28-2.07, P<.0001) 높아, 항응고제 약물순응도와 질병으로 인한 사망률 사이에서 통계적으로 유의한 상관관계를 확인할 수 있었다. 반면, 사고로 인한 사망에서는 약물순응도와 사망률 사이의 연관성을 찾을 수 없었다.

질병으로 인한 사망 중 암, 순환기 질환, 뇌졸중에 대하여 각각 항응고제 약물순응도에 따른 사망률의 관련성을 분석했다. 뇌졸중의 경우 뇌경색으로 인한 사망과 뇌출혈로 인한 사망을 구분하였다. 이는 항응고제 와파린이 뇌경색을 예방하는 효과를 가짐과 동시에 출혈 위험을 높이는 부작용으로 인해 뇌출혈을 발생시킬 수 있기 때문인데, 이 연구에서는 와파린의 출혈 부작용에 영향을 받지 않은 뇌경색에서의 약물순응도에 따른 사망위험도 분석이 의미를 가진다. 심방세동을 새롭게 진단받은 환자에서 뇌경색으로 인한 사망을 살펴보면, 약물순응도 매우양호($\geq 90\%$)군은 24명이 사망(1.12%), 2,118명이 생존(98.88%)하였고, 양호(80~90%)군은 15명이 사망(1.82%), 810명이 생존(98.18%), 보통(50~80%)군은 14명이 사망(1.39%), 995명이 생존(98.61%), 나쁨(<50%)군은 25명이 사망(2.6%), 935명이 생존(97.4%)한 것으로 확인 되었다. 약물순응도 나쁨군은 매우양호군에 비하여 사망위험도가 1.93배(CI: 1.07-3.48, P=0.0300) 높아, 심방세동

환자의 항응고제 약물순응도와 뇌졸중 사망률 사이에 유의미한 상관관계가 있음을 확인하였다.

뇌경색을 포함하여, 혈전 예방과 관련성이 높아 항응고제 처방률이 높은 순환기 질환을 대상으로 사망률을 살펴보았다. 약물순응도 나쁨(<50%)군에서의 사망 위험도는 매우양호(PDC>80%)군에 비하여 1.93배(CI: 1.35-2.74, P=0.0003) 높아, 뇌졸중 중 뇌경색으로 인한 사망에서의 결과와 동일하게 순환기 질환에서의 항응고제 약물순응도와 해당 질환으로 인한 사망률에 유의한 상관관계가 확인되었다.

심방세동을 진단받은 환자의 사망 원인 중 높은 빈도를 보인 암과 관련해서도 약물순응도에 따른 사망률을 분석 하였으나, 항응고제 약물순응도와 암으로 인한 사망 사이의 유의한 상관관계는 확인되지 않았다. 뇌졸중 중 뇌출혈로 인한 사망에서도 마찬가지로 항응고제 약물순응도와 사망위험도 간의 상관관계는 확인되지 않았다.

표 9. 사망원인별 약물순응도와 사망률의 관련성 분석

Variables	Proportion of Days Covered (PDC)																								
	High (≥90%)				Mid-high (80~90%)					Mid-low (50~80%)					Low (<50%)										
	Died		Surviv ed	Adjust ed HR	Died		Surviv ed	Adjust ed HR	95% CI		p-	Died		Surviv ed	Adjust ed HR	95% CI		p-	Died		Surviv ed	Adjust ed HR	95% CI		p-
	N	%	N	HR	N	%	N	HR	Lower	Upper	value	N	%	N	HR	Lower	Upper	value	N	%	N	HR	Lower	Upper	value
Total	174	8.12	2,142	1.00	80	9.70	745	1.02	0.78	1.33	0.9002	151	14.97	858	1.39	1.11	1.74	0.0038	146	15.21	814	1.60	1.27	2.01	<.0001
Mortality																									
Accident-related Mortality	14	0.65	2,128	1.00	4	0.48	821	0.56	0.18	1.73	0.3092	14	1.39	995	1.63	0.76	3.50	0.2136	10	1.04	950	1.17	0.50	2.75	0.7144
Disease-related Mortality	160	7.47	1,982	1.00	75	9.09	750	1.05	0.79	1.39	0.7377	137	13.58	872	1.37	1.09	1.74	0.0078	135	14.06	825	1.63	1.28	2.07	<.0001
Cancer	47	2.19	2,095	1.00	22	2.67	803	1.07	0.64	1.79	0.7874	42	4.16	967	1.43	0.93	2.19	0.1040	32	3.33	928	1.26	0.79	2.02	0.3306
Circulatory Diseases	69	3.22	2,073	1.00	33	4.00	792	1.09	0.72	1.66	0.6921	60	5.95	949	1.42	1.00	2.03	0.0519	65	6.77	895	1.93	1.35	2.74	0.0003
Ischemic Stroke	24	1.12	2,118	1.00	15	1.82	810	1.41	0.73	2.71	0.3093	14	1.39	995	0.85	0.43	1.68	0.6444	25	2.60	935	1.93	1.07	3.48	0.0300
Hemorrhagic Stroke	5	0.23	2,137	1.00	3	0.36	822	1.58	0.36	7.00	0.5455	7	0.69	1,002	2.65	0.80	8.80	0.1116	2	0.21	958	1.15	0.21	6.30	0.8716

3. 하위그룹별 항응고제 약물순응도에 따른 전체사망률 분석

심방세동을 진단받은 환자에서 하위그룹별 항응고제 약물순응도(PDC)에 따른 전체 사망률과의 관련성 분석은 <표 10>과 같다. PDC를 매우양호($\geq 90\%$)군, 양호($80\sim 90\%$)군, 보통($50\sim 80\%$)군, 나쁨($< 50\%$)군 4개 구간으로 나누어 분석하였다.

남성에서 약물순응도 보통군은 매우양호군과 비교하여 사망위험도가 1.32배(CI: 1.01-1.73, $P=0.0410$) 높았다. 여성에서도 약물순응도 매우양호군 대비 보통군과 나쁨군의 사망위험도가 각각 1.66배(CI: 1.09-2.54, $P=0.0179$), 2.44배(CI: 1.61-3.69, $P<.0001$) 높아 항응고제 약물순응도와 사망률의 관련성이 확인되었다.

연령별로는 특히 70-79세 구간에서 약물순응도 매우양호군 대비 보통군과 나쁨군의 사망위험도가 각각 1.51배(CI: 1.11-2.07, $P=0.0096$), 1.75배(CI: 1.26-2.44, $P=0.0009$) 높아, 약물순응도가 낮을수록 사망위험도가 높아졌다.

건강보험 여부와 관련하여, 의료급여 대상자에서 약물순응도 보통군과 나쁨군은 매우양호군 대비 각각 사망위험도가 1.55배(CI: 1.16-2.09, $P=0.0036$), 1.95배(CI: 1.43-2.65, $P<.0001$) 높았다.

BMI 구간별 약물순응도에 따른 사망률에서는 정상($18.5 \leq \text{BMI} < 25.0$) 구간의 경우 사망위험도는 약물순응도 매우양호군 대비 보통군에서 1.43배(CI: 1.08-1.89, $P=0.0129$), 나쁨군에서 1.52배(CI: 1.14-2.03 $P=0.0044$) 높아 약물순응도가 낮을수록 사망위험도가 높아지는 결과를 확인하였다. 과체중($25.0 \leq \text{BMI} < 30$) 구간에서 또한 약물순응도 매우양호군 대비 나쁨군이 1.72배(CI: 1.08-2.74, $P=0.0219$) 사망위험도가 높아 항응고제 약물순응도와 사망률의 관련성이 확인되었다. 그러나 저체중($\text{BMI} < 18.5$), 비만($30 \leq \text{BMI}$) 환자군에서는 통계적으로 유의한 관련성을 찾을 수 없었다.

생활습관과 관련하여, 주 3일 이상 운동군에서 약물순응도 매우양호군과 비교해 보통군은 사망위험도는 1.99배(CI: 1.43-2.78, $P<.0001$), 나쁨(PDC<50%)군은 1.98배(CI: 1.36-2.88, $P=0.0003$) 높았다.

흡연여부와 약물순응도별 사망률의 관련성을 보면 비흡연군, 현재흡연군, 과거흡연군 모두 약물순응도가 낮을수록 사망위험도가 통계적으로 유의하게 높아짐을 확인할 수 있었다. 흡연 연관성이 없는 비흡연군의 경우에서 약물순응도 매우양호군과 비교하여 보통군과 나쁨군은 각각 사망위험도가 1.34배(CI: 1.03-1.76, $P=0.0320$), 1.55배(CI: 1.17-2.05, $P=0.0025$) 높았다.

비음주군과 음주군의 약물순응도에 따른 사망위험을 보면, 비음주군에서 약물순응도 나쁨군은 매우양호군보다 1.76배(CI: 1.35-2.30, $P<.0001$) 높은 사망위험도를 보였으며 매일 음주군에서는 약물순응도 나쁨군이 매우양호군보다 5.51배(CI: 1.95-15.57, $P=0.0013$) 높은 사망위험도를 가지는 것으로 확인되어, 음주여부와 관계없이 약물순응도가 낮을수록 사망위험도가 높아지는 경향을 확인하였다.

표 10. 하위그룹별 항응고제 약물순응도에 따른 사망위험도 분석

Variables	Proportion of Days Covered (PDC)a												
	High (≥90%)	Mid-high (80-90%)			Mid-low (50~80%)			Low (<50%)					
	Adjusted HR	95% CI		p-value	Adjusted HR	95% CI		p-value	Adjusted HR	95% CI		p-value	
	Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper		
Sex													
Men	1.00	0.83	0.59	- 1.16	0.2746	1.32	1.01	- 1.73	0.0410	1.25	0.94	- 1.65	0.1230
Women	1.00	1.55	0.98	- 2.46	0.0621	1.66	1.09	- 2.54	0.0179	2.44	1.61	- 3.69	<.0001
Age													
<60	1.00	1.23	0.55	- 2.74	0.6135	1.26	0.55	- 2.90	0.5883	1.71	0.85	- 3.45	0.1325
60-69	1.00	1.19	0.74	- 1.90	0.4808	1.31	0.86	- 1.99	0.2087	1.17	0.74	- 1.85	0.5165
70-79	1.00	0.97	0.65	- 1.44	0.8788	1.51	1.11	- 2.07	0.0096	1.75	1.26	- 2.44	0.0009
≥80	1.00	-				-				-			
Household Income													
Quintile 1 (Low)	1.00	1.04	0.53	- 2.05	0.9105	1.53	0.90	- 2.60	0.1162	0.98	0.55	- 1.75	0.9423
Quintile 2	1.00	1.02	0.51	- 2.04	0.9654	1.28	0.71	- 2.31	0.4063	1.90	1.06	- 3.40	0.0313
Quintile 3	1.00	1.05	0.53	- 2.06	0.8934	1.38	0.74	- 2.56	0.3088	1.74	0.95	- 3.20	0.0735
Quintile 4	1.00	1.01	0.51	- 2.00	0.9824	1.50	0.85	- 2.65	0.1574	1.66	0.90	- 3.05	0.1050

Quintile 5 (High)	1.00	0.98	0.61	-	1.57	0.9252	1.39	0.92	-	2.10	0.1167	2.04	1.36	-	3.07	0.0006
Region																
Metropolitan	1.00	1.04	0.63	-	1.71	0.8937	1.02	0.64	-	1.62	0.9413	1.55	0.97	-	2.49	0.0676
City	1.00	0.62	0.33	-	1.15	0.1293	1.16	0.71	-	1.87	0.5570	1.25	0.74	-	2.12	0.3990
Other	1.00	1.20	0.82	-	1.75	0.3604	1.64	1.19	-	2.26	0.0027	1.74	1.26	-	2.40	0.0008
Medical Insurance																
Insurance Coverage	1.00	1.04	0.68	-	1.58	0.8540	1.20	0.84	-	1.70	0.3207	1.25	0.88	-	1.79	0.2186
Medical Aid	1.00	1.07	0.75	-	1.53	0.7119	1.55	1.16	-	2.09	0.0036	1.95	1.43	-	2.65	<.0001
BMI																
Underweight (BMI<18.5)	1.00	0.60	0.14	-	2.67	0.5041	0.42	0.09	-	2.00	0.2742	3.88	0.99	-	15.16	0.0511
Normal (18.5 ≤ BMI <25.0)	1.00	0.81	0.56	-	1.16	0.2454	1.43	1.08	-	1.89	0.0129	1.52	1.14	-	2.03	0.0044
Overweight (25.0 ≤ BMI <30)	1.00	1.53	0.93	-	2.52	0.0929	1.42	0.91	-	2.21	0.1251	1.72	1.08	-	2.74	0.0219
Obese (30 ≤ BMI)	1.00	0.00	0.00	-	2.55	0.0887	54.72	1.68	-	1784.97	0.0244	0.10	0.00	-	3.50	0.2014
Physical Activity																
Inactive	1.00	0.95	0.66	-	1.37	0.7727	1.04	0.75	-	1.44	0.8113	1.24	0.89	-	1.74	0.2091
Active (1~2 days per wk)	1.00	1.28	0.54	-	3.03	0.5787	1.33	0.54	-	3.31	0.5358	2.10	1.05	-	4.19	0.0353
Active (more than 3 days per wk)	1.00	0.90	0.56	-	1.44	0.6566	1.99	1.43	-	2.78	<.0001	1.98	1.36	-	2.88	0.0003
Smoking Status																

Non-smoker	1.00	1.07	0.79	-	1.46	0.6664	1.34	1.03	-	1.76	0.0320	1.55	1.17	-	2.05	0.0025
Current Smoker	1.00	0.46	0.18	-	1.17	0.1026	1.66	0.92	-	2.99	0.0915	1.81	1.01	-	3.26	0.0479
Past Smoker	1.00	1.02	0.48	-	2.15	0.9648	1.44	0.79	-	2.64	0.2355	1.87	0.99	-	3.53	0.0546
Alcohol Consumption Frequency																
Non-drinker	1.00	0.96	0.70	-	1.32	0.8048	1.34	1.03	-	1.74	0.0308	1.76	1.35	-	2.30	<.0001
Monthly	1.00	1.74	0.63	-	4.77	0.2839	2.38	0.93	-	6.10	0.0701	0.98	0.33	-	2.89	0.9652
Weekly	1.00	0.79	0.34	-	1.83	0.5755	0.85	0.39	-	1.83	0.6687	0.94	0.43	-	2.04	0.8678
Daily	1.00	2.14	0.65	-	7.07	0.2116	4.91	1.72	-	14.06	0.0030	5.51	1.95	-	15.57	0.0013
CHA2DS2-VASc																
≤1	1.00	0.18	0.02	-	1.51	0.1128	0.99	0.33	-	2.96	0.9806	0.54	0.19	-	1.49	0.2323
2	1.00	1.05	0.48	-	2.32	0.8988	1.36	0.70	-	2.64	0.3637	0.80	0.37	-	1.73	0.5727
3	1.00	0.84	0.48	-	1.49	0.5562	1.01	0.61	-	1.68	0.9673	1.08	0.65	-	1.82	0.7661
4	1.00	0.78	0.43	-	1.42	0.4199	1.03	0.61	-	1.75	0.9046	2.37	1.46	-	3.86	0.0005
5	1.00	1.35	0.65	-	2.81	0.4155	1.73	1.00	-	2.98	0.0494	3.06	1.76	-	5.32	<.0001
≥6	1.00	1.40	0.78	-	2.51	0.2561	1.86	1.11	-	3.12	0.0177	1.43	0.81	-	2.50	0.2172

V. 고찰

1. 연구방법에 대한 고찰

이 연구는 심방세동을 진단받은 환자에 있어서 허혈성 뇌졸중 예방을 위한 항응고제의 처방 및 환자의 복용행태가 사망률과 어떤 상관관계를 가지는지 분석하는 것을 목적으로 하였다.

2002년부터 2013년까지 국민건강보험공단 검진코호트 데이터베이스를 사용하여 대상자 514,866명 중 상병코드 I48로 심방세동을 진단받은 적이 있는 환자 15,043명을 추출하였다. 데이터 정제를 위하여 2002년, 2013년에 각각 심방세동을 진단받은 환자 2,779명을 제외하여 2003년부터 2012년까지 10년의 기간 동안 심방세동을 새롭게 진단받은 환자 12,264명을 추출하였다. 이 중 심방세동을 주상병으로 진단받은 환자를 선별하기 위하여 심방세동으로 인한 병원방문이 연 2회 미만인 환자를 제외하여, 총 4,936명을 최종 연구대상자로 선정하였다.

약물순응도 분석을 위한 항응고제는 와파린과 NOAC 계열 4개 약물을 포함하여(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반, 에독사반) 총 5개 약물을 대상으로 하였으나, 해당 연구기간에는 NOAC이 처방되지 않아 와파린만을 대상으로 분석하였다. 1년을 4분기로 나누어 10년간 총 40개 구간의 약물순응도를 구하여 분석하였고, 분기별로 심방세동을 새롭게 진단받아 투약을 시작한 일수를 구하고, 사망이 발생하는 경우 산출을 제외하였다.

국민건강보험공단 건강검진코호트 데이터베이스를 자료원으로 하여 심방세동을 진단받은 환자에서 항응고제 약물순응도에 따른 사망률을 분석한 이 연구는 방법론 상으로 몇 가지 제한점을 갖는다. 첫째, 심방세동의 진단 정확도 문제가

다. 이 연구에서 심방세동을 진단받은 환자는 검진 및 청구자료에서 국제표준질병사인분류(KCD)에 따라 진단코드 I48로 분류된 환자로 설정하였다. 따라서 해당 연구 대상자가 심전도를 비롯한 추가 검사를 통해 확실하게 심방세동을 진단받은 환자가 맞는지 검증되지 않았다. 다만 잘못 진단된 심방세동의 가능성을 최대한 배제하기 위하여 이 연구에서의 심방세동의 정의를 보다 엄격하게 설정하였는데, 심방세동을 단 한 번 외래 방문에서 진단받은 경우는 연구 대상자에서 제외하였다.

둘째, 심방세동을 진단 받은 환자에서 발작성 심방세동과 지속성 심방세동을 구분하지 않았기 때문에 진단 받은 심방세동의 종류에 따라 환자의 항응고제 약물순응도에 차이가 발생할 수 있는 가능성에 대해서는 검증하지 않았다. 그러나 발작성 심방세동 환자의 경우 재발하거나 지속성 심방세동으로 발전하는 비율이 높고(Allessie et al., 2001), CHA₂DS₂-VASc 점수를 활용하여 뇌졸중 위험도가 확인되어 항응고제 처방을 받은 환자를 연구 대상으로 제한하여 심방세동의 종류에 따라 발생할 수 있는 약물순응도 차이를 최소화 하였다. 또한 발작성 심방세동과 지속성 심방세동에서의 뇌졸중 발생 위험은 유사한 수준이다(Son et al., 2018).

셋째, 환자의 약물순응도를 분석함에 있어 무작위대조시험처럼 환자가 실제로 항응고제를 복용했는지 여부를 완벽하게 제어하고 조사한 자료가 아니라 진료 데이터베이스 상에서 항응고제가 처방된 투약정보를 활용하였다. 즉, 남은 약봉지 확인 등과 같은 직접 조사를 할 수 없기 때문에 심방세동을 진단받은 환자가 의사의 처방에 따른 항응고제를 실제로 어떻게 복용하였는가는 확인할 수 없으며, 환자가 의사가 처방한 약을 모두 복용한 것으로 판단하고 분석할 수밖에 없기 때문에 약물순응도의 정의와 해석에 주의가 필요하다.

그럼에도 불구하고 이 연구는 심방세동 환자의 사망률, 또는 심방세동 환자에 있어서 항응고제 처방에 대한 선행 연구들과는 달리, 심방세동을 새롭게 진

단받은 환자를 대상으로 뇌졸중 예방을 위한 항응고제의 처방이 행해졌을 때 환자의 약물순응도에 따른 사망률을 분석했다는 점에서 의의를 갖는다. 입원치료와 달리 외래 약물처방 치료에서는 해당 약물의 질병치료 효과와 더불어 환자의 약물순응도가 크게 영향을 미치기 때문이다.

또한 국민건강보험공단 건강검진코호트 데이터베이스를 사용하였기 때문에 이 연구의 결과는 국내 심방세동 환자에게 대표성을 갖는다 할 수 있다. 이를 통해 국내 심방세동 환자에 있어 항응고제 약물순응도를 높여 뇌졸중으로 인한 사망 위험도를 낮추기 위한 보건정책을 마련하기 위한 근거로 활용될 수 있다.

2. 연구결과에 대한 고찰

2008-2015년 국민건강보험공단 자료를 분석한 심방세동 연구 결과에 따르면 국내 심방세동 환자 중 나이, 고혈압, 당뇨병, 동맥경화, 뇌경색과거력, 심부전 등 2개 이상의 위험인자를 갖는 뇌경색 고위험군 환자는 2008년 심방세동 환자 중 78%(12만 명)에서 2015년 83%(23만명)으로 급증했다(Lee et al., 2018).

국내 심방세동 환자에서 심방세동으로 인한 뇌졸중 사망률은 다른 원인으로 인한 뇌졸중 사망보다 2-4배 높으며, 심방세동을 진단받은 환자에서 허혈성 뇌졸중 발생률은 9.6%였다(Son et al., 2018).

미국에서 심방세동 과거력이 있는 급성 허혈성 뇌졸중 환자를 대상으로 가이드라인에서 권고하는 적절한 항응고요법을 받은 환자 비율과 항응고요법에 따른 뇌졸중 중증도 및 병원 내 예후를 분석한 연구에 따르면 항응고요법을 받지 않은 군에서 중증 뇌졸중 발병률은 27.1%로 적절한 치료를 받았을 때보다 발병률이 약 10% 더 높았으며, 병원 내 사망률에서도 적절한 항응고요법을 받은 환자

군과 받지 않은 환자군에서 2~3%의 차이가 드러났다(Xian, 2017).

이 연구 결과에 따르면, 2003년부터 2012년까지 새롭게 심방세동을 진단 받고 항응고제 약물치료를 받은 환자 4,936명 중 전체 사망자 수는 551명으로 11.16%, 생존자는 4,385명으로 88.84%를 차지하였다.

약물순응도가 높은 매우양호($P \geq 90\%$)군은 2,142명(43.4%), 양호(80~90%)군은 825명(16.71%), 보통(50~80%)군은 1,009명(20.44%), 나쁨(<50%)군은 960명(19.45%)으로 PDC 매우양호군의 비중이 가장 높았다.

매우양호군에서는 174명(8.12%)이 사망, 1,968명(91.88%)이 생존하였고, 양호군은 80명(9.7%)이 사망, 745명(90.3%)이 생존, 보통군은 151명(14.97%)이 사망, 858명(85.83%)이 생존, 나쁨군은 146(15.21%)이 사망, 814명(84.79%)이 생존하여, 심방세동을 새롭게 진단받은 환자에서 통계적으로 유의하게 PDC 매우양호군의 사망률이 가장 낮았고 PDC 나쁨군의 사망률이 가장 높았으며 약물순응도가 높을수록 사망률이 낮아지는 경향을 보였다($P < .0001$).

심방세동을 진단받은 환자의 카플란-마이어 생존 곡선에서, 첫 진단부터 사망까지의 기간은 약물순응도 나쁨(<50%)군의 환자들이 가장 짧았고, 매우양호($\geq 80\%$)군에서 가장 길었다. 전체 생존율은 약물순응도 매우양호군과 양호군(80~90%)이 지속적으로 가장 높았다.

시간의존형 콕스비례위험모델을 사용한 생존 분석을 통해 심방세동을 진단받은 환자에서 항응고제 약물순응도와 사망률과의 관련성을 분석한 결과, 전체 사망률에서 약물순응도 보통(50~80%)군과 나쁨(<50%)군은 매우양호($\geq 90\%$)군에 비해 95% 신뢰구간에서 각각 1.39배(CI: 1.11-1.74, $P=0.0038$), 1.6배(CI: 1.27-2.01, $P < .0001$) 사망위험도가 더 높아 약물순응도와 사망률 사이에 유의미한 관련성이 있음을 확인하였다.

심방세동을 새롭게 진단받은 남성에 비해 여성의 사망위험도가 0.6배 높았으며($P < .0001$), 연령이 증가 할수록 사망위험도가 점차 높아져 70대 환자군의 경

우 60세 미만 환자군에 비해 사망위험도가 6.88%, 80세 이상 환자군의 경우 17.30배 높았다($P < .0001$). 이를 통해 특히 고령의 심방세동 환자에 있어 사망위험을 줄이기 위한 정확한 복약지도와 복약습관 형성의 중요성을 확인할 수 있었다.

심방세동 환자의 CHA_2DS_2-VASc 점수와 사망률 사이에도 유의미한 관련성이 확인 되었다. CHA_2DS_2-VASc 점수가 높아질수록 사망위험도가 증가하였으며, CHA_2DS_2-VASc 점수가 1점 이하인 경우와 비교하여 6점 이상일 때 사망위험도는 2.31배(CI: 1.42-3.76, $P=0.0008$) 통계적으로 유의하게 더 높았다.

심방세동을 진단받은 환자의 항응고제 약물순응도와 사망원인별 사망률의 관련성을 살펴보면, 사고로 인한 사망에서 있어서는 약물순응도와 사망률 사이의 연관성이 확인되지 않은 반면, 질병 관련 사망률은 약물순응도 매우양호($\geq 90\%$)군에서 7.47%, 양호(80~90%)군에서 9.09%, 보통(50~80%)군에서 13.58%, 나쁨($PDC < 50\%$)군에서 14.06%로, 질병으로 인한 사망의 경우 약물순응도 보통군은 매우양호군보다 1.37배(CI: 1.09-1.74, $P=0.0078$) 사망위험도가 높았으며 약물순응도 나쁨군은 매우양호군보다 사망위험도가 1.63배(CI: 1.28-2.07, $P < .0001$) 높아, 항응고제 약물순응도와 질병으로 인한 사망률 사이에서 통계적으로 유의한 상관관계를 확인할 수 있었다.

질병으로 인한 사망 중 뇌경색으로 인한 사망을 살펴보면, 약물순응도 매우양호($\geq 90\%$)군은 24명이 사망(1.12%), 2,118명이 생존(98.88%)하였고, 양호(80~90%)군은 15명이 사망(1.82%), 810명이 생존(98.18%), 보통(50~80%)군은 14명이 사망(1.39%), 995명이 생존(98.61%), 나쁨($< 50\%$)군은 25명이 사망(2.6%), 935명이 생존(97.4%)한 것으로 확인 되었다. 약물순응도 나쁨군은 매우양호군에 비하여 사망위험도가 1.93배(CI: 1.07-3.48, $P=0.0300$) 높아, 심방세동 환자의 항응고제 약물순응도와 뇌경색 사망률 사이에 유의미한 상관관계가 있음을 확인하였다. 또한 뇌경색을 포함한 순환기 질환으로 인한 사망에서도 동일하

게 항응고제 약물순응도와 해당 질환으로 인한 사망률에 유의한 상관관계를 확인할 수 있었다.

다양한 연구들을 통해 심방세동 환자에서의 뇌졸중 위험에 대한 인지가 높아지고 심방세동을 진단받은 환자 중 고위험군 뇌졸중 환자에 대한 항응고제 처방률은 점차 증가하는 추세이다. 특히 와파린에 비해 음식이나 다른 약제와 상호작용이 적다는 장점을 가진 NOAC의 경우 임상적 안전성과 효능이 입증되고 보험급여 기준 또한 완화됨에 따라 국내 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위한 처방이 강력하게 권고되고 있다.

그러나 이 연구의 연구기간에 해당하는 2003년-2012년에는 NOAC이 거의 처방되지 않고 와파린이 주 항응고제로 처방되어, 심방세동 환자에서 와파린 약물순응도에 따른 뇌졸중 사망의 연관성을 연구하는 데에 국한되었다. 와파린의 경우 NOAC과 비교하여 식이조절 등 환자의 관리를 요하는 부분이 크기 때문에, NOAC을 처방받은 심방세동 환자에서의 약물순응도는 와파린을 처방받은 심방세동 환자에서의 약물순응도와 차이가 있을 수 있다.

2013-2015년에 거쳐 국내에 도입된 NOAC으로 인해 항응고제 사용이 2008년 35%에서 2015년 51%까지 증가 추세이나, 여전히 국내에서는 뇌경색 고위험군 환자의 절반 정도만이 항응고제 복용을 통해 예방 치료를 하고 있는 실정이다(Lee et al., 2018). 따라서 국내에서 NOAC 처방이 활성화되기 시작한 2013년을 기점으로 심방세동 환자에서 와파린, NOAC 각각의 약물순응도에 따른 뇌졸중 사망 연관성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

또한 이 연구를 진행하는 동안 국내 심방세동을 동반한 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 고용량 스타틴 치료가 예후를 개선할 수 있다는 연구 결과가 나온 바 있다(Choi et al., 2019). 이 같은 연구를 바탕으로 심방세동 환자에서 항응고제 외 스타틴 등 다른 약물의 처방 및 약물순응도에 따른 사망률에 대한 연구도 이루어질 수 있을 것이다.

VI. 결론

국내 뇌졸중 사망률이 점차 감소하는 추세를 보이고 있으나 뇌졸중은 여전히 우리나라 5대 사망원인 중 하나로 그 예방 및 관리는 매우 중요하다. 다양한 연구를 통해 심방세동이 뇌졸중의 주요 원인 중 하나임이 밝혀지면서, 과거 많은 사람들에게 가슴 두근거림, 호흡곤란 등으로 생활에 불편함을 주는 현상으로 치부되곤 했던 심방세동은 질환 그 자체의 치료는 물론 뇌졸중 예방을 위해 조기 진단 및 치료 관리의 중요성이 커지고 있다.

심방세동은 노화 현성과 밀접한 관련이 있어 연령이 높아질수록 발생빈도 증가하기 때문에 특히 세계에서 가장 빠른 속도로 초고령화 사회를 향해 가고 있는 우리나라의 경우 심방세동으로 인한 뇌졸중 사망을 줄이기 위한 예방 및 관리가 필요한 시점이다.

이 연구는 국민건강보험공단 검진코호트 데이터를 이용하여 심방세동을 진단 받은 환자에서 항응고제 약물순응도 실태와 그에 따른 사망률의 연관성을 파악하여 국내 심방세동 환자의 효율적인 뇌졸중 예방을 위한 근거자료를 마련하고자 진행되었다.

심방세동을 진단받은 환자에서 약물순응도가 낮을수록 전체 사망률이 높았으며, 첫 진단부터 사망까지의 기간은 약물순응도 나쁨군의 환자들이 가장 짧았고, 매우양호군에서 가장 길었다. 생존율 또한 약물순응도 매우양호군, 양호군에서 지속적으로 가장 높았다.

전체 사망률에서 약물순응도 나쁨 환자군과 보통 환자군은 매우양호군에 비해 사망위험도가 각각 1.39배, 1.6배 높았다. 남성보다는 여성에서 전체 사망위험도가 낮았고, 연령이 높아질수록 전체 사망 위험도가 증가했다. 특히, 전체 사망에서 80세 이상 환자군의 사망위험도는 60세 미만 환자군에 비해 17.3배

높았다.

심방세동을 진단받은 환자 중 사고로 인해 사망한 경우는 복약순응도와 사망률 사이에 연관관계가 없었으나, 질병으로 인한 사망한 경우에는 약물순응도와 사망률 사이에 통계적으로 유의한 연관성이 관찰 되었다. 질병으로 인한 사망 중 뇌졸중 사망을 뇌경색, 뇌출혈로 나누어 분석했을 때 뇌경색 사망에서 약물순응도가 낮을수록 사망위험도가 증가하는 결과를 보였는데, 약물순응도 나뉘는군의 사망위험도는 약물순응도 매우양호군에 비해 통계적으로 유의하게 1.93배 높았다. 뇌경색을 포함한 순환기 질환 사망에서 약물순응도와 사망률의 관련성을 분석했을 때도 동일하게 항응고제 약물순응도와 해당 질환으로 인한 사망률에 유의한 상관관계를 확인할 수 있었다.

심방세동이 뇌졸중의 주요 원인임이 많은 연구를 통해서 입증되었음에도 불구하고 심방세동과 뇌졸중과의 직접 연관성을 체감하지 못하는 환자들은 항응고제 복용 및 관리를 소홀히 하기 쉽다. 항응고제는 심방세동의 ‘치료’를 위해 복용하는 것이 아니라 뇌졸중의 ‘예방’을 위해 복용하는 것이기 때문이다. 그러나 이 연구를 통해 확인된 바와 같이 심방세동 환자에서 항응고제 약물순응도는 뇌졸중으로 인한 사망률과 유의한 상관관계를 가지므로, 뇌졸중 예방을 위해 항응고제 약물순응도를 높일 수 있도록 뇌졸중 발생의 주요 원인으로서의 심방세동에 대한 교육을 강화하는 동시에 체계적인 복약지도 프로그램의 마련이 필요하다.

특히, 이 연구에서 항응고제로 주로 처방된 와파린과 같이 식이조절 등 환자 스스로의 관리를 보다 많이 요하는 약물의 처방에 있어서는 환자의 약물순응도를 높이기 위한 원격 건강관리프로그램 개발 및 관련 정책이 필요할 것이며, 또한 초고령화 시대를 대비하여 고령 인구의 약물순응도 관리를 위한 체계적이고 지속 가능한 지역 단위의 보건정책도 고민되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 김동민. 새로운 항응고제의 임상적 적용: 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중의 예방을 위한 새로운 항응고제의 사용을 중심으로. 대한내과학회지 2014;87(1):26-33.
- 김은정. 심방세동 환자의 항응고제 복용이행 관련요인. 부산대학교 교육대학원 석사학위논문, 2017.
- 김영훈. 심방세동의 약물 치료와 침습적 치료. Korean Circulation J 2003;33(7):553-558.
- 김형섭. 심방세동과 심부전. 대한내과학회지 2014;86(5):570-572.
- 정보영. 심방세동의 기전. 대한내과학회지 2011;81(4):417-422.
- 정보영. 심방세동 치료 가이드라인. J Korean Med Assoc 2019;62(5):265-274.
- 온영근. 심방세동 환자에서의 항응고제 치료. The Official Journal of Korean Heart Rhythm Society 2014;15(4):21-26.
- 차명진. 심방세동의 최신 지견. Int J Arrhythm 2017; 18(3): 137-142.
- Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. Circulation 2001;103:769-777.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines(8th Edition). Chest 2008;133:160s-198s.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an

update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-1413.

Choi EJ, Lee IH, Je NK. Inadequate stroke prevention in Korean atrial fibrillation patients in the post-warfarin era. *Int J Cardiol* 2016;220:647-52.

Choi KH, Seo WK, Park MS, Kim JT, Jung JW, Bang OY, et al. Effect of statin therapy on outcomes of patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e013941.

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *The Journal of the American Medical Association* 2001;285:2370-2375.

January CT, Wann LS, Alpert, JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1-76

Joung B, Lee JM, Lee KH, Kim TH, Choi TH, Lim WH, et al. 2018 Korean guideline of atrial fibrillation management. *Korean Cir J* 2018;48:1033-1080.

Jeong JH. Prevalence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Korean Adults Older than 40 Years. *J Korean Med Sci* 2005;20:26-30.

- Kim D, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Increasing trends in hospital care burden of atrial fibrillation in Korea, 2006 through 2015. *Heart* 2018;104:2010-2017.
- 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. *American Heart Journal* 2018;202:20-26.
- Kim JY, Kang K, Kang J, Koo J, Kim DH, Kin 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(1):42-59.
- Kim TH, Yang PS, Kim D, Yu HT, Uhm HS, Kim JY, et al. CHA₂DS₂-VASc score for identifying truly low-risk atrial fibrillation for stroke: a Korean nationwide cohort study. *Stroke* 2017;48:2984-2990.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746-51.
- Lee E, Choi E-K, Han K-D, Lee H, Choe WS, Lee S-R, et al. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *PLoS ONE* 13(12) 2018: e0209687.
- Lee JM, Joung B, Cha MJ, Lee JH, Lim WH, Kim TH, et al. 2018 KHRS Guidelines for stroke prevention therapy in Korean patients

- with nonvalvular atrial fibrillation. Korean J Med 2018;93(2):87-109.
- Lee SR, Choi EK, Han KD, Cha MJ, Oh S. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation and estimated thromboembolic risk using the CHA2 DS2-VASc score in the entire Korean population. Int J Cardiol 2017;236:226-231.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263-272.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in olmsted county, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006;114:119-25.
- Page RL. Newly diagnosed atrial fibrillation. The New England Journal of Medicine 2004;351:2408-2416.
- Park JB, Joung BY, Kim J, Kim JB, Park HW, Park YM, et al. The 2018 Korean Heart Rhythm Society Guidelines for Integrated Management of Korean patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Korean J Med 2018;93:336-343.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997;96:2455-61.
- Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Eur J

Cardiovasc Nurs 2003 Dec;2(4):323.

- Son MK, Lim NK, Park HY. Trend of prevalence of atrial fibrillation and use of oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation in South Korea (2002-2013). *J Epidemiol* 2018;28(2):81-87.
- Son MK, Lim NK, Kim HW, Park HY. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort. *PLoS One* 2017;12(6):e0179687.
- Son MK, Lim NK, Cho MC, Park HY. Incidence and risk factors for atrial fibrillation in Korea: the national health insurance service database (2002-2010). *Korean Cric J* 2016;Jul;46(4): 515-21.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-1393.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119: 448.e1-19.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- Xian Y, O'Brien EC, Liang L, et al. Association of preceding antithrombotic treatment with acute ischemic stroke severity

and in-hospital outcomes among patients with atrial fibrillation.
JAMA 2017;317(10):1057-1067.

Zhirov IV, Romanova NV, Tereshchenko SN, Osmolovskaya YF.
Epidemiology and management of heart failure patients with
atrial fibrillation. Kardiologiia 2015;55(3):91-96.

ABSTRACT

Effect of anticoagulant medication adherence on mortality in patients with atrial fibrillation

Miri Kim

Dept. of Health Policy Management

Graduate School of Public Health

Yonsei University

(Directed by Professor Eun-Cheol Park, M.D., Ph.D.)

Background: Atrial fibrillation is one of aging diseases requires medical treatment that the prevalence rate has been rapidly increasing. It also can be a major risk factor of ischemic stroke so that the prevention management to avoid risk from ischemic stroke in atrial fibrillation patient is important as well. Thus, this study aims to analyse the effect of anticoagulant medication adherence on mortality in patient with atrial fibrillation.

Methods: We used data from the National Health Insurance Service (NHIS) National Health Screening Cohort 2002-2013, which included medical claims filed for the 4,936 patients newly diagnosed with atrial

fibrillation. We performed time-dependent survival analysis using a Cox proportional hazards model to examine the relationship between anticoagulant medication adherence per PDC(proportional day covered) and mortality.

Result: There were 11.16% patients who died during the study period. The mid-low PDC patients(50~80%) and the low PDC patients(<50%) show 1.39-fold(CI: 1.11-1.74, P=0.0038) and 1.6-fold(CI: 1.27-2.01, P<.0001) higher risk of mortality separately comparing to the high PDC patients(\geq 90%). The low PDC patients were more positively associated with the risk of mortality. Patients with disease-related death shows statistically significant correlation between anticoagulant medication adherence and mortality. In patients with ischemic stroke-related death, the low PDC patients has 1.93-fold(CI: 1.07-3.48, P=0.0300) higher risk of mortality than the high PDC patients. Same trend was observed when we analysed the correlation between anticoagulant medication adherence and mortality in patients died with circulatory disease including stroke.

Conclusions: There was a correlation with anticoagulant medication adherence and mortality in patients with atrial fibrillation. Although it was proved that atrial fibrillation is major risk factor of stroke in many studies, patients is prone to disregard anticoagulant medication and management because they don't recognize the relation between atrial fibrillation and stroke directly. Healthcare professionals should establish systemic program to enhance medication adherence to

maintain high anticoagulant medication adherence to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. More organized and sustainable healthcare program per residence unit especially in aging population to manage medication adherence is also strongly required in preparation for the upcoming super-aging society.