
CABG 중증도 보정 모형 개발

연구진

- 연구책임자 | 김경훈 주임연구원
공동연구자 | 박춘선 부연구위원
자문위원 | 송현 서울성모병원 흉부외과
 | 안형진 고려대학교 의학통계학교실
 | 강경훈 공단 일산병원 흉부외과

본 보고서의 내용은 참여한 연구자의 의견이며, 본원의 공식 견해가 아님을 밝혀드립니다.

머 리 말

건강보험심사평가원에서는 의료기관의 자율적 질 향상 활동을 유도하고, 진료결과를 향상시키기 위하여 2005년부터 CABG 평가를 실시하고 있다. 그러나 기존 평가결과는 진료비명세서에 기록된 정보만을 사용하여 제한적으로 중증도 보정이 이루어져 의료계로부터 평가결과에 대한 이의가 제기되었다. 이후 건강보험심사평가원에서는 CABG 평가지표를 개선하고, 평가자료 수집시스템을 구축하여 임상적 검사결과, 수술 정보 등 환자의 결과에 영향을 주는 다양한 자료를 수집하였다.

그 동안 국외에서는 위험도 보정에 대한 연구가 많이 이뤄졌으며, 특히 심장수술 분야에서 연구가 활발하게 이뤄지고 있다. 위험도 보정모형들은 대부분 의료제공자의 성과를 비교하기 위한 목적으로 사용되고 있으며, 다양한 통계적 방법을 적용한 모형들이 소개되고 있다. 모형 개발을 위한 통계적 방법은 자료의 크기, 결과 발생률, 변수의 특성에 영향을 받으므로, 모형개발은 자료의 특성을 고려한 통계적 접근과 함께 임상적 판단, 경험, 실용 가능성 등 전반적인 사항을 고려해야 한다.

본 연구에서는 isolated CABG 환자를 대상으로 모형을 개발한 기존 연구에 대한 체계적인 고찰을 통하여 위험도 보정 방법론에 대한 틀을 마련하고, 자료의 특성을 고려하여 의료제공자의 객관적인 성과 평가를 위한 모형을 개발하였다. 마지막으로 본 연구의 내용은 참여한 연구자의 의견으로 우리원의 공식적인 의견이 아님을 밝혀둔다.

2010년 10월

건강보험심사평가원 원장 강 윤 구
심사평가연구소 소장 최 병 호

목 차

요 약	v
제1장 서 론	1
1. 연구 배경 및 필요성	1
2. 연구 목적	2
제2장 CABG 중증도 모형 개발 사례	3
1. 국내 모형개발 사례	3
2. 국외 모형개발 사례	4
제3장 CABG 모형 개발 과정	19
1. 모형 개발	20
2. 모형 타당도 검증	26
제4장 CABG 모형 개발	33
1. 모형개발 자료	33
2. 모형 개발 과정	34
3. 의료기관별 보정 사망률 산출 방법	62
제5장 결 론	65
1. 결과요약	65
2. 2005년 CABG 중증도 보정방법과 비교	66
3. 연구의 제한점	68
4. 결론	69
참고문헌	71

표 목 차

<표 1> 국외 CABG 중증도 보정 모형에 포함된 위험요인	16
<표 2> 기존 모형개발 연구에서 사용된 통계방법	21
<표 3> 기존 모형개발 연구에서 결측치 처리 방법	23
<표 4> 기존 모형개발 연구에서 위험요인 선정방법	25
<표 5> CABG 평가지표 및 모니터링 지표	33
<표 6> 조사된 위험요인 목록	36
<표 7> 위험요인의 재정의	37
<표 8> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 단변량 분석결과	38
<표 9> 제외된 위험요인	40
<표 10> 최종 위험요인 목록	41
<표 11> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 빈도분석 결과	41
<표 12> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 관련성 분석결과	43
<표 13> 결측 값 대체	45
<표 14> 결측 값을 제외한 자료의 변수선정 결과	47
<표 15> 결측 값을 대체한 자료에서 변수선정 결과	48
<표 16> 선정된 후보모형	49
<표 17> 변수선정 결과	51
<표 18> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 관련성 분석결과(결측제외자료, MLE 방법) ..	58
<표 19> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 관련성 분석결과(결측제외자료, PMLE 방법) ..	59
<표 20> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 관련성 분석결과(결측대체자료, MLE 방법) ..	60
<표 21> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 관련성 분석결과(결측대체자료, PMLE 방법) ..	61
<표 22> 2005년 CABG 모형개발과 비교	67

그림 목 차

<그림 1> 뉴욕주의 병원별 isolated CABG 환자의 보정된 병원내/30일 사망률 산출결과	14
<그림 2> Omar의 모형개발 단계	19
<그림 3> Isolated CABG 환자 선정 과정	34
<그림 4> 붓스트랩 방법을 사용한 변수선정방법	46
<그림 5> MLE방법으로 적합한 모형의 교정 그림	55
<그림 6> 균일 축소방법으로 적합한 모형의 교정 그림	55
<그림 7> PMLE방법으로 적합한 모형의 교정 그림	56
<그림 8> Firth의 편향-감소 로지스틱 추정방법으로 적합한 모형의 교정 그림 ..	56
<그림 9> 결측대체자료에서 MLE로 적합한 모형의 교정 그림	57
<그림 10> 결측대체자료에서 PMLE로 적합한 모형의 교정 그림	57

요약

1. 연구 배경 및 필요성

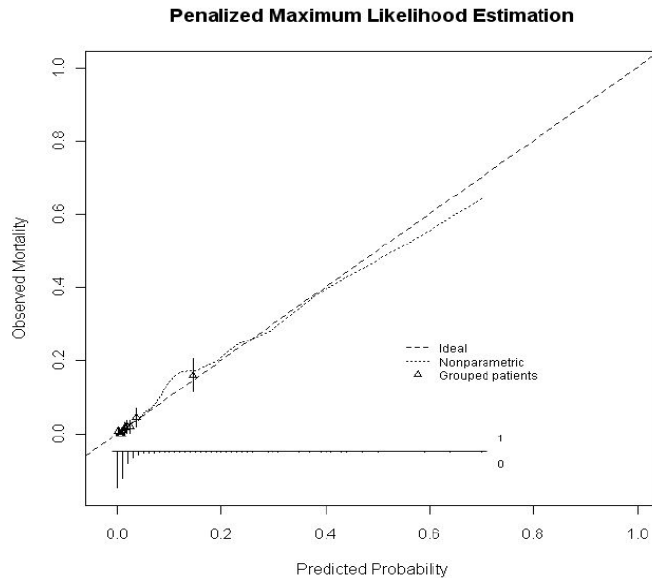
- 건강보험심사평가원에서는 의료기관의 자율적 질 향상 활동을 유도하고, 진료결과를 향상시키기 위하여 2005년부터 CABG 평가를 실시하고 있음
 - 그러나 기존 평가결과는 진료비명세서에 기록된 정보만을 사용하여 제한적으로 중증도 보정이 이루어져 의료계로부터 평가결과에 대한 이의가 제기됨. 이후 건강보험심사평가원에서는 CABG 평가지표를 개선하고, 평가자료 수집시스템을 구축하여 임상적 검사결과, 수술 정보 등 환자의 결과에 영향을 주는 다양한 자료를 수집함
- 따라서 CABG 평가결과에 대한 신뢰성과 객관성을 확보하기 위하여 중증도 보정 모형 개발이 필요함
- 위험도 보정모형들은 대부분 의료제공자의 성과를 비교하기 위한 목적으로 사용되고 있으며, 다양한 통계적 방법을 적용한 모형들이 개발되고 있음
 - 모형 개발을 위한 통계적 방법은 자료의 크기, 결과 발생률, 변수의 특성에 영향을 받음. 따라서 모형 개발은 자료의 특성을 고려한 통계적 접근이 요구되며, 또한 임상적 판단, 경험, 실용 가능성 등 전반적인 사항을 고려해야 함
- 그러나 동일한 자료를 사용하여 모형을 개발하더라도 임상적 판단 기준, 통계적 방법, 절측 값 처리방법, 변수 선정기준, 변수 정의, 사용한 프로그램 등에 따라 상이한 결과가 도출될 가능성이 있음. 따라서 위험도 보정 모형 개발과정은 의료제공자의 이해를 돕고, 객관적인 평가 결과를 제공하기 위해 체계적인 접근이 요구됨

2. 연구 목적

- 이 연구에서는 isolated CABG 환자를 대상으로 모형을 개발한 기존 연구에 대한 체계적인 고찰을 통하여 위험도 보정 방법론에 대한 틀을 마련하고, 의료제공자의 객관적인 성과 평가를 위한 모형을 개발하고자 함

3. 연구 결과

- CABG 중증도 보정 모형은 Omar가 제시한 모형 개발과정에 따라 임상 전문가, 통계 전문가의 회의를 통하여 단계적으로 실시됨
 - isolated CABG를 받은 환자 2,786명을 중에서 수술 후 30일 내 사망한 환자는 3.09%로 결과 발생률이 낮고, 기존 모형 개발 연구와 비교해서 환자 수가 적어 자료의 특성을 고려한 통계방법이 요구됨
 - 위험요인 목록 작성은 조사된 변수들을 대상으로 의미가 비슷한 변수는 재정의 혹은 통합하고, 결과와 관련성이 없거나 조사 정확성이 낮은 변수는 제외하여 최종적으로 22개의 위험요인을 포함됨
 - 환자의 사망 예측확률을 산출하기 위해 로지스틱 회귀모형을 사용하였고, 붓스트랩과 후진제거방법을 사용하여 후보변수를 선정함. 그리고 선정된 변수 외에 전문가 의견을 토대로 임상적으로 중요한 변수(성별, 혈청크레아티닌)를 포함시켜 13개 후보모형을 선정함
 - 후보모형에 대한 C-통계량과 교정 절편, 교정 기울기를 기준으로 한 내적 타당도 평가 결과를 토대로 최종 모형을 선정함
- 최종 모형은 연령, 성별, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내품성판프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 혈청크레아티닌으로 구성됨
 - 최종 모형의 교정력을 높이기 위해 고안된 추정 방법들을 적용하였고, 최종적으로 벌점최대가능도 추정방법을 사용함



<요약 그림> PMLE방법으로 적합한 모형의 교정 그림

4. 고찰 및 결론

- 이 연구는 CABG 평가 결과에 대한 신뢰성과 객관성 확보를 위하여 중증도 보정 모형을 개발함. 사망률, 재수술률, 수술 후 입원일수 등 결과 지표 중에서 수술 후 30일 사망률을 기준으로 우선적으로 중증도 보정 모형을 개발하였고, 모형은 자료의 크기, 사망률, 결측 값을 고려한 통계 결과를 토대로 임상, 통계전문가의 의견을 수렴하여 개발됨
- 최종 중증도 모형에 포함된 변수는 11개로, 연령, 성별, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍성펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 혈청크레아티닌임. 이 모형의 판별력은 0.852로 높았고, 벌점최대가능도추정방법을 사용하여 기존에 사용한 추정방법에 비해 교정력 또한 높았음
- 2005년 CABG 중증도 보정방법과 비교
 - 2005년 CABG 모형에 포함되었던 성별, 연령, 응급상태, 당뇨 외에 환자의 일반적 특성인 체질량지수, 수술관련 요인인 대동맥내풍성펌프 사

용, 심인성 속, 경피적 관상동맥중재술 실패 여부 그리고 임상적 결과인 박출계수, 혈청크레아티닌이 포함됨

- 사망한 환자와 생존한 환자의 구분 능력을 나타내는 판별력은 2005년 모형은 0.715인 반면에 이번 연구에서 개발된 모형의 판별력은 0.852로 높음. 교정력은 실제 관찰값과 예측 관찰값의 일치정도를 나타내는 것으로, 기존에 사용한 추정방법보다는 이 연구에서 사용한 별점최대가능도추정법을 적용한 경우 사망 예측력이 더 높은 것으로 나타남
 - 모형 개발 방법론 측면에서 볼 때, 2005년 모형개발 방법과는 달리 작은 자료 수, 낮은 사망률, 결측 값 등 자료의 특성을 고려한 통계적 분석방법을 사용하였고, 명백한 타당도 평가보다는 내적 타당도 평가에 초점을 두고 모형을 개발함
- 수집 자료의 질 개선 및 구체적인 변수의 정의 필요
- CABG 환자를 대상으로 환자의 일반적 특성, 과거력 및 시술정보, 진료정보 등 많은 자료가 수집됨. 그러나 일부 조사된 변수들은 결측 값이 존재하거나 의미가 비슷하며, 또한 내원 시 최초로 측정된 혈압, 맥박 등은 환자의 상태를 정확하게 반영하지 못함. 따라서 조사변수에 대한 구체적인 정의가 필요하며, 자료 입력의 완전성을 위한 시스템적인 보완과 의료기관에 대한 지속적인 교육이 요구됨
- 이 연구에서 개발된 중증도 보정 모형은 CABG 평가 결과에 대한 신뢰성과 객관성을 향상시킬 것으로 기대되며, 향후 정기적인 모형 업데이트가 요구됨

제1장 서론

1. 연구 배경 및 필요성

- 환자의 결과(outcome)는 질환의 중증도, 위험요인, 치료 효과 등의 영향을 받으며, 대부분의 결과 연구(outcome study)들은 무작위 임상연구보다는 관찰연구로 이뤄지고 있어 환자의 위험도 보정은 필수 요소임
- 그 동안 위험도 보정에 대한 연구가 많이 이뤄졌으나, 1986년 보건의료재정청(Health Financing Administration, HCFA, 현 CMS)에서는 보정되지 않은 의료기관의 결과를 발표하였고, 이로 인하여 위험도 보정의 중요성이 부각됨. 특히 위험도 보정 연구는 심장수술 분야에서 연구가 활발하게 이뤄지고 있음
- 위험도 보정모형(Cardiac risk model)은 첫째, 위험요인과 치료의 효과를 추정하는 순수 연구목적(STS risk model)은 연구목적으로 개발되었으나, 이후 의료기관의 성과비교 등에도 사용)으로 개발되거나, 둘째, 환자의 예후와 치료 상담 등 관리를 위한 도구로 개발됨. 셋째, 의료제공자를 평가하는 목적으로 개발(New York, California, the Veterans Affairs Administration), 넷째, 지속적인 질 향상을 위한 활동의 목적으로 개발됨 (the Veterans Affairs Administration¹⁾, northern New England²⁾, Minnesota³⁾)
- 특히, 위험도 보정모형들은 대부분 의료제공자의 성과를 비교하기 위한 목적으로 사용되고 있으며, 다양한 통계적 방법을 적용한 모형들이 소개되고 있음

1) Hammermeister KE, Johnson R, Marshall G, Grover FL. Continuous assessment and improvement in quality of care. A model from the Department of Veterans Affairs cardiac surgery. *Ann Surg* 1994;219:281-290

2) O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. A regional intervention to improve the hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *JAMA* 1996;275:841-846

3) Arom KV, Petersen RJ, Orszulak TA, et al. Establishing and using a local/regional cardiac surgery database: *Ann Thorac Surg* 1997;64:1245-1249

- 모형 개발을 위한 통계적 방법은 자료의 크기, 결과 발생률, 변수의 특성에 영향을 받음. 따라서 모형개발은 자료의 특성을 고려한 통계적 접근이 요구되며, 또한 임상적 판단, 경험, 실용 가능성 등 전반적인 사항을 고려해야 함
- 그러나 동일한 자료를 대상으로 모형을 개발하더라도 임상적 판단 기준, 통계적 방법, 결측 값 처리방법, 변수 선정기준, 변수 정의, 사용한 프로그램 등에 따라 상이한 결과가 도출될 가능성이 있음. 따라서 위험도 보정 모형 개발과정은 의료제공자의 이해를 돕고, 객관적인 평가 결과를 제공하기 위해 체계적인 접근이 요구됨⁴⁾
- 건강보험심사평가원에서는 의료기관의 자율적 질 향상 활동을 유도하고, 진료결과를 향상시키기 위하여 2005년부터 CABG 평가를 실시하고 있음
 - 그러나 기존 평가결과는 진료비명세서에 기록된 정보만을 사용하여 제한적으로 중증도 보정이 이루어져, 의료계로부터 평가결과에 대한 이의가 제기됨. 이후 우리원에서는 CABG 평가지표를 개선하고, 평가자료 수집시스템을 구축하여 임상적 검사결과, 수술 정보 등 환자의 결과에 영향을 주는 다양한 자료를 수집함
- 따라서 CABG 평가결과에 대한 신뢰성과 객관성을 확보하기 위하여 중증도 보정 모형 개발이 필요함

2. 연구 목적

- 이 연구에서는 isolated CABG 환자를 대상으로 의료제공자의 성과 평가를 위한 모형을 개발하고자 하며, 구체적인 목적은 다음과 같음
 - 첫째, 기존 모형개발 사례에 대한 체계적인 고찰을 통하여 위험도 보정 방법론에 대한 틀을 마련하고,
 - 둘째, 의료제공자의 객관적인 성과 평가를 위한 위험도 보정 모형을 개발하고자 함

4) David CN. Do different investigators sometimes produce different multivariable equations from the same data? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1528-1529

제2장 CABG 중증도 모형 개발 사례

1. 국내 모형개발 사례

- CABG 환자를 대상으로 한 국내 연구에서는 중증도 모형을 직접 개발하기 보다는 중증도 평가도구를 사용한 연구⁵⁾와 일부 의료기관을 대상으로 모형을 개발한 연구⁶⁾가 있음
- 박형근 등(2001)은 의료제공자의 성과 평가를 목적으로 6개 종합병원 CABG 환자 564명을 대상으로 모형을 개발함
 - 자료수집은 의무기록을 후향적으로 검토하여 총 161개의 변수를 조사하였고, 이 중에서 결측률이 5% 이상이거나 병원간 결측률에 유의한 차이가 있는 변수를 제외함. 1차적으로 사망과의 단변량 분석을 실시하여 유의한($P<0.05$) 변수를 선택하고, 로지스틱회귀분석을 사용한 변수선택방법($P<0.1$)으로 최종 모형을 선택함. 모형의 타당도는 교차타당도 방법을 사용하였고, C-통계량과 Hosmer-Lemeshow 검정으로 판별력과 교정력을 평가하였음. 그러나 이 연구에서는 일부 의료기관만을 대상으로 하여 대표성에 제한이 있으며, 또한 작은 자료의 수를 고려한 통계적 접근이 이뤄지지 못함

5) 권영대. 중증도 측정도구를 이용한 관상동맥우회로술의 보정사망률에 관한 연구. 서울대학교 박사논문 1998

6) 박형근, 안형식, 권영대 등. 관상동맥우회술 수술환자의 수술 후 사망률 예측모형의 개발. 예방의학회지 2001;34(1):21-27

2. 국외 모형개발 사례

1) The Society Thoracic Surgeons(STS) CABG risk models⁷⁾

(1) 연구배경

- 1986년 HCFA(보건의료재정청, 현 CMS)에서는 병원별 사망률을 발표하였고, 이는 위험도 보정이 적절하지 않아 사회적으로 많은 비판을 받음. STS는 환자의 진료결과를 향상시키기 위해서는 자료 수집과 분석이 중요하다는 점을 인식하고, 같은 해에 특별위원회를 개최하여 복잡하고, 고비용의 시술에 해당하는 CABG 위험요인을 개발하기 위한 전국 데이터베이스 구축을 시작함. 이후 참여자 급증, 환자 상태 변화, 전체적인 진료 결과 향상 등의 변화에 대응하기 위해 보정모형 개정함
- 모형개발은 STS에 참여하고 있는 기관의 결과 비교를 주된 목적으로 하며, 추가적으로 환자의 예후를 예측하고, 적절한 치료를 위해서임

(2) 연구방법

- 대상: 2002.1~2006.12월 819개 센터에서 isolated CABG 시술받은 20~100세 환자 774,881명 대상으로 함
- 제외기준: 성별이 결측인 환자, 수술 전 투석을 받은 환자
- 연구에서 고려한 결과(outcomes)
 - ① operative mortality (2.3%)
 - ② renal failure (3.6%)
 - ③ stroke (1.4%)
 - ④ reoperation for any cause (5.2%)

7) Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The society of thoracic surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1- coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S2-22

- ⑤ prolonged ventilation (> 24 hours) (9.7%)
 - ⑥ deep sternal wound infection (0.4%)
 - ⑦ composite major morbidity or mortality (14.4%)
 - ⑧ prolonged length of stay (> 14 days) (5.6%)
 - ⑨ short length of stay (<6 days and alive) (51.2%)
- 전체 자료는 무작위로 개발자료(60%)와 타당도 자료(40%)로 구분하여 모형을 개발하고, 타당도를 검정함. 최종 모형은 전체 자료에 적용하여 회귀계수를 추정함
- 잠재적 위험요인은 요인의 전체적인 유병률, 결측 값의 분포, 결과와의 단변량 분석결과, STS 이외에 다른 CABG 모형에서 고려한 요인으로 선정됨
- 유병률이 낮은 잠재적 위험요인은 제외(mitral, tricuspid, pulmonic stenosis, pulmonic insufficiency, endocarditis)
 - 폐동맥압의 약 70%가 결측 값이고, 환자 상태가 심각한 경우 폐동맥압 측정에 어려움이 있어 잠재적 변수에서 제외. 또한 의미가 유사한 변수는 제외함(eg. BMI→BSA(Body Surface Area), GFR(Glomerular Filtration Rate)은 혈청크레아티닌보다 더 좋은 측정 값임. 그러나 이는 성별, 연령, 인종 등과 관련이 있어 모형에 성별과 연령을 별도로 고려하기 위해 혈청크레아티닌을 사용)
 - 수술 전 대동맥내풍선펌프(Intra-Aortic Balloon Pump, 이하 IABP) 사용은 환자의 수술 후 사망, 이환율과 관련성이 있고, 다른 CABG 위험모형에서도 위험요인으로 포함함. 그러나 IABP 사용은 의사의 재량(discretionary care process)에 의해 결정되는 것으로 제한점 존재하나, 중요한 요인이므로 모형에 포함함

- 결측값 처리 방법: 대부분의 요인들의 결측값은 1%로 내외임. 결측값 처리는 다중대체방법(multiple imputation), 단일대체방법(single imputation) 등 통계적 방법을 고려하였으나, 두 방법간에 결과의 차이가 없어 단일대체 방법을 사용함. 단일대체방법은 범주형 변수의 경우 위험정도가 낮은 값(lowest risk value)으로 대체하고, 연속형 변수는 조건부 중앙값으로 대체함(eg. 박출계수는 울혈성 심부전과 성별을 조건부로, 혈청크레아티닌은 신부전여부를 조건부로 함)
- 최종 모형 선정
 - 후진제거방법(backward) 방법을 사용하여 후보 요인을 선정하였고, 선정 기준은 자료의 수가 많기 때문에 작은 유의수준($p=0.001$, Wald χ^2)을 고려함. 선정된 후보 요인을 대상으로 임상전문가와 통계전문가가 논의를 통하여 최종 요인을 선정함
 - 성별, 연령, BSA, 수술일자(6개월 간격), 크레아티닌, 박출계수, 투석여부 등은 통계적 유의성을 고려하지 않고 최종 모형에 포함됨
- 모형의 타당도 검정: Hosmer-Lemeshow 검정은 자료 크기에 민감한 통계 검정 방법이므로 관찰된 결과발생률과 기대되는 결과발생률의 그래프(plot)로 판단
- 전체 자료를 대상으로 최종 모형을 적합하였고, 의료기관 내 환자의 군집효과를 보정하기 위해 GEE(Generalized Estimating Equation with sandwich standard error, independence working correlation) 방법을 사용함

(3) 연구의 특징

- 통계적 유의성과 상관없이 성별, 연령, BSA, 수술일자, 크레아티닌, 박출계수, 투석 변수를 최종 모형에 포함시킴(forced variables)
- 결과변수별로 각각의 모형 구축하였고, STS 위험모형은 매년마다 재교정(recalibration)을 할 뿐만 아니라 3년마다 모형을 지속적으로 보완함

(4) 연구의 제한점

- 대규모 자료를 대상으로 위험모형을 개발하였으나, 간질환과 같이 흔하지는 않지만 중요한 위험요인일 가능성이 있는 변수를 포함하지 않아 환자의 사망 위험이 과소추정될 가능성이 있음

2) European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)⁸⁾⁹⁾

(1) 연구 배경

- 수술 방법과 기술 발달로 고위험 환자의 심장수술이 가능해짐. 사망률 지표가 타당한 의료의 질 지표가 되기 위해서는 위험도 보정이 필요하며, 개발된 모형을 사용하여 병원사망을 예측하거나 질 평가 시스템을 개발할 수 있음

(2) 연구 방법

- 대상: 1995.9~11월 유럽 8개 나라의 128개 기관에서 cardiac surgery under cardiopulmonary bypass 받은 19,030명 성인 환자 대상(65% 환자가 isolated coronary surgery, 29.4%는 valve procedures)
- 연구에서 고려한 결과: 사망률 (병원 전체 사망률 4.8%, isolated CABG 전체 사망률 3.4%)
- 모형개발 방법: 수술 전 위험요인 68개, 수술 위험요인 29개를 수집하였고, 단변량 분석(카이제곱검정, t-검정, 윌콕슨순위합 검정)으로 모형에 포함될 요인(유의수준 2%)을 선정함. 위험요인의 빈도가 최소한 2%이면서

8) Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999;15:816-823

9) Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group. European system for cardiac operative risk evaluation(EuroSCORE). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999;16:9-13

사망과 유의한 관련성이 있는 요인을 우선적으로 모형에 적용하고, 유의하지 않은 요인은 제거하면서 모형이 안정될 때까지 반복 실시함

- 타당도 평가: 모형의 적합도 검정(Hosmer-Lemeshow 검정)으로 교정력을 평가하였고, ROC curve로 모형의 판별력을 평가함

(3) 연구의 특징

- 심장수술환자의 위험평가도구로 개발되어 사용됨

3) 호주의 AusSCORE¹⁰⁾

(1) 연구배경

- EuroSCORE(the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)는 흉부외과 수술에서 30일 사망률을 예측하기 위해 개발되었으며, STS database¹¹⁾, 일본¹²⁾, 독일¹³⁾에서 이 모형의 타당도가 증명됨. 그러나 Yap 등(2006)¹⁴⁾은 EuroSCORE의 타당도 평가를 통하여 STS 위험모형은 호주에서는 타당하지 않고, 재교정(recalibration)을 하더라도 사망률을 정확하게 예측하지 못한다는 것을 지적하였고, 호주 환자들의 결과를 정확하게 반영할 수 있는 새로운 모형 개발의 필요성을 제안함

10) Reid C, Billah B, Dinh D, Smith J, Skillington P, Yii M, et al. An Australian risk prediction model for 30-day mortality after isolated coronary artery bypass: The AusSCORE. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009;138:904-910.

11) Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Sur.* 2002;22:101-105

12) Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, Arinaga K, Kawano H. Risk stratification analysis of operative mortality in heart and thoracic aorta surgery: comparison between Parsonnet and EuroSCORE additive model. *Eur J Cardiothorac Sur* 2001;20:961-966

13) Geissler HJ, Ho'zl P, Marohl S, Kuhn-Re'gnier F, Mehlhorn U, Su'dkamp M, et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:400-406

14) Yap C-H, Reid C, Yii M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, et al. Validation of the EuroSCORE model in Australia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:441-446

- 따라서 호주 환자를 대상으로 isolated CABG 후 30일 사망률을 예측하기 위한 새로운 모형을 개발함

(2) 연구방법

- 대상: 2001.7~2005.6월 빅토리아의 6개 공공병원에서 isolated CABG를 받은 환자 7,709명을 대상으로 함. Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons database 사용함
- 결측값 처리 방법: 20개의 후보 요인들 중에서 6개 요인만이 결측 값을 포함하고 있으나, 그 수가 적어 분석에서 제외함
- 연구에서 고려한 결과 : 30-day mortality (Overall 1.74%)
- 전체 자료를 대상으로 무작위로 모형개발 자료(67%)와 타당도 자료(33%)로 구분함
- 모형 개발 방법: 단변량 분석(χ^2 검정 혹은 Fisher의 정확검정) 결과, 유의수준이 0.25보다 작은¹⁵⁾ 요인을 우선적으로 로지스틱 모형에서 고려하였고, 붓스트랩 방법(1,000회 반복)과 후진제거법(유의수준 0.05)으로 6개의 후보모형을 선정함(선택된 요인의 빈도에 따라 90%, 70%, 60%, 50%, 20%, 10%로 구분). 최종 모형은 후보 모형의 Akaike 정보기준(Akaike Information Criteria, AIC)과 평균제곱오차(Mean Square Error, MSE)을 기준으로 선정됨
- 타당도 검정: 50-fold validation 방법을 사용하여 ROC curve, Hosmer-Lemeshow 검정결과, 평균오차제곱을 토대로 타당도를 평가함

(3) 연구의 특징

- 개발된 지 10년이 지난 EuroSCORE 모형과 비교를 통하여 AusSCORE가 예측정확도(predictive accuracy)가 더 높음을 증명함

15) Austin P, Tu J. Bootstrap methods for developing predictive models. *Am Stat.* 2004;58:131-137

- 모형 개발의 방법론적 측면에서 자동변수선택방법(automated variable selection method)의 단점(Austin 등, 2004)을 해결하고, 선택된 요인의 강도(strength)를 평가할 수 있는 붓스트랩 방법을 사용함

(4) 연구의 제한점

- 자료수집이 한 주에서만 이루어져 연구 대상수가 적음

4) 일본의 Japan Adult Cardiovascular Surgery Database(JACVSD)¹⁶⁾

(1) 연구 배경

- 일본은 서구국가들에 비해 심혈관질환 발생률이 적으나, 생활습관이 서구화되면서 CABG 시술 건수도 점점 증가하고 있음. 수술의 질을 평가하고, 질 향상을 위해 데이터베이스를 통합하는 프로젝트가 시작됨(Japan Adult Cardiovascular Surgery Database, JACVSD)

(2) 연구 방법

- 이 데이터베이스는 STS NCD(The Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database)의 구조, 내용, 변수 정의와 유사하게 개발됨
- 연구대상: 2000.1~2005.12월 중 97개 병원에서 isolated CABG를 받은 환자 7,133명을 대상으로 함
- 연구에서 고려한 결과
 - ① 30-day mortality (2.02%)
 - ② Operative mortality (2.72%)
 - ③ Major morbidity (five postoperative in-hospital complications : stroke, reoperation for any reason, need for mechanical ventilation for more than

16) Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, Okada M, Takamoto S, the Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. First report on 30-day and operative mortality in risk model of isolated coronary artery bypass grafting in Japan. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1866-1872.

24 hrs postoperatively, renal failure with newly required dialysis, or deep sternal wound infection) (11.62%)

- 모형개발에서는 composite 30-day mortality or major morbidity를 사용함 (13.64%)

- 결측값: JACVSD는 자발적으로 자료를 수집함에도 자료의 완성도가 높음. 수집된 전체 자료 중에서 약 2%미만이 결측 값을 포함하고 있으며, 모형 개발에서는 결측인 환자를 제외함
- 모형개발 방법: 빈도가 2%이상인 변수 중에서 유의수준 2%에서 유의한 변수를 우선적으로 모형에 포함하고, 모형이 안정화(stability)될 때까지 반복 수행함. 크레아티닌처럼 선형성을 만족하지 않은 연속형 변수는 기준점(cut-off)을 설정함
- 타당도 검정: ROC curve로 판별력을 평가하고, Hosmer-Lemeshow 검정과 기대확률을 10분위로 구분하여 실제 결과발생률 평균과 기대 결과발생률 평균을 비교하여 교정력을 평가함

(3) 연구의 특징

- 30-day 사망률, 수술 사망률, 복합 결과지표(composite outcome) 3가지에 대해 각각 위험도 보정 모형을 개발함

(4) 연구의 제한점

- 환자와 관련된 요인 중에서 인슐린 의존성 당뇨를 조사하지 못하였으나, 다음 연구(version)에서 포함될 예정이며, 또한 과정지표(internal mammary artery usage, preoperative β -blocker usage 등)도 다음에 포함될 예정임
- 자료 수가 적기 때문에 자료를 개발 자료와 타당도 자료로 구분하여 타당도 평가를 할 수 없었음

5) 뉴욕의 심장수술 평가¹⁷⁾

(1) 연구 배경

- Isolated CABG는 성인 심장 수술의 대부분을 차지하며, 뉴욕주에서는 10년 전부터 심장수술에 대해 위험도를 보정하여 개별 병원과 의사별 사망률을 공개함

(2) 연구 방법

- 심장수술을 시행하는 뉴욕주 병원들은 주정부 보건부서에 심장수술의 위험요인 40여 개에 대한 자료를 제출함. 일부 자료에 대해서는 보건부에서 의무기록조사를 통하여 자료의 신뢰도를 높임
- 대상: 2007년 뉴욕주 40개 병원에서 isolated CABG를 받은 환자 11,445명
- 연구에서 고려한 결과: 병원 내 사망(1.95%)
- 사망과 유의한 관련성이 있는 위험요인을 기초로 통계적 모형을 개발함
- 이 보고서에는 모형 개발 방법론을 구체적으로 언급하지 않음. 그러나 심장수술 평가에 참여하고 있는 Hannan 등(1990)¹⁸⁾이 발표한 연구에서 뉴욕 주 환자를 대상으로 CABG 모형 방법을 설명함
 - 2002년 isolated CABG 수술을 받은 16,120명 환자를 대상으로 병원 내 사망을 예측하기 위한 위험점수(risk score)를 개발하고, 2003년 환자를 대상으로 타당도 평가를 함
 - 40여 개의 위험요인을 대상으로 카이제곱 검정을 실시하여(연령, 박출계수는 범주형으로 구분) 유의수준 5%에서 사망과의 관련성을 평가함.

17) New York State Department of Health. *Adult cardiac surgery in New York state 2001-2003*. Albany: New York State Department of Health; October 2005 (obtained at <http://www.health.state.ny.us>).

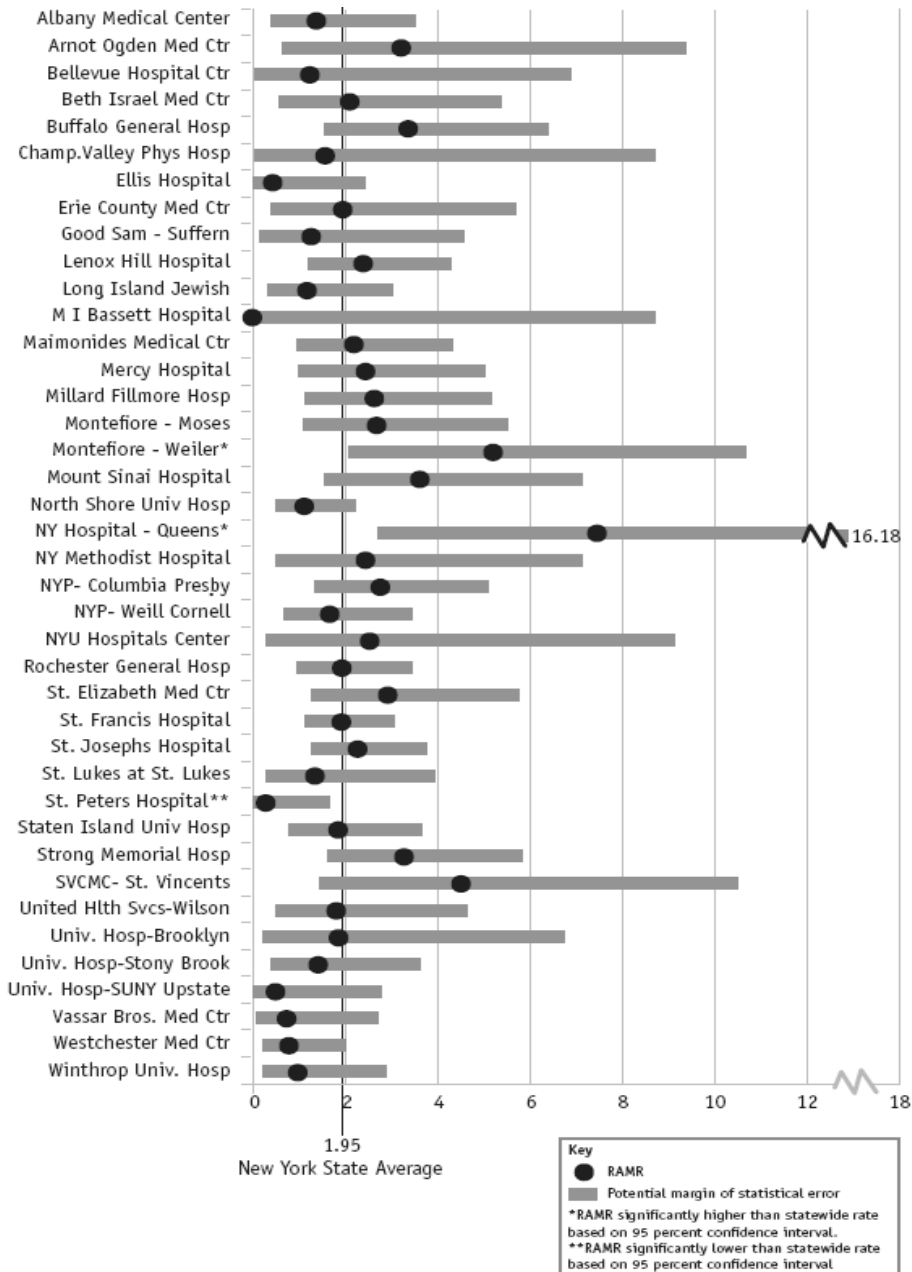
18) Hannan EL, Wu C, Bennett EV, et al. Risk stratification of in-hospital mortality for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3):66166-8

유의한 요인들은 단계적 선택방법(후진제거법과 동일한 결과 도출)을 사용한 로지스틱 회귀모형에 적용

- 사망률과 중요한 위험요인의 분포가 유사하게 환자를 구분하여 각 그룹별로 모형을 개발함. 즉 한 그룹에 대하여 단계적 변수선택방법을 적용하고, 나머지 그룹에서 선택된 변수들을 유의수준 1%에서 단계적 선택방법을 적용하여, 최종적으로 유의한(유의수준 5%) 요인을 선정함
- 모형의 타당도 평가는 C-통계량을 사용하여 판별력을, Hosmer-Lemeshow 검정으로 교정력을 평가함

(3) 연구의 특징

- 병원에 대한 시술건수, 사망건수, 관찰 사망률, 기대 사망률, 위험도 보정 사망률과 위험도 보정 사망률의 95% 신뢰구간을 공개함
- 위험도 보정 사망률이 주 전체 사망률(crude mortality)보다 유의하게 높거나 낮은 병원을 공개함



<그림 1> 뉴욕주의 병원별 isolated CABG 환자의 보정된 병원내/30일 사망률 산출결과

Source : New York State Department of Health. Coronary artery bypass surgery in New York State 2005-2007, NY: New York State Department of Health; 2010

6) 캘리포니아의 CABG 평가¹⁹⁾

(1) 연구 배경

- 캘리포니아 주에서는 mandatory health bypass surgery reporting program을 운영하고 있으며, CABG 수술을 하는 의료기관과 의사의 의료의 질을 공개하고 있음

(2) 연구 방법

- 대상: 2005-2006년 284명의 심장전문의와 121개 병원의 isolated CABG 32,586명을 대상으로 함
- 연구에서 고려한 결과: 수술 사망(2005년 3.08%, 2006년 2.22%, 2005~2006년 2.65%)
- 모형은 2단계로 개발됨. 첫 번째 단계는 변수가 최소한 하나라도 결측인 환자를 제외하여 모형을 개발하고, 두 번째는 결측 자료를 가장 낮은 값 (lowest risk category, 연속형 변수는 조건부 중앙값으로 대체)으로 대체하여 의료기관과 의사별 성과를 평가함. 이와 같은 대체 방법을 사용한 이유는 첫째, 자료 시스템 상 특정 변수에 해당되지 않거나 정상일 경우 결측이 발생할 가능성이 있고, 둘째, 다른 cardiac reporting program과 동일하게 적용, 셋째, 자료를 완전히 입력한 의료기관에게 인센티브를 주기 위함
- 타당도 검정: ROC curve로 판별력을 평가하고, 교정력은 Hosmer-Lemeshow 검정과 기대사망확률을 10분위로 구분하여 실제 사망률의 평균과 기대사망률의 평균을 비교함

19) State of California, Office of statewide health planning and development. *The California report on coronary artery bypass graft surgery 2005-2006 hospital & surgeon data*. Sacramento, CA: Office of statewide health planning and development, March 2009

(3) 연구의 특징

- 개별 병원과 의사에 대해 시술건수, 사망건수, 관찰 사망률, 기대 사망률, 위험도 보정 사망률과 위험도 보정 사망률의 95% 신뢰구간²⁰⁾을 공개함
- 위험도 보정 사망률의 95% 신뢰구간 상한이 주 전체의 관찰 사망률보다 낮은 경우 “Better”로 판정, 위험도보정사망률의 95% 신뢰구간 하한이 주 전체의 관찰 사망률보다 높은 경우 ”Worse”로 판정
- 내유동맥(Internal Mammary Artery)을 의료의 질의 과정 지표로 새롭게 개발하여 사망률과의 관련성을 입증하였으나, 보정모형에는 포함하지 않음. 그러나 elective or urgent 수술을 대상으로 병원별로 내유동맥 사용율을 공개하였고, 캘리포니아 주의 내유동맥 평균 이용률(93.27%)보다 95% 신뢰구간의 하한이 아래(<78.18%)인 경우를 “Low” 로 판정함

<표 1> 국외 CABG 중증도 보정 모형에 포함된 위험요인

구분	STS	EuroSCORE [†]	AusSCORE	JACVSD	New York [‡]	California	HIRA ^{**}
개발 국가 (연도)	미국(2008)	유럽(1998)	호주(2009)	일본(2008)	미국(2005)	미국(2009)	(2010)
최종 모형에 포함된 변수 개수 (가변수 고려하지 않음)	31	17 [†]	8	18	11	17	
Patient-related							
Age	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Body surface area or BMI	✓			✓		✓	✓
Time trend	✓						
Sex	✓	✓				✓	✓
Race	✓						
Disease-related							
<i>Disease status</i>							
Shock	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Acuity status	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Anuria(urine output < 10 ml/h)		✓					
<i>Comorbidities</i>							
Renal failure					✓		✓
Serum creatinine	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Dialysis	✓				✓		✓
Hypertension	✓						✓
Pulmonary hypertension		✓					✓
Peripheral vascular disease	✓		✓	✓	✓	✓	✓

20) The poisson exact probability method was used for computation of 95% confidence interval for the risk-adjusted mortality rate. (Buchan lain, Calculating Poisson Confidence Interval in Excel, 2004)

구분	STS	EuroSCORE [†]	AusSCORE	JACVSD	New York [‡]	California	HIRA ^{**}
Chronic lung disease	✓	✓		✓		✓	✓
CVD/CVA	✓			✓	✓		✓
Diabetes mellitus	✓			✓			✓
Neurological dysfunction		✓					
Hypercholesterolemia			✓				✓
Smoking				✓			✓
<i>Cardiac variables</i>							
Unstable angina(no MI<7days)	✓	✓					✓
CHF and/or NYHA class	✓	✓	✓	✓		✓	✓
Arrhythmia type	✓	✓		✓		✓	✓
Myocardial infarction timing	✓	✓			✓	✓	✓
Active endocarditis		✓					
<i>Hemodynamic/catherization variables</i>							
Ejection fraction	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Left main disease	✓						
Aortic stenosis	✓			✓			
Aortic insufficiency	✓						
Mitral insufficiency	✓					✓	
Tricuspid insufficiency	✓						
Number diseased coronary vessels	✓					✓	
Extracardiac arteriopathy		✓					
Treatment-related							
<i>Preoperative interventions</i>							
Immunosuppressive treatment	✓					✓	
Digitalis				✓			
Prior PCI and timing	✓						✓
Preoperative intra-aortic ballon pump or inotropes	✓	✓		✓			✓
<i>Previous cardiovascular operations</i>							
Previous cardiovascular operations	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Interaction terms							
Age by reoperation	✓						
Age by emergent status	✓						

STS : Society of Thoracic Surgeons; EuroSCORE : European system for cardiac operative risk evaluation

* Open heart surgery 사망률의 위험요인임

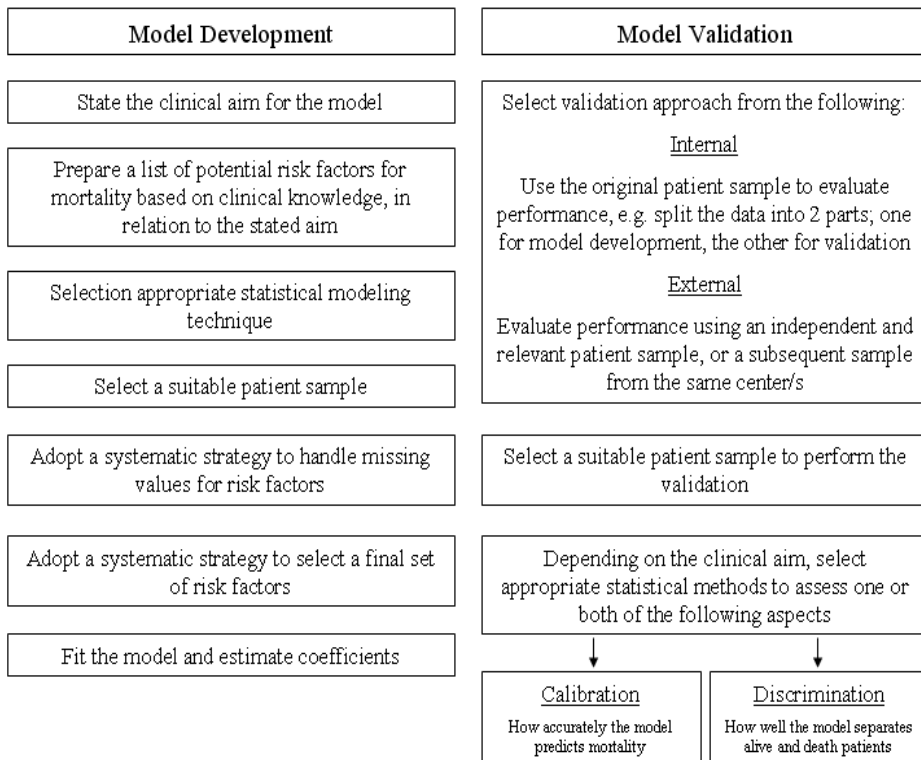
† Ventricular tachycardia or fibrillation, cardiac massage, intubated, intra-aortic ballon pump, intravenous inotropic support, anuria 을 'critical preoperative situation' 변수로 통합하여 모형에 포함함. 또한 operation-related factors 중 other than isolated CABG, surgery on thoracic aorta, surgery for postinfarct septal rupture 세 변수는 표에 포함하지 않음. 따라서 표에서 제시한 변수의 수와 모형에 포함된 공식적인 변수의 수(Nashef 등, 1999)는 차이가 있음

‡ 뉴욕주의 위험도 보정 모형 중에서 isolated CABG에 대한 위험요인만 표기함

** 심평원 CABG 위험도 보정 모형의 위험요인은 최종 모형에 포함된 변수가 아니라 조사된 변수를 표시함

제3장 CABG 모형 개발 과정

- Omar 등(2004)²¹⁾은 위험도 보정 모형을 개발한 기존 연구들을 검토한 결과, 대부분의 연구에서 위험요인 선정방법, 결측 값 처리 방법 등 모형 개발을 위한 방법을 자세히 기록하지 않았고, 동일한 환자를 대상으로 모형을 개발하더라도 서로 다른 결론을 도출할 수 있음을 지적하면서 아래와 같이 모형 개발 단계를 제안함



<그림 2> Omar의 모형개발 단계

21) Omar RZ, Ambler G, Royston P, Eliahoo J, Taylor KM. Cardiac surgery risk modeling for mortality: a review of current practice and suggestions for improvement. Ann Thorac Surg 2004;77:2232-2237

1. 모형 개발

1) 모형 개발 목적 설정

- 모형 개발 목적은 모형에 포함될 위험요인의 수와 선택에 영향을 주며, 이 단계는 모형이 실제 어떻게 사용되는지 결정하기 위한 중요한 단계임
 - 모형은 일반적으로 의료제공자 혹은 국가간 의료의 질을 평가하거나 환자 예후 예측 및 치료를 목적으로 개발됨

2) 위험요인 목록 작성

- 모형 개발 목적을 토대로 위험요인 목록을 작성해야 하며, 위험요인은 실제 측정 가능성과 복잡성(complexity)를 고려해야 함
 - 환자의 진료상담을 목적으로 한다면 복잡성을, 의료기관 내에서 의사의 성과를 평가한다면 환자의 구체적인 임상적 요인을, 국가간 혹은 특정 지역을 비교한다면 보건의료시스템, 사회경제적 특성 등을 고려해야 함

3) 통계방법 선택

- 심장수술 분야에서 위험도 보정 모형은 주로 베이지안 모형²²⁾²³⁾, 인공신경망(artificial neural networks)²⁴⁾, 로지스틱 회귀모형을 사용함
 - 베이지안 모형은 STS NCD에서 처음 사용되었고, 결측 값이 포함된 자료에서 강건한(robust) 추정결과를 제공함. 인공신경망 모형은 비선형성을 고려하지만, 모형 개발을 위해서는 많은 자료가 요구되며, 또한 추정 값이 과적합되는 경향이 있음

22) Marshall G, Grover FL, Henderson WG, Hammermeister KE. Assessment of predictive models for binary outcomes: an empirical approach using operative death from cardiac surgery. *Stat Med* 1994;13:1501-1511

23) Marshall G, Shroyer AL, Grover FL, Hammermeister KE. Bayesian-logit model for risk assessment in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1815-1821

24) Lippmann RP, Shahian DM. Coronary artery bypass risk prediction using neural networks. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1635-1643

- 로지스틱 회귀모형은 쉽게 점수화(scoring system)할 수 있고, 사용할 수 있다는 점에서 널리 사용되는 방법으로 STS NCD, 뉴욕, 캘리포니아 등 중증도 모형에서 사용되고 있음

<표 2> 기존 모형개발 연구에서 사용된 통계방법

방 법	특 징
베이지안 모형	- STS NCD에서 처음으로 사용(결측자료에 Robust함) ※ 자료의 completeness가 향상되면서 1995년에 logistic model 사용
인공신경망 (Machine-learning techniques)	- Nonlinear information processing을 고려함으로써, logistic model의 가정을 극복 - 모형 개발을 위해 많은 자료의 수가 요구 - 자료를 과적합하는 경향이 있고, 보수적임
로지스틱회귀모형	- cardiac risk modeling에서 일반적으로 사용되는 방법 - STS, New York, the Veterans Affairs Administration, the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group, EuroSCORE, AusSCORE, California에서 사용

4) 연구대상 선정

- 모형에 많은 위험요인이 포함되는 경우 통계적 유의성은 증가하지만, 임상적으로 적절하지 않을 뿐만 아니라 모형이 과적합되고 불안정함. 또한 위험요인이 많아질수록 자료 수집이 어렵고 비용이 증가함²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾
 - Harrell 등(1996, 2001)은 결과(endpoints) 발생 수의 최소 1/10에 해당되는 위험요인을 모형에 포함하는 것을 제안함

25) Tu JV, Sykora K, Naylor CD. Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery: how many risk factors are enough? Steering Committee of the Cardiac Care Network of Ontario. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1317-1323

26) Harrell FE Jr. *Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. New York: Springer-Verlag, 2001.

27) Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-387

- 모형 개발 자료에서 결과 발생 환자 수는 위험요인의 최소 10배 정도여야 함²⁸⁾²⁹⁾. 그러나 이를 만족하지 않은 경우 위험요인과 결과 간에 거짓된 (spurious) 관련성이 발생하고, 정밀도(precision)가 낮아짐. Harrell(2001)³⁰⁾은 전체 자료를 사용하여 모형을 개발하고, 붓스트랩(bootstrap)과 같은 방법으로 타당도를 검증하는 것을 추천함

5) 결측 값 처리 방법

- 모형 개발 시 결측 값의 분포와 결측 값을 처리하는 방법을 명확히 해야 함. 자료에 많은 결측 값을 포함되어 있다면, 적절한 통계방법을 사용하여 결측 값을 대체하고 결과의 일치성(consistent)을 확인해야 함
- 대부분의 모형 개발 연구에서는 연구에 포함된 환자가 많고, 결측인 환자수가 적어 결측 값을 포함하는 환자들을 제외하여 모형을 개발하거나, 다중대체방법(multiple imputation) 혹은 단일대체방법(single imputation) 등 통계적 방법을 사용하여 모형을 개발함
 - STS CABG 위험모형과 캘리포니아의 연구에서는 결측 값을 포함하지 않는 완전한 자료를 대상으로 모형을 개발하고, 단일 대체방법으로 결측 값을 대체한 뒤, 전체 자료를 대상으로 최종모형을 적용하여 의료가 관별 결과지표를 산출함. 여기서 단일 대체방법은 범주형 변수의 경우 낮은 위험에 해당되는 값(low risk category)으로 대체하고(eg. 과거 AMI 발생여부가 결측인 경우 발생하지 않음으로 대체), 연속형 변수는 조건부 중앙값으로 대체(eg. 박출계수는 울혈성 심부전과 성별을 조건부로, 혈청크레아티닌은 신부전여부를 조건부로)함

28) Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993;118:201-210

29) Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-1379

30) Harrell FE Jr. *Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. New York: Springer-Verlag, 2001

<표 3> 기존 모형개발 연구에서 결측치 처리 방법

	결측 처리방법
STS CABG risk 모형	<ul style="list-style-type: none"> - 결측값은 대부분 1% 미만임 - 단일대체(single imputation) 방법 사용 <ul style="list-style-type: none"> ※ (a) 결측값의 비중이 적기 때문에 단일대체(single imputation)방법과 다중대체(multiple imputation)방법은 비슷한 결과를 제공 (b) 표준오차에 대한 약간의 보정은 연구결과에 영향을 주지 않음 (c) 자료의 수가 큰 경우 imputation 시간이 오래 걸림 - 이분형 변수는 “예”, “아니오”, “결측”으로 구성됨. “결측”은 absence를 의미하므로, “0”으로 처리 - 범주형 변수는 가장 낮은 값(lowest risk category)으로 대체 - 연속형 변수는 조건부 중앙값(conditional median) 사용 <ul style="list-style-type: none"> e.g. 박출계수는 울혈성 심부전과 성별을 조건부로 중앙값 대체 혈청크레아티닌은 신부전을 조건부로 대체 - 폐동맥압(pulmonary artery pressure)은 임상적 상태에 따라 입력이 다양하므로 제외함(약 70% 결측)
EuroSCORE	- 언급 없음
AusSCORE	- 결측 환자 제외
JACVSD	- 결측 환자 제외
뉴욕주	- 언급 없음
캘리포니아주	- 우선적으로 결측인 환자를 제외한 뒤 모형을 개발하고, 최종적으로 결측 값을 가장 낮은 값으로 대체한 자료에 모형 적합 (병원의 시스템상에 이유로 absence 혹은 정상인 경우 결측이 존재함. 다른 cardiac system(STS)와 동일하게 적용)

6) 최종 요인 선정

- 위험요인을 선정하는 방법은 크게 3가지 방법으로 구분할 수 있음
 - 모든 위험요인 고려: 통계적 유의성을 고려하지 않고, 모든 위험요인을 사용하는 방법으로, 모형에 많은 요인이 포함되어 복잡해지고 측정에 어려움이 있음
 - 위험요인과 결과 간에 단변량 분석(eg. 카이제곱 검정, t-검정)을 실시하여 최종 위험요인을 선정하는 방법으로, 이는 위험 요인 간 서로 관련

성이 없다는 독립성을 가정하므로, 만약 위험요인들 사이에 관련성이 존재한다면 과추정될 가능성이 있음

- 변수선정방법: 전진선택법, 후진제거법 등을 사용하여 변수를 선정하는 방법으로, 일부 연구에서는 단변량 분석을 통하여 통계적으로 유의한 요인만을 후보요인으로 선정한 뒤, 위 변수선정방법을 적용함. 그러나 이는 개별적으로는 유의한 관련성이 없으나 다른 요인과 결합하여 결과에 유의한 영향을 주는 요인을 누락시킬 가능성이 있음
- 변수선정방법은 가장 널리 사용되는 방법이지만, 일부 자료의 추가 혹은 제외될 경우 선택된 모형이 변경될 수 있어 불안정하고, 회귀계수의 표준오차가 낮게 추정됨으로써 신뢰구간이 좁아지고 유의수준이 커짐³¹⁾. 따라서 안정된 결과를 가져올 수 있는 재추출(resampling)과 같은 통계적 방법과 변수선정방법을 결합하여 사용해야 함³²⁾³³⁾
- Peduzzi 등(1996)³⁴⁾은 모의실험을 통하여 모형에 포함된 위험요인의 수는 관찰된 결과(eg. 사망) 발생 수의 최소 10%미만이 적절하며, 이 기준을 만족하지 않은 경우 위험요인과 결과 간에 편향(bias)이 발생하고, 추정값의 정밀성이 낮아진다고 지적함

31) Steyerberg EW, Eijkemans, MJC, Harrell Jr FE, Habbema, JDF. Prognostic modeling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation method in small data sets. *Statistics in Medicine* 2000; 1059-1079

32) Sauerbrei W, Schumacher M. A bootstrap resampling procedure for model building: application to the Cox regression model. *Stat Med* 1992;11:2093-2109

33) Blackstone EH. Breaking down barriers: helpful break through statistical methods you need to understand better. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:430-439

34) Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holdford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-1379

<표 4> 기존 모형개발 연구에서 위험요인 선정방법

	위험요인 선정방법
STS CABG risk 모형	- 후진제거방법을 사용하여 유의한 변수 선정(대규모 자료이므로, 유의수준은 0.001%를 사용) - 선정된 후보 요인을 대상으로 임상 전문가와 통계 전문가의 논의를 통하여 최종 모형 선정
EuroSCORE	- 빈도가 2% 이상인 변수를 대상으로 단변량 분석을 실시하여 $p < 0.2$ 인 변수를 우선적으로 선택하고, 로지스틱 모형을 반복수행하여 최종 모형 선정
AusSCORE	- 빈도표 내 각 셀의 빈도가 1% 미만인 변수는 제외하고, 카이제곱 검정으로 $p < 0.25^{35)36)}$ 인 변수를 선정하여 로지스틱 모형을 적용 - 붓스트랩(1,000번 반복) 방법과 후진제거방법($p < 0.05$)으로 변수 선정 - 최종 모형은 AIC와 MSE를 기준으로 선정
JACVSD	- 빈도가 2% 이상인 변수를 대상으로 단변량 분석을 실시하여 $p < 0.2$ 인 변수 선택을 선택하고, 로지스틱 모형을 반복수행하여 최종 모형 선정
뉴욕주 ³⁷⁾	- 위험요인과 결과 간 단변량 분석을 실시하여($p < 0.05$) 유의한 변수 선정하고, 유의한 변수들은 단계적 선택방법(후진제거법과 동일한 결과 도출됨)을 적용
캘리포니아주	- 로지스틱 모형으로 최종 모형 선정

7) 모형 적합

- 최종적으로 선정된 위험요인을 모형에 적합하여 회귀계수를 추정하고, 이 회귀계수로 기대되는 사망 확률을 산출함. 모형적합은 일반적으로 로지스틱 회귀모형을 사용하며, STS CABG risk 모형 연구³⁸⁾에서는 의료기관 내 환자의 균집효과를 보정하기 위해 GEE(Generalized Estimating Equation) 방법으로 모형을 적합함

35) Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons: 1989

36) Austin P, Tu J. Bootstrap methods for developing predictive models. *Am Stat*. 2004; 58:131-137

37) Hannan EL, Wu C, Bennett EV, et al. Risk stratification of in-hospital mortality for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3):66166-8

38) Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul;88(1 Suppl):S2-22.

2. 모형 타당도 검정

- 개발된 중증도 보정 모형은 목적에 잘 부합하는지를 검토해야 함
 - Daley(1994)는 안면타당도(face validity, 전문가에게 모형이 타당해 보이는지), 내용타당도(content validity, 중요한 모든 위험요인이 포함되었는지), 귀속타당도(attributinal validity, 모형이 환자의 특성으로 인한 차이가 아닌 결과의 차이를 설명하기에 적절한지) 등 여러 종류의 타당도를 설명함³⁹⁾
 - 이 중에서 예측타당도(predictive validity)는 모형이 개발 자료가 아닌 다른 자료에서도 잘 예측하는지를 평가하는 것으로 내적타당도(internal validity), 외적타당도(external validity)로 구분됨

1) 모형의 수행력 평가

(1) 교정

- 교정은 실제 결과발생과 예측 발생확률의 일치도를 평가하는 것으로 이를 평가하는 척도로 교정그림(calibration plot), 교정 기울기(calibration plot), 잔차제곱합(unweighted sum-of-square) 그리고 모형의 적합도 검정 등이 있음
 - 교정그림은 x 축에 예측확률을, y 축에는 실제 결과를 표시한 것으로, 이 교정그림이 45° 대각선에 가까울수록 모형의 예측력이 높음을 의미함. 그러나 이분형 결과변수의 경우 교정그림의 y 축은 0과 1의 값만을 가지고 확률 $P(Y=1)$ 은 직접적으로 관찰되지 않으므로 평활기법(smoothing technique)을 사용해 실제 결과의 관찰확률을 추정할 수 있음. 만일 예측확률을 10 그룹으로 구분하여 예측결과와 실제 결과를 교정그림으로 나타내면 이는 Hosmer-Lemeshow 적합도 검정의 결과를 그래프로 나타낸 것임

39) Daley J. Criteria by which to evaluate risk-adjusted outcomes programs in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1994;58:1827-1835

- 일반화 선형모형에 대해 $f(Y_{new}) = a + b_{overall} \times$ 선형예측으로 표현할 수 있으며, 여기서 선형예측(linear predictor)은 구축된 모형의 회귀계수와 새로운 자료에서의 변수 값 사이의 선형결합을, $b_{overall}$ 은 교정기울기를 의미함. 개발된 모형은 주어진 표본 내에서 최대가능도추정(Maximum Likelihood Estimation)방법으로 가장 좋은 적합도를 산출하므로, 명백한 내적타당도(apparent interval validation) 평가에서는 교정기울기가 1이 됨
 - 평균제곱오차(Mean Squared Error, MSE)는 환자의 실제 결과와 예측 값 차이의 제곱으로 산출되며, 여러 후보 모형들 중에서 평균제곱오차가 가장 작은 모형이 결과를 잘 예측하는 모형이라 할 수 있음
 - 주어진 자료에 대해 모형이 적합할 가능성인 적합도 역시 예측결과와 이에 대한 실제 결과를 직접 비교한다는 점에서 교정과 관련됨. 결과변수가 이분형 변수인 경우 일반적으로 Hosmer-Lemeshow 검정⁴⁰⁾을 사용하며, 이 검정은 위험도에 따라 동일한 크기로 10개 그룹으로 구분하여 각 위험그룹 내에서의 결과발생 확률의 평균과 관찰된 결과 발생률은 일치하는 경우 교정이 좋다고 판단함. 그러나 Hosmer-Lemeshow 검정 결과의 유의성만으로 교정을 설명하기에 충분하지 않고, 위험 그룹의 선택 그리고 자료의 수에 결과가 달라짐. 따라서 타당도 검정을 하기 전에 임상적 유용성에 토대로 위험그룹의 기준을 설정하거나 관찰 값과 예측 값의 교차표 혹은 그래프를 동시에 고려해야 함(Omar 등, 2004)
- 대부분의 CABG 위험모형은 교정력이 뛰어나지만, 자료의 수가 적은 경우에 극단적인 값이 추정됨⁴¹⁾⁴²⁾. 따라서 일반적으로 사용되는 최대가능도 추정방법 외에 Shrinkage regression, 벌점최대가능도추정(Penalized Maximum

40) Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons; 1989.

41) Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE Jr, Habbema JD. Prognostic modeling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. Stat Med 2000;19:1095-1079

42) Steyerberg EW, Ivanov J, Tu JV, Naylor CD, Krumholz HM. Ranking of surgical performance. Circulation 2000;102:E61-62

Likelihood Estimation, PMLE), Firth's bias-reduced logistic regression 등 예측력을 높이는 추정방법을 사용할 수 있음(Harrell, 2001; Steyerberg 등, 2000; Steyerberg 등, 2000)

(2) 판별

- 판별은 결과가 발생한 집단과 결과가 발생하지 않은 집단으로 얼마나 잘 구분하는지를 측정하는 것으로, 일반적으로 C-통계량이 많이 사용됨. C-통계량은 ROC Curve의 아래 면적에 해당되며, 0.5~1사이의 값을 가짐
- 그러나 ROC curve는 전체적인 판별능력을 나타내는 것이 아니라 평균적인 판별력을 나타내며, 또한 실제 값이 아닌 예측 값의 순위로 결정되므로 민감하지 않음⁴³⁾
- 심장수술 분야에서는 ROC curve가 0.7보다 큰 경우 판별력이 높다고 함 (Omar 등, 2004)

2) 내적 타당도

- 내적타당도 평가는 원자료(original data)를 사용하며, 모형을 개발한 전체 자료로 타당도를 평가하는 명백한 내적타당도 평가(apparent internal validation), 무작위로 개발 자료(development set)와 검정 자료(test set)로 분리하여 타당도를 검정하는 방법(split-sample), 원자료를 반복적으로 재추출(resampling)하는 leave-one-out cross validation, K-fold cross validation 방법 등이 있음⁴⁴⁾⁴⁵⁾

43) Ash AS, Shwartz M. Evaluating the performance of risk adjustment methods: dichotomous outcome. In Iezzoni L, ed. Risk adjustment for measuring healthcare outcomes (2nd edition). Chicago: Health Administration Press, 1994:427-469

44) Harrell FE Jr. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer-Verlag, 2001

45) Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap. New York: Chapman & Hall, 1993

- 명백한 내적타당도 평가 방법은 원자료를 100% 다시 사용하는 방법으로 개발된 모형의 모수는 주어진 자료 내에서 가장 잘 추정되기 때문에 편향된 평가 결과를 산출하게 되지만, 반면에 안정된 추정량이 얻어진다는 장점이 있음⁴⁶⁾. 자료를 개발 자료와 검정 자료로 분리(split)하는 방법은 자료를 분리함으로써 자료의 수가 줄어들고, 분리 기준(eg. 무작위로 50%씩 혹은 개발자료 70%, 검정자료 30%)에 따라 다른 결과도 출될 가능성이 있음
- 따라서 Harrell(2001)은 전체 자료를 사용하여 모형을 개발하고, 붓스트랩과 같은 방법으로 타당도 검정을 하는 것을 추천함. 붓스트랩 내적타당도 평가 방법은 먼저 각 붓스트랩 표본별로 모형을 개발하고, 개발된 모형은 붓스트랩 표본(명백한 내적타당도 평가)과 원래의 표본(새로운 그룹에서의 타당도 평가) 양쪽 모두에서 평가됨. 이 두 가지 타당도 평가 결과의 모형 수행력 값의 차이가 optimism이며, 원래 표본에서 개발된 모형의 명백한 내적타당도 평가에서 산출된 모형 수행력에서 이 optimism을 뺀 것이 optimism이 교정된 모형 수행력임(Harrell, 2001; Steyerberg 등, 2001⁴⁷⁾)
- 내적타당도는 교정력과 판별력으로 구분되며, 타당도 검정 결과는 전체적인 관점에서 수행되어야 함
 - 만약 모형이 의료제공자 혹은 의사의 성과평가를 목적으로 사용된다면, 판별력이 높은 것만으로 충분하지 않고, 교정력이 낮은 경우 극단적인 결과발생률을 산출하므로 교정력도 높아야 함. 만약 교정이 높지 않다면 모형의 재교정(recalibration)도 가능함. 또한 모형이 치료방법 비교 혹은 환자관리(patient management) 목적으로 사용된다면 판별력과 교정력 모두 높아야 함

46) Steyerberg EW. Clinical Prediction Models. A practical approach to development, validation, and updating. New York, USA:Springer; 2009

47) Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Harrell FE, Habbema JDF. Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets. Med Decis Making 2001;21:45-56

- 교정력을 높이는 추정방법으로 축소방법(shrinkage), 별점 최대가능도 추정, Firth's bias-reduced logistic regression 등이 있음
 - 축소(shrinkage)는 극단적인 예측을 하는 모형의 과적합을 방지하고 예측력을 높이는 방법으로, 소규모 자료 혹은 후보 위험요인이 많은 경우 유용한 방법임(Harrell 등, 1996⁴⁸). 균일축소(uniform shrinkage)는 간편하고 직접적인 방법으로 MLE 추정방법으로 얻어진 회귀계수(β_i)에 균일 축소요인(s)을 곱하는 방법임. 균일축소요인은 경험적인 공식(heuristic formula)⁴⁹, $\frac{\text{model } \chi^2 - df}{\text{model } \chi^2}$ (여기서, χ^2 은 적합된 모형의 가능도비 카이제곱 통계량, df 는 자유도) 혹은 붓스트랩 방법으로 산출할 수 있음(Harrell, 2001)
 - 별점 최대가능도 추정방법은 일반화 선형모형에서 로그가능도($\log L$) 값을 최대화하는 대신 벌점요인(penalty factor)인 λ 를 사용해 $\log L - 0.5\lambda \sum (s_i \beta_i)^2$ (여기서 L 은 적합된 모형의 최대 가능도, β_i 는 추정된 회귀계수, s_i 는 β_i 를 단위 없는 $s_i \beta_i$ 로 만들기 위한 척도요인(scaling factor)임)을 최대화하는 방법으로 일반적으로 수정된 AIC⁵⁰를 최대화하는 λ 를 선택함⁵¹)
 - 이 외에 Firth(1993)은 사건이 드물게 발생하는 경우나 소규모인 연구에서 최대가능도방법을 사용하면 편향이 발생하므로, 이러한 편향을 줄이는 방법으로 아래와 같이 별점 가능도 함수($\log L(\beta^*) = \log L(\beta) + \frac{1}{2} \log |I(\beta)|$), 여기서 $L(\beta^*) = L(\beta) |I(\beta)|^{1/2}$, $I(\beta)$ 는 Fisher의 정보행렬)를 제안함⁵²)

48) Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and accuracy, and measuring and reducing errors. Stat Med 1996;15:361-397

49) Van Houwelingen JC, Le Cessie S. Predictive value of statistical models. Stat Med 1990;9(11):1303- 1325

50) $AIC_{penalized} = \text{model } \chi^2_{penalized} - 2df_{effective}$, 여기서 $\text{model } \chi^2_{penalized}$ 는 벌점 모형의 가능도비 카이제곱 통계량, $df_{effective}$ 는 적합된 위험요인을 벌점화한 후의 자유도임

51) Gray RJ. Flexible methods for analysing survival data using splines, with application to breast cancer prognosis. J Am Stat Assoc 1992;87:942-951

52) Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. Biometrika 1993;80:27-39

3) 외적 타당도

- 내적타당도 평가에서 개발된 모형이 재현가능성이 있다고 평가되더라도 다른 국가, 의료기관에서 수집된 새로운 자료에 대해서는 모형이 맞지 않은 경우가 발생할 수 있음. 그러나 외적타당도 평가는 모형 개발에서 중요한 단계이지만, 적절한 자료를 얻기에는 어려움이 있음

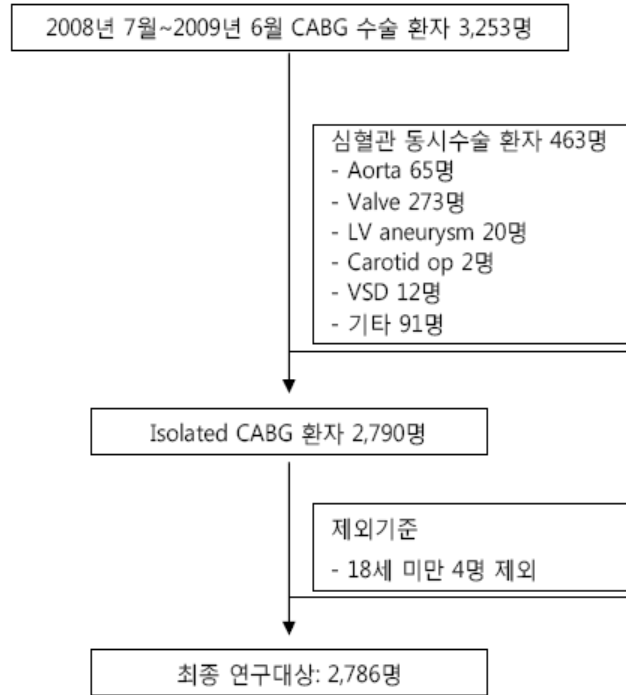
제4장 CABG 모형 개발

1. 모형개발 자료

- 2008년 요양급여 적정성 평가계획에 따라 종합병원 이상 의료기관을 대상으로 2008년 7월부터 2010년 6월까지 2년간의 진료분을 대상으로 CABG를 평가할 예정임. CABG 평가 자료는 평가자료 수집시스템으로 수집된 자료임
- 이 연구에서는 우선적으로 자료입력이 완료된 2008년 7월~2009년 6월(1년간)까지 isolated CABG 수술을 받은 2,786명 환자를 대상(77개 의료기관)으로 모형을 개발함

<표 5> CABG 평가지표 및 모니터링 지표

평가지표		1. CABG 수술량 2. 내유동맥(Internal mammary artery)을 이용한 CABG 수술률 3. 퇴원시 아스피린 처방률 4. 수술 후 출혈이나 혈종으로 인한 재수술률 5. CABG 사망률 - 입원기간 내 사망률 - 퇴원 7일 사망률 - 수술 후 30일 내 사망률 6. 수술 후 입원일수
모니터링 지표	진료과정	1. CABG 수술 전 PCI 시행률 2. 동반수술률 - 대동맥류(Aorta), 판막(Valve), 좌실심류(Left Ventricular aneurysm), 경동맥(Carotid), 심실중격결손증(Ventricular Septal Defect) 3. CABG 수술의 off pump 시행률 4. CABG 수술 후 24시간내 발관율(extubation) 5. 감염(중격동염 포함)으로 인한 재수술률 6. CABG 수술 후 재입원율(퇴원 7일내/30일내)
	진료결과	7. 건당입원일수 8. 건당진료비



<그림 3> Isolated CABG 환자 선정 과정

2. 모형 개발 과정

1) 모형 개발 목적 설정

- 이 연구에서는 77개 종합병원 이상 의료기관을 대상으로 CABG 수술 결과의 객관적인 비교·평가를 목적으로 모형을 개발하고자 함
- CABG 평가에서 결과지표는 사망률 3개(입원기간 내, 퇴원 7일 이내, 수술 후 30일 내), 수술 후 출혈이나 혈종으로 인한 재수술률, 수술 후 입원일수 임. 그러나 모형 개발에 사용된 자료는 평가 자료의 일부분으로 실무진과 전문가 회의를 통하여 우선적으로 수술 후 30일 사망을 대상으로 모형을 개발하고, 최종적으로 수집된 자료를 대상으로 개발된 모형의 타당도를 평가하기로 결정함

2) 위험요인 목록 작성

- CABG 평가에서는 임상 전문가와 실무진과의 협의를 통하여 환자정보, 입원 및 퇴원정보, 과거력 및 시술경험, 수술 전 진료정보, CABG 수술정보로 구성된 조사표를 작성함. 이 연구에서는 수집된 자료를 대상으로 의미가 유사한 변수는 전문가 의견을 토대로 통합하거나 새롭게 생성함
 - 흡연여부는 현재흡연/과거흡연/비흡연으로 구분되어 조사되었으나, 비흡연/흡연으로 재구분함. 그리고 과거 AMI 발생여부보다는 최근 AMI 발생여부가 중요한 변수이므로, AMI 발생일자를 사용하여 7일 이내 AMI 발생여부로 재정의함. CABG 시술경험은 1.5%, 기타 심장수술 경험은 0.4%로 낮아 두 변수를 통합하여 새로운 변수 “이전 심장수술 여부”를 생성함. 투석을 받은 환자의 대부분(97.3%)이 만성신부전 환자에 해당되므로 투석여부 변수로 통합하고, 과거 부정맥은 심전도 소견 변수로 통합함. 기관내 삽관 유무의 빈도는 2.1%로 낮아 응급수술과 통합하여 응급상태로 재정의하고, 심실보조장치여부와 심인성 속을 통합함
 - 연속형 변수의 경우, 이완기 혈과압 수축기 혈압은 고혈압 유무변수로 재정의하였고, 총콜레스테롤, LDL, HDL, TG는 이상지질혈증 여부로 재정의함. 혈청크레아티닌은 2.5미만, 2.5이상으로 구분함
- 재정의된 위험요인은 수술 후 30일 사망과의 관련성 분석결과와 전문가의 의견을 토대로 위험요인 목록을 재작성하였고, 최종적으로 22개 위험요인을 후보로 선정함
 - 입원경로, 전원여부, 구급차 이용여부는 결과에 영향을 주는 요인이 아니므로 제외함. 이상지질혈증 유무는 단기 사망(short-term)보다는 장기결과(long-term outcome)과 관련된 변수로, 단변량 분석결과에서도 수술 후 30일 사망과 유의한 관련성이 없음($p=0.9715$). 이용혈관, 내유동맥(IMA) 사용부위, on pump/off pump는 의사의 숙련도에 의해 결정되는 요인으로 결과와 직접적으로 관련이 없어 제외함

- 재정의한 고혈압 유무는 과거 고혈압 유무와 중복되며, 내원 시 최초 측정된 혈압은 환자의 정확한 상태를 반영하지 못하므로, 과거 고혈압 변수로 대체함. 폐동맥압은 systolic pressure를 측정한 것으로, 측정값이 부정확할 수 있으며, 임상적 상태에 따라 측정이 불가능할 수 있음. 또한 폐동맥압이 결측인 환자는 16.7%로 환자를 제외하거나 대체(imputation) 하는 경우 왜곡된 결과를 가져 올 수 있음
- 심전도 소견 중에서 심방세동 유무는 연령과 관련된 요인으로 위험요인 목록에 연령이 포함되므로 제외하고, 심실세동과 심실빈맥은 조사의 정확성이 낮고, 빈도가 낮아(각각 0.5%, 1%) 제외함

<표 6> 조사된 위험요인 목록

구분	변수명
환자정보	입원연도, 연령, 성별, BMI(키, 몸무게)
입원 및 퇴원정보	입원경로(외래, 응급실), 전원여부, 구급차이용
과거력 및 시술경험	흡연여부(비흡연, 과거흡연, 현재흡연) 과거 이상지혈증, 과거 고혈압, 과거 당뇨, 4주 이내 AMI, 최근 2개월 이내 불안정성 협심증, 과거 급성심근경색증, 과거 심부전, 과거 부정맥, 과거 뇌혈관질환, 과거 말초혈관 질환, 과거 만성 폐쇄성 폐질환, 과거 만성신부전, PCI 시술경험, CABG 경험, 기타 심장수술(open heart) 시술경험
수술 전 진료정보	SBP, DBP, 맥박, 총콜레스테롤, TG, HDL, LDL, 혈청크레아틴, 박출계수, 폐동맥압, 수술 전 심전도 소견(심방세동, 심실세동, 심실빈맥), 수술 전 주요 임상상태(PCI 실패, 기관내 삽관 유무, 투석유무, 대동맥내풍선펌프 유무, 심인성속 유무, VAD, ECMO, EBS 등 심실보조장치유무)
CABG 수술 정보	CABG 수술횟수, 응급수술 유무, 응급수술 사유(응급수술 사유로서 PCI fail, 응급수술사유로서 기관내 삽관 유무, 응급수술사유로서 IABP 유무, 응급수술사유로서 VAD, ECMO, EBS 등 심실보조장치 유무, 응급수술사유로서 심인성속 유무, 응급수술 사유로서 치료에도 불구하고 지속되는 흉통, cath후 24시간이내 수술유무, 응급수술 사유로서 기타 사유유무), 이용혈관(Artery, Vein, Both), IMA(내유동맥) 사용부위(Rt, Lt, Both), Pump(on pump, off pump, off to on pump)

<표 7> 위험요인의 재정의

변수	재정의
1. 흡연여부	- 비흡연/흡연(과거흡연 혹은 현재흡연)으로 구분
2. 과거 AMI 발생 여부, 4주 이내 AMI 발생 여부	- 과거 AMI 발생보다는 최근 AMI 발생 여부가 위험요인임 - AMI 발생일자를 사용하여 7일 이내 AMI 발생여부로 재정의
3. CABG 시술경험 유무, 기타 심장수술 시술 경험 유무	- 두 요인의 빈도가 낮아(CABG 1.5%; 기타 심장수술 0.4%), 통합하여 새로운 변수 “이전 cardiac procedures 여부”로 정의
4. SBP, DBP(연속형 변수)	- “고혈압 유무” 변수 생성 ① 아니오: 120/80미만, ② Pre-High BP: 140/90미만, ③ High BP: 140/90이상으로 구분
5. 총콜레스테롤, LDL, HDL, TG(연속형 변수)	- “이상지질혈증 유무” 변수 생성 - 기준: Chol 230이상, HDL 40미만, LDL 150이상, TG 200 이상 - 이 기준에 최소한 하나라도 해당되는 경우 이상지질혈증으로 정의 ⁵³⁾
6. 과거 이상지질혈증	- 검사결과(총콜레스테롤, LDL, HDL, TG)는 이상지질혈증 변수로 대체
7. 혈청크레아티닌	- 2.5미만/2.5이상으로 구분
8. 과거 만성신부전, 투석여부	- 투석을 받은 환자의 대부분(97.3%)이 만성신부전 환자에 해당되므로, “투석여부” 변수로 통합함
9. 과거 부정맥 여부	- 심전도 소견(심방세동, 심실세동, 심실빈맥) 변수로 통합
10. 응급수술여부, 기관내 삽관여부	- 기관내 삽관 유무의 빈도(2.1%)가 낮으며, 응급수술과 통합하여 응급상태로 재정의함
11. 심인성 속, 심실보조장치 여부	- 임상적으로 심실보조장치여부와 심인성 속 통합이 적절함

53) 한국지질·동맥경화학회 치료지침제정위원회. 이상지질혈증치료지침. 2009

<표 8> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 단변량 분석결과

요인	변수	범주	전체	생존	사망	OR(95% CI)*	P-value†
환자관련 요인	성별	남자	1,975(70.9)	1,922(97.3)	53(2.7)	1.00	0.0548
		여자	811(29.1)	778(95.9)	33(4.1)	1.54(0.99-2.39)	
	연령		64.2(66.0)‡	64.0(65.0)	70.1(71.0)	1.09(1.06-1.12)	<.0001
	BMI		24.6(24.5)‡	24.7(24.6)	23.4(22.9)	0.86(0.80-0.93)	0.0001
질 환관 연 요인	과거 흡연여부	결측	12(0.4)	11(91.7)	1(8.3)	-	0.8820
		비흡연	1,365(49.0)	1,323(96.9)	42(3.1)	1.00	
		과거 흡연	741(26.6)	720(97.2)	21(2.8)	0.92(0.54-1.56)	
		현재 흡연	668(24.0)	646(96.7)	22(3.3)	1.07(0.64-1.81)	
	과거 흡연여부	비흡연	1,365(49.0)	1323(96.9)	42(3.1)	1.00	0.9694
		흡연	1,409(50.6)	1366(97.0)	43(3.1)	0.99(0.64-1.53)	
	과거 이상지혈증	결측	237(8.5)	229(96.6)	8(3.4)	-	0.0038
		없음	1,741(62.5)	1,676(96.3)	65(3.7)	1.00	
		있음	808(29.0)	795(98.4)	13(1.6)	0.42(0.23-0.77)	
	과거 고혈압	결측	1(0.0)	1(100.0)	- (0.0)	-	0.0797
		없음	924(33.2)	903(97.7)	21(2.3)	1.00	
		있음	1,861(66.8)	1,796(96.5)	65(3.5)	1.56(0.95-2.56)	
	과거 당뇨	결측	1(0.0)	1(100.0)	- (0.0)	-	0.2457
		없음	1,513(54.3)	1,461(96.6)	52(3.4)	1.00	
		있음	1,272(45.7)	1,238(97.3)	34(2.7)	0.77(0.50-1.20)	
	4주 이내 AMI	결측	63(2.3)	63(100.0)	- (0.0)	-	<.0001
		없음	2,202(79.0)	2,150(97.6)	52(2.4)	1.00	
		있음	521(18.7)	487(93.5)	34(6.5)	2.89(1.85-4.50)	
	과거 AMI	없음	2,476(88.9)	2,404(97.1)	72(2.9)	1.00	0.1228
		있음	310(11.1)	296(95.5)	14(4.5)	1.58(0.88-2.84)	
	7일 이내 AMI 발생 여부	결측	103(3.7)	101(98.1)	2(1.9)		
		없음	2418(86.8)	2355(97.4)	63(2.6)	1.00	<.0001
		있음	265(9.5)	244(92.1)	21(7.9)	3.22(1.93-5.36)	
	최근 2개월 이내 불안정성 협심증	결측	83(3.0)	81(97.6)	2(2.4)	-	0.9293
		없음	1,693(60.8)	1,640(96.9)	53(3.1)	1.00	
		있음	1,010(36.3)	979(96.9)	31(3.1)	0.98(0.63-1.54)	
	과거 심부전	없음	2,654(95.3)	2,576(97.1)	78(2.9)	1.00	0.0329
		있음	132(4.7)	124(93.9)	8(6.1)	2.13(1.01-4.51)	
과거 뇌혈관질환	없음	2,398(86.1)	2,328(97.1)	70(2.9)	1.00	0.2031	
	있음	388(13.9)	372(95.9)	16(4.1)	1.43(0.82-2.49)		
과거 말초혈관 질환	없음	2,678(96.1)	2,600(97.1)	78(2.9)	1.00	0.0169	
	있음	108(3.9)	100(92.6)	8(7.4)	2.67(1.25-5.67)		
과거 만성 폐쇄성 폐질환	없음	2,740(98.4)	2,658(97.0)	82(3.0)	1.00	0.0516	
	있음	46(1.7)	42(91.3)	4(8.7)	3.09(1.08-8.81)		
과거 만성신부전	없음	2,627(94.3)	2,555(97.3)	72(2.7)	1.00	<.0001	
	있음	159(5.7)	145(91.2)	14(8.8)	3.43(1.89-6.22)		

요인	변수	범주	전체	생존	사망	OR(95% CI)*	P-value†
PCI 시술경험		결측	23(0.8)	23(100.0)	- (0.0)	-	0.5028
		없음	2,236(80.3)	2,164(96.8)	72(3.2)	1.00	
		있음	527(18.9)	513(97.3)	14(2.7)	0.82(0.46-1.47)	
CABG 시술경험		결측	34(1.2)	34(100.0)	- (0.0)	-	0.3914
		없음	2,709(97.2)	2,625(96.9)	84(3.1)	1.00	
		있음	43(1.5)	41(95.4)	2(4.7)	1.52(0.36-6.41)	
기타 심장수술 (open heart) 시술경험		결측	38(1.4)	38(100.0)	- (0.0)	-	1.000
		없음	2,736(98.2)	2,650(96.9)	86(3.1)	1.00	
		있음	12(0.4)	12(100.0)	- (0.0)	-	
과거 심장수술		결측	37(1.3)	37(100)	0(0.0)		0.6731
		없음	2698(96.8)	2614(69.9)	84(3.1)	1.00	
		있음	51(1.8)	49(96.1)	2(3.9)	1.27(0.30-5.31)	
SBP			129.1(129.0) [‡]	129.2(129.0)	126.9(130)	1.00(0.99-1.01)	0.4599
DBP			75.9(76.0) [‡]	75.9(76.0)	75.1(73.0)	1.00(0.98-1.01)	0.5478
고혈압		결측	2(0.1)	2(100)	0(0.0)		0.0168
		없음	829(29.8)	799(96.4)	30(3.6)	1.00	
		Mild 고혈압	1372(49.3)	1,342(97.8)	30(2.2)	0.60(0.36-1.00)	
		High 고혈압	583(20.9)	557(95.5)	26(4.5)	1.24(0.73-2.13)	
맥박			74.7(72.0) [‡]	74.6(72.0)	80.9(80.0)	1.02(1.01-1.03)	0.0013
총콜레스테롤			171.5(167.0) [‡]	171.4(167)	176.5(173)	1.00(1.00-1.01)	0.3501
TG			145.8(123.0) [‡]	146.3(123)	123.8(100)	1.00(0.99-1.00)	0.0166
HDL			40.3(39.0) [‡]	40.2(39.0)	41.7(39.0)	1.01(0.99-1.03)	0.3763
LDL			102.5(98.0) [‡]	102.4(98.0)	105.9(100)	1.00(1.00-1.01)	0.4740
이상지혈증		결측	202(7.3)	189(93.6)	13(6.4)		0.9715
		없음	890(32.0)	865(97.2)	25(2.8)	1.00	
		있음	1,694(60.8)	1,646(97.2)	48(2.8)	1.00(0.62-1.65)	
혈청크레아티닌			1.2(1.0) [‡]	1.2(1.0)	1.7(1.2)	1.19(1.08-1.31)	0.0096
		<2.5	2,652(95.2)	2576(97.1)	76(2.9)	1.00	0.0066
		≥2.5	132(4.7)	122(92.4)	10(7.6)	2.78(1.40-5.51)	
투석유무		아니오	2,712(97.3)	2,632(97.1)	80(3.0)	1.00	0.0251
		예	74(2.7)	68(91.9)	6(8.1)	2.90(1.22-6.89)	
박출계수			55.4(58.0) [‡]	55.6(58.0)	47.0(46.0)	0.96(0.94-0.97)	<.0001
폐동맥압			26.0(25.0) [‡]	26.1(25.0)	30.9(26.0)	1.06(1.03-1.08)	0.0060
심방세동		없음	2,662(95.6)	2,584(97.1)	78(2.9)	1.00	0.0541
		있음	124(4.5)	116(93.6)	8(6.5)	2.29(1.08-4.84)	
심실세동		없음	2,771(99.5)	2,686(96.9)	85(3.1)	1.00	0.3760
		있음	15(0.5)	14(93.3)	1(6.7)	2.26(0.29-17.37)	
심실빈맥		없음	2,759(99.0)	2,679(97.1)	80(2.9)	1.00	<.0001
		있음	27(1.0)	21(77.8)	6(22.2)	9.57(3.76-24.4)	
PCI 실패		아니오	2,625(94.2)	2,562(97.6)	63(2.4)	1.00	<.0001
		예	161(5.8)	138(85.7)	23(14.3)	6.78(4.08-11.3)	

요인	변수	범주	전체	생존	사망	OR(95% CI)*	P-value†
	기관내 삽관 유무	아니오	2,729(98.0)	2,657(97.4)	72(2.6)	1.00	<.0001
		예	57(2.1)	43(75.4)	14(24.6)	12.0(6.29-23.0)	
	대동맥내 풍선 펌프 유무	아니오	2,662(95.6)	2,602(97.8)	60(2.3)	1.00	<.0001
		예	124(4.5)	98(79.0)	26(21.0)	11.5(7.0-19.0)	
	심인성속 유무	아니오	2,699(96.9)	2,636(97.7)	63(2.3)	1.00	<.0001
		예	87(3.1)	64(73.6)	23(26.4)	15.0(8.8-25.8)	
수술관련 요인	응급수술 유무	아니오	2,480(89.0)	2,435(98.2)	45(1.8)	1.00	<.0001
		예	306(11.0)	265(86.6)	41(13.4)	8.37(5.38-13.02)	
	심실보조장치유무	아니오	2,774(99.6)	2,695(97.2)	79(2.9)	1.00	<.0001
		예	12(0.4)	5(41.7)	7(58.3)	47.8(14.8-153.8)	
	심인성 속(VAD 포함)	예	2,695(96.7)	2,633(97.7)	62(2.3)	1.00	
		아니오	91(3.3)	67(73.6)	24(26.4)	15.2(8.96-25.8)	<.0001
	응급상태(응급수술/ 기관 내 삽입)	아니오	2,457(88.2)	2,414(98.2)	43(1.8)	1.00	
		예	329(11.8)	286(86.9)	43(13.1)	8.44(5.44-13.1)	<.0001

* OR: Odds Ratio, 95% CI: 95% 신뢰구간

† p값은 카이제곱 검정 혹은 t-test로 산출됨, ‡ 평균(표준편차)

<표 9> 제외된 위험요인

구분	변수명	제외사유
질환관련 요인	입원경로, 전원여부, 구급차이용	- 결과에 영향을 주는 변수 아님
	이상지질혈증 유무	- 이상지질혈증은 long-term 결과와 관련된 변수로 수술 후 30일 사망과 같은 단기사망과 관련성이 적음
	고혈압 유무	- 과거 고혈압 유무 변수와 중복되며, 내원 최초 측정된 혈압은 측정결과의 일관성이 떨어지고, 환자의 상태를 정확하게 반영하지 못함
	폐동맥압	- 폐동맥압은 systolic pressure를 측정한 것으로 측정값이 부정확할 수 있으며, 임상적 상태에 따라 측정이 불가능할 수 있음 - 또한 폐동맥압이 결측인 환자는 464명(16.7%)으로, 자료를 대체하는 경우 왜곡된 결과를 가져올 수 있음
	심전도 소견	심방세동 유무
심실세동 유무		- 조사의 정확성이 낮고, 빈도가 낮아(0.5%) 제외
심실빈맥 유무		- 조사의 정확성이 낮고, 빈도가 낮아(1%) 제외
치료관련	이용혈관, IMA(내유동맥) 사용부위, Pump	- 이용혈관, IMA 사용은 의사의 숙련도에 의해 결정되며, 결과와 직접적으로 관련이 없음

<표 10> 최종 위험요인 목록

구분	위험요인	형태	결측 값
환자관련 요인	연령	연속형	-
	성별	범주형(남,여)	-
	BMI	연속형	43명
질 환관련 요인	흡연여부	범주형(비흡연/흡연)	12명
	과거 고혈압	범주형(yes/no)	1명
	과거 당뇨	범주형(yes/no)	1명
	7일 이내 AMI 발생	범주형(yes/no)	103명
	불안정성 협심증	범주형(yes/no)	83명
	과거 심부전	범주형(yes/no)	-
	과거 뇌혈관질환	범주형(yes/no)	-
	과거 말초혈관질환	범주형(yes/no)	-
	과거 만성 폐쇄성 폐질환	범주형(yes/no)	-
	과거 PCI 경험	범주형(yes/no)	23명
	과거 심장수술 경험	범주형(yes/no)	37명
	맥박	연속형	-
	혈청크레아티닌	범주형(2.5미만/2.5이상)	2명
	투석유무	범주형(yes/no)	-
	박출계수	연속형	84명(3.0%)
	PCI 실패	범주형(yes/no)	-
	대동맥내풍선펌프 유무	범주형(yes/no)	-
심인성속(심실보조장치 포함)	범주형(yes/no)	-	
치료관련 요인	응급상태(응급수술 혹은 기관 내 삽입)	범주형(yes/no)	-

<표 11> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 빈도분석 결과

요인	변수	범주	전체	30일 사망		P-value*
				생존	사망	
환자관련 요인	성별	남자	1,975(70.9)	1,922(97.3)	53(2.7)	0.0548
		여자	811(29.1)	778(95.9)	33(4.1)	
	연령		64.2(66.0) [‡]	64.0(65.0)	70.1(71.0)	<.0001
	BMI		24.6(24.5) [‡]	24.7(24.6)	23.4(22.9)	0.0001

요인	변수	범주	전체	30일 사망		P-value*
				생존	사망	
질 환관 련 요인	과거 흡연여부	비흡연	1,365(49.0)	1323(96.9)	42(3.1)	0.9694
		흡연	1,409(50.6)	1366(97.0)	43(3.1)	
	과거 고혈압	결측	1(0.0)	1(100.0)	-0(0.0)	0.0797
		없음	924(33.2)	903(97.7)	21(2.3)	
		있음	1,861(66.8)	1,796(96.5)	65(3.5)	
		결측	1(0.0)	1(100.0)	-0(0.0)	
	과거 당뇨	없음	1,513(54.3)	1,461(96.6)	52(3.4)	0.2457
		있음	1,272(45.7)	1,238(97.3)	34(2.7)	
	7일 이내 AMI 발생여부	결측	103(3.7)	101(98.1)	2(1.9)	<.0001
		없음	2418(86.8)	2355(97.4)	63(2.6)	
		있음	265(9.5)	244(92.1)	21(7.9)	
	최근 2개월 이내 불안정 성 협심증	결측	83(3.0)	81(97.6)	2(2.4)	0.9293
		없음	1,693(60.8)	1,640(96.9)	53(3.1)	
		있음	1,010(36.3)	979(96.9)	31(3.1)	
	과거 심부전	없음	2,654(95.3)	2,576(97.1)	78(2.9)	0.0329
		있음	132(4.7)	124(93.9)	8(6.1)	
	과거 뇌혈관질환	없음	2,398(86.1)	2,328(97.1)	70(2.9)	0.2031
		있음	388(13.9)	372(95.9)	16(4.1)	
	과거 말초혈관 질환	없음	2,678(96.1)	2,600(97.1)	78(2.9)	0.0169
		있음	108(3.9)	100(92.6)	8(7.4)	
	과거 만성 폐쇄성 폐질환	없음	2,740(98.4)	2,658(97.0)	82(3.0)	0.0516
		있음	46(1.7)	42(91.3)	4(8.7)	
	PCI 시술경험	결측	23(0.8)	23(100.0)	-0(0.0)	0.5028
		없음	2,236(80.3)	2,164(96.8)	72(3.2)	
		있음	527(18.9)	513(97.3)	14(2.7)	
		결측	37(1.3)	37(100)	0(0.0)	
	과거 심장수술	없음	2698(96.8)	2614(96.9)	84(3.1)	0.6731
		있음	51(1.8)	49(96.1)	2(3.9)	
	맥 박		74.7(72.0)†	74.6(72.0)	80.9(80.0)	0.0013
	혈청크레아티닌		1.2(1.0)†	1.2(1.0)	1.7(1.2)	0.0096
<2.5		2,652(95.2)	2576(97.1)	76(2.9)	0.0066	
≥2.5		132(4.7)	122(92.4)	10(7.6)		
투석유무	아니오	2,712(97.3)	2,632(97.1)	80(3.0)	0.0251	
	예	74(2.7)	68(91.9)	6(8.1)		
박출계수		55.4(58.0)*	55.6(58.0)	47.0(46.0)	<.0001	
PCI 실패	아니오	2,625(94.2)	2,562(97.6)	63(2.4)	<.0001	
	예	161(5.8)	138(85.7)	23(14.3)		
대동맥내풍선펌프 유무	아니오	2,662(95.6)	2,602(97.8)	60(2.3)	<.0001	
	예	124(4.5)	98(79.0)	26(21.0)		
심인성 속(VAD 포함)	예	2,695(96.7)	2,633(97.7)	62(2.3)	<.0001	
	아니오	91(3.3)	67(73.6)	24(26.4)		
수술관련 요인	응급상태 (응급수술/기관 내 삽입)	아니오	2,457(88.2)	2,414(98.2)	43(1.8)	<.0001
	예	329(11.8)	286(86.9)	43(13.1)		

* p값은 카이제곱 검정 혹은 t-test로 산출됨 † 평균(표준편차)

<표 12> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 관련성 분석결과

요인	변수	범주	Unadjusted OR(95% CI)	adjusted OR(95% CI)
환자관련 요인	성별	남자	1.00	
		여자	1.54(0.99-2.39)	1.25(0.63-2.50)
	연령		1.09(1.06-1.12)	1.08(1.04-1.12)
	BMI		0.86(0.80-0.93)	0.92(0.84-1.01)
질환관련 요인	과거 흡연여부	비흡연	1.00	
		흡연	0.99(0.64-1.53)	1.24(0.65-2.38)
	과거 고혈압	없음	1.00	
		있음	1.56(0.95-2.56)	1.80(0.94-3.45)
	과거 당뇨	없음	1.00	
		있음	0.77(0.50-1.20)	0.49(0.27-0.87)
	7일 이내 AMI 발생여부	없음	1.00	
		있음	3.22(1.93-5.36)	0.60(0.28-1.32)
	최근 2개월 이내 불안정성 협심증	없음	1.00	
		있음	0.98(0.63-1.54)	1.24(0.71-2.14)
	과거 심부전	없음	1.00	
		있음	2.13(1.01-4.51)	0.79(0.29-2.10)
	과거 뇌혈관질환	없음	1.00	
		있음	1.43(0.82-2.49)	1.23(0.60-2.52)
	과거 말초혈관 질환	없음	1.00	
		있음	2.67(1.25-5.67)	2.15(0.79-5.81)
	과거 만성 폐쇄성 폐질환	없음	1.00	
		있음	3.09(1.08-8.81)	1.85(0.48-7.10)
	PCI 시술경험	없음	1.00	
		있음	0.82(0.46-1.47)	0.69(0.33-1.42)
	과거 심장수술 경험	없음	1.00	
		있음	1.27(0.30-5.31)	1.18(0.14-9.98)
	맥박		1.02(1.01-1.03)	1.01(0.99-1.03)
	혈청크레아티닌	<2.5	1.00	
		≥2.5	2.78(1.40-5.51)	2.24(0.66-7.59)
	투석유무	아니오	1.00	
		예	2.90(1.22-6.89)	1.35(0.29-6.21)
	박출계수		0.96(0.94-0.97)	0.97(0.95-0.99)
	PCI 실패	아니오	1.00	
		예	6.78(4.08-11.3)	2.49(1.13-5.49)
	대동맥내 풍선펌프 유무	아니오	1.00	
		예	11.5(7.0-19.0)	2.57(1.18-5.58)
심인성 속(VAD 포함)	예	1.00		
	아니오	15.2(8.96-25.8)	3.62(1.84-7.12)	
수술관련 요인	응급상태 (응급수술/기관 내 삽입)	아니오	1.00	
		예	8.44(5.44-13.1)	2.78(1.18-6.56)

* OR(95% CI): Odds Ratio(95% 신뢰구간)

3) 통계방법 선택

- 심장수술 분야에서는 베이지안 모형, 인공신경망(artificial neural networks), 로지스틱 회귀모형을 사용하여 모형을 개발함. 이 중에서 로지스틱 회귀 모형은 적용이 쉽고, 평가를 받는 의료기관 혹은 정책결정자의 이해가 용이하다는 점에서 가장 많이 사용되는 방법임. 따라서 이 연구에서는 로지스틱 회귀모형을 사용하여 모형을 개발하고, 모형의 타당도 검증 결과를 토대로 필요하다면 예측력을 높이기 위한 추정방법인 단일 축소(uniform shrinkage), 별점가능도추정방법(PMLE) 등을 적용하고자 함

4) 연구대상 선정

- 2008년 7월~2009년 6월까지 isolated CABG 수술을 받은 환자는 2,786명임. 이 중에서 최종 위험요인 중에서 하나라도 결측인 환자 268명을 제외한 2,518명(90.4%)을 대상으로 모형을 개발함

5) 결측 값 처리 방법

- Isolated CABG 환자 2,786명 중에서 하나라도 결측인 환자는 268명으로, 7일 이내 AMI 발생여부 변수가 결측인 환자는 103명으로 가장 많았고, 이는 4주 이내 AMI가 발생하더라도 증상발생일자를 기록하지 않아 결측으로 처리됨. 그리고 불안정성 협심증 환자 83명, 박출계수 84명이 결측임
- 대부분의 모형 개발 연구에서는 연구에 포함된 환자가 많고, 결측인 환자수가 적어 최소한 하나라도 결측인 환자를 제외하여 모형을 개발하거나, 다중대체방법(multiple imputation) 혹은 단일대체방법(single imputation) 등 통계적 방법을 사용함
 - STS CABG 위험모형과 캘리포니아의 연구에서는 결측 값을 포함하지 않는 완전한 자료를 대상으로 모형을 개발하고, 단일 대체방법으로 결측 값을 대체한 뒤, 전체 자료를 사용하여 의료기관별 보정된 결과지표

를 산출함. 여기서 단일 대체방법은 범주형 변수의 경우 낮은 위험에 해당되는 값(low risk category)으로 대체하고(예를 들어, 과거 AMI 발생 여부가 결측인 경우 발생하지 않음으로 대체), 연속형 변수는 조건부 중앙값으로 대체(예를 들어, 박출계수는 울혈성 심부전과 성별을 조건부로, 혈청크레아티닌은 신부전여부를 조건부로 함)하는 것임

- 연구자료는 기존 모형 개발 연구의 결측률보다 높아 결측 값을 대체한 자료로 모형을 개발하는 경우 잘못된 결과를 가져올 가능성이 높음. 따라서 결측 값을 제외한 자료를 대상으로 모형을 개발하고, 별도로 STS 위험모형 연구에서 사용한 단일대체 방법을 사용하여 모형을 개발하여 결과를 비교함

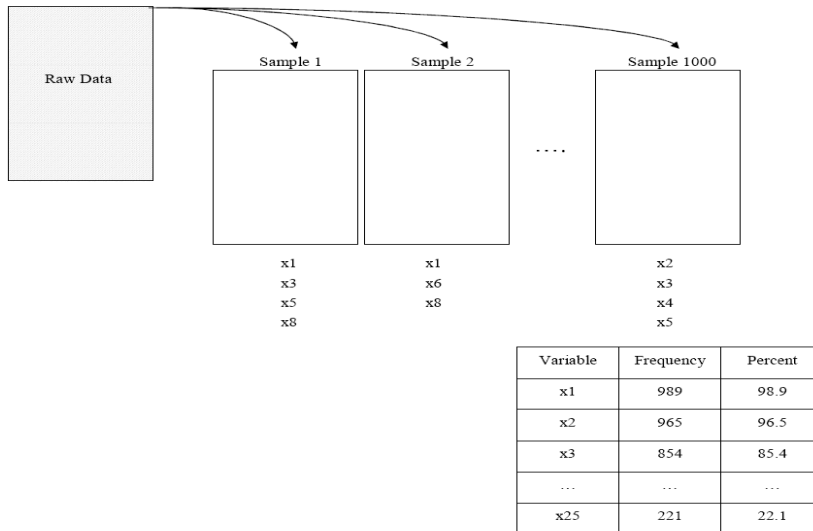
<표 13> 결측 값 대체

위험요인	형태	결측값	대체값											
BMI	연속형	43명	남: 24.5, 여: 24.5											
흡연여부	범주형(비흡연/흡연)	12명	아니오											
과거 고혈압 여부	범주형(예/아니오)	1명	아니오											
과거 당뇨 여부	범주형(예/아니오)	1명	아니오											
7일 이내 AMI 발생 여부	범주형(예/아니오)	103명	아니오											
불안정성 협심증 여부	범주형(예/아니오)	83명	아니오											
과거 PCI 경험 여부	범주형(예/아니오)	23명	아니오											
이전 심장수술 경험여부	범주형(예/아니오)	37명	아니오											
혈청크레아티닌	범주형(2.5미만/2.5이상)	2명	2.5미만											
박출계수	연속형	84명	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">성별</th> <th colspan="2">심부전</th> </tr> <tr> <th>없음</th> <th>있음</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>남</td> <td>58</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>여</td> <td>61</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table>	성별	심부전		없음	있음	남	58	39	여	61	40
성별	심부전													
	없음	있음												
남	58	39												
여	61	40												

6) 후보 요인 선정

(1) 후보 요인 선정방법

- Isolated CABG 환자 2,768명 중에서 수술 후 30일 내 사망한 환자는 86명 (3.09%)으로 결과발생률이 낮아 Harrell(2001)이 제안한 붓스트랩 방법과 자동변수 선정방법을 사용하여 후보 요인을 선정함
 - 붓스트랩은 연구 자료를 1,000회 반복 표본 추출하였고, 각 붓스트랩 표본 내에서 변수 선정방법을 적용함. 변수 선정방법은 후보 위험요인들이 많아 후진제거법(backward)을 사용하였고, 변수 선정기준으로 p값 (0.05, 0.1, 0.2)을 사용함
 - 모형 선정은 결측 값이 포함되지 않은 완전한 자료와 단일대체방법으로 결측 값을 대체한 자료에 대하여 각각 실시함
- 후보모형은 통계적 방법으로 선정된 위험요인과 위험요인들의 임상적 중요성을 고려하여 임상 전문가, 통계 전문가, 그리고 실무진과의 회의를 통하여 선정하고, 후보모형의 타당도 검정 결과를 토대로 최종 모형을 선정함



<그림 4> 붓스트랩 방법을 사용한 변수선정방법

(2) 변수선정방법 적용결과

- 변수 선정 결과, 연령과 응급상태(응급수술, 기관내 삽입)는 완전한 자료와 대체한 자료 모두에서 가장 많이 선정된 위험요인인 반면에 이전 심장수술 경험 여부, 흡연여부, 과거 심부전 여부, 과거 뇌혈관질환 여부 등은 다른 위험요인에 비해 비교적 선정되는 빈도가 낮음
- 엄격한 변수선정 기준을 적용하는 경우(p값이 작을수록) 선택되는 위험요인의 빈도가 적어 보다 많은 위험요인을 임상적으로 검토하기 위해 결측값을 제외한 완전한 자료에서 p값을 0.2로 적용한 결과를 기준으로 함

<표 14> 결측 값을 제외한 자료의 변수선정 결과

P=0.05		P=0.1		P=0.2	
변수	빈도(%)	변수	빈도(%)	변수	빈도(%)
연령	990(99.0)	연령	996(99.6)	연령	999(99.9)
응급상태	928(92.8)	응급상태	954(95.4)	응급상태	974(97.4)
박출계수	703(70.3)	박출계수	804(80.4)	박출계수	882(88.2)
대동맥내풍선펌프	702(70.2)	과거 당뇨	771(77.1)	과거 당뇨	874(87.4)
심인성 속	680(68.0)	대동맥내풍선펌프	764(76.4)	대동맥내풍선펌프	829(82.9)
과거 당뇨	656(65.6)	심인성 속	743(74.3)	심인성 속	820(82.0)
PCI 실패	589(58.9)	PCI 실패	675(67.5)	PCI 실패	775(77.5)
혈청크레아티닌	484(48.4)	BMI	582(58.2)	BMI	704(70.4)
BMI	470(47.0)	혈청크레아티닌	539(53.9)	과거 고혈압	680(68.0)
과거 말초혈관질환	372(37.2)	과거 고혈압	512(51.2)	혈청크레아티닌	605(60.5)
과거 고혈압	369(36.9)	과거 말초혈관질환	456(45.6)	과거 말초혈관질환	573(57.3)
맥박	266(26.6)	7일 이내 AMI 발생	376(37.6)	7일 이내 AMI 발생	517(51.7)
7일 이내 AMI 발생	251(25.1)	맥박	357(35.7)	맥박	506(50.6)
투석	248(24.8)	투석	306(30.6)	과거 PCI	421(42.1)
과거만성폐쇄성 폐질환	211(21.1)	과거만성폐쇄성 폐질환	267(26.7)	투석	387(38.7)
과거 PCI	136(13.6)	과거 PCI	250(25.0)	과거만성폐쇄성 폐질환	365(36.5)
성별	115(11.5)	흡연여부	198(19.8)	성별	322(32.2)
흡연여부	114(11.4)	성별	194(19.4)	불안정성 협심증	321(32.1)
과거 뇌혈관질환	107(10.7)	불안정성 협심증	180(18.0)	흡연	295(29.5)
불안정성 협심증	98(9.8)	과거 뇌혈관질환	174(17.4)	과거 심부전	273(27.3)
과거 심장수술	88(8.8)	과거 심부전	135(13.5)	과거 뇌혈관질환	256(25.6)
과거 심부전	59(5.9)	과거 심장수술	134(13.4)	심장수술 경험	185(18.5)

<표 15> 결측 값을 대체한 자료에서 변수선정 결과

P=0.05		P=0.1		P=0.2	
변수	빈도(%)	변수	빈도(%)	변수	빈도(%)
연령	996(99.6)	연령	998(99.8)	연령	1000(100)
응급상태	903(90.3)	응급상태	938(93.8)	응급상태	972(97.2)
대동맥내풍선펌프	860(86.0)	PCI 실패	928(92.8)	PCI 실패	969(96.9)
PCI 실패	859(85.9)	대동맥내풍선펌프	902(90.2)	심인성 속	954(95.4)
심인성 속	851(85.1)	심인성 속	902(90.2)	대동맥내풍선펌프	949(94.9)
박출계수	680(68.0)	박출계수	785(78.5)	박출계수	879(87.9)
과거 말초혈관질환	582(58.2)	과거 말초혈관질환	683(68.3)	과거 당뇨	810(81.0)
과거 당뇨	525(52.5)	과거 당뇨	667(66.7)	과거 말초혈관질환	776(77.6)
맥박	397(39.7)	과거 고혈압	535(53.5)	과거 고혈압	695(69.5)
과거 고혈압	379(37.9)	맥박	498(49.8)	맥박	625(62.5)
투석	358(35.8)	과거만성폐쇄성 폐질환	437(43.7)	과거만성폐쇄성 폐질환	532(53.2)
과거만성폐쇄성 폐질환	348(34.8)	투석	401(40.1)	과거 PCI	509(50.9)
혈청크레아티닌	329(32.9)	혈청크레아티닌	392(39.2)	혈청크레아티닌	473(47.3)
BMI	273(27.3)	BMI	355(35.5)	투석	468(46.8)
과거 뇌혈관질환	256(25.6)	과거 PCI	343(34.3)	BMI	450(45.0)
과거 PCI	216(21.6)	과거 뇌혈관질환	329(32.9)	과거 뇌혈관질환	443(44.3)
성별	181(18.1)	성별	292(29.2)	성별	434(43.4)
과거 심장수술	166(16.6)	과거 심장수술	248(24.8)	과거 심장수술	358(35.8)
흡연여부	99(9.9)	흡연여부	185(18.5)	흡연여부	295(29.5)
과거 심부전	90(9.0)	과거 심부전	156(15.6)	과거 심부전	289(28.9)
7일 이내 AMI 발생	76(7.6)	7일 이내 AMI 발생	145(14.5)	7일 이내 AMI 발생	262(26.2)
불안정성 협심증	58(5.8)	불안정성 협심증	135(13.5)	불안정성 협심증	244(24.4)

(3) 추가·제외된 위험요인

- 성별은 다른 위험요인에 비해 비교적 선정된 빈도가 낮으나(32.2%), 결과에 영향을 주는 중요한 요인이므로 모형에 포함하였고, 또한 혈청크레아티닌은 변수선정 결과 1,000회 중 60.5% 선정되었으나, 수술 후 30일 사망과 유의한 관련성이 있을 뿐 아니라 임상적으로 중요한 변수이므로 포함에 포함함

- 고혈압 유무는 결과에 영향을 주는 중요한 요인임. 기존 모형 개발 연구에서 정의하는 고혈압은 현재 치료를 받고 있는 고혈압으로 정의한 반면에 이 연구에서 정의하는 고혈압은 의무기록부에 고혈압으로 기록된 경우 조사표에 기재하도록 되어 있어 현재 환자의 상태를 정확히 반영하지 못하고, 또한 의료기관별 기록 변이에 따른 바이어스가 발생할 수 있어 제외함. 추후 조사표 작성 시 고혈압에 대한 구체적인 정의가 필요함
- 임상적으로 중요한 요인인 7일 이내 AMI 발생여부와 관련하여, 실제 조사표 예는 4주 이내 AMI 발생여부와 이에 해당되는 경우 증상발생일자가 기록되어 있어 7일 이내 AMI 발생여부로 변수를 재정의하여 사용함. 그러나 4주 이내 AMI가 발생하였으나, 증상발생일자를 기록하지 않은 경우 7일 이내 AMI 발생여부는 “아니오”로 간주하였고, 이로 인한 바이어스를 가져올 수 있어 제외함

(4) 후보 모형 선정

- 위험요인이 선정된 빈도에 따라 최소 80%, 최소 70%, 최소 60%, 최소 50%, 최소 10%(모든 위험요인) 이상으로 1차 후보모형 5개를 선정하고, 각 후보모형에 임상적으로 중요한 변수를 추가하여, 총 13개의 후보모형에 대한 타당도를 평가함

<표 16> 선정된 후보모형

후보모형		위험요인 목록
1	최소 80% 이상	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속
2	최소 70% 이상	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI
3	최소 60% 이상	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 고혈압, 혈청크레아티닌
4	최소 50% 이상	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 고혈압, 혈청크레아티닌, 과거 말초혈관질환, AMI 7일 이내, 맥박

후보모형		위험요인 목록
5	최소 10% 이상	모든 위험 요인
6	모형 6*	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거말초혈관질환
7	모형 2 + 성별	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 성별
8	모형 3 + 성별	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 고혈압, 혈청크레아티닌, 성별
9	모형 4 + 성별	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 고혈압, 혈청크레아티닌, 과거 말초혈관질환, AMI 7일 이내, 맥박, 성별
10	모형 2 + 성별, AMI	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 성별, AMI 7일 이내
11	모형 2 + 성별, 혈청크레아티닌	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 성별, 혈청크레아티닌
12	모형 3 + 성별, AMI	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 고혈압, 혈청크레아티닌, 성별, AMI 7일 이내
13	모형 6 + 성별	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거말초혈관질환, 성별

* 모형 6은 변수선정 시, p값이 아닌 AIC(Akaike's information criterion)를 기준으로 선정됨

7) 모형의 타당도 평가

(1) 타당도 평가 방법

- 타당도 평가는 명백한 타당도(Apparent validation)와 내적 타당도로 구분하여 평가함. 명백한 타당도 평가에는 모형 개발에 사용된 원자료를 100% 사용하였고, 내적 타당도 평가는 원자료를 1,000회 반복 표본 추출하는 붓스트랩 방법을 사용함
- 명백한 내적 타당도의 경우 판별력은 C-통계량을, 교정력은 Hosmer-Lemeshow 검정, 평균오차제곱(Mean Squared Error)을 기준으로 평가하였고, 내적 타당도에서 판별력은 optimism을 교정한 C-통계량을, 교정력은 교정절편과 교정기울기를 기준으로 평가함

- 그러나 외적 타당도를 평가하기 위한 자료의 기준에 부합되는 적절한 자료를 구할 수 없어 외적 타당도를 평가하지 못함

(2) 타당도 평가 결과

- 명백한 내적 타당도 평가 결과, C-통계량의 범위는 0.838~0.864로 판별력이 높았고, 특히 모든 위험요인을 포함하는 모형에서 다른 후보모형에 비해 판별력이 조금 높음. 그리고 Hosmer-Lemeshow 검정 결과, 모든 후보모형에서 모형이 적합하였고, 평균오차제곱은 큰 차이가 없었음
- 내적 타당도 평가 결과에서는 optimism을 교정한 C-통계량의 범위는 0.821~0.841로 판별력이 높았고, 후보모형들 간에는 큰 차이가 없음. 이상적인 교정절편과 교정 기울기는 각각 0과 1의 값을 가짐. 후보 모형들의 교정절편 범위는 -0.968~-0.4787로, 특히 모든 위험요인을 고려하는 후보 모형에서 교정절편의 차이가 컸음. 교정기울기의 범위는 0.9633~0.8257로 최소 80% 선정된 위험요인으로 구성된 후보모형에서 교정기울기가 1에 가장 근접하였음
- 후보모형 선정 시 전문가 회의에서 추가변수로 결정된 성별과 혈청크레아티닌을 선정 빈도를 기준으로 구분된 모형에 추가한 후보모형은 교정력과 판별력에서 큰 차이가 없었음(후보모형 1, 7, 11 비교 결과)

<표 17> 변수선정 결과

후보모형	변수 목록	명백한 내적타당도			내적 타당도		
		C'	HL	MSE	C	절편	기울기
1	최소 80% 이상 연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속	0.838	0.4893 [‡] (7.4463)	0.02367	0.8333	-0.0968	0.9633
2	최소 70% 이상 연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI	0.848	0.2313 (10.506)	0.02344	0.8393	-0.1389	0.9482
3	최소 60% 이상 연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 고혈압, 혈청크레아티닌	0.854	0.1945 (11.129)	0.02321	0.8399	-0.1790	0.9329

후보모형	변수 목록	명백한 내적타당도			내적 타당도			
		C*	HL	MSE	C	절편	기울기	
4	최소 50% 이상	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥 내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 고혈압, 혈청크레아티닌, 과거 말초혈관질환, 7일 이내 AMI 발생, 맥박	0.859	0.6218 (6.2268)	0.02308	0.8421	-0.2418	0.9180
5	최소 10% 이상	모든 위험 요인	0.864	0.6190 (6.2518)	0.02296	0.8214	-0.4787	0.8257
6	모형 6 [†]	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥 내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 말초혈관질환	0.848	0.8958 (3.5436)	0.02334	0.8364	-0.1618	0.9400
7	모형 2+성별	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥 내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 성별	0.847	0.2309 (10.512)	0.02344	0.8365	-0.1612	0.9405
8	모형 3+성별	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥 내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 고혈압, 혈청크레아티닌, 성별	0.854	0.1953 (11.114)	0.02321	0.8370	-0.2011	0.9252
9	모형 4+성별	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥 내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 고혈압, 혈청크레아티닌, 과거 말초혈관질환, 7일 이내 AMI 발생, 맥박, 성별	0.862	0.5076 (7.272)	0.02308	0.8392	-0.2635	0.9031
10	모형 2+성별, AMI	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥 내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 성별, 7일 이내 AMI 발생	0.853	0.1782 (11.436)	0.02335	0.8369	-0.1850	0.9325
11	모형 2+성별, 혈청크레아티닌	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥 내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 성별, 혈청크레아티닌	0.853	0.1663 (11.675)	0.02329	0.8390	-0.1813	0.9326
12	모형 3+성별, AMI	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥 내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 고혈압, 혈청크레아티닌, 성별, 7일 이내 AMI 발생	0.857	0.0944 (13.545)	0.02312	0.8375	-0.2249	0.9173
13	모형 6+성별	연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥 내풍선펌프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 과거 말초혈관질환, 성별	0.849	0.8725 (3.825)	0.02334	0.8334	-0.1845	0.9321

* C: C-통계량, HL: Hosmer-Lemeshow 검정, MSE: 평균오차제곱, 내적 타당도 평가에서 C-통계량은 optimism을 교정한 값임

† 모형 6은 자동변수선택(후진제거법)시 변수제거 기준으로 AIC(Akaike's informatin criterion)를 사용

‡ Hosmer-Lemeshow 검정결과의 χ^2 통계량(p 값)

8) 최종 모형 선정

- 최종 모형은 후보모형에 대한 내적 타당도 평가결과와 임상적 판단을 토대로 「연령, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내풍선펌프, 심인성속, PCI 실패, BMI, 성별, 혈청크레아티닌」 총 10개 위험요인이 포함된 모형으로 선정됨(후보모형 11)
 - 변수선정 빈도가 80% 이상인 요인들로 구성된 후보 모형 1은 다른 후보모형들에 비해서 교정절편(-0.0968), 교정기울기(0.9633)가 이상적인 값에 가장 근접함. 그러나, 70% 이상으로 구성된 후보 모형 2는 이와 견줄만한 교정절편(-0.1389)과 교정기울기(0.9482)를 가지며, 후보모형 1에 비해 판별력이 높음
 - 성별과 혈청크레아티닌은 결과에 영향을 주는 중요한 요인으로 추가요인으로 전문가 회의에서 결정되었고, 따라서 70% 이상으로 구성된 후보 모형에 성별과 혈청크레아티닌 변수를 추가한 후보모형 11을 최종 모형을 선정함
 - 수술 후 사망 예측 확률과 실제 사망률을 비모수적인(nonparametric) 방법을 사용하여 그래프로 나타낸 결과, 수술 후 30일 내 사망한 환자 수가 적어 (예측 확률 또한 낮음), 대부분의 그룹이 예측 확률이 낮은 부분에 위치하고, 이상적인 교정결과(대각선)와는 약간 차이가 났음. 따라서 판별력을 유지하면서 교정력을 높이기 위한 추정방법 사용이 요구됨

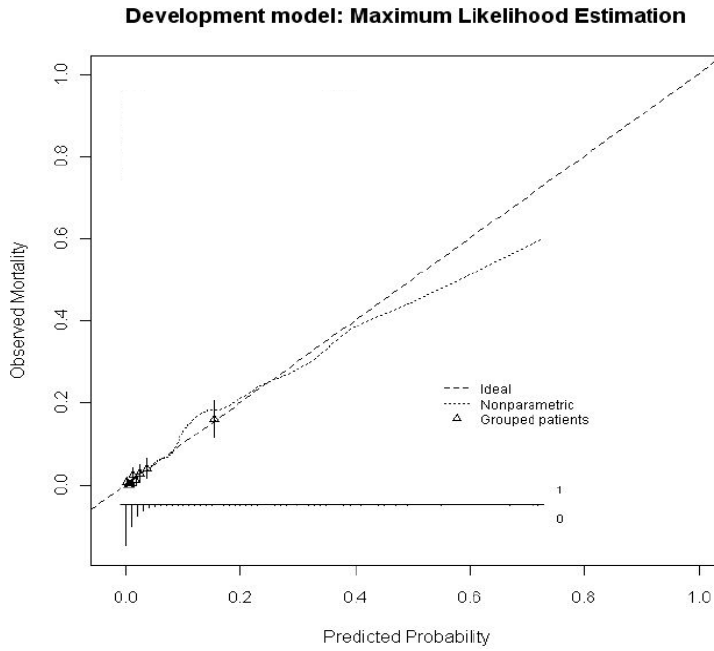
9) 모형 적합

- 로지스틱 회귀모형은 최대가능도추정방법으로 회귀계수를 추정하는 방법임. 그러나 이 방법을 적용하면, 사건이 드물게 발생하는 경우나 소규모인 연구에서는 추정치에 편향이 발생하므로, 교정력을 높여 주는 추정방법을 사용하여 모형을 적합함
- 축소(shrinkage) 방법, 별점 최대가능도 추정, Firth의 편향-감소 로지스틱

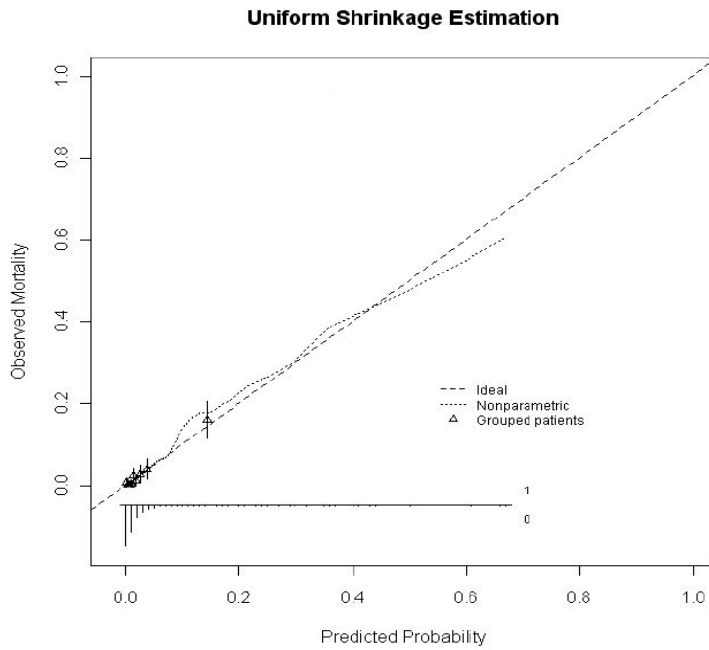
회귀분석(Firth's bias-reduced logistic regression) 등은 교정력을 높여 주는 추정방법임

- 축소방법은 소규모 자료에 유용한 방법으로 그 중에서 균일축소방법은 MLE 추정방법으로 얻어진 회귀계수에 균일축소요인을 곱하는 방법으로 간편하고 직접적인 방법임. 붓스트랩을 사용한 타당도 평가에서 얻어진 교정기울기는 균일축소요인($s=0.9326$)에 해당됨. 균일축소방법을 적용한 경우 Hosmer-Lemeshow 검정 결과($\chi^2=12.187$, p 값: 0.1431) 모형이 적합하고, C-통계량은 0.854(95% 신뢰구간: 0.806-0.901)으로 판별력이 높은 것으로 나타남
 - 별점 최대가능도 추정방법은 수정된 AIC⁵⁴⁾를 최대화하는 λ 를 사용하는 방법임. 이 모형에서는 수정된 AIC를 최대화하는 별점요인은 8이며, 별점 최대가능도 추정방법을 적용한 경우 Hosmer-Lemeshow 검정 결과($\chi^2=9.081$, p 값: 0.3355) 모형이 적합하고, C-통계량은 0.853(95% 신뢰구간: 0.805-0.900)으로 판별력이 높은 것으로 나타남
 - Firth의 편향-감소 로지스틱 회귀 추정방법은 사건이 드물게 발생하는 경우나 소규모인 연구에서는 최대가능도방법을 사용하면 편향이 발생하므로, 이러한 편향을 줄이는 방법임. 이 추정방법을 적용한 결과, Hosmer-Lemeshow 검정 결과($\chi^2=10.088$, p 값: 0.2589) 모형이 적합하고, C-통계량은 0.853(95% 신뢰구간: 0.806-0.901)으로 판별력이 높은 것으로 나타남
- 교정력을 높여 주는 추정방법들은 모두 모형이 적합하고, 판별력에도 차이가 없었음. 그러나 각 추정방법들의 교정력을 그림으로 표현한 결과, 별점 최대가능도추정방법이 다른 추정 방법에 비해 이상적인 교정결과와 일치함. 따라서 의료기관별 보정된 수술 후 30일 사망률은 최종 선정된 위험요인을 대상으로 별점 최대가능도추정방법을 적용하는 것이 적절함

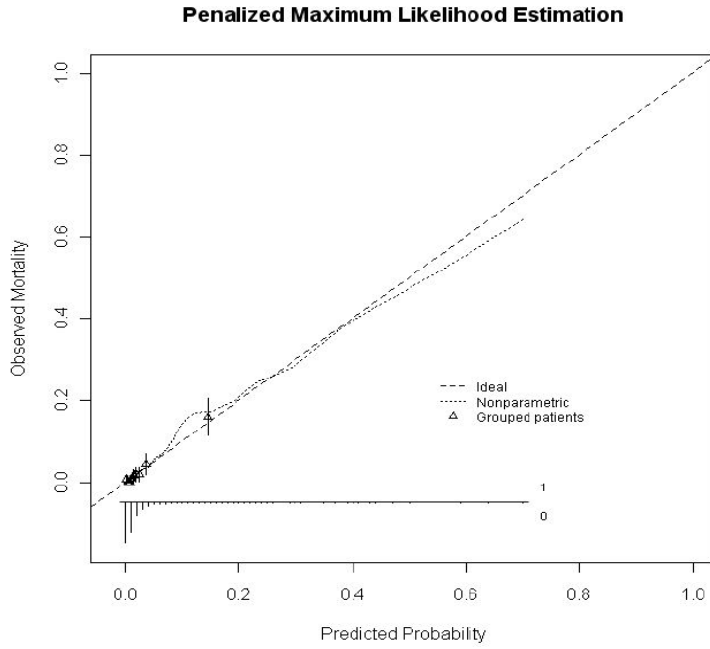
54) $AIC_{penalized} = model \chi^2_{penalized} - 2df_{effective}$, 여기서 $model \chi^2_{penalized}$ 는 별점 모형의 가능도비 카이제곱 통계량, $df_{effective}$ 는 적합된 위험요인을 별점화한 후의 자유도임



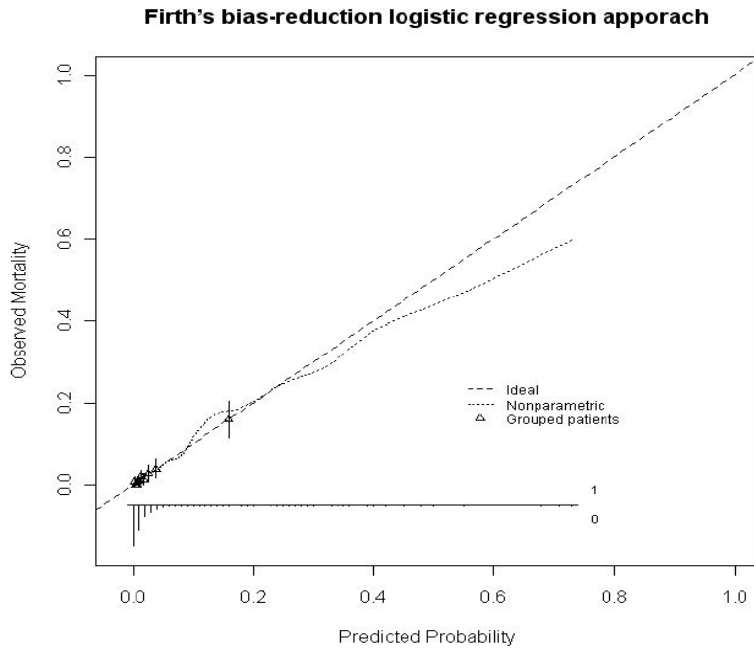
<그림 5> MLE방법으로 적합한 모형의 교정 그림



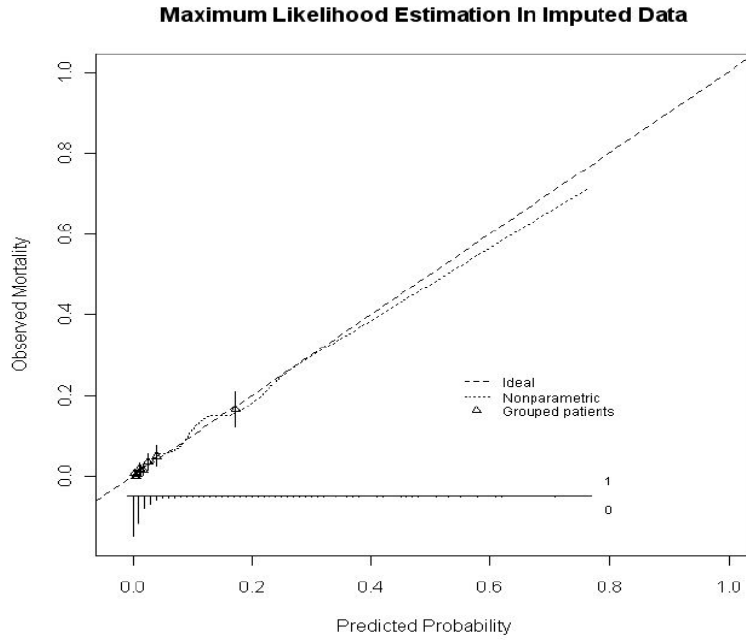
<그림 6> 균일 축소방법으로 적합한 모형의 교정 그림



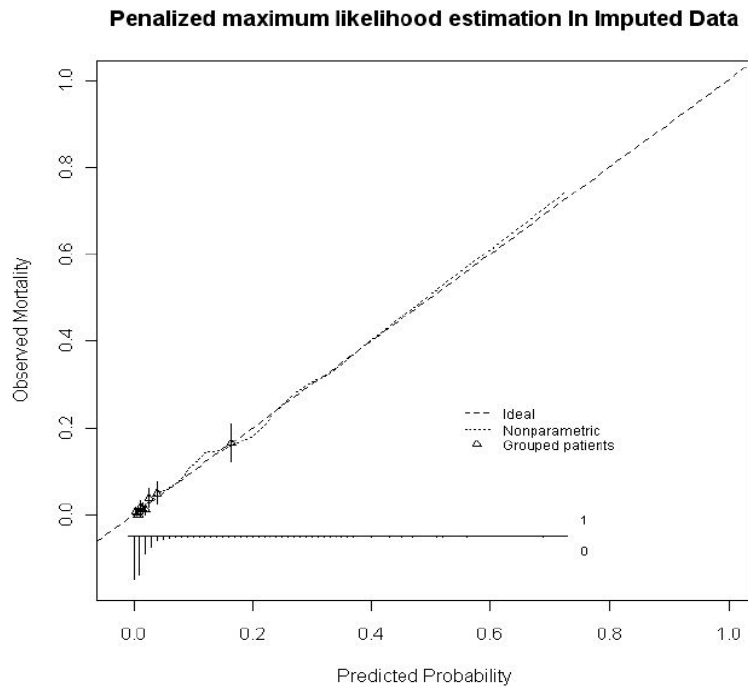
<그림 7> PMLE방법으로 적합한 모형의 교정 그림



<그림 8> Firth의 편향-감소 로지스틱 추정방법으로 적합한 모형의 교정 그림



<그림 9> 결측대체자료에서 MLE로 적합한 모형의 교정 그림



<그림 10> 결측대체자료에서 PMLE로 적합한 모형의 교정 그림

<표 18> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 관련성 분석결과(결측제외자료, MLE 방법)

변수	범주	회귀계수	표준오차	OR	95% CI	P 값
절편		-6.369	1.823	0.002	(0.000-0.061)	0.0005
연령		0.083	0.018	1.086	(1.049-1.124)	<.0001
성별	남성			1.000		
	여성	0.086	0.291	1.090	(0.617-1.928)	0.7666
응급수술	아니오			1.000		
	예	1.177	0.329	3.244	(1.703-6.178)	0.0003
박출계수		-0.025	0.010	0.976	(0.957-0.995)	0.0132
과거당뇨여부	아니오			1.000		
	예	-0.553	0.282	0.575	(0.331-0.999)	0.0497
대동맥내 풍선펌프 사용	아니오			1.000		
	예	0.996	0.385	2.707	(1.273-5.758)	0.0097
심인성속	아니오			1.000		
	예	0.935	0.422	2.547	(1.114-5.823)	0.0266
PCI실패	아니오			1.000		
	예	0.795	0.389	2.215	(1.033-4.752)	0.0411
BMI		-0.084	0.045	0.919	(0.841-1.005)	0.0633
혈청크레아티닌	<2.5			1.000		
	≥2.5	1.081	0.441	2.946	(1.242-6.988)	0.0142

* OR: Odds Ratio, 95% CI: 95% 신뢰구간

<표 19> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 관련성 분석결과(결측제외자료, PMLE 방법)

변수	범주	회귀계수	표준오차	OR	95% CI	P 값
절편		-5.588	1.629	0.004	(0.000-0.091)	0.0006
연령		0.069	0.015	1.071	(1.039-1.104)	<.0001
성별	남성			1.000		
	여성	0.102	0.269	1.108	(0.654-1.878)	0.7036
응급수술	아니오			1.000		
	예	1.110	0.316	3.034	(1.635-5.632)	0.0004
박출계수		-0.022	0.009	0.978	(0.961-0.996)	0.0172
과거당뇨여부	아니오			1.000		
	예	-0.471	0.257	0.624	(0.377-1.034)	0.0671
대동맥내 풍선펌프 사용	아니오			1.000		
	예	1.001	0.375	2.722	(1.306-5.671)	0.0075
심인성속	아니오			1.000		
	예	0.959	0.408	2.609	(1.172-5.808)	0.0188
PCI실패	아니오			1.000		
	예	0.779	0.375	2.180	(1.046-4.545)	0.0376
BMI		-0.082	0.042	0.921	(0.848-1.000)	0.0499
혈청크레아티닌	<2.5			1.000		
	≥2.5	0.965	0.425	2.626	(1.141-6.045)	0.0233

* OR: Odds Ratio, 95% CI: 95% 신뢰구간

<표 20> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 관련성 분석결과(결측대체자료, MLE 방법)

변수	범주	회귀계수	표준오차	OR	95% CI	P 값
절편		-7.300	1.662	0.001	(0.000-0.018)	<.0001
연령		0.081	0.016	1.084	(1.051-1.119)	<.0001
성별	남성			1.000		
	여성	0.240	0.258	1.272	(0.767-2.109)	0.3521
응급수술	아니오			1.000		
	예	1.029	0.300	2.797	(1.555-5.032)	0.0006
박출계수		-0.024	0.009	0.977	(0.960-0.994)	0.0078
과거당뇨여부	아니오			1.000		
	예	-0.362	0.251	0.697	(0.426-1.138)	0.1491
대동맥내 풍선펌프 사용	아니오			1.000		
	예	1.088	0.333	2.967	(1.546-5.695)	0.0011
심인성속	아니오			1.000		
	예	0.975	0.361	2.650	(1.307-5.373)	0.0069
PCI실패	아니오			1.000		
	예	0.936	0.323	2.549	(1.355-4.797)	0.0037
BMI		-0.051	0.041	0.950	(0.876-1.030)	0.2116
혈청크레아티닌	<2.5			1.000		
	≥2.5	0.90433	0.4021	2.470	(1.123-5.433)	0.0245

* OR: Odds Ratio, 95% CI: 95% 신뢰구간

<표 21> 수술 후 30일 사망과 위험요인의 관련성 분석결과(결측대체자료, PMLE 방법)

변수	범주	회귀계수	표준오차	OR	95% CI	P 값
절편		-0.648	1.497	0.523	(0.028-9.826)	<.0001
연령		0.068	0.014	1.071	(1.042-1.100)	<.0001
성별	남성			1.000		
	여성	0.239	0.241	1.270	(0.792-2.037)	0.3216
응급수술	아니오			1.000		
	예	0.984	0.286	2.674	(1.526-4.687)	0.0006
박출계수		-0.021	0.008	0.979	(0.963-0.995)	0.0111
과거당뇨여부	아니오			1.000		
	예	-0.318	0.232	0.728	(0.462-1.146)	0.1699
대동맥내 풍선펌프 사용	아니오			1.000		
	예	1.067	0.324	2.907	(1.541-5.486)	0.001
심인성속	아니오			1.000		
	예	0.991	0.350	2.695	(1.357-5.352)	0.0046
PCI실패	아니오			1.000		
	예	0.915	0.311	2.498	(1.356-4.599)	0.0033
BMI		-0.053	0.038	0.948	(0.880-1.022)	0.1653
혈청크레아티닌	<2.5			1.000		
	≥2.5	0.818	0.389	2.267	(1.057-4.860)	0.0355

* OR: Odds Ratio, 95% CI: 95% 신뢰구간

3. 의료기관별 보정 사망률 산출 방법

- 캘리포니아, 뉴욕 등의 CABG 평가에서는 보정된 사망률과 95% 신뢰구간을 산출하여 조사사망률(crude mortality)과 비교함
 - 만약 의료기관의 보정된 사망률의 신뢰구간 하한 값이 전체 인구의 조사사망률보다 높은 경우, 이 의료기관은 성과가 좋지 않은 의료기관에 해당되며, 신뢰구간 상한이 조사사망률보다 낮은 의료기관은 성과가 좋은 의료기관에 해당됨
 - 이 방법은 의료기관별 사망률을 표준화시키는 방법으로, 의료기관 간 비교가 가능하다는 장점이 있음
- 다른 방법으로는 기대 사망률의 95% 신뢰구간과 실제 사망률을 비교하여 의료기관을 개별적으로 평가하는 방법으로 의료기관의 개별적인 성과를 비교할 수 있음. 그러나 95% 신뢰구간을 산출하기 위해 의료기관별 기대사망률의 표준오차 산출이 필요하지만, 표준오차는 기대 확률의 함수로 만약 실제 사망률이 낮은 경우(기대 확률이 낮은 경우) 표준오차가 작아짐. 따라서 기대 사망률의 신뢰구간 폭이 좁아져 실제 사망률이 기대 사망률의 신뢰구간에 포함될 가능성이 적어짐
- 보정된 수술 후 30일 내 사망률을 산출하는 과정은 아래와 같음

$$\cdot \text{관찰 사망률(O)} = \frac{\text{수술 후 30일 내 사망한 총 환자 수}}{\text{의료기관별 Isolated CABG 수술을 받은 총 환자 수}} \times 100(\%)$$

$$\cdot \text{기대 사망률(E)} = \frac{\text{수술 후 30일 내 사망에 대한 기대 확률의 합}}{\text{의료기관별 Isolated CABG 수술을 받은 총 환자 수}} \times 100(\%)$$

※ i 번째 의료기관에서 j 번째 환자가 사망할 기대확률(p_{ij})

$$= \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_{ij} + \dots + \beta_{10} x_{ij})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_{ij} + \dots + \beta_{10} x_{ij})}$$

• 기대 사망률의 95% 신뢰구간: 기대사망률(E) \pm 1.96 \times $\frac{\sqrt{\sum p_{ij}(1-p_{ij})}}{n_i}$

• O/E ratio = $\frac{\text{수술 후 30일 내 사망한 총 환자 수}}{\text{수술 후 30일 내 사망에 대한 기대확률의 합}} \times 100(\%)$

• O/E ratio의 95(α)% 신뢰구간⁵⁵⁾⁵⁶⁾

95% 신뢰하한: $\frac{\chi^2_{\frac{\alpha}{2}, 2d}}{2e}$, 95% 신뢰상한: $\frac{\chi^2_{1-\frac{\alpha}{2}, 2(d+1)}}{2e}$, d: 관찰 사망 환자 수, e: 기대 사망 환자 수

• 위험도 보정 사망률 = $\frac{\text{수술 후 30일 내 사망한 총 환자 수}}{\text{수술 후 30일 내 사망에 대한 기대확률의 합}} \times \text{전체 사망률}$
= O/E ratio \times 전체 사망률(crude mortality)

• 위험도 보정 사망률의 95% 신뢰구간

95% 신뢰하한: $\frac{\chi^2_{\frac{\alpha}{2}, 2d}}{2e} \times \text{전체 사망률}$, 95% 신뢰상한: $\frac{\chi^2_{1-\frac{\alpha}{2}, 2(d+1)}}{2e} \times \text{전체 사망률}$,
(d: 관찰 사망 환자 수, e: 기대 사망 환자 수)

55) Dobson AJ, Kuulasmaa K, Eberle E, Scherer J. Confidence intervals for weighted sum of poisson parameters. Statistics in Medicine 1991;10:457-462.

56) 위험도 보정 사망률의 신뢰구간은 poisson exact probability method를 사용(Buchan lain, Calculating Poisson Confidence Interval in Excel, January 2004)

제5장 결론

1. 결과요약

- 이 연구에서는 의료기관의 성과 평가를 목적으로 isolated CABG 환자를 대상으로 수술 후 30일 사망률에 대한 중증도 보정 모형을 개발함
- 모형 개발은 Omar가 제시한 모형 개발과정에 따라 임상 전문가, 통계 전문가의 회의를 통하여 단계적으로 실시됨
 - isolated CABG를 받은 환자 2,786명을 대상으로 함. 그러나 isolated CABG 환자 중에서 수술 후 30일 내 사망한 환자는 3.09%로 결과 발생률이 낮고, 기존 모형 개발 연구와 비교해서 환자 수가 적어, 자료의 특성을 고려한 통계방법을 사용함
 - 위험요인 목록 작성은 조사된 변수들을 대상으로 의미가 비슷한 변수는 재정의 혹은 통합하고, 결과와 관련성이 없거나 조사 정확성이 낮은 변수는 제외함
 - 최종 위험요인 목록에는 22개의 위험요인이 포함되었으나, 일부 변수들은 결측 값을 포함하고 있어, 최소한 하나라도 결측인 환자를 제외한 2,518명을 대상으로 모형을 개발함
 - 모형개발을 위해 로지스틱 회귀모형을 사용하였고, 붓스트랩과 후진제거방법을 사용하여 후보변수를 선정함. 또한 선정된 변수 외에 전문가 의견을 토대로 임상적으로 중요한 변수(성별, 혈청크레아티닌)를 포함시켜 13개 후보모형을 선정함
 - 후보모형에 대한 C-통계량과 교정 절편, 교정 기울기를 기준으로 한 내적 타당도 평가 결과를 토대로 최종 모형을 선정함
- 최종 모형은 연령, 성별, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내품성판프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 혈청크레아티닌으로 구성됨

- 최종 모형의 교정력을 높이기 위해 고안된 추정 방법들을 적용하였고, 최종적으로 벌점최대가능도 추정방법을 사용함

2. 2005년 CABG 중증도 보정방법과 비교

- CABG 중증도 보정 모형에 최종적으로 포함된 변수는 11개로, 2005년 CABG 모형에 포함되었던 성별, 연령, 응급상태, 당뇨 외에 환자의 일반적 특성인 체질량지수, 수술관련 요인인 대동맥내풍선펌프 사용, 심인성속, 경피적 관상동맥중재술 실패 여부 그리고 임상적 결과인 박출계수, 혈청크레아티닌이 포함됨
- 사망한 환자와 생존한 환자의 구분 능력을 나타내는 판별력은 2005년 모형은 0.715인 반면에 이번 연구에서 개발된 모형의 판별력은 0.852로 높음. 교정력은 실제 관찰값과 예측 관찰값의 일치정도를 나타내는 것으로, 기존에 사용한 추정방법보다는 이 연구에서 사용한 벌점최대가능도추정법을 적용한 경우 사망 예측력이 더 높은 것으로 나타남
- 모형 개발 방법론 측면에서 볼 때, 2005년 모형개발 방법과는 달리 작은 자료 수, 낮은 사망률, 결측 값 등 자료의 특성을 고려한 통계적 분석방법을 사용하였고, 명백한 타당도 평가보다는 내적 타당도 평가에 초점을 두고 모형을 개발함
 - 기존 모형에서는 일반적으로 사용되는 자동변수선택방법($p=0.1$)으로 변수를 선정하였으나, 이는 자료의 변화에 따라 특히 자료의 수가 적은 경우 불안정한 결과를 도출함. 또한 모형개발에 사용된 자료를 대상으로 타당도를 평가함(명백한 교정 타당도)으로써 교정력과 판별력이 과대 산출되고, C-통계량과 Hosmer-Lemeshow 검정만을 고려하여 타당도를 평가함. 그러나 모형의 타당도 평가는 통계 검정결과를 비롯한 전반적인 타당도 평가가 요구됨

- 이 연구에서는 안정된 변수 선정결과를 도출하기 위한 방법으로 붓스트랩을 사용한 변수 선정방법을 적용하였고, 또한 C-통계량과 Hosmer-Lemeshow 검정 결과뿐만 아니라 교정 절편, 교정 기울기, 교정 그림을 토대로 전문가 의견을 수렴하여 타당도를 평가함

<표 22> 2005년 CABG 모형개발과 비교

		2005년 평가	2010년 연구
대상		· 2002-2003년 진료분 중 외래경유입원 건 4,070건	· 2008년 7월-2009년 6월 1년 진료분 2,786명
자료원		· 진료비명세서 전산자료 · 조사자료(우편조사)	· 조사자료(평가입력시스템)
후보변수	인구학적 특성	· 연령, 성별, 건강보장형태 등	· 키, 몸무게(BMI) 추가
	임상상태	· 당뇨, 고혈압 등 동반질환 · 수(시)술 과거력	· 박출계수, 폐동맥압 등 임상적 검사결과 추가
결과지표		· 원내 사망 · 퇴원 7일 내 사망 · 퇴원 30일 내 사망	· 원내 사망, 퇴원 7일 사망 · 수술 후 30일 사망(3.09%) · 재수술(출혈, 혈종) · 수술 후 입원일수
결측값 처리 방법		· 결측값 없음	· 결측 제외 후 모형 개발 → 자료의 수를 고려한 통계방법 사용(붓스트랩) · 단일대체방법 사용 → 결측 대체(low risk category, 통계 방법) 자료를 사용하여 민감도 분석
모형개발 방법		· 로지스틱 회귀분석 · 단변량 분석 후 변수선택방법 (후진제거법, p=0.1)	· 로지스틱 회귀분석 · 변수선택방법+붓스트랩 (후진제거법, p=0.2, AIC)
모형 타당도 평가		· 명백한 타당도 평가 - C-통계량: 0.715 - HL 검정: 6.5322(0.5878)	· 명백한 타당도 평가 - C-통계량: 0.853 - HL 검정: 11.675(0.1663) · 내적 타당도 평가(붓스트랩) - C-통계량: 0.839 - 교정절편: -0.1813 - 교정기울기: 0.9326 · 예측력 높이기 위한 추정방법
최종 모형		· 성별, 연령, 응급수술, CABG 혹은 판막수술 과거력, 당뇨, 고혈압, 만성신부전, 진단명(AMI)	· 성별, 연령, 응급상태, 당뇨, 박출계수, 대동맥내풍선펌프, 심인성 속, 경피적 관상동맥 중재술 실패여부, 체질량지수, 혈청크레아티닌

3. 연구의 제한점

- 평가자료 수집시스템으로 수집된 Isolated CABG 환자는 2,786명이지만, 이 중에서 최소한 하나 이상의 결측 값을 가지는 환자는 268명(9.6%)임. 이 연구에서는 결측인 환자를 제외한 2,518명을 대상으로 모형을 개발하여 결측인 환자의 정보를 고려하지 못함
 - 기존 연구에서는 결측 값을 대체하기 위한 통계적 방법 사용을 제안하였으나, 자료의 수가 적고, 결측 값 대체로 인한 불확실성 문제로 완전한 자료를 대상으로 모형을 개발함
 - 기존 모형 개발 연구에 사용된 자료들은 결측 값이 2% 미만으로 적었고, 결측 값을 보고한 의료기관에 대한 차별(penalty)을 두기 위한 방법으로 범주형 변수는 가장 위험이 낮은 값으로 대체하고, 연속형 변수는 조건부 중앙값으로 대체하는 단일대체방법을 사용함. 그러나 연속형 변수에 대한 단일대체방법은 결측 값을 전체 환자의 평균 값으로 대체하는 것임. 이 연구는 기존 연구와 동일한 방법으로 결측 값을 대체한 뒤 모형에 포함될 변수를 선정하고, 완전한 자료를 사용한 변수선정 결과와 비교한 결과, 동일한 결과를 보임
- 수집 자료의 질 개선 및 구체적인 변수의 정의 필요
 - CABG 환자를 대상으로 환자의 일반적 특성, 과거력 및 시술정보, 진료정보 등 많은 자료가 수집됨. 그러나 일부 조사된 변수들은 의미가 비슷하며, 또한 내원 시 최초로 측정된 혈압, 맥박 등은 환자의 상태를 정확하게 반영하지 못함
 - 과거 고혈압 여부는 의무기록부에 기록된 경우 기재하도록 되어 있으나, 이는 의료기관마다 의무기록 작성에 변이가 있을 수 있음. 따라서 고혈압 여부를 현재 항고혈압제 복용한 경우로 정의하는 등 변수에 대한 구체적인 정의가 필요함

- 폐동맥압은 결과에 영향을 주는 중요한 요인이지만, 결측 값이 많아 위험요인 목록에 포함하지 못함. 국외 CABG 평가에서 사용되는 자료의 결측 값이 최소 2% 미만이라는 것을 감안할 때, 자료 입력의 완전성을 위한 시스템적인 보완과 의료기관에 대한 지속적인 교육이 요구됨. 또한 결측 값 처리 방법에 대한 체계적인 연구가 필요함
- 타당도 평가는 내적 타당도 평가와 외적 타당도 평가로 구분되며, 내적 타당도는 모형의 재현성을 평가하지만, 외적 타당도는 모형의 호환성을 평가함. 호환성은 시간적 호환성과 지리적 호환성으로 구분될 수 있으며, 즉 다른 국가(혹은 지역)와 시기에 수집된 자료를 대상으로 타당도를 평가하는 방법으로, 이 연구에서는 적절한 자료를 구할 수 없어 외적 타당도를 평가하지 못함
- 개발된 모형은 의료기관의 성과 평가 목적으로 사용됨. 의료기관의 성과는 보정된 사망률을 기준으로 평가되나, 일부 의료기관은 환자수가 적어 극단적인 보정 사망률이 산출될 가능성이 있어 개발된 모형을 적용하지는 못함. CABG 평가는 2년간 진료분을 대상으로 이뤄질 예정이므로, 최종적으로 자료가 수집되면 개발된 모형을 적용하여 보정사망률을 산출할 예정임

4. 결론

- 건강보험심사평가원에서는 2005년 CABG 평가 결과를 토대로, 평가지표를 개선하고, 평가자료 수집시스템을 구축하여 수술 정보, 임상적 검사결과 등 환자의 중증도와 관련된 자료를 수집함. 2008년 7월~2010년 6월 CABG 진료분을 대상으로 2011년 상반기 평가결과를 발표할 예정임
- 이 연구는 CABG 평가 결과에 대한 신뢰성과 객관성 확보를 위하여 중증도 보정 모형을 개발함. 사망률, 재수술률, 수술 후 입원일수 등 결과

지 표 중에서 수술 후 30일 사망률을 기준으로 우선적으로 중증도 보정 모형을 개발하였고, 모형은 자료의 크기, 사망 발생률, 결측 값을 고려한 통계결과를 토대로, 임상전문가, 통계전문가의 의견을 수렴하여 개발됨

- 최종 중증도 모형에 포함된 변수는 11개로, 연령, 성별, 응급상태, 박출계수, 과거 당뇨, 대동맥내포성펍프, 심인성 속, PCI 실패, BMI, 혈청크레아티닌임. 이 모형의 판별력은 0.852로 높았고, 벌점최대가능도추정방법을 사용하여 기존에 사용한 추정방법에 비해 교정력 또한 높았음
- 이 연구에서 개발된 중증도 보정 모형은 CABG 평가 결과에 대한 신뢰성과 객관성을 향상시킬 것으로 기대되며, 향후 정기적인 모형 업데이트가 요구됨

참고문헌

- 권영대. 중증도 측정도구를 이용한 관상동맥우회로술의 보정사망률에 관한 연구. 서울대학교 박사논문 1998
- 박형근, 안형식, 권영대 등. 관상동맥우회술 수술환자의 수술 후 사망률 예측모형의 개발. *예방의학회지* 2001;34(1):21-27
- Arom KV, Petersen RJ, Orszulak TA, et al. Establishing and using a local/regional cardiac surgery database: *Ann Thorac Surg* 1997;64:1245-1249
- Ash AS, Shwartz M. *Evaluating the performance of risk adjustment methods: dichotomous outcome*. In Iezzoni L, ed. Risk adjustment for measuring healthcare outcomes (2nd edition). Chicago: Health Administration Press, 1994:427-469
- Austin P, Tu J. Bootstrap methods for developing predictive models. *Am Stat*. 2004;58:131-137
- Blackstone EH. Breaking down barriers: helpful break through statistical methods you need to understand better. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:430-439
- Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable modes. *Ann Intern Med* 1993;118:201-210
- Daley J. Criteria by which to evaluate risk-adjusted outcomes programs in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1827-1835
- David CN. Do different investigators sometimes produce different multivariable equations from the same data? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1528-1529
- Dobson AJ, Kuulasmaa K, Eberle E, Scherer J. Confidence intervals for weighted sum of poisson parameters. *Statistics in Medicine* 1991;10:457-462
- Efron B, Tibshirani RJ. *An introduction to the bootstrap*. New York: Chapman & Hall, 1993
- Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika* 1993;80:27-39
- Geissler HJ, Ho"lzl P, Marohl S, Kuhn-Re'gnier F, Mehlhorn U, Su'dkamp M, et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:400-406

- Gray RJ. Flexible methods for analysing survival data using splines, with application to breast cancer prognosis. *J Am Stat Assoc* 1992;87:942-951
- Hammermeister KE, Johnson R, Marshall G, Grover FL. Continuous assessment and improvement in quality of care. A model from the Department of Veterans Affairs cardiac surgery. *Ann Surg* 1994;219:281-290
- Hannan EL, Wu C, Bennett EV, et al. Risk stratification of in-hospital mortality for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3):661-668
- Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-387
- Harrell FE Jr. *Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. New York: Springer-Verlag, 2001.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons; 1989
- Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, Arinaga K, Kawano H. Risk stratification analysis of operative mortality in heart and thoracic aorta surgery: comparison between Parsonnet and EuroSCORE additive model. *Eur J Cardiothorac Sur* 2001;20:961-966
- Lippmann RP, Shahian DM. Coronary artery bypass risk prediction using neural networks. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1635-1643
- Marshall G, Grover FL, Henderson WG, Hammermeister KE. Assessment of predictive models for binary outcomes: an empirical approach using operative death from cardiac surgery. *Stat Med* 1994;13:1501-1511
- Marshall G, Shroyer AL, Grover FL, Hammermeister KE. Bayesian-logit model for risk assessment in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1815-1821
- Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, Okada M, Takamoto S, the Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. First report on 30-day and operative mortality in risk model of isolated coronary artery bypass grafting in Japan. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1866-1872.
- Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group. European system for cardiac operative risk evaluation(EuroSCORE). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999;16:9-13

- Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Sur.* 2002;22:101-105
- New York State Department of Health. *Adult cardiac surgery in New York state 2001-2003*. Albany: New York State Department of Health; October 2005 (obtained at <http://www.health.state.ny.us>).
- O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. A regional intervention to improve the hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *JAMA* 1996;275:841-846
- Peduzzin P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-1379
- Reid C, Billah B, Dinh D, Smith J, Skillington P, Yui M, et al. An Australian risk prediction model for 30-day mortality after isolated coronary artery bypass: The AusSCORE. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009;138:904-910.
- Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999;15:816-823
- Sauerbrei W, Schumacher M. A bootstrap resampling procedure for model building: application to the Cox regression model. *Stat Med* 1992;11:2093-2109
- Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The society of thoracic surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1- coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S2-22
- State of California, Office of statewide health planning and development. *The California report on coronary artery bypass graft surgery 2005-2006 hospital & surgeon data*. Sacramento, CA: Office of statewide health planning and development, March 2009
- Steyerberg EW, Eijkemans, MJC, Harrell Jr FE, Habbema, JDF. Prognostic modeling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation method in small data sets. *Statistics in Medicine* 2000; 1059-1079

- Steyerberg EW, Ivanov J, Tu JV, Naylor CD, Krumholz HM. Ranking of surgical performance. *Circulation* 2000;102:E61-62
- Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Harrell FE, Habbema JDF. Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets. *Med Decis Making* 2001;21:45-56
- Steyerberg EW. Clinical Prediction Models. *A practical approach to development, validation, and updating*. New York, USA:Springer; 2009
- Tu JV, Sykora K, Naylor CD. Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery: how many risk factors are enough? Steering Committee of the Cardiac Care Network of Ontario. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1317-1323
- Van Houwelingen JC, Le Cessie S. Predictive value of statistical models. *Stat Med* 1990;9(11):1303-1325
- Yap C-H, Reid C, Yii M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, et al. Validation of the EuroSCORE model in Australia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:441-446

CABG 중증도 보정 모형 개발

발행일 : 2011년 6월

발행인 : 강윤구

편집인 : 최병호

발행처 : 건강보험심사평가원 심사평가연구소
서울특별시 서초구 효령로 168

대표전화 : 1644-2000 / FAX : 02)6710-5834

홈페이지 : www.hira.or.kr

인쇄처 : (사)한국척수장애인협회 ☎ 031)421-8418

※ 이 보고서는 무단으로 복제나 인용을 할 수 없습니다.
(저작권법 제136조 등 관련법 적용)