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

고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험

연세대학교 보건대학원
보건정보통계학과 보건정보통계전공
백 지 연

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험

지도 하 민 진 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함.

2024 년 6 월 19 일

연세대학교 보건대학원

보건정보통계학과 보건정보통계전공

백 지 연

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

백지연의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 하 민 진 인

심사위원 남 정 모 인

심사위원 박 소 희 인

연세대학교 보건대학원

2024 년 6 월 19 일

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 물심양면으로 많은 도움을 주신 교수님들, 5학기 내내 서로 다독이며 함께한 대학원 동기들, 일과 학업을 병행할 수 있도록 배려해주신 직장동료들 그리고 언제나 제 선택에 묵묵히 지지를 아끼지 않았던 사랑하는 남편과 우리 가족 모두에게 감사의 마음을 전합니다. 돌이켜보니 막연히 생각만 하던 석사과정을 시작할 용기를 낼 수 있었던 것도, 바쁜 시기에 수업을 듣고 논문작성까지 잘 마무리할 수 있었던 것도 모두 주위의 격려 덕분이었습니다. 앞으로 힘들고 어려운 시기를 마주할 때면 서툴렀지만 누구보다 치열하게 보냈던 2024년의 봄을 떠올리며 한 번 더 용기를 내어 볼 수 있길 바랍니다.

2024년 6월

백 지 연 올림

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

차 례

국문요약

Ⅰ. 서론 ····· 1

1. 연구배경 및 필요성 ····· 1

2. 심장선택성 베타차단제(cardioselective β-blockers) ····· 7

3. 선행연구 고찰 ····· 10

4. 연구목적 ····· 12

Ⅱ. 연구방법 ····· 13

1. 연구모형 ····· 13

2. 연구자료 구축 ····· 15

2.1. 국민건강보험공단 표본코호트DB 2.2 ····· 15

2.2. 한국표준질병사인분류 ····· 18

2.3. Charlson 동반질환 지수(CCI) ····· 19

3. 연구대상 ····· 20

3.1. 연구대상 선정기준 ····· 20

3.2. 연구대상 제외기준 ····· 20

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4. 변수 정의 ····· 24

4.1. 독립변수 ····· 25

4.2. 종속변수 ····· 27

4.3. 중도절단 처리의 기준 및 추적 관찰 기준 설정 ····· 27

4.4. 공변량 ····· 28

5. 통계 분석방법 ····· 30

5.1. 시간 종속 콕스 비례위험 모형(Time-dependent Cox's proportional hazard model) ····· 31

5.2. 랜드마크 분석(Land-mark analysis) ····· 32

5.3. 성향점수 매칭(Propensity score matching) ····· 35

Ⅲ. 결과 ····· 36

1. 연구 대상자의 일반적 특성 ····· 36

2. 고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험: 시간 종속 콕스 비례위험 모형 ····· 42

3. 랜드마크 타임 3년에서 연구대상자의 일반적 특성 ····· 47

3.1. 성향점수 매칭 이전 ····· 47

3.2. 성향점수 매칭 이후 ····· 53

4. 고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험:

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

랜드마크 분석 ····· 56

Ⅳ. 고찰 ····· 61

Ⅴ. 결론 ····· 64

참고문헌 ····· 65

Abstract ····· 68

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 차 례

표 1. 급여 인정 대상약제(복지부 고시 제2023-23호 고혈압약제 일반원칙) ····· 4

표 2. 표본코호트DB 2.2 구성 ····· 16

표 3. 표본코호트DB 2.2 사용변수 목록 ····· 24

표 4. 심장선택성 베타차단제 주성분코드 ····· 26

표 5. 추적관찰 기간 설정 기준 ····· 27

표 6. 연구 대상자의 일반적 특성 ····· 40

표 7. 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험(시간 종속 콕스 비례위험 모형) ····· 45

표 8. 랜드마크 타임 3년에서의 연구대상자의 일반적 특성(성향점수 매칭 이전) 51

표 9. 랜드마크 타임 3년에서의 연구대상자의 일반적 특성(성향점수 매칭 이후) 54

표 10. 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험(랜드마크 분석) ····· 59

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

그 림 차 례

그림 1. 고혈압 치료계획 ····· 2

그림 2. 베타차단제의 작용기전 ····· 8

그림 3. 연구자료 구축설계 ····· 17

그림 4. 전체 연구대상자 선정 흐름도 ····· 22

그림 5. 랜드마크 타임 3년일 때의 연구대상자 선정 흐름도 ····· 23

그림 6. 세 대상자의 각기 다른 반응 시간 ····· 33

그림 7. 랜드마크 시점에 따라 참여자 분류 ····· 34

그림 8. Kaplan-Meier curve 및 Number at risk table ····· 56

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

국문요약

고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험

연구배경 및 목적

2022년 한국에서 고혈압 진료 인원은 727만 명으로 만성질환 중 가장 많으며, 20세 이상 성인의 약 28%가 고혈압을 앓고 있는 것으로 나타났다. 고혈압은 심각한 합병증을 유발할 수 있어 관리가 중요하며, 치료는 혈압을 조절하여 심뇌혈관질환을 예방하는 것을 목표로 한다. 고혈압의 치료약으로는 안지오텐신 전환효소억제제(ACEI), 안지오텐신 수용체 차단제, 베타차단제, 칼슘차단제, 이뇨제 등이 사용된다. 특히 협심증, 심근경색증, 빈맥성 부정맥을 동반한 경우에는 심장 선택성이 높은 베타-1 선택성 베타차단제가 추천된다. 선행 연구결과에 따르면, 이뇨제와는 다르게 베타차단제의 통풍 발생 위험에 대해서 상이한 결과가 존재했다. 따라서 본 연구에서는 심장질환을 동반하고 있는 국내 고혈압환자에서 흔히 사용되는 심장선택성 베타차단제가 통풍의 발생에 어떤 영향을 미치는지 확인해보고자 하였다.

연구대상 및 방법

본 연구는 국민건강보험공단 표본코호트DB 2.2를 이용하여 2010~2016년 고혈압을 진단받은 환자를 대상으로 심장선택성 베타차단제(cardioselective β-blockers) 복용이 통풍 발생에 유의한 영향을 미치는지 확인하기 위해 수행하였

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

다. 먼저 전체 환자를 대상으로 시간 종속 콕스 비례위험 모형(Time-dependent Cox's proportional hazard model)을 활용하여 심장선택성 베타차단제와 통풍 발생 여부 간에 관련이 있는지 확인하였다. 이후 환자별로 고혈압의 첫 진단일을 기준으로 3년의 시점을 랜드마크 타임으로 두고 심장선택성 베타차단제 복용여부에 대한 1:3 성향점수 매칭(Propensity score matching, PSM)을 실시하여 연구 대상자를 선정하였다. 선정된 약물 복용군과 비복용군에 대한 Kaplan-Meier Curve와 로그순위 분석(Log-rank test)으로 비례위험 가정을 만족하는지 확인하였고, 고정콕스 비례위험모형(Cox's proportional hazard model)을 이용하여 심장선택성 베타차단제 복용 여부에 따른 통풍 발생 위험을 확인하였다.

연구결과

2010년부터 2016년 사이에 새롭게 고혈압을 진단받고 고혈압 약제를 처방받은 환자는 총 16,986명이었다. 이 중 심장선택성 베타차단제를 복용한 환자는 1,298명(7.6%)이었으며 복용하지 않은 환자는 15,688명(92.4%)이었다. 공변량 중 연령, CCI, 당뇨병 과거력, 체질량지수는 약물 복용과 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 통풍이 발생하지 않은 대상자는 16,893명(99.5%), 통풍 발생 환자는 93명(0.5%)이었다. 통풍이 발생하지 않은 대상자에서 심장선택성 베타차단제를 복용한 환자가 1,280명(7.6%)이었고, 복용하지 않은 대상자는 15,613명(92.4%)이었다. 통풍이 발생한 환자 중에서는 심장선택성 베타차단제를 복용한 사람이 18명(19.4%), 복용하지 않은 사람이 75명(80.6%)이었으며 약물 복용 여부와 통풍 발생 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001).

공변량(연령, 성별, 소득수준, CCI, 당뇨병 과거력, 고지혈증 과거력, 흡연력, 음주력, 체질량지수)을 보정하여 약물 복용을 시간 종속 공변량으로 두고 분석한 결과, 심장선택성 베타차단제를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 통풍 발생

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

위험이 1.309배 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI: 0.992-1.729). 또한 3년의 랜드마크 기간을 설정한 이후 고정 콕스 비례위험 모형 분석을 실시한 결과, 약물을 복용하지 않은 군에 비해 약물을 복용한 군에서 통풍 발생 위험이 1.176배 증가하는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI: 0.715-1.934).

결론

본 연구에서 시간 종속 콕스 비례위험모형을 이용한 분석 결과는 통풍 발생의 위험이 증가하는 것으로 나타났음에도 통계적으로는 유의하지 않은 것으로 나타났다. 랜드마크 타임 분석에서도 심장선택성 베타차단제의 복용군은 비복용군에 비해 통풍 발생 위험이 증가하였으나 이 또한 통계적으로 유의하지 않았다. 결론적으로 일반적인 베타차단제는 심장질환을 동반하는 고혈압 환자에게 우선적으로 고려되는 경향이 있으나 통풍의 위험 요인을 수반하는 환자에게는 예방 또는 발생 영향 효과가 통계적으로 유의하게 확인되지 않았다. 따라서 후속 연구에서는 통풍에 영향을 줄 수 있는 요인을 추가적으로 통제하거나 임상시험을 통해 더 정교한 결과를 도출할 필요가 있겠다.

핵심어 : 고혈압, 베타차단제, 통풍, 성향점수매칭, 랜드마크분석, 시간종속콕스비례위험모형

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅰ. 서 론

1. 연구배경 및 필요성

2022년 국내 12개 만성질환(고혈압, 당뇨병, 심장질환, 대뇌혈관질환, 악성신생물 등)의 진료 인원은 2,061만 명에 이른다. 그 중 고혈압 진료 인원은 727만 명으로 만성질환 중에서도 가장 많은 비중을 차지하는 질병으로 나타났다(건강보험통계연보, 2023). 또한 대한고혈압학회에서 발간한 「Korea Hypertension Fact Sheet 2023」에 따르면, 우리나라 20세 이상 성인인구의 28%, 30세 이상 성인의 33%인 약 1,230만 명이 고혈압을 가지고 있는 것으로 추정된다. 그 중 약 1,050만 명의 고혈압 환자가 고혈압 치료제를 처방받으며 780만 명의 환자는 지속적인 치료를 유지하고 있다고 한다.

이러한 수치를 통해서도 알 수 있듯이 고혈압 환자 중에서는 고혈압 인지도가 떨어지거나 인지하고 있으면서도 약물 처방을 소홀히 하거나 의료기관을 방문하지 않는 등 지속적인 치료를 미루는 경우가 많다. 그러나 고혈압은 관리 소홀로 이어진다면 합병증을 동반하게 되는 경우가 많아지므로 특별히 주의를 기울여야 한다. 고혈압은 유병률이 매우 높을뿐더러 심근경색, 뇌졸중, 심부전, 만성 신장질환 등 치명적인 질환의 원인이 되기 때문에 사망 위험요인 1위로 꼽힌다(Global Burden of Disease Study, 2017). 고혈압으로 인해 심장, 뇌혈관, 신장, 망막혈관 등의 질환이 발생하면 흉통, 가슴 답답함, 호흡곤란, 어지러움, 시력저하, 혈뇨, 단백뇨 등의 증상이 나타날 수 있다.

고혈압 치료의 목표는 혈압을 조절하여 혈압상승에 의한 심뇌혈관질환을 예방하고 사망률을 낮추는 것에 있다. 심뇌혈관질환이 이미 발생한 환자에게는 혈압을 조절하여 질환의 진행을 억제하고, 재발을 막음으로써 사망률을 낮추고 삶의 질을

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

향상 시키는 것이 중요한 목표라 할 수 있다(대한고혈압학회 진료지침, 2022).

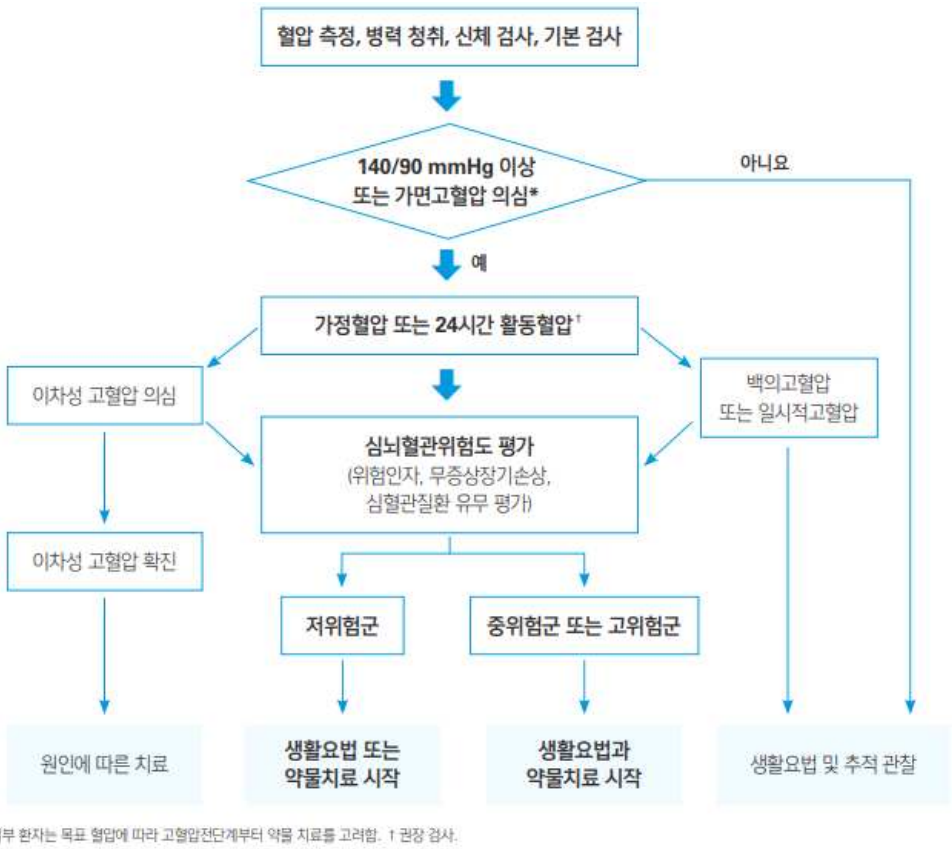

그림 1. 고혈압 치료계획(출처: 고혈압 진료지침, 2022).

국내 고혈압 진료 가이드라인(2022)에 따르면 일차 고혈압약으로는 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI), 안지오텐신 수용체 차단제, 베타차단제, 칼슘차단제, 이뇨제 중에서 선택할 수 있으며 적응증, 금기 사항, 환자의 동반질환, 무증상 장기손상 등을 고려한다. 고혈압 약물은 계열 또는 성분을 놓고 보았을 때 어떠한 약이 더 우위에 있다고 보기 어려운 경향이 있다. 따라서 치료제를 선택할 때는 단순히 혈압 수치에 의존하기보다는 환자의 임상적 특성과 동반질환을 함께 고려하여 정

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

하는 것이 좋다. 국내 고혈압 진료 가이드라인과 함께 보험급여 일반원칙(복지부 고시 제2023-23호 고혈압약제 일반원칙)에서는 구체적인 급여 인정 기준에 대해 제시하고 있으며 다음 성분을 포함하는 단일제 및 복합제 처방을 인정하고 있다 (표 1).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 1. 급여 인정 대상약제(복지부 고시 제2023-23호 고혈압약제 일반원칙)

성분군		성분명
안지오텐신 전환효소 억제제 (ACEI)		Alacepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Temocapril, Zofenopril 등
안지오텐신 수용체 차단제		Azilsartan Candesartan, Eprosartan, Fimasartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan 등
알파차단제		Doxazosin, Phenoxybenzamine 등
베타차단제 (알파 및 베타 차단제 포함)		**Amosulalol, Arotinolol, Atenolol, Betaxolol, Bevantolol, Bisoprolol, Carteolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nadolol, Nebivolol, Propranolol, S-Atenolol 등**
칼슘 채널 차단제	DHP	Amlodipine, s-Amlodipine, Barnidipine, Benidipine, Cilnidipine, Efonidipine, Felodipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Manidipine, Nicardipine, Nifedipine, Nisoldipine, Azelnidipine 등
	non-DHP	Diltiazem, Verapamil 등
중추신경계 작용약물		Moxonidine 등
이뇨제	thiazide계	Hydrochlorothiazide 등
	loop	Azosemide, Furosemide, Torasemide 등
	K+ sparing	Amiloride, Spironolactone 등
	기타	Chlorthalidone, Indapamide, Metolazone, Xipamide 등
혈관확장제		Cadralazine, Minoxidil, Hydralazine 등

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

이 중 협심증, 심근경색증, 빈맥성 부정맥을 동반한 경우에는 심장 선택성이 높은 베타-1 선택성 베타차단제가 추천된다. 심장의 베타-1 수용체만을 선택적으로 차단하기 때문에 심장선택성 베타차단제 또는 선택적 베타-1 차단제라고 하며 비선택성 베타차단제보다 부작용의 위험이 낮다는 장점이 있다. 따라서 심장선택성 베타차단제는 심박수가 높고 비교적 젊은 환자에서도 효과적이다. 다만 심장선택성 베타차단제는 혈당 및 지질대사장애를 초래할 수 있기 때문에 노인, 혈당상승, 당뇨병환자, 대사증후군 환자에게 투여할 때 주의가 필요하다. 특히 심장선택성 베타차단제는 당뇨병성 케톤산증, 대사성 산증환자에게는 투여하지 않는다(Williams B et al., 2018).

고혈압 환자는 당뇨병, 고지혈등, 협심증 등 여러 질환들을 동반하는 것으로 알려져 있는데, 그 중 치료받지 않은 고혈압 환자의 22~38%에서는 고요산혈증을 보인다는 보고가 있다. 특히 이뇨제 치료를 받고 있거나 신장 질환이 동반된 고혈압 환자에게서는 고요산혈증의 빈도가 67%까지 증가하며 전형적인 통풍 환자의 25%에서 50%가 고혈압을 동반하고 있다는 연구결과가 있어 주목할 필요가 있다(송정수, 2010).

통풍은 주로 노인에게서 많이 나타나는 질병으로 알려져 있다. 미국의 한 조사에 의하면 통풍의 유병률이 20대에서는 인구의 0.4%에 불과하나 70대에서는 8%에 육박하여 노인 환자군에서의 치료가 특히 요구된다(박원, 2011). 국민건강보험공단의 건강보험 진료현황(2023)에 따르면 2018년 433,984명이던 통풍 환자는 매년 증가하다가 지난해 508,397명이 의료기관을 찾은 것으로 집계되었다. 불과 4년 만에 17.2%가 증가, 연평균으로는 4%가 증가한 것이다. 통풍은 임상적으로나 병리학적으로 복잡하고 심각한 질환이지만 그 치료와 예후의 중요성이 국내뿐만 아니라 전 세계적으로도 저평가되고 있어 관심을 기울일 필요가 있다(송정수, 전재범, 2013).

통풍 환자는 고혈압과 고지혈증이 동반되었을 경우 치료제 선택에서 요산농도에

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

미치는 영향을 고려하는 것이 좋은데 고리이뇨제나 thiazide 계통 이뇨제는 요산을 높이는 것으로 나타나 주의가 필요하다. 익히 알려져 있는 이뇨제 뿐만 아니라 아테놀롤 등의 심장선택성 베타차단제 또한 요산 배출기능에 영향을 미치며 신장의 혈류를 감소시키고 이로 인한 통풍 발생 위험에 연관이 있는 것으로 나타났다(Hyon K Choi, 2012). 반면에 안지오텐신 수용체 차단제, 칼슘 통로 차단제인 암로디핀 등은 요산농도를 낮추는 역할을 한다(Burnier M. 1993 and Sennesael JJ, 1996). 이처럼 국외에서는 이미 항고혈압 치료제와 통풍과의 연관성을 확인하는 연구들이 진행된 바 있으나 국내에서 대규모 임상시험 또는 청구자료를 활용한 연구는 찾아보기 어려웠다.

따라서 본 연구에서는 국민건강보험공단 표본코호트DB 2.2 자료를 활용하여 고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 복용에 따른 통풍 발생위험에 대해 분석해 보고자 한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2. 심장선택성 베타차단제(cardioselective β-blockers)

베타차단제는 심폐혈관계의 β1, β2 수용체의 유형에 따른 선택적 차단효과의 차이에 따라 propranolol, nadolol 등의 비선택적 베타차단제와 atenolol, metoprolor 등의 심장에 선택적으로 작용하는 심장선택성 베타차단제로 나눌 수 있다. 내인성 교감신경 활성도(Intrinsic Sympathomimetic Activity, ISA)의 유무에 따라서는 ISA를 가지는 β1 선택적 차단제와 ISA는 있으나 비선택적인 차단제로도 나눌 수 있다. 또 α, β 수용체 차단 효과를 동시에 가지고 있는 알파-베타 차단제(labetalol, carvedilol 등)로 분류된다(김문재, 2002).

심장, 혈관, 내장 등에 존재하는 근육은 사람의 의지와는 상관없이 스스로 움직이는 근육으로 자율신경계에 의해 조절된다. 자율신경계에는 교감신경과 부교감신경이 있는데 이들은 대부분 같은 기관에 분포되어 있으며 서로 길항적(대항적)으로 작용한다. 이 중 교감신경 수용체에는 알파(α)와 베타(β) 두 가지 수용체가 있다. 알파 수용체에는 혈관수축과 방광, 괄약근 수축을 유발하는 알파-1 수용체(α1-receptor)와 혈관을 이완시키는 알파-2 수용체(α2-receptor)가 있다. 베타수용체에는 주로 심장 박동수와 심장 수축력을 증가시키는 역할을 하는 베타-1 수용체(β1-receptor)와 기관지를 확장시키고 말초 혈관, 자궁 평활근을 이완시키는 베타-2 수용체(β2-receptor)가 있다. 이러한 교감신경 수용체에 노르에피네프린(norepinephrine), 에피네프린(epinephrine) 등의 교감신경을 활성화 하는 신경전달 물질이 작용하면 심장은 심장 박동수와 심장 박출량을 증가시키고 혈관은 수축되어 혈압을 올리고 기관지는 확장되어 몸이 위험한 상황에 대처할 수 있는 긴장 상태가 되도록 한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

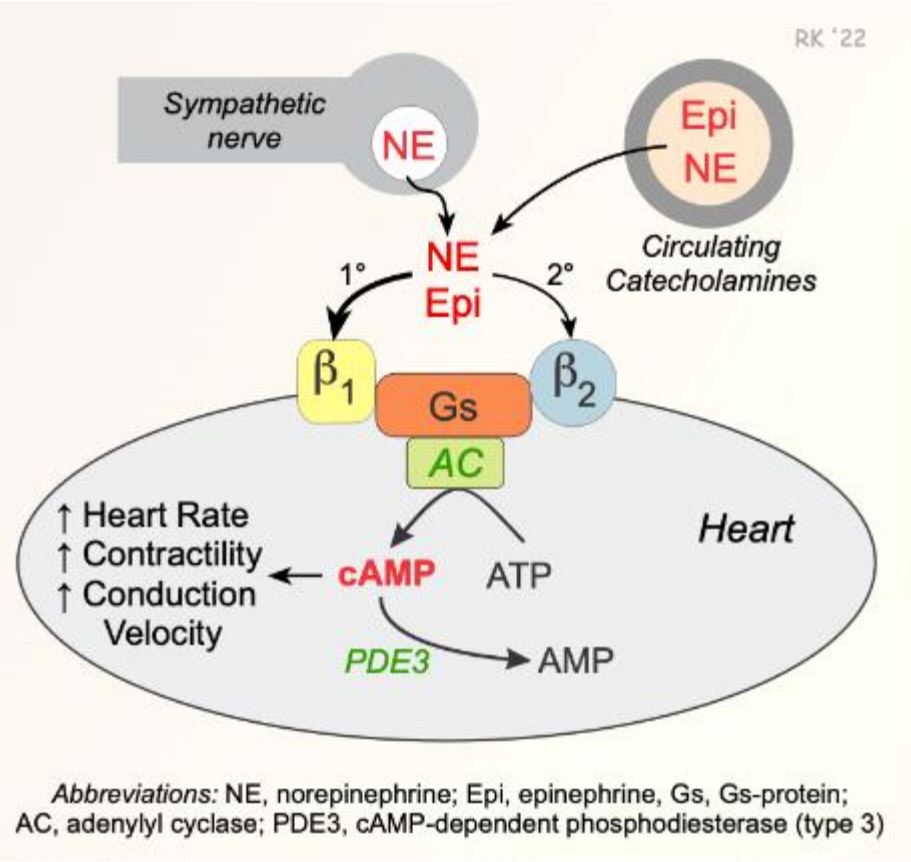

그림 2. 베타차단제의 작용기전

(출처: Cardiovascular Physiology Concepts, 2021).

일반적으로 베타차단제는 노르에피네프린, 에피네프린이 심장의 베타-1 수용체에 작용하는 것을 차단하여 심장 박동수(맥박수) 및 심근 수축력을 감소시키는 약물을 말한다. 이는 심장의 부담을 줄여주고 혈압을 저하시켜 심부전, 관상동맥질환, 부정맥과 같은 심장질환과 고혈압의 치료에 사용된다. 또한 심부전이나 협심증 환자에서는 증상을 감소시키고 생존 기간을 연장시키는 효과가 입증되었다. 베타차단제 중 아테놀롤(atenolol)로 대표되는 심장선택성 베타차단제(cardioselective β-blockers)는 심장의 베타-1 수용체만을 선택적으로 차단하기에 심장선택성 베

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

타차단제라고도 하며 비선택성 베타차단제보다 부작용의 위험이 낮은 장점이 있다. 심장선택성 베타차단제에는 아테놀롤 뿐만 아니라 메토르롤롤(metoprolol), 비소프롤롤(bisoprolol)등이 있다(약학정보원, 2022).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3. 선행연구 고찰

고혈압은 통풍의 가장 흔한 동반 질환 중 하나로 알려져 있다. 미국 국민건강영양조사(2007-2008)의 추정치에 따르면 통풍 환자의 74%가 고혈압을 가지고 있으며, 이는 미국에서만 성인 610만 명에 해당하는 수치이다. 이러한 원인은 고혈압과 통풍이 동시에 발생하거나 요산 배설 능력 감소로 이어지는 고혈압의 영향에서 비롯된 것이라고 볼 수 있다.

2012년 미국에서 진행된 고혈압 환자들에서 항고혈압제 복용과 통풍 발병 위험 간의 관련성을 조사한 연구에 따르면, 고혈압 유병은 혈중 요산 농도 증가를 유발하고 이로 인한 신장기능 감소 및 통풍 발생 위험을 증가시킨다고 한다. 연구는 연령, 성별, 체질량 지수, 일반 의료기관 방문, 알코올 섭취, 약물 및 동반 질환을 조정한 후 고혈압 환자(n=29,138) 중 현재 항고혈압 약물 사용과 관련된 통풍의 다변량 상대 위험을 파악하였다. 칼슘 채널 차단제의 경우 위험비가 0.87(95% CI:0.82~0.93), 로사르탄(안지오텐신 수용체 차단제)의 경우 위험비는 0.81(95% CI:0.70-0.94) 이었다. 이뇨제의 경우 통풍 위험도가 2.36배(95% CI:2.21-2.52)에 달하며, 베타차단제의 경우 1.48배(95% CI:1.40-1.57) 높은 것으로 나타났다. 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEI)의 경우 1.24배(95% CI:1.17~1.32), 안지오텐신 수용체 차단제의 경우 1.29배(95% CI:1.16~1.43) 높게 나타났다. 이는 고혈압이 없는 사람들 사이에서도 유사한 결과가 나왔다(Hyon K Choi et al., 2012).

또 다른 연구에서는 고혈압 치료약물의 선택이 통풍 발병 위험에 미치는 영향을 알아보기 위해 주로 노인의 베타차단제 사용에 주목했다. 해당 연구결과는 베타차단제와 같은 특정 고혈압 치료 약물이 통풍 발생 위험을 증가시킬 수 있다는 가능성을 시사했다. 연구는 1994년에서 2002년 사이에 관상동맥 심장질환 또는 심근

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

경색에 대한 암로디핀(칼슘채널차단제), 클로르탈리돈(이뇨제) 또는 리시노프릴(안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI))을 사용한 1단계 고혈압 치료의 효과에 대한 무작위 임상시험을 시행했다. 참가자는 23,964명이었으며(평균 연령 69.8±6.8세, 여성 45%, 흑인 31%), 1개월 방문에서 928명의 참가자가 아테놀롤을 사용했다고 보고했다. 평균 4.9년 이상의 추적 조사에서, 암로디핀은 클로르탈리돈에 비해 통풍 위험이 37%(HR: 0.63, 95% CI: 0.51-0.78)이고, 리시노프릴에 비해서는 26%(HR: 0.74, 95% CI: 0.58-0.94)인 것으로 나타났다. 리시노프릴은 클로르탈리돈(HR: 0.85, 95% CI: 0.70-1.03)에 비해 통풍 위험을 크게 낮췄다. 다만 아테놀롤 사용은 통풍 위험과 관련이 없었다(HR: 1.18, 95% CI: 0.78-1.80)(Stephen P Juraschek et al, 2020)는 결과를 확인하였다. 이 연구는 베타차단제가 통풍 발생 위험을 높인다는 첫 번째 연구 결과와 상이한 결론을 가진다.

FDA 부작용 보고시스템(FAERS)를 사용한 최근 연구는 고요산혈증, 통풍 및 관련 부작용의 위험을 최소화하기 위한 항고혈압제 선택지를 제시하는 것을 목표로 하였다. 연구는 다양한 항고혈압제와 고요산혈증, 통풍 및 관련 부작용(AE) 발생 사이의 연관성을 종합적으로 평가하였다. 그 결과 고혈압 치료제로 쓰이는 일부 칼륨 보존 이뇨제, 칼슘 채널 차단제 및 로사르탄이 고요산혈증, 통풍 또는 관련 부작용 위험 증가와 관련될 수 있음을 나타냈다. 또한 알파 및 베타차단제, 레닌 억제제 및 혈관 확장제가 있는 일부 항고혈압 약물 또한 이전 연구에서 보고되지 않은 고요산혈증, 통풍 또는 관련 부작용의 위험 증가와 관련될 수 있음을 시사하였다(Xue-Feng Jiao et al., 2023).

이처럼 선행 연구결과에 따르면, 이뇨제와는 다르게 베타차단제의 통풍 발생 위험에 대해서는 상이한 결과가 존재했다. 따라서 본 연구에서는 심장질환을 동반하고 있는 국내 고혈압환자에서 흔히 사용되는 심장선택성 베타차단제가 통풍의 발생에 어떤 영향을 미치는지 확인해보고자 하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4. 연구목적

본 연구는 국민건강보험공단 표본코호트DB 2.2를 이용하여 2010~2016년 고혈압을 새롭게 진단받은 환자를 대상으로 고혈압 치료제의 일종인 심장선택성 베타차단제(cardioselective β-blockers) 복용이 통풍 발생에 유의한 영향을 미치는지 확인하고자 한다.

본 연구의 구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

첫째, 2010년 1월 1일부터 2016년 12월 31일 사이에 고혈압을 처음 진단 받고 약물을 처방받은 신규환자를 대상으로 연구대상자를 설정한다. 이후 심장선택성 베타차단제를 복용한 군과 복용하지 않은 대조군의 일반적인 특성을 파악한다.

둘째, 심장선택성 베타차단제 복용 유무를 시간 종속 공변량으로 처리해 전체 연구 기간 동안 약물 복용 여부에 따른 통풍 발생 위험에 차이가 있는지 시간 종속 콕스 비례위험 모형으로 확인한다.

셋째, 랜드마크 시점부터 추적관찰 기간 동안에 심장선택성 베타차단제를 복용한 고혈압 환자군과 대조군에서 통풍을 유발할 수 있는 위험인자들을 보정하여 고정 콕스 비례위험 모형 분석을 통해 통풍의 발생 위험을 확인한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅱ. 연구방법

1. 연구모형

본 연구는 고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 복용여부가 통풍 발생 위험에 영향을 주는지 확인하기 위해 진행하였다. 전체 데이터는 진료연도 2002년부터 2019년까지 구득하였으나 최근 10년 간의 데이터를 활용하고자 2002년~2009년을 washout period로 설정하고 이 기간에 고혈압 진단 기록이 있는 환자는 제외하였다. 이후 2010년~2016년에 고혈압을 처음 진단받고 고혈압 치료제를 1회 이상 처방받은 신규환자를 대상으로 분석을 진행하였다.

우선 전체 연구기간 동안 변화하는 약물 복용 여부를 시간 종속 공변량으로 처리해 통풍 발생 위험에 차이가 있는지 분석하였다. 흔히 표본코호트 자료를 이용하여 시간에 따른 질환의 발생을 연구하는 과정에서 보증시간 편향(Guarantee-time bias)이 발생하기 쉬운데, 이를 해결할 수 있는 랜드마크 분석도 별도로 진행하였다. 랜드마크 타임은 3년으로 설정하였으며 이 기간 내에 심장선택성 베타차단제 복용군과 비복용군으로 나누어 일반적인 특성을 확인하였다. 그러나 연구 대상자 중 약물 복용군과 비복용군의 환자수 차이가 커 통풍 발생에 영향을 주는 요인의 영향을 통제하고 두 군 간에 균형을 맞추고자 1:3 성향점수 매칭을 실시하였고, 매칭 후의 연구대상자 특성도 확인하였다. 마지막으로 선정된 연구대상자의 통풍 발생 위험비를 고정콕스 비례위험모형으로 확인하였다.

본 연구는 연세의료원 세브란스병원 연구심의위원회로부터 면제승인(승인번호:

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4-2024-0263)을 받아 수행하였으며, 국민건강보험공단의 표본코호트DB 2.2 자료(연구관리번호: NHIS-2023-2-322)를 활용한 것으로, 연구의 결과는 국민건강보험공단과 관련이 없음을 밝힌다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2. 연구자료 구축

2.1. 국민건강보험공단 표본코호트DB 2.2

국민건강보험공단은 우리나라의 건강보험제도를 운영하는 과정에서 축적된 가입자 자격 및 보험료 정보, 건강검진내역, 진료내역, 의료기관 정보 등을 국민건강정보 DB(National health information database)로 구축하여 연구목적에 한하여 제공하고 있다(김연용, 2018).

표본코호트 DB는 이 국민건강정보 DB를 기반으로 2006년 1년간 건강보험 가입자 및 의료급여 수급권자 자격을 유지한 전 국민을 대상으로 모집단의 2%를 2002년에서 2019년까지 성·연령·가입자구분·보험료 분위·지역별로 층화추출하여 코호트 형태로 구축한 자료이다. 2014년 7월 공개된 표본코호트 DB는 지속적으로 연구자들에게 제공되어 건강보험자료를 활용한 근거기반의 연구발전에 도움이 되고 있다. 2017년에는 공단 고유업무에서 수집되는 행정자료 및 청구자료의 연계율과 정확성을 보강하면서, 개인정보 보호와 비식별조치를 강화하기 위한 목적으로 전국민 코호트DB를 새로 구축하였다. 표본코호트 DB 자료는 자격 및 보험료 테이블, 출생 및 사망테이블, 진료테이블, 건강검진 테이블, 요양기관 테이블, 장기요양 테이블로 구성되어 있다(표 2).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 2. 표본코호트DB 2.2 구성

<table>
<tr><td colspan="3">자격 및 보험료 테이블</td></tr>
<tr><td>출생 및 사망테이블</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="12">진료테이블</td><td rowspan="4">의과, 보건기관(M)</td><td>일반내역(T20)</td></tr>
<tr><td>진료내역(T30)</td></tr>
<tr><td>상병내역(T40)</td></tr>
<tr><td>처방내역(T60)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">치과(D)</td><td>일반내역(T20)</td></tr>
<tr><td>진료내역(T30)</td></tr>
<tr><td>상병내역(T40)</td></tr>
<tr><td>처방내역(T60)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">한방(K)</td><td>일반내역(T20)</td></tr>
<tr><td>진료내역(T30)</td></tr>
<tr><td>상병내역(T40)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">약국(P)</td><td>일반내역(T20)</td></tr>
<tr><td>진료내역(T30)</td></tr>
<tr><td colspan="3">건강검진테이블</td></tr>
<tr><td colspan="3">요양기관테이블</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="4">장기요양테이블</td><td>신청 및 판정결과</td></tr>
<tr><td>인정조사사항</td></tr>
<tr><td>청구명세서</td></tr>
<tr><td>장기요양기관 현황</td></tr>
</table>

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

본 연구는 후향적 코호트 연구로서 고혈압 치료제를 처방받은 고혈압 환자를 연구 대상자로 선정하기 위하여, 표본코호트DB 2.2에서 2010년 1월 1일부터 2016년 12월 31일에 고혈압을 처음 진단받고 고혈압 치료제를 처방받은 이력이 있는 신규 환자의 데이터를 발췌하였다.

고혈압 진단은 2010년부터 2016년 사이 한국표준질병사인분류 KCD-10 code 3단 소분류 기준 주상병 및 제1부상병에 고혈압 진단코드(I10, I11, I12, I13, I15)가 기록된 것으로 정의하였다. 고혈압 치료제 처방은 식약처 의약품 등 분류번호에 관한 규정에 따라 고혈압 치료로 사용되는 혈압강하제, 혈관확장제, 기타의 순환계용약(약효분류코드 214, 217. 219)을 처방받은 것으로 정의하였다.

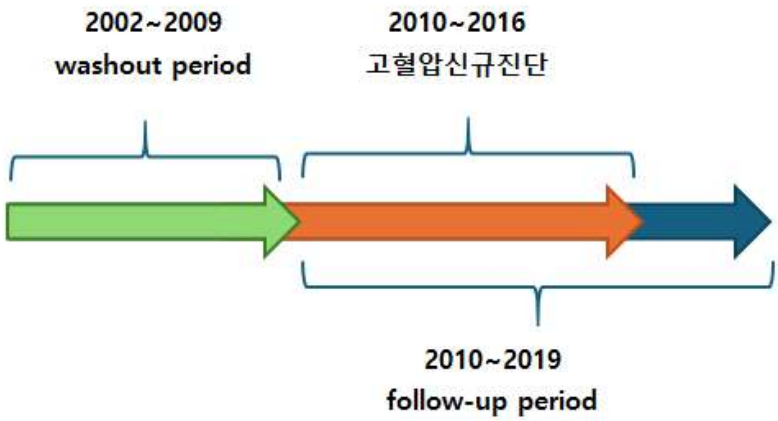

그림 3. 연구자료 구축설계.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2.2. 한국표준질병사인분류(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)

한국표준질병사인분류(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)는 대한민국에서 의무기록자료 및 사망원인통계조사 등 질병이환 및 사망자료를 그 성질의 유사성에 따라 체계적으로 유형화한 것으로, 모든 형태의 보건 및 인구동태 기록에 기재되어 있는 질병 및 기타 보건문제를 분류하는 데 이용하기 위하여 설정한 것이다. 보건의료 현상을 파악하는 통계를 작성할 때 표준화된 기준을 적용함으로써 일관성 및 비교성 있는 자료를 확보한다.(통계청고시, 2015).

KCD 3단 분류에 따르면 I10, I11, I12, I13, I15가 고혈압 관련 상병코드이다. 본 연구에서는 고혈압 진단을 받고 고혈압 치료제를 복용한 환자를 연구대상으로 하였으므로, 명세서 일반내역(T20)의 주상병 또는 제1부상병에 해당 코드가 기록된 환자를 연구 대상자로 선정하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2.3. Charlson 동반질환 지수(Charlson Comorbidity Index, CCI)

‘동반질환’은 환자가 가지고 있는 질환 중 주 진단 질환이 아닌 나머지 질환을 뜻하며, 환자에 따라서는 여러 가지 동반질환을 동시에 가지고 있을 수 있다. 이는 합병증의 개념과 비슷하게 이해되지만 주 질환과 관련이 없다는 점에서 차이가 있다. 객관적인 인과성 추론을 위하여 거쳐야 하는 많은 연구 내 중증도 보정 과정에서 동반질환은 중요한 변수로 활용된다. 이처럼 중증도 보정은 환자 결과에 영향을 줄 수 있는 교란변수들을 통제하는 과정으로 일반적으로 연령, 성별, 의료보장형태 등을 변수로 활용하게 된다(건강보험심사평가원, 2017).

동반질환을 활용한 보정 방법에는 기존에 발표된 연구 결과를 근거로 임상적 견해, 통계적 검정결과에 따라 유의한 질환만을 선택적으로 보정하는 방법과 동반질환 측정 도구를 사용하는 방법이 있다. 동반질환을 종합적으로 평가하고 다양한 질환에 적용할 수 있는 측정도구로는 Charlson 동반질환 지수(Charlson Comorbidity Index, CCI)와 Elixhauser의 동반질환(Elixhauser's Comorbidity Measure, ECM) 등이 있다.

본 연구에서는 일반적인 연구에서 많이 활용되고 있는 Charlson 동반질환 지수를 산출하여 동반질환 보유 개수(없음, 1개, 2개 이상)에 따라 그룹을 나누고 통풍 발생 여부에 따른 차이를 알아보았다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3. 연구대상

3.1. 연구대상 선정기준

통풍 발생에 영향을 주는 다른 요인을 배제하기 위해 구축된 데이터셋에서 2002년 1월 1일부터 2009년 12월 31일을 washout period로 설정하고 이 시기에 고혈압 진단 및 치료제 처방 이력이 있는 환자는 제외하였다. 이후 2010년 1월 1일부터 2016년 12월 31일 사이에 고혈압으로 최초 진단받은 만 19세 이상 성인 환자를 연구대상으로 하였다.

고혈압은 고혈압으로 신규 진단받고, 고혈압 치료제를 처방받은 것으로 정의하였다. 고혈압 신규 환자는 주상병 또는 제1부상병에 고혈압(KCD-10 code, I10, I11, I12, I13, I15) 상병코드가 기록된 명세서 중 최초 요양개시일이 2010년 이후에 해당되는 환자로 정의하였다. 고혈압 치료제는 의약품 등 분류번호에 관한 규정(식품의약품안전처 예규 제 68호(2015. 5. 15,개정))의 의약품 분류코드 중 혈압강하제(214), 혈관확장제(217), 순환계치료제(219)에 속하는 약제코드를 확인하였다.

3.2. 연구대상 제외기준

본 연구는 통풍 과거력이 없는 고혈압 신규 환자를 연구 대상자로 선정하였다. 세부사항은 다음과 같고, 다음 조건에서 하나 이상 해당되는 환자는 연구 대상자로 포함시키지 않았다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

첫째, 고혈압 신규 진단 시점(Baseline) 이전에 통풍 과거력이 있는 환자

둘째, 고혈압 신규 진단 이전에 항고혈압제(복지부 분류코드 중 혈압강하제(214), 혈관 확장제(217), 순환계치료제(219))를 1회 이상 처방받은 자

셋째, 고혈압 신규 진단 시점과 이전 1년 모두 일반건강검진 기록이 없는 자

넷째, 만 18세 이하 미성년자, 성별 기록이 없는 환자

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

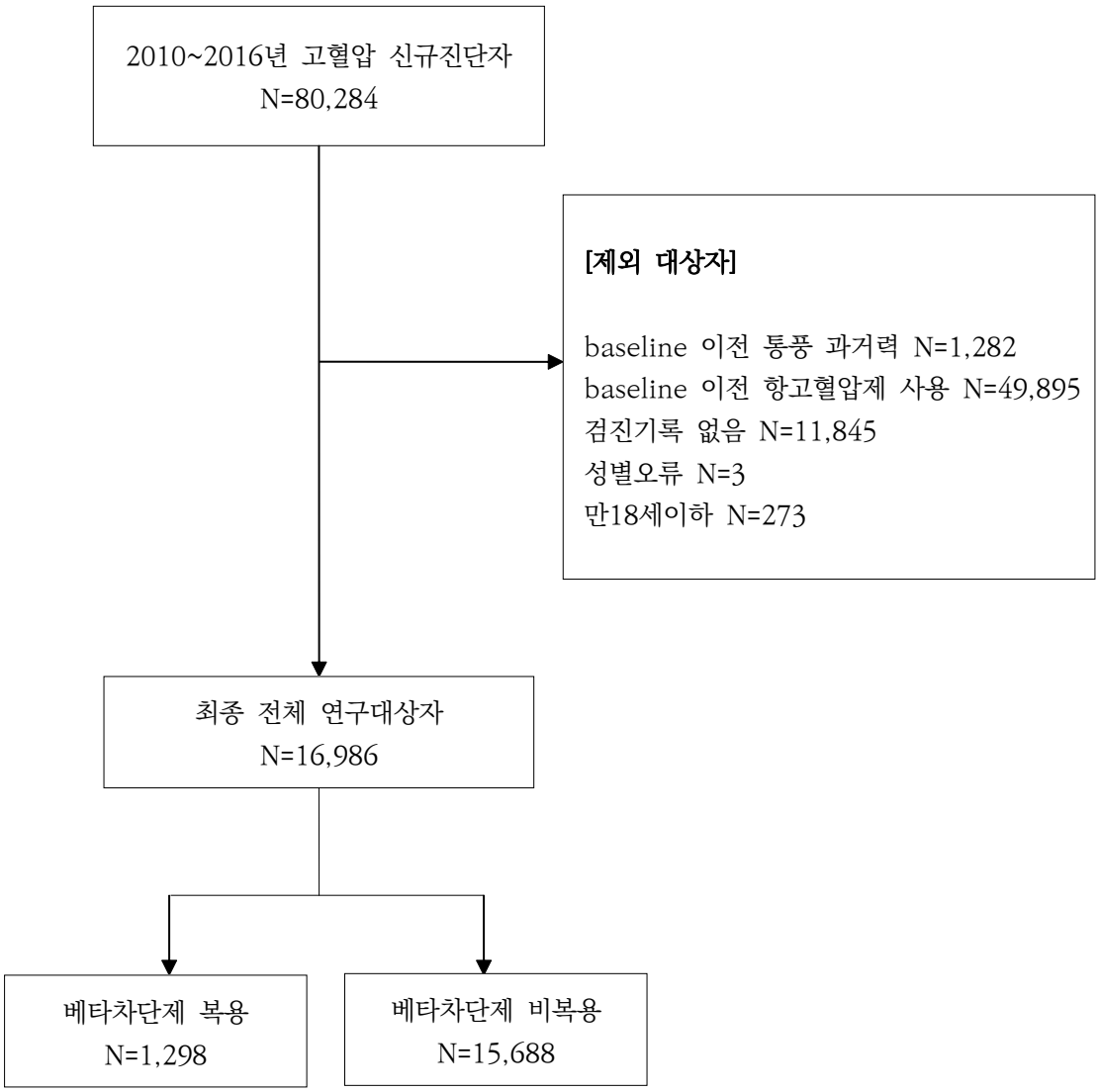

그림 4. 전체 연구대상자 선정 흐름도.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

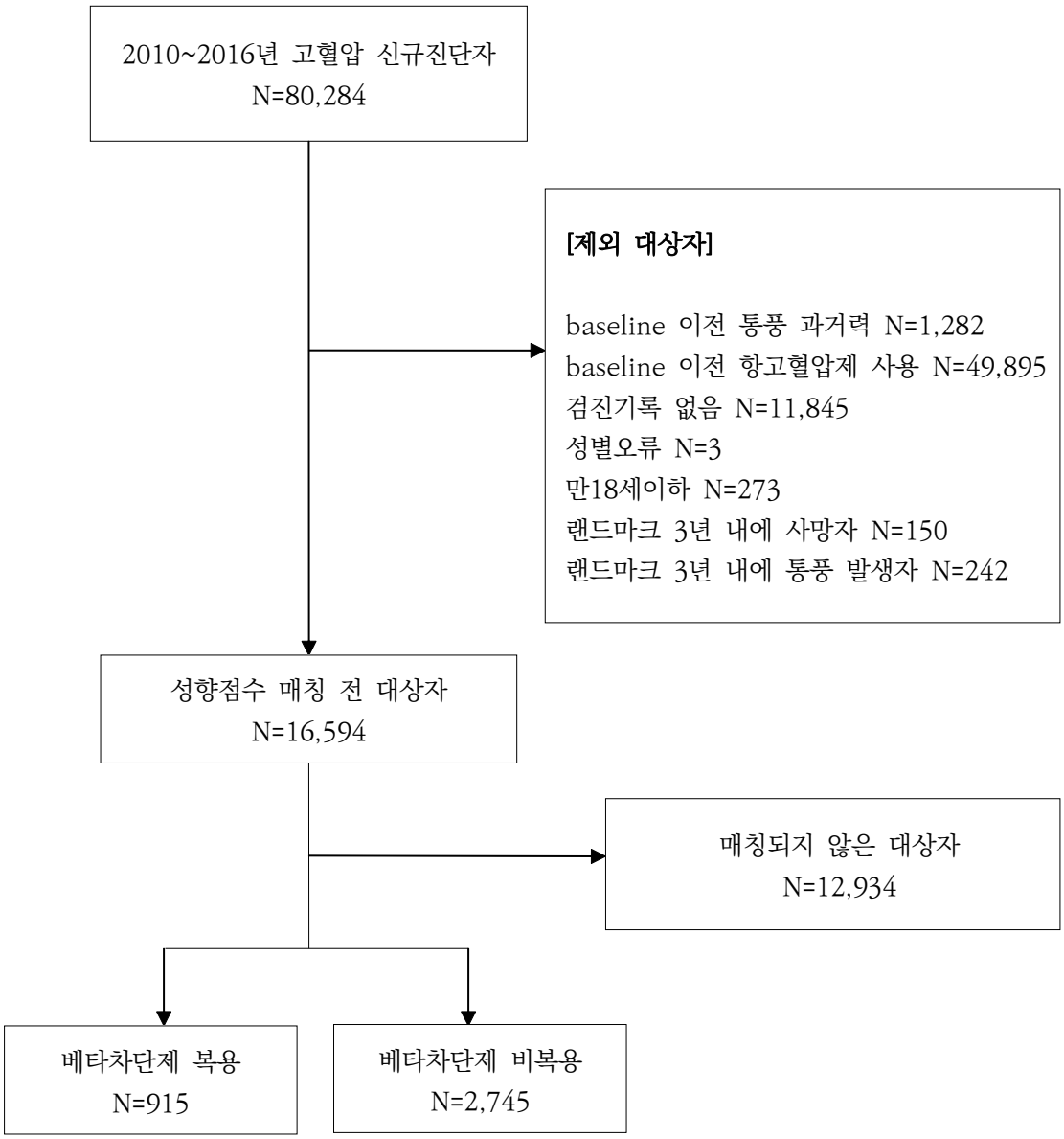

그림 5. 랜드마크 타임 3년일 때의 연구대상자 선정 흐름도.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4. 변수 정의

이 연구에 사용된 표본코호트DB 2.2의 테이블 및 변수는 다음과 같다(표 3). 연구에 필요한 변수는 기본적으로 고혈압 신규 진단 연도(Baseline)의 기록을 사용하였다. 일부 검진 및 건강행태 변수 등은 2년에 한 번 시행하는 일반 건강검진 데이터를 활용하였기에 Baseline 해당연도 혹은 이전 1년의 검진 기록이 있는 대상자를 기준으로 하였다.

표 3. 표본코호트DB 2.2 사용변수 목록

테이블명	변수명
자격 및 보험료	기준년도, 개인고유번호, 성, 보험료분위 10분위
출생 및 사망	개인고유번호, 출생년도, 사망연월
일반명세서(20T)	개인고유번호, 청구고유번호, 요양개시일자, 주상병, 부상병
진료내역(30T)	개인고유번호, 청구고유번호, 요양개시일자, 약효분류번호
상병내역(40T)	개인고유번호, 청구고유번호, 요양개시일자, 요양급여상병기호
처방전교부 상세내역(60T)	개인고유번호, 청구고유번호, 요양개시일자, 일반명코드, 약효분류코드
건강검진	검진년도, 개인고유번호, 건강검진년월, (본인)당뇨병 과거병력유부, (본인)고지혈증(이상지질혈증) 과거병력유무, (본인)당뇨병 약물치료여부, (본인)고지혈증약물치료여부, 흡연상태, 주간음주일수, 체질량지수

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4.1. 독립변수

독립변수는 심장선택성 베타차단제 복용 여부이며, WHO의 ATC/DDD(일일상용량) Index로 분류된 ATC code C07AB(Beta blocking agents, selective)에 해당하는 약제 주성분코드를 건강보험심사평가원의 2019년 12월 약제급여목록 및 급여상한금액표에서 참고하였다(표 4).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 4. 심장선택성 베타차단제 주성분코드

ATC code	약효 분류코드	주성분코드	성분명
C07AB02	214	262400ATR	metoprolol succinate 47.5mg
C07AB02	219	193802ATB	metoprolol tartrate 0.1g
C07AB02	219	194003ATR	metoprolol succinate 95mg
C07AB03	214	111402ATB	atenolol 25mg
C07AB03	214	111403ATB	atenolol 50mg
C07AB03	214	262100ATB	atenolol 50mg
C07AB11	214	483101ATB	S-atenolol 25mg
C07AB11	214	483102ATB	S-atenolol 12.5mg
C07AB05	214	116801ATB	betaxolol hydrochloride 10mg
C07AB05	214	116803ATB	betaxolol hydrochloride 20mg
C07AB07	214	469800ATB	bisoprolol fumarate 2.5mg
C07AB07	214	469900ATB	bisoprolol fumarate 5mg
C07AB07	214	470000ATB	bisoprolol fumarate 10mg
C07AB07	219	117901ATB	bisoprolol fumarate 10mg
C07AB07	219	117902ATB	bisoprolol fumarate 5mg
C07AB08	219	129101ATB	celiprolol hydrochloride 0.2g
C07AB12	214	489501ATB	nebivolol hydrochloride (as nebivolol 5mg)
C07AB12	214	489502ATB	nebivolol 2.5mg
C07AB12	214	489503ATB	nebivolol hydrochloride (as nebivolol 1.25mg)
C07AB12	214	683000ATB	nebivolol hydrochloride (as nebivolol 5mg)
C07AB12	214	683100ATB	nebivolol hydrochloride (as nebivolol 5mg)
C07AB12	214	683200ATB	nebivolol hydrochloride (as nebivolol 2.5mg)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4.2. 종속변수

종속변수인 통풍 발생은 진료내역 명세서에서 주상병(SICK_SYM1) 또는 제1부상병(SICK_SYM2)에 통풍(M10)으로 청구된 첫 번째 케이스로 정의하였다.

4.3. 중도절단 처리의 기준 및 추적 관찰 기준 설정

고혈압 신규 진단 일자(Baseline)로부터 통풍 상병코드(M10)로 청구(Event)된 첫 번째 요양개시일까지의 기간을 추적 기간으로 정하였다. 전체 코호트 자료의 관찰 종료 시점은 2019년 12월 31일까지로 통풍으로 청구된 사건이 없는 경우 같은 기간 사망 유무에 따라 중도절단(censored) 처리하였다. 사망한 경우에는 Baseline으로부터 사망 시점까지 추적 기간을 설정하였고, 사망하지 않은 대상자의 경우는 2019년 12월 31일까지를 추적 기간으로 정의하였다(표 5).

표 5. 추적관찰 기간 설정 기준

Event	End point	
통풍 발생한 경우	통풍 진단으로 청구된 첫 번째 요양개시일	
통풍이 발생하지 않은 경우	사망한 경우	사망 일자(사망DB의 경우 연월만 제공하고 있으므로 일자(day)는 28일로 일괄 처리함
	사망하지 않은 경우	2019년 12월 31일(코호트의 마지막 등록일)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4.4 공변량

본 연구는 연구 대상자의 사회경제적인 요인과 질환의 과거력 및 건강행태 변수 등을 공변량으로 사용하였다. 사회경제적 요인으로는 성별, 연령, 소득수준을 사용하였고, 질환의 과거력은 동반질환 개수, 당뇨병 과거력, 고지혈증 과거력, 건강행태는 음주력, 흡연력, 체질량지수(BMI)를 사용하였다.

1) 성별 및 연령

19세 이상 성인을 연구대상자로 선정하였기에 연령은 19~29세, 30~39세, 40~49세, 50~59세, 60~69세, 70세 이상으로 구분하여 범주화 하였다. 성별은 남성과 여성으로 구분하였으며 연령과 성별은 모두 연구대상자의 고혈압 첫 진단 시점인 Baseline의 해당연도를 기준으로 설정하였다.

2) 소득수준

표본코호트DB 2.2는 보험료에 따라 0~10분위로 나눠서 구분하고 있다. 본 연구에서 소득수준은 낮음, 중간, 높음 세가지로 구분하였다. 소득수준 낮음은 보험료 0~4분위, 중간은 5~7분위, 높음은 8~10분위로 설정하였다.

3) 질환의 과거력

질환의 과거력은 건강검진 테이블을 활용하였고, 통풍과 관련이 있다고 알려진 여러 질환 중 건강검진 기록으로 과거력 확인이 가능한 당뇨병과 고지혈증을 공변량으로 사용하였다. 당뇨병 과거력은 본인의 당뇨병 과거병력이 있으며 동시에 당뇨병 약물치료를 받은 적이 있다고 답변한 사람을 대상으로 하였다. 고지혈증 과거력 또한 본인이 고지혈증 과거병력이 있으면서 고지혈증 약물치료를 받은 것으

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

로 답변한 사람을 대상으로 하였다.

4) 음주력 및 흡연력

음주력은 주간 음주일수가 0일이면 '비음주', 1~2일이면 '적게마심', 3~4일이면 보통, 5일 이상이면 '많이마심'으로 그룹화 하였다. 흡연력의 경우에는 비흡연, 과거흡연, 현재흡연 세가지 그룹으로 구분하였다.

5) 비만여부

비만여부는 체질량지수(Body Mass Index, BMI)를 활용하였다. 체질량지수는 대한비만학회의 진료지침을 참고하였으며 본 연구에서는 BMI의 23미만은 저체중 및 정상체중, 23이상 25미만은 과체중, 25이상은 비만 3단계 그룹으로 구분하였다.

6) 동반질환 개수

일반적으로 많이 활용하고 있는 Charlson 동반질환 지수(CCI)를 이용하여 동반질환 개수가 0개, 1개, 2개 이상인 환자그룹으로 나누어 비교하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5. 통계 분석방법

본 연구는 설정한 조건에 맞게 연구 대상자를 산출하고 해당 대상자의 일반적 특성을 확인하였다. 범주형 변수는 빈도와 백분율로 표시하였고, 일반적 특성과 심장선택성 베타차단제 복용여부 간의 독립성 여부를 카이제곱 검정(Chi-square test)으로 확인하였다. 그리고 시간 종속 콕스 비례위험 모형(Time-dependent Cox's proportional hazard model)을 활용하여 심장선택성 베타차단제와 통풍 발생 여부 간에 관련성이 있는지 확인하였다.

랜드마크 분석에서는 3년의 랜드마크 기간을 설정하였고, 연구대상자가 갖고 있는 특성으로 인해 약물 복용군과 비복용군이 결정될 수 있는 선택적 편향을 제거하기 위해 성향점수 매칭(Propensity score matching, PSM)도 함께 실시하였다. 이후 매칭 전과 매칭 후의 일반적 특성도 비교해 보았다. 매칭 후 연구대상자의 약물 복용여부에 따른 통풍 발생 위험도를 분석하기 위해 Kaplan-Meier Curve와 로그순위 분석(Log-rank test)으로 비례위험 가정을 만족하는지 확인하였고, 고정 콕스 비례위험모형(Cox's proportional hazard model)을 이용하여 위험비(Hazard ratio)를 산출하였다.

본 연구의 통계분석은 SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 사용하였고, 모든 분석의 유의수준은 5%로 설정하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5.1. 시간 종속 콕스 비례위험 모형(Time-dependent Cox's proportional hazard model)

시간 종속 콕스 비례 위험 모형은 생존 분석에서 중요하게 사용되는 통계적 방법 중 하나이다. 이 모형은 고정 콕스 비례 위험 모형을 확장한 것으로, 시간에 따라 변화하는 위험 요소(공변량)를 포함하며 특정 사건(예: 사망, 질병 발병 등)의 위험률이 시간에 따라 변하지 않는 고정된 공변량과 시간에 따라 변할 수 있는 공변량의 영향을 동시에 받는다고 가정한다.

본 연구에서는 독립변수인 심장선택성 베타차단제 복용을 시간 종속 공변량(Time-dependent covariate)으로 처리함으로써 처음에는 대상자를 약물 미사용군으로 분류하고 약물 사용을 시작하면 노출로 분류하여 Guarantee-time bias를 제거한다. 시간 종속 콕스 비례위험모형은 코호트 진입 시점에 분석을 시작하기 때문에 연구의 모든 추적 자료를 사용하는 장점이 있고, 이 법은 모든 자료를 포함시킴으로써 랜드마크 분석에 비해 검정력을 증가시키는 장점이 있다(Cho et al., 2017).

생존 자료에서는 연구 기간 중 시간에 따라 변하는 시간 종속 공변량이 있는 경우가 빈번하다. 본 연구 또한 코호트 기간 중 특정 시점마다 심장선택성 베타차단제의 복용여부가 대상자마다 변화할 수 있기 때문에, 이러한 경우 약제 복용 여부가 변화하는 시점마다 이를 조사하여 복용인 경우 1, 비복용인 경우 0으로 시간 종속 공변량을 생성하였다. 본 연구에서는 이러한 시간 종속 콕스 비례위험모형을 이용해 고혈압 환자의 심장선택성 베타차단제 복용 유무에 따른 통풍 발생의 위험을 위험비(Adjusted hazard ratio, aHR)와 95% 신뢰구간으로 나타내었다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5.2. 랜드마크 분석(Land-mark analysis)

랜드마크 분석(Land-mark analysis)은 연구자가 임의의 시간 Landmark를 설정하여 랜드마크 시점까지 확인된 중간 사건(약물 치료)의 경험 여부를 구분하여 두 군 간의 생존함수를 비교하는 것을 말한다(Anderson, Cain and Gelber, 1983). 랜드마크 시점을 설정하는 이유는 보증 시간 편향(Guarantee-time bias)을 고려해야 하기 때문이다. 보증 시간 편향은 시간에 따른 데이터를 분석할 때 발생할 수 있는 일종의 통계적 편향이다. 이 편향은 주로 임상 연구나 역학 연구에서 특정 치료나 노출이 시작된 이후의 시간만을 분석할 때 나타난다. 특히, 치료나 노출이 시작되기 전에는 발생할 수 없는 결과(사망 또는 질병 발생)에 대해 분석할 때 이 편향이 문제가 될 수 있다.

예를 들어, 특정 약물의 효과를 평가하는 임상 연구에서 연구 참여자가 일정 기간 생존해야만 그 약물을 처방받을 수 있다고 가정해 보았을 때, 약물을 처방받은 모든 참여자는 연구 시작 후 일정 기간 이상 생존했다는 사실이 보장된다. 따라서 약물 처방을 받은 그룹의 생존 기간이 자연스럽게 더 길게 보고될 가능성이 있다. 이로 인해 실제로는 약물 효과와는 무관하게, 단지 생존해야만 약물을 받을 수 있기 때문에 생존 기간이 길게 보이는 것임에도 약물이 생존에 긍정적인 효과가 있는 것처럼 잘못 해석될 수 있다. 따라서 랜드마크 분석을 이용하면 약물 개시 시간이 대상자마다 다른 편향을 고려하지 않고도 약물 사용자와 비사용자 간의 생존 기능을 보다 적절하게 비교할 수 있게 된다.

랜드마크 기간이 길어지면 이 전에 사망한 환자는 분석대상에서 제외되기 때문에 정보의 손실이 클 수 있고, 반대로 너무 짧게 잡게 되면 중간 사건에 대한 정보를 충분히 활용하기 어렵기 때문에 적절한 랜드마크 시점을 정하는 것이 중요하다(그림 6, 그림 7). 또한 연구는 랜드마크 시점까지 생존한 개체를 분석대상으로

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

하기 때문에 랜드마크 시점까지 생존했다는 조건 하에 두 군 간의 생존확률을 비교한 것으로 해석에도 유의해야 한다(김나영, 2019).

본 연구에서는 Land-mark time을 3년으로 설정하여 guarantee-time bias를 제거하고, 대상자 중 baseline 이후 3년의 시간 동안 심장선택성 베타차단제 사용군과 비사용군으로 구분하고 약물 사용여부에 따른 통풍 발생 위험을 고정 콕스 회귀를 이용하여 위험 정도를 비교하였다.

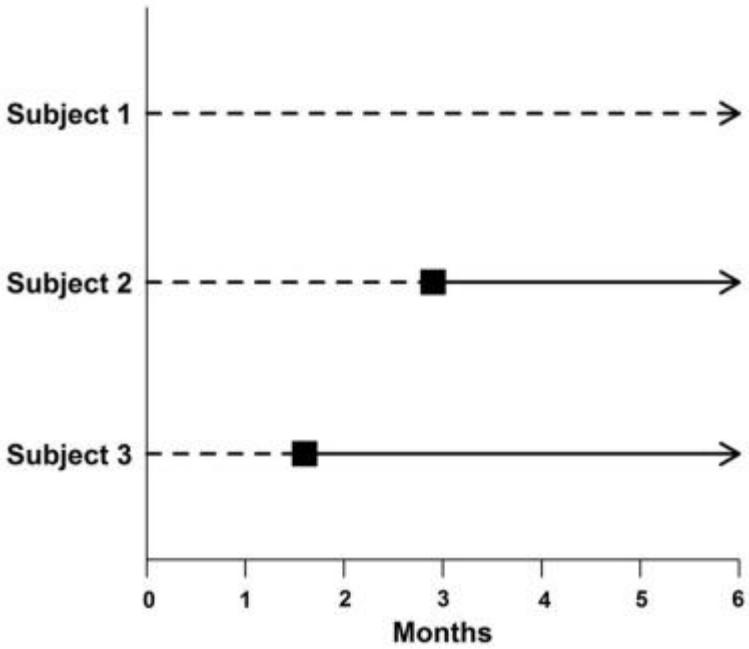

그림 6. 세 대상자의 각기 다른 반응 시간
(출처: Charity J. Morgan, 2019).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

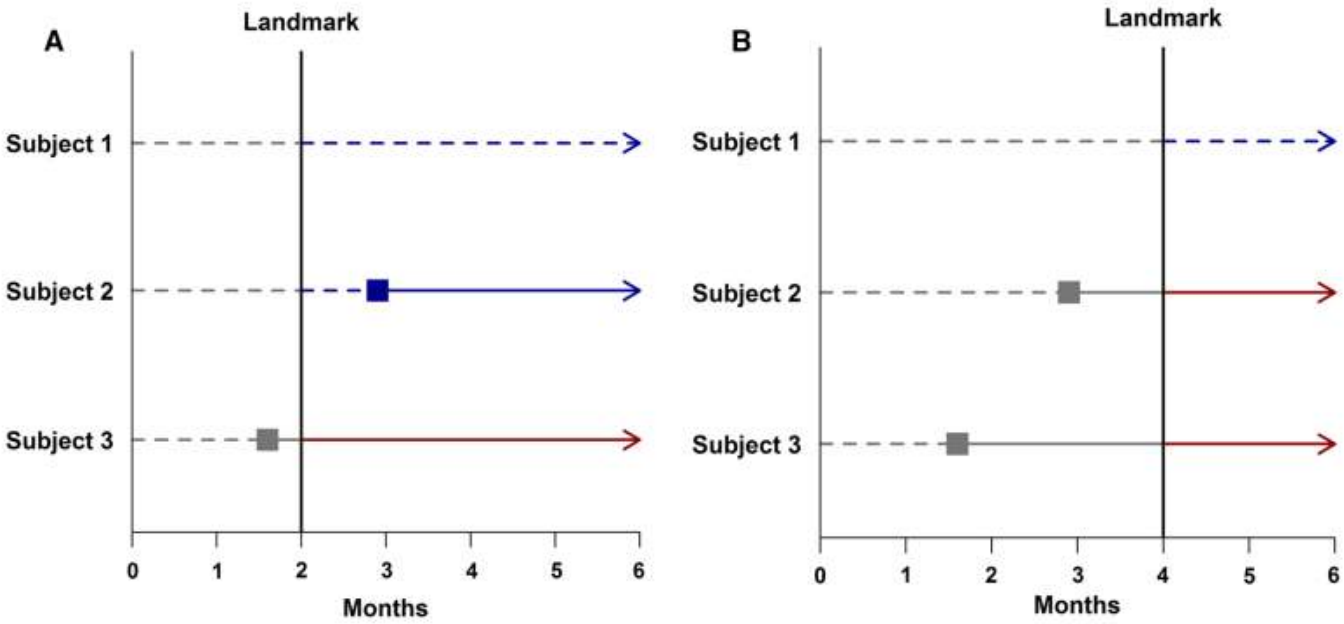

그림 7. 랜드마크 시점에 따라 참여자 분류(출처: Charity J. Morgan, 2019).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5.3. 성향점수 매칭(Propensity score matching, PSM)

성향점수 매칭(Propensity Score Matching, PSM)은 관찰 연구에서 선택편향을 줄이고 교란요인을 통제하기 위해 사용되는 통계적 방법이다(김다양, 2015). 성향점수란 연구 대상자가 치료군에 속할 확률을 나타내는 점수로, 환자들의 특성이 공변량으로 주어졌을 때 치료를 받을 확률이며 로지스틱 회귀모형 등으로 추정할 수 있다. 본 연구에서 성향점수 매칭에 사용된 공변량은 성, 연령, 소득수준, CCI, 당뇨병 과거력, 고지혈증 과거력, 흡연력, 음주력, 체질량지수이다. 이 방법은 관찰 연구에서 무작위 배정이 어려울 때, 특히 치료군과 대조군 간에 공변량의 불균형을 조정하여 연구 결과의 신뢰도를 높이는 데 사용된다. 성향점수는 로지스틱 회귀분석 등을 사용하여 추정되는데, 추정된 성향점수를 바탕으로 치료군과 대조군을 짝지어 매칭하게 된다. 본 연구에서 사용한 매칭방법은 Nearest neighbor 방법으로 치료군 대 대조군을 1:3으로 설정하였다. 두 군의 거리측정에 사용한 캘리퍼 측정 통계법은 logit of propensity score(LPS)로 캘리퍼의 조건은 0.2로 두었다. 매칭 후의 데이터 세트가 균형을 이루는지 평가하기 위해 절대 표준화된 평균차(Absolute standardized mean difference, ASMD) 값을 이용하였다.

성향점수 매칭은 선택 편향을 줄이고 인과 추론의 정확성을 높이는 데 기여할 수 있다는 장점을 가진다. 또한 관찰 연구에서 무작위 대조시험의 일부 특성을 모방할 수 있게 해주며, 처리 효과를 추정할 때 발생할 수 있는 편향을 줄이는 데 유용하다. 그러나 성향점수 매칭 과정에는 선택되지 않고 버려지는 표본의 수가 상당히 존재함으로, 발생율이 낮거나 표본수가 작은 경우에는 사용이 어렵다. 또한 상당히 보수적인 방법(conservative method)임에도 불구하고 선택편향을 완전히 제거할 수 없다(이동규, 2016). 따라서 연구 설계 시 이러한 제한사항을 고려해야 한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅲ. 결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

본 연구는 국민건강보험공단에서 제공하고 있는 표본코호트DB 2.2의 약 100만 여 명의 대상자 중 2010년부터 2016년 사이에 새롭게 고혈압을 진단받고 고혈압 약제를 처방받은 환자 16,986명을 연구대상으로 선정하였다. 이 중 심장선택성 베타차단제를 복용한 환자는 1,298명(7.6%)이었으며 복용하지 않은 환자는 15,688명(92.4%)였다.

대상자 중 남성은 10,921명(64.3%), 여성은 6,065명(35.7%)이었고, 남성 중 심장선택성 베타차단제 복용자는 850명(7.8%)이었고, 비복용자는 10,071명(92.2%)이었다. 여성 중에서는 복용자가 448명(7.4%), 비복용자가 5,617명(92.6%)으로 성별에 따른 약물 복용의 차이는 통계적으로 유의하게 나타나지 않았다(p-value: 0.3513).

연령은 50~59세가 5,787명(34.1%)으로 가장 많았고, 40~49세가 5,632명(33.2%), 60~69세가 2,672명(15.7%)이었으며 30~39세는 1,743명(10.3%), 20대와 70대 이상은 각각 297명(1.7%), 855명(5.0%)이었다. 20대에서는 복용자가 34명(11.4%), 비복용자는 263명(88.6%)이었고, 30대는 복용자가 199명(11.4%)이며 비복용자는 1,544명(88.6%) 이었다. 2~30대와는 달리 40대 이상에서는 복용자의 비율이 다소 감소했다. 40대는 422명(7.5%)이 심장선택성 베타차단제를 복용하였고, 5,210명(92.5%)은 복용하지 않았다. 50대는 377명(6.5%)이 복용자였으며 5,410명(93.5%)은 비복용자였다. 60대의 경우 복용자는 201명(7.5%)이고 2,471

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

명(92.5%)은 비복용자였다. 70대 이상은 65명(7.6%)은 복용자, 790명(92.4%)은 비복용자였다. 이처럼 연령군별로 약물 복용 유무와의 차이는 통계적으로 유의한 수준이었다(p<.0001).

연구대상자 중 소득수준이 높은 군은 6,894명(40.6%)으로 가장 많았고, 중간은 4,984명(29.3%), 낮은 군은 5,108명(30.1%) 이었다. 소득수준이 낮은 군에서는 복용자가 405명(7.9%)이고 비복용자는 4,703명(92.1%)이었으며 보통인 군에서는 복용자가 402명(8.1%)이고 비복용자는 4,582명(91.9%)으로 나타났다. 소득이 높은 군에서는 심장선택성 베타차단제 복용자가 491명(7.1%)이고 비복용자가 6,403명(92.9%)으로 소득수준과 약물 복용 유무와의 차이는 통계적으로 유의하지 않는 것으로 나타났다(p-value: 0.1052).

동반질환의 개수를 지수화 한 CCI를 살펴보면 동반질환이 없는 군은 15,805명(93.0%)이었고 1개 질환 보유자는 785명(4.6%), 2개 질환을 보유한 사람은 396명(2.3%) 이었다. 동반질환이 없는 고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제를 복용한 군은 1,237명(7.8%)였고, 비복용한 군은 14,568명(92.2%)이었다. 동반질환이 1개인 환자 중 약물 복용자는 41명(5.2%), 비복용자는 744명(94.8%)이었다. 2개 이상의 동반질환을 가지고 있는 환자 중 약물 복용자는 20명(5.1%), 비복용자는 376명(94.9%)으로 동반질환 개수와 약물 복용 유무와의 차이는 통계적으로 유의하였다(p-value: 0.0040).

연구대상자의 건강검진 기록을 연계하여 살펴보았더니 당뇨병 과거력(당뇨약제 처방여부 포함)에 '없음'으로 응답한 대상자는 16,389명(96.5%)이었고, '있음'에 응답한 환자는 597명(3.5%)이었다. 당뇨병 과거력이 없는 대상자 중 심장선택성 베타차단제를 복용한 사람은 1,266명(7.7%)이었으며, 복용하지 않은 사람은

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

15,123명(92.3%)였다. 당뇨병 과거력이 있는 경우에는 약물을 복용한 사람이 32명(5.4%)였고, 복용하지 않은 사람이 565명(94.6%)이었다. 당뇨병 과거력과 약물 복용 유무와의 차이는 통계적으로 유의하였다(p-value: 0.0327).

고지혈증 과거력(고지혈증 약제 처방여부 포함)에 '없다'로 응답한 대상자는 16,666명(98.1%)이었고, '있다'고 응답한 대상자는 320명(1.9%)이었다 고지혈증 과거력이 없는 환자 중 심장선택성 베타차단제를 복용한 환자는 1,273명(7.6%)이었으며 복용하지 않은 환자는 15,393명(92.4%)이었다. 반면에 고지혈증 과거력이 있는 환자 중 약물을 복용한 환자는 25명(7.8%)이었고, 비복용한 환자는 295명(92.2%)으로 고지혈증 과거력과 약물 복용 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p-value: 0.9075).

흡연력의 경우 비흡연자가 8,457명(49.8%)으로 가장 많았고, 과거에 흡연 경험이 있는 대상자는 3,479명(20,5%), 현재도 흡연한다고 응답한 대상자는 5,050명(29.7%)이었다. 비흡연자 중에서 심장선택성 베타차단제를 복용한 환자는 630명(7.4%)이고 복용하지 않은 환자는 7,827명(92.6%)명이었다. 과거흡연자는 272명(7.8%)이 약물을 복용하였으며, 3,207명(92.2%)이 복용하지 않았다. 현재흡연자는 396명(7.8%)이 약물을 복용하였으며 4,654명(92.2%)이 복용하지 않았다. 약물복용 유무와 흡연력의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p-value: 0.6432).

전체 대상자 중 비음주자는 7,264명(42.8%)으로 가장 많았으며 일주일에 1~2일로 적게 마시는 군은 5,907명(34.8%), 3~4일로 보통인 군은 2,655명(15.6%), 5일이상 많이 마시는 군은 1,160명(6.8%)으로 나타났다. 비음주군에서의 심장선택성 베타차단제 복용자는 581명(8.0%)이었고, 비복용자는 6,683명(92.0%)이었다. 적게 마시는 군에서는 약물 복용자가 444명(7.5%)이었으며 비복용자는 5,463명

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

(92.5%)이었고, 보통 군에서는 약물 복용이 193명(7.3%), 비복용이 2,462명(92.7%)이었다. 많이 마시는 군에서는 약물 복용이 80명(6.9%), 비복용이 1,080명(93.1%)으로 나타났으며 약물 복용과 음주력 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p-value: 0.4114).

체질량지수(BMI)를 비교해 보면 비만이 8,406명(49.5%)으로 가장 많았고, 저체중 및 정상군이 4,436명(26.1%), 과체중이 4,144명(24.4%) 순이었다. 정상군 이하에서는 심장선택성 베타차단제를 복용하는 대상자는 393명(8.9%)이었고 비복용자는 4,043명(91.1%)이었다. 과체중에서는 약물 복용자가 260명(6.3%), 비복용자가 3,884명(93.7%)이었다. 비만에서는 약물 복용이 645명(7.7%), 비복용이 7,761명(92.3%)명으로 약물 복용과 체질량지수 간에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001)

종속변수인 통풍 발생 여부에서는 발생하지 않은 대상자가 16,893명(99.5%), 발생한 대상자가 93명(0.5%)으로 매우 적은 것을 알 수 있었다. 통풍이 발생하지 않은 대상군에서 심장선택성 베타차단제를 복용한 환자가 1,280명(7.6%)이었고, 복용하지 않은 대상자는 15,613명(92.4%)이었다. 통풍이 발생한 환자 중에서는 심장선택성 베타차단제를 복용한 사람이 18명(19.4%), 복용하지 않은 사람이 75명(80.6%)이었으며 약물 복용 여부와 통풍 발생 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001)(표 6).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 6. 연구 대상자의 일반적 특성

구분	전체 대상자수 N(%)	심장선택성 베타차단제		p-value
		복용(n,%)	비복용(n,%)	
전체	16,986(100.0)	1,298(7.6)	15,688(92.4)	
성별				0.3513
남성	10,921(64.3)	850(7.8)	10,071(92.2)	
여성	6,065(35.7)	448(7.4)	5,617(92.6)	
연령				<.0001
19~29	297(1.7)	34(11.4)	263(88.6)	
30~39	1,743(10.3)	199(11.4)	1,544(88.6)	
40~49	5,632(33.2)	422(7.5)	5,210(92.5)	
50~59	5,787(34.1)	377(6.5)	5,410(93.5)	
60~69	2,672(15.7)	201(7.5)	2,471(92.5)	
≥70	855(5.0)	65(7.6)	790(92.4)	
소득수준				0.1052
낮음	5,108(30.1)	405(7.9)	4,703(92.1)	
보통	4,984(29.3)	402(8.1)	4,582(91.9)	
높음	6,894(40.6)	491(7.1)	6,403(92.9)	
CCI				0.0040
0	15,805(93.0)	1,237(7.8)	14,568(92.2)	
1	785(4.6)	41(5.2)	744(94.8)	
≥2	396(2.3)	20(5.1)	376(94.9)	
당뇨병 과거력				0.0327
없음	16,389(96.5)	1,266(7.7)	15,123(92.3)	
있음	597(3.5)	32(5.4)	565(94.6)	

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 6. 연구 대상자의 일반적 특성

구분	전체 대상자수 N(%)	심장선택성 베타차단제		p-value
		복용(n,%)	비복용(n,%)	
고지혈증 과거력				0.9075
없음	16,666(98.1)	1,273(7.6)	15,393(92.4)	
있음	320(1.9)	25(7.8)	295(92.2)	
흡연력				0.6432
비흡연	8,457(49.8)	630(7.4)	7,827(92.6)	
과거흡연	3,479(20.5)	272(7.8)	3,207(92.2)	
현재흡연	5,050(29.7)	396(7.8)	4,654(92.2)	
음주력				0.4114
비음주	7,264(42.8)	581(8.0)	6,683(92.0)	
적게마심	5,907(34.8)	444(7.5)	5,463(92.5)	
보통	2,655(15.6)	193(7.3)	2,462(92.7)	
많이마심	1,160(6.8)	80(6.9)	1,080(93.1)	
체질량지수				<.0001
저체중 &정상	4,436(26.1)	393(8.9)	4,043(91.1)	
과체중	4,144(24.4)	260(6.3)	3,884(93.7)	
비만	8,406(49.5)	645(7.7)	7,761(92.3)	
통풍 발생 여부				<.0001
미발생	16,893(99.5)	1,280(7.6)	15,613(92.4)	
발생	93(0.5)	18(19.4)	75(80.6)	

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2. 고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험 : 시간 종속 콕스 비례위험 모형

시간 종속 콕스 비례위험 모형은 심장선택성 베타차단제를 시간 종속 공변량으로 사용함으로써 Guarantee-time bias를 제거하고, 대상자는 약물 복용이 시작될 때까지 약물에 노출되지 않은 것으로 분류한다. 시간 종속 콕스 비례위험 모형은 코호트 진입 시점부터 통계분석이 시작되기 때문에 구축된 모든 기간의 자료를 이용할 수 있다는 장점이 있다(그림 4). 본 연구에서는 공변량인 연령, 성별, 소득수준, 동반질환 개수, 당뇨병 과거력, 고지혈증 과거력, 흡연력, 음주력, 체질량지수를 통제하였을 때 심장선택성 베타차단제의 사용여부에 따라 통풍 발생위험도를 시간 종속 콕스 비례위험 모형으로 분석하였다. 그 결과 심장선택성 베타차단제를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 통풍발생위험이 1.309배 높은 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI: 0.992-1.729).

다른 변수를 통제하였을 때 남성에 비해 여성의 통풍 발생 위험은 낮은 것으로 나타났으며 통계적으로도 유의한 수준이었다(aHR: 0.422, 95% CI: 0.325-0.548). 20대에 비해 30대는 통풍발생 위험이 1.122배 높은 것을 확인할 수 있었으나 통계적으로는 유의하지 않았다(95% CI: 0.652-1.932). 40대 이상의 연령에서는 20대에 비해 통풍 발생 위험이 낮아지는 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의하지 않았다(40대 aHR: 0.671, 95% CI: 0.394-1.143; 50대 aHR: 0.844, 95% CI: 0.497-1.435; 60대 aHR: 0.769, 95% CI: 0.441-1.343; 70대 이상 aHR: 0.903, 95% CI: 0.474-1.722).

소득수준을 보면 소득이 낮은 군에 비해 보통인 군에서 통풍 발생 위험이 낮게

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

나왔으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다(aHR: 0.938, 95% CI: 0.763-1.152). 소득이 높은 군에서도 통풍 발생 위험은 낮게 나왔는데 통계적으로 유의하지 않았다(aHR: 0.951, 95% CI: 0.784-1.155). 동반질환이 없는 군에 비해 1개의 동반질환을 보유하고 있는 군에서 통풍 발생 위험이 1.133배 높아지는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다(95% CI: 0.743-1.727). 2가지 이상의 동반질환을 가진 군에서는 동반질환이 없는 군에 비해 통풍 발생 위험은 낮게 나왔으나 통계적으로 유의하지 않았다(aHR: 0.824, 95% CI: 0.435-1.562).

당뇨병 과거력이 있는 환자는 없는 환자에 비해 통풍 발생 위험이 낮은 것으로 나타났지만 통계적으로 유의하지 않았다(aHR: 0.680, 95% CI: 0.391-1.183). 고지혈증 과거력이 있는 환자는 없는 환자에 비해서 통풍 발생 위험이 1.194배 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다(95% CI: 0.672-1.118). 흡연력을 보면 비흡연자에 비해 과거에 흡연 경험이 있는 사람은 1.086배 통풍 발생 위험이 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하진 않았다(95% CI: 0.864-1.366).

음주력의 경우에는 비음주자에 비해 적게 마시는 대상자가 1.189배 통풍발생 위험이 높게 나타났지만 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI: 0.965-1.464). 보통 수준의 음주력을 가진 대상자는 비음주자에 비해 통풍 발생이 1.236배 높은 것으로 나타났지만 이 역시 통계적으로 유의하진 않았다(95% CI: 0.964-1.585). 음주를 많이 한다고 답변한 대상자는 비음주자에 비해 1.763배 높게 통풍 발생 위험이 높은 것으로 나타났는데 통계적으로도 유의하였다(95% CI: 1.324-2.347).

저체중 또는 정상 체중을 가진 사람에 비해 과체중의 경우 통풍 발생 위험이 1.189배 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

0.936-1.510). 반면에 비만인 사람은 통풍 발생 위험이 1.337배 높은 것으로 나타났으며 통계적으로도 유의한 수준이었다(95% CI: 1.085-1.647)(표 7).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 7. 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험(시간 종속 콕스 비례위험 모형)

구분	Adjusted Hazard Ratio	p-value	95% CI
약물복용 여부			
비복용	REF		
복용	1.309	0.0572	0.992-1.729
성별			
남성	REF		
여성	0.422	<.0001	0.325-0.548
연령			
19~29	REF		
30~39	1.122	0.6782	0.652-1.932
40~49	0.671	0.1419	0.394-1.143
50~59	0.844	0.5318	0.497-1.435
60~69	0.769	0.3559	0.441-1.343
≥70	0.903	0.7576	0.474-1.722
소득수준			
낮음	REF		
보통	0.938	0.5399	0.763-1.152
높음	0.951	0.6129	0.784-1.155
CCI			
0	REF		
1	1.133	0.5618	0.743-1.727
≥2	0.824	0.5535	0.435-1.562

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 7. 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험(시간 종속 콕스 비례위험 모형)

구분	Adjusted Hazard Ratio	p-value	95% CI
당뇨병 과거력			
없음	REF		
있음	0.680	0.1720	0.391-1.183
고지혈증 과거력			
없음	REF		
있음	1.194	0.5455	0.672-1.118
흡연력			
비흡연	REF		
과거흡연	1.086	0.4778	0.864-1.366
현재흡연	0.994	0.9556	0.799-1.237
음주력			
안마심	REF		
적게마심	1.189	0.1033	0.965-1.464
보통	1.236	0.0950	0.964-1.585
많이마심	1.763	0.0001	1.324-2.347
체질량지수			
저체중&정상	REF		
과체중	1.189	0.1571	0.936-1.510
비만	1.337	0.0064	1.085-1.647

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3. 랜드마크 타임 3년에서 연구대상자의 일반적 특성

3.1. 성향점수 매칭 이전

랜드마크 타임 3년 내 사망자, 통풍발생자를 제외한 결과, 대상자는 총 16,594명이었다. 그 중 심장선택성 베타차단제를 복용한 대상자는 915명(5.5%), 비복용군은 15,679명(94.5%)으로, 연구 대상자의 일반적인 특성은 다음과 같다.

대상자 중 남성은 10,590명(63.8%), 여성은 6,004명(36.2%)이었고, 남성 중에서 심장선택성 베타차단제 복용자는 577명(5.4%)이며, 비복용자는 10,013명(94.6%)이었다. 여성에서는 복용자가 338명(5.6%), 비복용자가 5,666명(94.4%)으로 성별에 따른 약물 복용의 차이는 통계적으로 유의하게 나타나지 않았다(p-value: 0.6234).

연령은 50~59세가 5,668명(34.2%)으로 가장 많았고, 40~49세가 5,536명(33.4%), 60~69세가 2,595명(15.6%) 순이었다. 20대에서는 복용자가 25명(8.7%), 비복용자는 263명(91.3%)이었고, 30대는 복용자가 125명(7.4%)이며 비복용자는 1,570명(92.6%)이었다. 40대는 314명(5.7%)이 심장선택성 베타차단제를 복용하였고, 5,222명(94.3%)은 복용하지 않았다. 50대는 268명(4.7%)이 복용자였으며 5,400명(95.3%)은 비복용자였다. 60대의 경우 복용자는 135명(5.2%)이고 2,460명(94.8%)은 비복용자였다. 70대 이상에서 48명(5.9%)은 복용자, 764명(94.1%)은 비복용자였다. 종합해 보았을 때 연령군과 약물 복용 유무와의 차이는 통계적으로 유의한 수준이었다($p<.0002$).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

연구대상자 중 소득수준이 높은 군은 6,747명(40.7%)으로 가장 많았고, 중간은 4,874(29.4%), 낮은 군은 4,973명(30.0%)이었다. 소득수준이 낮은 군에서는 약물 복용자가 277명(5.6%)이고 비복용자는 4,696명(94.4%)이었으며 소득수준이 보통인 군에서는 복용자가 278명(5.7%)이고 비복용자는 4,596명(94.3%)으로 나타났다. 소득이 높은 군에서는 심장선택성 베타차단제 복용자가 360명(5.3%)이고 비복용자가 6,387명(94.7%)으로 소득수준과 약물 복용 유무와의 차이는 통계적으로 유의하지 않는 것으로 나타났다(p-value: 0.6776).

동반질환이 없는 군은 15,449명(93.1%)이었고 1개 질환 보유자는 765명(4.6%), 2개 질환을 보유한 사람은 380명(2.3%)이었다. 동반질환이 없는 고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제를 복용한 군은 874명(5.7%)였고, 비복용군은 14,575명(94.3%)이었다. 동반질환이 1개인 환자 중 약물 복용자는 29명(3.8%), 비복용자는 736명(96.2%)이었다. 2개 이상의 동반질환을 가지고 있는 환자 중 약물 복용자는 12명(3.2%), 비복용자는 368명(96.8%)으로 동반질환 개수와 약물 복용 유무와의 차이는 통계적으로 유의하였다(p-value: 0.0110).

당뇨병 과거력(당뇨약제 처방여부 포함)에 '없음'으로 응답한 대상자는 16,011명(96.5%)이었고, '있음'에 응답한 환자는 583명(3.5%)이었다. 당뇨병 과거력이 없는 대상자 중 심장선택성 베타차단제를 복용한 사람은 894명(5.6%)이었으며, 복용하지 않은 사람은 15,117명(94.4%)이었다. 당뇨병 과거력이 있는 경우에는 약물을 복용한 사람이 21명(3.6%)였고, 복용하지 않은 사람이 562명(96.4%)이었다. 당뇨병 과거력과 약물 복용 유무와의 차이는 통계적으로 유의한 수준이었다(p-value: 0.0395).

고지혈증 과거력(고지혈증 약제 처방여부 포함)에 '없다'로 응답한 대상자는

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

16,281명(98.1%)이었고, '있다'고 응답한 대상자는 313명(1.9%)이었다 고지혈증 과거력이 없는 환자 중 심장선택성 베타차단제를 복용한 환자는 898명(5.5%)이었으며 복용하지 않은 환자는 15,383명(94.5%)이었다. 반면에 고지혈증 과거력이 있는 환자 중 약물을 복용한 환자는 17명(5.4%)이었고, 비복용한 환자는 296명(94.6%)으로 고지혈증 과거력과 약물 복용간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p-value: 0.9484).

흡연력의 경우 비흡연자가 8,331명(50.2%)으로 가장 많았고, 과거에 흡연 경험이 있는 대상자는 3,378명(20.4%), 현재도 흡연한다고 응답한 대상자는 4,885명(29.4%)이었다. 비흡연자 중에서 심장선택성 베타차단제를 복용한 환자는 454명(5.4%)이고 복용하지 않은 환자는 7,877명(94.6%)명이었다. 과거흡연자는 192명(5.7%)이 약물을 복용하였으며, 3,186명(94.3%)이 복용하지 않았다. 현재흡연자는 269명(5.5%)이 약물을 복용하였으며 4,616명(94.5%)이 복용하지 않았다. 약물 복용 유무와 흡연력의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p-value: 0.8807).

전체 대상자 중 비음주자는 7,128명(43.0%)으로 가장 많았으며 일주일에 1~2일로 적게 마시는 군은 5,772명(34.8%), 3~4일로 보통인 군은 2,580명(15.5%), 5일 이상 많이 마시는 군은 1,114명(6.7%)으로 나타났다. 비음주군에서의 심장선택성 베타차단제 복용자는 409명(5.7%)이었고, 비복용자는 6,719명(94.3%)이었다. 적게 마시는 군에서는 약물 복용자가 316명(5.5%)이었으며 비복용자는 5,456명(94.5%)이었고, 보통 군에서는 약물 복용이 136명(5.3%), 비복용이 2,444명(94.7%)이었다. 많이 마시는 군에서는 약물 복용이 54명(4.8%), 비복용이 1,060명(95.2%)으로 나타났으며 약물 복용과 음주력 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p-value: 0.5839).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

체질량지수(BMI)를 확인해 보았을 때는 비만이 8,225명(49.6%)으로 가장 많았고, 저체중 및 정상군이 4,324명(26.1%), 과체중이 4,045명(24.4%) 순이었다. 정상군 이하에서 심장선택성 베타차단제를 복용하는 대상자는 289명(6.7%)이었고 비복용자는 4,035명(93.3%)이었다. 과체중에서는 약물 복용자가 184명(4.5%), 비복용자가 3,861명(95.5%)이었다. 비만에서는 약물 복용자가 442명(5.4%), 비복용이 7,783명(94.6%)명으로 약물 복용과 체질량지수 간에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value<.0001)

종속변수인 통풍 발생 여부에서는 발생하지 않은 대상자가 16,248명(97.9%), 발생한 대상자가 346명(2.1%)이었다. 통풍이 발생하지 않은 대상군에서 심장선택성 베타차단제 복용은 893명(24.9%)이었고, 복용하지 않은 대상자는 15,355명(94.5%)이었다. 통풍이 발생한 환자 중에서는 심장선택성 베타차단제를 복용한 사람이 22명(6.4%), 복용하지 않은 사람이 324명(93.6%)이었으며 약물 복용여부와 통풍 발생 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p-value: 0.4868) (표 8).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 8. 랜드마크 타임 3년에서의 연구대상자의 일반적 특성(성향점수 매칭 이전)

구분	전체 대상자수 N(%)	심장선택성 베타차단제		p-value	ASMD*
		복용(n,%)	비복용(n,%)		
전체	16,594(100.0)	915(5.5)	15,679(94.5)		
성별				0.6234	0.0167
남성	10,590(63.8)	577(5.4)	10,013(94.6)		
여성	6,004(36.2)	338(5.6)	5,666(94.4)		
연령				0.0002	0.1059
19~29	288(1.73)	25(8.7)	263(91.3)		
30~39	1,695(10.2)	125(7.4)	1,570(92.6)		
40~49	5,536(33.4)	314(5.7)	5,222(94.3)		
50~59	5,668(34.2)	268(4.7)	5,400(95.3)		
60~69	2,595(15.6)	135(5.2)	2,460(94.8)		
≥70	812(4.9)	48(5.9)	764(94.1)		
소득수준				0.6776	0.0206
낮음	4,973(30.0)	277(5.6)	4,696(94.4)		
보통	4,874(29.4)	278(5.7)	4,596(94.3)		
높음	6,747(40.7)	360(5.3)	6,387(94.7)		
CCI				0.0110	0.1102
0	15,449(93.1)	874(5.7)	14,575(94.3)		
1	765(4.6)	29(3.8)	736(96.2)		
≥2	380(2.3)	12(3.2)	368(96.8)		
당뇨병 과거력				0.0395	0.0764
없음	16,011(96.5)	894(5.6)	15,117(94.4)		
있음	583(3.5)	21(3.6)	562(96.4)		

* ASMD : 절대 표준화된 평균 차(Absolute standardized mean difference)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 8. 랜드마크 타임 3년에서의 연구대상자의 일반적 특성(성향점수 매칭 이전)

구분	전체 대상자수 N(%)	심장선택성 베타차단제		p-value	ASMD
		복용(n,%)	비복용(n,%)		
고지혈증 과거력				0.9484	0.0022
없음	16,281(98.1)	898(5.5)	15,383(94.5)		
있음	313(1.9)	17(5.4)	296(94.6)		
흡연력				0.8807	0.0067
비흡연	8,331(50.2)	454(5.4)	7,877(94.6)		
과거흡연	3,378(20.4)	192(5.7)	3,186(94.3)		
현재흡연	4,885(29.4)	269(5.5)	4,616(94.5)		
음주력				0.5839	0.0474
비음주	7,128(43.0)	409(5.7)	6,719(94.3)		
적게마심	5,772(34.8)	316(5.5)	5,456(94.5)		
보통	2,580(15.5)	136(5.3)	2,444(94.7)		
많이마심	1,114(6.7)	54(4.8)	1,060(95.2)		
체질량지수				<.0001	0.0838
저체중 &정상	4,324(26.1)	289(6.7)	4,035(93.3)		
과체중	4,045(24.4)	184(4.5)	3,861(95.5)		
비만	8,225(49.6)	442(5.4)	7,783(94.6)		
통풍 발생 여부					
미발생	16,248(97.9)	893(5.5)	15,355(94.5)	0.4868	
발생	346(2.1)	22(6.4)	324(93.6)		

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3.2. 성향점수 매칭 이후

앞서 3년의 랜드마크 타임을 설정하여 보증 시간 편향(Guarantee-time bias)을 제거하고 위험도를 분석하고자 하였으나, 연구대상자의 일부 특성(연령, 동반질환, 당뇨병 과거력, 체질량지수)에 따라 심장선택성 베타차단제의 복용여부가 차이가 발생하는 것을 확인하였다. 따라서 이러한 특성에 의해 발생할 수 있는 선택편향(selection bias)을 통제하기 위하여 모든 공변량을 기준으로 약물복용군과 비복용군을 1:3의 비율로 성향점수 매칭을 실시하였다. 이후 최종 연구대상자는 3,660명으로 심장선택성 베타차단제 복용군은 915명(25.0%), 비복용군은 2,745명(75.0%)이었다. 공변량으로 설정한 모든 변수에서 약물 복용여부와 공변량 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

종속변수인 통풍 발생 여부에서는 통풍이 발생하지 않은 대상자가 3,584명(97.9%), 발생한 대상자가 76명(2.1%)이었다. 통풍이 발생하지 않은 대상군에서 심장선택성 베타차단제 복용은 893명(24.9%)이었고, 복용하지 않은 대상자는 2,691명(75.1%)이었다. 통풍이 발생한 환자 중에서는 심장선택성 베타차단제를 복용한 사람이 22명(28.9%), 복용하지 않은 사람이 54명(71.1%)이었다. 결과적으로 약물 복용여부와 통풍 발생 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p-value: 0.4219)(표 9).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 9. 랜드마크 타임 3년에서의 연구대상자의 일반적 특성(성향점수 매칭 이후)

구분	전체 대상자수 N(%)	심장선택성 베타차단제		p-value	ASMD
		복용(n,%)	비복용(n,%)		
전체	3,660(100.0)	915(25.0)	2,745(75.0)		
성별				0.6481	0.0174
남성	2,331(63.7)	577(24.8)	1,754(75.2)		
여성	1,329(36.3)	338(25.4)	991(74.6)		
연령				0.8814	0.0099
19~29	86(2.3)	25(29.1)	61(70.9)		
30~39	503(13.7)	125(24.9)	378(75.1)		
40~49	1,273(34.8)	314(24.7)	959(75.3)		
50~59	1,097(30.0)	268(24.4)	829(75.6)		
60~69	527(14.4)	135(25.6)	392(74.4)		
≥70	174(4.8)	48(27.6)	126(72.4)		
소득수준				0.9119	0.0149
낮음	1,096(29.9)	277(25.3)	819(74.7)		
보통	1,102(30.1)	278(25.2)	824(74.8)		
높음	1,462(39.9)	360(24.6)	1,102(75.4)		
CCI				0.9044	0.0011
0	3,492(95.4)	874(25.0)	2,618(75.0)		
1	123(3.4)	29(23.6)	94(76.4)		
≥2	45(1.2)	12(26.7)	33(73.3)		
당뇨병 과거력				0.7567	0.0108
없음	3,571(97.6)	894(25.0)	2,677(75.0)		
있음	89(2.4)	21(23.6)	68(76.4)		

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 9. 랜드마크 타임 3년에서의 연구대상자의 일반적 특성(성향점수 매칭 이후)

구분	전체 대상자수 N(%)	심장선택성 베타차단제		p-value	ASMD
		복용(n,%)	비복용(n,%)		
고지혈증 과거력				0.4448	0.0269
없음	3,602(98.4)	898(24.9)	2,704(75.1)		
있음	58(1.6)	17(29.3)	41(70.7)		
흡연력				0.8556	0.0130
비흡연	1,809(49.4)	454(25.1)	1,355(74.9)		
과거흡연	751(20.5)	192(25.6)	559(74.4)		
현재흡연	1,100(30.1)	269(24.5)	831(75.5)		
음주력				0.9194	0.0093
비음주	1,615(44.1)	409(25.3)	1,206(74.7)		
적게마심	1,291(35.3)	316(24.5)	975(75.5)		
보통	530(14.5)	136(25.7)	394(74.3)		
많이마심	224(6.1)	54(24.1)	170(75.9)		
체질량지수				0.9215	0.0004
저체중 &정상	1,147(31.3)	289(25.2)	858(74.8)		
과체중	753(20.6)	184(24.4)	569(75.6)		
비만	1,760(48.1)	442(25.1)	1,318(74.9)		
통풍 발생 여부				0.4219	
미발생	3,584(97.9)	893(24.9)	2,691(75.1)		
발생	76(2.1)	22(28.9)	54(71.1)		

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4. 고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험 : 랜드마크 분석

랜드마크 기간 3년을 설정한 이후 심장선택성 베타차단제 복용에 따른 고혈압 환자의 통풍 발생을 Kaplan-Meier curve로 확인하였다. 하단의 그래프를 보면 약물 복용군과 비 복용군간의 통풍발생 경향이 일정하지 않은 것을 알 수 있다. 또한 로그순위법 분석에서도 비례위험가정을 만족하지 않았다(p-value: 0.6002).

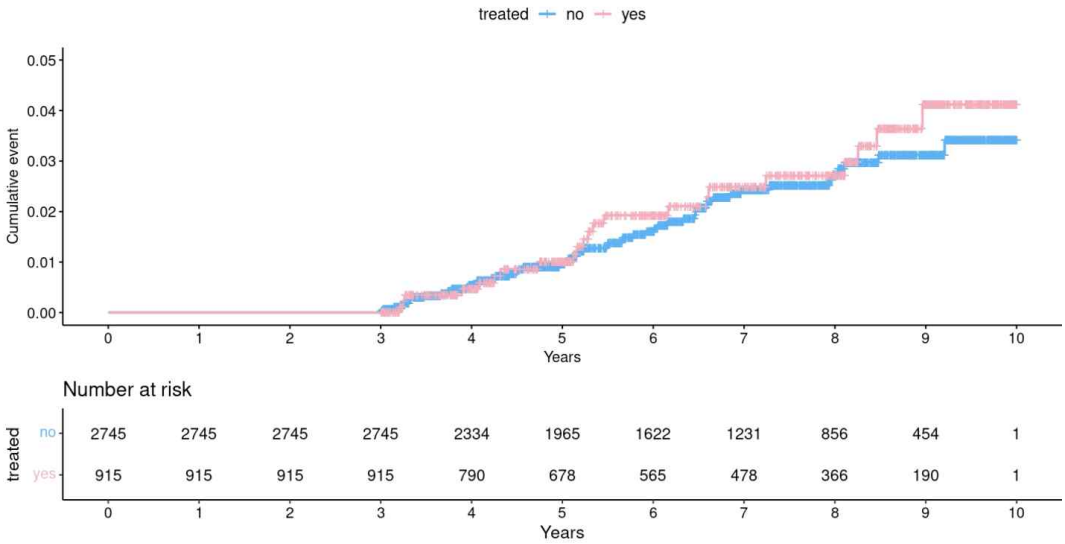

그림 8. Kaplan-Meier curve 및 Number at risk table.

고정 콕스 비례위험 모형 분석으로 심장선택성 베타차단제 복용에 따른 통풍 발생 위험비도 산출해 보았다. 약물을 복용하지 않은 군에 비해 약물을 복용한 군에서 통풍 발생 위험이 1.176배 증가하는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다(95% CI: 0.715-1.934).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

성별로는 남성에 비해 여성에서 통풍 발생 위험이 낮아지는 것을 확인하였으며 이는 통계적으로 유의하였다(aHR: 0.350, 95% CI: 0.163-0.752). 연령은 20대를 기준으로 30대는 통풍 발생의 위험이 3.734배 높아지는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다(95% CI: 0.489-28.488). 40대의 경우에도 1.672배 증가하는 것으로 나타났으나 이 또한 통계적으로 유의하진 않았다(95% CI: 0.219-12.749). 50대는 2.18배(95% CI: 0.287-16.565), 60대는 3.057배(95% CI: 0.396-23.585)로 40대 이상에서 연령이 증가하면서 점진적으로 통풍 발생 위험이 높아졌으나 통계적으로 유의하지 않았다. 70대 이상도 2.473배로 20대에 비해서는 통풍 발생 위험이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI: 0.248-24.704).

소득수준을 보면 낮은 군에 비하여 보통인 군에서 통풍 발생 위험이 낮게 나왔으나 통계적으로 유의하지 않았다(aHR: 0.628, 95% CI: 0.349-1.131). 소득이 높은 군 또한 낮은 군보다 통풍 발생 위험이 낮은 것으로 확인되어 소득이 증가할수록 통풍 발생 위험이 낮아지는 것으로 보이나 통계적으로 유의하지는 않았다(aHR: 0.706, 95% CI: 0.409-1.219). 동반질환이 없는 군에 비해서는 1개 보유한 환자군에서 통풍 발생 위험이 1.298배 높아지는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI: 0.320-5.264). 동반질환이 2개 이상인 환자에서는 통풍 발생이 오히려 낮아졌으나 이 또한 통계적으로 유의하지 않았다(aHR: 0.699, 95% CI: 0.087-5.580).

당뇨병 과거력이 없는 군에 비해 있는 군에서는 통풍 발생 위험 2.04배 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI: 0.484-8.596). 고지혈증 과거력이 없는 군에 비해 있는 군에서는 통풍 발생 위험비는 0에 가까웠고 통계상으로 유의하지

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

않았다(95% CI: 0.000-.). 흡연력은 비흡연자에 비해 과거 흡연자에서 통풍 발생 위험이 낮게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다(aHR: 0.681, 95% CI: 0.325-1.430). 비흡연자에 비해 현재흡연자는 통풍 발생 위험이 1.354배 높게 나났으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI: 0.739-2.481).

음주력의 경우 비음주자에 비해 적게 마시는 군에서 통풍 발생 위험이 오히려 낮게 나왔으며 통계적으로도 유의하지 않았다(aHR: 0.984, 95% CI: 0.560-1.729). 보통 수준의 음주력을 가진 군에서도 비음주자에 비해 통풍발생 위험이 낮게 나왔고 통계적으로 유의하지는 않았다(aHR: 0.536, 95% CI: 0.231-1.242). 일주일에 5일 이상 음주를 많이 하는 대상자는 비음주자에 비해 통풍 발생 위험이 1.51배로 높게 나왔으나 이 또한 통계적으로도 유의하지 않았다(95% CI: 0.650-3.511). 체질량지수를 비교해 보았을 때 저체중 또는 정상군에 비해 과체중 대상자는 통풍발생 위험이 낮게 나왔으나 통계적으로 유의하지 않았다(aHR: 0.817, 95% CI: 0.380-1.756). 또한 비만인 대상자는 1.616배 높은 위험을 보였으나 역시 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI: 0.935-2.791)(표 10).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 10. 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험(랜드마크 분석)

구분	Adjusted Hazard Ratio	p-value	95% CI
약물복용 여부			
비복용	REF		
복용	1.176	0.5231	0.715-1.934
성별			
남성	REF		
여성	0.350	0.0071	0.163-0.752
연령			
19~29	REF		
30~39	3.734	0.2038	0.489-28.488
40~49	1.672	0.6199	0.219-12.749
50~59	2.180	0.4515	0.287-16.565
60~69	3.057	0.2838	0.396-23.585
≥70	2.473	0.4407	0.248-24.704
소득수준			
낮음	REF		
보통	0.628	0.1214	0.349-1.131
높음	0.706	0.2118	0.049-1.219
CCI			
0	REF		
1	1.298	0.7147	0.320-5.264
≥2	0.699	0.7352	0.087-5.580

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 10. 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험(랜드마크 분석)

구분	Adjusted Hazard Ratio	p-value	95% CI
당뇨병 과거력			
없음	REF		
있음	2.040	0.3315	0.484-8.596
고지혈증 과거력			
없음	REF		
있음	0.000	0.9818	0.000-.
흡연력			
비흡연	REF		
과거흡연	0.681	0.3105	0.325-1.430
현재흡연	1.354	0.3267	0.739-2.481
음주력			
안마심	REF		
적게마심	0.984	0.9545	0.560-1.729
보통	0.536	0.1459	0.231-1.242
많이마심	1.510	0.3380	0.650-3.511
체질량지수			
저체중&정상	REF		
과체중	0.817	0.6043	0.380-1.756
비만	1.616	0.0854	0.935-2.791

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅳ. 고 찰

본 연구는 고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 사용과 통풍 발생과의 연관성을 살펴보기 위해 국민건강보험공단의 표본코호트DB 2.2 자료를 사용하였다. 2002년~2019년 전 국민의 2% 샘플링을 통해 구축한 코호트 자료 중 2010년~2016년에 신규 진단받은 고혈압 환자의 진료기록을 토대로 시간 종속 콕스 비례위험 모형분석을 통해 약물 복용군과 비복용 군 간의 통풍 발생 위험을 추적 관찰하였다. 또한 랜드마크 시점 3년을 설정하고 1:3 성향점수 매칭을 하여 고정 콕스 비례위험 모형 분석을 실시하여 심장선택성 베타차단제 사용에 따른 통풍 발생 위험도를 비교하였다.

본 연구는 다음과 같은 강점을 가진다.

첫째, 국내 의료보장인구를 성·연령·가입자구분·보험료 분위·지역별 2%인 100만 명으로 층화추출한 연구용 데이터를 이용하여 고혈압 환자 중 심장선택성 베타차단제 복용에 따른 통풍 발생의 관련성을 확인한 대규모 빅데이터 연구라는 점이다. 따라서 연구에 활용한 대규모 자료는 표본의 대표성과 자료의 신뢰성을 확보했다는 점에서 연구의 일반화 가능성을 높일 수 있다. 또한 본 연구는 2010년에서 2019년까지의 10여 년의 긴 시간 동안 구축된 환자 개별 코호트 자료를 이용한 연구이므로 새로운 임상시험을 설계하고 실행하는 것 보다 질환의 경과를 확인하고 약물의 장기적인 효과를 평가하는데 효율적이다.

둘째, 랜드마크 분석과 성향점수 매칭을 통해 조기발견 오류 및 선택편향 오류를 배제한 연구라는 점이다. 본 연구는 3년의 랜드마크 시점을 정해 조기발견 오

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

류(guarantee-time bias) 발생을 막고, 통풍에 영향을 줄 수 있는 여러 공변량을 고려하여 약물복용군과 비복용군을 1:3으로 매칭하였다. 이로 인해 연구대상자를 선정함에 있어 발생할 수 있는 선택편향 오류(Selection bias)도 배제하여 더욱 정교하게 연구를 설계하였다.

반면 본 연구는 제한점도 가지고 있다.

첫째, 연구에 사용한 데이터는 건강보험공단의 고유업무를 처리하면서 구축한 자료이므로 실제 통제된 환경에서 대상자를 실험하는 무작위 배정 임상시험의 결과와 그 성격이 다르다는 점이다. 따라서 데이터의 질과 정확성이 일관되지 않을 수 있다는 것을 고려할 필요가 있으며, 연구를 진행할 때는 자료의 전처리를 정확히 하기 위해 많은 노력이 필요하다. 그 중 하나로 질환의 조작적 정의가 필요한데, 진료명세서의 진단코드(KCD 10-code)와 항고혈압제 복용으로 대상자를 발췌하였기 때문에 고혈압을 인지하고 있으나 약물 처방 또는 복용까지 이어지지 않는 경증환자는 연구에 포함되지 않았을 가능성이 높다는 점을 인지해야 한다.

둘째, 통제하지 못한 공변량이 있을 수 있다는 점이다. 본 연구는 이미 구축된 코호트 자료를 후향적으로 관찰하는 연구이므로 심장선택성 베타차단제를 사용한 환자와 그렇지 않은 환자 간의 일반적인 특성이 다를 수밖에 없다. 본 연구에서는 선행연구를 조사하여 고혈압, 통풍 질환에 영향을 줄 수 있는 여러 공변량을 선별하여 성향점수 매칭을 하여 분석에 포함시켰다. 그러나 모든 환자가 질환의 과거력을 가지고 있거나 건강검진을 주기적으로 실시하지 않았기에 연구대상자 선별과정에서 탈락하는 경우도 생겼다. 또한 고혈압 진료지침에 따르면 베타차단제 역시 이뇨제 등 타 항고혈압제와 병용하는 경우 혹은 복합제의 영향을 받을 수도 있으나, 자료의 전처리 단계에서 해당 사례를 순수하게 제외시키기 어려웠다. 이처럼

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

치료제를 처방받은 환자들이 이미 다른 요인으로 인해 더 좋거나 혹은 나쁜 건강 상태를 가지고 있을 수도 있다는 점을 인지하면서도 이미 구축된 코호트로는 정교하게 통제하기 어려웠다는 점이 가장 큰 한계점이라고 할 수 있겠다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

V. 결 론

본 연구는 고혈압 환자에서 심장선택성 베타차단제 복용 유무에 따른 통풍 발생 위험에 대해 알아보기 위해 약물 복용 유무를 시간 종속 공변량(Time-dependent covariate)으로 두고 시간 종속 콕스 비례위험 모형 분석을 이용하여 추적관찰 하였다. 또한 약물 복용을 선택함에 있어서 영향을 줄 수 있는 연구 대상자들의 특성을 배제하고 조기발견 오류(Guarantee-time bias)를 제거하고자 3년의 랜드마크 타임을 설정한 이후, 성향점수 매칭으로 약물 복용환자와 비복용 환자를 구분하여 통풍 발생 위험도를 비교하였다.

시간 종속 콕스 비례위험모형을 이용한 분석에서는 통풍 발생의 위험이 증가하는 것으로 나타났음에도 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다. 랜드마크 타임을 설정한 분석을 진행하였을 때도 심장선택성 베타차단제의 복용군은 비복용군에 비해 통풍 발생이 증가하였으나 이 또한 통계적으로 유의하지 않았다.

본 연구를 진행하면서 찾아본 국외 연구사례에서는 심장선택성 베타차단제 계열인 아테놀롤(atenolol) 성분군의 사용환자에 대한 통풍 발생 위험에 대해 연구마다 상이한 결론을 가지고 있었다. 그러나 국내에서는 비슷한 연구 사례를 찾아볼 수 없어 한국인 환자를 대상으로 심장선택성 베타차단제에 대한 통풍발생 위험에 대해 알아보고자 하였다. 결론적으로 베타차단제는 심장질환을 동반하는 고혈압 환자에게 우선적으로 고려되는 경향이 있으나 통풍의 위험 요인을 수반하는 환자에게는 예방 또는 발생 영향 효과가 통계적으로 유의하게 확인되지 않았다.

다만 연구에서 확인되지 않은 공변량을 추가적으로 통제하거나, 통풍 발생의 효과를 통제된 환경에서의 임상 시험 등을 통해 후속 연구에서 결과를 정교하게 확인해 볼 필요가 있겠다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

참고문헌

국민건강보험공단 빅데이터운영실. 표본코호트 DB 2.2 사용자매뉴얼(ver 1.3), 2022.

김연용. 건강보험 빅데이터 소개 및 자료 활용 방법, 제7회 임상연구방법론 워크숍: 임상연구 및 빅데이터 연구 시작을 위한 의학통계 방법론 2018; 195-6.

송정수, 통풍 치료의 빛과 그림자, The Journal of the Korean Rheumatism Association 2010; 17(3): 227-229.

송정수, 전재범. 한국인 맞춤형 통풍 치료 지침, Journal of Rheumatic Diseases 2013; 20(5):280-285.

약학정보원, 약물백과(베타차단제), 2022.

건강보험 심사평가원, 건강보험 청구자료 분석 매뉴얼, 2017.

박원, 통풍의 치료, Korean J Med. 2011; 80(3):260-268.

대한비만학회 진료지침 8판, 2022.

이방헌, 고혈압의 약물치료, 대한내과학회지 1997; 48(5):572-578.

이동규, Propensity score matching method의 소개, Anesthesia and Pain Medicine 2016; 11(2):130-148.

유지예, 제 2형 당뇨병 환자에서 Dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) 억제제 복용에 따른 허혈성심장질환 발생위험[master's thesis], 서울, 연세대 보건대학원; 2022.

유대영, 염증성 장질환 환자에서 종양괴사인자저해제 사용에 따른 암발생 관련성 분석 연구[doctoral thesis], 서울, 고려대 대학원 보건학협동과정; 2023.

이지은, 40세 이상 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용 여부에 따른 사망위험 비교 [master's thesis], 서울, 연세대 보건대학원; 2021.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

강미수, 제 2형 당뇨병 환자에서 Dipeptidyl peptide (DPP-4) 저해제 사용에 따른 관절통 발생 위험[master's thesis], 서울, 연세대 보건대학원; 2018.

장호열, 천식 유병에 따른 폐암 발생-성향점수 매칭과 도구변수 분석을 사용하여 -[master's thesis], 서울, 연세대 보건대학원; 2021.

GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1923-1994.

Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018.

Hyon K Choi, Lucia Cea Soriano, Yuqing Zhang, Luis A Garcia Rodriguez. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study, BMJ, 2012.

Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J, Versaggi J, Shahinfar S, Waeber B, Brunner HR. Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects, Hypertension 1993;22(3):339-47.

Sennesael JJ, Lamote JG, Violet I, Tasse S, Verbeelen DL. Divergent effects of calcium channel and angiotensin converting enzyme blockade on glomerulotubular function in cyclosporine-treated renal allograft recipients, Am J Kidney Dis 1996; 27(5):701-8.

Baker JF, Schumacher HR. Update on gout and hyperuricemia, Int J Clin Pract 2010; 64(3):371-7.

Stephen P Juraschek et al., The effects of antihypertensive class on gout

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

in older adults: secondary analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, J Hypertens 2020; 38(5):954-96.

Xue-Feng Jiao et al., Hyperuricaemia, gout and related adverse events associated with antihypertensive drugs: A real-world analysis using the FDA adverse event reporting system, Front, Pharmacol 2023; 13:1045561.

Wolters Kluwer, Cardiovascular Physiology Concepts, 3rd edition textbook, 2021.

Cho IS, Chae YR, Kim JH, Yoo HR, Jang SY, Kim GR, Nam CM. Statistical methods for elimination of guarantee-time bias in cohort studies: a simulation study, BMC Medical Research Methodology 2017; 17(1):126.

Peter C. Austin, University of Toronto, 'An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies', Multivariate Behavioral Research 2011; 46:399-424.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

ABSTRACT

A study on risk of incident of gout in hypertensive patients according to using cardioselective β-blockers

Jiyeon Baek

Department of Biostatistics

Graduate School of Public Health

Yonsei University

(Directed by professor Minjin Ha, Ph.D.)

Study Background

In 2022, hypertension patients recorded 7.27 million with approximately 28% of adults over 20 suffering from hypertension in Korea. As many people knows, Hypertension can lead to severe complications, making its management crucial. This goal of hypertension treatment is to control blood pressure to prevent cardiovascular and Cerebrovascular disease.

Various anti-hypertension medications are used in treatment such as angiotensin-converting enzyme inhibitors(ACEIs), angiotensin receptor

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

blockers, β-blockers, calcium channel blockers, and diuretics. Particularly, cardioselective β-blockers are recommended for patients with conditions like angina, myocardial infarction, and tachyarrhythmia. Unlike diuretics though, various abroad studies on β-blockers have shown inconsistent results regarding the risk of gout occurrence.

Therefore, this study aims to investigate the impact of commonly used cardio-selective β-blockers on gout occurrence in Korean patients with heart diseases.

Methods

Using the National Health Insurance Service sample cohort DB 2.2, this study was conducted to determine whether the use of cardio-selective β-blockers had a significant effect on the occurrence of gout in patients diagnosed with hypertension between 2010 and 2016. First, for all selected patients, the Time-dependent Cox's proportional hazard model was used to determine whether there was a relationship between cardioselective beta-blockers and gout.

After that, based on the first diagnosis date of hypertension for each patient, a 3-year time point was set as a landmark time, and a 1:3 propensity score matching (PSM) was conducted to select subjects for the study. Kaplan-Meier Curve and Log-rank test for the selected drug-taking and non-administered groups confirmed whether the assumption of proportional risk was satisfied, and the risk of gout was confirmed according to the use of the Cox's proportional hazard model.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Results

Between 2010 and 2016, a total of 16,986 patients were newly diagnosed with hypertension and prescribed hypertension drugs. Among them, 1,298 patients (7.6%) took cardioselective β-blockers and 15,688 patients (92.4%) did not take them. Among the covariates age, CCI, history of diabetes, and body mass index characteristics showed statistically significant differences from the presence or absence of drug use. There were 16,893 patients (99.5%) without gout, 93 patients (0.5%) took cardioselective β-blockers in the group without gout, and 15,613 (92.4%) did not take them. Among the patients with gout, 18 (19.4%) took cardioselective β-blockers and 75 (80.6%) did not take them, showing statistically significant differences between drug use and gout occurrence (p-value$<$.0001).

As a result of analyzing drug use as a time-dependent covariate by correcting covariates (age, gender, income level, CCI, diabetes history, hyperlipidemia history, smoking history, drinking history, and body mass index), the risk of gout was 1.309 times higher in the group used compared to the group who did not use cardioselective β-blockers (95% CI: 0.992-1.729). In addition, a fixed Cox's proportional risk model analysis after setting a 3-year landmark period showed that the risk of gout increased 1.176 times in the group who took the drug compared to the group who did not take the drug, but it was not statistically significant (95% CI: 0.715-1.934).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Conclusion

In this study, the analysis using the time-dependent Cox's proportional hazard model showed an increased risk of gout, but it was not statistically significant. In addition, when the landmark time was set to 3 years, the group taking cardioselective β-blockers had an increased risk of gout compared to the non-dose group, but this was also not statistically significant. In conclusion, general β-blockers tend to be considered preferentially in patients with high blood pressure accompanied by heart disease, but the effect of prevention or occurrence was not statistically significant in patients with risk factors for gout. Therefore, in subsequent studies, it is necessary to additionally control factors that may affect gout or to derive more sophisticated results through clinical trials.

Key words: Hypertension, Cardioselective β-Blockers, Gout, Propensity Score Matching, Land-mark Analysis, Time-dependent Cox's proportional Hazard Model