

How to write a manuscript using the National Cohort Database

국립암센터 위암센터

소화기내과

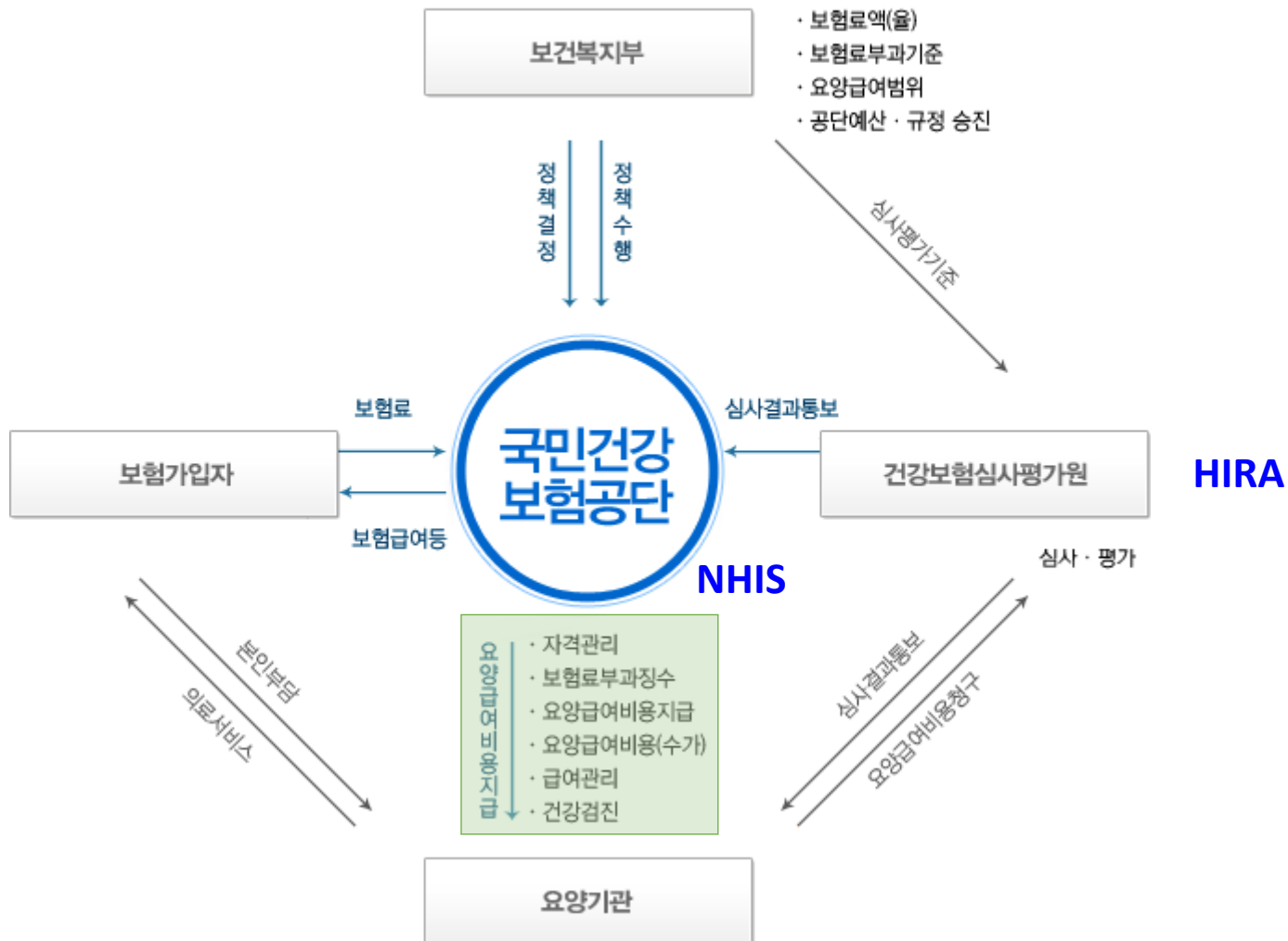
김영일

Contents

- 국민건강보험공단 DB 소개
- 100만명 표본코호트 DB
- 100만명 표본 코호트를 이용한 실제 연구 사례

우리나라 국민건강보험 체계 및 데이터 생성

국민건강보험 관리운영 체계



국민건강보험공단 빅데이터 자료

■ 국민건강정보 DB

- 전 국민의 보험 자격, 검진 결과, 진료 내역, 암 및 희귀난치성질환자 등록 정보 자료

■ 표본연구 DB

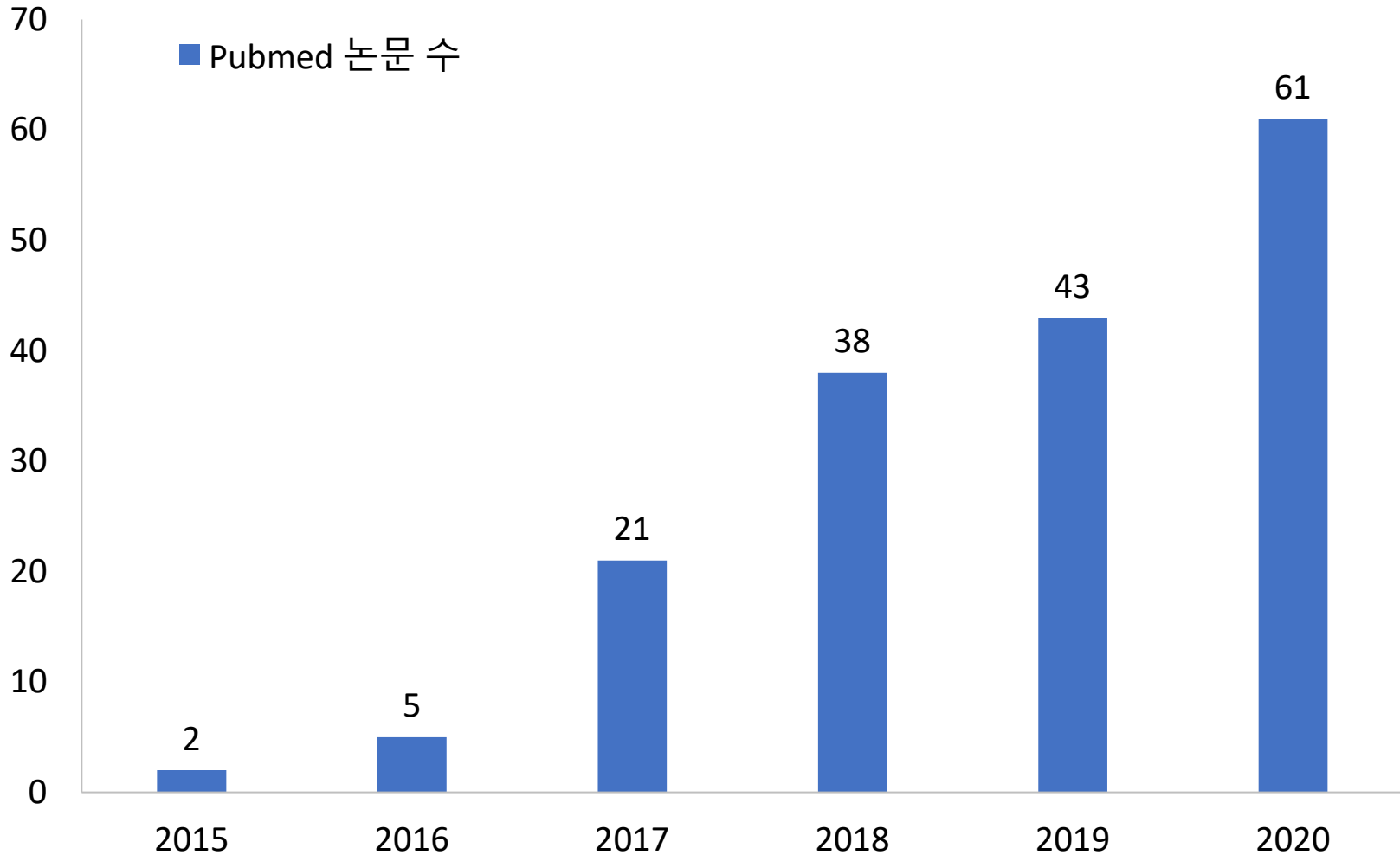
- 전국민 건강보험 데이터를 기반으로 수요도 높은 데이터를 표본 추출
- 정책 및 학술용으로 규격화 한 DB

■ 맞춤형연구 DB

- 건강보험 및 장기요양 보험 자료를 신청자의 연구 목적에 따라 추출, 요약, 가공한 DB

국민건강보험 빅데이터 연구 논문 현황

NHIS database no. 기재 논문 기준

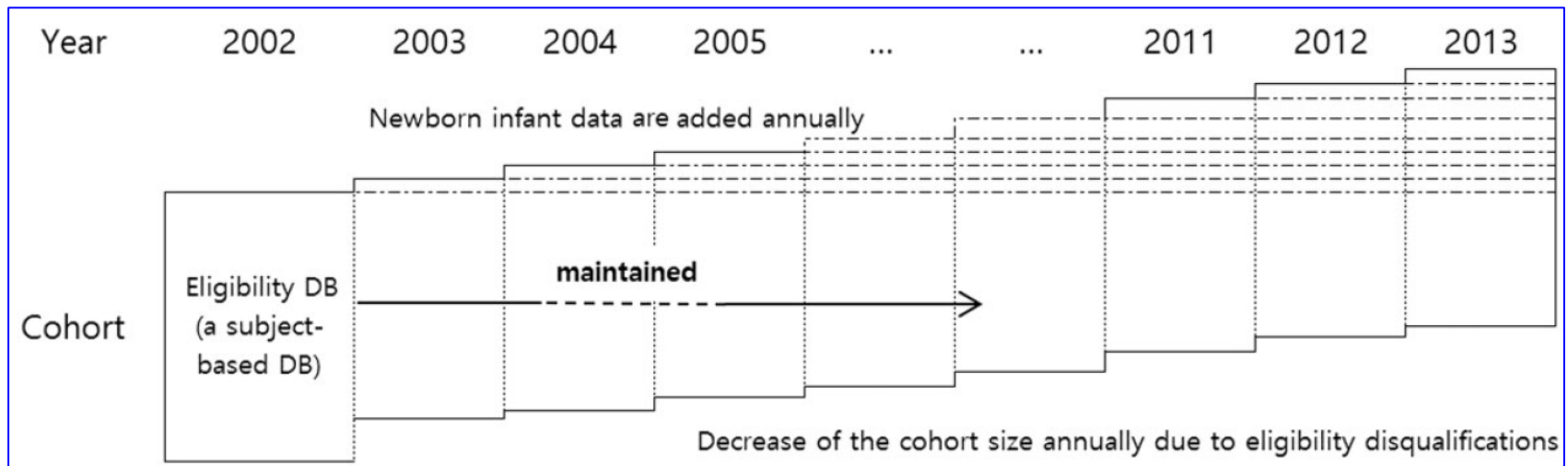


표본 연구 DB

구분	표본수(천명)	구축기간	자료건수(천건)	내용
표본코호트DB	1,025	2002~15(14개년)	2,619,397	전 국민을 대표하는 약 100만 명의 표본연구DB(전국민의 2%)
건강검진코호트DB	515	상동	2,087,629	만40~79세의 건강 검진 수검자 중심으로 의료이용, 검진결과 등을 분석할 수 있는 표본연구DB (모집단의 10%)
노인코호트DB	558	상동	2,749,045	2002년 기준 만60세 이상 노령층을 중심으로 구축한 표본연구DB (모집단의 10%)
영유아검진코호트DB	84	2008~15(8개년)	233,688	2008~2012년(5년) 출생자 중 영유아건강검진 1~2차를 한번 이상 수검한 영유아를 모집단으로 하여 각 연도별 5% 단순 무작위추출
직장여성코호트DB	185	2007~15(9개년)	368,226	'07.12월 말 기준 건강보험 자격 유지자 중 만15~64세의 여성 직장가입자 약 360만 명의 5% 무작위 추출

건강보험공단 100만 표본 코호트 자료

- 추출 기준년도 국민건강보험공단의 자격 DB 상의 건강보험 가입자 기준으로 모집단을 대표하는 약 100만명(약 2%)을 표본 추출한 DB
 - DB version 1.0은 2002년, DB version 2.0은 2006년 기준
 - 추출 기준년 이후 사망 또는 자격상실에 의한 대상자 감소는 신생아로 대신하여 코호트를 유지



건강보험공단 100만 표본 코호트 자료

■ DB 구성

자격 및 보험료 DB

- 생년월일, 성별, 거주지, 가입자격, 해외출입국자료 등
- 소득 (종합소득, 연금소득) 등
- 국가유공자, 장애인 등록 등

진료내역 DB

- 진료 명세서: 요양기간, 상병명(주상명, 부상명), 요양일수 등
- 진료내역: 병원내의 처치, 수술, 약처방, 투여량, 진료비 등
- 처방전 내역: 원외 처방약, 투약량, 투여일수, 약물 정보 등

건강검진 DB

- 일반건강검진, 생애전환기 검진, 5대암 검진 등
- 검진 문진 자료(생활습관, 가족력, 기왕력 등)
- 검진결과 실측 데이터

요양기관 DB

- 요양기관 종별, 설립구분별, 지역별 현황 및 설비, 장비, 인력 관련 자료



통계청 사망 자료 (사인, 사망년월)

건강보험공단 100만 표본 코호트 자료

■ DB 구성

- 각 년도 별 DB (2002년~2015년): Total 299 GB

✓ 총 19개 파일로 구성

- 자격 및 보험료
- 출생 및 사망
- 진료 내역 (일반내역 T20, 진료내역 T30, 상병내역 T40, 처방내역 T60)
 - 의과, 보건기관
 - 치과
 - 한방
 - 약국 (T20, T30 만)
- 건강검진
- 요양기관

건강보험공단 100만 표본 코호트 자료

- 각 파일은 개인고유번호(7자리) 또는 연계코드를 이용하여 연결

	A	B	C	D	E
1	RN_INDI	BTH_YYYY	DTH_YYYY	COD1	COD2
2	888234	1959			
3	572549	1971			
4	720544	1960			
5	964637	1960			
6	915731	1970			
7	84322	1962			
8	859599	1960			
9	262452	1968			
10	69398	1959			

출생 및 사망 table

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	RN_INDI	RN_KEY	RN_INST	MDCARE_STRT	FORM_CD	MCARE_SI	SICK_SYM	SICK_SYM
2	124047	2002080869465	35961	20020806	05	53	K006	
3	92198	2002080758523	49004	20020820	05	50	K053	
4	603413	2002010720006	24906	20020107	05	53	K006	
5	300860	2002010571059	57858	20020130	05	55	K011	
6	538038	2002050567361	137286	20020513	05	55	K021	
7	381671	2002040461346	114994	20020413	05	55	K011	
8	802213	2002040888982	64189	20020409	05	55	K020	
9	394061	2002040077748	95939	20020404	05	55	K040	
10	835408	2002050361010	89858	20020521	05	55	K051	
11	616389	2002080194192	92709	20020813	05	54	K050	
12	305452	2002070402497	124002	20020719	05	55	K021	
13	487160	2002090728137	55333	20020923	05	55	K020	
14	237719	2002020177683	42933	20020205	05	55	K040	
15	747748	2002080076053	86628	20020813	05	55	K040	
16	45461	2002080058715	146945	20020829	05	51	K030	
17	985264	2002080542432	61302	20020806	05	55	K021	

일반내역 (T20)

건강보험공단 100만 표본 코호트 자료

■ DB version 1.0 vs. DB version 2.0

	Ver 1.0	Ver 2.0
자료제공	USB 형태	인터넷 망 원격접속
표본 기준	2002년	2006년
코호트 기간	2002년~2013	2002년~2015년
기타	-	출생 년 제공 기준년 이전 4년간 상병 여부 확인 가능

건강보험공단 100만 표본 코호트 자료

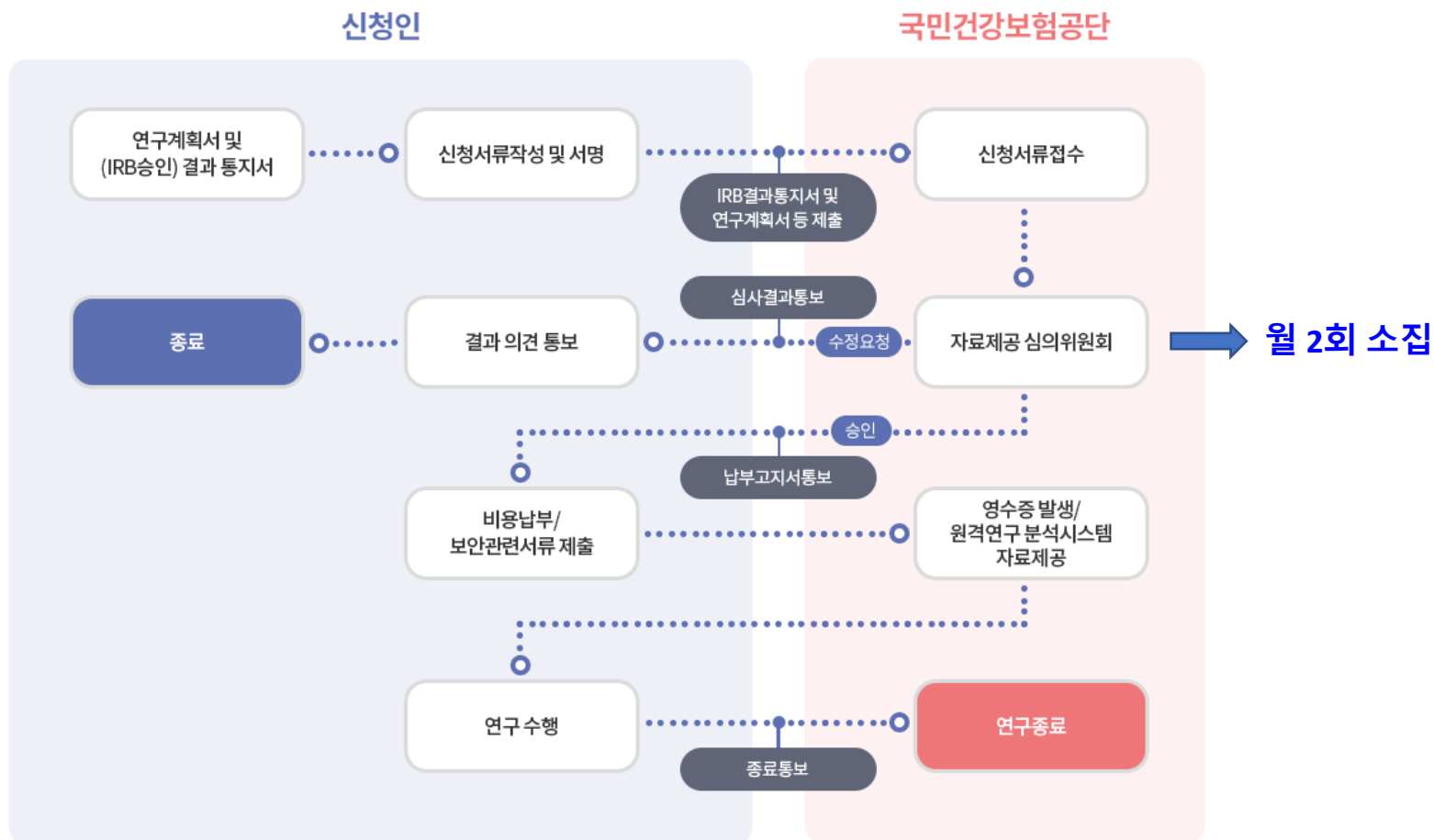
■ 맞춤형 DB 비교

	맞춤형 DB	100만 코호트 DB
자료제공범위	전 국민의 20%까지 (약 천만 명)	코호트 대상자 (약 100만명)
민감상병, 수가	자료 제공 가능 (예: 성별 관련)	민감상병, 시술은 masking되어 확인 불가
공단내부 자료 연계	자료 신청 시 항목 체크	기본 구성 DB로 제공
외부자료 연계	타 기관 연계에 대한 별도의 기관 승인이 필요	통계청 사망자료 연계되어 있음 기타 기관 연계는 어려움
자료 분석	지정된 장소에서만 가능 SAS 제공	원격접속 STATA, SPSS 활용 가능
기타	유병률 낮은 질환	유병률 낮은 질환은 부적합

건강보험공단 100만 표본 코호트 자료

■ 자료 신청 절차

- 자료 이용 비용은 사용기간에 따라 산정



100만 표본 코호트 DB 이용 연구 사례 I

: Metformin use and Gastric cancer risk

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Long-term metformin use reduces gastric cancer risk in type 2 diabetics without insulin treatment: a nationwide cohort study

Y.-I. Kim*, S. Y. Kim[†], S.-J. Cho*, J.-H. Park[†], I. J. Choi*, Y. J. Lee[‡], E. K. Lee[‡], M.-C. Kook*, C. G. Kim*, K. W. Ryu* & Y.-W. Kim*

Metformin

- First-line drug for type 2 diabetes
- Effective for glucose control
- Safe including less hypoglycemic event
- Additional metabolic effect
 - ✓ Weight loss
- May reduce risk of CV events and death
- Inexpensive

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy Metformin Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy Metformin + Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

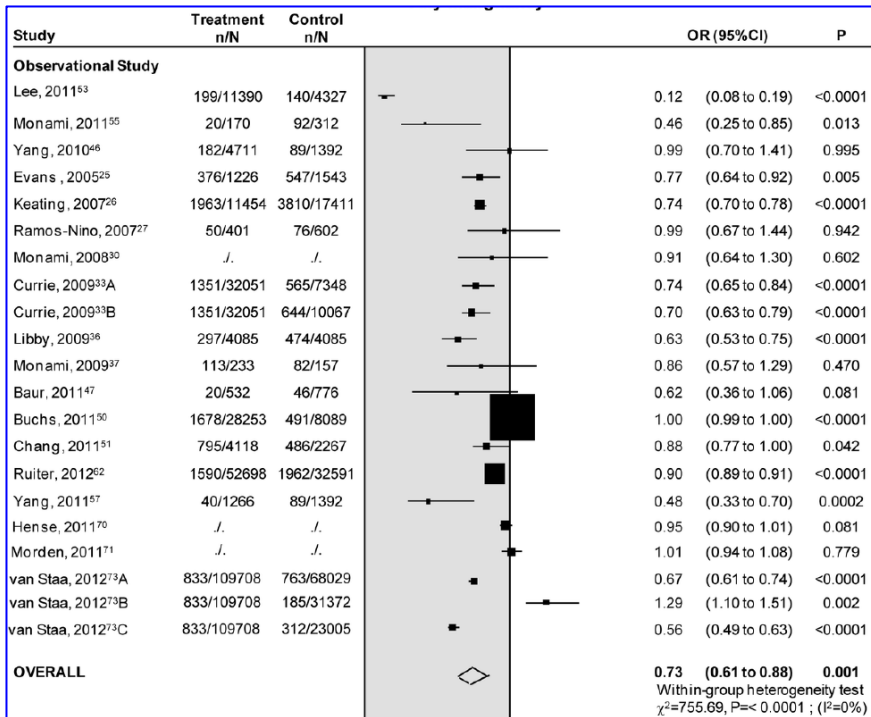
If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy Metformin + Lifestyle Management

	Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
	TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or	DPP-4-i	DPP-4-i	TZD	TZD	TZD	DPP-4-i
or	SGLT2-i	SGLT2-i	SGLT2-i	DPP-4-i	SGLT2-i	SGLT2-i
or	GLP-1-RA	GLP-1-RA	insulin*	GLP-1-RA	insulin*	GLP-1-RA
or	insulin*	insulin*	insulin*	insulin*	insulin*	insulin*

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA; add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy (See Figure 8.2)



■ Meta-analysis: observational studies

- OR for all cancer incidence

: 0.73 (95% CI, 0.61-0.88)

✓ Cancer types with significant association

➤ Liver, colorectal, pancreas, stomach, and esophageal cancer

연구 목적

- Metformin 사용과 위암 발생의 연관성을 확인

대상환자 선정: 조작적 정의

- 고려 사항
 - Metformin을 사용하는 환자는?
 - 누구를 metformin 사용자로 정의할 것인가?
 - Metformin 사용자 추출 기준 년도를 언제로 할 것인가?

대상환자 선정: 조작적 정의

■ 고려 사항

- Metformin을 사용하는 환자는?

- ✓ Type 2 Diabetes (ICD-10 상병 코드: E11~E14)

- 30세 이상

- Insulin 포함 당뇨약제 처방 받은 대상

- 적어도 6개월 이상 약제 처방 받은 대상

Upcoding or false
code 가능성 배제

- 누구를 metformin 사용자로 정의할 것인가?

- Metformin 사용자 추출 기준 년도를 언제로 할 것인가?

대상환자 선정: 조작적 정의

■ 고려 사항

- Metformin을 사용하는 환자는?
- 누구를 metformin 사용자로 정의할 것인가?
 - ✓ Regular user vs. Non-user
 - 6개월 이상 처방 대상자를 regular user로 정의
- Metformin 사용자 추출 기준 년도를 언제로 할 것인가?

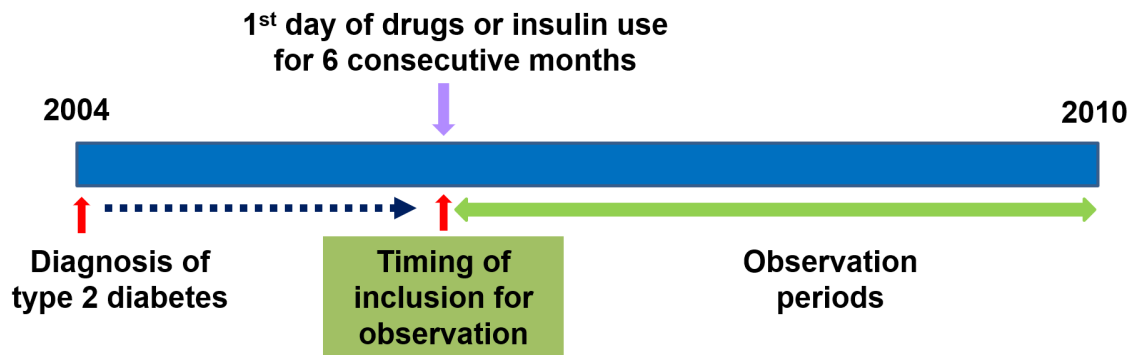
대상환자 선정: 조작적 정의

■ 고려 사항

- Metformin을 사용하는 환자는?
- 누구를 metformin 사용자로 정의할 것인가?
- Metformin 사용자 및 대조군 추출 기준 년도를 언제로 할 것인가?

✓ 2004년 기준

✓ 2002~2004년에 위암 진단 환자 제외

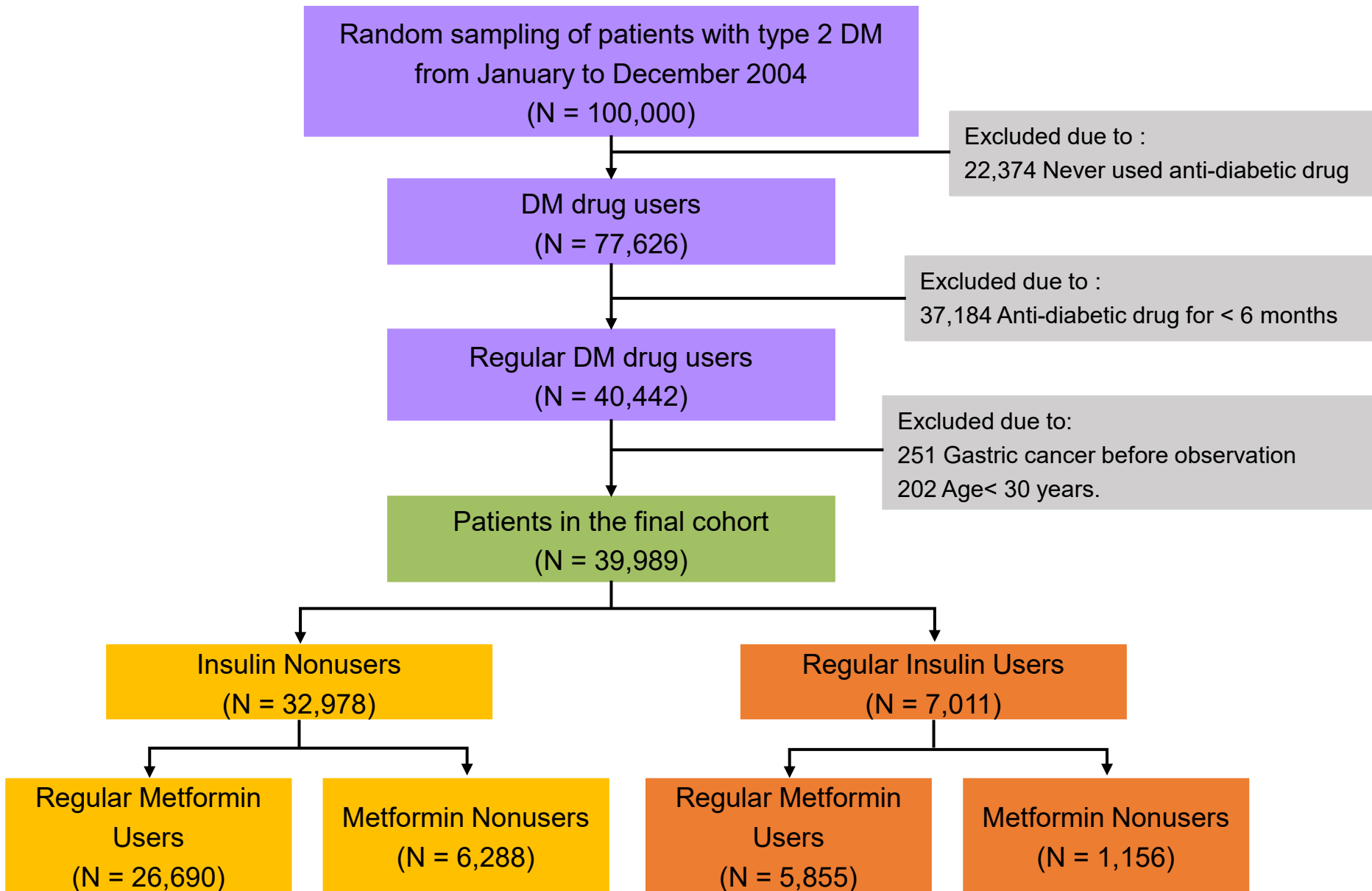


당뇨약제 코드 확인

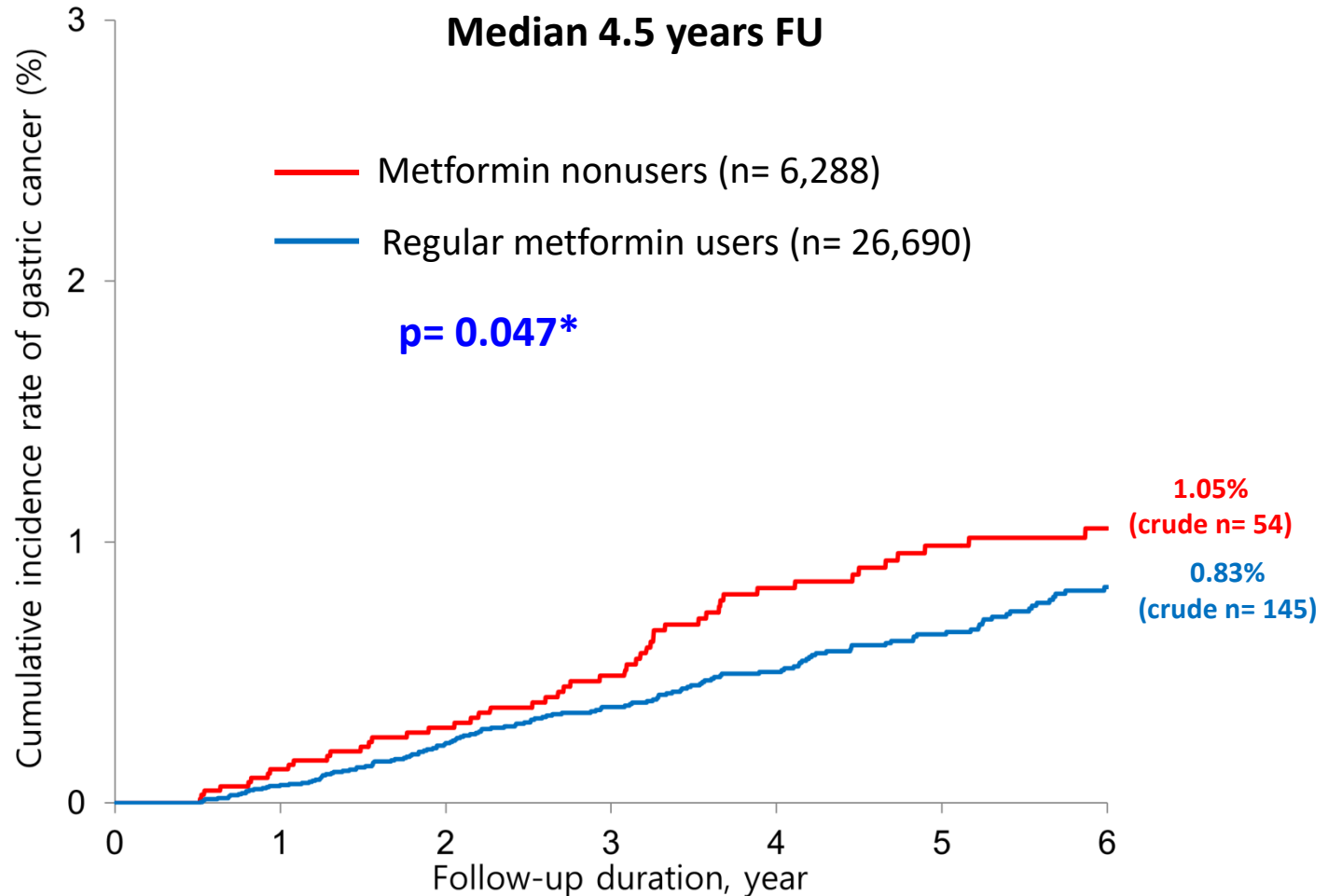
- 2009년 이전은 약제 주성분코드, 제품코드를 건강보험심사평가원 검색창에서 확인해야 함
 - 약제 자료를 검토하여 통계학자에게 제공 필요

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
	EDI	구EDI	코드	품명	M01_BU	단위	단위	M01_SP	업체	분류	M01_GUE	M01_DAN	적용일
2	67180268C	A12852051	M	원폴민정(염산메트포르민)	Y-N-N-N-f1	정			대원제약(주)396	3			20040701
3	64620005C	A13353601	M	글루코젠정500밀리그램(염산메트포르민)(수)	Y-Y-N-N-N1	정			(주)뉴젠팜396	3			20061101
4	65730118C	A11152871	M	디포민정(메트포르민염산염)	Y-Y-N-N-N1	정			(주)동구제396	3			20100201
5	66460004C	A11252621	M	글루파정250mg(염산메트포르민)	Y-N-N-N-f1	정			(주)다림바396	3			20040701
5		A00303121	S	신풍글리피딕정	Y-N-N-N-f1	정			신풍제약396	3			20060401
7		A00350161	S	글리디엥정	Y-N-N-N-f1	정			신풍제약396	3			20020511
3	64850020C	A00350841	M	다이비스정(염산메트포르민)	Y-Y-N-N-N1	정			신풍제약(주)396	3			20090201
3		A00850191	S	슈라벤정	Y-N-N-N-f1	정			한국휴텍스396	3			20090101
0		A25002101	S	영풍글리퀴돈정	1	정			영풍제약396	3			20020511
1		A25003831	S	그리벤징정3mg	Y-N-N-N-f1	정			영풍제약396	3			20020511
2	64910010C	A00801961	S	디아민정(글리클라지)(수출명:Bee-Diamin)	Y-N-N-N-f1	정			한국휴텍스396	3			20100201
3		A01003441	S	한일글리클라지정	Y-N-N-N-f1	정			한일약품396	3			20070701
4	64330221C	A01202311	S	유글루론정(글리벨클라미드)	Y-N-N-N-f1	정			(주)종근당396	3	Y-N-N-N-f1		20030401
5		A01350051	S	그리콜정	Y-N-N-N-f1	정			동광제약396	3			20080201
6		A01351211	M	동광 메트폴민정 250mg	Y-N-N-N-f1	정			동광제약396	3			20020511
7		A01351221	M	동광 메트폴민정 500mg	Y-N-N-N-f1	정			동광제약396	3			20020511
8		A01505231	S	글리코정	Y-N-N-N-f1	정			동아제약396	3			20020511
9		A25050131	S	디크롱정	Y-N-N-N-f1	정			영풍제약396	3			20081201
0		A25050141	S	두리몬정	Y-N-N-N-f1	정			영풍제약396	3			20061201
1	66190006C	A25050711	M	구루메포민정250밀리그램(염산메트포르민)	Y-N-N-N-f1	정			영풍제약(주)396	3	Y-N-N-N-f1		20031001
2	66190007C	A25050721	M	구루메포민정500mg(염산메트포르민)	Y-Y-N-N-N1	정			영풍제약(주)396	3			20071001
3		A25050251	S	영풍글리벨클라미드정2.5mg	Y-N-N-N-f1	정			영풍제약396	3			20020511
4		A25050261	S	영풍글리벨클라미드정5mg	Y-N-N-N-f1	정			영풍제약396	3			20061201
5		A01750171	S	고려은단글리클라지정80MG	1	T			고려은단396	3			19970501
6	65150003C	A25850101	S	그리크라정(글리클라지)(수출명:글리제정)	Y-N-N-N-f1	정			(주)하원제396	3			20020801
7		A02550171	S	글리다민정	Y-N-N-N-f1	정			삼성제약396	3			20020511
8		A02550821	S	삼성 글리클라자이드정	Y-N-N-N-f1	정			삼성제약396	3			20020511
9	65150015C	A25852721	M	다이포르민정(염산메트포르민)	Y-Y-Y-N-N1	정			(주)하원제396	3	N-Y-N-N-f1		20101101
0		A26450151	S	그리징정	Y-N-N-N-f1	정			한국바이오396	3			20020401
1		A03100091	S	다이아비네스정250mg	1	정			한국화이자396	3			20071115
2	64290051C	A03450531	M	메토폴정(염산메트포르민)	Y-Y-Y-N-N1	정			일동제약(주)396	3			20060901
3		A03503571	S	디아벤정5MG	1	T			한울제약396	3			19970501
4	65800010C	A03600471	M	글루코닐정(메트포르민염산염)	Y-Y-N-N-N1	정			한서제약(주)396	3			20100601
5		A03601531	S	한서글리클라지정	Y-N-N-N-f1	정			한서제약396	3			20090401

Results



Results: Insulin non-users

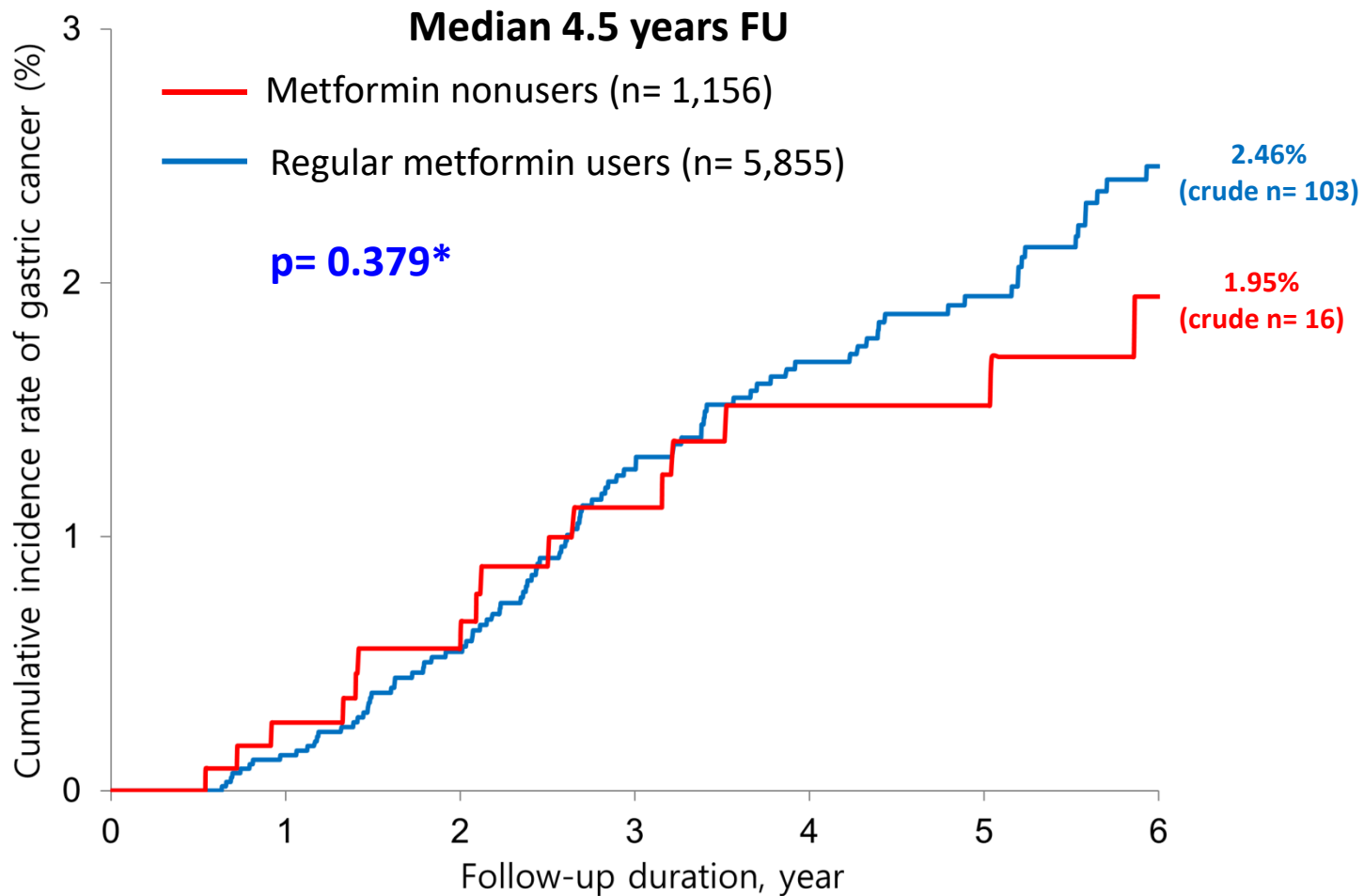


No at risk

Metformin nonusers	6,288	5,992	5,286	4,680	4,031	3,398	2,575
Metformin users	26,690	25,207	20,694	17,747	14,324	11,061	7,094

***p-value by log-rank test**

Results: Insulin users



No at risk

Metformin nonusers	1,156	1,077	929	791	653	517	379
Metformin users	5,855	5,580	4,731	4,049	3,333	2,664	1,804

**p-value by log-rank test*

Results: Multivariate analysis (insulin non-users)

	Unadjusted		p	Adjusted for Covariates [†]		p
	HR	95% CI		HR	95% CI	
Regular metformin users	0.73	0.53–1.00	0.048	0.73	0.53–1.01	0.059
Duration of metformin use						
Continuous variable	0.90	0.83–0.98	0.013	0.88	0.81–0.96	0.003
Categorical variable						
0.5 – 1.0 yr	0.88	0.57–1.36	0.574	1.01	0.65–1.56	0.965
1.1 – 2.0 yr	0.87	0.58–1.30	0.494	0.98	0.66–1.47	0.935
2.1 – 3.0 yr	0.81	0.52–1.25	0.338	0.90	0.58–1.41	0.652
>3.0 yr	0.52	0.34–0.79	0.002	0.57	0.37–0.87	0.009

Cox-regression analysis was performed.

[†]Covariates are sex, age, residential area and other anti-diabetic drug use (thiazolidinediones and sulfonylurea).

제한점: 논문 reviewer 지적 사항

- 중요한 confounding factor 정보 누락
 - DM severity: fasting glucose, HbA1c level
 - *H. pylori* status and eradication 여부
 - Gastric atrophy

- 약제 용량 및 용법 정보
- 약제에 대한 compliance 정보 누락
- Co-morbid illness
- Family history of gastric cancer, smoking, alcohol ...

100만 표본 코호트 DB 이용 연구 사례 II

: Aspirin use and Gastric cancer risk

Original Article

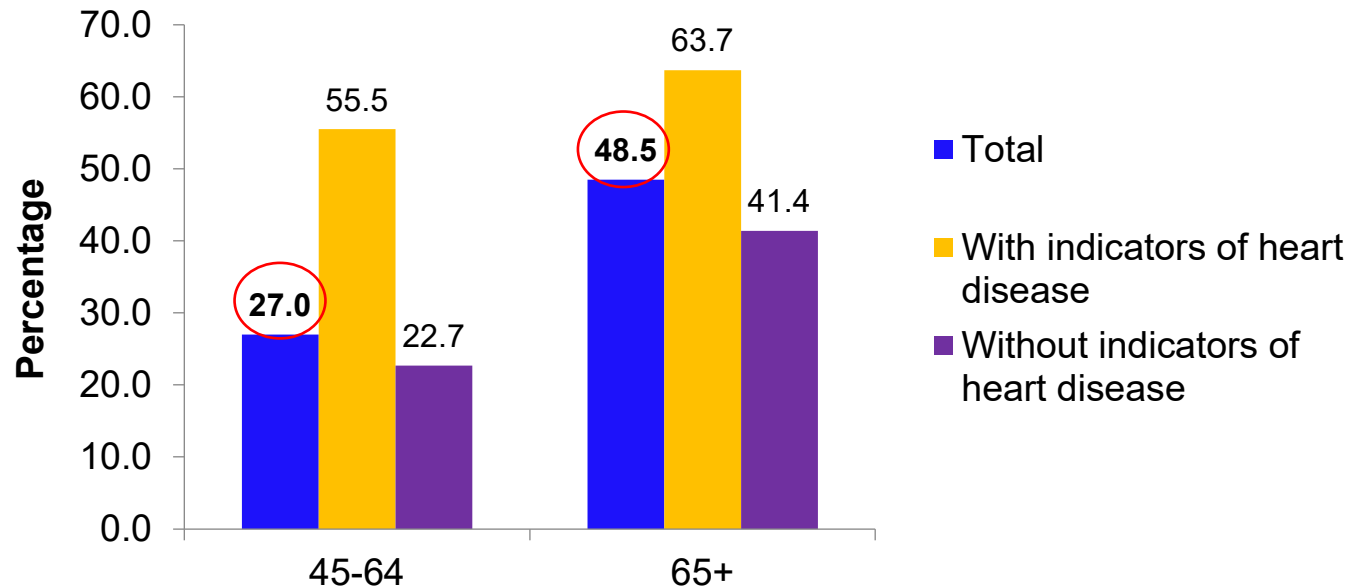
Open Access

**Long-Term Low-Dose Aspirin Use Reduces Gastric Cancer Incidence:
A Nationwide Cohort Study**

연구 배경

■ 대표적인 항 혈소판제제

- 심혈관질환과 뇌혈관질환의 일차 및 이차 예방 약제로 권고
- 건강보험공단 표준 코호트 자료 이용 국내 연구
 - ✓ 2005년 고혈압 진단 환자 중 일차예방 목적의 아스피린 사용자: 22%
- 2005년 미국 통계



연구 배경

- Aspirin/NSAIDs use and cancer risk
 - Meta-analysis of observational studies

Cancer site	No. of studies	No. of cases	Pooled RR (95% CI)	I ² (%)	P value for heterogeneity
Colorectum	45	156,019	0.73 (0.69-0.78)	86	<0.001
Esophagus (squamous cell)	13	6,211	0.67 (0.57-0.79)	57	0.006
Esophagus/ Gastric cardia	10	3,021	0.61 (0.49-0.77)	76	<0.001
Stomach	14	9,919	0.64 (0.51-0.82)	91	<0.001
Hepato-biliary	5	13,556	0.62 (0.44-0.86)	95	<0.001
Pancreas	15	12,193	0.78 (0.68-0.89)	84	<0.001

연구 배경

- Aspirin and Gastric cancer: 기존 연구들
 - Gastric cancer incidence를 primary outcome으로 확인한 연구의 부재
 - ✓ 대부분 RCT 들은 심혈관 질환 관련 연구들
 - 주로 colorectal cancer에 focus
 - ✓ Observational study에서도 Gastric cancer는 secondary analysis로 확인
 - ✓ NSAIDs 사용자를 포함하여 분석

연구 목적

- 아스피린 사용에 따라 위암 발생이 감소하는 지를 확인

대상 환자 선정: 조작적 정의

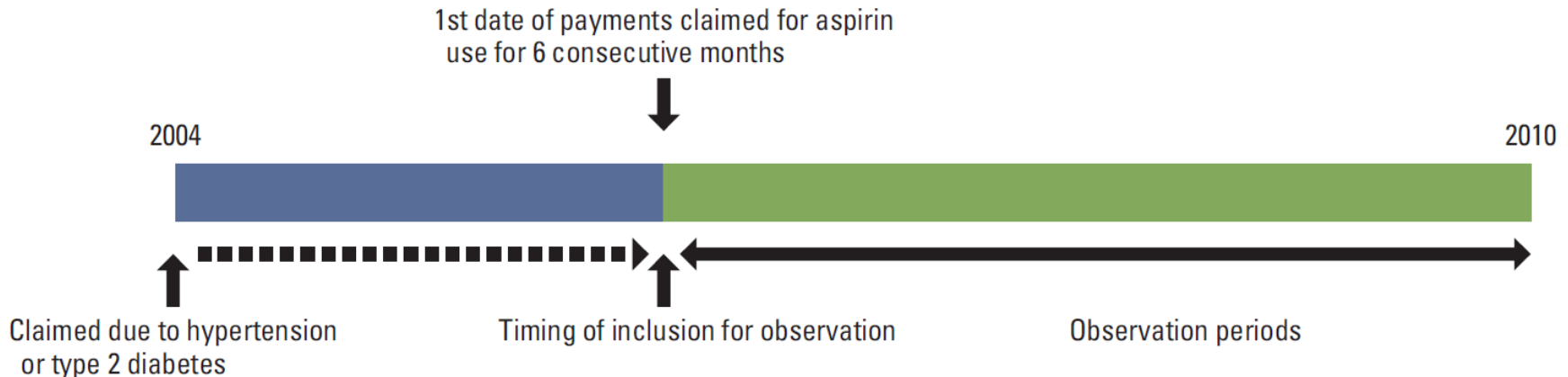
- 고려 사항
 - Aspirin을 사용하는 환자는?
 - 누구를 aspirin 사용자로 정의할 것인가?
 - Aspirin 사용자 추출 기준 년도를 언제로 할 것인가?

대상 환자 선정: 조작적 정의

■ Aspirin 사용자 정의

- 고혈압 (I10), Type 2 Diabetes (E11)
- 해당 상병명으로 적어도 6개월 이상 100 mg aspirin 사용자를 regular user로 정의
- **대조군**은 해당 상병으로 6개월 이상 고혈압 또는 당뇨약제 복용자로 정의

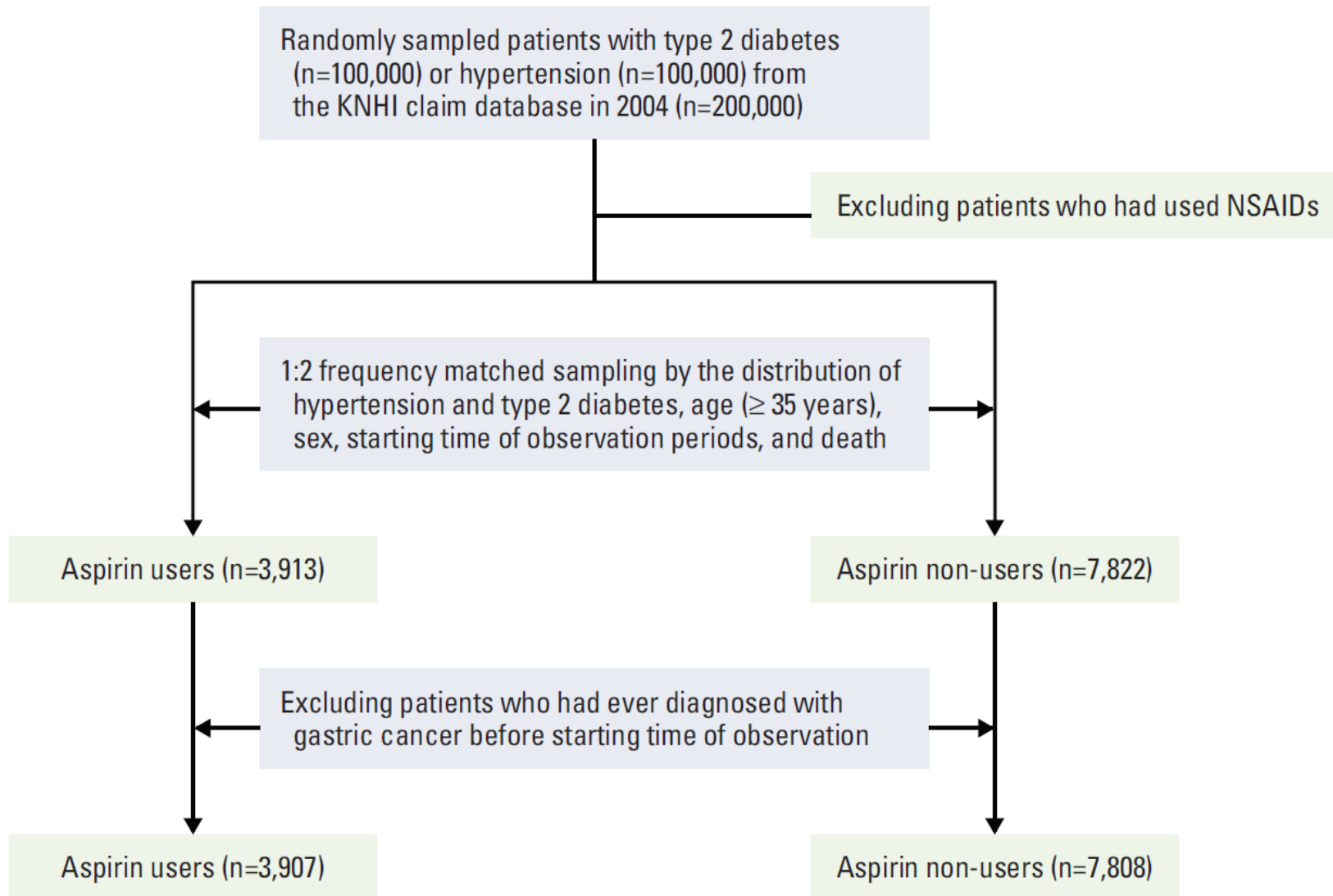
■ 대상 환자 추출 기준



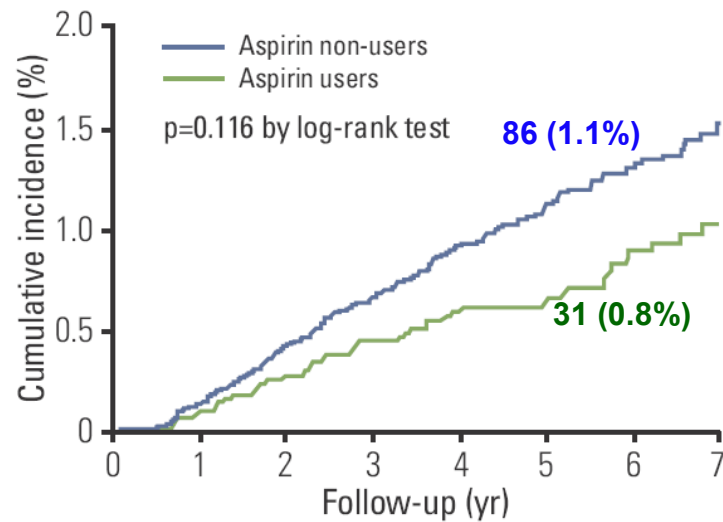
아스피린 약제 코드 확인

성분코드	성분명	함량
110701ATB	aspirin	100mg
110702ATB	aspirin	500mg
110801ATB	aspirin encapsulated	100mg
110802ATB	aspirin encapsulated	500mg
111001ACH	aspirin(enteric coated)	100mg
111001ATB	aspirin(enteric coated)	100mg

Results



Results



No. at risk

Aspirin non-users	7,808	7,636	7,236	6,711	6,205	5,573	4,454	1,693
Aspirin users	3,907	3,824	3,620	3,357	3,105	2,792	2,230	846

- Median FU: 6.4 years
- HR for gastric cancer occurrence
in patients with aspirin uses ≥ 3 years
: 0.40 (95% CI 0.16-0.98)

Results

	Univariate		<i>P</i>	Multivariate		<i>P</i>
	HR	95% CI		HR	95% CI	
Female sex	0.39	0.26–0.58	<0.001	0.71	0.47–1.08	0.107
Age	1.02	0.99–1.04	0.066	1.01	0.99–1.03	0.582
Aspirin use	0.72	0.48–1.09	0.117	0.71	0.47–1.08	0.107
Duration of aspirin use						
Model 1 (Continuous variable)	0.84	0.72–0.98	0.028	0.85	0.73–0.99	0.044
Model 2 (Categorical variable)						
0.5 – 1.0 yr	0.91	0.49–1.71	0.769	0.83	0.44–1.56	0.559
1.1 – 2.0 yr	0.74	0.36–1.52	0.410	0.71	0.34 – 1.47	0.355
2.1 – 3.0 yr	1.09	0.51–2.36	0.823	1.11	0.51–2.40	0.793
>3.0 yr	0.37	0.15–0.90	0.029	0.40	0.16–0.98	0.045

제한점

- 중요한 confounding factor 정보 누락
 - *H. pylori* status and eradication 여부
 - Gastric atrophy

- 약제에 대한 compliance 정보 누락
- **Over the counter drug: aspirin, NSAIDs**
- Co-morbid illness
- Family history of gastric cancer, smoking, alcohol ...
- 약제 사용에 따른 부작용 정보

100만 표본 코호트 DB 이용 연구 사례 III

: *H. pylori* treatment and Overall mortality

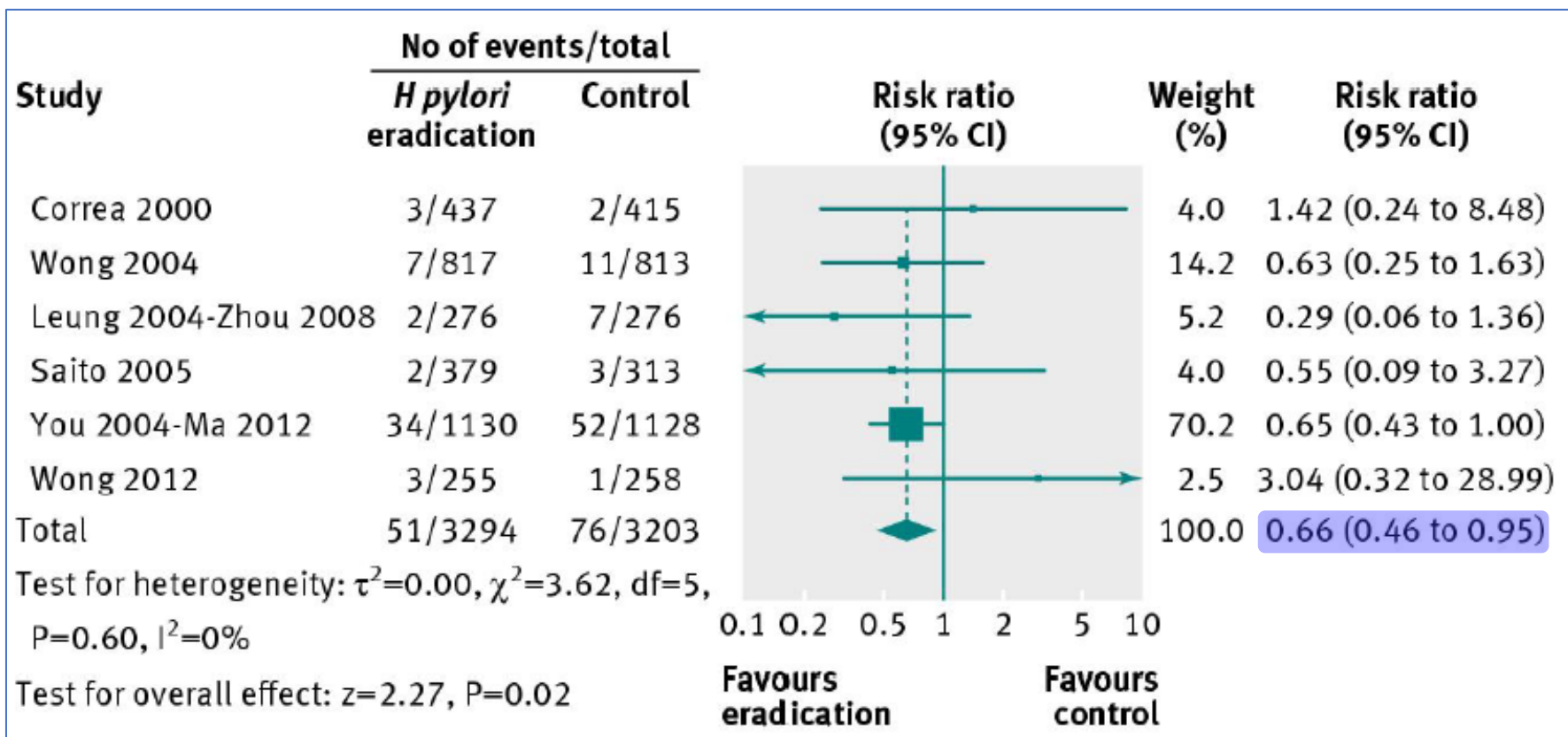
Effect of *Helicobacter pylori* Treatment on Long-term Mortality in Patients with Hypertension

Young-Il Kim¹, Young Ae Kim², Jang Won Lee,³ Hak Jin Kim⁴, Su-Hyun Kim⁵, Sang Gyun Kim⁶, Jin Il Kim⁷, Jae J. Kim⁸, and Il Ju Choi¹

¹Center for Gastric Cancer and ²Cancer Survivorship Branch, National Cancer Control Institute, National Cancer Center, Goyang, ³College of Korean Medicine, Dongguk University, Gyeongju, ⁴Department of Cardiology, Center for Clinical Specialty, National Cancer Center, ⁵Department of Neurology, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, ⁶Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, ⁷Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, and ⁸Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

연구 배경

- *H. pylori* eradication and Gastric cancer prevention
 - Meta-analysis of 6 RCTs



연구 배경

■ *H. pylori* eradication and Gastric cancer prevention

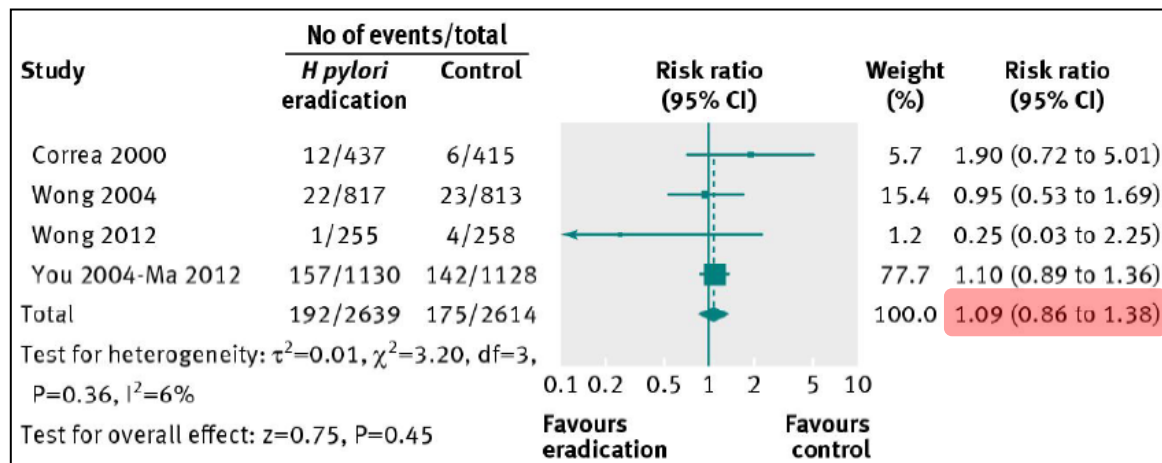
- Meta-analysis of 6 RCTs

- ✓ *H. pylori* eradication reduced

- Gastric cancer incidence (34% reduction)

- Gastric cancer mortality (33% reduction)

- ✓ Overall mortality : 9% increase

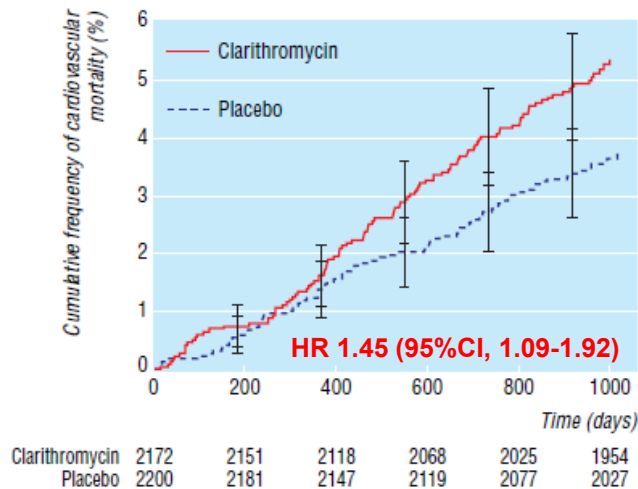


연구 배경

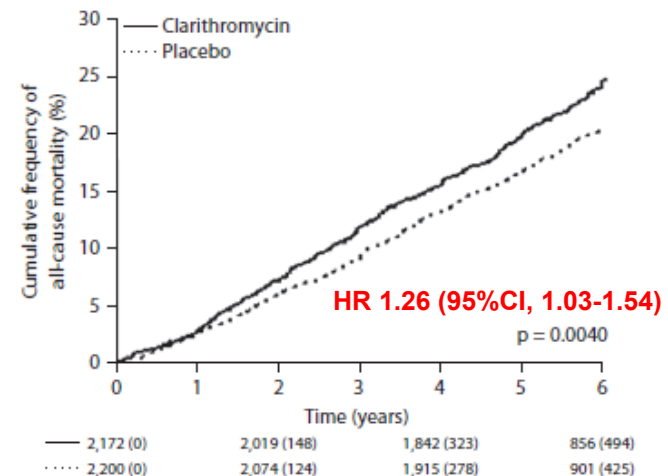
■ Clarithromycin use and increased cardiovascular mortality and overall mortality

- CLARICOR trial

- ✓ Two weeks' clarithromycin treatment in stable coronary disease patients



<Cardiovascular mortality>



<Overall mortality>

연구 목적

- *H. pylori* 제균 치료에 따른 전체 사망률 증가 확인

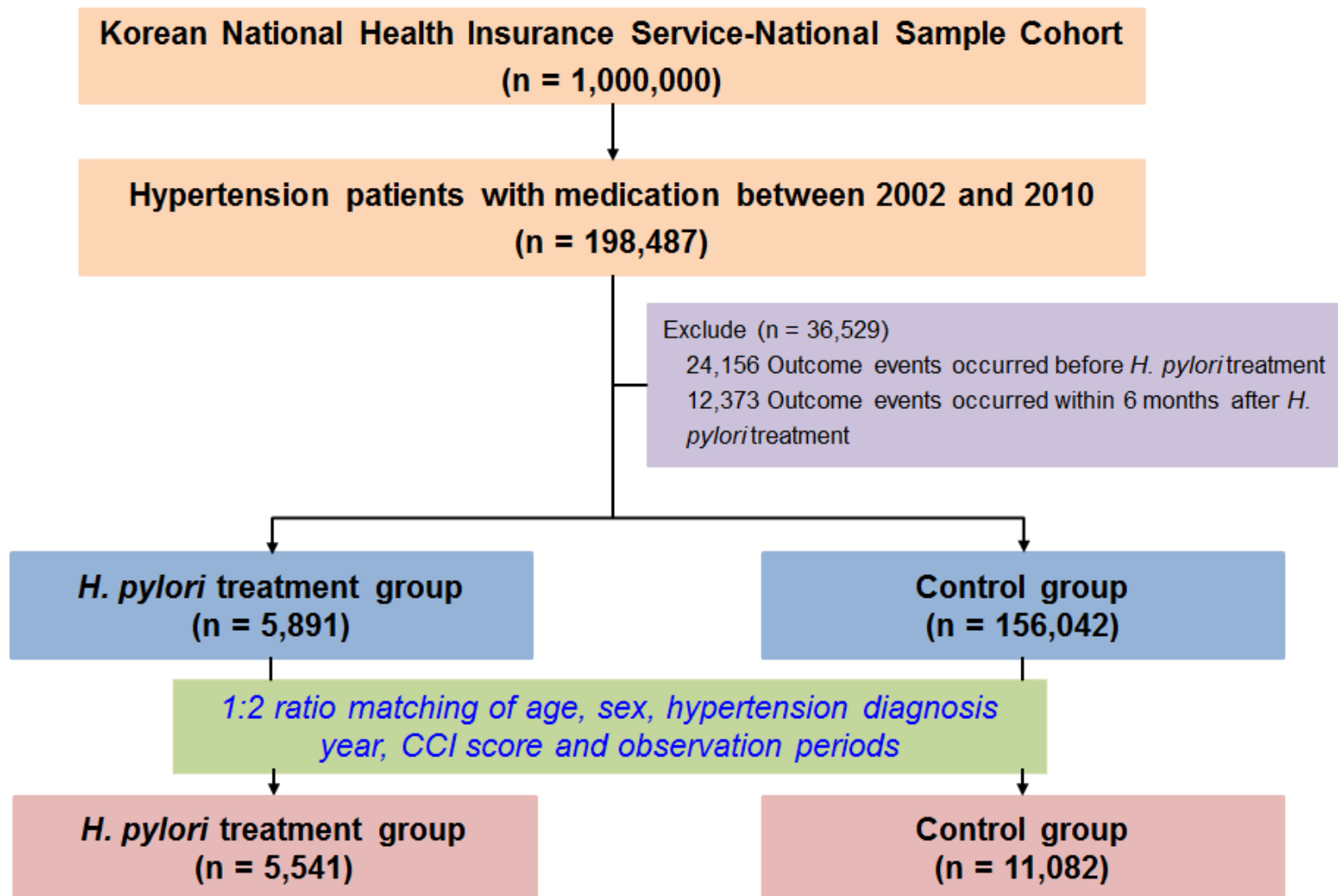
대상 환자 선정: 조작적 정의

- 고려 사항
 - 심혈관 질환 증가 위험 대상자는?
 - *H. pylori* 치료군과 대조군 선정 기준은?
 - 전체 사망률에 영향을 주는 기저질환 상태 보정은?

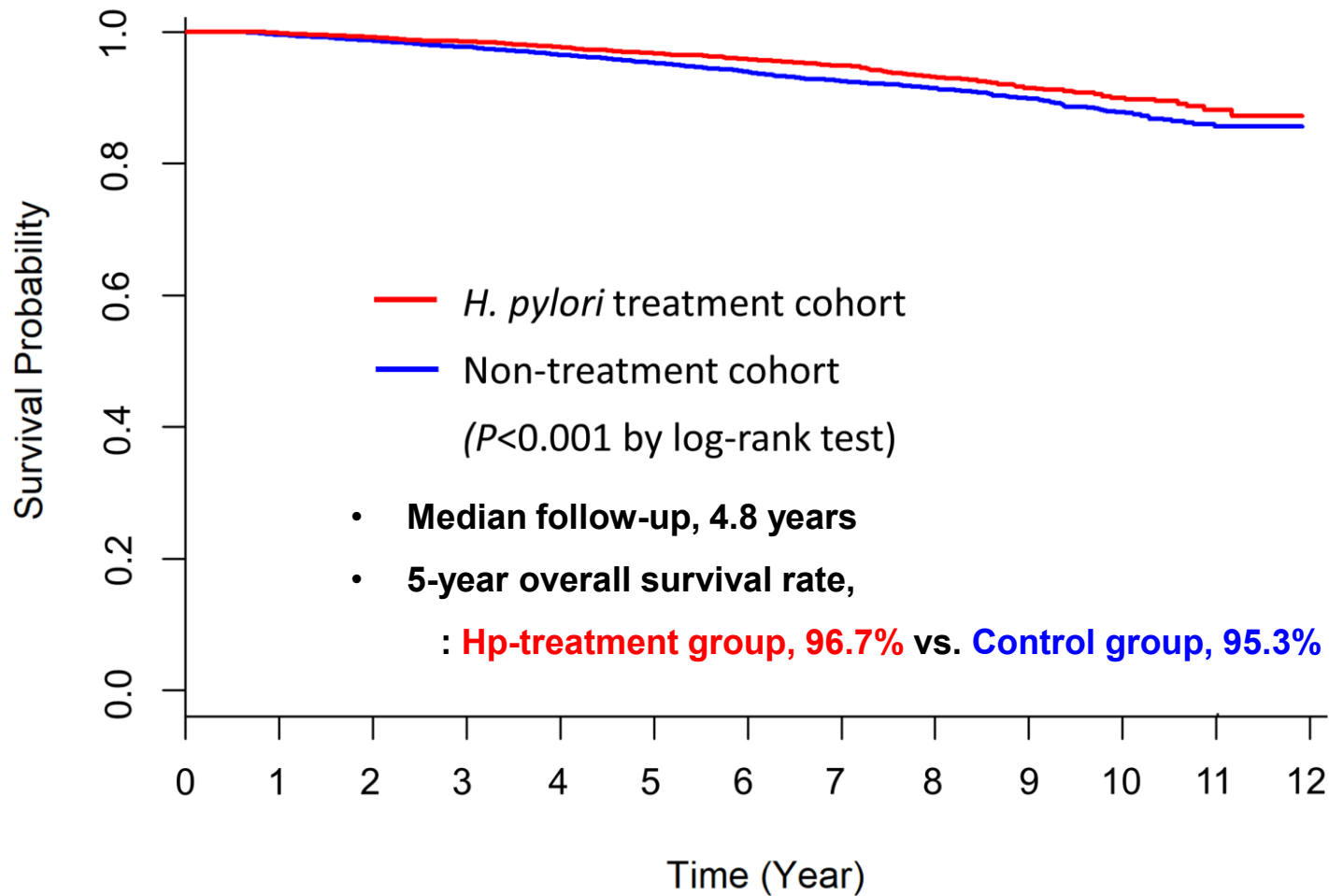
H. pylori treatment regimen

3제 요법			4제 요법		
Proton pump inhibitor (PPI)-Clarithromycin containing triple therapy			Bismuth quadruple therapy		
약제 성분	ATC 코드	주성분코드	약제 성분	ATC 코드	주성분코드
Amoxicillin	J01CA	108101ACH (250 mg 캡슐)	Bismuth	A02BX	244802ATB
		108103ACH (500 mg 캡슐)	Metronidazole	J01XD	194101ATB
Clarithromycin	J01FA	134901ATB (250 mg 코팅정)	Tetracycline	J01AA	236701ACH
		134904ATB (500 mg 코팅정)	Proton pump inhibitors		
Proton pump inhibitors			Pantoprazole		208801ATE (40 mg) 208802ATE (20 mg)
Pantoprazole		208801ATE (40 mg)	Lansoprazole	A02BC	181301ATE (30 mg 코팅 정제)
		208802ATE (20 mg)			181301ACE (30 mg 캡슐)
Lansoprazole		181301ATE (30 mg 코팅 정제)	Rabeprazole	A02BC	181301ACE (30 mg 캡슐)
		181301ATD (30 mg 정제)			181301ATD (30 mg 정제)
		181302ATE (15 mg 코팅 정제)			181302ATE (15 mg 코팅 정제)
		181302ACE (15 mg 캡슐)			181302ACE (15 mg 캡슐)
		181302ATD (15 mg 정제)			181302ATD (15 mg 정제)
Rabeprazole	A02BC	222201ATE (10 mg)	Esomeprazole		222201ATE (10 mg)
		222202ATE (20 mg)			222202ATE (20 mg)
Esomeprazole		367201ATB (20 mg 정제)	Omeprazole		367201ATB (20 mg 정제)
		367202ATB (40 mg 정제)			367202ATB (40 mg 정제)
		367201ACH (20 mg 캡슐)			367201ACH (20 mg 캡슐)
		367202ACH (40 mg 캡슐)			367202ACH (40 mg 캡슐)
Omeprazole		204401ACE (20 mg 캡슐)			204401ACE (20 mg 캡슐)
		204401ATE (20 mg 정제)			204401ATE (20 mg 정제)
		204402ATE (40 mg 정제)			204402ATE (40 mg 정제)

Results



Results: overall survival



Results: Cox-proportional hazard model

	Univariate		P	Multivariate		P
	HR	95% CI		HR	95% CI	
Age ≥ 60 years	3.99	3.46-4.59	<0.001	4.02	3.05-4.64	<0.001
Male sex	1.60	1.39-1.84	<0.001	1.75	1.52-2.02	<0.001
Economic status > 50%	0.75	0.66-0.86	<0.001	0.76	0.66-0.87	<0.001
Small city or rural	1.23	1.07-1.41	0.003	1.14	0.99-1.31	0.064
Charlson comorbidity index						
1	1.37	1.13-1.66	0.001	1.27	1.04-1.54	0.018
≥ 2	1.82	1.56-2.11	<0.001	1.80	1.55-2.10	<0.001
<i>H. pylori</i> treatment	0.74	0.64-0.86	<0.001	0.70	0.60-0.82	<0.001
Aspirin use	1.01	0.85-1.19	0.922	0.88	0.75-1.05	0.16
Statin use	0.83	0.67-1.03	0.094	0.83	0.66-1.03	0.097

Results: Cox-proportional hazard model

	Univariate		<i>P</i>	Multivariate		<i>P</i>
	HR	95% CI		HR	95% CI	
Overall cancer						
Control	1.00			1.00		
<i>H. pylori</i> treatment	0.80	0.60-1.06	0.112	0.76	0.57-1.01	0.058
Cardiovascular disease						
Control	1.00			1.00		
<i>H. pylori</i> treatment	1.06	0.60-1.88	0.842	0.96	0.54-1.71	0.896
Cerebrovascular disease						
Control	1.00			1.00		
<i>H. pylori</i> treatment	0.45	0.26-0.79	0.006	0.46	0.26-0.81	0.007

제한점

- 중요한 confounding factor 정보 누락
 - *H. pylori* status and eradication 여부
 - Gastric atrophy
- 약제에 대한 compliance 정보 누락
- Co-morbid illness
- 약제 사용에 따른 부작용 정보
- ***H. pylori* treatment 군 특징: high socio-economic status**
 - **Healthy user bias**
 - **Screening effect**

Take home messages

- 국민건강보험공단에서는 연구자들에게 맞춤형 DB, 표본 DB 등을 제공하고 있음
- 제공되는 DB를 이용하여 최근 연구 논문들이 증가하고 있는 추세임
- 제공되는 DB의 구조, 특징, 그리고, 제한점을 확인하여 연구 목적에 따라 선택하는 것이 중요
- DB를 이용한 연구를 진행 시, 통계학자의 도움을 받아 진행 하는 것을 추천

경청해 주셔서 감사드립니다.