



II-5. 말기신부전 환자에서 이상지질혈증 치료와 심뇌혈관계질환 발생 예방

| 연구책임자 | 연구실무자 | 분석지원 |
|---------|---------|-----------|
| 이하정 | 김지은 | 김상현 주임연구원 |
| 서울대학교병원 | 서울대학교병원 | 건강보험심사평가원 |

※ '2018년 HIRA 빅데이터 분석 협업 과제' 사례

1. 분석 배경

- 말기신부전은 비가역적인 신기능 손실로 인해 투석, 이식과 같은 신대체요법이 필요한 질환으로 고령화, 당뇨 및 고혈압과 같은 만성질환의 증가로 세계적으로 지속적으로 증가하는 추세임
 - ▶ 말기신부전 환자는 심뇌혈관질환 발생의 고위험군이며 심뇌혈관계 합병증으로 인한 사망이 전체 사망의 50% 이상을 차지함
- 이상지질혈증은 잘 알려진 심뇌혈관계 합병증의 위험 인자로, 이상지질혈증의 일차 치료약제인 스타틴은 다양한 연구에서 심뇌혈관 합병증 발생 및 사망을 줄이는 효용을 입증하였으나, 말기신부전에서는 그 효과가 입증되지 못 함
- 본 연구에서는 건강보험심사평가원 (HIRA)의 데이터를 이용하여 국내 말기신부전 환자의 신대체요법에 따른 심뇌혈관질환 발생률 및 스타틴에 대한 심뇌혈관질환 발생 예방 효과의 차이를 확인하고자 함

2. 분석 방법과 내용

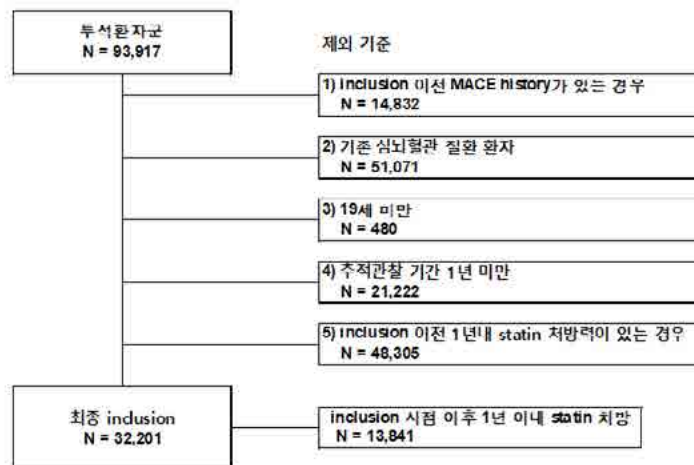
- 자료원: 2010 ~ 2017년 건강보험 청구자료
- 대상: 연구기간 동안 산정특례코드 V001 (혈액투석), V003 (복막투석), V005 (신장이식) 이 발행된 말기 신부전 환자
- 분석방법: 이식 또는 투석 시작 후 1년 이내 스타틴 처방 여부에 따라 스타틴 투약군과 대조군을 정의하고, 스타틴 투약 유무에 따른 환자군의 기본 특성을 비교, 심뇌혈관계질환과 사망률을 비교 분석함

3. 분석 결과

1. 이식환자에서 스타틴 사용과 심뇌혈관계질환 발생

1) 연구 대상자의 기본정보 (Baseline characteristics)

- 2010~2017년간 총 14,350 명의 신장이식 환자가 확인되었으며, 배제조건에 따른 환자를 제외 후 4,348명이 최종 포함됨



[그림 1] 이식군 선정기준



- 4,348명 중 1,745명 (40.1%)에서 이식 1년 이내 스타틴 투약력이 확인됨
 - ▶ 스타틴 투약군은 40세 미만 환자가 더 많고, 여성의 비율이 높았으며, Charson comorbidity index(CCI)가 3이상인 환자의 비율과 당뇨, 고혈압 유병률 역시 높았음
 - ▶ 또한 기저 투석기간 1년 미만인 환자비율이 대조군에 비해 더 높았음

2) 이식 환자군에서 스타틴 투여와 심뇌혈관계 질환, 사망, 이식신 소실 위험도

- 스타틴 투약군과 대조군 간 1년 이후 발생한 심뇌혈관계 질환 위험도를 확인한 결과, 스타틴 투약군에서 전체 심뇌혈관계질환(total MACE)은 18명(1.0%), 대조군에서는 51명(2.0%)이 발생함
 - ▶ 스타틴 투약군은 대조군에 비해 전체 심뇌혈관계질환 발생 위험도가 낮았으나, 통계적인 유의성은 확인하지 못했음

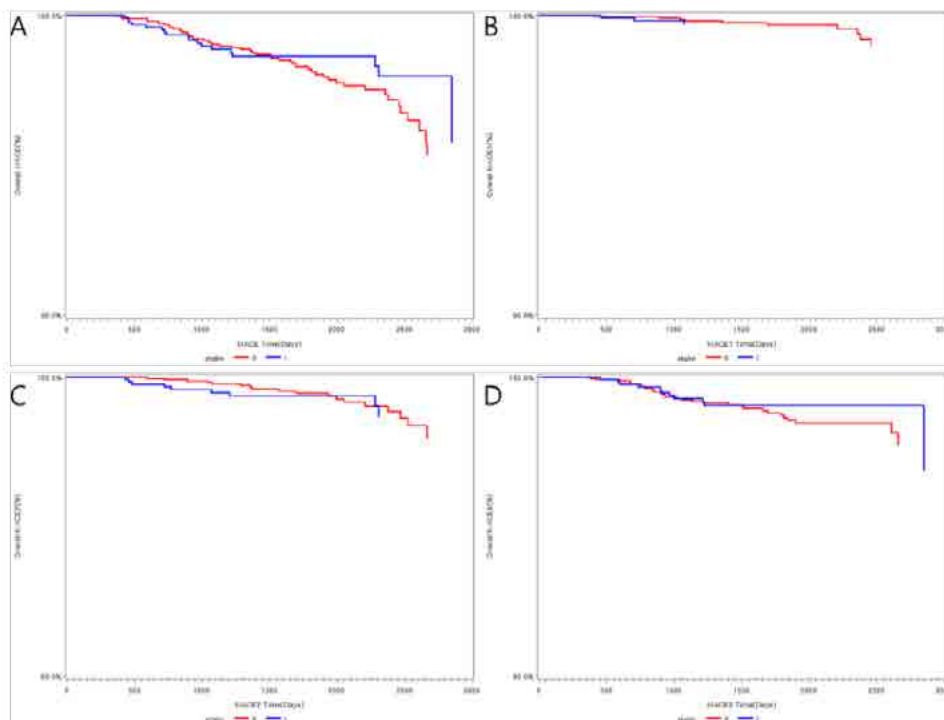
[표 1] 이식 환자에서 스타틴 투약군과 대조군 간 심뇌혈관계질환 위험도

| Outcomes | Event N | *Model 1 | | **Model 2 | | ***Model 3 | |
|-----------------------|---------|---------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | | HR (95% CI) | P | HR (95% CI) | P | HR (95% CI) | P |
| Total MACE | | | | | | | |
| Control | 51 | Reference | | Reference | | Reference | |
| Statin | 18 | 0.75 (0.44-1.28) | 0.2919 | 0.69 (0.40-1.19) | 0.1803 | 0.76 (0.44-1.30) | 0.3137 |
| Myocardial infarction | | | | | | | |
| Control | 10 | Reference | | Reference | | Reference | |
| Statin | 3 | 0.65 (0.18-2.38) | 0.5183 | 0.60 (0.17-2.19) | 0.4399 | 0.60 (0.16-2.21) | 0.4392 |
| Revascularization | | | | | | | |
| Control | 18 | Reference | | Reference | | Reference | |
| Statin | 9 | 1.07 (0.48-2.39) | 0.8608 | 1.01 (0.45-2.25) | 0.9856 | 1.04 (0.46-2.35) | 0.9220 |
| Ischemic stroke | | | | | | | |
| Control | 31 | Reference | | Reference | | Reference | |
| Statin | 11 | 0.75 (0.37-1.48) | 0.4014 | 0.70 (0.35-1.39) | 0.3017 | 0.79 (0.40-1.58) | 0.5047 |

*Model 1 : unadjusted

**Model 2 : adjusted with age and sex

***Model 3 : adjusted with age, sex, DM and HTN



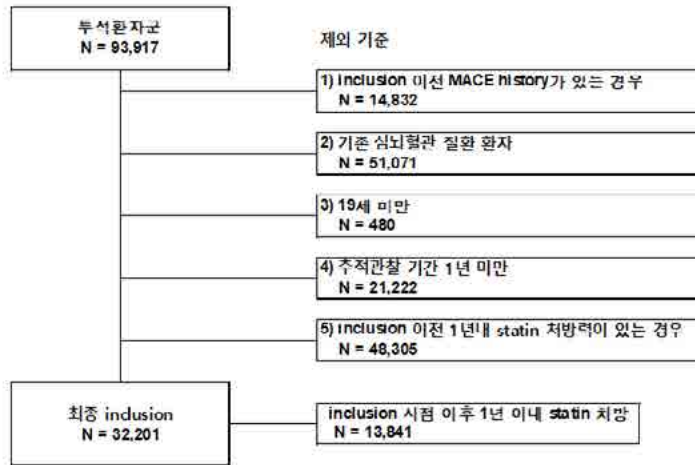
[그림 2] 이식환자에서 스타틴 투약군과 대조군 사이 전체 심뇌혈관계질환(A), 심근경색(B), 재관류(C), 허혈성 뇌졸중(D) 발생의 위험도에 대한 Kaplan-Meier curves

- 전체 심뇌혈관계질환을 개별 질환으로 나누어서 확인했을 때, 심근경색 (myocardial infarction), 재관류(revascularization) 및 허혈성 뇌졸중 (ischemic stroke) 모두 스타틴 투약 및 대조군 간 차이는 보이지 않았음
- 스타틴 투약군에서의 사망률 및 이식신 소실 또한 대조군과 유의한 차이는 없었으며, 출혈성 뇌졸중 위험도에 대해서도 차이가 없었음

2. 투석 환자에서 스타틴 사용과 심뇌혈관계 질환 발생

1) 연구 대상자의 기본정보 (Baseline characteristics)

- 2010~2017년간 혈액투석 또는 복막투석을 새롭게 시작한 환자는 총 93,917명이었으며, 배제조건에 따른 환자를 제외한 32,201명이 최종적으로 포함됨



[그림 3] 투석군 선정기준

- 32,201명 중 13,841명(43.0%)이 이식 1년 이내 스타틴 투약력이 있었으며, 투석 환자에서도 스타틴 투약 및 대조군에서의 기본 특성 차이가 있었음
 - ▶ 스타틴 투약군에서 40세 미만 환자가 더 적고, 여성의 비율이 높았으며, Charlson comorbidity index(CCI)가 3 이상인 환자의 비율 및 당뇨, 고혈압 유병률 역시 높았음

2) 투석 환자군에서 스타틴 투여와 심뇌혈관계질환 발생 위험도

- 전체 심뇌혈관계질환은 스타틴 투약군에서 220명(1.6%), 대조군에서 2,255명(12.3%)이 발생함
- 전체 심뇌혈관계질환 발생에 대해 스타틴 투약군이 비보정 분석에서는 유의하게 위험도의 감소를 보이는 듯 하였으나, 기저질환과 나이, 성별을 보정한 다변량 보정 분석 시 대조군과 차이가 없음을 확인함

[표 2] 투석 환자에서 스타틴 투약군과 대조군 간 심뇌혈관계질환 위험도

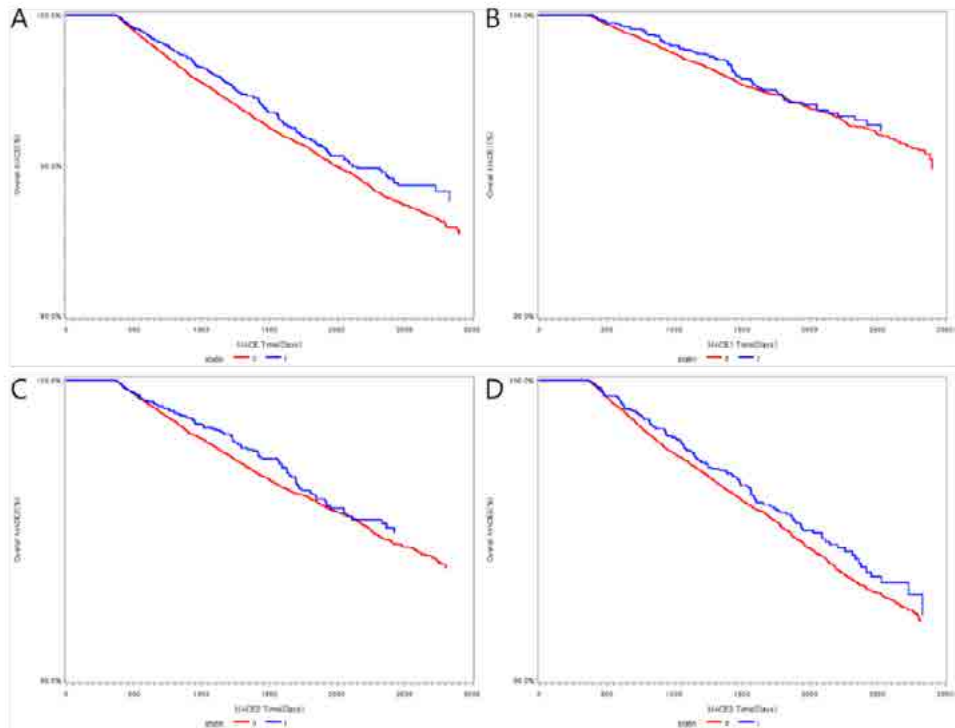
| Outcomes | Event N | *Model 1 | | **Model 2 | | ***Model 3 | |
|-----------------------|---------|---------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | | HR (95% CI) | P | HR (95% CI) | P | HR (95% CI) | P |
| Total MACE | | | | | | | |
| Control | 2255 | Reference | | Reference | | Reference | |
| Statin | 220 | 0.86 (0.75-0.99) | 0.0337 | 0.90 (0.79-1.04) | 0.1475 | 0.96 (0.83-1.10) | 0.5225 |
| Myocardial infarction | | | | | | | |
| Control | 695 | Reference | | Reference | | Reference | |
| Statin | 70 | 0.90 (0.70-1.15) | 0.3744 | 0.94 (0.74-1.02) | 0.6292 | 1.01 (0.79-1.30) | 0.8974 |
| Revascularization | | | | | | | |
| Control | 992 | Reference | | Reference | | Reference | |
| Statin | 97 | 0.87 (0.71-1.07) | 0.1967 | 0.91 (0.74-1.13) | 0.3958 | 0.99 (0.80-1.22) | 0.9039 |
| Ischemic stroke | | | | | | | |
| Control | 1247 | Reference | | Reference | | Reference | |
| Statin | 125 | 0.89 (0.74-1.07) | 0.2057 | 0.93 (0.77-1.12) | 0.4241 | 0.97 (0.81-1.17) | 0.7794 |

*Model 1 : unadjusted

**Model 2 : adjusted with age and sex

***Model 3 : adjusted with age, sex, DM and HTN





[그림 4] 투석 환자에서 스타틴 투약군과 대조군 사이 전체 심뇌혈관계질환(A), 심근경색(B), 재관류(C), 허혈성 뇌졸중(D) 발생의 위험도에 대한 Kaplan-Meier curves

- 심뇌혈관계질환을 개별적으로 나누어서 분석했을 때, 심근경색 (myocardial infarction), 재관류(revascularization) 및 허혈성 뇌졸중 (ischemic stroke) 모두 스타틴 투약군과 대조군 사이에 유의한 차이는 발견할 수 없었음

4. 결론

- 말기신부전 환자에서 신대체요법에 따라 심뇌혈관계질환 발생률의 차이를 보이며, 이상지질혈증 조절 약제인 스타틴의 투여는 이식 및 투석을 시작한 말기 신부전 환자에서 심뇌혈관계질환 발생 예방에 유의한 효과를 확인할 수 없었음
- 본 연구는 국내 환자들에서의 낮은 심뇌혈관계질환 발생률로 인한 통계적 검정력을 확보하기 어려웠다는 한계점이 존재함