creative commons

COMMONS DEED

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

dCollection

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

40세 이상 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용 여부에 따른 사망위험 비교

-2002-2013년 국민건강보험공단 표본코호트를 활용하여-

연세대학교 보건대학원
보건정보통계학과 보건정보통계전공
이 지 은

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

40세 이상 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용 여부에 따른 사망위험 비교

-2002-2013년 국민건강보험공단 표본코호트를 활용하여-

지도 박 소 희 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함

2021년 12월

연세대학교 보건대학원
보건정보통계학과 보건정보통계전공
이 지 은

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

이지은의 보건학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원____박 소 희_____인

심사위원____남 정 모_____인

심사위원____최 동 우_____인

연세대학교 보건대학원

2021년 12월

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

감사의 말씀

본 논문이 완성되기까지 많은 도움을 주신 교수님들, 동기들, 그리고 가족에게 감사의 마음을 전합니다.

2021년 12월

이지은 올림

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

차 례

국문요약

Ⅰ. 서론 1
1. 연구배경 및 필요성 1
2. 연구목적 9

Ⅱ. 연구방법 11
1. 연구자료 11
2. 연구대상자 선정 및 연구모형 13
3. 변수선정 및 정의 18
4. 통계분석 방법 22

Ⅲ. 연구결과 25
1. 연구대상자의 일반적 특성 25
1.1. 랜드마크 기간 : 3년 25
1.1.1. 성향점수 매칭 전 연구대상자의 일반적 특성 25
1.1.2. 성향점수 매칭 후 연구대상자의 일반적 특성 26
1.2. 랜드마크 기간 : 4년 29
1.2.1. 성향점수 매칭 전 연구대상자의 일반적 특성 29
1.2.2. 성향점수 매칭 후 연구대상자의 일반적 특성 30
2. 스타틴 복용 여부에 따른 생존분석 33

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2.1. 랜드마크 기간 : 3년 33
2.2. 랜드마크 기간 : 4년 37

Ⅳ. 고찰 41
1. 연구결과에 대한 고찰 41
2. 연구의 강점과 제한점 42

Ⅴ. 결론 44

참고문헌 45

Abstract 48

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

국 문 요 약

40세 이상 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용 여부에 따른 사망위험 비교

-2002-2013년 국민건강보험공단 표본코호트를 활용하여-

연구배경

국내의 30세 이상 당뇨병 유병률은 2006년 5.6%에서 2013년 8.0%로 증가하고 있으며 10대 사망원인 중 당뇨병은 5위로 대표적인 만성질환이다. 당뇨병은 고혈압, 심장질환, 뇌혈관질환, 신장질환 등의 질환에 영향을 미치며 심혈관 질환의 유병률과 사망률이 일반인보다 훨씬 높다. 미국 당뇨학회에서는 40세 이상의 당뇨 환자에게 심혈관계 질환 유무와 관계없이 스타틴계 약물을 처방하도록 권고하며 미국심장학회와의 공동 연구에서는 당뇨병이나 한 가지 이상의 심혈관계질환 위험요인이 있는 환자에게 나이와 관계없이 약물 치료를 권고하는 등 당뇨병 환자에서의 심혈관질환 예방을 위한 콜레스테롤 관리를 강화하고 있다. 캐나다, 대만을 비롯한 타 국가에서 청구자료를 활용하여 제2형 당뇨병 환자의 스타틴 복용 여부에 따른 사망률에 관한 연구가 진행되었음을 논문을 통해 확인할 수 있었으나 국내에서는 해당 연구를 찾을 수 없었다. 따라서 국민건강보험공단의 표본코호트 자료를 활용하여 국내 40세 이상 제2형 당뇨병 환자의 스타틴 복용 여부에 따른 사망률에 대해 알아보고자 한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

연구대상 및 방법

이 연구는 2002년에서 2013년까지의 국민건강보험공단 표본코호트 자료를 바탕으로 40세 이상이면서 제2형 당뇨병을 진단받고 경구용 혈당강하제 처방이력이 있는 사람을 대상으로 하였다. 스타틴 처방이력에 따라 스타틴 복용군과 비복용군으로 구분하였으며 카플란마이어 생존곡선과 콕스비례위험모형을 활용하여 생존분석을 시행하였다. 두 군의 연구대상자의 일반적 특성의 차이를 배제하기 위해 성향점수 매칭을 시행하였으며 랜드마크 분석을 통하여 조기발견 오류를 보정하였다. 랜드마크 기간은 2가지로 설정하여 민감도 분석을 시행하였다.

연구결과

랜드마크 기간을 3년으로 설정하였을 때 연구대상자는 8,727명으로 이를 1:2 성향점수 매칭을 통하여 7,305명에 대해 분석하였다. 랜드마크 기간을 4년으로 설정하였을 때 연구대상자는 8,565명 이며 이를 1:1 성향점수 매칭을 통하여 연구대상자 5,748명에 대해 분석하였다. 성향점수 매칭을 거친 연구대상자는 두 군간의 일반적 특성의 유의한 차이가 없었다.

랜드마크 기간을 3년으로 설정하여 7,305명을 대상으로 콕스비례위험모형의 분석 결과 다른 요인을 통제했을 때, 스타틴을 복용하지 않은 집단에 비해 스타틴을 복용한 집단의 사망위험 비는 0.72(95% CI:0.60-0.87)로 스타틴 복용이 당뇨병 환자에서 사망 위험을 유의하게 낮추는 결과를 보였다. 남자에 비해 여자의 사망위험 비는 0.57(95% CI:0.48-0.68)이었다. 연령이 40세 이상 50세 미만인 집단에 비해 50세 이상 60세 미만인 집단의 사망위험 비는 1.45(95% CI:1.05-2.00), 60세 이상 70세 미만인 집단의 사망위험 비는 4.17(95% CI:3.13-5.55), 70세 이상 80세 미만인 집단의 사망위험 비는

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

10.52(95% CI:7.80-14.19), 80세 이상인 집단의 사망위험 비는 25.07(95% CI:16.70-37.63)이었다. 소득수준이 낮은 집단에 비해 소득수준이 보통인 집단의 사망위험 비는 0.62(95% CI:0.47-0.82), 소득수준이 높은 집단의 사망위험 비는 0.50(95% CI:0.37-0.68)이었다. 고혈압이 없는 집단에 비해 고혈압이 있는 집단의 사망위험 비는 0.84(95% CI:0.71-1.00), 허혈심장질환이 없는 집단에 비해 허혈심장질환이 있는 집단의 사망위험 비는 1.02(95% CI:0.74-1.40)였다. CCI 0점인 집단에 비해 1점인 집단의 사망위험 비는 0.98(95% CI:0.78-1.22), CCI 2점인 집단의 사망위험 비는 1.17(95% CI:0.93-1.48), CCI 3점인 집단의 사망위험 비는 1.39(95% CI:1.01-1.77)이었다.

랜드마크 기간을 4년으로 설정하여 5,748명을 대상으로 콕스비례위험모형의 분석 결과 다른 요인을 통제했을 때에도 3년 기간을 설정하였을 때와 유사한 결과를 보였다. 스타틴을 복용하지 않은 집단에 비해 스타틴을 복용한 집단의 사망위험 비는 0.72(95% CI:0.58-0.90)였다. 남자에 비해 여자의 사망위험 비는 0.66(95% CI:0.53-0.83)이었다. 연령이 40세 이상 50세 미만인 집단에 비해 50세 이상 60세 미만인 집단의 사망위험 비는 1.40(95% CI:0.95-2.06), 60세 이상 70세 미만인 집단의 사망위험 비는 2.78(95% CI:1.92-4.02), 70세 이상 80세 미만인 집단의 사망위험 비는 9.15(95% CI:6.33-13.22), 80세 이상인 집단의 사망위험 비는 23.42(95% CI:14.36-38.20)이었다. 소득수준이 낮은 집단에 비해 소득수준이 보통인 집단의 사망위험 비는 0.66(95% CI:0.46-0.95), 소득수준이 높은 집단의 사망위험 비는 0.58(95% CI:0.39-0.84)이었다. 고혈압이 없는 집단에 비해 고혈압이 있는 집단의 사망위험 비는 0.92(95% CI:0.74-1.16), 허혈심장질환이 없는 집단에 비해 허혈심장질환이 있는 집단의 사망위험 비는 0.90(95% CI:0.59-1.39)였다. CCI 0점인 집단에 비해 1점인 집단의 사망위험 비는 0.91(95% CI:0.68-1.21), CCI

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2점인 집단의 사망위험 비는 1.09(95% CI:0.81-1.26), CCI 3점인 집단의 사망위험 비는 1.20(95% CI: 0.87-1.66)이었다.

결론

본 연구의 연구 결과에 따르면 40세 이상 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴을 복용하지 않은 군에 비해 복용한 군에서 사망위험이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 또한 여성에 비해 남성이, 연령이 높을수록, 소득수준이 낮을수록 사망위험이 높은 것으로 나타났다. 이러한 변수들의 사망위험에 대한 영향은 두 가지의 랜드마크 기간에서 동일한 결과를 보여주었다.

핵심어: 당뇨병, 스타틴, 성향점수매칭, 생존분석, 콕스비례위험모형, 랜드마크 분석

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅰ. 서 론

1. 연구배경 및 필요성

인구구조의 변화

UN의 노인 비율에 따른 고령화 정도 분류에 따르면, 65세 이상의 노인이 전체 인구의 7% 이상 ~ 14% 미만이면 고령화사회, 14% 이상 ~ 20% 미만이면 고령사회, 20% 이상이면 초고령사회로 구분된다. 우리나라는 2000년 고령화사회로 접어들어 2017년 고령사회가 되었으며 2020년을 기준으로 노인인구는 전체 인구의 15.7%로, 향후에도 계속 증가하여 2025년에는 20.3%에 이르러 초고령사회로 진입할 것으로 전망된다(국가통계포털). 이러한 급속한 고령화 속도는 OECD 국가 중 가장 빠르며 노인인구의 증가와 더불어 만성질환의 증가 또한 예상된다. 따라서 만성질환의 예방과 치료에 더욱 관심을 기울여 그로인한 개인과 사회의 질병부담을 완화하는 것이 필요하다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

그림 1. 장래인구추계.

<출처: https://kosis.kr/visual/populationKorea/PopulationByNumber/PopulationByNumberMain.do?mb=N&menuId=M_1_4&themaId=D01, 통계청>

당뇨병

만성질환(Non-communicable diseases, NCDs)은 전염이 되지 않는 비감염성 질환으로 여러 건강 위험 요인들이 복잡하게 연관되어 있고, 질병의 원인이 불명확하며, 질병 발생 시점을 정확히 알기도 어려울 뿐 아니라 증상이 나타나기 전까지 오랜 기간이 소요되며, 치료에 오랜 시간이 걸리거나 완치가 어려운 특징을 가지고 있다. 전 세계적으로 매년 4천 1백만여 명이 만성질환으로 사망하여 전체 사망의 약 71%를 차지하고 있다(통계청, 2020). 우리나라의 만성질환으로 인한 연간 사망은 23만 5천여 명으로 전체 사망의 80%를 차지하여 전 세계 평균보다는 높은 수준이며, 급속한 인구 고령화 속도를 감안해 볼 때 우리나라의 만성질환으로 인한 사망은 더욱 급속히

증가할 전망이다. 주요 만성질환은 암, 심장질환, 뇌혈관질환, 당뇨병, 만성호흡기질환 등이다(조경숙, 2021).

2020년 대한당뇨병학회에서 발간한 Diabetes fact sheet in Korea 2020에 따르면 우리나라의 당뇨병 유병률은 2018년을 기준으로 30세 이상 성인 약 7명 중 1명(13.8%)이며, 65세 이상 성인에서는 약 10명 중 3명(27.6%)이다(Jung et al., 2021). 연령이 증가함에 따라 남녀 모두 유병률은 증가한다. 우리나라 당뇨병 환자 수는 지속적으로 증가하고 있으며, 인구구조의 가파른 고령화가 진행되고 있는 점을 고려할 때 앞으로 당뇨병 환자 수는 더욱 증가할 것으로 보인다. 또한, 당뇨병은 2020년 9월에 발표된 2019년 사망원인통계 결과에 따르면 우리나라 10대 사망원인 중 하나로, 6위에 보고될 만큼 심각한 질병이며 그에 따른 사회경제적인 손실도 야기시킨다(통계청, 2020).

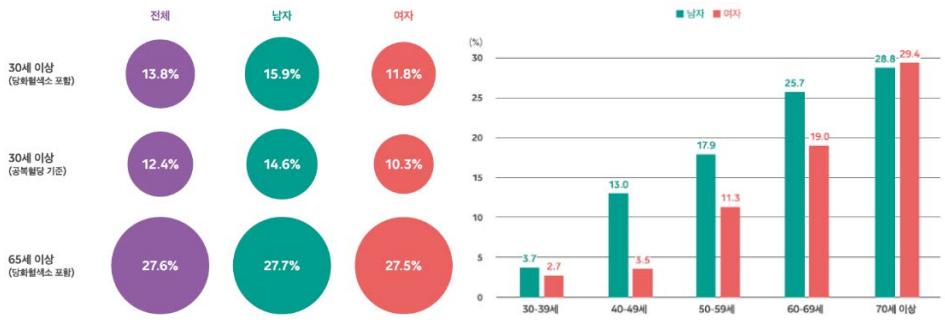

그림 2. 당뇨병 유병률.

<출처: Diabetes fact sheet in Korea 2020, 대한당뇨병학회>

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

(단위: 인구 10만 명당 명)

순위	사망원인	사망률	'18년 순위 대비
1	악성신생물(암)	158.2	-
2	심장 질환	60.4	-
3	폐렴	45.1	-
4	뇌혈관 질환	42.0	-
5	고의적 자해(자살)	26.9	-
6	당뇨병	15.8	-
7	알츠하이머병	13.1	⬆(+2)
8	간 질환	12.7	⬇(-1)
9	만성 하기도 질환	12.0	⬇(-1)
10	고혈압성 질환	11.0	-

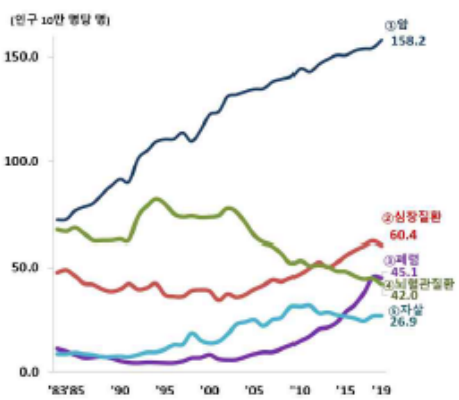

그림 3. 우리나라 주요 사망원인.
<출처: 2019년 사망원인 결과 통계, 통계청>

당뇨병 환자의 주요 사망원인은 당뇨병 뿐 아니라 암, 심장질환, 뇌혈관질환, 폐렴, 고혈압 등이다. 당뇨병은 고혈압, 심장질환, 뇌혈관질환, 신장질환 등의 질환에 영향을 미치며 심혈관 질환의 유병률과 사망률이 일반인보다 훨씬 높다. 심혈관 질환의 위험률은 당뇨병의 유병 기간에 따라 증가하고 고혈압, 이상지질혈증, 대사증후군, 만성 신장 질환과 같은 동반 질환 유무에 영향을 받는다. 따라서 당뇨병 환자에서 심혈관 질환의 예방과 치료는 매우 중요하다(김세은 and 유병수, 2021).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

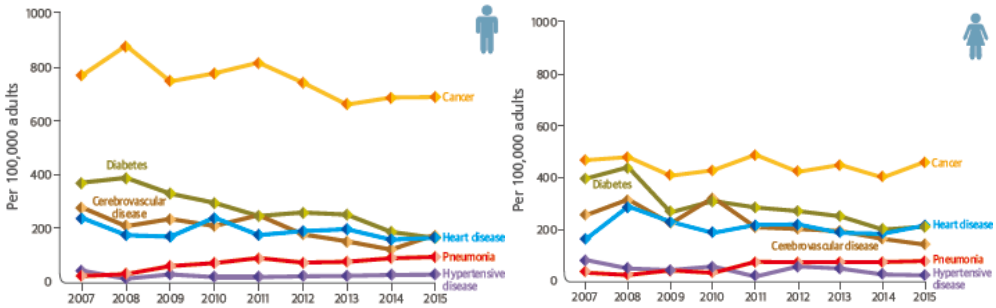

그림 4. 당뇨병 환자의 주요 사망원인(남, 여).
<출처: Diabetes & Complications in Korea, 대한당뇨병학회>

주요 가이드라인

2021 미국당뇨병학회(ADA, American Diabetes Association) 가이드라인에서는 죽상경화성 심혈관질환(ASCVD, Atherosclerotic cardiovascular disease)이 없는 40-75세 당뇨병 환자의 심혈관질환의 일차 예방을 위해 생활습관 중재 뿐 아니라 중강도(moderate-intensity) 스타틴 치료를 권장하였다. 죽상경화성 심혈관질환의 여러 위험요인이 있거나 50-70세의 당뇨병 환자는 심혈관질환 일차 예방을 위해 고강도 스타틴 치료를 권장하였다. 또한, 죽상경화성 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자는 심혈관질환 이차 예방을 위해 생활습관 중재와 함께 고강도 스타틴 치료를 반드시 해야 한다고 하였다(Care, 2020). 2021 대한당뇨병학회의 당뇨병 진료지침 제7판에서도 당뇨병 환자의 LDL 콜레스테롤 조절을 위해 스타틴을 일차약제로 사용하며 LDL 콜레스테롤 조절목표는 심혈관질환이 없는 경우 100mg/dL 미만, 심혈관질환이 있는 경우 70mg/dL미만으로 하였다(대한당뇨병학회, 2021). 2018 미국심장협회/미국심장학회(AHA/ACC, American Heart Association/American College of Cardiology) 가이드라인에서는 40-75세의

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

당뇨병 환자에게는 심혈관질환 일차 예방을 위해 중강도 스타틴을 권장하며 위험요인에 따라 고강도 스타틴을 고려한다고 하였다. 죽상경화성 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자는 2차 예방을 위해 고강도 스타틴 또는 최고용량 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표를 달성하도록 권장하였다(Grundy et al., 2019).

당뇨병 환자에서의 스타틴 사용에 대한 임상적 근거

당뇨병이 있을 때 심혈관질환의 발생 위험은 더욱 높으며 심혈관질환은 당뇨병환자의 가장 중요한 사망원인 중 하나이다. 당뇨병환자의 경우 비당뇨인에 비해 심혈관질환으로 인한 사망이 2-3배 높기 때문에, 당뇨병에 동반된 이상지질혈증은 적극적인 치료 대상이 된다(정찬희, 2020).

UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)에서는 심혈관질환의 여러 위험인자 중 LDL 콜레스테롤이 제2형 당뇨병환자에게서 관상동맥질환 발생의 가장 강력한 예측변수로 분석되었는데, LDL 콜레스테롤이 39 mg/dL씩 증가할 때마다 관상동맥질환의 발생위험도는 약 60% 증가하는 것으로 나타났다(Group, 1998).

심혈관질환 위험인자에 대한 대규모 코호트 연구인 Framingham 연구에 따르면 당뇨병이 있는 경우 허혈성 심질환에 의한 사망이 2-3배 이상 높은 것으로 나타났다. 당뇨병 환자의 관상동맥 질환 발병률이 남성 정상 남성의 50%, 여성은 정상 여성에 비해 200%까지 상승하는 것으로 나타났다.

당뇨병 환자를 대상으로 진행한 연구들에서 스타틴은 심혈관질환의 일차예방과 이차예방에 유의한 효과를 보였다. 제2형 당뇨병환자에게서 스타틴을 이용한 일차예방 연구로는 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)가 대표적이다. 다중위험요소를 1개 이상 동반한 40-75세 제2형 당뇨병환자를 대상으로 아토르바스타틴 10 mg을 투약한 후 3.9년을 추적 관찰한 결과, 모든 주요 심혈관질환이 37%, 뇌졸중 48%, 사망률 27%가 감소한 것으로

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

보고되었다(Colhoun et al., 2004).

심혈관질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병환자에게서 스타틴 치료의 이차예방효과를 증명한 대표적인 연구는 Treating to New Targets (TNT) 및 Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Trial (PROVE-IT)이다. 이 연구에서 아토르바스타틴 80 mg을 투약하여 LDL 콜레스테롤을 57-77 mg/dL로 유지한 경우 저용량 스타틴으로 81-99 mg/dL로 유지한 경우에 비해 심혈관질환의 발생이 의미있게 감소되었다(Arca and Gaspardone, 2007; Waters et al., 2004).

14개의 무작위 임상시험을 대상으로 연구한 메타분석에 따르면, 스타틴의 심혈관질환 이차 예방 효과가 24%의 상대적인 위험 감소효과와 7%의 절대 위험 감소 효과를 보여주었다(Trialists, 2010).

당뇨병 환자의 주요 사망원인 중 하나는 심혈관질환이며, 당뇨병 환자의 관상동맥질환과 가장 관련 있는 위험인자는 LDL 콜레스테롤이다. 따라서 LDL 콜레스테롤 관리가 중요하며 스타틴은 이상지질혈증 치료 뿐 아니라 혈관내피세포 기능 강화, 산화질소(Nitric oxide) 합성의 조절과 같은 심혈관질환과 관련된 다양한 작용을 한다(Pleiotropic effect)(Chen and Tseng, 2013). 따라서 당뇨병 환자에서 스타틴의 복용은 심혈관질환 발생의 감소와 사망률 감소에 영향을 줄 것으로 생각된다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

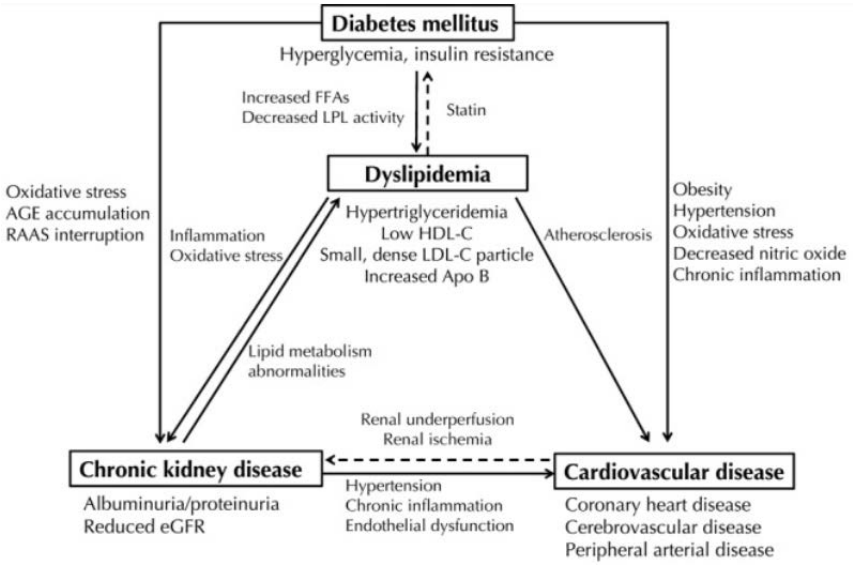

그림 5. 당뇨병 환자의 이상지질혈증, 만성신장질환, 심혈관질환의 관계.
<출처: Chen SC, Tseng CH. Rev Diabet Stud. 2013 Summer-Fall;10(2-3):88-100.>

선행연구고찰

캐나다, 대만, 홍콩을 비롯한 여러 나라에서 청구자료를 활용하여 제2형 당뇨병 환자의 스타틴 복용 여부에 따른 사망률에 관한 연구가 진행되었음을 출간된 논문을 통해 확인할 수 있었다.

캐나다에서 스타틴의 사망률 감소에 대한 효과에 대해 청구자료를 활용한 후향적 코호트 연구가 진행되었다. 1993년부터 2006년까지 청구된 자료를 바탕으로 새롭게 진단된 당뇨병 환자를 대상으로, 당뇨병 진단 후 1년 이내에 스타틴 처방이 있는 경우 스타틴 복용군으로 정의하였다. South Asian, Chinese, White 3개의 인종으로 나누어 생존 분석을 수행한 결과, 3개의 인종 모두에서 스타틴을 처방받지 않은 군에 비해 스타틴을 처방 받은 군은 낮은

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

사망률과 관련 있었다(Brunner et al., 2013).

홍콩에서는 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴이 심혈관질환 위험과 전체 사망률에 미치는 영향에 대해 청구자료를 활용하여 5년간 추적관찰한 후향적 코호트 연구로 진행하였다. 연구 결과, 스타틴은 심혈관질환 위험과 전체 사망률 감소에 통계적으로 유의한 관계가 있었다(Fung et al., 2017).

이탈리아에서도 청구자료를 활용하여 65세 이상의 노인 당뇨병 환자에서 스타틴 치료와 사망률의 관계를 확인한 후향적 관찰연구가 진행되었다. 연구결과는 마찬가지로 스타틴 치료가 나이와는 독립적으로 사망률 감소와 통계적으로 유의한 관계가 있었다(Pilotto et al., 2015).

마지막으로 대만에서 진행된 청구자료를 활용한 제2형 당뇨병 환자에서 LDL-콜레스테롤 레벨에 따른 스타틴의 전체 사망률에 관한 연구가 있었다. 10,582명을 대상으로 한 후향적 코호트 연구로, 연구결과 스타틴은 제2형 당뇨병 환자에서 LDL-콜레스테롤 수치 감소 뿐 아니라 전체사망률 감고에도 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다(Chen et al., 2018).

이처럼 본 연구와 비슷한 주제와 방법의 연구가 다른 나라에서는 진행되었고 논문으로 출간되었음을 확인하였으나 국내에서 진행된 연구는 찾을 수 없었다. 따라서 국민건강보험공단의 표본코호트 자료를 활용하여, 국내 40세 이상 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용 여부가 사망 위험에 미치는 영향에 대해 확인해 보고자 한다.

2. 연구목적

본 연구는 국민건강보험공단 표본코호트 자료(2002-2013년)를 활용하여

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

우리나라 40세 이상 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용 여부가 사망률에 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

첫째, 우리나라 40세 이상 제2형 당뇨병 환자의 인구사회학적 특성을 파악한다.

둘째, 인구사회학적 특성을 통제하였을 때 우리나라 40세 이상 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용 여부가 사망에 미치는 영향을 파악한다.

셋째, 우리나라 40세 이상 제2형 당뇨병 환자의 사망률을 줄이기 위해 필요한 노력에 대해 알아본다.

국민건강보험 표본코호트 자료를 활용하여 스타틴 복용이 우리나라 40세 이상 제2형 당뇨병 환자의 사망률에 미치는 영향을 파악하고, 스타틴 복용에 따른 제2형 당뇨병 환자의 사망률에 관한 근거자료를 마련함으로써 제2형 당뇨병 환자의 건강관리에 기여하고자 한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

II. 연구방법

1. 연구자료

본 연구에서 사용한 국민건강보험공단 표본코호트 DB는 2002년을 기준으로 하여 국민건강보험공단의 자격 DB상의 건강보험 가입자 기준으로 모집단을 대표하는 약 100만명(약 2%)을 표본 추출하여 2013년까지 추적 관찰된 자료이다. 2002년 자격 모집단 사전분석으로 표본추출 대상 모집단을 선정하였고 성별, 연령, 소득수준을 층화 변수로 하여 비례배분으로 층화무작위추출법을 사용하여 확정된 표본의 크기는 1,025,340명이었다. 이는 모집단 인원수(약 4,600만명) 대비 2.2%이다. 2002년 자격 대상자들로부터 추출된 표본은 시간이 흐름에 따라 사망, 추적 실패 등 자료절단(censoring)으로 인해 코호트의 크기가 자연 감소하며 매년 각 연도의 모집단 신생아들을 대표하는 표본들이 새로 추가된다(Lee et al., 2017). 표본코호트 DB는 12개년(2002~2013년) 자격 DB로부터 추출된 표본에 진료 DB, 건강검진 DB, 요양기관 DB를 주민등록번호를 기준으로 연동한 자료로서, 각 세부 DB에 대한 구성은 표 1과 같다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 1. 표본코호트 DB의 구성

자격 DB		성, 연령, 거주지, 건강보장 유형 등의 자격 정보와 사회경제적 정보, 장애정보 등 10 개 항목
진료 DB	**명세서(20T)**	요양기관의 청구 단위 명세서 내역 요양기관(병원, 의원, 약국 등)에서 대상자에게 진료, 조제 등을 하고 청구방법에 따라 작성한 청구단위 명세서, 공통내역 명세서 서식코드, 진료과목, 주.부상병, 일자변수, 일수변수, 심결 비용변수 등으로 구성
	진료내역(30T)	요양기관의 진료행위, 의약품, 치료재료 등 상세 진료내역 진료행위 및 그에 따른 청구금액 발생 상세 자료
	상병내역(40T)	수진자 상병내역 관련 상세 자료 명세서의 주상병, 부상병을 포함한 추가 부상병 자료로 구성
	처방전교부 상세내역(60T)	처방전 교부 건 별 원외처방내역 관련 상세 자료
건강검진 DB		일반건강검진 1 차 검진 검사 및 문진 항목 2002-2008 년: 총 37 개 변수, 2009-2013 년: 총 41 개 변수
요양기관 DB		의료기관 정보(약국포함), 요양기관의 종별, 설립구분별, 지역(시도)별 현황, 시설, 인력, 장비 현황

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2. 연구대상자 선정 및 연구모형

본 연구는 인구기반 후향적 코호트 연구로 국민건강보험 표본코호트 DB에서 아래의 기준에 따라 연구대상자를 선정하고 연구를 진행하였다.

(1) 신규 환자로 제한하기 위해 워시아웃(washout) 기간을 2년으로 설정하여 2002년~2003년에 제2형 당뇨병을 진단받았거나 경구용 혈당강하제 청구 내역이 있는 환자는 제외하였다. 워시아웃 기간 동안 사망한 사람도 제외하였다.

(2) 40세 이상 성인으로 선정하였다. 당뇨병의 연령별 유병률을 살펴보면 남성의 경우 30대는 3.7%, 40대는 13%, 50대는 17.9%, 60대는 25.7%, 70대 이상은 28.8%였다. 여성의 경우에는 30대 2.7%, 40대 3.5%, 50대 11.3%, 60대 19%, 70대 이상 29.4%였다. 따라서 40대 미만에서의 유병률은 40대 이상에서 보다 현저히 낮으므로 본 연구의 연구대상자는 40세 이상으로 선정하였다.

(3) 제2형 당뇨병을 주 진단 또는 부 진단으로 진단받은 사람을 선정하였다. 당뇨병 상병코드는 E10~E14와 O24가 있다. E10은 1형 당뇨병, E11은 2형 당뇨병, E12는 영양실조-관련 당뇨병, E13은 기타 명시된 당뇨병, E14는 상세불명의 당뇨병, O24는 임신중 당뇨병이다. 한국표준질병사인분류(KCD) 코드에 따라 E11을 진단코드로 진단받은 사람을 선정하고, 제1형 당뇨병과 임신성 당뇨는 제외하였다. 연구대상을 제2형 당뇨병 환자로 한정하기 위해 E10, E12, E13, E14, O24로 진단받은 환자는 제외하고 2형 당뇨병(E11)을 주 진단 또는 부 진단으로 진단받은 사람을 선정하였다.

(4) (3)의 당뇨병 상병코드와 더불어 경구용 혈당강하제 청구 내역이 있는 환자를 선정하였다. 경구용 혈당강하제의 주성분코드는 92개이다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 2. 혈당강하제 주성분코드

혈당강하제 주성분코드					
100601ATB,	100602ATB,	165402ATB,	165602ATB,	165603ATR,	165604ATR,
165701ATB,	165702ATB,	165703ATB,	165704ATB,	165801ATB,	191501ATB,
191502ATB,	191503ATB,	191504ATB,	191505ATR,	249001ATB,	249002ATB,
348002ATB,	379501ATB,	379502ATB,	379503ATB,	406201ATB,	406202ATB,
430201ATB,	430202ATB,	430203ATB,	431901ATB,	431902ATB,	443400ATB,
443500ATB,	452700ATB,	452900ATB,	469100ATB,	471800ATB,	471900ATB,
474200ATB,	474300ATB,	474300ATR,	486101ATB,	488800ATB,	488900ATB,
489000ATB,	497200ATB,	498100ATB,	498600ATB,	500801ATB,	501101ATB,
501102ATB,	501103ATB,	502300ATR,	502900ATB,	507000ATB,	507100ATB,
513700ATR,	518500ATR,	518600ATR,	518800ATB,	519600ATB,	520500ATB,
520600ATB,	520700ATB,	523700ATB,	523800ATR,	524700ATR,	525500ATB,
525600ATB,	525901ATB,	527302ATB,	613301ATB,	613302ATB,	616401ATB,
619101ATB,	624202ATB,	624203ATB,	627301ATB,	628201ATB,	628202ATB,
630500ATB,	630600ATB,	632000ATR,	632100ATB,	635600ATB,	635700ATB,
636101ATB,	637200ATB,	639601ATB,	641800ATR,	641900ATR,	642000ATR,
645000ATR,	645301ATB				

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

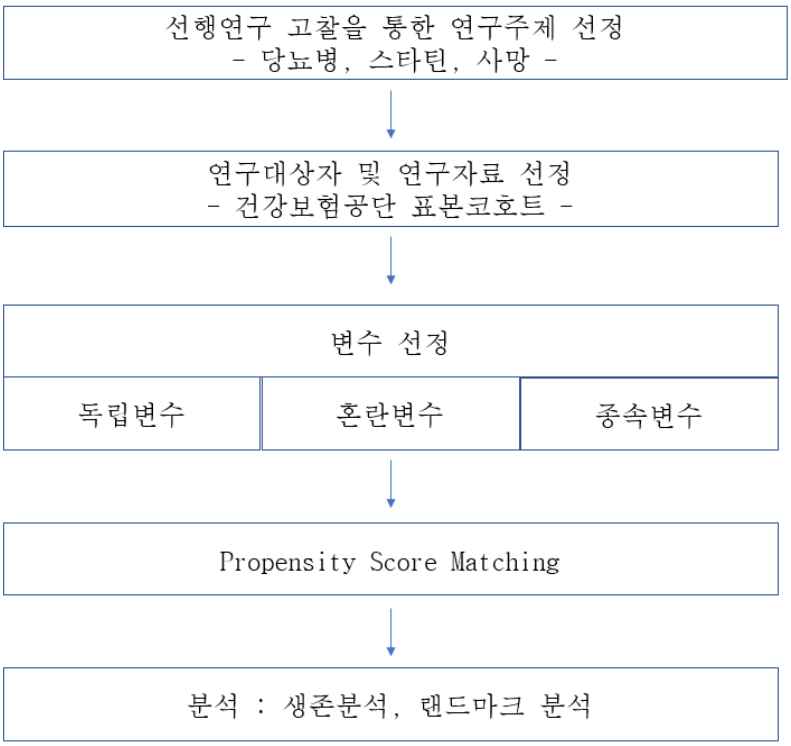

그림 6. 연구 모형.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

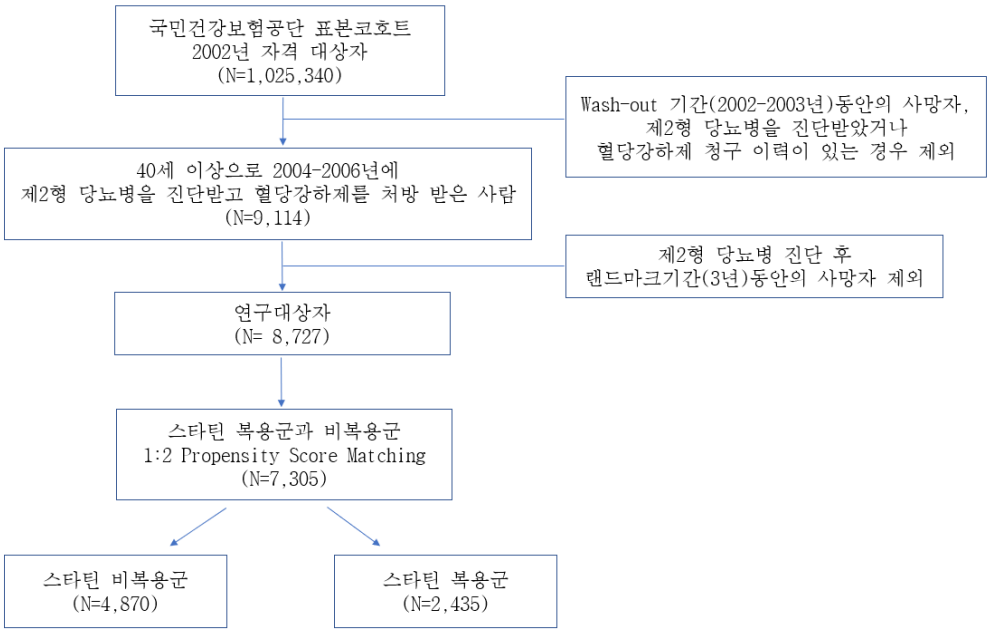

그림 7. 랜드마크 기간 3년의 연구대상자 선정 흐름도.

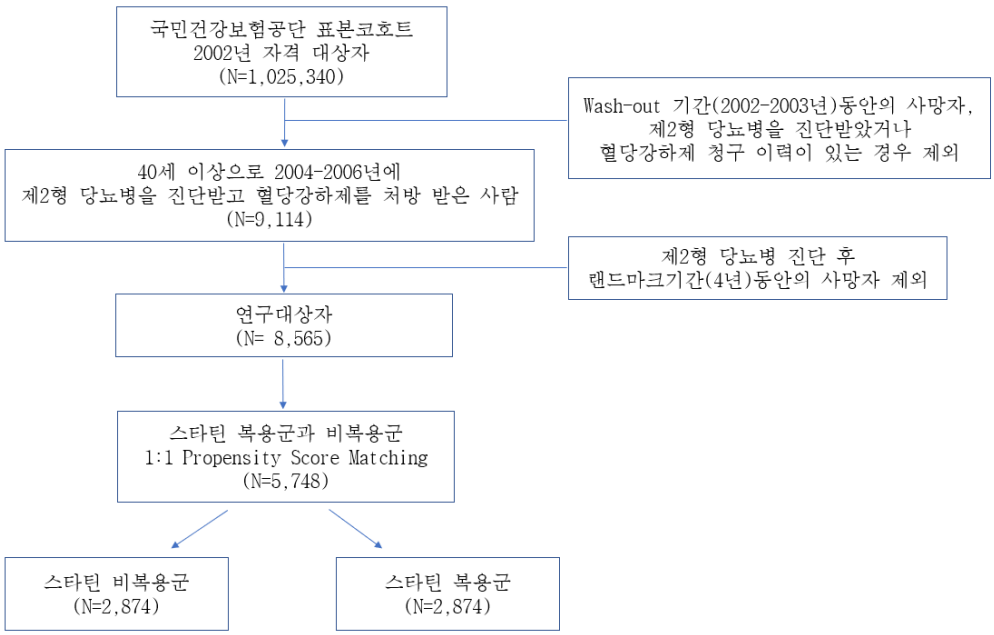

그림 8. 랜드마크 기간 4년의 연구대상자 선정 흐름도.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3. 변수선정 및 정의

본 연구는 문헌고찰을 통해 선행연구에서 당뇨병 환자의 사망에 영향을 주는 요인으로 제시된 요인을 참고하여 변수를 선정하였다.

(1) 독립변수 : 스타틴 복용 여부

랜드마크 기간(3년, 4년) 동안 모든 스타틴 중에 1회 이상 스타틴을 처방받은 경우에 스타틴 복용군으로 정의하였고 한 번도 스타틴을 처방받지 않은 경우는 스타틴 비복용군으로 구분하였다.
모든 스타틴 성분을 포함한 결과 atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin 성분의 단일제제와 그 스타틴 성분을 포함한 복합제제를 스타틴에 포함하였으며 총 61개의 주성분코드가 포함되었다. 표본코호트 DB의 청구자료는 약물성분별, 용량별로 구분된 주성분코드 변수를 사용하였기 때문에, 스타틴 약물 처방 기록은 주성분코드를 활용하여 확인하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 3. 스타틴의 주성분코드

스타틴 주성분코드					
111501ATB,	111502ATB,	111503ATB,	111504ATB,	502201ATB,	502202ATB,
502203ATB,	502204ATB,	162401ACH,	162402ACH,	162403ATR,	185801ATB,
216601ATB,	216602ATB,	216603ATB,	216604ATB,	227801ATB,	227806ATB,
454001ATB,	454002ATB,	454003ATB,	470901ATB,	470902ATB,	470903ATB,
471000ATB,	471100ATB,	507800ATB,	519300ACH,	631400ATB,	631500ATB,
633800ATB,	633900ATB,	634600ATB,	634800ATB,	640700ATB,	640800ATB,
640900ATB,	663400ACS,	694000ACS,	472300ATB,	472400ATB,	472500ATB,
518900ATB,	614500ATB,	525000ATB,	525100ATB,	525200ATB,	525300ATB,
629700ATB,	629800ATB,	654700ATB,	654800ATB,	654900ATB,	655000ATB,
673900ATB,	674000ATB,	674100ATB,	678600ATB,	664600ATB,	664700ATB,
664800ATB					

(2) 종속변수 : 사망

종속변수는 사망으로 각 랜드마크 타임 이후의 추적관찰기간 동안 사망이 발생한 그룹과 발생하지 않은 그룹 2개로 범주화 하였다. 사망자료는 통계청의 사망자료를 연계한 표본코호트의 자격 DB에서 확인하였다.

(3) 공변량

문헌고찰을 통해 선행 연구에서 확인된 요인들을 공변량으로 선정하였다. 당뇨병 환자의 스타틴 복용 여부에 따른 사망과 관련된 공변량으로는 연령, 성별, 소득수준, 고혈압, 허혈심장질환, CCI를 포함하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

성별

남자와 여자로 구분하였다.

연령

표본코호트 DB에서는 5세 단위로 그룹화 되어 있다. 본 연구에서는 10세 단위로 재그룹화하여 40세~49세, 50세~59세, 60세~69세, 70세 이상의 4개의 범주로 구분하였다.

소득수준

2004년 자격 DB의 자료를 활용하여 연구대상자의 소득수준을 구분하였다. 자격 DB의 소득분위는 0~10분위로 그룹화 되어 있다. 본 연구에서는 3개의 그룹으로 재그룹화하였다. 소득분위 변수가 0~4분위에 해당될 경우를 소득수준 낮음, 5~8분위에 해당될 경우를 소득수준 중간, 9~10분위에 해당될 경우를 소득수준 높음으로 범주화하여 구분하였다.

고혈압

고혈압 여부는 한국표준질병사인분류(KCD)에 따라 진료내역 명세서에서 주상병 또는 부상병으로 본태성 고혈압(I10 - 악성 고혈압(I10.1), 기타 및 상세불명의 원발성 고혈압(I10.9))의 상병코드가 제2형 당뇨병 진단일로부터 1년 이전에 존재하는 경우 고혈압 있음으로 정의하였다.

허혈심장질환

허혈심장질환 여부는 한국표준질병사인분류(KCD)에 따라 진료내역 명세서에서 주상병 또는 부상병으로 협심증(I20), 급성 심근경색증(I21), 후속심근경색증 (I22), 급성 심근경색증 후 특정 현존 합병증(I23), 기타

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

급성 허혈심장질환(I24), 만성 허혈심장병(I25)의 상병코드가 제2형 당뇨병 진단일로부터 1년 이전에 존재하는 경우 허혈심장질환 있음으로 정의하였다.

CCI(Charlson 동반질환지수, Charlson Comorbidity Index)

CCI(Charlson 동반질환지수, Charlson Comorbidity Index)는 동반질환을 보정하는 방법으로 17개의 질환에 1~6점의 가중치를 부여하여 합산하는 방식으로 점수를 부여한다. 베이스라인의 동반질환에 대해 CCI 점수를 계산하여 0점, 1점, 2점, 3점 이상으로 범주화하였다.

표 4. 연구 변수

변수	변수명	내용
독립변수	스타틴 복용	0:없음, 1:있음
종속변수	사망	0:없음, 1:있음
공변량	성별	1:40~49 세 2:50~59 세 3:60~69 세 4:70 세 이상
	나이	1:남성, 2:여성
	소득수준	1:낮음, 2:중간, 3:높음
	고혈압	0:없음, 1:있음
	허혈성심장질환	0:없음, 1:있음
	CCI	0:0 점, 1:1 점, 2:2 점, 3:3 점 이상

(4) 사건 발생과 중도절단 처리의 기준

모든 연구 대상자에서 랜드마크 기간 이후부터 사망 발생까지의 기간을

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

time-to-event로 정의하였다. 추적관찰 종료시점인 2013년12월31일까지 사망 발생이 없는 대상자는 2013년 12월 31일로 중도절단(censored) 처리하였다.

4. 통계분석 방법

전체 연구대상자의 일반적인 특성을 스타틴 복용군과 비복용군으로 나누어 확인하였다. 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하고 두 군 간에 유의한 차이가 있는지를 카이제곱 검정(chi-square test)로 검정하였다. 두 군의 연구대상자의 일반적 특성의 차이를 보정하여 선택편향(selection bias)을 줄이기 위해 성향점수 매칭(propensity score matching)을 수행하였다. 공변량인 성별, 연령, 소득수준, 고혈압, 허혈심장질환, CCI에 대해 매칭하였고, 매칭되지 못한 자료들은 통계 분석에서 제외되었다. 이후 스타틴 복용에 따른 생존율을 추정하기 위하여 카플란-마이어 생존곡선을 수행하고, 나이, 성별, 소득수준, 고혈압, 허혈심장질환, CCI 점수를 고려하여 스타틴 복용 여부에 따른 사망 위험을 확인하기 위해서 콕스 비례 위험 모형(Cox's proportional hazards model) 방법으로 분석을 시행하였다. 스타틴 복용 여부에 따른 사망위험 분석에서 조기 발견의 오류를 보정하기 위해 랜드마크 분석(landmark analysis)을 사용하였고, 랜드마크 분석의 민감도 분석을 위해 랜드마크 기간을 3년과 4년의 두 가지 경우로 설정하였다. 랜드마크 기간동안의 스타틴 복용이 랜드마크 기간 이후의 추적관찰기간 동안 사망 발생에 어떤 영향을 주었는지 콕스비례위험모형을 이용하여 위험비(hazard ratio)를 산출하였고 95% 신뢰구간(confidence interval)과 유의확률(p)을 확인하였다.

카이제곱 검정

카이제곱 검정은 범주형 변수 사이의 차이을 분석하는 방법이다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

성향점수 매칭

성향점수 매칭은 연구대상자가 무작위 배정되지 않아 선택편향이 발생할 경우에, 연구대상자가 가지고 있는 성향을 점수화하여 대조군과 실험군의 점수가 비슷한 대상을 매칭하여 두 군 간의 균형을 맞추는 방법이다. 선택편향을 보정하지 않으면 공변량은 실험군과 대조군의 결과의 차이에 영향을 미쳐서 올바른 결과를 도출할 수 없게 된다. 성향 점수 추정을 위해 스타틴 복용 여부를 변수로 설정하고 분석에 포함된 공변량을 보정변수로 지정하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 이 모형에 의해 각 대상들이 설정된 공변량에 의해 실험군에 포함될 확률, 즉 성향점수를 구하고 성향점수가 비슷한 실험군과 대조군끼리 매치하여 자료를 선정한다.

생존분석

생존분석이란 어떤 사건이 발생할 때까지의 시간으로 자료가 구성된 경우 사용하는 통계적 방법으로 사건이 발생하지 않은 경우는 중도절단(censored) 처리하여 분석을 진행한다. 생존분석에서 많이 사용되는 것으로 생존함수가 있으며 생존함수를 추정하는 방법 중 하나로 비모수적 방법을 이용한 카플란-마이어 생존 곡선(Kaplan-Meier survival curve)이 있다. 카플란-마이어 생존 곡선은 누적한계추정량(product limit estimator)이라고도 한다. 카플란-마이어 생존 곡선은 사망이 관측된 시점마다 생존확률을 계산하며 사건이 발생하였을 때마다 값이 감소하는 모양이다. 생존함수의 비교는 로그순위 검정(log-rank test)를 활용하였다. 콕스 비례 위험 모형은 1972년 Cox가 제안한 모형으로 생존분석에서 생존기간과 여러 요인들간의 복합적인 관계를 규명하기 위해 사용되는 통계적인 모형이다. 콕스 비례 위험 모형은 시간에 상관없이 독립변수의 서로 다른 값에서도 위험함수의 비가 항상 일정하다는 것이 기본 가정이며 비모수적 방법과 모수적 방법이 동시에 사용된 모형이다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

랜드마크 분석

조기발견의 오류(Immortal time bias)란 모든 대상자가 사건이 발생하기까지 걸리는 시간이 다르기 때문에 발생하는 오류이다. 사건이 발생한 대상자는 사건이 발생하는 시점까지 생존해야 하기 때문에 사건이 발생한 대상자의 생존율이 높아 보이는 오류이다. 조기 발견의 오류를 보정하기 위한 방법으로는 랜드마크 분석과 시간 종속 콕스 비례 위험 모형(Time-dependent Cox model)이 있다. 랜드마크 분석은 임의로 랜드마크 기간을 설정한 다음, 랜드마크 기간을 질병의 발생이나 약물의 노출기간으로 하여 랜드마크 기간에 생존한 환자를 대상으로 그 기간 이후의 기간동안 생존 여부를 추적 관찰하는 방법이다.

본 연구의 통계분석은 SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC,USA)를 사용하여 진행하였으며 유의수준은 5%, 유의확률은 0.05 미만($p<0.05$)일 때 통계적으로 유의함으로 정의하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

III. 연구결과

1. 연구대상자의 일반적 특성

1.1.랜드마크 기간 : 3년

1.1.1. 성향점수 매칭 전 연구대상자의 일반적 특성

전체 연구대상자 8,727명 중 스타틴 비복용군은 6,213명(71.19%)이고, 스타틴 복용군은 2,514명(28.81%)이다. 두 군의 일반적 특성을 표 5에 제시하였다.

성별은 스타틴 비복용군에서 남자 3,720명(59.87%), 여자 2,493명(40.13%)였고, 스타틴 복용군에서 남자 1,345명(53.50%), 여자 1,169명(46.50%)으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.0001$).

연령 분포는 스타틴 비복용군에서 40세 이상 50세 미만은 1,662명(26.75%), 50세 이상 60세 미만은 1,923명(30.95%), 60세 이상 70세 미만은 1,715명(27.60%), 70세 이상 80세 미만은 765명(12.31%), 80세 이상은 148명(2.38%)로 나타났다. 스타틴 복용군에서는 40세 이상 50세 미만은 720명(28.64%), 50세 이상 60세 미만은 825명(32.82%), 60세 이상 70세 미만은 663명(26.37%), 70세 이상 80세 미만은 272명(10.82%), 80세 이상은 34명(1.35%)으로 나타났으며 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.0014$).

소득수준은 10분위 중 0~4분위는 낮음, 5~8분위는 보통, 9~10분위는 높음으로 분류하였고 스타틴 비복용군에서 소득수준 낮음은 574명(9.24%), 보통은 3,885명(62.53%), 높음은 1,754명(28.23%)였다. 스타틴 복용군에서는 소득수준 낮음은 201명(8.00%), 보통은 1,535명(61.06%), 높음은

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

778명(30.95%)으로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.0158).

동반질환으로 고혈압, 허혈심장질환, CCI의 분포에 대해 알아보았다. 스타틴 비복용군에서 고혈압 없음은 3,793명(61.05%), 고혈압 있음은 2,420명(38.95%)이었고 스타틴 복용군에서 고혈압 없음은 1,574명(62.61%), 고혈압 있음은 940명(37.39%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.1829). 스타틴 비복용군에서 허혈심장질환 없음은 5,837명(93.95%), 허혈심장질환 있음은 376명(6.05%)이었고 스타틴 복용군에서 허혈심장질환 없음은 2,356명(93.72%), 허혈심장질환 있음은 158명(6.28%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.6816). 스타틴 비복용군에서 CCI 0점은 2,116명(34.06%), 1점은 1,941명(31.24%), 2점은 1,315명(21.17%), 3점 이상은 841명(13.54%)이었고, 스타틴 복용군에서 CCI 0점은 785명(31.23%), 1점은 797명(31.70%), 2점은 560명(22.28%), 3점 이상은 372명(14.80%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.0572).

1.1.2. 성향점수 매칭 후 연구대상자의 일반적 특성

성향점수 매칭 전 연구대상자 8,727명을 1:2 성향점수 매칭을 통하여 연구대상자 7,305명에 대해 분석하였다. 그 중 스타틴 비복용군은 4,870명이고, 스타틴 복용군은 2,435명이었다. 두 군의 일반적 특성은 표 5에 제시하였다.

성별은 스타틴 비복용군에서 남자 2,733명(55.94%), 여자 2,153명(44.06%)이었고, 스타틴 복용군에서 남자 1,345명(55.06%), 여자 1,098명(44.94%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.4902).

연령 분포는 스타틴 비복용군에서 40세 이상 50세 미만은 1,451명(29.70%), 50세 이상 60세 미만은 1,503명(30.76%), 60세 이상 70세 미만은 1,356명(27.75%), 70세 이상 80세 미만은 513명(10.50%), 80세 이상은

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

63명(1.29%)로 나타났다. 스타틴 복용군에서는 40세 이상 50세 미만은 701명(28.69%), 50세 이상 60세 미만은 773명(31.64%), 60세 이상 70세 미만은 663명(27.14%), 70세 이상 80세 미만은 272명(11.13%), 80세 이상은 34명(1.39%)으로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.749).

스타틴 비복용군에서 소득수준 낮음은 356명(7.29%), 보통은 3,112명(63.69%), 높음은 1,418명(29.02%)이었다. 스타틴 복용군에서는 소득수준 낮음은 201명(8.23%), 보통은 1,524명(62.38%), 높음은 718명(29.39%)으로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.2986). 스타틴 비복용군에서 고혈압 없음은 2,974명(60.87%), 고혈압 있음은 1,912명(39.13%)이었고 스타틴 복용군에서 고혈압 없음은 1,504명(61.56%), 고혈압 있음은 939명(38.44%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.5819). 스타틴 비복용군에서 허혈심장질환 없음은 4,579명(93.72%), 허혈심장질환 있음은 307명(6.28%)이었고 스타틴 복용군에서 허혈심장질환 없음은 2,289명(93.70%), 허혈심장질환 있음은 154명(6.30%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=1.0000). 스타틴 비복용군에서 CCI 0점은 1,563명(31.99%), 1점은 1,547명(31.66%), 2점은 1,042명(21.33%), 3점 이상은 734명(15.02%)이었고, 스타틴 복용군에서 CCI 0점은 760명(31.11%), 1점은 789명(32.30%), 2점은 525명(21.49%), 3점 이상은 369명(15.10%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.8892).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표5. 랜드마크 기간 3년의 연구대상자의 일반적 특성

		성향점수 매칭 전			성향점수 매칭 후		
		스타틴 비복용군 (N=6,213)	스타틴 복용군 (N=2,514)	p-value	스타틴 비복용군 (N=4,870)	스타틴 복용군 (N=2,435)	p-value
		명(%)	명(%)		명(%)	명(%)	
성별	남	3,720(59.87)	1,345(53.50)	<.0001	2,733(55.94)	1,345(55.06)	0.4902
	여	2,493(40.13)	1,169(46.50)		2,153(44.06)	1,098(44.94)	
연령	40-50 세	1,662(26.75)	720(28.64)	0.0014	1,451(29.70)	701(28.69)	0.749
	50-60 세	1,923(30.95)	825(32.82)		1,503(30.76)	773(31.64)	
	60-70 세	1,715(27.60)	663(26.37)		1,356(27.75)	663(27.14)	
	70-80 세	765(12.31)	272(10.82)		513(10.50)	272(11.13)	
	80 세 이상	148(2.38)	34(1.35)		63(1.29)	34(1.39)	
소득수준	낮음	574(9.24)	201(8.00)	0.0158	356(7.29)	201(8.23)	0.2986
	보통	3,885(62.53)	1,535(61.06)		3,112(63.69)	1,524(62.38)	
	높음	1,754(28.23)	778(30.95)		1,418(29.02)	718(29.39)	

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

동반질환	고혈압	없음	3,793(61.05)	1,574(62.61)	0.1829	2,974(60.87)	1,504(61.56)	0.5819
		있음	2,420(38.95)	940(37.39)		1,912(39.13)	939(38.44)	
	허혈심장질환	없음	5,837(93.95)	2,356(93.72)	0.6816	4,579(93.72)	2,289(93.70)	1.0000
		있음	376(6.05)	158(6.28)		307(6.28)	154(6.30)	
	CCI (Charlson Comorbidity Index)	0	2,116(34.06)	785(31.23)	0.0572	1,563(31.99)	760(31.11)	0.8892
		1	1,941(31.24)	797(31.70)		1,547(31.66)	789(32.30)	
		2	1,315(21.17)	560(22.28)		1,042(21.33)	525(21.49)	
		3 이상	841(13.54)	372(14.80)		734(15.02)	369(15.10)	

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

1.2.랜드마크 기간 : 4년

1.2.1.성향점수 매칭 전 연구대상자의 일반적 특성

전체 연구대상자 8,565명 중 스타틴 비복용군은 5,691명(66.44%)이고, 스타틴 복용군은 2,874명(33.56%)이다. 두 군의 일반적 특성을 표 6에 제시하였다.

성별은 스타틴 비복용군에서 남자 3,417명(60.04%), 여자 2,274명(39.96%)이었고, 스타틴 복용군에서 남자 1,543명(53.69%), 여자 1,331명(46.31%)으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.0001).

연령 분포는 스타틴 비복용군에서 40세 이상 50세 미만은 1,531명(26.90%), 50세 이상 60세 미만은 1,781명(31.30%), 60세 이상 70세 미만은 1,553명(27.29%), 70세 이상 80세 미만은 696명(12.23%), 80세 이상은 130명(2.28%)로 나타났다. 스타틴 복용군에서는 40세 이상 50세 미만은 837명(29.12%), 50세 이상 60세 미만은 949명(33.02%), 60세 이상 70세 미만은 757명(26.34%), 70세 이상 80세 미만은 294명(10.23%), 80세 이상은 37명(1.29%)으로 나타났으며 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.0002).

소득수준은 10분위 중 0~4분위는 낮음, 5~8분위는 보통, 9~10분위는 높음으로 분류하였고 스타틴 비복용군에서 소득수준 낮음은 518명(8.87%), 보통은 3,574명(62.80%), 높음은 1,599명(28.10%)이었다. 스타틴 복용군에서는 소득수준 낮음은 240명(8.35%), 보통은 1,751명(60.93%), 높음은 883명(30.72%)으로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.0326).

동반질환으로 고혈압, 허혈심장질환, CCI의 분포에 대해 알아보았다. 스타틴 비복용군에서 고혈압 없음은 3,472명(61.01%), 고혈압 있음은

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2,219명(38.99%)이었고 스타틴 복용군에서 고혈압 없음은 1,802명(62.70%), 고혈압 있음은 1,072명(37.30%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.1346).

스타틴 비복용군에서 허혈심장질환 없음은 5,352명(94.04%), 허혈심장질환 있음은 339명(5.96%)이었고 스타틴 복용군에서 허혈심장질환 없음은 2,696명(93.81%), 허혈심장질환 있음은 178명(6.19%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.6993).

스타틴 비복용군에서 CCI 0점은 1,933명(33.97%), 1점은 1,785명(31.37%), 2점은 1,206명(21.19%), 3점 이상은 767명(13.48%)이었고, 스타틴 복용군에서 CCI 0점은 929명(32.32%), 1점은 909명(31.63%), 2점은 635명(22.09%), 3점 이상은 401명(13.95%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.4534).

1.2.2.성향점수 매칭 후 연구대상자의 일반적 특성

성향점수 매칭 전 연구대상자 8,565명을 1:1 성향점수 매칭을 통하여 연구대상자 5,748명에 대해 분석하였다. 그 중 스타틴 비복용군은 2,874명이고, 스타틴 복용군은 2,874명이었다. 두 군의 일반적 특성은 표 6에 제시하였다.

성별은 스타틴 비복용군에서 남자 1,542명(53.65%), 여자 1,332명(46.35%)이었고, 스타틴 복용군에서 남자 1,543명(53.69%), 여자 1,331명(46.31%)으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=1.0000).

연령 분포는 스타틴 비복용군에서 40세 이상 50세 미만은 849명(29.54%), 50세 이상 60세 미만은 932명(32.43%), 60세 이상 70세 미만은 757명(26.34%), 70세 이상 80세 미만은 298명(10.37%), 80세 이상은 38명(1.32%)으로 나타났다. 스타틴 복용군에서는 40세 이상 50세 미만은 837명(29.12%), 50세 이상 60세 미만은 949명(33.02%), 60세 이상 70세 미만은 757명(26.34%),

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

70세 이상 80세 미만은 294명(10.23%), 80세 이상은 37명(1.29%)으로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.9911).

스타틴 비복용군에서 소득수준 낮음은 222명(7.72%), 보통은 1,757명(61.13%), 높음은 895명(31.14%)이었다. 스타틴 복용군에서는 소득수준 낮음은 240명(8.35%), 보통은 1,751명(60.93%), 높음은 883명(30.72%)으로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.6728). 스타틴 비복용군에서 고혈압 없음은 1,800명(62.63%), 고혈압 있음은 1,074명(37.37%)이었고 스타틴 복용군에서 고혈압 없음은 1,802명(62.70%), 고혈압 있음은 1,072명(37.30%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.9782). 스타틴 비복용군에서 허혈심장질환 없음은 2,726명(94.85%), 허혈심장질환 있음은 148명(5.15%)이었고 스타틴 복용군에서 허혈심장질환 없음은 2,696명(93.81%), 허혈심장질환 있음은 178명(6.19%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.0982). 스타틴 비복용군에서 CCI 0점은 939명(32.67%), 1점은 901명(31.35%), 2점은 645명(22.44%), 3점 이상은 389명(13.54%)이었고, 스타틴 복용군에서 CCI 0점은 929명(32.32%), 1점은 909명(31.63%), 2점은 635명(22.09%), 3점 이상은 401명(13.95%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.9505).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표6. 랜드마크 기간 4년의 연구대상자의 일반적 특성

		성향점수 매칭 전			성향점수 매칭 후		
		스타틴 비복용군 (N=5,691)	스타틴 복용군 (N=2,874)	p-value	스타틴 비복용군 (N=2,874)	스타틴 복용군 (N=2,874)	p-value
		명(%)	명(%)		명(%)	명(%)	
성별	남	3,417(60.04)	1,543(53.69)	<.0001	1,542(53.65)	1,543(53.69)	1.0000
	여	2,274(39.96)	1,331(46.31)		1,332(46.35)	1,331(46.31)	
연령	40-50 세	1,531(26.90)	837(29.12)	0.0002	849(29.54)	837(29.12)	0.9911
	50-60 세	1,781(31.30)	949(33.02)		932(32.43)	949(33.02)	
	60-70 세	1,553(27.29)	757(26.34)		757(26.34)	757(26.34)	
	70-80 세	696(12.23)	294(10.23)		298(10.37)	294(10.23)	
	80 세 이상	130(2.28)	37(1.29)		38(1.32)	37(1.29)	
소득수준	낮음	518(9.10)	240(8.35)	0.0326	222(7.72)	240(8.35)	0.6728
	보통	3,574(62.80)	1,751(60.93)		1,757(61.13)	1,751(60.93)	
	높음	1,599(28.10)	883(30.72)		895(31.14)	883(30.72)	

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

동반질환	고혈압	없음	3,472(61.01)	1,802(62.70)	0.1346	1,800(62.63)	1,802(62.70)	0.9782
		있음	2,219(38.99)	1,072(37.30)		1,074(37.37)	1,072(37.30)	
	허혈심장질환	없음	5,352(94.04)	2,696(93.81)	0.6993	2,726(94.85)	2,696(93.81)	0.0982
		있음	339(5.96)	178(6.19)		148(5.15)	178(6.19)	
	CCI (Charlson Comorbidity Index)	0	1,933(33.97)	929(32.32)	0.4534	939(32.67)	929(32.32)	0.9505
		1	1,785(31.37)	909(31.63)		901(31.35)	909(31.63)	
		2	1,206(21.19)	635(22.09)		645(22.44)	635(22.09)	
		3 이상	767(13.48)	401(13.95)		389(13.54)	401(13.95)	

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2. 스타틴 복용 여부에 따른 생존분석

2.1.랜드마크 기간 : 3년

성향점수 매칭을 거친 7,305명을 대상으로 스타틴 복용 여부에 따른 사망위험을 분석하기 위해 카플란-마이어 생존 곡선(Kaplan-Meier Survival Curve)을 그려보고 교란변수를 통제한 상태에서 사망의 위험도를 추정하기 위해 콕스 비례 위험 모형(Cox proportional hazard model)을 통해 분석하였다. 그림 8.은 카플란-마이어 생존분석의 결과이며 콕스 비례 위험 모형의 분석 결과는 표7과 같다.

카플란-마이어 생존 곡선 결과를 보면 스타틴을 복용하지 않은 집단에 비해 스타틴을 복용한 집단에서 사망 위험이 더 낮았고 이는 통계적으로 유의하였다(p=0.0017).

콕스 비례 위험 모형의 분석 결과를 보면, 다른 요인을 통제했을 때 스타틴을 복용하지 않은 집단에 비해 스타틴을 복용한 집단의 사망위험 비는 0.72이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:0.60-0.87).

다른 요인을 통제했을 때 남자에 비해 여자의 사망위험 비는 0.57이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:0.48-0.68). 다른 요인을 통제했을 때 연령이 40세 이상 50세 미만인 집단에 비해 50세 이상 60세 미만인 집단의 사망위험 비는 1.45이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.05-2.00). 60세 이상 70세 미만인 집단은 40세 이상 50세 미만인 집단에 비해 사망위험 비가 4.17이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:3.13-5.55). 70세 이상 80세 미만인 집단은 40세 이상 50세 미만인 집단에 비해 사망위험 비가 10.52이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:7.80-14.19). 80세 이상인 집단은 40세 이상 50세 미만인 집단에 비해 사망위험 비가 25.07이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:16.70-37.63). 전반적으로 나이가 10단위씩 증가할수록

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

사망위험은 증가하며 이는 통계적으로 매우 유의하였다.

다른 요인을 통제했을 때 소득수준이 낮은 집단에 비해 소득수준이 보통인 집단의 사망위험 비는 0.62이고 통계적으로 유의하였다(95% CI:0.47-0.82). 소득수준이 높은 집단은 소득수준이 낮은 집단에 비해 사망위험 비가 0.50이고 이는 마찬가지로 통계적으로 유의하였다(95% CI:0.37-0.68).

다른 요인을 통제했을 때 고혈압이 없는 집단에 비해 고혈압이 있는 집단의 사망위험 비는 0.84이고 이는 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.71-1.00).

다른 요인을 통제했을 때 허혈심장질환이 없는 집단에 비해 허혈심장질환이 있는 집단의 사망위험 비는 1.02이고 이는 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.74-1.40).

다른 요인을 통제했을 때 CCI 0점인 집단에 비해 1점인 집단의 사망위험 비는 0.98이고 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.78-1.22). CCI 2점인 집단은 0점인 집단에 비해 사망위험 비가 1.17이고 이는 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.93-1.48). CCI 3점인 집단은 CCI 0점인 집단에 비해 사망위험 비가 1.39이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.01-1.77).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

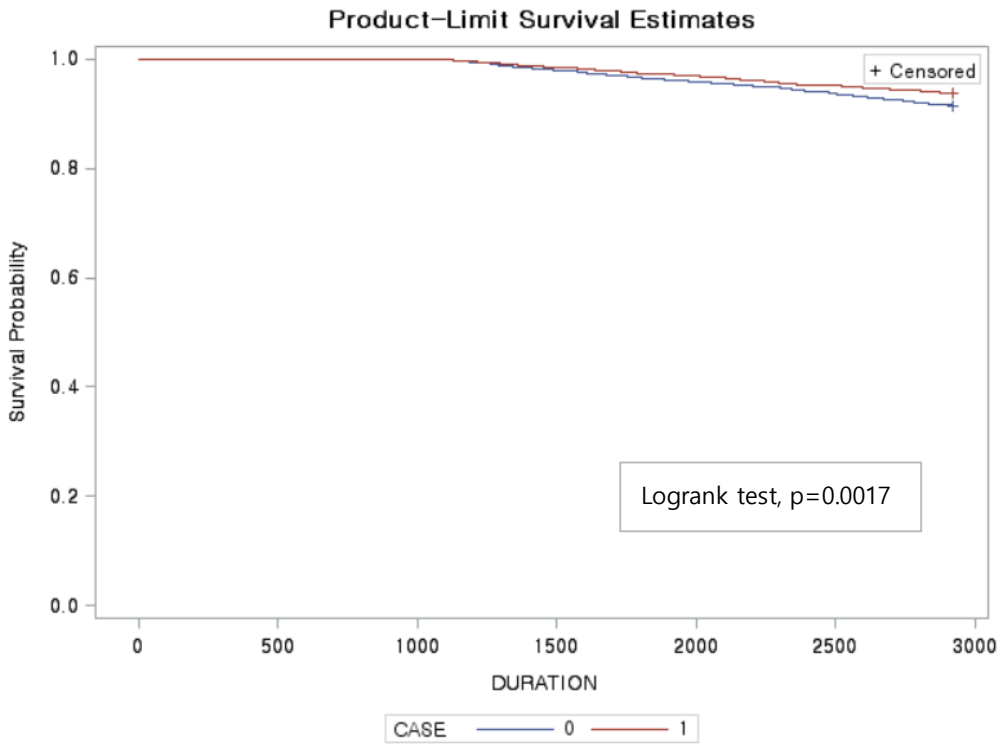

그림 8. 랜드마크 기간 3년의 스타틴 복용 여부에 따른 카플란-마이어 생존곡선.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 7. 랜드마크 기간 3년의 콕스 비례 위험 모델을 이용한 스타틴 복용 여부에 따른 사망위험 분석

			HR	95% CI		p-value
				Lower	Upper	
스타틴 복용		무	1.00	-	-	-
		유	0.72	0.60	0.87	0.0005
성별		남	1.00	-	-	-
		여	0.57	0.48	0.68	<.0001
연령		40-50 세	1.00	-	-	-
		50-60 세	1.45	1.05	2.00	0.0240
		60-70 세	4.17	3.13	5.55	<.0001
		70-80 세	10.52	7.80	14.19	<.0001
		80 세 이상	25.07	16.70	37.63	<.0001
소득수준		낮음	1.00	-	-	-
		보통	0.62	0.47	0.82	0.0009
		높음	0.50	0.37	0.68	<.0001
동반질환	고혈압	없음	1.00	-	-	-
		있음	0.84	0.71	1.00	0.0523
	허혈심장질환	없음	1.00	-	-	-
		있음	1.02	0.74	1.40	0.8992
	CCI (Charlson Comorbidity Index)	0	1.00	-	-	-
		1	0.98	0.78	1.22	0.8245
		2	1.17	0.93	1.48	0.1823
		3 이상	1.39	1.01	1.77	0.0082

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2.2.랜드마크 기간 : 4년

성향점수 매칭을 거친 5,748명을 대상으로 스타틴 복용 여부에 따른 사망위험을 분석하기 위해 카플란-마이어 생존 곡선(Kaplan-Meier Survival Curve)을 그려보고 교란변수를 통제한 상태에서 사망의 위험도를 추정하기 위해 콕스 비례 위험 모형(Cox proportional hazard model)을 통해 분석하였다. 그림 9.은 카플란-마이어 생존분석의 결과이며 콕스 비례 위험 모형의 분석 결과는 표8과 같다.

카플란-마이어 생존 곡선 결과를 보면 스타틴을 복용하지 않은 집단에 비해 스타틴을 복용한 집단에서 사망 위험이 더 낮았고 이는 통계적으로 유의하였다(p=0.0035).

콕스 비례 위험 모형의 분석 결과를 보면, 다른 요인을 통제했을 때 스타틴을 복용하지 않은 집단에 비해 스타틴을 복용한 집단의 사망위험 비는 0.72이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:0.58-0.90).

다른 요인을 통제했을 때 남자에 비해 여자의 사망위험 비는 0.66이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:0.53-0.83). 다른 요인을 통제했을 때 연령이 40세 이상 50세 미만인 집단에 비해 50세 이상 60세 미만인 집단의 사망위험 비는 1.40이고 이는 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.95-2.06). 60세 이상 70세 미만인 집단은 40세 이상 50세 미만인 집단에 비해 사망위험 비가 2.78이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.92-4.02). 70세 이상 80세 미만인 집단은 40세 이상 50세 미만인 집단에 비해 사망위험 비가 9.15이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:6.33-13.22). 80세 이상인 집단은 40세 이상 50세 미만인 집단에 비해 사망위험 비가 23.42이고 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:14.36-38.20).

다른 요인을 통제했을 때 소득수준이 낮은 집단에 비해 소득수준이 보통인 집단의 사망위험 비는 0.66이고 통계적으로 유의하였다(95% CI:0.46-0.95).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

소득수준이 높은 집단은 소득수준이 낮은 집단에 비해 사망위험 비가 0.58이고 이는 마찬가지로 통계적으로 유의하였다(95% CI:0.39-0.84).

다른 요인을 통제했을 때 고혈압이 없는 집단에 비해 고혈압이 있는 집단의 사망위험 비는 0.92이고 이는 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.74-1.16).

다른 요인을 통제했을 때 허혈심장질환이 없는 집단에 비해 허혈심장질환이 있는 집단의 사망위험 비는 0.90이고 이는 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.59-1.39).

다른 요인을 통제했을 때 CCI 0점인 집단에 비해 1점인 집단의 사망위험 비는 0.91이고 이는 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.68-1.21). CCI 2점인 집단은 0점인 집단에 비해 사망위험 비가 1.09이고 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.81-1.26). CCI 3점인 집단은 CCI 0점인 집단에 비해 사망위험 비가 1.20이고 이는 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.87-1.66).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

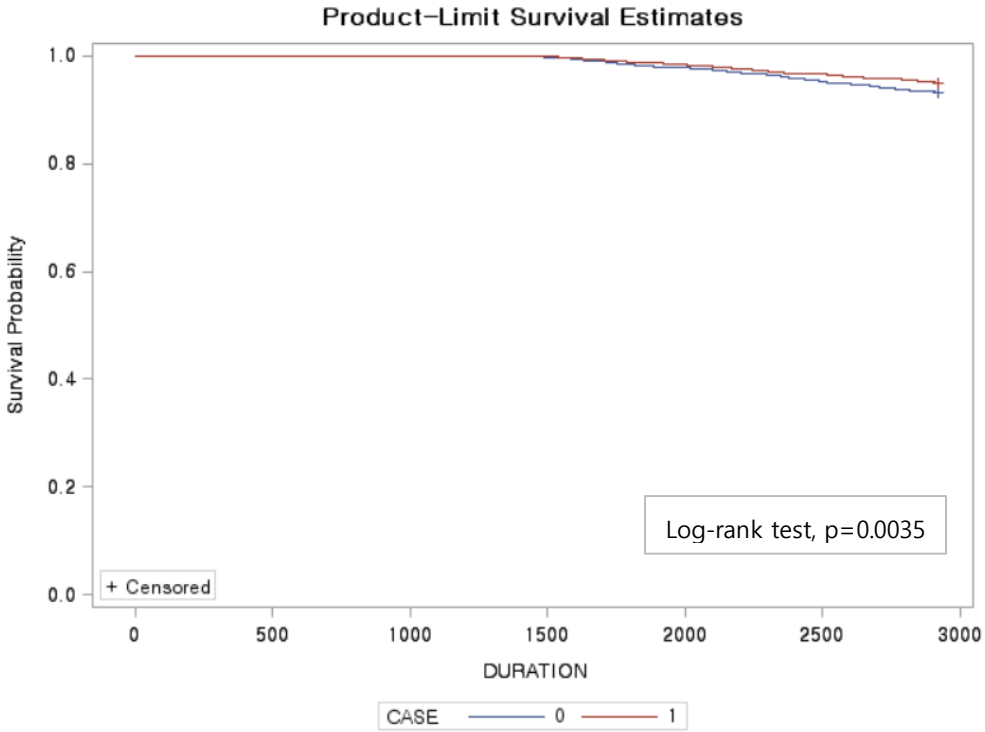

그림 9. 랜드마크 기간 4년의 스타틴 복용 여부에 따른 카플란-마이어 생존곡선.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 8. 랜드마크 기간 4년의 콕스 비례 위험 모델을 이용한 스타틴 복용 여부에 따른 사망위험 분석

			HR	95% CI		p-value
				Lower	Upper	
스타틴 복용		무	1.00	-	-	-
		유	0.72	0.58	0.90	0.0032
성별		남	1.00	-	-	-
		여	0.66	0.53	0.83	0.0003
연령		40-50 세	1.00	-	-	-
		50-60 세	1.40	0.95	2.06	0.0940
		60-70 세	2.78	1.92	4.02	<.0001
		70-80 세	9.15	6.33	13.22	<.0001
		80 세 이상	23.42	14.36	38.20	<.0001
소득수준		낮음	1.00	-	-	-
		보통	0.66	0.46	0.95	0.0236
		높음	0.58	0.39	0.84	0.0047
동반질환	고혈압	없음	1.00	-	-	-
		있음	0.92	0.74	1.16	0.4877
	허혈심장질환	없음	1.00	-	-	-
		있음	0.90	0.59	1.39	0.6385
	CCI (Charlson Comorbidity Index)	0	1.00	-	-	-
		1	0.91	0.68	1.21	0.5041
		2	1.09	0.81	1.26	0.5866
		3 이상	1.20	0.87	1.66	0.2587

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

IV. 고 찰

1. 연구결과에 대한 고찰

본 연구는 우리나라 만 40세 이상의 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용 여부가 사망위험에 미치는 영향을 파악하기 위해 수행되었다. 선택편향을 줄이기 위하여 성향점수 매칭을 활용하였으며 조기발견의 오류를 보정하기 위해 랜드마크 분석을 실시하였다. 인구사회학적 특성은 카이제곱 검정으로 확인하였고 생존율 및 사망위험은 생존분석 중 카플란-마이어 생존곡선과 콕스 비례 위험 모형을 이용하여 분석하였다.

랜드마크 기간을 3년으로 한 분석 결과를 살펴보면, 성향점수 매칭 전 연구대상자는 8,727명이었고 이 중 스타틴 비복용군은 6,213명, 스타틴 복용군은 2,514명이었다. 성형점수 매칭 후에는 전체 연구대상자는 7,305명이었으며 이 중 스타틴 비복용군은 4,870명, 스타틴 복용군은 2,435명이었다. 성향점수 매칭 전에는 성별, 연령, 소득수준 변수의 카이제곱 검정 결과가 두 군 간에 유의한 차이가 있다고 분석되었으나 성향점수 매칭 후에는 모든 변수(성별, 연령, 소득수준, 고혈압, 허혈심장질환, CCI)의 카이제곱 검정 결과가 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없다고 분석되었다. 랜드마크 기간을 4년으로 한 분석 결과에서도 성향점수 매칭 전에는 성별, 연령, 소득수준 변수가 카이제곱 검정 결과 두 군 간에 유의한 차이가 있다고 분석되었으나 성향점수 매칭 후에는 모든 변수가 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없다고 분석되었다. 따라서 성향점수 매칭을 통하여 두 군에 배정된 연구대상자의 특성은 차이가 없도록 보정되었다.

랜드마크 기간 3년으로 설정하여 분석한 결과에서 스타틴 복용하지 않은 군에 비해 스타틴 복용군은 사망위험 비가 0.72(95% CI:0.60-0.87)였고, 랜드마크 기간 4년으로 설정하여 분석한 결과에서도 사망위험 비가 0.72(95%

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

CI:0.58-0.90)였다. 이는 캐나다에서 남아시아인, 중국인, 백인 당뇨병 환자를 대상으로 진행한 선행연구와 유사한 결과이다(Brunner et al., 2013). 선행연구의 결과는 남아시아인에서는 사망위험 비가 0.69(95% CI:0.55-0.86), 중국인에서는 사망위험 비가 0.60(95% CI:0.49-0.72), 백인에서는 사망위험 비가 0.65(95% CI:0.63-0.67)이었다. 이는 또한 본 연구를 시작하게 된 배경 연구였던 대규모 임상시험인 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study(CARDS)와 Heart Protection Study(HPS)연구결과 당뇨병환자의 사망위험이 20%-27% 정도 감소한 결과와도 유사하다(Colhoun et al., 2004; Collins et al., 2003). 대만에서 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 진행한 연구에서는 스타틴 복용하지 않은 군에 비해 스타틴 복용군의 사망위험 비가 0.38(95% CI:0.31-0.46)이었으며 여성에 비해 남성의 사망위험 비는 1.29(95% CI:1.05-1.59)이었다(Chen et al., 2018). 이는 본 연구의 결과인 랜드마크 기간 3년에서는 남성에 비해 여성의 사망위험 비가 0.57(95% CI:0.48-0.68), 랜드마크 기간 4년에서는 남성에 비해 여성의 사망위험 비가 0.66(95% CI:0.53-0.83)인 것과 유사하였다.

2. 연구의 강점과 제한점

본 연구는 국내에서 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 스타틴이 사망위험에 미치는 영향을 확인한 첫번째 대규모 후향적 코호트 연구라는 점이다. 서론에서 서술하였듯이 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴이 사망위험에 미치는 영향에 대해 다른 나라에서는 출간된 논문을 확인하였으나 국내에서 출간한 논문을 확인할 수 없었다. 국민건강보험공단의 표본코호트 DB는 2002년 기준 1,025,340명의 자료로 구성되어 있는 대규모 DB이다. 무작위 대조 임상시험(RCT)에 비해 훨씬 큰 규모의 자료를 대상으로 연구가 가능하며

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

통제된 환경이 아닌 일반적인 의료 현장의 진료를 통해 청구된 자료(RWE, Real-world evidence)이므로 실제의 일반화된 치료 효과를 반영한 연구 및 분석결과일 수 있다는 강점이 있다. 또한 본 연구는 이러한 강점에도 불구하고 코호트 자료를 활용한 후향적 연구이기 때문에 발생할 수 있는 편향(Bias)를 통제하고 보정하기 위해 여러가지 분석을 시행하였다. 실험군과 대조군의 연구대상자의 특성을 통제하기 위하여 성향점수 매칭을 수행하였고, 사망 이벤트와 관련하여 조기발견의 오류를 보정하기 위하여 랜드마크 분석을 수행하였다.

반면에, 본 연구는 청구자료를 활용한 후향적 코호트 연구라는 연구디자인의 특성 상 여러가지 제한점을 갖는다. 연구대상자의 모든 혼란변수를 통제할 수 없고 혈압, 콜레스테롤 수치, 혈당 수치와 같은 검사 자료는 결측치가 많아서 활용할 수 없었다. 국민건강보험공단에 청구된 자료만을 활용하였기 때문에 실제 환자에게 시행된 처치와 청구된 자료의 차이가 있을 수 있다. 따라서 또다른 대규모 임상시험 또는 전향적 코호트 연구를 통하여 스타틴 치료가 사망에 미치는 영향에 대해 더욱 신뢰도 높은 의학적, 과학적 증거를 확인하는 것이 필요하다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

V. 결 론

본 연구의 연구 결과에 따르면 40세 이상의 제2형 당뇨병 환자의 사망위험은 스타틴을 복용한 그룹에 비해 복용하지 않은 그룹에서 더 높은 것으로 나타났다. 또한 여성에 비해 남성이, 연령이 높을수록, 소득수준이 낮을수록 사망위험이 높은 것으로 나타났다. 이러한 변수들의 사망위험에 대한 영향은 두 가지의 랜드마크 기간에서 동일한 결과를 보여주었다. 그러나 40세 이상의 제2형 당뇨병 환자의 사망위험에 대한 스타틴의 효과를 보다 명확히 하기 위해서는 장기간의 대규모 임상시험을 통한 의학적 증거를 확인할 필요가 있다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

참고문헌

국가통계포털. 연령계층별 인구구성비. Available from: https://kosis.kr/visual/populationKorea/PopulationByNumber/PopulationByNumberMain.do?mb=N&menuId=M_1_4&themaId=D01.

김세은, 유병수. 당뇨병 치료약제와 심혈관 질환. 대한내과학회지 2021;96(2):85-91.

대한당뇨병학회. 2021 당뇨병 진료지침 제7판, 2021

정찬희. 당뇨병에서 심뇌혈관질환 예방과 관리. 주간 건강과 질병 2020;13(37):2744-9.

조경숙. 우리나라 만성질환의 발생과 관리 현황. 주간 건강과 질병 2021;14(4):166-77.

통계청. 2019년 사망원인통계 결과, 2020

Arca M, Gaspardone A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. Drugs 2007;67(1):29-42.

Brunner NW, Ramanathan K, Wang H, Quan H, Khan NA. Effectiveness of statin prescribing on reducing mortality in South Asian, Chinese, and White patients with diabetes. Can J Cardiol 2013;29(8):920-6.

Care D. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43:S111-S34.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Chen PH, Wang JS, Lin SY, Li CH, Wang CY, Hu CY, Fu CP, Tsai YT, Lee AT, Chen YW, Li YH, Lee CL. Effects of statins on all-cause mortality at different low-density-lipoprotein cholesterol levels in Asian patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2018;34(11):1885-92.

Chen S-c, Tseng C-H. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients. The review of diabetic studies: RDS 2013;10(2-3):88.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9435):685-96.

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361(9374):2005-16.

Fung CSC, Wan EYF, Chan AKC, Lam CLK. Statin use reduces cardiovascular events and all-cause mortality amongst Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a 5-year cohort study. BMC Cardiovasc Disord 2017;17(1):166.

Group UPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Lancet 1998;352(9131):854-65.

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC, Jr., Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;139(25):e1082-e143.

Jung C-H, Son JW, Kang S, Kim WJ, Kim H-S, Kim HS, Seo M, Shin H-J, Lee S-S, Jeong SJ. Diabetes Fact Sheets in Korea, 2020: An Appraisal of Current Status. Diabetes & metabolism journal 2021;45(1):1-10.

Lee J, Lee JS, Park S-H, Shin SA, Kim K. Cohort profile: the national health insurance service-national sample cohort (NHIS-NSC), South Korea. International journal of epidemiology 2017;46(2):e15-e.

Pilotto A, Panza F, Copetti M, Simonato M, Sancarlo D, Gallina P, Strandberg T. Statin Treatment and Mortality in Community-Dwelling Frail Older Patients with Diabetes Mellitus: A Retrospective Observational Study. PLoS One 2015;10(6):e0130946.

Trialists CT. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. The Lancet 2010;376(9753):1670-81.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? Am J Cardiol 2004;93(2):154-8.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Abstract

Statin treatment and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes over 40 years old

-using 2002-2013 National Health Insurance Service(NHIS) sample cohort-

Ji Eun Lee
Department of Biostatistics
Graduate School of Public Health
Yonsei University

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

Background

Diabetes is a representative chronic disease and it is the fifth leading cause of death in Korea. Diabetes directly or indirectly causes various complications such as hypertension, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, and kidney disease. And diabetes patients have a much higher morbidity and mortality from cardiovascular disease than the general population. Several large clinical studies have reported that statins reduce mortality in patients with type 2 diabetes. Therefore, I investigate the association between statin treatment and all-cause mortality in patients with type2 diabetes over 40 years old using National

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Health Insurance Service sample cohort.

Methods

The subjects of this study were those over 40 years old, diagnosed with type 2 diabetes, and had a history of prescribing oral hypoglycemic agents based on 2002-2013 National Health Insurance Service sample cohort. The subjects were classified into statin(+) and statin(-) groups according to the prescribing records, and followed-up for survival analysis using Kaplan-Meier survival curve and Cox's proportional hazards model. Propensity score matching was conducted to identify similar baseline characteristics in the two groups. And landmark analysis was used to adjust immortal time bias. Sensitivity analysis was performed by setting two landmark periods.

Results

7,305 subjects were analyzed through 1:2 propensity score matching from 8,727 subjects when landmark period was 3 years. 5,748 subjects were analyzed through 1:1 propensity score matching from 8,565 subjects when landmark period was 4 years. There was no significant difference in baseline characteristics between the two groups after propensity score matching. Statin treatment significantly reduced all-cause mortality(HR, 0.72; 95% CI,0.60-0.87) as a result of Cox's proportional hazards model after adjustment for covariates when landmark period was 3 years. Statin treatment significantly reduced all-cause mortality(HR, 0.72; 95% CI, 0.58-0.90) as a result of Cox's proportional hazards model after

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

adjustment for covariates when landmark period was 4 years.

Conclusions

In conclusion, statin treatment is associated with lower all-cause mortality in patients with type 2 diabetes over 40 years old. In addition, the higher the age, the lower the income level, the higher the risk of all-cause mortality for men than for women. The effects of these variables on the risk of all-cause mortality showed the same results in the two landmark periods.

Keywords: Diabetes, Statin, Propensity score matching, Survival analysis, Cox's proportional hazard model, Landmark analysis