관상동맥심질환에 대한 항고혈압제의 효능평가를 위한 메타분석[†]

서울대학교병원 임상의학연구소¹⁾, 가천의대 예방의학교실²⁾,
서울대학교병원 내과학교실³⁾, 서울대학교의과대학 예방의학교실⁴⁾

구혜원¹⁾, 김대성²⁾, 정귀옥¹⁾, 손대원³⁾, 박병주^{1,4)}

Abstract

Meta-analysis on the Efficacy Evaluation of Anti-hypertensive Drugs for Coronary Heart Disease

Hye-Won Koo¹⁾, Dae-Sung Kim²⁾, Kui-Oak Jung¹⁾, Dae-Won Sohn³⁾, Byung-Joo Park^{1,4)}

Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital¹⁾

Dept. of Preventive Medicine, Gachon Medical School²⁾

Dept. of Internal medicine, Seoul National University College of Medicine³⁾

Dept. of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine⁴⁾

Background : To quantify the prevention effect of antihypertensives to patients with hypertension on the occurrence of cardiovascular disease, a meta-analysis of data collected from 11 studies was conducted.

Methods : Studies published from 1980 to 1998 were identified through a MEDLINE computer search and an extensive manual search of the bibliographies of identified articles. 11 randomized studies were found to be appropriate, and 9 of which were placebo controlled. Two specialists on epidemiology independently evaluated the quality of the paper and abstracted quantitative data on clinical characteristics of the populations, interventions, and relative risks.

Results : Using the method of Mantel-Haenszel, the common RR of antihypertensive use on the development of CHD was less than 1.0 (0.82, 95% CI : 0.727-0.937), and common RR on MI was 0.77 (95% CI : 0.653-0.916). We also observed homogeneity of the effects across studies ($p < 0.05$) by Breslow-Day test.

Conclusion : This results shows that the use of antihypertensives has a protective effect on the development of cardiovascular disease, and is statistically significant.

KEY WORDS : Meta-analysis · Antihypertensives · Cardiovascular disease.

서 론

고혈압은 계속 진행될 경우 관상동맥 심질환, 뇌졸중, 신부전증 등의 치명적인 합병증을 일으킴으로써 1970년대 이후 계속해서 우리나라 사망원인의 수위를

다투어 온 중요한 질환이다. 우리나라의 1994년도 사망원인 통계자료에서도 뇌혈관 질환과 허혈성 심질환을 포함한 심혈관계 질환은 사망원인의 23.2%로서 전체 사인에서 차지하는 비중이 여전히 높았다¹⁾

최근 수십년간에 걸쳐 악성 고혈압(malignant

[†]본 연구는 1997년 서울의대 일반연구과제 연구비지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자 : 박병주

소 속 : 서울대학교 의과대학 예방의학교실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28 ☎ 110-799

전 화 : 02) 740-8325 FAX : 02) 747-4830 E-mail : bjpark@snu.ac.kr

hypertension)의 치료가 관상동맥 심질환의 발생을 감소시키는지 여부에 관한 연구가 다양하게 이루어졌으나, 항고혈압제의 효능에 대한 기존의 연구결과들은 일관되지 못한 측면을 보여준다. 또한 항고혈압제의 사용이 관상동맥 심질환이나 뇌졸중과 같은 합병증을 예방하는 효능에 대해 현재까지 수행된 많은 연구에서도 논란의 여지가 있음²⁾을 알 수 있으며, 중증 고혈압의 경우 약물요법이 뇌졸중의 발생을 감소시킨다는³⁾ 결론이 다수이나 관상동맥 심질환의 예방효과에 관해서는 일관되지 못한 결과를 보이고 있다^{4, 5)}. 어떤 연구결과들은 뇌졸중에 비하여 관상동맥심질환의 경우 약물요법이 명료한 예방효과를 가져다 주지 못하거나 혹은 효과가 있는 경우에도 뇌졸중에 비하여 매우 적은 것으로 보고하고 있다. 또한 이러한 연구들은 그 연구대상수의 부족으로 인하여 충분한 통계적 검정력을 갖고 있지 못하므로 개개의 단일한 연구로는 확정적인 결론을 내리기 어렵다. 즉, 항고혈압제의 사용이 고혈압 환자들의 관상동맥 심질환의 발생에 미치는 효능에 대한 명확한 결론을 내리기 어려운 상황이며, 새로운 항고혈압제가 계속 개발·적용되고 있는 상황이므로 최근의 연구들을 대상으로 종합적인 효과를 파악하는 것이 필요하다.

메타분석은 독립적으로 수행된 여러 개의 임상시험 결과들을 결합하여 분석하므로써 연구대상수의 제한을 극복하고 통계적 검정력을 높여 약물의 진정한 효능평가를 가능하게 한다⁶⁾. 본 연구에서는 이러한 장점을 갖는 메타분석방법을 적용하여 항고혈압제 사용이 심혈관 질환의 발생에 미치는 효능에 관하여 지금까지 일관되지 않은 연구 결과들을 정량적으로 요약하여 제시하고, 연구대상수가 부족한 기존의 연구들을 종합하여 재분석함으로써 통계적 검정력을 증가시켜 항고혈압제의 효능에 대한 보다 정밀한 결론을 얻고자 하였다.

연구대상 및 방법

다양한 연구 설계, 다양한 기준의 환자 정의, 다른 종류의 항고혈압제 및 대조군에 대한 여러 가지 처치

형태를 취하고 있는 이질적인 개별 연구결과들을 종합하여 메타분석을 하기 위해서는 연구대상 논문을 선택하는 일관된 기준의 적용이 필요하다. 본 연구에서는 다음 조건을 모두 충족시키는 연구만을 연구대상으로 선정하였다. 우선 최근에 사용되고 있는 항고혈압제가 실제 임상에서 사용되기 시작한 시기와 할 수 있는 1980년대부터 가장 최근인 1998년 사이에 출판된 연구 중 무작위배정 비교 임상시험(randomized controlled clinical trial)이 대상이 되었으며, 모든 종류의 항고혈압제에 대한 연구와 모든 형태의 투여 방법(단독, 병용, 혹은 단계적 항고혈압제 사용)이 포함되었다. 항고혈압제 투여군과 위약군(혹은 비처치군)간의 환자배정이 무작위로 이루어진 연구, 최소한 2년 이상의 추적관찰기간을 가지는 연구로 제한하였으며, 연구시작시점에 이미 관상동맥질환 혹은 뇌졸중을 가지고 있는 환자가 대상이 된 연구는 제외하였다.

우선 MEDLINE을 활용하여 1980년대 초부터 1998년까지의 자료를 모두 검색하였으며 검색조건은 인간을 대상으로 한 연구(human study), 영어로 출판된 연구, 연구기간이 1980-1997년 사이인 모든 저널을 검색하도록 하였고, 검색어는 anti-hypertensive(s), coronary heart disease or CHD, β -antagonist(s) or β -blocker(s), Calcium channel blocker(s) or Ca^{++} -channel blocker(s) or calcium channel antagonist(s) or Ca^{++} -channel antagonist(s), ACE-inhibitor(s), diuretics, α -adrenoceptor blocker(s) or α -adrenoceptor antagonist(s), α -blocker(s) or α -antagonist(s), randomized controlled (clinical) trial(s)의 조합을 사용하였다. 검색된 논문 중 서울대학교 의학도서관에서 소장하고 있는 논문은 직접 복사하였으며, 서울대학교 의학도서관에는 없으나 국내에 있는 논문의 경우는 직접 해당 도서관을 방문하여 확보하거나 우편으로 확보하였다. 국내에 없는 문헌의 경우는 외국에 신청하여 우편 혹은 E-mail로 확보하는 과정을 거쳤다.

Fig. 1. Process of selecting study subjects for meta-analysis on the efficacy evaluation of antihypertensives for coronary heart disease.

이상의 과정을 통하여 총 93편의 논문이 확보되었으며 이 중 선정기준에 적합한 것으로 판정된 문헌을 정리한 이후, Medline 및 검색결과와 불완전성을 보완하기 위하여 검색된 저널의 참고문헌 및 종설에 제시된 문헌을 검토하여 기준에 적합한 문헌을 선정하는 작업을 추가(11편)하여 모두 104개의 논문이 검토

되었다. 검토 결과 총 11개의 논문이 메타분석을 위한 대상 선정기준에 적합한 것으로 판정되었다.

확보된 문헌은 두 사람의 전문가가 상세히 검토하고 연구대상 선정기준에 적합한 지를 재확인하였으며, 연구대상에 포함되는 것으로 판정된 문헌은 미리 작성된 요약지 양식에 따라 분석에 필요한 내용이 요약되었

다. 요약지에는 연구대상에 관한 기본 정보(인종별, 연령, 성별 대상수), 연구년도, 추적관찰기간, 약물의 종류, 용량, 사용방법, 무작위배정 여부 및 방법, 눈가림법 시행여부 및 방법, 분석에 사용될 지표, 연구 시작 시점과 종결시점, 종결시점의 사건 등에 관한 정보가 포함되었다.

자료 요약시에 발생할 수 있는 비뚤함을 감소시키기 위하여 연구결과와 이해관계가 없는 요약자가 작업하도록 하였으며 요약자가 논문의 저자나 소속 기관, 잡지명 등을 모르도록 눈가림법을 시행하였다. 즉, 저자나 소속 기관, 잡지명에 해당하는 부분을 검은 색 유성펜을 사용하여 삭제하여 저널의 고유한 형식이나 저자의 지명도가 요약자의 요약과정에 주관적으로 작용할 가능성을 배제하였다. 이 작업은 두 명의 요약자에 의하여 독립적으로 시행되었다. 요약이 완료된 후 결과를 비교하여 일치하지 않는 경우는 요약자간의 논의를 거쳐 분석에 사용될 값을 결정하였다.

각각의 연구에 대한 질평가를 수행하기 위하여 본 연구는 1981년에 Chalmers 등에 의하여 개발되어 그 타당성이 입증된 기준들을 본 연구에 적합하게 변형시킨 기준을 적용하여 질평가를 수행하였다. 각 연구논문에 대하여 해당 기준에 대한 정보의 요약 작업을 거친 뒤 그 결과에 따라 연구논문의 질을 평가하고 분석시 질평가 결과에 따라 최소한의 수준이 보장된 연구결과만을 분석 대상에 포함시켰다. 질평가는 2인의 예방의학 전문의에 의하여 독립적으로 시행되었으며 도구의 신뢰도 평가 과정이 병행되었다.

요약된 자료는 Excel을 이용하여 전산화하였으며, 선정된 대상문헌에 대한 연구결과의 신뢰도 및 타당도를 확보하고, 자료의 요약과정에서 발생할 수 있는 오류(error) 및 비뚤함(bias)을 최소화하며, 평가 항목에 대한 두 연구자간의 신뢰도를 평가하기 위하여 Kappa 계수를 산출하였다. 그리고 메타분석의 대상이 되는 연구결과가 동질적이어야 종합적 관련도 지표의 산출이 의미될 것이므로⁷⁾ Breslow-Day test를 통하여 각 상대위험도의 동질성 검정을 수행하였다. 마지막으로 종합적 관련도 지표 산출을 위하여 연구

대상논문에 대한 결과를 2×2표로 요약하였으며, 이의 적절한 분석으로 Mantel-Haenszel법을 사용하여 결과를 종합하고 출판 연도에 따른 연구의 개별적인 상대위험도와 누적 상대위험도 그리고, 각각의 95% 신뢰구간을 산출하였다. 모든 분석은 SAS (ver. 6.11)와 메타분석 평가용 프로그램인 EasyMA (ver 5.0)를 사용하였다(Fig. 1).

결 과

1. 연구대상의 특성

Medline 및 참고문헌 목록의 검색을 통하여 연구대상 선정과정에 포함된 논문 중 분석 대상으로 최종 선정된 문헌은 11편이었다. 제외된 이유는 비교임상시험이 아닌 것으로 판정된 연구가 49편, 무작위 배정이 이루어지지 않은 연구가 8편, 추적관찰 기간이 2년 이하였던 경우가 8편, 시작 시점에 CHD를 가진 환자가 연구대상이었던 경우가 9편, 결과변수가 CHD가 아닌 경우가 19편이었다.

분석 대상에 포함된 문헌 중 6편의 연구에서는 각각 60세, 65세, 70세 이상의 노인 인구를 연구대상으로 포함하고 있었으며, 나머지는 각각 연령층이 40-49세⁸⁾, 38-53세¹¹⁾, 40-64세¹²⁾로 노인인구가 연구대상에서 제외된 경우였다. TOMHS¹⁷⁾의 경우는 45-69세로 중년, 노년 인구가 모두 연구대상에 포함된 경우이었다. 연구대상 중 대조군에 대하여 아무런 처치를 하지 않은 연구가 2편 있었고 나머지는 모두 한가지 이상의 항고혈압제와 위약군을 비교 평가한 임상시험들이었다.

연구결과는 모두 1980년부터 1997년 사이에 출판된 최근의 문헌들이며 추적관찰기간의 범위는 25개월에서 7년까지였다(Table 1).

2. 질평가 결과

연구대상에 포함된 모든 연구는 무작위배정이 이루

Table 1. Characteristics of trials identified as eligible for inclusion in overviews

title	patients number	publication year	follow-up years	Randomized treatments	age
The Oslo Study ⁸⁾	406/379	1980	5	hydrochlorothiazide+ (comb) /placebo	40-49
STUDY by NHF of Australia ⁹⁾	293/289	1981	5.5	combination/placebo	69-74
European Working Party ¹⁰⁾	424/416	1985	7	hydrochlorothiazide + triamterene/placebo	60<
Primary prevention of CVD ¹¹⁾	612/610	1985	5	beta-block + diuretics /non treated	38-53
IPPPSHc ¹²⁾	3185/3172	1985	3	β -block (= oxprenolol)/placebo	40-64
Hypertension treatment trial in elderly ¹³⁾	419/465	1986	4.4	atenolol + bendrofluzide/+ No tx	60-79
SHEP ¹⁴⁾	2365/2371	1991	4.5	chlorthalidone + atenolol/placebo	60<
STOP -Hypertension ¹⁵⁾	812/815	1991	25 months	beta-block + diuretics/placebo	70-84
MRC Working Party (in)elderly ¹⁶⁾	12620 /12735	1992	5.8	diuretics, β -blocker/placebo	65-74
TOMHS ¹⁷⁾	668/234	1993	4.4	combination/placebo	45-69
Syst-Eur ¹⁸⁾	2398/2297	1997	2	nitredipine (+ comb)/placebo	60<

어진 비교 임상시험의 결과로서 절평가 결과는 연구자 별로 총 60점 만점에서 $34.3 \pm 7.6(22-43)$, $36.3 \pm 6.6(25-46)$ 의 값으로 모두 50% 이상의 점수를 획득하여 일정 수준을 확보한 것으로 평가되었다.

평가도구의 신뢰도 측정을 위하여 2인의 평가자에 의해 작성된 절평가 결과를 비교분석하였다. 각 항목 별 kappa 값을 보면, 선별된 환자의 특성에 대한 기술 (0.41), 탈락된 경우와 그 이유의 기술 (0.08), 무작위 배정 여부 (0.41), 눈가림법의 적용 (1.00), 필요한 연구대상수의 사전 산출 (0.89), 신뢰구간 산출 (0.61), 통계방법의 적절성 (0.10), 종결시점의 모든 사건의 요약제시 (1.00) 등으로 나타났다. 두 연구자가 각 논문에 대하여 매긴 평가점수간의 상관계수는 0.95로 매우 높은 값을 보였다.

3. 메타분석 결과

1) 전체 관상동맥심질환

관상동맥 심질환에 대한 결과를 제시하고 있는 문헌은 모두 8개였으며 각 연구의 상대위험도는 0.61(0.389-0.943)에서 2.1(0.959-4.615)까지 비교적 다양한 분포를 보였으나 통계적으로 유의한 값을 보이는 경우는 SHEP¹⁴⁾와 European Working Party 연구¹⁰⁾였다. 특히, 각각 1.44와 2.10의 높은 RR 값을 가지는 연구들은 모두 노인인구를 연구대상에 포함하지 않은 경우였으며 노인이 포함된 경우의 RR값은 모두 1 이하의 값을 가지는 것을 볼 수 있었다(Table 2).

동질성 검정의 시행 결과 8개의 연구 결과들은 동질적인 것으로 평가되었다($p=0.12$).

Table 2. Individual RR and 95% confidence interval of trials included in Meta-analysis on CHD

Title	Event (treat/control)	Individual RR	95% Confidence Interval
The Oslo Study	23/34	1.44	0.725-2.847
NHF	23/28	0.81	0.478-1.373
Primary prevention of CVD	19/9	2.10	0.959-4.615
European Working Party	29/47	0.61	0.389-0.943
Hypertension in elderly patients	35/38	1.02	0.658-1.587
SHEP	140/184	0.79	0.617-0.943
TOMHS	26/12	0.82	0.652-1.022
MRC Working Party in elderly	128/159	0.75	0.389-1.480

*Homogeneity test $p=0.12$

Fig. 2. Results of meta-analysis of CHD endpoints.

누적상대위험도(Cumulative RR)를 산출하였더니 0.82(0.727-0.937)로서 항고혈압제로 치료를 받은 군이 위약군에 비하여 전체 관상동맥심질환이 발생할 상대위험도는 0.82배로서 보호효과를 갖는 것으로 나타났다으며 이는 통계적으로도 유의하였다(그림 2).

2) 심근경색증

선정 기준에 부합되는 총 8개의 문헌 중 심근경색 증에 대한 결과를 따로 제시하고 있는 문헌은 모두 5개였다. 각 연구에서 제시된 상대위험도는 0.74(0.578-0.947)에서 0.93(0.354-2.463)으로서 총 CHD에

Table 3. Individual RR and 95% confidence interval of trials included in Meta-analysis on MI

title	event (treat/control)	Individual RR	95% Confidence Interval
The Oslo Study	8/8	0.93	0.354-2.463
IPPPSH	61/73	0.82	0.584-1.144
SHEP	65/100	0.74	0.578-0.947
STOP-Hypertension	28/25	0.90	0.527-1.523
Syst-Eur	33/45	0.70	0.450-1.097

*heterogeneity P=0.93

Relative risk, fixed model (Cumulative analysis)
Bilateral CI, 95% for trials, 95% for MA

Fig. 3. Results of meta-analysis of MI endpoints.

비하여 비교적 균일한 값을 보여주지만 통계적으로 유의한 값을 보이는 경우는 SHEP 한 연구에 불과하였다(Table 3). 동질성 검정의 시행 결과 5개의 연구 결과들은 동질적인 것으로 평가되어($p=0.93$) Common RR을 산출하는데에 문제가 없다고 판단하였다.

누적상대위험도를 산출한 결과 0.77(0.653-0.916)로서 항고혈압제로 치료를 받은 군이 위약군에 비하여 MI의 발생에 대하여 0.77로서 보호효과를 갖는 것을 볼 수 있었으며 이는 통계적으로도 유의하였다(Fig. 3).

고 찰

본 연구에서는 항고혈압제 사용이 심혈관 질환의 발

생에 미치는 효능에 관하여 메타분석을 이용하여 기존 연구들의 일관되지 않은 결과들을 정량적으로 요약 제시하고자 하였다.

앞서 언급하였듯이 항고혈압제의 심혈관 질환 예방 효과에 대한 개별 연구결과는 매우 다양하고 모호한 양상을 보인다. Veterans Administration study¹⁹⁾에서는 이노제 치료군과 대조군간에 CHD에 의한 사망률의 차이가 없다고 보고하였다. 1979년과 1990년에 이루어진 2개의 전향적 연구에서는 약물 치료가 뇌졸중의 발생을 감소시키지만 심근경색증의 발생을 감소시키는 지는 불명확하다고 보고하였으며^{20, 21)}, 모든 종류의 CHD의 발생률에는 유의한 차이가 없었다. MRFIT 연구²²⁾의 경우 추적조사 기간에 따라 상이한 결과를 보였다. 1985년에 9개의 임상시험연구 자료에 대하여 메타분석한 자료에서는 치료군에서 허혈성 심질환에 의한 사망률이 약간 감소한 것으로 나타났지만 확실한 보호효과를 보이지는 않는다고²³⁾ 결론을 내렸다.

Australian Trial(1980)에서는 경증의 고혈압환자를 4년간 추적 조사한 결과 뇌졸중 발생은 감소한 반면, 최근에 수행된 2개의 대규모 전향적 추적관찰 연구에서는^{14, 24)} 적어도 고연령군에서는 고혈압 치료가 허혈성 심질환 이환률 및 사망률을 현저히 감소시키는 양상을 보여주며 MRC trial(1992)의 경우 치료군에서의 CHD 발생이 14% 감소된 결과를 나타내었다¹⁶⁾. 위의 결과들을 종합하면 CHD의 경우 약물요법이 명료한 예방효과를 가져다 주지 못하거나 효과가 있는 경우에도 그 정도가 불확실함을 알 수 있다.

본 연구의 분석대상으로 포함된 문헌 역시 대부분

이러한 양상을 보이고 있다. 즉, 각 연구에서 제시된 상대위험도와 95% 신뢰구간을 산출한 결과, 어느 정도 보호효과를 암시하는 값을 가지지만 (1 미만의 RR 값) 대부분 통계적으로 유의하지 못한 값을 보이고 있어 (Table 3, Table 4), 연구대상수가 부족한 기존의 연구들을 종합하여 통계적 검정력을 증가시킨 정밀한결론을 얻어낼 수 있는 메타분석의 적용이 적절하게 이루어질 수 있었다.

메타분석을 통한 개별 연구 자료들의 정량적 요약 결과, 항고혈압제의 투여가 CHD 발생에 대한 통계적으로 유의한 보호효과를 갖는다는 결론은 중요한 의미를 가진다. 특히 노인연령층을 포함하고 있는 연구들에서 그렇지 않은 연구들에 비하여 훨씬 낮은 RR 값을 가지는 것은 노인에서의 항고혈압제의 효과를 부정하는 일부 기존의 연구결과와²⁵⁻²⁷⁾ 다르지만, Insua²⁸⁾ 등에 의한 메타분석 결과와는 일치하는 결과이다. 통계적으로 유의하지 않은 1 이하의 RR 값을 가지는 개개의 연구들이 메타분석을 통하여 통계적으로 유의한 보호효과를 가진다는 결론이 도출됨은 충분한 대상수의 확보로 인하여 검정력이 증가된 보다 정밀한 결론이 얻어질 수 있음을 실제로 보여준다.

심근경색증에 대한 결과 또한 개별 연구들에서 항고혈압제의 투여가 보호효과를 갖는 듯이 보이지만 유의하지 않았던 것에 반하여 메타분석을 통하여 연구대상수가 합쳐짐으로서 통계적 유의성이 확보됨을 알 수 있다.

메타분석은 기존의 연구결과들을 단순히 비교검토하는 정성적인 평가방법인 기존의 종설과는 다른 정량적인 평가방법으로서, 독립적인 연구 수행 과정을 거쳐야만 한다. 첫 번째 단계로서, 연구대상 논문이 연구자 혹은 자료수집자의 주관적 판단에 의하여 선정됨으로써 야기될 수 있는 선택비뮴(selection bias)의 가능성을 방지하기 위하여, 연구 시행 이전에 문헌의 선정기준 및 제외기준을 명확히 결정하여 메타분석 결과의 타당성을 저해하지 않도록 하였다.

또한 메타분석에서 발생가능한 중요한 비뮴 중의 하나로 출판비뮴(publication bias)이 고려되어야

한다. 이는 통계적으로 유의하지 않은 결과 때문에 공식적으로 출판되지 못한 문헌이 메타분석에 포함되지 않을 경우, 출판된 연구만으로 수행된 메타분석은 해당 주제에 관한 모든 연구들을 대표하지 못하여 비뮴을 유발하게 된다는 뜻이다(Easterbrook 1991). 그러나 출판되지 않은 연구의 대부분은 연구의 질적 수준이 낮아 결론의 내적타당도가 떨어지는 연구이므로 굳이 메타분석에 포함시키려고 노력하지 않아도 된다는²⁹⁾ 최근의 반대 의견에 따라 본 연구에서는 출판되지 않은 연구는 연구대상에 포함시키지 않았다. 특히, 본 연구대상과 같이 장기간에 걸쳐 이루어진 무작위배정 비교 임상시험의 경우, 결과가 출판되지 않았을 경우는 단순히 결과가 통계적으로 유의하지 않아서가 아니라 임상시험의 질 자체에 문제가 있었을 것으로 추측해도 무리가 없을 것이라고 판단한다. 출판 비뮴의 존재를 검토하는 마지막 확인작업으로서 Light와 Pillemer의 도식적 방법을 이용하여 가로축에 effect size를, 세로축에 sample size를 도시하는 plotting 결과 효과가 없는 경우에 출판이 이루어지지 않았음을 암시하는 funnel shape은 발견할 수 없었다.

메타분석에서 야기될 수 있는 또 하나의 비뮴의 형태는 자료 요약과정에서 발생가능한 정보 비뮴(information bias)이다. 이는 자료 요약자가 치료 방법이나 논문이 실린 저널의 저명도, 개별연구 저자 등에 의해 선입견을 갖고 있을 경우에 요약자의 마음에 드는 결과만을 사용하거나 결과해석에 주관적 의견이 들어감으로서 발생하는 것이며 본 연구에서는 이를 방지하기 위하여 요약자에 대한 눈가림법을 실시하였다. 요약자는 저널의 이름이나 출판연도, 연구자의 이름 및 소속을 볼 수 없는 상태에서 자료의 요약을 시행하여 비뮴의 가능성을 배제하였다.

또한 연구결과의 타당도를 확보하기 위하여 본 연구에서는 대상 논문들에 대한 질평가를 시행하였다. 개별 연구들은 연구 수행방법, 연구대상수 등의 차이 등으로 수준이 매우 다양하며 질이 낮은 연구가 분석에 포함되면 당연히 결과의 타당도도 떨어질 수 밖에 없

음으로 이를 방지하기 위함이다. 시행된 질 평가 결과 모든 대상논문이 일정 수준이상의 값을 획득하였으므로 메타분석결과와 최소한의 타당성 또한 보장되었다고 판단한다.

개별 연구에서 교란변수에 대한 정보가 불충분하여 이를 분석시 고려할 수 없었던 문제가 있었지만 이는 본 연구의 대상 문헌이 질평가에서 어느 정도 수준을 확보한 무작위배정 임상시험임을 고려할 때 무작위배정과정에서 교란변수에 대한 통제가 이루어졌을 것으로 기대할 수 있다. 또한 보다 동질적인 연령층에 대하여 각각의 효과, 여러 가지 종류의 항고혈압제에 대한 효과 분석이 필요한 것이지만 연구대상 문헌 수의 부족으로 여기서는 이루어지지 못하였다. 계속적으로 많은 관련 연구들이 완료되고 출판됨에 따라 이후 추가적인 작업이 가능할 것이다.

결론적으로, 항고혈압제의 심혈관 질환 예방효과에 관한 무작위배정 임상시험에 대한 메타분석을 시행한 결과 항고혈압제는 전체 심혈관 질환 및 심근경색증의 발생에 대한 보호효과를 가지는 것으로 나타났으며 통계적으로도 유의한 값을 얻을 수 있었다.

요 약

연구배경

메타분석은 독립적으로 수행된 여러 개의 임상시험 결과들을 결합하여 분석함으로써 연구대상수의 제한을 극복하고 통계적 검정력을 높여 약물의 진정한 효능평가를 가능하게 한다. 본 연구에서는 이러한 장점을 갖는 메타분석방법을 적용하여 항고혈압제 사용이 심혈관 질환의 발생에 미치는 효능에 관하여 지금까지 일관되지 않은 연구 결과들을 정량적으로 요약하여 제시하고자 하였다.

방 법

1980년대부터 1998년 사이에 출판된 연구 중 무작위배정 비교 임상시험(randomized controlled clinical trial)을 대상으로 삼았으며, 모든 종류의 항고혈압제에 대한 연구와 모든 형태의 투여 방법(단독, 병

용, 혹은 단계적 항고혈압제 사용)을 포함시켰다. 항고혈압제 투여군과 위약군(혹은 비처치군)간의 환자배정이 무작위로 이루어진 연구, 최소한 2년 이상의 추적관찰기간을 가지는 연구로 제한하였으며 연구시작시점에 이미 관상동맥질환 혹은 뇌졸중을 가지고 있는 환자가 대상이 된 연구는 제외하였다. 총 11개의 논문에 대하여 상대위험도의 동질성 검정을 수행하고, 종합적 관련도 지표를 Mantel-Haenszel법을 사용하여 산출하였다.

결 과

관상동맥 심질환에 대한 누적상대위험도(Cumulative RR)는 0.82(0.727-0.97)로서 항고혈압제로 치료를 받은 군이 위약군에 비하여 전체 관상동맥심질환이 발생할 상대위험도는 0.82배로서 보호효과를 갖는 것으로 나타났으며 통계적으로도 유의하였다. 심근경색증에 대한 누적상대위험도는 0.77(0.623-0.916)로서 항고혈압제로 치료받은 군이 위약군에 비하여 MI의 발생에 대하여 0.77로서 보호효과를 갖는 것으로 나타났으며 역시 통계적으로도 유의하였다.

결 론

항고혈압제의 심혈관 질환 예방효과에 관한 무작위배정 임상시험에 대한 메타분석을 시행한 결과 항고혈압제는 전체 심혈관질환 및 심근경색증의 발생에 대한 보호효과를 가지는 것으로 나타났으며 통계적으로도 유의한 값을 얻을 수 있었다.

인 용 문 헌

1. 통계청. 사망원인 통계연보. 1994
2. USDHHS: Patient tracking for high blood pressure control. NIH/USDHHS Publication No.84-2204,1984
3. Perera GA. Antihypertensive drug versus symptomatic treatment in primary hypertension. JAMA 1960;173:11-13
4. Strandgaard S, Haunso S. Why does antihypertensive treatment prevent stroke but not

- myocardial infarction. *Lancet* 1987;658-660
5. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am J Coll Cardiol* 1986;9:1245-1255
6. 박병주, 구혜원. Meta-analysis의 이해 : variceal bleeding 치료에 관한 논문을 중심으로. *대한간학회지* 1996;2:83-95
7. Petitti DB. *Meta-Analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis*. Oxford, New York, 1994
8. Helgeland A et al. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial.- The Oslo Study. *Am J Med* 1980;69:725-732
9. National Heart Foundation of Australia. *Treatment of Mild Hypertension in the Elderly. Report by the Management Committee*. *Med J Aust* 1981;2:398-402
10. Amery A, Birkenhagew W, Brixko R. et al : Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trail. *Lancet* 1985;1349-1354
11. Miettinen TA, Huttunen JK, Naukkarinen V. et al : Multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. *JAMA* 1985;254:2097-2102
12. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in randomised Trial of treatment based on the beta-blocker Oxprenolol. *The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH)*. *J Hypertension* 1985;3:379-392
13. Coop Jr, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-1151
14. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264
15. Dahlof B, Linholm LH, Hansson L. et al : Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old patients with Hypertension (STOP-Hypertension) *Lancet* 1991;338:1281-1285.
16. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992 304:405-412
17. Neaton JD, Grimm RHJ, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ. et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993;270:713-724
18. Staessen JA, Fagard R, Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
19. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. I. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1028-1034
20. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979;242:2562-2671

21. MacMahon S, Peto R, Dutler J. et al. *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational Studies corrected for the regression dilution bias. Lancet* 1990;335:765-774
22. Lasser NL, Grandits G, et al. *Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoprotein in the Multiple Risk Factors Intervention trial. Am J Med* 1984;76:52-66
23. Sacks HS, Chalmers TC, Berk AA, Reitman D. *Should mild hypertension be treated? An attempted meta-analysis of the clinical trials. Mt. Sinai J Med* 1985;52:265-70
24. Dahlof B et al. SHEP Cooperative Research Group, *The report of cohort study. 1991*
25. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizibash N, Taylor JO, Hennekens CH. *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet* 1990;335:827-839
26. Bots ML, Grobbee DE, Hofman A. *High blood pressure in the elderly. Epidemiol Rev* 1991; 13:294-314.
27. Staessen J, Fagard R, Van Hoof R, Amery A. *Antihypertensive drug treatment in elderly hypertensive subjects: evidence of protection. J Cardiovasc Pharmacol* 1988;Suppl 8:S33-39
28. Insua JT, Sacks HS, Lau TS, Lau J, Reitman D, Pagano D, Chalmers TC. *Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. Ann Intern Med* 1994;121:355-362
29. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. *Publication bias in clinical research. Lancet* 1991;337:867-872