



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](#)

당뇨병 환자에서 저용량 아스피린
사용에 따른
허혈성 뇌졸중 발생위험

- 국민건강보험공단 표본코호트자료를 이용하여 -



연세대학교 보건대학원
보건통계학과 보건통계전공
장 보 원

당뇨병 환자에서 저용량 아스피린
사용에 따른

허혈성 뇌졸중 발생위험

- 국민건강보험공단 표본코호트자료를 이용하여 -

지도 박 소 희 교수




이 논문을 보건학 석사 학위 논문으로 제출함


2016년 2월 일

연세대학교 보건대학원
보건통계학과 보건통계전공

장 보 원

장보원의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 박 소희 

심사위원 남 정 모 

심사위원 김 현 창 



연세대학교 보건대학원

2016년 2월 일

감사의 글

잘 해낼 수 있을까 하는 생각과 새로운 배움에 대한 설렘과 기대로 시작한 대학원 석사과정은 엇그제 같은데 벌써 2년 6개월이라는 시간이 지나 논문이라는 결실을 맺게 되었습니다. 대학원 생활동안 많은 도움을 주신 훌륭한 교수님들, 통계연구실 선생님들, 동기들 덕분에 학위논문을 완성 할 수 있었습니다. 그동안 도움을 주신 분들께 이 자리를 빌려 감사의 말씀을 전합니다.

먼저 대학원 입학과 동시에 무한한 애정으로 배려해 주시고 이 논문이 완성될 수 있도록 지도하여 주시고 석사과정 동안 보건통계에 대한 많은 가르침을 주신 박소희 교수님, 남정모 교수님께 진심으로 감사드립니다. 그리고 바쁘신 가운데에도 저의 논문 심사를 맡아주시고 부족한 부분에 대한 아낌없는 조언을 해주신 김현창 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

2년 6개월 전 대학원 시작을 함께하고 부족한 통계지식을 나눠준 정수연 선생님과 김주희 선생님 그리고 밤 새 프로젝트를 함께 한 심성근 선생님, 이지연 선생님께 감사하고 대학원 생활동안 많은 힘이 되었습니다. 그리고 함께 한 시간은 짧지만 부족한 지식을 친절하게 알려주신 선지유 선생님과 한민경 선생님께 감사의 마음을 전합니다. 필요한 자료가 있을 때 마다 친절히 도움을 주신 정선호 선생님과 임상부분에 많은 도움을 주신 장석용 선생님께 감사드립니다.

그리고 저 혼자 학생이라는 이유로 물심양면으로 챙겨주신 대학원 동기 이정아 선생님, 정유미 선생님, 박은경 선생님, 소인자 선생님, 서범준 선생님께

감사합니다.

언제나 저를 응원해주는 가족들 아버지, 어머니 그리고 동생에게 감사드리고 항상 조언을 아끼지 않고 도움을 준 사촌누나와 사촌형, 아들처럼 응원해주신 이모부와 이모께 감사합니다.

2015년 12월



차 례

국문요약	viii
I. 서론	1
1. 연구배경 및 필요성	1
2. 연구 목적	6
II. 연구방법	7
1. 연구자료 구축방안	7
2. 연구 대상	9
2.1. 연구 대상 선정기준 및 제외기준	10
2.1.1. 선정기준: 당뇨병 진단명 및 당뇨 치료약제 사용	10
2.1.2. 제외기준 1	10
2.1.3. 제외기준 2	10
2.1.4. 제외기준 3	11
2.1.5. 제외기준 4	11
2.1.6. 검진자료가 있는 대상 선정	11
3. 연구자료	14
3.1. 국민건강보험공단 표본코호트	14
3.2. 표본코호트 자료의 구성	14

4. 변수의 선정 및 정의	16
4.1. 독립변수	18
4.1.1. 사회경제적 요인	18
4.1.2. 동반질환 요인	18
4.1.3. 건강행태 요인 및 검진자료	19
4.1.4. 저용량 아스피린 복용여부	20
4.2. 종속변수	22
5. 분석방법	22
5.1. 코호트 내 환자-대조군 연구(Nested case-control)	22
5.2. 연구대상자 기초 분석	23
5.3. 조건부 로지스틱 회귀분석(Conditional Logistic Regression)	23
III. 연구결과	25
1. 연구대상자의 일반적 특성	25
2. 환자-대조군에 따른 특성	28
3. 저용량 아스피린 사용 여부에 따른 특성	32
4. 연구대상자의 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	35
4.1. 연구대상자에서 아스피린 사용에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	35
4.2. 검진자료가 있는 연구대상자에서 아스피린 사용에 따른 조건부 로지 스틱 회귀분석 결과	37
IV. 고찰	40

1. 연구자료 및 방법에 대한 고찰	40
2. 연구결과에 대한 고찰	41
3. 연구의 함의	43
4. 연구의 제한점	43
V. 결 론	45
참고문헌	46
부 표	51
Abstract	83



표 차례

표 1. 표본코호트DB의 구성	15
표 2. 연구변수	17
표 3. 연구대상자의 일반적 특성	26
표 4. 환자-대조군에 따른 일반적 특성	30
표 5. 저용량 아스피린 사용여부에 따른 일반적 특성	33
표 6. 연구대상자의 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	36
표 7. 검진자료가 있는 연구대상자의 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	38



그림 차례

그림 1. OECD 국가간 당뇨병 사망률	2
그림 2. 우리나라 연도별 당뇨병 유병률	2
그림 3. OECD 국가간 뇌혈관 질환 사망률	3
그림 4. 연구 자료구축 방안	7
그림 5. 연구대상자 자료구축 기준	8
그림 6. 연구 대상자 선정	12
그림 7. 검진자료가 있는 연구 대상자 선정	13
그림 8. 저용량 아스피린 사용의 정의	21



부 표 차 례

부표 1. 검진자료가 있는 연구대상자의 일반적 특성	51
부표 2. 검진자료가 있는 연구대상자의 건강행태 특성	53
부표 3. 검진자료가 있는 연구대상자의 환자-대조군에 따른 일반적 특성 ...	54
부표 4. 검진자료가 있는 연구대상자의 환자-대조군에 따른 건강행태 특성	56
부표 5. “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 일반적 특성	57
부표 6. 검진자료가 있는 연구대상자의 저용량 아스피린 사용에 따른 일반적 특성	59
부표 7. 검진자료가 있는 연구대상자의 저용량 아스피린 사용에 따른 건강행 태 특성	61
부표 8. 검진자료가 있는 연구대상자의 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사 용여부에 따른 일반적 특성	63
부표 9. 검진자료가 있는 연구대상자의 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사 용여부에 따른 건강행태 특성	65
부표 10. 당뇨시작일~“Index date” 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지 스틱 회귀분석 결과	67
부표 11. “Index date” 에서 1년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로 지스틱 회귀분석 결과	68
부표 12. “Index date” 에서 1~2년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	69
부표 13. “Index date” 에서 2~3년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부	

로지스틱 회귀분석 결과	70
부표 14. “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	71
부표 15. 검진자료가 있는 연구대상자에서 당뇨시작일~“Index date” 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	72
부표 16. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 에서 1년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	74
부표 17. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 에서 1~2년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	76
부표 18. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 에서 2~3년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	78
부표 19. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	80

국 문 요 약

당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용에 따른 허혈성 뇌졸중 발생위험

- 국민건강보험공단 표본코호트자료를 이용하여 -

연구배경

당뇨병은 심뇌혈관 질환 등의 합병증의 원인이 되고 의료비 등 질병부담이 큰 비전염성 만성질환으로 전 세계적으로 유병률 및 사망률이 증가하는 질병이다. 현재 당뇨병 환자에서 심혈관 질환 예방 목적의 아스피린 복용을 권고하고 있으나 예방효과부분에서는 의견이 분분한 상태이다. 그리고, 대부분의 연구결과가 백인을 대상으로 한 결과로 우리나라 인구에서의 예방효과에 대한 부분에서는 제한점이 존재한다. 최근 건강보험심사평가원의 청구자료를 이용한 연구에서 저용량 아스피린 사용이 뇌졸중 위험을 높인다는 결과가 발표되었으나 심혈관질환의 주요 위험인자로 알려진 흡연, 음주, 신체활동 등 생활습관에 대한부분이 고려되지 않아 결과 해석에는 주의가 필요하다.

본 연구를 통해 생활습관에 대한 부분을 고려한 코호트 내 환자-대조군 연구를 통해 우리나라에 맞는 아스피린 사용기준의 근거를 제시할 수 있을 것이다.

대상 및 방법

본 연구는 코호트 내 환자 대조군 연구로 2002년 1월 1일~2013년 12월 31일 까지 추적된 국민건강보험공단 표본코호트 자료에서 2004년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 9년 동안 2002년, 2003년 당뇨 발생이 없는 순수 당뇨 환자에서 당뇨 발생 이전 연도 동안 암 및 심뇌혈관 질환 진단을 받지 않고 아스피린을 30일 이상 복용하지 않은 만 40세 이상의 8,883명을 대상으로 2013년 12월 31일까지 추적 관찰한 8,883명에서 코호트내 환자와 대조군을 선정하였다. 허혈성 뇌졸중이 발생한 298명을 환자군으로 하고 성별, 연령, 당뇨 진단 시점을 고려하여 1:5 짝지은 1,490명을 대조군으로 선정하여 총 1,788명을 대상으로 하였으며, 환자군에서 허혈성 뇌졸중이 발생한 시점으로부터 이전 1년, 1~2년 전, 2~3년전까지 구간별 저용량 아스피린(75~162mg/day) 처방일이 60%이상인 그룹을 저용량 아스피린 사용군으로 하고 그 외 경우 비사용군으로 구분하여 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

연구결과

당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용이 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향을 고혈압, 이상지질혈증 및 질환의 중증도를 보정한 분석 결과 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린을 사용하지 않은 군에 비해 직전 1년 동안 사용한 군에서 뇌졸중 발생 위험이 0.46배(95% CI 0.24-0.89), 직전 2년 동안 사용한 군에서 0.53배(95% CI 0.24-1.16), 직전 3년 동안 사용한 군에서 1.74배(95% CI 0.96-3.16), 그 외 사용군에서 1.35배(95% CI 0.64-2.85)였다.

결 론

당뇨병 환자에서 예방적 저용량 아스피린 사용여부에 따른 뇌졸중 발생 위험은 분석 시 저용량 아스피린 사용 기간을 어떻게 정의 하는가에 따라 발생 위험도의 방향성이 반대의 결과로 나타났으며, 이는 중증도를 일부 보정했을 때에도 같은 경향을 보였다. 당초 예방적 아스피린을 처방 받아 오랜 기간 복용한 당뇨병 환자는 아스피린 처방을 받지 않은 환자에 비해 심혈관질환의 위험도가 높았을 것으로 예상되며, 아스피린 사용여부를 기간별로 나누어 분석한 결과에서 3년간 지속적으로 복용한 환자의 뇌졸중 발생 위험이 높았으나 최근 1년간 복용한 환자에서는 위험이 낮은 것으로 나타난 것은 이러한 통계 분석 시 예방적 아스피린 사용 기간에 따른 해석 상 유의성을 요하는 것을 보인다.

이에 본 연구 결과는 당뇨병 환자에서 심혈관 질환 저위험군과 고위험군에 따라 아스피린의 뇌졸중 예방효과에 차이가 있을 수 있음을 시사한다.

핵심어 : 당뇨병, 허혈성 뇌졸중, 저용량 아스피린

I. 서론

1. 연구배경 및 필요성

당뇨병은 인슐린의 생산량이 부족하거나 정상적 기능이 이루어지지 않았을 때 혈당이 정상보다 높아지는 질병으로 대사질환의 일종으로 관리를 하지 않을 경우 심뇌혈관 질환 등의 합병증의 원인이 되고 의료비 등 질병부담이 큰 비전염성 만성질환으로 전 세계적으로 유병률이 증가하는 질병으로 특히 아시아에서 급속도로 증가하고 있다(Chan JC et al, 2009; IDF, 2013; OECD 대한민국 정책센터, 2013). 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 당뇨병을 여러 만성질환 중 전 세계적으로 질병 부담이 높은 4개 질환 중 하나로 지정했다(WHO, 2014).

WHO에 따르면 2014년 전 세계 당뇨병 유병률은 18세 이상 성인의 9%로 추정하고 있으며, 2012년 약 150만 명이 당뇨가 주요 원인으로 사망하였다(WHO, 2014). 우리나라의 당뇨병에 의한 연령표준화사망률은 2012년 10만 명당 32.3명으로 2002년 48.6명보다 낮아졌지만 OECD국가 평균 22.8명에 비해 높은 편이다(그림1)(한국보건사회연구원, 2014; 질병관리본부, 2015). 2011년 30세 이상 성인의 당뇨병 유병률은 12.4%로 약 400만 명으로 추산하고 있으며 2050년도 당뇨병 환자 수는 약 600만 명으로 2010년 대비 190% 증가할 것으로 예측된다(그림 2)(대한당뇨병학회, 2007; 국민건강보험 일산병원, 2014). 2013년 통계청의 사망원인 통계를 살펴보면 당뇨병의 사망순위는 5위로 연간 1만 명이 사망하였고 사망률은 10만 명당 21.5명이었다(통계청, 2013; 질병관리본부, 2015).

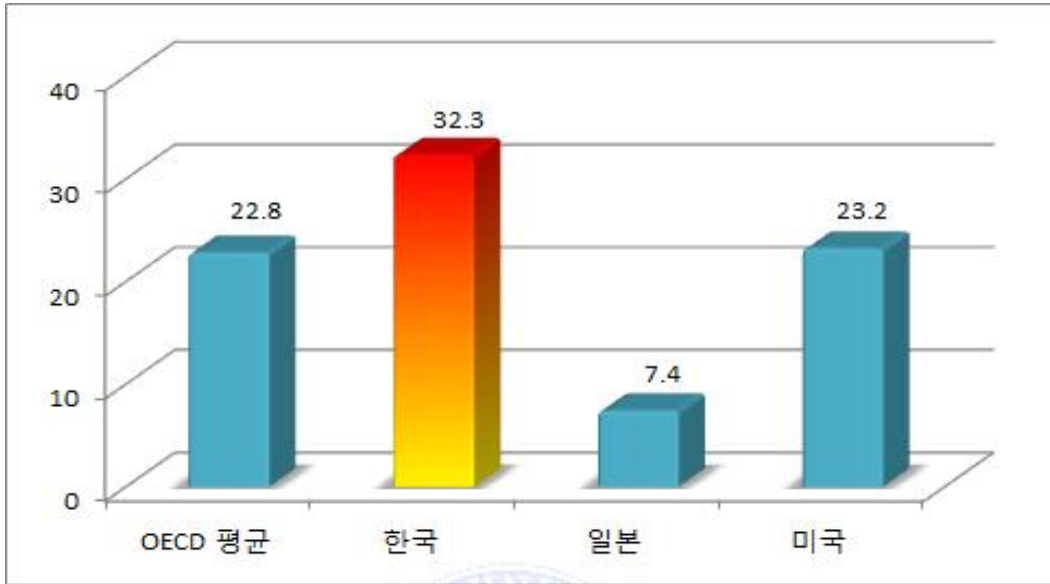


그림 1. OECD 국가간 당뇨병 사망률
 <출처: 2015 만성질환 현황과 이슈, 질병관리본부>

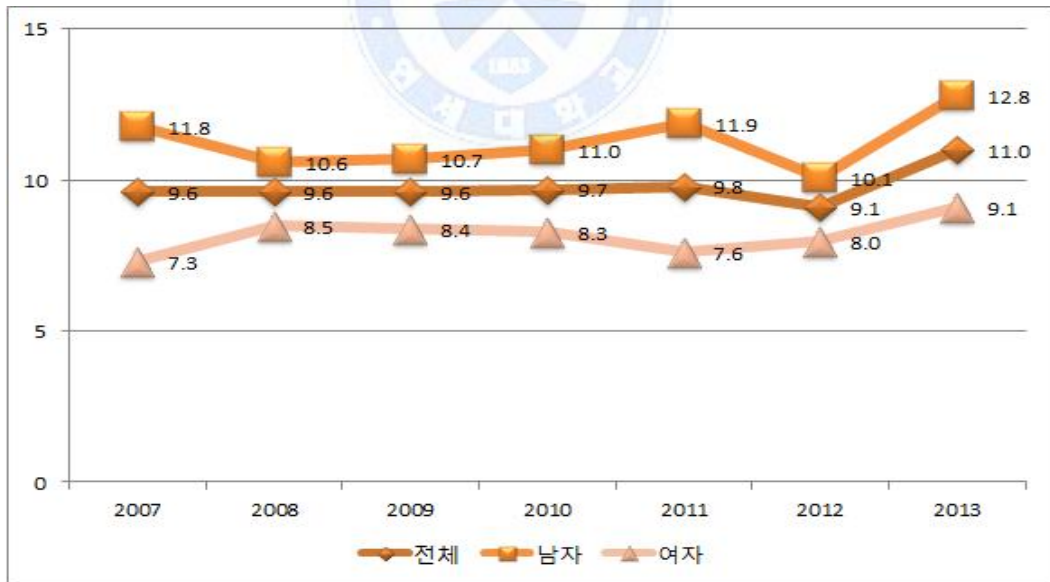


그림 2. 우리나라 연도별 당뇨병 유병률
 <출처: 2013 국민건강통계, 질병관리본부>

당뇨병으로 사망하지 않는다 하더라도 혈당관리가 제대로 되지 않으면 심뇌혈관 질환 같은 합병증의 발생이 증가하는 것은 이미 여러 연구를 통해 밝혀져 있다(Kannel WB, 1979; 박용수, 2005; 문은준, 2008). 특히 당뇨병 환자에서의 뇌졸중 발병률은 일반인에 비해 약 5.2배가 높은 것으로 알려져 있다(2형 당뇨병 임상연구센터, 2007; 김신곤, 2008; 김신곤, 2009; 질병관리본부, 2014; 2형 당뇨병 임상연구센터, 2014).

뇌졸중(Stroke)은 뇌혈관의 폐쇄, 경색, 출혈로 인하여 발생하며, 심각한 경우 갑작스러운 사망에 이를 수 있는 질환으로 2011년 OECD국가에서 사망원인중 약 8%가 뇌혈관 질환이었으며, WHO에 따르면 2012년 670만 명이 뇌졸중으로 인해 사망하였다(OECD, 2014; WHO, 2015).

우리나라의 뇌혈관 질환에 의한 연령표준화사망률은 2002년 10만 명당 168.5명에서 2012년 76.5명으로 낮아졌지만 OECD 국가(10만 명당 68.1명)들과 비교하였을 때 아직 높은 수준이다(그림 3)(OECD, 2012; 질병관리본부, 2015)).

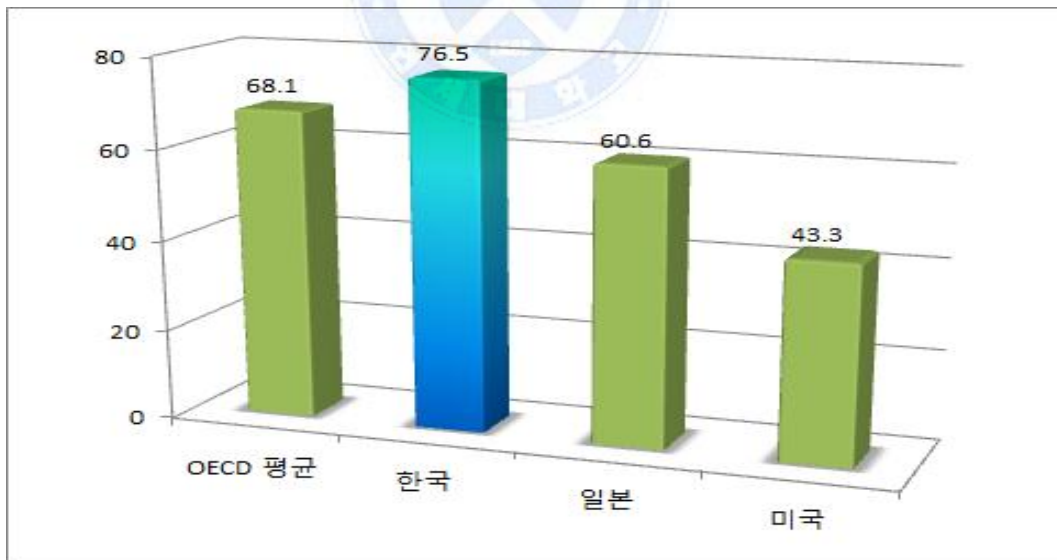


그림 3. OECD 국가간 뇌혈관 질환 사망률
 <출처: 2015 만성질환 현황과 이슈, 질병관리본부>

아스피린은 버드나무 껍질에서 추출한 살리실산을 아세틸화 하여 아세틸살리실산으로 1897년 펠릭스 호프만에 의해 개발된 해열, 진통제이다. 1980년대에 들어서 아스피린의 아세틸살리실산 성분이 혈소판의 응집을 차단한다는 연구결과가 발표되면서 심혈관 질환 예방 목적으로 사용되기 시작하였다. 미국 당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)와 미국심장학회(American Heart Association, AHA)에서도 심혈관 질환 위험요인이 있는 당뇨병자에게 아스피린 복용을 권장하고 있으며(Michael Pignone et al, 2010), 우리나라에서도 당뇨병 진료지침으로 심혈관계 질환 일차 및 이차 예방을 위해 아스피린 사용을 권고하였다(백유진, 2014). 하지만 심혈관 질환 예방 목적의 아스피린 복용에 대해서는 의견이 분분한 상태이며, 최근 연구결과 예방적 차원의 아스피린 복용이 심혈관 질환 예방효과가 없으며, 오히려 심혈관질환의 발생을 증가한다는 연구결과가 발표되었고, 위험요인이 작은 건강한 사람에서의 예방효과부분에서는 논란의 여지가 있다(Calvin AD, 2009; Leung WY, 2009; Ong G, 2010; 뇌졸중임상연구센터, 2013). 미국질병예방특별위원회(U.S Preventive Services Task Force, USPSTF)에서는 특정 집단에서의 아스피린 사용을 권장하고 남성 45세, 여성 55세 및 80세 이상의 고 연령인 경우 예방을 위한 아스피린사용을 권장하지 않는 것으로 발표 하였고, 아스피린에 대한 확고한 권고안이 없는 상태이다(USPSTF, 2009; Wolff T et al, 2009).

현재 당뇨병자에서 아스피린 사용이 심혈관 질환 예방에 대한 연구결과가 부족한 실정이고 대부분의 연구가 백인을 상대로 한 결과로 우리나라 인구에서의 아스피린 사용이 심혈관 질환 예방효과에 대한 부분에서는 제한점이 존재한다(김영상, 2009).

최근 건강보험심사평가원의 청구 자료를 이용한 연구에서 저용량 아스피린 사용이 뇌졸중 위험을 높인다는 결과가 발표 되었는데(한국보건의료연구원, 2012; Kim et al, 2015) 이 연구결과에서는 심혈관 질환의 주요 위험인자로 알

려진 흡연, 음주, 신체활동 등 생활습관에 대한부분이 고려되지 않아 결과 해석이 제한적이다. 이러한 예방적 아스피린의 효과를 평가하는데에는 누적 복용기간에 대한 고려가 면밀히 되어야 한다.

따라서 본 연구에서는 당뇨병 환자에서 예방적 아스피린 사용에 따른 허혈성 뇌졸중 발생을 평가하는데 있어 생활습관과 누적 복용기간을 기간별로 나누는 분석을 통해 아스피린의 예방효과를 알아보고자 하였다.



2. 연구 목적

본 연구는 국민건강보험공단 표본코호트 자료(2002년-2013년)를 이용하여 2004-2012년 당뇨병 발생환자에서 최소 2년에서 최대 10년까지 후향적으로 추적 관찰하여 저용량 아스피린(75-162mg/day) 복용이 뇌졸중 발생에 미치는 영향을 파악하고자 한다.

신규 당뇨병 발생 환자에서 성별, 연령 및 당뇨 진단 시기를 고려하여 코호트 내 환자-대조군 연구설계(Nested case-control study)를 적용 1:5 짝지은 환자-대조군 자료를 이용하여 저용량 아스피린 사용에 따라 뇌졸중 발생에 미치는 영향에 대해 분석하였다.

구체적인 연구목적은 다음과 같다.

첫째, 당뇨병 환자에서의 인구사회학적 특성을 파악한다.

둘째, 당뇨병 환자에서 환자-대조군에 따른 연구대상자의 동반질환의 특성을 파악한다.

셋째, 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용여부에 따른 연구대상자의 동반질환의 특성을 파악한다.

넷째, 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용에 따른 뇌졸중 발병에 미치는 영향을 파악한다.

II. 연구방법

1. 연구자료 구축 방안

당뇨병 환자를 확인하기 위해 2004년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 당뇨병 진단명을 가지고, 당뇨병 약제를 처방받은 최초 내원일을 확인하였고, 2002년 1월 1일부터 2003년 12월 31일까지 기준시점 이전 당뇨진단을 받고 당뇨약제를 처방받은 환자를 제외하고 자료를 구축하였다. 본 연구의 자료구축 방안과 기준은 다음과 같다(그림 4, 그림 5).



그림 4. 연구 자료구축 방안

2002년 1월 1일 ~ 2013년 12월 31일 국민건강보험공단 표본 코호트 자료 대상

↓

연구대상자: 당뇨병 환자	2004년 1월 1일~2012년 12월 31일까지 당뇨병(주상병+부상병)으로 진단받은 명세서에서 당뇨 약제를 처방 받은 만 40세 이상의 환자
------------------	---

↓

제외기준 1	2004년 1월 1일~2012년 12월 31일 내원이전 2002년~2003년 시점에 당뇨병 진단을 받고 당뇨 약제를 처방받은 환자 제외
제외기준 2	기준시점 이전 심뇌혈관 질환 또는 암으로 입원한 이력이 있는 환자 제외
제외기준 3	당뇨발생 이전 시점에서 아스피린을 30일 이상 복용한 이력이 있는 환자 제외
제외기준 4	추적기간이 1년 이내이거나 추적기간 동안 출혈성 뇌졸중(뇌출혈)이 발생한 환자 제외

↓

최종 대상자에 대 하여 자료 분석	추적기간 동안 허혈성 뇌졸중(뇌경색)으로 입원한 이력이 있는 환자를 환자군으로 하고 성별, 연령군, 당뇨진단 시점을 고려하여 1:5 짝지은 대조군을 선정
-----------------------	---

그림 5. 연구대상자 자료구축 기준

2. 연구 대상

본 연구는 2002년 1월 1일~2013년 12월 31일 까지 추적된 국민건강보험공단 표본코호트 자료에서 2004년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 9년 동안 당뇨병이 발병한 만 40세 이상의 41,041명을 중 당뇨병 발생 이전 심뇌혈관 질환, 암이 발생한 대상 및 아스피린은 30일 이상 복용한 적이 있는 대상을 제외한 8,883명을 대상으로 2013년 12월 31일까지 추적 관찰하였다.

이중 추적기간동안 출혈성 뇌졸중(뇌출혈, ICD10, I61)이 발생한 45명을 제외한 허혈성 뇌졸중(뇌경색)이 발생한 298명을 환자군으로하고 성별, 연령군, 첫 당뇨 진단시점(± 180 일)을 고려해 1:5 짝지은 대조군 1,490명을 분석대상자로 선정하였고 환자군 중 추적기간이 1년 미만(365일)인 대상 21명과 대조군과 짝지어지지 않거나 5개 미만으로 짝지어진 환자군 3명이 제외 되었다(그림 6).

흡연, 음주, 신체활동에 대한 보정을 위하여 같은 기간 동안 동일한 대상자에서 검진자료가 있는 환자 6,079명 중 뇌졸중이 발생한 139명을 환자군으로 695명을 대조군으로 선정하였고 대조군과 짝지어지지 않거나 5명 미만으로 짝지어진 환자군 19명이 제외 되었다(그림 7).

연구대상을 선정하기 위해 고려한 사항은 다음과 같다.

2.1. 연구 대상 선정기준 및 제외기준

2.1.1. 선정기준: 당뇨병 진단명 및 당뇨 치료약제 사용

2004년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 9년 동안 주상병 또는 부상병으로 당뇨병(ICD-10, E10-E14)으로 진단받고 인슐린 및 경구용 혈당강하제를 처방받은 만 40세 이상 환자를 대상으로 하였다.

경구용 혈당강하제와 인슐린은 식품의약품안전청 의약품등 분류번호에 관한 규정의 의약품분류 396 당뇨병용제에 속하는 약제의 주성분코드를 이용하였다.

2.1.2. 제외기준 1

당뇨병 자체가 허혈성 뇌졸중의 위험요인으로 알려져 있으므로 신규 당뇨병 발생을 확인하기 위해 2004년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 당뇨병으로 최초 내원한 환자들 가운데 과거 당뇨병 이력이 1~2년까지 없는 환자를 제외하기 위해 기준시점 이전인 2002년~2003년 시점에 당뇨병으로 진단받고 당뇨 약제를 처방받은 이력이 있는 환자는 제외하였다.

2.1.3. 제외기준 2

최초 당뇨 발생 내원일 이전 질병의 심뇌혈관 질환(ICD-10, I20-I25(허혈성 심장질환), I60-I69(뇌혈관 질환)) 및 암(ICD-10, C00-C97) 진단코드로 입원한 경험이 있는 환자의 경우 제외하였다.

2.1.4. 제외기준 3

최초 당뇨 발생 내원일 이전 시점에서 연구의 관심변수인 아스피린을 30일 이상 복용한 이력이 있는 경우 대상에서 제외하였다.

2.1.5. 제외기준 4

최종 추적기간이 1년 이내이거나 연구종료일인 2013년 12월 31일 까지 추적기간동안 출혈성 뇌졸중(뇌출혈)이 발생한 환자의 경우 대상에서 제외하였다.

2.1.6. 검진자료가 있는 대상 선정

연구대상자 선정된 당뇨 환자 중 허혈성 뇌졸중이 온 환자군의 “Index date” 시점 이전 검진자료가 확인되는 환자를 대상으로 하였다.

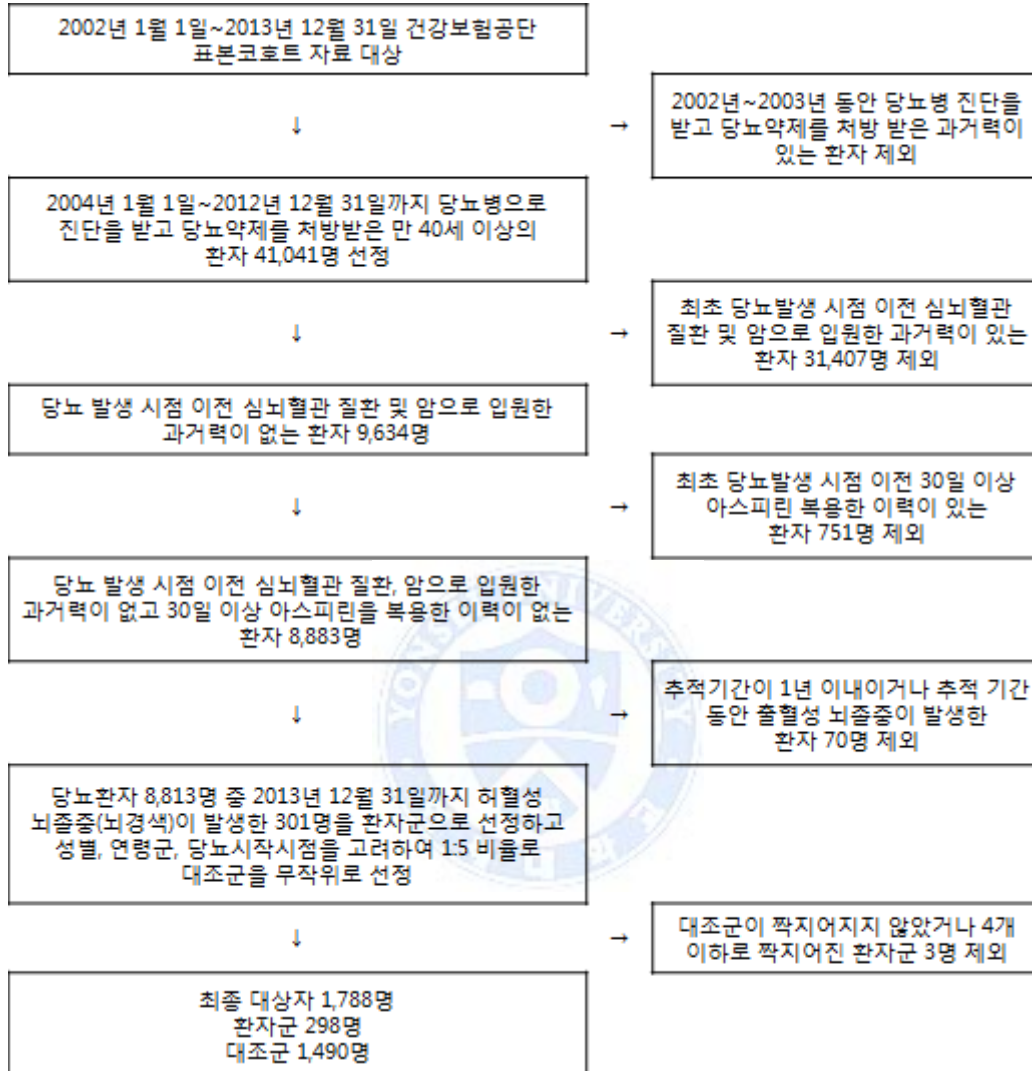


그림 6. 연구 대상자 선정

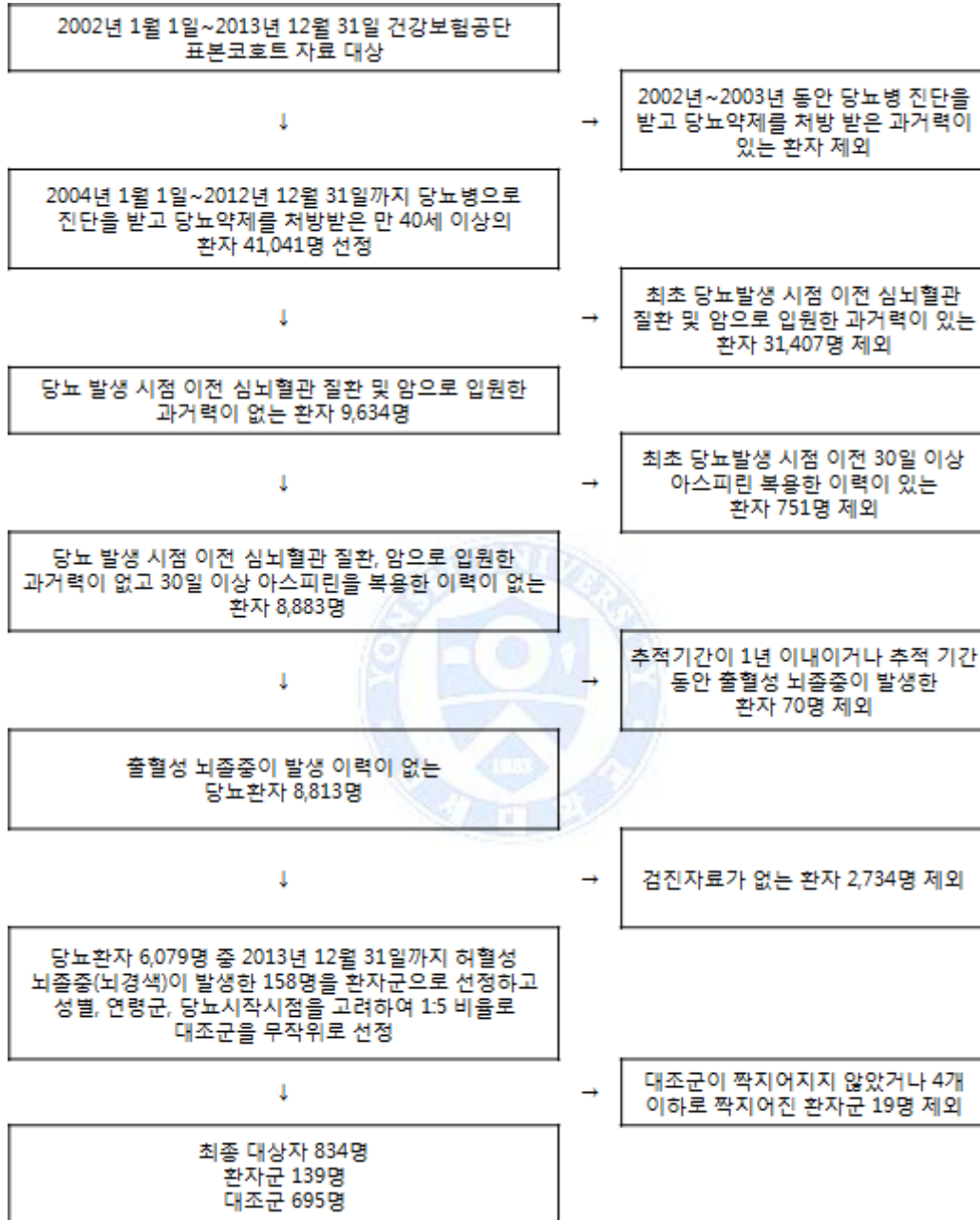


그림 7. 검진자료가 있는 연구 대상자 선정

3. 연구자료

3.1. 국민건강보험공단 표본코호트

국민건강보험공단 표본코호트DB는 건강보험 및 의료이용 자료에 대한 관심이 높아지자 이에 부응하기위해 2011년 국민건강보험공단에서 2002년을 기준으로 전 국민의 2%인 약 100만 명을 층화 표본 추출하여 2010년까지 동일 대상자에 대해 사회·경제적 변수(거주지, 사망년월, 사망사유, 소득수준 등)가 포함된 자격자료, 진료내역 및 건강검진자료를 9년간 연결한 코호트 자료로 2014년 7월부터 일반 연구자에게 학술연구용으로 제공하고 있으며, 2015년 2월 부터는 2011년~2013년의 3년간의 자료를 추가로 제공하고 있다. 표본코호트DB는 연도별로 발생한 사망자는 제외되고, 신생아는 성별, 연령별, 소득수준별로 2%를 추출하여 추가함으로 연도별로 약 100만 명이 유지되도록 하였고, 장기간의 시간적 선후관계나 인과관계 분석 연구가 가능한 자료이다(이준영, 2014).

3.2. 표본코호트 자료의 구성

국민건강보험공단 표본코호트DB자료는 자격DB, 진료DB(명세서(20T), 진료내역(30T), 상병내역(40T), 처방전 교부상세내역(60T)), 건강검진DB, 영양기관DB로 구성되어 있다(표1).

표 1. 표본코호트DB의 구성

자격DB	성별, 연령군, 가입자구분, 소득구분 등 총 14개 변수	
명세서(20T)	청구일련번호, 요양개시일, 주상병, 부상병, 청구요양급여비용총액 등 총 28개 변수	
진료DB	진료내역(30T)	요양개시일, 분류코드, 1회 투약량, 총 투여일수 등 총 13개 변수
	상병내역(40T)	청구일련번호, 진료과목코드 등 총 5개 변수
	처방전교부상세내역(40T)	분류코드, 일반명코드, 1회 투약량, 총 투여일수 등 총 11개 변수
건강검진DB	건강검진 주요 결과변수(신장, 체중, 혈압 등) 및 문진에 의한 생활습관 변수(흡연, 음주, 신체 활동) 등 총 37~41개의 변수	
요양기관DB	요양기관 종별, 설립구분별, 인력관련 변수 등 총 10개 변수	

4. 변수의 선정 및 정의

본 연구는 문헌고찰을 통해 선행연구에서 뇌졸중 발생에 영향을 주는 요인으로 제시된 요인을 변수로 선정하였다. 본 연구의 분석에 사용된 연구변수는 표 2와 같다.



표 2. 연구변수

DB명	변수명
자격DB	기준년도, 개인일련번호, 성별, 연령군, 사망년월, 사명원인, 소득분위
진료DB_명세서(20T)	개인일련번호, 청구일련번호, 요양개시일자, 주상병, 부상병, 심결요양급여비용총액
진료DB_진료내역(30T)	청구일련번호, 요양개시일자, 분류코드, 1일 투여량 또는 실시횟수, 총 투여일수 또는 실시 횟수, 1회 투약량
진료DB_상병내역(40T)	청구일련번호, 일련번호, 요양개시일자, 상병기호
진료DB_처방전교부상세내역(60T)	청구일련번호, 요양개시일자, 분류코드, 일반명코드, 1회 투약량, 1일 투약량, 총 투여일수 또는 실시횟수
2003~2008	검진년도, 개인일련번호, 신장, 체중, 허리둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복혈당, 과거 병력코드(1,2,3), 가족력(간장질환, 고혈압, 뇌졸중, 심장병, 당뇨, 암), 흡연상태, 음주습관, 1주 운동횟수
건강검진DB 2009~2013	검진년도, 개인일련번호, 신장, 체중, 허리둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복혈당, 과거력(뇌졸중, 심장병, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 폐결핵), 가족력(뇌졸중, 심장병, 고혈압, 당뇨, 암, 기타), 흡연상태, 음주습관, 1주_20분이상 격렬한 운동, 1주_30분 이상 중간정도 운동, 1주_총 30분 이상 걷기 운동

4.1. 독립변수

독립변수는 사회경제적 요인과 의료정보 요인으로 구분하였고 의료정보 요인은 동반질환 요인, 건강행태 요인 및 저용량 아스피린 복용여부로 구분하였다.

4.1.1 사회경제적 요인

사회경제적 요인으로는 성별, 연령군, 소득분위로 변수를 선정하였다.

첫째, 성별은 주민등록 기준으로 사용하였다.

둘째, 연령군은 40~84세까지 5세 단위로 그룹화 하였고 85세 이상은 85+로 그룹화 하였다.

4.1.2 동반질환 요인

동반질환 요인으로는 고혈압, 이상지질혈증 여부 및 질병중증도 변수를 선정하였다.

첫째, 고혈압 여부 변수는 진료내역 명세서에서 주상병 또는 부상병으로 본태성 고혈압(ICD-10, I10) 진단코드가 있는 경우 고혈압 동반질환이 있는 것으로 분류하였다.

둘째, 이상지질혈증 여부 변수는 진료내역 명세서에서 주상병 또는 부상병으로 이상지질혈증(ICD-10, E78) 진단코드가 있고 이상지질혈증 약제(STATIN

계 약제)를 복용중인 경우 이상지질혈 동반질환이 있는 것으로 분류하였다(한국지질동맥경화학회, 2015).

셋째, CCI(Charlson Comorbidity Index)는 동반상병의 중증도를 보정하는 방법중 하나로 17개의 질환군의 중증도에 따라 최소 1점에서 최고 6점의 가중치를 부여하여 합산하는 방식으로 점수를 부여하였다(Quan H et al, 2005). 당뇨 시작일에서 환자군의 질병발생시점까지의 동반상병에 대해 CCI점수를 계산하여 총점을 “0점”, “1점”, “2점”, “3점 이상” 으로 범주화 하였다.

4.1.3 건강행태 요인 및 검진자료

건강 행태변수로는 흡연, 음주, 신체활동, 비만 여부를 변수로 선정하였으며, 검진자료의 혈압, 총 콜레스테롤 수치를 선정하였다.

첫째, 흡연여부 변수는 “피우지 않는다”로 답한 사람은 비흡연으로 “과거에는 피웠으나 지금은 끊었다”로 답한 사람은 과거흡연으로 “현재도 피운다”로 답한 사람은 현재흡연으로 분류하였다.

둘째, 음주여부 변수는 한달동안 음주한 횟수로 “마시지 않는다”, “월 2~3회”, “주 1~2일”, “주 3~4일”, “주 5일 이상” 등 다섯가지 범주로 분류하였다.

셋째, 신체활동여부 변수는 일주일 동안 운동한 일수로 “안한다”, “주 1~2일”, “주 3~4일”, “주 5~6일”, “매일” 등 다섯가지 범주로 분류하였다.

넷째, 체질량지수(BMI)가 18.5미만은 저체중으로 18.5이상 25미만은 정상체중으로 25이상은 과체중으로 분류하였다.

다섯째, 혈압(수축기 혈압, 이완기 혈압)과 총 콜레스테롤 수치는 검진시 측정된 수치를 사용하였다.

4.1.4. 저용량 아스피린 복용여부

진료내역(30T)과 처방전상세교부내역(60T)에서 1회 투약량, 1일 투여량 및 아스피린 용량을 조합하여 하루 처방용량을 계산하였으며, “Index date” 시점으로부터 1년 전, 1~2년 전, 2~3년 전 그리고 당뇨 시작일에서 “Index date” 시점까지 하루 처방용량이 75~162mg이면서 해당기간동안 아스피린의 총 처방일수가 60%를 넘는 경우 저용량 아스피린 사용자로 각각 정의하였다(그림 8).

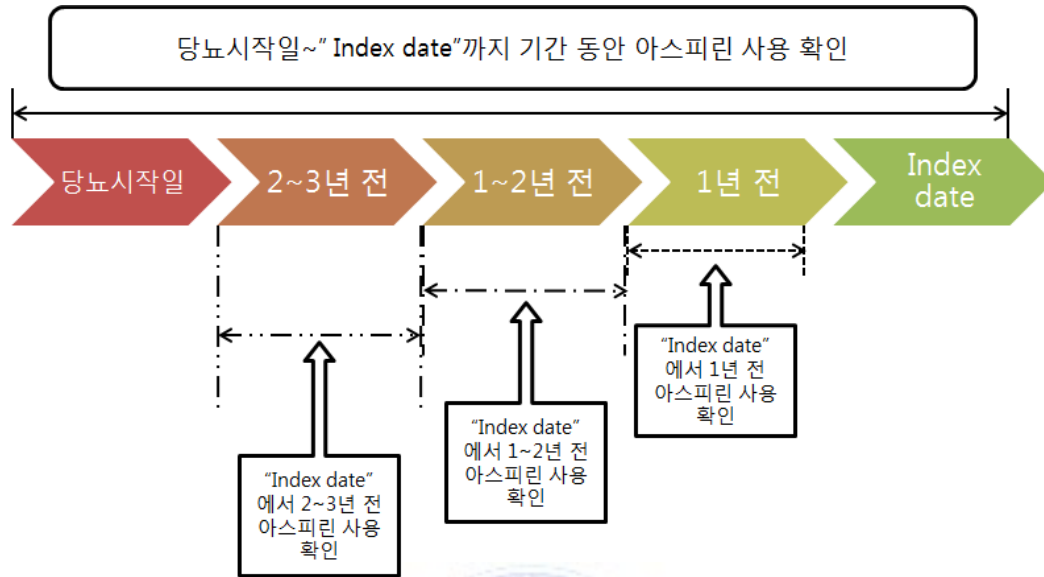
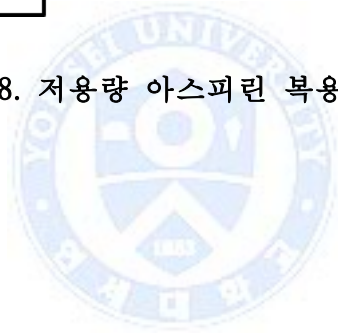


그림 8. 저용량 아스피린 복용의 정의



4.2. 종속변수

연구 종료시점까지 허혈성 뇌졸중(ICD-10, I63)이 발생여부에 따라 발생한 그룹과 발생하지 않은 그룹 2개의 범주로 구분하였으며, 추적기간동안 출혈성 뇌졸중(ICD-10, I61)이 발생한 환자는 제외하였다.

5. 분석방법

본 연구의 통계분석은 SAS version 9.2(SAS Institute, Cary, NC)를 사용하였고, 모든 분석의 유의수준은 5%로 설정하였다.

5.1. 코호트 내 환자-대조군 연구(Nested case-control study)

일반적인 환자-대조군 연구(Case-control study)는 연구하고자 하는 질환을 선정한 후 이 질환과 관련될 수 있는 다양한 요인들을 조사하는 방식으로 진행되는 방법으로 질병 발생 이후 정보를 수집하는 반면 코호트 내 환자-대조군 연구(Nested case-control study)는 코호트에서 새롭게 발생한 환자들을 대상으로 질병 발생 이전에 확보한 정보를 사용하는 방법이다. 따라서, 정보 수집과정에서 발생할 수 있는 여러 편향(bias)을 줄일 수 있으며 같은 코호트 내에서 적절한 대조군을 확보할 수 있는 장점이 있다. 환자 대조군 연구에서는 환자군과 대조군이 짝지어지는 경우가 있는데 각 환자별 1:1 짝짓기(matching) 또는 환자 당 여러 명의 대조군이 짝지어지는 1:m 짝짓기가 있다. 1:m 짝짓기의 경우 주어진 환자군에서 검정력을 증가시키기 위해 사용된다(Breslow & Day, 1980). 일반적으로 연령, 성별, 지역 등을 포함한 2~3개의 변수가 결정요인으로 사용한다. 너무 많은 변수를 결정요인으로 사용할 경우 대조군 짝짓기

가 어려워지는 경우가 많다(식품의약품안전청 국립독성연구원, 2005).

본 연구에서는 결정요인으로 연령, 성별 및 당뇨 진단시점 변수를 사용하여 환자군과 대조군의 비율을 1:5로 짝짓기를 실시하였다.

5.2. 연구대상자 기초 분석

첫째, 연구대상자의 인구사회학적 특성과 건강 행태적 특성을 파악하기 위해 연속형 변수는 평균과 표준편차를 구하였고, 범주형 변수는 빈도분석을 실시하여 빈도와 백분율을 구하였다.

둘째, 환자-대조군에 따른 연구대상자의 인구사회학적 특성과 건강 행태적 특성을 파악하기 위해 테이블을 작성하고 t-검정(t-test)와 카이제곱검정(chi-square test)을 수행하였다.

셋째, 저용량 아스피린 사용여부에 따른 연구대상자의 인구사회학적 특성과 건강 행태적 특성을 파악하기 위해 테이블을 작성하고 t-검정(t-test)와 카이제곱검정(chi-square test)을 수행하였다.

5.3. 조건부 로지스틱 회귀분석(Conditional Logistic Regression)

저용량 아스피린 복용이 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향을 알아보기 위해 표본코호트자료를 이용하여 코호트 내 환자-대조군 연구방법을 적용하여 환자가 발생한 시점을 기준으로한 “Index date” 에 있는 대조군으로 뽑아 1:5 짝짓기를 실시하였다. 짝지은 환자-대조군 정보를 이용한 자료는 회귀분석을 실시할 수 있는데 보통 조건부 로지스틱 회귀분석(Conditional Logistic

Regression)을 실시한다(Breslow & Day, 1980). SAS의 Logistic Procedure를 이용하여 분석 할 수 있다.

$$\log\left(\frac{p_{ik}}{1-p_{ik}}\right) = \beta_l + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}$$

여기서, p_{ik} 은 i -번째 대상이 k time 이전에 사건이 발생하지 않았다는 조건 하에서 k time에서 사건이 발생할 위험함수이다.



Ⅲ. 연구결과

1. 연구대상자의 일반적 특성

연구대상자의 성별은 남성 55.4%, 여성 44.6%이고 연령별 분포는 40-44세 4.1%, 45-49세 6.4%, 50-54세 11.1%, 55-59세 10.7%, 60-64세 18.8%, 65-69세 14.1%, 70-74세 16.4%, 75-79세 11.7%, 80-84세 6.4%, 85세 이상 0.3%였다.

연구대상자 중 “Index date” 까지 고혈압을 동반하고 있는 경우가 69.2%이었고 이상지질혈증을 동반하고 있는 경우는 24.6%이었다. 고혈압과 이상지질혈증 모두 동반하고 있는 환자는 16.4%, 이상지질혈증만 동반하는 경우 8.2%, 고혈압만 동반하는 경우 52.7%, 두 질환모두 없는 경우 22.7%이었다. 중증도를 보정하기 위한 CCI점수는 0점 10.9%, 1점 4.6%, 2점 5.7%, 3점 이상 78.8%이었다.

연구대상자의 당뇨 시작일에서 “Index date” 까지의 아스피린 사용여부는 사용군이 5.4%이었고, “Index date” 에서 1년 전까지는 14.1%, 1~2년 전까지는 9.8%, 2~3년 전까지는 5.2%가 아스피린을 사용하고 있었다. “Index date” 이전 1년 전 가장 많은 비율의 환자가 아스피린을 사용하였다. “Index date” 이전 3년 동안에 비사용군이 83.5%, 직전 1년 동안 사용군이 6.1%, 직전 2년 동안 사용군이 4.3%, 직전 3년 동안 사용군이 3.7%, 그 외 사용군이 2.4%이었다(표 3).

검진자료가 있는 연구대상자의 일반적 특성 및 건강행태 특성은 부록에 제시하였다(부표 1-2).

표 3. 연구대상자의 일반적 특성

구 분		N=1,788	(%)
성별	남성	990	(55.4)
	여성	798	(44.6)
연령군	40-44세	72	(4.1)
	45-49세	114	(6.4)
	50-54세	198	(11.1)
	55-59세	192	(10.7)
	60-64세	336	(18.8)
	65-69세	252	(14.1)
	70-74세	294	(16.4)
	75-79세	210	(11.7)
	80-84세	114	(6.4)
	85세 +	6	(0.3)
고혈압	없음	551	(30.8)
	있음	1,237	(69.2)
이상지질혈증	없음	1,348	(75.4)
	있음	440	(24.6)
동반질환 (고혈압+이상지질혈증)	둘다 없음	405	(22.7)
	고혈압만	943	(52.7)
	이상지질혈증만	146	(8.2)
	둘다 있음	294	(16.4)
Charlson Comorbidity Index(CCI)	0	195	(10.9)
	1	83	(4.6)
	2	102	(5.7)
	3+	1,408	(78.8)

표 3. 연구대상자의 일반적 특성(계속)

구 분		N=1,788	(%)
당뇨시작일 ~“Index date”	아스피린 비사용	1,691	(94.6)
	아스피린 사용	97	(5.4)
“Index date” ~ 1년 전	아스피린 비사용	1,535	(85.9)
	아스피린 사용	253	(14.1)
“Index date” 1~2년 전	아스피린 비사용	1,613	(90.2)
	아스피린 사용	175	(9.8)
“Index date” 2~3년 전	아스피린 비사용	1,695	(94.8)
	아스피린 사용	93	(5.2)
“Index date” 이전 3년동안	비사용	1,493	(83.5)
	직전 1년 동안	109	(6.1)
	직전 2년 동안	76	(4.3)
	직전 3년 동안	67	(3.7)
	그외	43	(2.4)

2. 환자-대조군에 따른 특성

환자-대조군에 따른 특성을 알아보기 위해 카이제곱(χ^2)검정을 이용하여 분석하였다. 성별과 연령군은 환자-대조군의 짝짓기(matching)를 시행할 때 짝지은 변수이므로 남성 55.4%, 여성 44.6%로 일치하였으며, 연령 군에서도 40-44세 4.1%, 45-49세 6.4%, 50-54세 11.1%, 55-59세 10.7%, 60-64세 18.8%, 65-69세 14.1%, 70-74세 16.4%, 75-79세 11.7%, 80-84세 6.4%, 85세 이상 0.3%로 일치하였다.

고혈압, 이상지질혈증, CCI점수 등 모든 항목에서 환자-대조군에 따라 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 고혈압은 환자군 76.8%, 대조군 67.7%가 동반하고 있었으며, 이상지질혈증은 환자군 19.5%, 대조군 25.6%가 동반하고 있었다. 환자군 14.1%, 대조군 16.9%가 고혈압과 이상지질혈증 모두 동반하고 있었으며, 환자군 17.8%, 대조군 23.6%가 고혈압과 이상지질혈증 모두 동반하고 있지 않았다. 중증도 보정을 위한 CCI점수에서는 3점 이상이 환자군 93.6%, 대조군 75.8%로 대부분을 차지하고 있었다.

연구대상자의 환자-대조군에 따른 아스피린 사용은 당뇨 시작일에서 “Index date” 시점까지의 아스피린 사용여부는 환자군 7.1%, 대조군 5.1%가 사용하고 있었고, “Index date” 시점에서 1년 전까지는 환자군 12.1%, 대조군 14.6%가 사용하고 있었다. 1~2년 전까지는 환자군 11.1%, 대조군 9.5%가 사용하고 있으며, 2~3년 전까지는 환자군 7.7%, 대조군 4.7%가 아스피린을 사용하고 있었다. “Index date” 이전 1년 전 가장 많은 비율의 환자가 아스피린을 사용하였다.

“Index date” 이전 3년 동안에 아스피린 비사용이 대상이 환자군 84.6%, 대조군 83.3%였고, 직전 1년 동안 사용군은 환자군 3.7%, 대조군 6.6%, 직전 2년

동안 사용군은 환자군 2.7%, 대조군 4.5%, 직전 3년 동안 사용군은 환자군 5.7%, 대조군 3.4%였으며, 그 외 사용군은 환자군 3.3%, 대조군 2.2%였다(표 4).

검진자료가 있는 연구대상자의 환자-대조군에 따른 특성 및 건강행태 특성은 부록에 제시하였다(부표 3-4).



표 4. 환자-대조군에 따른 일반적 특성

구 분	환자군 (N=298)		대조군 (N=1,490)		P-Value*
	N	(%)	N	(%)	
성별	남성	165 (55.4)	825 (55.4)		1.0000
	여성	133 (44.6)	665 (44.6)		
연령군	40-44세	12 (4.1)	60 (4.1)		1.0000
	45-49세	19 (6.4)	95 (6.4)		
	50-54세	33 (11.1)	165 (11.1)		
	55-59세	32 (10.7)	160 (10.7)		
	60-64세	56 (18.8)	280 (18.8)		
	65-69세	42 (14.1)	210 (14.1)		
	70-74세	49 (16.4)	245 (16.4)		
	75-79세	35 (11.7)	175 (11.7)		
	80-84세	19 (6.4)	95 (6.4)		
	85세 +	1 (0.3)	5 (0.3)		
고혈압	없음	69 (23.2)	482 (32.4)		0.0021
	있음	229 (76.8)	1,008 (67.7)		
이상지질혈증	없음	240 (80.5)	1,108 (74.4)		0.0289
	있음	58 (19.5)	382 (25.6)		
동반질환 (고혈압 + 이상지질혈증)	둘다 없음	53 (17.8)	352 (23.6)		0.0017
	고혈압만	187 (62.7)	756 (50.8)		
	이상지질혈증만	16 (5.4)	130 (8.7)		
	둘다 있음	42 (14.1)	252 (16.9)		
Charlson	0	1 (0.3)	194 (13.0)		<.0001
Comorbidity	1	8 (2.7)	75 (5.0)		
	2	10 (3.4)	92 (6.2)		
	3+	279 (93.6)	1,129 (75.8)		

*: chi-square test

표 4. 환자-대조군에 따른 일반적 특성(계속)

구 분		환자군	대조군	P-Value*
		(N=298) N (%)	(N=1,490) N (%)	
당뇨시작일 ~“Index date”	아스피린 비사용	277 (92.9)	1,414 (94.9)	0.2248
	아스피린 사용	21 (7.1)	76 (5.1)	
“Index date” ~ 1년 전	아스피린 비사용	262 (87.9)	1,273 (85.4)	0.3022
	아스피린 사용	36 (12.1)	217 (14.6)	
“Index date” 1~2년 전	아스피린 비사용	265 (88.9)	1,348 (90.5)	0.4766
	아스피린 사용	33 (11.1)	142 (9.5)	
“Index date” 2~3년 전	아스피린 비사용	275 (92.3)	1,420 (95.3)	0.0455
	아스피린 사용	23 (7.7)	70 (4.7)	
“Index date” 이전 3년동안	비사용	252 (84.6)	1,241 (83.3)	0.0327
	직전 1년 동안	11 (3.7)	98 (6.6)	
	직전 2년 동안	8 (2.7)	68 (4.5)	
	직전 3년 동안	17 (5.7)	50 (3.4)	
	그외	10 (3.3)	33 (2.2)	

*: chi-square test

3. 저용량 아스피린 사용 여부에 따른 특성

저용량 아스피린 사용여부에 따른 특성을 알아보기 위해 카이제곱(χ^2)검정을 이용하여 분석하였다. 성별에서는 사용군의 약 60%가 남성이었으며, 검진자료가 있는 연구대상자에서도 남성이 여성보다 저용량 아스피린 사용률이 높았으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 연령군에서는 연령이 높을수록 아스피린 사용률이 높았으며 85세 이상인 그룹에서는 저용량 아스피린을 사용하는 대상이 없었다. 대체적으로 50-64세의 연령군에서 저용량 아스피린 사용률이 높았으나 통계적으로 유의한 분포의 차이는 아니었다.

고혈압의 경우 저용량 아스피린 사용군의 약 90%가 고혈압을 동반하고 있었으며, 통계적으로 유의한 분포의 차이가 있었다. 이상지질혈증은 저용량 아스피린 사용군의 약 40%가 이상지질혈증을 동반하고 있었으며, 저용량 아스피린 사용군의 90%이상의 대상자가 두 개의 질환중 하나이상 동반하고 있거나 두 질환 모두 동반하고 있었다. 저용량 아스피린 사용군의 약 90%이상의 대상자가 질환 중증도를 나타내는 CCI점수가 3점 이상이었다(표 5).

“Index date” 이전 3년 동안에 아스피린 사용여부에 따른 특성과 검진자료가 있는 연구대상자에서의 저용량 아스피린 사용여부에 따른 일반적 특성과 건강행태 특성은 부록에 제시하였다(부표 5-9).

표 5. 연구대상자의 저용량 아스피린 사용여부에 따른 일반적 특성

구 분		당뇨시작일		“Index date”	
		~ “Index date”		~ 1년 전	
		비사용 N (%)	사용 N (%)	비사용 N (%)	사용 N (%)
성별	남성	934 (55.2)	56 (57.7)	848 (55.2)	142 (56.1)
	여성	757 (44.8)	41 (42.3)	687 (44.8)	111 (43.9)
연령군	40-44세	71 (4.2)	1 (1.0)	70 (4.5)	2 (0.8)
	45-49세	111 (6.6)	3 (3.1)	98 (6.4)	16 (6.3)
	50-54세	182 (10.8)	16 (16.5)	161 (10.5)	37 (14.6)
	55-59세	178 (10.5)	14 (14.4)	172 (11.2)	20 (7.9)
	60-64세	320 (18.9)	16 (16.5)	283 (18.4)	53 (21.0)
	65-69세	239 (14.1)	13 (13.4)	213 (13.9)	39 (15.4)
	70-74세	281 (16.6)	13 (13.4)	254 (16.6)	40 (15.8)
	75-79세	195 (11.5)	15 (15.5)	183 (11.9)	27 (10.7)
	80-84세	108 (6.4)	6 (6.2)	95 (6.2)	19 (7.5)
	85세 +	6 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
고혈압	없음	536 (31.7)	15 (15.5)*	518 (33.8)	33 (13.0)*
	있음	1,155 (68.3)	82 (84.5)	1,017 (66.2)	220 (87.0)
이상지질혈증	없음	1,290 (76.3)	58 (59.8)*	1,192 (77.6)	156 (61.7)*
	있음	401 (23.7)	39 (40.2)	343 (22.4)	97 (38.3)
동반질환 (고혈압 +이상지질혈증)	둘다 없음	397 (23.5)	8 (8.3)*	388 (25.3)	17 (6.7)*
	고혈압만	893 (52.8)	50 (51.6)	804 (52.4)	139 (54.9)
	이상지질혈증만	139 (8.2)	7 (7.2)	130 (8.4)	16 (6.3)
	둘다 있음	262 (15.5)	32 (32.9)	213 (13.9)	81 (32.1)
Charlson Comorbidity Index(CCI)	0	187 (11.1)	8 (8.3)	180 (11.7)	15 (5.9)*
	1	79 (4.7)	4 (4.1)	73 (4.8)	10 (3.9)
	2	99 (5.8)	3 (3.1)	95 (6.2)	7 (2.8)
	3+	1,326 (78.4)	82 (84.5)	1,187 (77.3)	221 (87.4)

*:chi-square test , p < 0.05

표 5. 연구대상자의 저용량 아스피린 사용여부에 따른 일반적 특성(계속)

구 분		“Index date” 1~2년 전		“Index date” 2~3년 전	
		비사용	사용	비사용	사용
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
성별	남성	894 (55.4)	96 (54.9)	941 (55.5)	49 (52.7)
	여성	719 (44.6)	79 (45.1)	754 (44.5)	44 (47.3)
연령군	40-44세	69 (4.3)	3 (1.7)	71 (4.2)	1 (1.1)
	45-49세	105 (6.5)	9 (5.2)	111 (6.6)	3 (3.2)
	50-54세	178 (11.0)	20 (11.4)	182 (10.7)	16 (17.2)
	55-59세	179 (11.1)	13 (7.4)	186 (10.9)	6 (6.5)
	60-64세	302 (18.7)	34 (19.4)	317 (18.7)	19 (20.4)
	65-69세	221 (13.7)	31 (17.7)	241 (14.2)	11 (11.8)
	70-74세	254 (15.8)	40 (22.9)	273 (16.1)	21 (22.6)
	75-79세	192 (11.9)	18 (10.3)	198 (11.7)	12 (12.9)
	80-84세	107 (6.6)	7 (4.0)	110 (6.5)	4 (4.3)
	85세 +	6 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
고혈압	없음	530(32.9)	21 (12.0)*	542 (32.0)	9 (9.7)*
	있음	1,083 (67.1)	154 (88.0)	1,153 (68.0)	84 (90.3)
이상지질혈증	없음	1,238 (76.7)	110 (62.9)*	1,292 (76.2)	56 (60.2)*
	있음	375 (23.3)	65 (37.1)	403 (23.8)	37 (39.8)
동반질환 (고혈압 +이상지질혈증)	둘다 없음	396 (24.6)	9 (5.1)*	399 (23.6)	6 (6.4)*
	고혈압만	842 (52.2)	101 (57.7)	893 (52.7)	50 (53.8)
	이상지질혈증만	134 (8.3)	12 (6.9)	143 (8.4)	3 (3.2)
	둘다 있음	241 (14.9)	53 (30.3)	260 (15.3)	34 (36.6)
Charlson Comorbidity	0	186 (11.5)	9 (5.2)*	189 (11.1)	6 (6.4)
	1	76 (4.7)	7 (4.0)	79 (4.7)	4 (4.3)
	2	99 (6.2)	3 (1.7)	100 (5.9)	2 (2.2)
Index(CCI)	3+	1,252 (77.6)	156 (89.1)	1,327 (78.3)	81 (87.1)

*:chi-square test , p < 0.05

4. 연구대상자의 조건부 로지스틱 회귀분석 결과

4.1. 연구대상자에서 아스피린 사용에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과

연구대상자에서의 저용량 아스피린 사용이 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향을 고혈압, 이상지질혈증 및 질환의 중증도 보정하여 분석하였다. 성별과 연령변수는 짝짓기에서 환자-대조군별 모두 맞춰져 있기 때문에 조건부 로지스틱 회귀분석 모델에 포함하지 않았다.

모델 1은 저용량 아스피린 사용여부 변수만 사용하여 분석하였으며, 모델 2는 모델 1에 고혈압과 이상지질혈증을 보정하였고, 모델 3은 모델 2에 질병 중증도를 보정하기 위해 CCI를 보정하여 분석하였다(표 6).

모델 1에서 당뇨 시작일에서 “Index date” 까지 기간에서 저용량 아스피린 사용여부 따른 결과는 저용량 아스피린을 복용하지 않는 그룹에 비해 복용하는 그룹에서 뇌졸중 발생 위험이 1.41배 (95% CI 0.86-2.33), “Index date” 에서 1년 전까지 0.8배 (95% CI 0.86-2.33), “Index date” 에서 1~2년 전 까지 1.2배 (95% CI 0.79-1.83), “Index date” 에서 2~3년 전 까지 1.74배 (95% CI 1.05-2.87)이었다.

“Index date” 에서 이전 3년 동안 아스피린 사용여부 변수에서는 비사용군에 비해 직전 1년 동안 사용군의 뇌졸중 발생 위험이 0.53배, 직전 2년 동안 사용군이 0.57배, 직전 3년 동안 사용군이 1.71배, 그 외 그룹이 1.53배이었다. 고혈압, 이상지질혈증 및 CCI를 보정한 모델 2, 모델 3에서도 모델 1과 같은 방향성이었으며, 모델2와 모델 3에서 직전 1년 동안 사용한 그룹은 통계적으로 유의하였다. 고혈압, 이상지질혈증 및 CCI를 보정한 모델의 변수별 OR값은 부록에 제시하였다(부표 10-14).

표 6. 연구대상자의 조건부 로지스틱 회귀분석 결과

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 ^b OR (95% CI)	Model 3 [♠] OR (95% CI)
당뇨시작일					
~ “Index date”					
아스피린 비사용	1,691	277(16.4)	1.00	1.00	1.00
아스피린 사용	97	21(21.7)	1.41 (0.86-2.33)	1.39 (0.83-2.30)	1.37 (0.81-2.31)
“Index date”					
~ 1년 전					
아스피린 비사용	1,535	262(17.1)	1.00	1.00	1.00
아스피린 사용	253	36(14.2)	0.80 (0.54-1.17)	0.77 (0.52-1.13)	0.74 (0.50-1.10)
“Index date”					
1~2년 전					
아스피린 비사용	1,613	265(16.4)	1.00	1.00	1.00
아스피린 사용	175	33(18.8)	1.20 (0.79-1.83)	1.15 (0.75-1.76)	1.15 (0.75-1.76)
“Index date”					
2~3년 전					
아스피린 비사용	1,695	275(16.2)	1.00	1.00	1.00
아스피린 사용	93	23(24.7)	1.74 (1.05-2.87)	1.70 (1.02-2.82)	1.77 (1.06-2.96)
“Index date”					
이전 3년동안					
비사용	1,493	252(16.8)	1.00	1.00	1.00
직전 1년 동안	109	11(10.1)	0.53 (0.28-1.02)	0.51 (0.26-0.98)	0.46 (0.24-0.89)
직전 2년 동안	76	8(10.5)	0.57 (0.27-1.22)	0.55 (0.26-1.19)	0.53 (0.24-1.16)
직전 3년 동안	67	17(25.3)	1.71 (0.95-3.08)	1.67 (0.92-3.01)	1.74 (0.96-3.16)
그외	43	10(23.2)	1.53 (0.73-3.20)	1.42 (0.67-2.98)	1.35 (0.64-2.85)

: Model 1: 아스피린

b : Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

♠ : Model 3: Model 2 + CCI(Charlson Comorbidity Index)

4.2. 검진자료가 있는 연구대상자에서 아스피린 사용에 따른 조 건부 로지스틱 회귀분석 결과

검진자료가 있는 연구대상자에서의 저용량 아스피린 사용이 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향을 동반질환 및 건강행태 특성을 보정하여 분석하였다.

모델 1은 저용량 아스피린 사용여부 변수만 사용하여 분석하였으며, 모델 2는 모델 1에 고혈압과 이상지질혈증, 모델 3은 모델 2에 흡연, 음주, 운동, 비만, 모델 4는 모델 3에 혈압과 총 콜레스테롤을 보정하여 분석하였다(표 7).

모델 1에서 당뇨 시작일에서 “Index date” 까지 기간에서 저용량 아스피린 사용 여부 따른 결과는 저용량 아스피린을 복용하지 않는 그룹에 비해 복용하는 그룹에서 뇌졸중 발생 위험이 1.29배 (95% CI 0.63-2.64), “Index date” 에서 1년 전까지 1.05배 (95% CI 0.61-1.78), “Index date” 에서 1~2년 전 까지 1.17배 (95% CI 0.64-2.11), “Index date” 에서 2~3년 전 까지 1.08배 (95% CI 0.55-2.10)이었다. “Index date” 에서 이전 3년 동안 아스피린 사용여부 변수에서는 비사용군에 비해 직전 1년 동안 사용군의 뇌졸중 발생 위험이 0.90배, 직전 2년 동안 사용군이 0.70배, 직전 3년 동안 사용군이 1.45배, 그 외 그룹이 0.53배이었다. 고혈압, 이상지질혈증 및 검진자료를 보정한 모델 2, 모델 3, 모델 4에서도 모델 1과 같은 방향성이었으며, 통계적으로 유의하지 않았다. 고혈압, 이상지질혈증, CCI, 흡연, 음주, 운동, 비만, 혈압 및 총 콜레스테롤을 보정한 모델의 변수별 OR값은 부록에 제시하였다(부표 15-19).

표 7. 검진자료가 있는 연구대상자의 조건부 로지스틱 회귀분석

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 [†] OR (95% CI)
당뇨시작일				
~ “Index date”				
아스피린 비사용	779	128(16.4)	1.00	1.00
아스피린 사용	55	11(20.0)	1.29 (0.63-2.64)	1.19 (0.58-2.47)
“Index date”				
~ 1년 전				
아스피린 비사용	718	119(16.5)	1.00	1.00
아스피린 사용	116	20(17.2)	1.05 (0.61-1.78)	0.96 (0.56-1.65)
“Index date”				
1~2년 전				
아스피린 비사용	748	123(16.4)	1.00	1.00
아스피린 사용	86	16(18.6)	1.17 (0.64-2.11)	1.09 (0.59-1.99)
“Index date”				
2~3년 전				
아스피린 비사용	766	127(16.5)	1.00	1.00
아스피린 사용	68	12(17.6)	1.08 (0.55-2.10)	1.01 (0.51-1.97)
“Index date”				
이전 3년동안				
비사용	690	116 (16.8)	1.00	1.00
직전 1년 동안	45	7 (15.6)	0.90 (0.38-2.10)	0.79 (0.33-1.87)
직전 2년 동안	24	3 (12.5)	0.70 (0.20-2.46)	0.64 (0.18-2.24)
직전 3년 동안	44	10 (22.7)	1.45 (0.69-3.06)	1.35 (0.63-2.87)
그외	31	3 (9.7)	0.53 (0.15-1.78)	0.48 (0.14-1.63)

#: Model 1: 아스피린

†: Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

표 7. 검진자료가 있는 연구대상자의 조건부 로지스틱 회귀분석(계속)

	No of People	No(%) of Stroke	Model 3 [♠] OR (95% CI)	Model 4 [¶] OR (95% CI)
당뇨시작일				
~ “Index date”				
아스피린 비사용	779	128(16.4)	1.00	1.00
아스피린 사용	55	11(20.0)	1.23 (0.58-2.59)	1.26 (0.59-2.67)
“Index date”				
~ 1년 전				
아스피린 비사용	718	119(16.5)	1.00	1.00
아스피린 사용	116	20(17.2)	1.03 (0.59-1.80)	1.04 (0.60-1.82)
“Index date”				
1~2년 전				
아스피린 비사용	748	123(16.4)	1.00	1.00
아스피린 사용	86	16(18.6)	1.16 (0.63-2.12)	1.14 (0.62-2.09)
“Index date”				
2~3년 전				
아스피린 비사용	766	127(16.5)	1.00	1.00
아스피린 사용	68	12(17.6)	1.11 (0.55-2.22)	1.09 (0.54-2.20)
“Index date”				
이전 3년동안				
비사용	690	116(16.8)	1.00	1.00
직전 1년 동안	45	7(15.6)	0.85 (0.35-2.06)	0.89 (0.37-2.16)
직전 2년 동안	24	3(12.5)	0.70 (0.19-2.52)	0.71 (0.19-2.55)
직전 3년 동안	44	10(22.7)	1.43 (0.66-3.11)	1.43 (0.65-3.11)
그외	31	3(9.7)	0.54 (0.15-1.88)	0.51 (0.14-1.76)

♠: Model 3: Model 2 + 흡연, 음주, 운동, 비만

¶: Model 4: Model 3 + 수축기혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤

IV. 고 찰

1. 연구자료 및 방법에 대한 고찰

본 연구는 국민건강보험공단에서 2002년을 기준으로 하여 전 국민의 2%에 해당하는 100만 명을 층화 표본 추출하여 2013년까지 동일 대상자에 대해 사회경제적 변수가 포함된 자격 자료와 진료내역 및 건강검진 자료를 연결하여 구축한 표본코호트자료를 이용하였다. 2004년-2012년 사이 이전 연도에 당뇨, 암 및 심뇌혈관 진단을 받은 적이 없고 아스피린을 30일 이상 복용한 이력이 없는 대상자 중 신규로 당뇨진단을 받은 만 40세 이상의 8,883명을 대상으로 2013년 12월 31일까지 추적 관찰하였다. 허혈성 뇌졸중이 발생한 298명을 환자군으로 하여 1:5 성별, 연령별, 최초 당뇨병 진단시점이 비슷한 대상끼리 짝짓기를 통해 1,490명을 대조군으로 하여 코호트 내 환자-대조군 연구(Nested case-control study)를 시행하였으며, 조건부 로지스틱 회귀분석(Conditional Logistic Regression)을 실시하였다. 일부 대상자에서 뇌졸중 발생의 주요 위험 인자로 알려진 흡연, 음주, 신체활동 등 생활습관 등의 검진자료가 없는 것을 보완하기 위해 같은 기간 동안 검진자료가 있는 대상자 6,079명 중 허혈성 뇌졸중이 발생한 139명을 환자군으로 하여 동일한 방법으로 1:5 짝짓기를 실시 695명을 대조군으로 하여 같은 분석을 시행하였다.

2. 연구결과에 대한 고찰

본 연구는 저용량 아스피린 사용여부가 뇌졸중 발생에 미치는 영향을 파악하고자 1:5 성별, 연령별 및 최초 당뇨병 진단시점을 고려한 짝지은 환자-대조군 자료를 이용하여 환자-대조군에 따른 인구사회학적 특성과 동반질환 특성에 대한 카이제곱검정(χ^2)과 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 건강검진 자료가 있는 대상자에서 건강행태 특성과 검진자료 대한 카이제곱검정과 t-검정(t-test)를 실시하였으며, 흡연, 음주, 신체활동, 비만등의 건강행태 특성을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하여 분석하였다.

전체 연구대상 및 검진자료가 있는 연구대상으로 한 결과 모두 남성이 여성에 비해 저용량 아스피린 사용률이 높았으며, 연령군이 올라갈수록 저용량 아스피린을 사용하는 비율이 높았지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 저용량 아스피린을 사용하는 경우 고혈압과 이상지질혈증 중 하나이상 동반하거나 두 질환 모두 동반하는 경우가 대부분이었으며 통계적으로도 유의하였다. 검진자료가 있는 연구대상자의 저용량 아스피린 사용에 따른 건강행태 특성에서는 비흡연, 비음주, 신체활동 없음, 과제중인 그룹에서 저용량 아스피린 사용률이 가장 높았다. 흡연과 음주행태에서는 건강한 습관을 가지는 대상자들이 아스피린 사용이 많았고 신체활동과 비만에서는 건강하지 못한 습관을 가지는 대상자에서 아스피린 사용이 많았다. 혈압과 총 콜레스테롤 수치는 아스피린 사용군과 비사용군에서 차이가 없었다.

“Index date” 이전 기간에 따라 아스피린 사용에 따른 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향을 알아보기 위해 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 당뇨 시작일에서 “Index date” 까지 저용량 아스피린 사용에 따른 결과는 저용량 아스피린을 사용하지 않는 당뇨환자에 비해 사용하는 당뇨환자에서 허혈성

뇌졸중 발생 위험이 1.41배였으나 통계적으로 유의하지 않았다. “Index date” 에서 1년 전까지 0.8배, 1년 전~2년 전은 1.2배, 2년 전~3년 전은 1.74배 이었다. 동반질환을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석 결과에서도 같은 양상 이었다. 허혈성 뇌졸중 발생 이전 2년 전~3년 전 시점에서의 저용량 아스피린 사용 결과는 김예지 연구(Kim et al, 2015)와 일치하는 결과이다. 하지만, “Index date” 에서 이전 3년 동안 아스피린 사용여부 변수에서는 모델 1에서 는 통계적으로 유의하지 않았지만 동반질환을 보정한 모델 2, 모델 3의 경우 비사용군에 비해 직전 1년 동안 사용군의 뇌졸중 발생 위험이 0.51배, 0.46배 로 유의한 결과였다. 직전 2년 동안 사용군, 직전 3년 동안 사용군 및 그 외 사용군에서는 유의 하지 않았고 직전 3년 동안 사용군과 그 외 사용군에서는 아스피린 사용이 예방효과가 나타나지 않았다. 허혈성 뇌졸중 발생 직전 1년 동안과 2년 동안 아스피린 사용은 예방효과가 있고 직전 3년 동안 내내 아스 피린 사용군이나 그 외 사용군의 경우 예방효과가 없었다. 이는 허혈성 뇌졸 중 발생 직전 3년 동안 아스피린을 복용한 경우 다른 사용군보다 뇌졸중 발생 고위험군일 가능성이 높을 것으로 생각되며, 고위험군일 경우 아스피린 복용 외의 다른 치료법이 필요할 것으로 사료된다. 한편, 검진자료가 있는 연구대상 자에서의 결과에서는 전체 연구대상자의 결과와는 다르게 저용량 아스피린 사 용 기간에 따라 발생 위험의 차이가 없었다. 이는 검진자료가 있는 경우 전체 대상자보다 작은 대상으로 분석된 결과였으며 그중 균일한 대상자들만 선택되 었을 것으로 생각된다.

본 연구결과 저용량 아스피린 사용기간에 따라 허혈성 뇌졸중 발생위험이 상반되게 나오고 검진자료가 있는 연구대상자의 경우 사용기간에 따라 발생위험의 차이가 없었다. 직전 1년 동안 아스피린을 사용군의 경우 뇌졸중 발생 저위험군일 가능성이 높고 직전 3년 동안 사용군의 경우 고위험일 가능성이 높을것으로 생각된다.

예방적 차원의 저용량 아스피린 사용이 뇌졸중 발생 위험을 줄이는 효과가 나타나기 위해서는 아스피린의 반감기가 6시간인 것을 고려하여 뇌졸중 발생 시점이전으로부터 여러 개의 기간을 설정하여 아스피린 사용여부를 확인하는 것이 약효에 대한 효과를 알 수 있을 것으로 사료된다(FDA, 2010; 식품의약품 안전평가원, 2010).

여러 가지 제한점을 보완한 후속 연구가 요구되며, 추후 연구결과에 따라 당뇨 환자에서의 아스피린 사용에 대한 권고사항의 재검토가 필요 할 것으로 보인다.

3. 연구의 함의

본 연구는 뇌졸중 발생 시점으로부터 1년전까지, 1년 전~2년 전, 2년 전~3년 전 기간 동안의 아스피린 사용여부를 확인하여 점진적인 아스피린의 효과 뿐 아니라 기간별 아스피린 사용여부와 뇌졸중 발생 위험을 고려한 측면이 선행 연구와 차별된 부분이다. 또한 선행연구에서 고려하지 못한 흡연, 음주, 신체 활동, 비만 등의 환자 수준의 건강행태 관련 특성을 보정한 분석을 실시하여 혼란변수의 영향을 제거하였다는 점에서 의의가 있다.

4. 연구의 제한점

본 연구는 국민건강보험공단의 표본코호트자료를 이용한 연구로 몇 가지 제한점을 갖는다.

첫째, 진료명세서의 진단명으로는 당뇨병 환자와 결과변수를 정의하여 타당

도에 대한 한계점이 존재한다. 하지만, 당뇨병 환자를 정의할 때 당뇨 진단코드가 있는 명세서에서 경구용 혈당강하제나 인슐린을 처방받은 경우에만 대상으로 정의하였고, 결과변수의 경우 허혈성 뇌졸중 진단코드로 의료기관에 입원한 경우로만 정의하여 편향을 줄였다.

둘째, 처방된 의약품에 대한 정보만으로 아스피린 사용을 정의하였기 때문에 일반의약품으로 분류되어 있는 아스피린을 처방전 없이 약국에서 구입하여 복용하는 경우는 파악 할 수 없었다. 그러나 당뇨 환자의 경우 경구용 혈당강하제 또는 인슐린을 처방받기 위해 정기적으로 의료기관을 내원하는 경우가 대부분으로 의사의 처방을 받아 복용할 가능성이 높을 것으로 판단되어 연구 결과의 영향을 크게 미치지 않을 것으로 생각된다.

셋째, 흡연, 음주, 신체활동 등 건강행태를 보정하기 위해 표본코호트의 검진자료를 이용하였으나 검진 수검자는 표본코호트 대상자 중 약 20% 정도로 전체 연구대상자에서의 분석을 할 수 없었다. 또한, “Index date” 에서 가장 가까운 연도의 검진자료를 이용함에 따른 자료의 비뚤림이 존재할 수 있다.

넷째, 뇌졸중 발생에 고위험으로 알려진 고혈압과 이상지질혈증의 동반 여부만 고려한 분석으로 다른 혼란 변수의 영향이 존재할 수 있다. 그러나 그 외 질환을 보정하기 위해 CCI점수를 이용하여 보완하였다. 하지만 두 질환 외 뇌졸중 발생의 위험 요인을 질환별 CCI점수로 통합하여 다른 위험요인을 파악하는데 제한점이 있었다.

V. 결 론

본 연구는 국민건강보험공단 표본코호트 자료를 이용한 코호트 내 환자-대조군연구로 당뇨병 환자에서 저용량 아스피린 사용에 따른 허혈성 뇌졸중 발생 양상을 분석하고자 하였다.

“Index date” 에서 이전 1년까지 에서의 아스피린 사용에 따른 결과는 통계적으로 유의하지 않았으나 예방효과가 있었다. 반대로, 아스피린 사용여부를 “Index date” 시점에서 이전 1년 전~2년 전까지, 2년 전~3년 전까지의 결과에서는 예방효과가 나타나지 않았다. “Index date” 에서 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에서는 비사용군에 비해 직전 1년 동안 사용군과 직전 2년 동안 사용군에서는 예방효과가 있었으나 직전 3년 동안 사용군과 그 외 사용군에서는 예방효과가 있지 않았다. 하지만, 검진자료가 있는 연구대상자의 경우 전체 연구대상자의 결과는 다르게 모든 기간에서 예방효과가 없었다.

이와 같은 결과를 볼 때 아스피린 사용여부를 정의하는 기간을 어떻게 정의하느냐에 따라 정반대의 결과가 나타날 수도 있으며, 저위험과 고위험에 따라 다른 결과가 나타날 수도 있다. 후속 연구에서는 예방적 아스피린 사용에 대한 효과를 증명하기 위해서는 아스피린 사용 여부를 알아보기 위한 기간을 정의할 때 합리적인 근거가 필요 할 것이며, 뇌졸중 발생 위험요인을 모두 고려한 후속연구가 요구된다.

참 고 문 헌

국민건강보험 일산병원. 국민건강보험공단 자료를 이용한 최근 10년간 국내 당뇨병 유병률과 특성에 관한 연구. 2014.

김신곤, 최동섭. 우리나라 당뇨병의 현황. J Korean Med Assoc 2008; 51(9): 791 - 798

김신곤, 최동섭. 우리나라 당뇨병의 현황. Hanyang Medical Reviews 2009; Vol. 29(2): 122-129.

김영상, 김경곤, 황인철. 심뇌혈관질환 예방을 위한 아스피린의 근거중심 사용법. Korean J Fam Med. 2009;30:249-260.

뇌졸중임상연구센터, 뇌졸중 진료지침. 2013.

대한당뇨병학회 당뇨병 기초통계연구 TFT : 전국표본조사에 의한 우리나라 당뇨병 관리실태; 건강보험자료 분석결과. 당뇨병. 2007 31;4:362-7.

문은준, 조영은, 박태진, 김연경, 정선혜, 김혜진, 김대중, 정윤석, 이관우. 제 2형 당뇨병환자의 임상적 특징 및 직접의료비용 조사. KOREAN DIABETES J 2008 32:358~365.

박용수. 당뇨병성 혈관 합병증은 치료할 수 있는가?. J Korean Med Assoc. 2005 Aug;48(8):721-734.

백유진, 윤종률. 아스피린의 심혈관질환 및 암 예방효과. J Korean Med Assoc 2014 April; 57(4): 348-356.

보건복지부 지정 2형 당뇨병 임상연구센터. 당뇨병의 심혈관합병증 진료지침. 2007.

보건복지부 지정 2형 당뇨병 임상연구센터. 당뇨병 임상 진료지침. 2014

식품의약품안전청 국립독성연구원. 임상연구 설계와 분석을 위한 기본통계. 2005.

이준영, 김기환, 이지성. 국민건강정보 데이터베이스를 이용한 표본 코호트 DB 구축. 2014.

질병관리본부. 2013 건강행태 및 만성질환 통계. 2014.

질병관리본부. 2013 국민건강통계: 국민건강영양조사 제 6기 1차년도. 2014.

질병관리본부. 2015 만성질환 현황과 이슈: 만성질환 Factbook. 2015.

통계청. 2013년 사망원인통계. 2014.

한국보건사회연구원. OECD 국가의 사망원인별 사망률 비교. 2014.

한국보건의료연구원. 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 발생 예방을 위한 아스피린 사용양상 분석. 2012.

한국지질동맥경화학회 이상지질혈증 치료지침 제정위원회. 이상지질혈증 치료지침. 2015.

OECD 대한민국 정책센터. OECD 보건의료 2013. 2014.

Kim YJ, Choi NK, Kim MS, Lee J, Chang Y, Seong JM, Jung SY, Shin JY, Park JE, Park BJ. Evaluation of low-dose aspirin for primary prevention of ischemic stroke among patients with diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Feb 15;7:8.

Breslow N.E, DAY N.E. Statistical methods in cancer research: Volume 1-The analysis of case-control studies. International agency for research on cancer lyon. 1980. pp 248-276.

Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, Shi Q, Elamin MB, Geske JB, Fernandez-Balsells MM, Albuquerque FN, Lampropulos JF, Erwin PJ, Smith SA, Montori VM. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Dec;32(12):2300-6.

Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, Hu FB. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA*. 2009 May 27;301(20):2129-40.

International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.

Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 May 11;241(19):2035-8.

Leung WY, So WY, Stewart D, Lui A, Tong PC, Ko GT, Kong AP, Ma RC, Chan FK, Yang X, Chiang SC, Chan JC. Lack of benefits for prevention of cardiovascular disease with aspirin therapy in type 2 diabetic patients--a longitudinal observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009 Oct 30;8:57.

Michael Pignone, Mark J. Alberts, John A. Colwell, Mary Cushman, Silvio E. Inzucchi, Debabrata Mukherjee, Robert S. Rosenson, Craig D. Williams, Peter W. Wilson, M. Sue Kirkman. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Jun; 33(6): 1395-1402.

Ong G, Davis TM, Davis WA. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting: the Fremantle Diabetes study. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):317-21.

Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005 Nov;43(11):1130-9.

U.S. Food and Drug Administration. Aspirin comprehensive prescribing information. 2010.

U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. 2009.

Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;150:405-10.

World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. 2014.

World Health Organization. World Health Statistics 2014. 2014.

부표 1. 검진자료가 있는 연구대상자의 일반적 특성

구 분		N=834	(%)
성별	남성	516	(61.9)
	여성	318	(38.1)
연령군	40-44세	60	(7.2)
	45-49세	78	(9.5)
	50-54세	96	(11.5)
	55-59세	108	(12.9)
	60-64세	168	(20.1)
	65-69세	108	(12.9)
	70-74세	162	(19.4)
	75-79세	54	(6.5)
고혈압	없음	243	(29.1)
	있음	591	(70.9)
이상지질혈증	없음	631	(75.7)
	있음	203	(24.3)
동반질환 (고혈압+이상지질혈증)	둘다 없음	179	(21.5)
	고혈압만	452	(54.2)
	이상지질혈증만	64	(7.7)
	둘다 있음	139	(16.6)
Charlson Comorbidity Index(CCI)	0	74	(8.9)
	1	37	(4.4)
	2	42	(5.1)
	3+	681	(81.6)

부표 1. 검진자료가 있는 연구대상자의 일반적 특성(계속)

구 분		N=834	(%)
당뇨시작일 ~“Index date”	아스피린 비사용	779	(93.4)
	아스피린 사용	55	(6.6)
“Index date” ~ 1년 전	아스피린 비사용	718	(86.1)
	아스피린 사용	116	(13.9)
“Index date” 1~2년 전	아스피린 비사용	748	(89.7)
	아스피린 사용	86	(10.3)
“Index date” 2~3년 전	아스피린 비사용	766	(91.8)
	아스피린 사용	68	(8.2)
“Index date” 이전 3년동안	비사용	690	(82.7)
	직전 1년 동안	45	(5.4)
	직전 2년 동안	24	(2.9)
	직전 3년 동안	44	(5.3)
	그외	31	(3.7)

부표 2. 검진자료가 있는 연구대상자의 건강행태 특성

구 분		N=834	(%)
흡연	비흡연	517	(61.9)
	과거흡연	95	(11.4)
	현재흡연	222	(26.7)
음주	비음주	529	(63.4)
	월 2~3회	44	(5.3)
	주 1~2회	128	(15.4)
	주 3~4회	67	(8.0)
	주 5회 이상	66	(7.9)
신체활동	안함	381	(45.7)
	주 1~2회	114	(13.7)
	주 3~4회	73	(8.7)
	주 5~6회	69	(8.3)
	매일	197	(23.6)
비만 여부	저체중	17	(2.1)
	정상체중	452	(54.2)
	과체중	365	(43.7)
**수축기 혈압		133.1±18.4	
**이완기 혈압		79.8±11.0	
**총 콜레스테롤		194.7±41.1	

** : 평균±표준편차

부표 3. 검진자료가 있는 연구대상자의 환자-대조군에 따른 일반적 특성

구 분		환자군	대조군	P-Value*
		(N=139) N (%)	(N=695) N (%)	
성별	남성	86 (61.9)	430 (61.9)	1.0000
	여성	53 (38.1)	265 (38.1)	
연령군	40-44세	10 (7.2)	50 (7.2)	1.0000
	45-49세	13 (9.4)	65 (9.4)	
	50-54세	16 (11.5)	80 (11.5)	
	55-59세	18 (12.9)	90 (12.9)	
	60-64세	28 (20.1)	140 (20.1)	
	65-69세	18 (12.9)	90 (12.9)	
	70-74세	27 (19.5)	135 (19.5)	
	75-79세	9 (6.5)	45 (6.5)	
고혈압	없음	32 (23.0)	211 (30.4)	0.1019
	있음	107 (77.0)	484 (69.6)	
이상지질혈증	없음	105 (75.5)	526 (75.7)	1.0000
	있음	34 (24.5)	169 (24.3)	
동반질환 (고혈압 +이상지질혈증)	둘다 없음	23 (16.6)	156 (22.5)	0.3805
	고혈압만	82 (58.9)	370 (53.2)	
	이상지질혈증만	9 (6.5)	55 (7.9)	
	둘다 있음	25 (18.0)	114 (16.4)	
Charlson Comorbidity Index(CCI)	0	0 (0.0)	74 (10.7)	0.0001
	1	2 (1.5)	35 (5.0)	
	2	7 (5.0)	35 (5.0)	
	3+	130 (93.5)	551 (79.3)	

*: chi-square test

부표 3. 검진자료가 있는 연구대상자의 환자-대조군에 따른 일반적 특성(계속)

구 분		환자군	대조군	P-Value*
		(N=139) N (%)	(N=695) N (%)	
당뇨시작일 ~“Index date”	아스피린 비사용	128 (92.1)	651 (93.7)	0.6177
	아스피린 사용	11 (7.9)	44 (6.3)	
“Index date” ~ 1년 전	아스피린 비사용	119 (85.6)	599 (86.2)	0.9643
	아스피린 사용	20 (14.4)	96 (13.8)	
“Index date” 1~2년 전	아스피린 비사용	123 (88.5)	625 (89.9)	0.7215
	아스피린 사용	16 (11.5)	70 (10.1)	
“Index date” 2~3년 전	아스피린 비사용	127 (91.4)	639 (91.9)	0.9549
	아스피린 사용	12 (8.6)	56 (8.1)	
“Index date” 이전 3년동안	비사용	116 (83.4)	574 (82.6)	0.6260
	직전 1년 동안	7 (5.0)	38 (5.5)	
	직전 2년 동안	3 (2.2)	21 (3.0)	
	직전 3년 동안	10 (7.2)	34 (4.9)	
	그외	3 (2.2)	28 (4.0)	

*: chi-square test

부표 4. 검진자료가 있는 연구대상자의 환자-대조군에 따른 건강행태 특성

구 분	환자군 (N=139)		대조군 (N=695)		P-Value
	N	(%)	N	(%)	
	흡연				
	비흡연	85 (61.2)	432 (62.2)	0.1232*	
	과거흡연	10 (7.2)	85 (12.2)		
	현재흡연	44 (31.6)	178 (25.6)		
음주					
	비음주	93 (66.9)	436 (62.7)	0.1823*	
	월 2~3회	4 (2.9)	40 (5.8)		
	주 1~2회	26 (18.7)	102 (14.7)		
	주 3~4회	10 (7.2)	57 (8.2)		
	주 5회 이상	6 (4.3)	60 (8.6)		
신체활동					
	안함	67 (48.2)	314 (45.2)	0.6834*	
	주 1~2회	21 (15.1)	93 (13.4)		
	주 3~4회	13 (9.4)	60 (8.6)		
	주 5~6회	12 (8.6)	57 (8.2)		
	매일	26 (18.7)	171 (24.6)		
비만 여부					
	저체중	6 (4.3)	11 (1.6)	0.0429*	
	정상체중	81 (58.3)	371 (53.4)		
	과체중	52 (37.4)	313 (45.0)		
수축기 혈압		134.9±18.4	132.7±18.4	0.1964*	
이완기 혈압		80.9±11.3	79.6±10.9	0.2189*	
총 콜레스테롤		194.7±39.1	194.6±41.6	0.9935*	

*: chi-square test, **:평균±표준편차, ***: t-test

부표 5. “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 일반적 특성

구 분	“Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용					그 외
	비사용	직전 1년 동안	직전 2년 동안	직전 3년 동안		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
성별	남성	825 (55.3)	65 (59.6)	40 (52.6)	36 (53.7)	24 (55.8)
	여성	668 (44.7)	44 (40.4)	36 (47.4)	31 (46.3)	19 (44.2)
연령군	40-44세	68 (4.6)	1 (0.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (4.7)*
	45-49세	97 (6.5)	8 (7.3)	6 (7.9)	2 (3.0)	1 (2.3)
	50-54세	156 (10.5)	18 (16.5)	8 (10.5)	10 (14.9)	6 (14.0)
	55-59세	168 (11.3)	9 (8.3)	8 (10.5)	3 (4.5)	4 (9.3)
	60-64세	274 (18.3)	26 (23.9)	11 (14.5)	16 (23.9)	9 (20.9)
	65-69세	207 (13.8)	13 (11.9)	19 (25.0)	7 (10.5)	6 (14.0)
	70-74세	242 (16.2)	11 (10.1)	14 (18.4)	15 (22.4)	12 (27.9)
	75-79세	180 (12.1)	11 (10.1)	6 (7.9)	10 (14.9)	3 (6.9)
	80-84세	95 (6.3)	12 (11.0)	3 (4.0)	4 (5.9)	0 (0.0)
	85세 +	6 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*:chi-square test , p < 0.05

부표 5. “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 일반적 특성(계속)

구 분		“Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용				
		비사용	직전 1년 동안	직전 2년 동안	직전 3년 동안	그 외
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
고혈압	없음	513 (34.3)	15 (13.8)	12 (15.8)	6 (9.0)	5 (11.6)*
	있음	980 (65.6)	94 (86.2)	64 (84.2)	61 (91.0)	38 (88.4)
이상지질혈증	없음	1,162 (77.8)	71 (65.1)	45 (59.2)	40 (59.7)	30 (69.8)*
	있음	331 (22.2)	38 (34.9)	31 (40.8)	27 (40.3)	13 (30.2)
동반질환 (고혈압 +이상지질혈증)	둘다 없음	383 (25.7)	11 (10.1)	3 (4.0)	3 (4.5)	5 (11.6)*
	고혈압만	779 (52.2)	60 (55.1)	42 (55.3)	37 (55.2)	25 (58.1)
	이상지질혈증만	130 (8.7)	4 (3.6)	9 (11.8)	3 (4.5)	0 (0.0)
	둘다 있음	201 (13.4)	34 (31.2)	22 (28.9)	24 (35.8)	13 (30.3)
Charlson Comorbidity Index(CCI)	0	179 (12.0)	6 (5.5)	4 (5.3)	5 (7.5)	1 (2.3)
	1	73 (4.9)	3 (2.8)	3 (4.0)	4 (6.0)	0 (0.0)
	2	94 (6.3)	4 (3.7)	2 (2.6)	1 (1.5)	1 (2.3)
	3+	1,147 (76.8)	96 (88.0)	67 (88.1)	57 (85.0)	41 (95.4)

*:chi-square test , p < 0.05

부표 6. 검진자료가 있는 연구대상자의 저용량 아스피린 사용에 따른 일반적 특성

구 분		당뇨시작일		“Index date”	
		~ “Index date”		~ 1년 전	
		비사용 N (%)	사용 N (%)	비사용 N (%)	사용 N (%)
성별	남성	484 (62.1)	32 (58.2)	450 (62.7)	66 (56.9)
	여성	295 (37.9)	23 (41.8)	268 (37.3)	50 (43.1)
연령군	40-44세	60 (7.7)	0 (0.0)	59 (8.2)	1 (0.8)
	45-49세	73 (9.4)	5 (9.1)	68 (9.5)	10 (8.6)
	50-54세	94 (12.1)	2 (3.6)	78 (10.9)	18 (15.5)
	55-59세	96 (12.3)	12 (21.8)	92 (12.8)	16 (13.8)
	60-64세	155 (19.9)	13 (23.6)	143 (19.9)	25 (21.6)
	65-69세	100 (12.8)	8 (14.6)	92 (12.8)	16 (13.8)
	70-74세	153 (19.6)	9 (16.4)	143 (19.9)	19 (16.4)
	75-79세	48 (6.2)	6 (10.9)	43 (6.0)	11 (9.5)
고혈압	없음	238 (30.5)	5 (9.1)*	232 (32.3)	11 (9.5)*
	있음	541 (69.5)	50 (90.9)	486 (67.7)	105 (90.5)
이상지질혈증	없음	599 (76.9)	32 (58.2)*	551 (76.7)	80 (69.0)
	있음	180 (23.1)	23 (41.8)	167 (23.3)	36 (31.0)
동반질환 (고혈압 +이상지질혈증)	둘다 없음	175 (22.5)	4 (7.3)*	173 (24.1)	6 (5.2)*
	고혈압만	424 (54.4)	28 (50.9)	378 (52.7)	74 (63.8)
	이상지질혈증만	63 (8.1)	1 (1.8)	59 (8.2)	5 (4.3)
	둘다 있음	117 (15.0)	22 (40.0)	108 (15.0)	31 (26.7)
Charlson Comorbidity Index(CCI)	0	74 (9.5)	0 (0.0)*	69 (9.6)	5 (4.3)*
	1	34 (4.4)	3 (5.4)	33 (4.6)	4 (3.4)
	2	42 (5.4)	0 (0.0)	41 (5.7)	1 (0.9)
	3+	629 (80.7)	52 (94.6)	575 (80.1)	106 (91.4)

*:chi-square test , p < 0.05

부표 6. 검진자료가 있는 연구대상자의 저용량 아스피린 사용에 따른 일반적 특성(계속)

구 분		“Index date” 1~2년 전		“Index date” 2~3년 전	
		비사용	사용	비사용	사용
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
성별	남성	462 (61.8)	54 (62.8)	477 (62.3)	39 (57.3)
	여성	286 (38.2)	32 (37.2)	289 (37.7)	29 (42.7)
연령군	40-44세	58 (7.7)	2 (2.3)	58 (7.5)	2 (2.9)
	45-49세	69 (9.2)	9 (10.5)	73 (9.5)	5 (7.3)
	50-54세	85 (11.4)	11 (12.8)	88 (11.5)	8 (11.8)
	55-59세	98 (13.1)	10 (11.6)	98 (12.8)	10 (14.7)
	60-64세	149 (19.9)	19 (22.1)	156 (20.4)	12 (17.7)
	65-69세	94 (12.6)	14 (16.3)	98 (12.8)	10 (14.7)
	70-74세	149 (19.9)	13 (15.1)	149 (19.5)	13 (19.1)
	75-79세	46 (6.2)	8 (9.3)	46 (6.0)	8 (11.8)
고혈압	없음	232 (31.0)	11 (12.8)*	236 (30.8)	7 (10.3)*
	있음	516 (69.0)	75 (87.2)	530 (69.2)	61 (89.7)
이상지질혈증	없음	576 (77.0)	55 (63.9)*	591 (77.1)	40 (58.8)*
	있음	172 (23.0)	31 (36.1)	175 (22.9)	28 (41.2)
동반질환 (고혈압 +이상지질혈증)	둘다 없음	172 (23.0)	7 (8.1)*	175 (22.8)	4 (5.9)*
	고혈압만	404 (54.0)	48 (55.8)	416 (54.3)	36 (52.9)
	이상지질혈증만	60 (8.0)	4 (4.7)	61 (8.0)	3 (4.4)
	둘다 있음	112 (15.0)	27 (31.4)	114 (14.9)	25 (36.8)
Charlson Comorbidity Index(CCI)	0	73 (9.7)	1 (1.2)*	74 (9.6)	0 (0.0)*
	1	34 (4.5)	3 (3.5)	31 (4.1)	6 (8.8)
	2	40 (5.4)	2 (2.3)	42 (5.5)	0 (0.0)
	3+	601 (80.4)	80 (93.0)	619 (80.8)	62 (91.2)

*:chi-square test , p < 0.05

부표 7. 검진자료가 있는 연구대상자의 저용량 아스피린 사용에 따른 건강
행태 특성

구 분		당뇨시작일		“Index date”	
		~ “Index date”		~ 1년 전	
		비사용 N (%)	사용 N (%)	비사용 N (%)	사용 N (%)
흡연	비흡연	486 (62.4)	31 (56.4)	444 (61.9)	73 (62.9)
	과거흡연	88 (11.3)	7 (12.7)	77 (10.7)	18 (15.5)
	현재흡연	205 (26.3)	17 (30.9)	197 (27.4)	25 (21.6)
음주	비음주	488 (62.6)	41 (74.5)	449 (62.5)	80 (69.0)
	월 2~3회	42 (5.4)	2 (3.6)	42 (5.9)	2 (1.7)
	주 1~2회	124 (15.9)	4 (7.3)	112 (15.6)	16 (13.8)
	주 3~4회	63 (8.1)	4 (7.3)	54 (7.5)	13 (11.2)
	주 5회 이상	62 (8.0)	4 (7.3)	61 (8.5)	5 (4.3)
신체활동	안함	356 (45.7)	25 (45.5)	337 (46.9)	44 (37.9)*
	주 1~2회	104 (13.3)	10 (18.2)	99 (13.8)	15 (12.9)
	주 3~4회	71 (9.1)	2 (3.6)	66 (9.2)	7 (6.1)
	주 5~6회	63 (8.1)	6 (10.9)	59 (8.2)	10 (8.6)
	매일	185 (23.8)	12 (21.8)	157 (21.9)	40 (34.5)
비만	저체중	16 (2.1)	1 (1.8)*	14 (1.9)	3 (2.6)*
	정상체중	434 (55.7)	18 (32.7)	404 (56.3)	48 (41.4)
	과체중	329 (42.2)	36 (65.5)	300 (41.8)	65 (56.0)
**수축기 혈압		133.0±18.4	135.1±18.8	132.9±18.5	134.6±18.2
**이완기 혈압		79.9±11.1	78.9±8.6	79.7±11.1	80.2±9.8
**총 콜레스테롤		194.9±41.5	191.2±35.8	195.5±41.5	189.9±38.5

*:chi-square test , p < 0.05 , **: mean±sd

부표 7. 검진자료가 있는 연구대상자의 저용량 아스피린 사용에 따른 건강
행태 특성(계속)

구 분		“Index date” 1~2년 전		“Index date” 2~3년 전	
		비사용	사용	비사용	사용
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
흡연	비흡연	468 (62.5)	49 (57.0)	476 (62.1)	41 (60.3)
	과거흡연	85 (11.4)	10 (11.6)	87 (11.4)	8 (11.8)
	현재흡연	195 (26.1)	27 (31.4)	203 (26.5)	19 (27.9)
음주	비음주	471 (62.9)	58 (67.4)	484 (63.2)	45 (66.1)
	월 2~3회	41 (5.5)	3 (3.5)	40 (5.2)	4 (5.9)
	주 1~2회	118 (15.8)	10 (11.6)	122 (15.9)	6 (8.8)
	주 3~4회	58 (7.8)	9 (10.5)	62 (8.1)	5 (7.4)
	주 5회 이상	60 (8.0)	6 (7.0)	58 (7.6)	8 (11.8)
신체활동	안함	350 (46.7)	31 (36.1)	351 (45.8)	30 (44.1)
	주 1~2회	101 (13.5)	13 (15.1)	102 (13.3)	12 (17.6)
	주 3~4회	65 (8.7)	8 (9.3)	69 (9.0)	4 (5.9)
	주 5~6회	64 (8.6)	5 (5.8)	64 (8.4)	5 (7.4)
	매일	168 (22.5)	29 (33.7)	180 (23.5)	17 (25.0)
비만	저체중	16 (2.1)	1 (1.1)	16 (2.1)	1 (1.5)*
	정상체중	414 (55.4)	38 (44.2)	428 (55.9)	24 (35.3)
	과체중	318 (42.5)	47 (54.7)	322 (42.0)	43 (63.2)
**수축기 혈압		132.9±18.5	135.2±17.9	132.9±18.3	135.8±19.4
**이완기 혈압		79.8±11.2	79.8±8.7	79.8±11.0	79.8±10.5
**총 콜레스테롤		194.9±41.2	192.9±40.5	195.1±41.5	190.5±36.9

*:chi-square test , p < 0.05 , **: mean±sd

부표 8. 검진자료가 있는 연구대상자의 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 일반적 특성

구 분	“Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용					
	비사용	직전 1년 동안	직전 2년 동안	직전 3년 동안	그 외	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
성별	남성	431 (62.5)	24 (53.3)	17 (70.8)	24 (54.5)	20 (64.5)
	여성	259 (37.5)	21 (46.7)	7 (29.2)	20 (45.5)	11 (35.5)
연령군	40-44세	56 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)
	45-49세	66 (9.6)	3 (6.7)	4 (16.7)	3 (6.8)	2 (6.5)
	50-54세	74 (10.7)	10 (22.2)	3 (12.5)	5 (11.4)	4 (12.9)
	55-59세	91 (13.2)	6 (13.3)	1 (4.2)	9 (20.5)	1 (3.2)
	60-64세	136 (19.7)	12 (26.7)	7 (29.2)	6 (13.6)	7 (22.6)
	65-69세	88 (12.7)	3 (6.6)	6 (25.0)	7 (15.9)	4 (12.9)
	70-74세	137 (19.9)	8 (17.8)	2 (8.3)	8 (18.2)	7 (22.6)
	75-79세	42 (6.1)	3 (6.7)	1 (4.1)	6 (13.6)	2 (6.4)

*:chi-square test , p < 0.05

부표 8. 검진자료가 있는 연구대상자의 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 일반적 특성(계속)

구 분		“Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용				
		비사용	직전 1년 동안	직전 2년 동안	직전 3년 동안	그 외
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
고혈압	없음	229 (33.2)	2 (4.4)	3 (12.5)	5 (11.4)	4 (12.9)*
	있음	461 (66.8)	43 (95.6)	21 (87.5)	39 (88.6)	27 (87.1)
이상지질혈증	없음	535 (77.5)	34 (75.6)	17 (70.8)	28 (63.6)	17 (54.8)*
	있음	155 (22.5)	11 (24.4)	7 (29.2)	16 (36.4)	14 (45.2)
동반질환 (고혈압 +이상지질혈증)	둘다 없음	172 (24.9)	0 (0.0)	2 (8.3)	4 (9.1)	1 (3.2)*
	고혈압만	363 (52.6)	34 (75.6)	15 (62.5)	24 (54.6)	16 (51.6)
	이상지질혈증만	57 (8.3)	2 (4.4)	1 (4.2)	1 (2.2)	3 (9.7)
	둘다 있음	98 (14.2)	9 (20.0)	6 (25.0)	15 (34.1)	11 (35.5)
Charlson Comorbidity	0	69 (10.0)	4 (8.9)	1 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)*
	1	31 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (9.7)
	2	40 (5.8)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.2)
Index(CCI)	3+	550 (79.7)	41 (91.1)	22 (91.7)	41 (93.2)	27 (87.1)

*:chi-square test , p < 0.05

부표 9. 검진자료가 있는 연구대상자의 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 건강행태 특성

구 분		“Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용				
		비사용	직전 1년	직전 2년	직전 3년	그 외
			동안	동안	동안	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
흡연	비흡연	428 (62.0)	30 (66.6)	15 (62.5)	26 (59.1)	18 (58.1)
	과거흡연	76 (11.0)	8 (17.8)	3 (12.5)	6 (13.6)	2 (6.4)
	현재흡연	186 (27.0)	7 (15.6)	6 (25.0)	12 (27.3)	11 (35.5)
음주	비음주	435 (63.0)	29 (64.4)	16 (66.6)	32 (72.7)	17 (54.8)
	월 2~3회	39 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (9.67)
	주 1~2회	108 (15.7)	8 (17.8)	4 (16.7)	4 (9.1)	4 (12.9)
	주 3~4회	53 (7.7)	5 (11.1)	4 (16.7)	4 (9.1)	1 (3.2)
	주 5회 이상	55 (8.0)	3 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.6)	6 (19.4)
비만	저체중	14 (2.0)	2 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
	정상체중	390 (56.5)	21 (46.7)	13 (54.2)	14 (31.8)	14 (45.2)
	과체중	286 (41.5)	22 (48.9)	11 (45.8)	29 (65.9)	17 (54.8)

*:chi-square test , p < 0.05

부표 9. 검진자료가 있는 연구대상자의 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 건강행태 특성(계속)

구 분	“Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용					
	비사용	직전 1년 동안	직전 2년 동안	직전 3년 동안	그 외	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
신체활동	안함	327 (47.4)	16 (35.5)	7 (29.2)	19 (43.1)	12 (38.7)
	주 1~2회	95 (13.8)	3 (6.7)	3 (12.5)	9 (20.4)	4 (12.9)
	주 3~4회	62 (9.0)	2 (4.4)	3 (12.5)	2 (4.6)	4 (12.9)
	주 5~6회	56 (8.1)	8 (17.8)	0 (0.0)	2 (4.6)	3 (9.7)
	매일	150 (21.7)	16 (35.6)	11 (45.8)	12 (27.3)	8 (25.8)
**수축기 혈압	132.6±18.5	133.7±17.8	135.5±15.2	133.8±20.3	141.0±17.3	
**이완기 혈압	79.6±11.1	80.6±11.2	81.5±7.4	78.7±9.4	82.4±11.3	
**총 콜레스테롤	195.4±41.5	186.0±38.4	198.8±49.0	188.5±32.2	195.8±41.8	

*:chi-square test , p < 0.05 , **: mean±sd

부표 10. 당뇨시작일~“Index date” 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조 건부 로지스틱 회귀분석 결과

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 [♭] OR (95% CI)	Model 3 [♣] OR (95% CI)
당뇨시작일 ~ “Index date”					
아스피린 비사용	1,691	277(16.4)	1.00	1.00	1.00
아스피린 사용	97	21(21.7)	1.41 (0.86-2.33)	1.39 (0.83-2.30)	1.37 (0.81-2.31)
고혈압					
없음	551	69(12.5)		1.00	1.00
있음	1,237	229(18.5)		1.60 (1.18-2.17)	1.53 (1.11-2.09)
이상지질혈증					
없음	1,348	240(17.8)		1.00	1.00
있음	440	58(13.1)		0.69 (0.50-0.95)	0.63 (0.45-0.87)
Charlson Comorbidity Index(CCI)					
0	195	1(0.5)			1.00
1	83	8(9.6)			20.38 (2.48-167.47)
2	102	10(9.8)			23.51 (2.94-187.92)
3+	1,408	279(19.8)			54.87 (7.61-395.62)

: Model 1: 아스피린

♭ : Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

♣ : Model 3: Model 2 + CCI(Charlson Comorbidity Index)

부표 11. “Index date” 에서 1년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조 건부 로지스틱 회귀분석

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 ^b OR (95% CI)	Model 3 [‡] OR (95% CI)
“Index date”					
~ 1년 전					
아스피린 비사용	1,535	262(17.1)	1.00	1.00	1.00
아스피린 사용	253	36(14.2)	0.80 (0.54-1.17)	0.77 (0.52-1.13)	0.74 (0.50-1.10)
고혈압					
없음	551	69(12.5)		1.00	1.00
있음	1,237	229(18.5)		1.66 (1.22-2.25)	1.58 (1.15-2.16)
이상지질혈증					
없음	1,348	240(17.8)		1.00	1.00
있음	440	58(13.1)		0.72 (0.52-0.99)	0.66 (0.47-0.91)
Charlson Comorbidity Index(CCI)					
0	195	1(0.5)			1.00
1	83	8(9.6)			20.45 (2.48-168.06)
2	102	10(9.8)			23.10 (2.89-184.59)
3+	1,408	279(19.8)			55.25 (7.66-398.39)

: Model 1: 아스피린

b : Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

‡ : Model 3: Model 2 + CCI(Charlson Comorbidity Index)

부표 12. “Index date” 에서 1~2년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 [♭] OR (95% CI)	Model 3 [♠] OR (95% CI)
“Index date”					
1~2년 전					
아스피린 비사용	1,613	265(16.4)	1.00	1.00	1.00
아스피린 사용	175	33(18.8)	1.20 (0.79-1.83)	1.15 (0.75-1.76)	1.15 (0.75-1.76)
고혈압					
없음	551	69(12.5)		1.00	1.00
있음	1,237	229(18.5)		1.61 (1.18-2.18)	1.53 (1.12-2.10)
이상지질혈증					
없음	1,348	240(17.8)		1.00	1.00
있음	440	58(13.1)		0.70 (0.51-0.96)	0.64 (0.46-0.88)
Charlson Comorbidity Index(CCI)					
0	195	1(0.5)			1.00
1	83	8(9.6)			20.38 (2.48-167.43)
2	102	10(9.8)			23.49 (2.94-187.72)
3+	1,408	279(19.8)			54.91 (7.61-395.88)

: Model 1: 아스피린

♭ : Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

♠ : Model 3: Model 2 + CCI(Charlson Comorbidity Index)

부표 13. “Index date” 에서 2~3년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 [♭] OR (95% CI)	Model 3 [♣] OR (95% CI)
“Index date”					
2~3년 전					
아스피린 비사용	1,695	275(16.2)	1.00	1.00	1.00
아스피린 사용	93	23(24.7)	1.74 (1.05-2.87)	1.70 (1.02-2.82)	1.77(1.06-2.96)
고혈압					
없음	551	69(12.5)		1.00	1.00
있음	1,237	229(18.5)		1.59 (1.17-2.16)	1.52 (1.10-2.08)
이상지질혈증					
없음	1,348	240(17.8)		1.00	1.00
있음	440	58(13.1)		0.69 (0.50-0.95)	0.63 (0.45-0.87)
Charlson Comorbidity Index(CCI)					
0	195	1(0.5)			1.00
1	83	8(9.6)			20.11 (2.44-165.28)
2	102	10(9.8)			23.50 (2.94-187.82)
3+	1,408	279(19.8)			55.22 (7.66-.98.10)

: Model 1: 아스피린

♭ : Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

♣ : Model 3: Model 2 + CCI(Charlson Comorbidity Index)

부표 14. “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 [♭] OR (95% CI)	Model 3 [♠] OR (95% CI)
“Index date” 이전 3년 동안					
비사용	1,493	252(16.8)	1.00	1.00	1.00
직전 1년 동안	109	11(10.1)	0.53 (0.28-1.02)	0.51 (0.26-0.98)	0.46 (0.24-0.89)
직전 2년 동안	76	8(10.5)	0.57 (0.27-1.22)	0.55 (0.26-1.19)	0.53 (0.24-1.16)
직전 3년 동안	67	17(25.3)	1.71 (0.95-3.08)	1.67 (0.92-3.01)	1.74 (0.96-3.16)
그외	43	10(23.2)	1.53 (0.73-3.20)	1.42 (0.67-2.98)	1.35 (0.64-2.85)
고혈압					
없음	551	69(12.5)		1.00	1.00
있음	1,237	229(18.5)		1.65 (1.22-2.25)	1.58 (1.15-2.17)
이상지질혈증					
없음	1,348	240(17.8)		1.00	1.00
있음	440	58(13.1)		0.72 (0.52-0.99)	0.65 (0.47-0.91)
Charlson Comorbidity Index(CCI)					
0	195	1(0.5)			1.00
1	83	8(9.6)			19.72 (2.39-162.31)
2	102	10(9.8)			22.92 (2.86-183.21)
3+	1,408	279(19.8)			56.11 (7.78-404.59)

: Model 1: 아스피린

♭ : Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

♠ : Model 3: Model 2 + CCI(Charlson Comorbidity Index)

부표 15. 검진자료가 있는 연구대상자에서 당뇨시작일~“Index date” 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 [†] OR (95% CI)
당뇨시작일				
~ “Index date”				
아스피린 비사용	779	128(16.4)	1.00	1.00
아스피린 사용	55	11(20.0)	1.29 (0.63-2.64)	1.19 (0.58-2.47)
고혈압				
없음	243	32(13.1)		1.00
있음	591	107(18.1)		1.46 (0.94-2.27)
이상지질혈증				
없음	631	105(16.6)		1.00
있음	203	34(16.7)		0.99 (0.63-1.54)
흡연				
비흡연	517	85(16.4)		
과거흡연	95	10(10.5)		
현재흡연	222	44(19.8)		
음주				
비음주	529	93(17.5)		
월 2~3회	44	4(9.0)		
주 1~2회	128	26(20.3)		
주 3~4회	67	10(14.9)		
주 5회 이상	66	6(9.0)		
신체활동				
안함	381	67(17.5)		
주 1~2회	114	21(18.4)		
주 3~4회	73	13(17.8)		
주 5~6회	69	12(17.3)		
매일	197	26(13.2)		
비만				
저체중	17	6(35.2)		
정상체중	452	81(17.9)		
과체중	365	52(14.2)		
수축기 혈압	133.1±18.4			
이완기 혈압	79.8±11.0			
총 콜레스테롤	194.7±41.1			

#: Model 1: 아스피린

†: Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

부표 15. 검진자료가 있는 연구대상자에서 당뇨시작일~“Index date” 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과(계속)

	No of People	No(%) of Stroke	Model 3 [♠] OR (95% CI)	Model 4 [¶] OR (95% CI)
당뇨시작일				
~ “Index date”				
아스피린 비사용	779	128(16.4)	1.00	1.00
아스피린 사용	55	11(20.0)	1.23(0.58-2.59)	1.26 (0.59-2.67)
고혈압				
없음	243	32(13.1)	1.00	1.00
있음	591	107(18.1)	1.55 (0.99-2.42)	1.40 (0.89-2.22)
이상지질혈증				
없음	631	105(16.6)	1.00	1.00
있음	203	34(16.7)	1.08 (0.68-1.70)	1.11 (0.70-1.76)
흡연				
비흡연	517	85(16.4)	1.00	1.00
과거흡연	95	10(10.5)	0.61 (0.29-1.29)	0.61 (0.29-1.29)
현재흡연	222	44(19.8)	1.31 (0.78-2.20)	1.34 (0.80-2.26)
음주				
비음주	529	93(17.5)	1.00	1.00
월 2~3회	44	4(9.0)	0.46 (0.15-1.42)	0.45 (0.15-1.38)
주 1~2회	128	26(20.3)	1.16 (0.66-2.02)	1.14 (0.65-1.99)
주 3~4회	67	10(14.9)	0.71 (0.33-1.55)	0.67 (0.31-1.46)
주 5회 이상	66	6(9.0)	0.39 (0.16-0.99)	0.36 (0.14-0.91)
신체활동				
안함	381	67(17.5)	1.00	1.00
주 1~2회	114	21(18.4)	1.15 (0.65-2.02)	1.15 (0.65-2.04)
주 3~4회	73	13(17.8)	1.09 (0.54-2.20)	1.10 (0.54-2.22)
주 5~6회	69	12(17.3)	0.94 (0.45-1.97)	0.96 (0.45-2.02)
매일	197	26(13.2)	0.71 (0.43-1.18)	0.72 (0.43-1.21)
비만				
저체중	17	6(35.2)	1.00	1.00
정상체중	452	81(17.9)	0.40 (0.14-1.16)	0.40 (0.14-1.18)
과체중	365	52(14.2)	0.29 (0.1-0.88)	0.27 (0.09-0.84)
수축기 혈압	133.1±18.4			1.01 (0.99-1.02)
이완기 혈압	79.8±11.0			1.01 (0.98-1.03)
총 콜레스테롤	194.7±41.1			0.99 (0.99-1.00)

♠: Model 3: Model 2 + 흡연, 음주, 운동, 비만

¶: Model 4: Model 3 + 수축기혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤

부표 16. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 에서 1년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 ^b OR (95% CI)
“Index date”				
~ 1년 전				
아스피린 비사용	718	119(16.5)	1.00	1.00
아스피린 사용	116	20(17.2)	1.05 (0.61-1.78)	0.96 (0.56-1.65)
고혈압				
없음	243	32(13.1)		1.00
있음	591	107(18.1)		1.49 (0.95-2.32)
이상지질혈증				
없음	631	105(16.6)		1.00
있음	203	34(16.7)		1.00 (0.64-1.55)
흡연				
비흡연	517	85(16.4)		
과거흡연	95	10(10.5)		
현재흡연	222	44(19.8)		
음주				
비음주	529	93(17.5)		
월 2~3회	44	4(9.0)		
주 1~2회	128	26(20.3)		
주 3~4회	67	10(14.9)		
주 5회 이상	66	6(9.0)		
신체활동				
안함	381	67(17.5)		
주 1~2회	114	21(18.4)		
주 3~4회	73	13(17.8)		
주 5~6회	69	12(17.3)		
매일	197	26(13.2)		
비만				
저체중	17	6(35.2)		
정상체중	452	81(17.9)		
과체중	365	52(14.2)		
수축기 혈압	133.1±18.4			
이완기 혈압	79.8±11.0			
총 콜레스테롤	194.7±41.1			

#: Model 1: 아스피린

b: Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

부표 16. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 에서 1년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과(계속)

	No of People	No(%) of Stroke	Model 3 [‡] OR (95% CI)	Model 4 [¶] OR (95% CI)
“Index date”				
~ 1년 전				
아스피린 비사용	718	119(16.5)	1.00	1.00
아스피린 사용	116	20(17.2)	1.03 (0.59-1.80)	1.04 (0.60-1.82)
고혈압				
없음	243	32(13.1)	1.00	1.00
있음	591	107(18.1)	1.56 (0.99-2.45)	1.42 (0.89-2.25)
이상지질혈증				
없음	631	105(16.6)	1.00	1.00
있음	203	34(16.7)	1.09 (0.69-1.71)	1.12 (0.71-1.77)
흡연				
비흡연	517	85(16.4)	1.00	1.00
과거흡연	95	10(10.5)	0.61 (0.29-1.29)	0.61 (0.29-1.29)
현재흡연	222	44(19.8)	1.33 (0.80-2.23)	1.36 (0.81-2.29)
음주				
비음주	529	93(17.5)	1.00	1.00
월 2~3회	44	4(9.0)	0.46 (0.15-1.41)	0.45 (0.15-1.37)
주 1~2회	128	26(20.3)	1.14 (0.66-1.99)	1.12 (0.64-1.97)
주 3~4회	67	10(14.9)	0.71 (0.33-1.53)	0.66 (0.30-1.44)
주 5회 이상	66	6(9.0)	0.40 (0.16-0.99)	0.36 (0.14-0.92)
신체활동				
안함	381	67(17.5)	1.00	1.00
주 1~2회	114	21(18.4)	1.15 (0.65-2.03)	1.16 (0.66-2.04)
주 3~4회	73	13(17.8)	1.08 (0.53-2.18)	1.09 (0.54-2.21)
주 5~6회	69	12(17.3)	0.94 (0.45-1.99)	0.96 (0.46-2.04)
매일	197	26(13.2)	0.70 (0.42-1.18)	0.71 (0.43-1.19)
비만				
저체중	17	6(35.2)	1.00	1.00
정상체중	452	81(17.9)	0.40 (0.14-1.15)	0.40 (0.13-1.17)
과체중	365	52(14.2)	0.29 (0.09-0.89)	0.27 (0.09-0.84)
수축기 혈압	133.1±18.4			1.01 (0.99-1.02)
이완기 혈압	79.8±11.0			1.01 (0.98-1.03)
총 콜레스테롤	194.7±41.1			0.99 (0.99-1.00)

‡: Model 3: Model 2 + 흡연, 음주, 운동, 비만

¶: Model 4: Model 3 + 수축기혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤

부표 17 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 에서 1~2년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 ^b OR (95% CI)
“Index date”				
1~2년 전				
아스피린 비사용	748	123(16.4)	1.00	1.00
아스피린 사용	86	16(18.6)	1.17 (0.64-2.11)	1.09 (0.59-1.99)
고혈압				
없음	243	32(13.1)		1.00
있음	591	107(18.1)		1.47 (0.94-2.28)
이상지질혈증				
없음	631	105(16.6)		1.00
있음	203	34(16.7)		0.99 (0.64-1.55)
흡연				
비흡연	517	85(16.4)		
과거흡연	95	10(10.5)		
현재흡연	222	44(19.8)		
음주				
비음주	529	93(17.5)		
월 2~3회	44	4(9.0)		
주 1~2회	128	26(20.3)		
주 3~4회	67	10(14.9)		
주 5회 이상	66	6(9.0)		
신체활동				
안함	381	67(17.5)		
주 1~2회	114	21(18.4)		
주 3~4회	73	13(17.8)		
주 5~6회	69	12(17.3)		
매일	197	26(13.2)		
비만				
저체중	17	6(35.2)		
정상체중	452	81(17.9)		
과체중	365	52(14.2)		
수축기 혈압	133.1±18.4			
이완기 혈압	79.8±11.0			
총 콜레스테롤	194.7±41.1			

#: Model 1: 아스피린

b: Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

부표 17. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 에서 1~2년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과(계속)

	No of People	No(%) of Stroke	Model 3 [♠] OR (95% CI)	Model 4 [¶] OR (95% CI)
“Index date”				
1~2년 전				
아스피린 비사용	748	123(16.4)	1.00	1.00
아스피린 사용	86	16(18.6)	1.16 (0.63-2.12)	1.14 (0.62-2.09)
고혈압				
없음	243	32(13.1)	1.00	1.00
있음	591	107(18.1)	1.55 (0.99-2.43)	1.41 (0.89-2.24)
이상지질혈증				
없음	631	105(16.6)	1.00	1.00
있음	203	34(16.7)	1.09 (0.69-1.71)	1.12 (0.71-1.77)
흡연				
비흡연	517	85(16.4)	1.00	1.00
과거흡연	95	10(10.5)	0.61 (0.29-1.29)	0.61 (0.29-1.29)
현재흡연	222	44(19.8)	1.32 (0.79-2.22)	1.36 (0.81-2.28)
음주				
비음주	529	93(17.5)	1.00	1.00
월 2~3회	44	4(9.0)	0.46 (0.15-1.41)	0.45 (0.15-1.37)
주 1~2회	128	26(20.3)	1.15 (0.66-2.00)	1.13 (0.64-1.98)
주 3~4회	67	10(14.9)	0.71 (0.33-1.53)	0.66 (0.30-1.44)
주 5회 이상	66	6(9.0)	0.39 (0.16-0.99)	0.36 (0.14-0.92)
신체활동				
안함	381	67(17.5)	1.00	1.00
주 1~2회	114	21(18.4)	1.15 (0.65-2.02)	1.15 (0.65-2.04)
주 3~4회	73	13(17.8)	1.07 (0.53-2.17)	1.08 (0.54-2.19)
주 5~6회	69	12(17.3)	0.94 (0.45-1.99)	0.97 (0.46-2.04)
매일	197	26(13.2)	0.69 (0.42-1.17)	0.71 (0.42-1.19)
비만				
저체중	17	6(35.2)	1.00	1.00
정상체중	452	81(17.9)	0.39 (0.14-1.15)	0.39 (0.13-1.16)
과체중	365	52(14.2)	0.29 (0.09-0.88)	0.27 (0.09-0.84)
수축기 혈압	133.1±18.4			1.01 (0.99-1.02)
이완기 혈압	79.8±11.0			1.01 (0.98-1.03)
총 콜레스테롤	194.7±41.1			0.99 (0.99-1.00)

♠: Model 3: Model 2 + 흡연, 음주, 운동, 비만

¶: Model 4: Model 3 + 수축기혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤

부표 18. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 에서 2~3년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 ^b OR (95% CI)
“Index date”				
2~3년 전				
아스피린 비사용	766	127(16.5)	1.00	1.00
아스피린 사용	68	12(17.6)	1.08 (0.55-2.10)	1.01 (0.51-1.97)
고혈압				
없음	243	32(13.1)		1.00
있음	591	107(18.1)		1.48 (0.95-2.29)
이상지질혈증				
없음	631	105(16.6)		1.00
있음	203	34(16.7)		1.00 (0.64-1.55)
흡연				
비흡연	517	85(16.4)		
과거흡연	95	10(10.5)		
현재흡연	222	44(19.8)		
음주				
비음주	529	93(17.5)		
월 2~3회	44	4(9.0)		
주 1~2회	128	26(20.3)		
주 3~4회	67	10(14.9)		
주 5회 이상	66	6(9.0)		
신체활동				
안함	381	67(17.5)		
주 1~2회	114	21(18.4)		
주 3~4회	73	13(17.8)		
주 5~6회	69	12(17.3)		
매일	197	26(13.2)		
비만				
저체중	17	6(35.2)		
정상체중	452	81(17.9)		
과체중	365	52(14.2)		
수축기 혈압	133.1±18.4			
이완기 혈압	79.8±11.0			
총 콜레스테롤	194.7±41.1			

#: Model 1: 아스피린

b: Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증

부표 18. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 에서 2~3년 전 기간 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석 결과(계속)

	No of People	No(%) of Stroke	Model 3 [‡] OR (95% CI)	Model 4 [¶] OR (95% CI)
“Index date”				
2~3년 전				
아스피린 비사용	766	127(16.5)	1.00	1.00
아스피린 사용	68	12(17.6)	1.11 (0.55-2.22)	1.09 (0.54-2.20)
고혈압				
없음	243	32(13.1)	1.00	1.00
있음	591	107(18.1)	1.56 (1.00-2.44)	1.42 (0.89-2.24)
이상지질혈증				
없음	631	105(16.6)	1.00	1.00
있음	203	34(16.7)	1.08 (0.69-1.71)	1.12 (0.71-1.77)
흡연				
비흡연	517	85(16.4)	1.00	1.00
과거흡연	95	10(10.5)	0.61 (0.29-1.29)	0.61 (0.29-1.29)
현재흡연	222	44(19.8)	1.33 (0.79-2.22)	1.36 (0.81-2.28)
음주				
비음주	529	93(17.5)	1.00	1.00
월 2~3회	44	4(9.0)	0.46 (0.15-1.41)	0.45 (0.15-1.36)
주 1~2회	128	26(20.3)	1.15 (0.66-2.00)	1.13 (0.64-1.98)
주 3~4회	67	10(14.9)	0.71 (0.33-1.54)	0.67 (0.31-1.45)
주 5회 이상	66	6(9.0)	0.39 (0.16-0.99)	0.36 (0.14-0.91)
신체활동				
안함	381	67(17.5)	1.00	1.00
주 1~2회	114	21(18.4)	1.15 (0.65-2.02)	1.15 (0.65-2.04)
주 3~4회	73	13(17.8)	1.08 (0.54-2.19)	1.09 (0.54-2.22)
주 5~6회	69	12(17.3)	0.94 (0.45-1.99)	0.97 (0.46-2.04)
매일	197	26(13.2)	0.71 (0.42-1.18)	0.72 (0.43-1.19)
비만				
저체중	17	6(35.2)	1.00	1.00
정상체중	452	81(17.9)	0.39 (0.14-1.15)	0.39 (0.13-1.17)
과체중	365	52(14.2)	0.29 (0.09-0.88)	0.27 (0.09-0.84)
수축기 혈압	133.1±18.4			1.01 (0.99-1.02)
이완기 혈압	79.8±11.0			1.01 (0.98-1.03)
총 콜레스테롤	194.7±41.1			0.99 (0.99-1.00)

‡: Model 3: Model 2 + 흡연, 음주, 운동, 비만

¶: Model 4: Model 3 + 수축기혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤

부표 19. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 [♭] OR (95% CI)	Model 3 [♠] OR (95% CI)	Model 4 [¶] OR (95% CI)
“Index date”						
이전 3년동안						
비사용	690	116(6.8)	1.00	1.00	1.00	1.00
직전 1년 동안	45	7(15.6)	0.90 (0.38-2.10)	0.79 (0.33-1.87)	0.85 (0.35-2.06)	0.89 (0.37-2.16)
직전 2년 동안	24	3(12.5)	0.70 (0.20-2.46)	0.64 (0.18-2.24)	0.70 (0.19-2.52)	0.71 (0.19-2.55)
직전 3년 동안	44	10(22.7)	1.45 (0.69-3.06)	1.35 (0.63-2.87)	1.43 (0.66-3.11)	1.43 (0.65-3.11)
그외	31	3(9.7)	0.53 (0.15-1.78)	0.48 (0.14-1.63)	0.54 (0.15-1.88)	0.51 (0.14-1.76)
고혈압						
없음	243	32(13.1)		1.00	1.00	1.00
있음	591	107(18.1)		1.53 (0.98-2.39)	1.58 (1.01-2.48)	1.43 (0.90-2.27)
이상지질혈증						
없음	631	105(16.6)		1.00	1.00	1.00
있음	203	34(16.7)		1.02 (0.65-1.59)	1.09 (0.69-1.72)	1.12 (0.71-1.78)

#: Model 1: 아스피린, ♭: Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증, ♠: Model 3: Model 2 + 흡연, 음주, 운동, 비만,

¶: Model 4: Model 3 + 수축기혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤

부표 19. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석(계속)

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 [♭] OR (95% CI)	Model 3 [♢] OR (95% CI)	Model 4 [♣] OR (95% CI)
흡연						
비흡연	517	85(16.4)			1.00	1.00
과거흡연	95	10(10.5)			0.60 (0.28-1.27)	0.60 (0.28-1.28)
현재흡연	222	44(19.8)			1.32 (0.78-2.21)	1.35 (0.80-2.28)
음주						
비음주	529	93(17.5)			1.00	1.00
월 2~3회	44	4(9.0)			0.46 (0.15-1.42)	0.45 (0.14-1.38)
주 1~2회	128	26(20.3)			1.15 (0.66-2.01)	1.13 (0.64-1.98)
주 3~4회	67	10(14.9)			0.72 (0.33-1.56)	0.67 (0.30-1.46)
주 5회 이상	66	6(9.0)			0.40 (0.15-1.01)	0.36 (0.14-0.92)
신체활동						
안함	381	67(17.5)			1.00	1.00
주 1~2회	114	21(18.4)			1.12 (0.63-1.99)	1.14 (0.64-2.02)
주 3~4회	73	13(17.8)			1.11 (0.54-2.25)	1.12 (0.55-2.29)
주 5~6회	69	12(17.3)			0.96 (0.45-2.04)	0.98 (0.46-2.09)
매일	197	26(13.2)			0.73 (0.43-1.22)	0.74 (0.44-1.25)

#: Model 1: 아스피린, ♭: Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증, ♢: Model 3: Model 2 + 흡연, 음주, 운동, 비만, ♣: Model 4: Model 3 + 수축기혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤

부표 19. 검진자료가 있는 연구대상자에서 “Index date” 이전 3년 동안 아스피린 사용여부에 따른 조건부 로지스틱 회귀분석(계속)

	No of People	No(%) of Stroke	Model 1 [#] OR (95% CI)	Model 2 ^b OR (95% CI)	Model 3 [♠] OR (95% CI)	Model 4 [¶] OR (95% CI)
비만						
저체중	17	6(35.2)			1.00	1.00
정상체중	452	81(17.9)			0.40 (0.13-1.18)	0.40 (0.13-1.20)
과체중	365	52(14.2)			0.29 (0.09-0.90)	0.27 (0.09-0.86)
수축기 혈압	133.1±18.4					1.01 (0.99-1.02)
이완기 혈압	79.8±11.0					1.01 (0.98-1.03)
총 콜레스테롤	194.7±41.1					0.99 (0.99-1.00)

#: Model 1: 아스피린, b: Model 2: Model 1 + 고혈압, 이상지질혈증, ♠: Model 3: Model 2 + 흡연, 음주, 운동, 비만, ¶: Model 4: Model 3 + 수축기혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤

= ABSTRACT =

The risk of ischemic stroke with use of low-dose aspirin among patients with diabetes: using National Health Insurance Service (NHIS) sample cohort dataset

Bowon Jang
Department of Biostatistics
Graduate School of Public Health
Yonsei University

(Directed by Professor Sohee Park, M.D., Ph.D.)

Background

Diabetes is a chronic disease with high prevalence and mortality rates. According to the clinical guidelines for stroke, low-dose aspirin is recommended to reduce the risk of cardio-cerebrovascular disease. However, the preventive effect of Aspirin has been controversial and previous studies showed inconsistent results. Furthermore, most of previous studies were performed in Western population and those study results are limited in applying to the Korean population. The objective of this study was to compare the risk of ischemic stroke among diabetic patients who are regular users of low-dose aspirin vs. non-users.

Subject and Methods

This study was conducted by a nested case-control study using data from the National Health Insurance Service(NHIS) sample cohort from January 1,

2002, through December 31, 2013. We selected the new diabetes patients over aged 40 according to diagnosis code and drug codes during the years 2004~2012. In order to exclude prevalent diabetic patients and patients with severe condition at the baseline, we excluded the patients that were diagnosed with diabetes, cancer or cardio-cerebrovascular during 2002-2003, or that used aspirin over 30 days before first diagnosis of diabetes. The controls were randomly matched to the diabetes patients at a ratio of 1:5 by sex, age and diagnosis date of diabetes.

In total, 298 patients with stroke were matched to 1,490 patients without stroke (controls). Additional analysis on the 139 patients and 695 controls whose health examination data were available were performed. Conditional logistic regression analysis was used to compare the risk ischemic stroke in users and nonusers of low-dose aspirin.

Results

Compared to non-users, the odds ratio of low-dose aspirin users during previous one year was 0.46 (95% CI:0.24-0.89), low-dose aspirin users during previous two year was 0.53 (95% CI:0.24-1.16), low-dose aspirin users during previous three year was 1.74(95% CI:0.96-3.16) and other users was 1.35 (95% CI:0.64-2.85).

Conclusion

Our data showed that the opposite trend was observed in the effect of

low-dose aspirin use on the risk of stroke among diabetic patients according to the cumulative duration of low-dose aspirin intake in recent years. This discrepancy due to duration of low-dose aspirin may be attributable to the various condition of patients with high-risk or low-risk of stroke, and interpretation of such data should be carried out with caution.



Keywords : Diabetes, Ischemic stroke, Low-dose aspirin