

한국뇌졸중진료지침에서 아스피린의 뇌졸중 일차예방효과에 관한 내용의 부분개정

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실, 인제대학교 의과대학 상계백병원 신경과학교실^a, 건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실^b, 을지대학교 의과대학 신경과학교실^c, 인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과학교실^d, 한림대학교 의과대학 신경과학교실^e, 인하대학교 의과대학 신경과학교실^f, 연세대학교 의과대학 신경과학교실^g, 울산대학교 의과대학 신경과학교실^h, 서울대학교 의과대학 신경외과학교실ⁱ, 신경과학교실^j

구자성^a 한상원^a 김한영^b 박종무^c 조용진^d 강규식^c 유경호^e 나정호^f 허지희^g 권순억^h 오창완ⁱ 배희준^j 이병철^e 윤병우^j 홍근식^d

Focused Update on Aspirin for Primary Stroke Prevention in Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke

Jaseong Koo, MD, Sang Won Han, MD^a, Hahn Young Kim, MD^b, Jong-Moo Park, MD^c, Yong-Jin Cho, MD^d, Kyusik Kang, MD^e, Kyung-Ho Yu, MD^e, Joung-Ho Rha, MD^f, Ji Hoe Heo, MD^g, Sun-Uck Kwon, MD^h, Chang Wan Oh, MDⁱ, Hee-Joon Bae, MD^j, Byung-Chul Lee, MD^e, Byung-Woo Yoon, MD^j, Keun-Sik Hong, MD^d

Department of Neurology, Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^a, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^b, Konkuk University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^c, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^d, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Department of Neurology^e, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Department of Neurology^f, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Department of Neurology^g, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^h, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Departments of Neurosurgeryⁱ and Neurology^j, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

The first edition of the Korean clinical practice guidelines for primary stroke prevention reflects evidence published before June 2007. Since then, several clinical studies and meta-analyses have been conducted to determine the efficacy of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease including stroke. The aim of this guideline update is to provide timely recommendations taking into consideration the new evidence. Three clinical studies and four meta-analyses performed between July 2007 and November 2010 were identified and included for updating the guidelines. The main finding was a lack of aspirin efficacy for primary stroke prevention in patients with diabetes or peripheral arterial disease. We have summarized the new evidence and revised our recommendations for aspirin for primary stroke prevention. New evidence will need to be reflected continuously in future guideline updates.

J Korean Neurol Assoc 29(4):277-284, 2011

Key Words: Stroke, Practice guideline, Primary prevention, Aspirin, Diabetes, Peripheral arterial disease

Received June 21, 2011 Revised July 10, 2011

Accepted July 10, 2011

* Keun-Sik Hong, MD

Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 2240 Daewha-dong, Goyang 411-706, Korea

Tel: +82-31-910-7680 Fax: +82-31-910-7368

E-mail: nrhks@paik.ac.kr

* This work is supported by the grant of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A102065)

한국뇌졸중진료지침 부분개정의 필요성

진료지침은 의학적 근거를 체계적이고 객관적으로 정리하여 진료현장에서 임상이가 환자의 진단과 치료를 결정하는 데 도움을 주기 위한 것이다. 우리나라에서는 보건복지부의 지원을 받아 뇌졸중임상연구센터에서 뇌졸중진료지침집필위원회를 구

성하여 국내 상황에 맞는 한국뇌졸중진료지침을 만들어 2009년 10월 단행본 제1판을 발간하였다.¹ 한국뇌졸중진료지침은 뇌졸중의 일차예방, 급성기 치료와 재활, 그리고 이차예방의 세 부분으로 구성되어 있으며 각 부분은 다수의 소제목 주제들로 상세히 기술되어있다. 내용 기술방식은 외국의 권고사항을 언급하고 근거를 제시한 다음 우리나라 진료현실을 고려한 국내 권고사항을 기술하였다. 제1판 진료지침은 2007년 6월 30일까지 발표된 근거자료를 토대로 작성되었는데, 이후 임상진료에 영향을 줄 수 있는 주요 연구결과가 다수 발표됨에 따라 뇌졸중진료지침필수위원회에서는 이를 반영할 필요가 있다고 판단하였다. 이에 따라 뇌졸중일차예방집필위원회는 문헌검색과 전문가의 의견을 수렴하여 개정이 필요하다고 판단한 주제들을 선정하였는데, 아스피린의 일차예방 효과에 대한 진료지침도 개정하기로 결정하였다. 진료지침개정의 근거 문헌 조사를 위한 검색도구로 MEDLINE/PubMed를 이용하였으며 ‘aspirin’, ‘stroke’, ‘primary prevention’을 핵심검색어로 하여 2007년 7월 1일부터 2010년 11월 30일까지 영어로 발표된 메타분석, 체계적 고찰(systematic review), 무작위임상시험을 검색하였다. 검색결과 3개의 무작위임상시험과 4개의 메타분석이 확인되었으며²⁻⁸ 개정작업 중이던 2010년 12월에 미국뇌졸중학회(American Stroke Association, ASA)가 뇌졸중 일차예방을 위한 진료지침개정안을 전자출간하였다.⁹ 본 논문에서는 검색을 통하여 확인된 연구결과와 ASA에서 제시한 최신 진료지침을 정리하여 기술하고, 이를 바탕으로 아스피린의 뇌졸중 일차예방효과에 관한 진료지침의 근거수준과 권고수준을 개정하여 제시하고자 한다.

아스피린의 뇌졸중 일차예방효과- 개정 전 권고사항

2009년 제1판 진료지침을 기술할 당시 주요 외국 진료지침의 권고사항과 개정 전 국내진료지침의 권고사항은 Table 1과 같다. 2009년 국내 진료지침의 권고사항은 2007년 6월 30일까지 발표된 6개의 무작위임상시험 결과와 이를 바탕으로 한 2개의 메타분석 결과 및 2004년에 발표된 European Union Stroke Initiative (EUSI) 진료지침과 2006년에 발표된 ASA진료지침을 종합하여 작성된 것이다.¹⁰⁻¹⁹ 그 내용을 살펴보면 전체 심뇌혈관질환 예방을 위해 위험인자가 한 가지 이상 있는 경우에 저용량아스피린 사용을 추천하고 있다. 이는 위험도를 정량화하여 권고사항을 기술한 ASA진료지침과 차이가 있는데, 미국과 달리 심뇌혈관질환 위험도를 정량화할 수 있는 국내 자료가 아직 없고, EUSI 진료지침의 권고사항을 포함하여 일선 진료현장에서 보다 현실적으로 손쉽게 참고할 수 있도록 우리 실정에 맞게 기술한 것이었다. 또한 남성에서는 심근경색 일차예방을 위하여, 여성에서 허혈뇌졸중 일차예방을 위하여 아스피린 사용을 추천하고 있는데, 이는 성별에 따른 메타분석결과와 Women's Health Study (WHS) 결과를 고려한 것으로 ASA진료지침 내용과 비슷하다고 할 수 있다.^{10,17} 한편 고혈압, 이상지질혈증, 또는 당뇨병 중 한 가지 이상의 위험인자를 가지고 있는 65세 이상의 여자 환자에서 효과가 뚜렷하다고 기술된 사항은 WHS의 소집단분석 결과를 바탕으로 추가된 사항이다.¹⁰ 마지막으로 출혈부작용 고려에 대한 권고사항은 대부분의 임상연구와 메타분석에서 뇌출혈을 포함한 출혈부작용 위험이 유의

Table 1. Korean guideline for aspirin for primary stroke prevention (May 2009)

제1판 진료지침 작성 시 참고한 외국의 권고사항

1. Aspirin is not recommended for the prevention of a first stroke in men (ASA: LOE Ia, GOR A). Previous guideline statements have recommended the use of aspirin for cardiovascular (including but not specific to stroke) prophylaxis among persons whose risk is sufficiently high for the benefits to outweigh the risks associated with treatment (a 10-year risk of cardiovascular events of 6% to 10%), and this panel agrees (ASA: LOE Ia, GOR A). Aspirin can be useful for prevention of a first stroke among women whose risk is sufficiently high for the benefits to outweigh the risks associated with treatment (ASA: LOE Ib, GOR A).
2. Although aspirin does not reduce the risk of stroke in healthy subjects, it does reduce the risk of MI and can be recommended in subjects with one or more vascular risk factors (EUSI: LOE Ia, GOR A). Clopidogrel, ticlopidine, triflusal and dipyridamole have not been studied in asymptomatic subjects and therefore cannot be recommended for primary stroke prevention (EUSI: LOE IV, GOR C).

제1판 진료지침 국내의 권고사항

1. 75-325 mg, 1일 1회)의 사용이 추천된다(근거수준 Ia, 권고수준A).
2. 남성의 경우 허혈뇌졸중 일차예방을 위해 추천하지는 않으나 허혈심장병의 일차예방효과를 위해서는 추천할 수 있다(근거수준Ia, 권고수준A).
3. 여성의 경우 허혈뇌졸중의 일차예방을 위해 추천할 수 있으나 허혈심장병의 일차예방을 위해서는 추천하지 않는다(근거수준Ia, 권고수준A). 특히 고혈압, 이상지질혈증, 또는 당뇨병 중 한 가지 이상의 위험인자를 가지고 있는 65세 이상의 여자 환자에서 허혈뇌졸중의 예방 효과가 뚜렷하다.
4. 장기간의 정기적인 아스피린 복용은 뇌출혈을 포함한 출혈부작용의 위험을 유의하게 증가시키므로, 각 환자마다 예방효과와 출혈부작용의 위험성을 충분히 검토한 후 사용하는 것이 바람직하다(근거수준 Ia, 권고수준 A). 특히 우리나라의 경우 서양인에 비해 상대적으로 뇌출혈의 발생률이 높은 반면 관상동맥질환의 발생률은 낮은 상황을 고려하는 것이 필요하다(GPP).

하게 증가하였다는 점과 서구에 비해 우리나라의 뇌출혈 발생률이 높다는 국내 전문가의 의견을 반영하여 기술하였다.

작위임상시험 결과를 발표 년도 순으로 먼저 소개하고 메타분석 결과들을 소개하고자 한다.

2007년 7월 1일부터 2010년 11월 30일 사이에 발표된 주요 연구결과(Table 2)

당뇨병 또는 무증상말초동맥질환을 가진 환자를 대상으로 뇌졸중을 포함한 심뇌혈관질환의 일차예방에 대한 아스피린의 효과를 연구한 총 3개의 무작위임상시험 결과가 발표되었다.^{2-3,7} 또한 앞서 언급한 6개의 무작위임상시험의 개별환자자료(individual patient data)를 이용한 메타분석, 당뇨병을 가진 환자들을 대상으로 한 2개의 메타분석, 말초동맥질환을 가진 환자들을 대상으로 한 1개의 메타분석 결과도 발표되었다.^{4-6,8} 무

1. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease²

이 연구는 40세 이상의 제1형 혹은 2형 당뇨병 환자이면서 발목상완지수(ankle brachial index, ABI)가 0.99 이하인 환자를 대상으로 아스피린(1일 100 mg)과 항산화복합제(α -tocopherol 200 mg, ascorbic acid 100 mg, pyridoxine hydrochloride

Table 2. Summary of studies included in the current update of guideline for aspirin for primary stroke prevention

Studies	Design	Participant (n)	Aspirin efficacy and safety
Belch et al. ²	Randomised double blind placebo controlled study (2×2 factorial design)	Type 1 or 2 diabetes and asymptomatic PAD (ABI ≤ 0.99) without symptomatic cardiovascular disease (1,276)	No difference in composite primary events (death from CHD or stroke, nonfatal MI or stroke, or amputation above the ankle) (18.2% vs. 18.3%; HR 0.98 [0.76-1.26]) and deaths from CHD or stroke (6.7% vs. 5.5%; HR 1.23 [0.79 to 1.93])
Ogawa et al. ³	Prospective randomised open blind end-point study	Type 2 diabetes without a history of atherosclerotic disease (2,539)	No difference in the occurrence of atherosclerotic events (fatal or nonfatal IHD, fatal or nonfatal stroke, and PAD) (HR 0.80 [0.58-1.10]). Reduction in coronary and stroke mortality (HR 0.10 [0.01-0.79]).
Fowkes et al. ⁷	Randomised double blind placebo controlled study	ABI ≤ 0.99 and no history of vascular disease (3,350)	No reduction of the primary endpoint of fatal and nonfatal coronary event, stroke or revascularization (HR 1.03 [0.84-1.27]) Marginal, but non-significant increase of major hemorrhage (HR 1.71 [0.99-2.97])
De Berardis et al. ⁶	Meta-analysis of 6 randomised controlled trials	Diabetes and no pre-existing cardiovascular disease (1,0117)	Marginal, but non-significant reduction of major cardiovascular events (RR, 0.90 [0.81-1.00]) No reduction of cardiovascular mortality (RR 0.94 [0.72-1.23]), MI (RR 0.86 [0.61-1.21]), stroke (RR 0.83 [0.60-1.14]), or all cause mortality (RR 0.93 [0.82-1.05]) MI reduction, significant in men (RR 0.57 [0.34-0.94]), but not in women (RR 1.08 [0.71-1.65]). Interaction <i>p</i> -value of 0.056.
Berger et al. ⁵	Meta-analysis of 18 randomised controlled trials	Isolated PAD (claudication, percutaneous intervention, bypass surgery, asymptomatic with ABI ≤ 0.99) (5,269)	No reduction of the primary endpoint of cardiovascular events (RR 0.88 [0.76-1.04]). Among secondary outcomes, a significant reduction only in nonfatal stroke (RR, 0.66 [0.47-0.94]), but no reduction in all-cause or cardiovascular mortality, MI, or major bleeding.
Baigent et al. ⁴	Individual patient data pooled analysis of 6 randomised controlled trials	No history of occlusive vascular disease (9,5456)	12% proportional reduction in serious vascular events (aspirin vs control) (0.51 %/year vs. 0.57 %/year, <i>p</i> =0.0001) due mainly to a reduction of non-fatal MI (0.18 %/year vs 0.23%/year, <i>p</i> <0.0001). No reduction of stroke (any stroke, 0.20 %/year vs. 0.21%/year, <i>p</i> =0.4; hemorrhagic stroke, 0.04 %/year vs. 0.03%/year, <i>p</i> =0.05; other stroke 0.16 %/year vs. 0.18%/year, <i>p</i> =0.08). Increase of major gastrointestinal and extracranial bleeds (0.10 %/year vs 0.07%/year, <i>p</i> <0.0001).
Zhang et al. ⁸	Meta-analysis of 7 randomised controlled trials	Diabetes without history of cardiovascular disease	No reductions of major cardiovascular events (RR 0.92 [0.83-1.02]), stroke (RR 0.83 [0.63-1.10]) or MI (RR 0.85 [0.65-1.11]). No increase of major bleeding (RR 2.46 [0.70-8.61]). Meta-regression suggested that aspirin could reduce the risk of stroke in women and MI in men.

PAD; peripheral arterial disease, CHD; coronary heart disease, MI; myocardial infarction, IHD; ischemic heart disease, ABI; ankle brachial index, HR; hazard ratio, RR; relative risk.

25 mg, zinc sulphate 10 mg, nicotinamide 10 mg, lecithin 9.4 mg, sodium selenite 0.8 mg)의 심뇌혈관질환에 대한 일차예방효과를 평가하였다. 증상성 심뇌혈관질환을 가진 환자들을 제외하였으며 2×2 요인설계(factorial design)에 의한 무작위배정이중맹검속임약대조연구이다. 이 연구에서 평가한 두 개의 주요 일차결과변수들은 1) 관상동맥질환 또는 뇌졸중에 의한 사망, 비치명적뇌졸중, 비치명적 관상동맥질환, 허혈에 의한 발목위절단 등의 주요 심뇌혈관사건들의 합과 2) 관상동맥질환 또는 뇌졸중에 의한 사망이었다. 총 1,276명의 환자가 대상이었으며 추적기간 중앙값은 6.7년이었다. 연구결과 아스피린 투여군과 아스피린 비투여군 사이에 주요심뇌혈관사건의 합과(18.2% vs. 18.3%, hazard ratio [95% confidence interval] 0.98 [0.76–1.26]; $p=0.86$) 관상동맥질환 또는 뇌졸중에 의한 사망은(6.7% vs. 5.5%, hazard ratio 1.23 [0.79–1.93]; $p=0.36$) 유의한 차이가 없었다. 각 개별 결과변수의 발생률뿐 아니라 나이, 성별, ABI에 따른 소집단 분석에서도 유의한 차이가 없었고 위장출혈 발생률도(4.4% vs. 4.9%, odds ratio 0.90 [0.53–1.52]; $p=0.69$) 차이가 없었다. 결론적으로 무증상말초동맥질환을 동반한 당뇨병 환자에서 심뇌혈관질환의 일차예방에 대한 아스피린의 효과를 입증하지 못하였다.

2. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes³

이 연구는 동맥경화성질환의 병력이 없는 2형당뇨병 환자를 대상으로 동맥경화성질환의 발생에 대한 저용량 아스피린(1일 81 mg 혹은 100 mg)의 효과를 평가한 무작위임상시험이다. 대조약 없이 아스피린 치료군과 아스피린 비치료군으로 무작위배정하여 공개치료(open label)를 하였고, 결과변수는 눈가림상태에서 평가하였다(Prospective Randomized Open, Blinded End-point, PROBE). 일차결과변수는 동맥경화성질환의 발생(치명적 혹은 비치명적허혈심장병, 치명적 혹은 비치명적뇌졸중, 말초동맥질환)이었으며 총 2,539명의 환자를 대상으로 하였고 추적기간 중앙값은 4.37년이었다. 연구결과 총 154건의 동맥경화성질환이 발생하였는데, 양 군(aspirin vs. non-aspirin) 사이에 일차결과변수 발생률(per 1,000 person-years)은 각각 13.6 (아스피린 치료군), 17.0 (아스피린 비치료군)으로 유의한 차이가 없었다(hazard ratio 0.80 [0.58–1.10]; log-rank test, $p=0.16$). 뇌졸중과 관상동맥질환에 의한 사망의 경우에는 아스피린 치료군 1예, 그리고 아스피린 비치료군에서는 10예가 발생하여 유의한 차이를 보였다(hazard ratio 0.10 [0.01–0.79], $p=0.0037$). 출혈뇌졸중은 총 13예 발생하

었는데, 아스피린 치료군에서 6예, 아스피린 비치료군에서 7예 발생하였고, 이 중 치명적출혈뇌졸중은 아스피린 치료군에서 1예, 아스피린 비치료군에서 4예 발생하였다. 아스피린 치료군과 아스피린 비치료군에서 위장출혈의 발생은 각각 12예와 4예이었으며 기타 출혈발생은 각각 22예와 6예였다. 그러나 출혈뇌졸중과 중증위장출혈을 합한 발생률 비교에서는 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 결론적으로 2형당뇨병 환자에서 동맥경화성질환의 일차예방에 대한 저용량 아스피린의 효과를 입증하지 못하였다. 그러나 결과변수 발생률이 연구설계 시 예상하였던 발생률의 1/3 정도로 낮아 충분한 통계적 검정력을 확보하는데 실패하였다는 점이 제한점으로 지적되었다.

3. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index⁷

이 연구는 심뇌혈관질환이 없는 일반인 중 ABI가 낮은 사람을 대상으로 1일 100 mg 저용량 아스피린의 심뇌혈관질환 일차예방 효과를 평가한 연구이다. 스코틀랜드 중앙지역(central Scotland)에 거주하며 심뇌혈관질환의 병력이 없는 50–75세 일반인 중 항혈전제를 복용하지 않으면서 자발적으로 연구 참여에 동의한 사람 중 ABI가 0.95 이하인 사람이 연구대상이었다. 무작위배정이중맹검속임약대조연구로 일차결과변수는 혈관재건술(revascularization)을 포함한 주요 심뇌혈관사건(치명적 혹은 비치명적관상동맥질환, 뇌졸중, 혈관재건술)이었다. 총 3,350명을 대상으로 하였으며 평균 추적기간은 8.2년이었다. 연구결과 아스피린군과 속임약군의 주요심뇌혈관사건의 발생률(events per 1,000 person-years)은 각각 13.7과 13.3으로 유의한 차이가 없었다(hazard ratio 1.03 [0.84–1.27]). 각 개별 결과변수의 발생률, 이차결과변수(협심증, 간헐적 파행, 일과성허혈발작) 발생률도 유의한 차이가 없었으며 나이, 성별, ABI에 따른 소집단 분석에서도 차이가 없었다. 입원을 요하는 주요 출혈 발생률은 2.5와 1.5로 아스피린군에서 더 높을 경향을 보였다(hazard ratio 1.71 [0.99–2.97]). 결론적으로 심뇌혈관질환이 없고 ABI만 낮은 일반인에서 심뇌혈관질환의 일차예방에 대한 저용량 아스피린의 효과를 입증하지 못하였다.

4. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials⁶

심뇌혈관질환이 없는 당뇨병 환자에서 아스피린 사용군과 대

조군(속임약 혹은 아스피린을 사용하지 않은 경우)을 비교한 무작위임상시험에 대한 메타분석 연구이다. 총 6개 연구가 분석에 포함되었는데,^{2-3,10,13,20-21} 비치명적심근경색, 비치명적 뇌졸중, 그리고 모든 사망의 합인 주요심뇌혈관사건(5개 연구, 9,584명; relative risk 0.90 [0.81-1.00]), 심혈관사망(4개 연구, 8,557명; 0.94 [0.72-1.23]), 심근경색(6개 연구, 10,117명; 0.86 [0.61-1.21]), 뇌졸중(5개 연구, 9,584명; 0.83 [0.60-1.14]) 및 모든 사망(4개 연구, 8,557명; 0.93 [0.82-1.05]) 등에 대해 아스피린과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다. 아스피린 용량, 치료기간, 복용순응도, 눈가림여부에 따른 이질성(heterogeneity)에 대한 소집단 분석에서는 뇌졸중에 대해서만 효과변경작용(effect modification)이 있었는데, 용량이 하루 100 mg 이하인 경우, 치료기간이 5년 이상인 경우, 복용순응도가 좋은 경우 아스피린군에서 뇌졸중 위험이 유의하게 낮았다. 성별에 따른 이질성 분석결과, 심근경색의 경우 남성에서는 아스피린이 유의한 효과가 있었으나(0.57 [0.34-0.94]) 여성에서는 효과가 없었고(1.08 [0.71-1.65]) (interaction by gender, $p=0.056$), 뇌졸중의 경우 남녀 모두에서 유의한 효과가 없었다(interaction by gender, $p=0.34$). 출혈부작용과 관련하여서는 모든 출혈(3개 연구, 7,281명; 2.50 [0.76-8.21]), 위장출혈(3개 연구, 4,846명; 2.11 [0.64-6.95]) 발생에서 유의한 차이가 없었다. 따라서 연구진들은 전체적으로 보았을 때 당뇨병 환자에서 아스피린의 심뇌혈관질환 일차예방효과는 유의하지 않다고 결론을 내렸다. 다만 주요심뇌혈관사건의 95% 신뢰구간(0.81-1.00)을 고려할 때 아스피린의 효과가 없다고 단정할 수는 없으나, 설사 효과가 있다고 하더라도 그 절대적 크기는 매우 작을 것으로 판단하였다. 또한 심근경색의 경우 성별이 중요한 효과변경인자(effect modifier)일 수 있지만 이질성 p 값(0.056)과 소집단 분석임을 고려할 때 신중하게 받아들일 필요가 있을 것으로 생각한다.

5. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials⁵

다른 심뇌혈관질환 없이 말초동맥질환만을 가진 환자에서 아스피린과 속임약 혹은 대조군을 비교한 무작위임상시험에 대한 메타분석 연구이다. 말초동맥질환의 진단기준은 1) 파행(claudication)이 있는 경우, 2) 혈관재건술(풍선혈관성형술 또는 우회로수술)을 받은 경우, 또는 3) 증상은 없으나 ABI가 0.99 이하인 경우로 정의하였다. 아스피린 투여군에는 아스피린 단독복용뿐 아니라 디피리다몰을 병용 복용한 경우도 포

함되었다. 18개 임상시험에 포함된 5,269명이 분석에 포함되었으며 일차결과변수는 주요심뇌혈관사건(비치명적심근경색, 비치명적뇌졸중 및 심혈관사망)이었다. 분석결과 주요심뇌혈관사건 발생률(aspirin vs control)은 각각 8.9%와 11.0%로 유의한 차이가 없었으나(relative risk 0.88 [0.76-1.04]) 비치명적뇌졸중 발생은 아스피린군에서 유의하게 낮았으며(0.88 [0.47-.94]) 주요출혈 발생은 유의한 차이가 없었다(0.99 [0.66-1.50]). 아스피린만 단독 투여한 3,019명의 환자에 대한 분석에서도 주요심뇌혈관질환 발생률은 유의한 차이가 없었지만(0.75 [0.48-1.18]) 비치명적뇌졸중은 유의하게 감소하였고(0.64 [0.42-0.99]) 주요출혈의 발생은 유의한 차이가 없었다(1.04 [0.66-1.62]). 결론적으로 말초동맥질환을 가진 환자에서 아스피린 단독 혹은 디피리다몰과의 병용 투여는 심뇌혈관질환의 일차예방에 유의한 효과가 없으며 비치명적뇌졸중만 줄여주었으며 주요 출혈의 발생을 유의하게 증가시키지는 않았다. 그러나 무증상말초동맥질환 환자만을 대상으로 하였던 하나의 임상시험 결과의 기여도가 전체 메타분석 결과의 41.3%를 차지하였기 때문에 증상성 말초동맥질환에서도 아스피린이 효과가 없다고 결론을 내릴 수는 없을 것으로 판단하였다.

6. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials⁴

주요심뇌혈관사건(심근경색, 뇌졸중 및 혈관사망)에 대한 아스피린의 일차예방효과와 출혈부작용을 연구한 6개 무작위임상시험에 포함된 개별환자의 자료(individual patient data)를 이용한 메타분석 연구이다. 2006년에 보고된 메타분석 연구와 동일한 임상연구를 대상으로 하였지만,²⁰ 연구단위자료(study level data)가 아닌 개별환자자료를 이용하였으며, 출혈 부작용에 대한 분석을 추가하였다는 점이 중요한 차이이다. 아스피린의 일차예방 효과에 대하여 총 95,000명 환자(660,000 person-years)의 자료를 분석한 결과 아스피린 복용군에서 주요심뇌혈관질환 발생이 유의하게 감소하였는데(0.51%/year vs. 0.57%/year; rate ratio 0.88 [0.82-0.94], $p=0.0001$), 이러한 효과는 주로 비치명적심근경색의 감소에 의한 것이었다(0.18%/year vs 0.23%/year; 0.77 [0.67-0.89], $p<0.0001$). 뇌졸중 발생에 대한 아스피린의 효과는 유의하지 않았으며(any stroke, 0.20%/year vs. 0.21%/year, $p=0.4$; hemorrhagic stroke 0.04%/year vs. 0.03%/year, $p=0.05$; non-hemorrhagic stroke 0.16%/year vs. 0.18%/year, $p=0.08$) 혈관사망 발생

률도 유의한 차이가 없었다(0.19%/year vs. 0.19%/year, $p=0.7$). 성별을 포함한 여러 소집단에 따른 예방효과 차이를 보기 위한 이질성 분석에서는 성별에 따라 심근경색과 허혈뇌졸중에 대한 예방효과가 차이를 보였다. 심근경색의 경우 성별에 따라 유의한 차이가 있어(interaction $p=0.03$) 남성에서는 유의한 효과가 있었지만 반면 여성에서는 유의한 차이가 없었다. 허혈뇌졸중의 경우 남성에서는 효과가 없고 여성에서는 유의한 효과를 보이는 경향을 보였다(interaction $p=0.08$). 하지만 두 경우 모두 소집단분석 시 발생하는 다중비교(multiple comparison)를 반영할 경우 상호작용의 통계적 유의성이 없었다. 한편 출혈부작용 평가에서 아스피린 투여는 출혈뇌졸중의 발생을 높이는 경향을 보였고(1.32 [1.00-1.75], $p=0.05$) 주요위장출혈을 포함한 주요두개막출혈을 유의하게 증가시켰다(0.10%/year vs. 0.07%/year, 1.54 [1.30-1.82], $p<0.0001$). 결론적으로 아스피린은 전체 심뇌혈관질환의 일차 예방에 유의한 효과가 있으나 뇌졸중 일차예방 효과는 유의하지 않으며 이는 2006년에 보고된 메타분석과 유사한 결과이다. 하지만 이번 메타분석에서는 출혈위험 또한 유의하게 증가하는 것으로 나타나 심뇌혈관질환 예방효과와 출혈위험을 모두 고려한 순수효과(net benefit)는 확실하지 않다고 할 수 있다.

7. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis⁸

심뇌혈관질환이 없는 당뇨병 환자에서 아스피린과 대조군을 비교한 무작위임상시험에 대한 메타분석연구이다. 앞서 소개한 메타분석과⁶ 비슷한 연구이나 중요한 차이는 1) Hypertension Optimal Treatment (HOT)¹¹ 연구에 포함된 환자 중 당뇨병을 가진 환자를 추가적으로 포함하였고, 2) 각 연구에 포함된 환자의 성비(gender proportion)에 따라 심근경색과 뇌졸중 예방효과에 차이가 있는지를 조사하기 위하여 남성 환자비율에 따른 가중치를 부여하여 메타회귀분석(meta-regression analysis)을 추가적으로 시행하였다는 점이다. 총 11,618명의 당뇨병 환자를 포함한 7개 임상시험의 메

타분석결과, 주요심뇌혈관질환의 발생(relative risk 0.92 [0.83-1.02], $p=0.11$) 뿐 아니라 모든 사망, 심혈관사망, 뇌졸중, 심근경색 등에 대해서도 유의한 차이가 없었으며 주요출혈에 대해서도 유의한 차이가 없었다(2.46 [0.70-8.61], $p=0.16$). 메타회귀분석에서는 심근경색 위험은 남성의 비율이 증가할수록, 뇌졸중 위험은 남성의 비율이 줄어들수록 유의하게 감소하는 결과를 보여 아스피린이 남성에서는 심근경색 예방에, 여성에서는 뇌졸중 예방에 유의한 효과가 있을 가능성을 보여주었다. 앞서 소개한 메타분석⁶ 결과와 비교할 때 전체 심뇌혈관질환의 일차예방과 남성에서의 심근경색 일차예방에 대해서는 비슷한 결과이나, 성별에 따라 심근경색과 뇌졸중의 아스피린 예방효과가 차이가 있을 가능성을 보여주었다는 의미가 있다.

외국 뇌졸중진료지침 수정 현황

2010년 12월 ASA에서는 2006년 진료지침 발표 이후 2009년 4월까지 발표된 연구결과를 반영하여 뇌졸중 일차예방을 위한 진료지침 개정안을 발표하였다(Table 3).⁹ 아스피린의 뇌졸중 일차예방 효과와 관련하여 개정된 사항은 당뇨병 환자를 대상으로 시행된 두 개의 임상시험 결과에 근거하여^{2,3} 당뇨병만 가지고 있거나 다른 심뇌혈관질환이 없이 말초동맥질환만을 가진 당뇨병 환자에서 뇌졸중 일차예방에 아스피린이 유용하지 않다는 기술이 추가되었다. 따라서 ASA의 개정 사항에는 2009년 5월 이후 발표된 말초동맥질환 환자에 대한 임상연구⁷ 및 메타분석^{4-6,8} 결과가 반영되지 않았음을 고려해야 한다.

한국 뇌졸중진료지침 개정사항

이상 소개한 연구결과를 정리하면 당뇨병 환자의 경우 두 개의 무작위임상시험과 두 개의 메타분석 모두에서 전체 심뇌혈관질환 일차예방에 아스피린의 효과가 없는 것으로 보고되었다. 말초동맥질환 환자의 경우에도 증상이 없는 환자를 대상으로 한 하나의 무작위임상시험과 무증상 및 증상성 말초동맥질환 환자를 모두 포함한 하나의 메타분석에서 전체 심뇌혈관질환

Table 3. American Stroke Association guideline for aspirin for primary stroke prevention (December 2010)

1. The use of aspirin for cardiovascular (including but not specific to stroke) prophylaxis is recommended for persons whose risk is sufficiently high for the benefits to outweigh the risks associated with treatment (a 10-year risk of cardiovascular events of 6% to 10%) (Class I; Level of Evidence A).
2. Aspirin (81 mg daily or 100 mg every other day) can be useful for prevention of a first stroke among women whose risk is sufficiently high for the benefits to outweigh the risks associated with treatment (Class IIa; Level of Evidence B).
3. Aspirin is not useful for preventing a first stroke in persons at low risk (Class III; Level of Evidence A).
4. Aspirin is not useful for preventing a first stroke in persons with diabetes or diabetes plus asymptomatic peripheral artery disease (defined as an ankle brachial pressure index <0.99) in the absence of other established cardiovascular disease (Class III; Level of Evidence B).
5. The use of aspirin for other specific situations (eg, atrial fibrillation, carotid artery stenosis) is discussed in the relevant sections of this statement.

Table 4. 2011 Updated Korean guideline for aspirin for primary stroke prevention

1. 심뇌혈관질환 발생 고위험군으로 주요 출혈부작용 발생 위험에 비해 아스피린 예방효과의 이득이 높은 것으로 판단되는 경우 전체 심뇌혈관질환 예방을 위하여 저용량 아스피린(100 mg, 1일 1회)의 사용이 추천된다(근거수준 1a, 권고수준 A). 10년 심뇌혈관질환 위험도가 6-10% 이상인 경우 심뇌혈관질환 발생 고위험군으로 고려할 수 있다.
2. 당뇨병 또는 무증상 말초동맥질환만 있는 경우, 아스피린은 전체 심뇌혈관질환, 허혈성 심장질환 및 뇌졸중의 일차예방에 유용하지 않다(근거수준 1a, 권고수준 A).
3. 남성의 경우, 아스피린은 허혈성 심장질환의 일차예방효과를 위해 추천될 수 있으나 허혈뇌졸중 일차예방을 위해서는 추천되지 않는다(근거수준 1a, 권고수준 A).
4. 여성의 경우, 아스피린은 허혈뇌졸중 일차예방을 위해 추천될 수 있으나 허혈성 심장질환의 일차예방을 위해서는 추천되지 않는다(근거수준 1a, 권고수준 A).
5. 장기간의 정기적인 아스피린 복용은 뇌출혈을 포함한 출혈부작용의 위험을 유의하게 증가시키므로, 각 환자마다 예방효과의 이득과 출혈부작용의 위험성을 신중히 검토하여야 한다. (근거수준 1a, 권고수준 A) 특히 우리나라의 경우 서양인에 비해 상대적으로 뇌출혈의 발생률이 높은 점을 고려하는 것이 필요하다(GPP).

환 일차예방에 효과가 없는 것으로 보고되어, 증상성 말초동맥질환에서 아스피린 효과를 결론 내리기는 힘들지만 무증상말초동맥질환에서는 아스피린이 효과가 없는 것으로 판단된다. 따라서 당뇨병 혹은 무증상말초동맥질환 만을 가진 환자에서 전체 심뇌혈관질환 일차예방에 아스피린이 유용하지 않다는 권고사항의 추가가 필요하다고 판단하였다. 한편 1990년대 초반까지 발표된 3개의 임상연구를^{12,13,21} 제외한 다른 모든 임상연구에서 사용된 아스피린 용량이 하루 100 mg 이하이고 현재 국내에서 처방 가능한 최소용량제형이 100 mg임을 고려하여 하루 권장용량을 100 mg으로 수정하였다.

한편 위험인자가 있어도 나이, 성별, 동반된 위험인자의 수와 개개 인자들의 중증도에 따라 출혈부작용을 고려한 아스피린의 효과가 다르며, ASA진료지침에서도 출혈 및 출혈뇌졸중의 위험성과 심뇌혈관질환의 위험도를 고려하여 10년 관상동맥질환 위험도가 6-10% 이상인 환자에게 일차예방 목적 아스피린 사용을 권고하고 있다. 이러한 근거를 고려하면, 심뇌혈관질환의 위험인자가 한 가지 이상 있는 경우 아스피린 사용을 추천하는 이전의 권고사항은 수정이 필요한 것으로 판단되었다. 현재 우리나라 사람을 대상으로 일차예방 목적으로 아스피린을 사용하는 경우의 주요출혈부작용 발생빈도와 10년 심뇌혈관질환 위험도에 대한 자료가 없으므로 일차예방을 위한 아스피린 사용을 추천하는 대상을 '심뇌혈관질환발생고위험군으로 주요 출혈부작용 발생 위험에 비해 아스피린 예방효과의 이득이 높은 것으로 판단되는 경우'로 기술하였고, 고위험군의 판단은 ASA진료지침을 수용하여 다음과 같이 수정하였다. "심뇌혈관질환발생고위험군으로 주요 출혈부작용 발생 위험에 비해 아스피린 예방효과의 이득이 높은 것으로 판단되는 경우 전체 심뇌혈관질환 예방을 위하여 저용량 아스피린(100 mg, 1일 1회)의 사용이 추천된다(근거수준 1a, 권고수준 A). 10년 심뇌혈관질환 위험도가 6-10% 이상인 경우 심뇌혈관질환발생고위험군으로 고려할 수 있다."

한편 남성과 여성을 구별하여 심근경색 및 허혈뇌졸중 일차예방에 대해 기술한 내용은 수정할만한 새로운 근거는 없다고 판단하였다. 다만 여성의 경우 "특히 고혈압, 이상지질혈증, 또는 당뇨병 중 한가지 이상의 위험인자를 가지고 있는 65세 이상의 여자 환자에서 허혈뇌졸중의 예방 효과가 뚜렷하다."라는 권고사항은 단일 임상시험의 소집단 분석결과를 반영한 내용임을 고려할 때 삭제하는 것이 바람직하다고 판단하였다. 대신 개별 환자자료를 이용한 메타분석에서도 출혈 위험이 유의하게 증가함이 다시 확인된 점을 고려하여 예방효과와 출혈부작용의 위험성을 신중히 검토할 것을 강조할 필요가 있으며 이를 위해 "충분히 검토한 후 사용하는 것이 바람직하다"라는 표현을 "신중히 검토하여야 한다"로 수정하였다. 마지막으로 Good Practice Points (GPP)로 기술된 사항에 있어 관상동맥질환에 대한 언급은 뇌졸중 영역을 벗어나는 내용임을 고려하여 삭제하는 것이 바람직하다고 판단하였다. 이상의 개정사항을 고려한 수정 권고안을 Table 4에 정리하여 제시하였다.

REFERENCES

1. The writing group of clinical practice guideline for stroke. *Clinical Practice Guideline for Stroke*. 1st ed. Seoul: Clinical Research Center for Stroke, 2009.
2. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
3. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-2141.
4. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.

5. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909-1919.
6. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
7. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841-848.
8. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211-218.
9. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-584
10. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
12. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
13. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
14. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351:233-241.
15. de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
16. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000;57:326-332.
17. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
18. Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener HC, et al. Prevention. European stroke initiative. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 2:15-29.
19. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
20. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
21. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 1992;268:1292-1300.