심방세동 환자에서 새로 개발된 R2CHA2DS2-VASc score 유용성 및 CHADS2, CHA2DS2-VASc scores와의 비교연구

곽재훈¹, 여세환¹, 김여운¹, 이진석¹, 김병규², 정진욱², 배준호², 나득영², 이 관³

¹동국대학교 의과대학 경주병원 내과, ²동국대학교 의과대학 경주병원 심장내과, ³동국대학교 의과대학 예방의학교실

The usefulness of newly developed R2CHA2DS2-VASc score and comparison with CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in atrial fibrillation patients

Jae-Hoon Kwak¹, Se-Hwan Yeo¹, Yeo-Un Kim¹, Jin-Suk Lee¹, Byong-Kyu Kim², Jin-Wook Chung², Jun-Ho Bae², Deuk-Young Nah², Kwan Lee³

¹Department of Internal Medicine, Gyeongju Hospital, Dongguk University College of Medicine;

²Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Gyeongju Hospital, Dongguk University College of Medicine;

³Department of Preventive Medicine, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

Background: The decision to administer oral anticoagulation therapy depends on accurate assessment of stroke risk in patients with atrial fibrillation (AF). Various stroke risk stratification schemes have been developed to help inform clinical decision making. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores have been used in estimating the risk of stroke in patients with AF. Recently R2CHA2DS2-VASc score was developed. The objective of the current study is to validate the usefulness of the R2CHA2DS2-VASc score and to compare the accuracy of the CHADS2, CHA2DS2-VASc, and R2CHA2DS2-VASc scores in predicting a patient's risk of stroke.

Methods: Based on medical records, we conducted a retrospective study of patients hospitalized with AF from March 2011 to July 2013. A total of 448 AF patients were included in this study. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis in MedCalc was used for comparison with respective diagnostic values.

Results: The patient characteristics showed male predominance (60.9%). Among the 448 AF patients, 131 (29.2%) patients had strokes during the study. A R2CHA2DS2-VASc score of more than 5 is the optimal cut-off value for prediction of stroke. A risk score of three, the area under the ROC curve (AUC) of R2CHA2DS2-VASc score (AUC 0.631; 95% confidence interval, 0.585-0.679) was the highest. A significant difference was observed between AUC for R2CHA2DS2-VASc, CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores, but no meaningful difference between CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores.

Conclusion: We determined the usefulness of the R2CHA2DS2-VASc score, which showed better association with stroke than the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores.

Keywords: Atrial fibrillation; Stroke; Anticoagulation

서 론

심방세동(atrial fibrillation)은 가장 흔한 부정맥이며, 연령

이 높아질수록 증가하여 60세 미만에서는 약 1%의 유병률을 보이지만, 75-84세에서는 유병률이 12%까지 상승한다[1]. 미국의 Framingham Heart Study에 의하면 심방세동은 뇌졸

Received: April 7, 2016, Revised: May 24, 2016, Accepted: May 27, 2016

Corresponding Author: Deuk-Young Nah, Division of Cardiology, Gyeongju Hospital, Dongguk University College of Medicine, 87 Dongdaero, Gyeongju 38067, Korea
Tel: +82-54-770-8561, Fax: +82-54-770-8529, E-mail: ptca@dongguk.ac.kr

중의 위험을 상승시키며, 뇌졸중의 위험은 나이에 따라 증가한다[2]. 또한 심방세동 관련 뇌졸중은 심방세동과 관련 없는 뇌졸중에 비해 예후가 더 좋지 못하다[3].

CHADS2 score는 오랫동안 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중의 위험성을 평가하는 도구로 사용되어 왔다. CHA2DS2-VASc는 비판막성 심방세동 환자에서 CHADS2 score와 비교해 더 많은 위험인자들을 포함시킴으로써 뇌졸중의 예측도를 높였을 뿐만 아니라, 항응고제 사용의 적응증을 더 명확하게 정의 내렸다[4].

최근 수년간 신장 기능의 장애와 심방세동 연관 뇌졸중과의 관련성에 대한 연구가 이루어지고 있으며, 이러한 연구에서 새로운 심방세동 환자의 뇌졸중 위험도를 평가하는 R2CHA2DS2-VASc score가 개발되어 사용되고 있다[5,6].

R2CHA2DS2-VASc score는 CHA2DS2-VASc에 더해 estimated glomerular filtration rate (eGFR) 60 mL/min/1.73 m² 미만을 2점으로 하는 R2를 더하여 개발된 것이다. 또한 심방세동 환자에서 연구 중인 R2CHADS2 score가 뇌졸중의 예측인자로서 기존의 CHADS2, CHA2DS2-VASc score와 비교해 무의미하다는 연구결과들이 있는 반면[6,7], 저하된 신장기능은 뇌졸중의 예측인자로서 의미가 있다는 연구결과도 있다[8].

따라서 본 연구에서는 일개병원 입원환자들 중 심방세동으로 진단받은 환자들을 대상으로 하여 R2CHA2DS2-VASc score의 유용성을 알아보고, CHADS2 및 CHA2DS2-VASc scores와 심방세동에 의한 뇌졸중 예측도를 비교하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

본 연구는 후향적 연구로써 400명상 규모의 의료기관에서 2011년 3월부터 2013년 7월까지 입원한 환자들 중 심방세동을 진단받은 448명의 환자를 대상으로 하였다. 연구대상은 기존 진단을 받고 치료 중인 환자와 입원 시 새로 진단 받은 환자(178명, 39.7%)를 모두 포함하였다. 이 연구는 동국대학교 경주병원 임상시험심의위원회의 승인을 받았다(110757-201605-HR-09-01).

2. 방법

연구대상자의 의무기록을 후향적으로 분석하였으며, 연구기간 내 환자 입원 시점의 eGFR, 울혈성 심부전, 고혈압, 나이, 당뇨, 뇌졸중의 과거력, 혈관질환, 성별 등에 대해 조사하였다.

CHADS2, CHA2DS2-VASc scores 뿐만 아니라, 신장기능이 반영된 새롭게 개발한 R2CHA2DS2-VASc score를 비교하여 각각에 대한 뇌졸중 예측도를 receiver operating characteristic (ROC) curve 아래의 면적(area under the ROC curve, AUC)을 측정하여 비교하였다.

CHADS2에서는 뇌졸중 혹은 일과성 뇌허혈 발작을 2점, 울혈성 심부전, 고혈압, 당뇨, 75세 이상의 나이를 1점으로 점수를 매겨 0점부터 6점까지의 점수를 부여하였다.

CHA2DS2-VASc에서는 뇌졸중 혹은 일과성 뇌허혈 발작, 75세 이상의 나이를 2점, 울혈성 심부전, 고혈압, 당뇨, 65-74세의 나이, 혈관질환, 여성을 1점으로 점수를 매겨 0점부터 9점까지의 점수를 부여하였다.

R2CHA2DS2-VASc score는 CHA2DS2-VASc score에 eGFR 60 mL/min/1.73 m² 미만에 해당하는 2점을 추가하여 0점부터 11점까지의 점수를 부여하였다. eGFR은 나이, 혈청 크레아티닌, 성별, 인종을 반영한 MDRD eGFR 계산법을 따랐다.

3. 통계분석

모든 자료는 엑셀에 전산 입력하였고, 통계분석은 MedCalc Statistical Software version 16.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium)를 이용하였다. 뇌졸중의 위험요인을 파악하기 위해 범주형 자료에 대해서는 Chi-square 검사, Chi-square for trend 검사를 이용하였고, 비범주형 자료에 대해서는 Student's t-test를 시행하였다.

각 score의 민감도, 특이도 등을 파악하고, cut-off를 결정하기 위해 ROC 분석을 시행하였다. 모든 통계는 유의수준 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

본 연구에 참가한 448명의 심방세동 환자들 중 연구시작 점으로부터 마지막 추적진료 시점인 2015년 12월 31일까지 뇌졸중을 진단받은 환자는 총 131예였고, 평균 추적진료 기간은 43개월이었다. 본원 신경과를 통해 뇌경색으로 진단받은 환자를 뇌졸중 환자라 정의 내렸다. 환자들의 특성은 Table 1과 같으며, 전체 환자를 대상으로 한 CHADS2, CHA2DS2-VASc 그리고 R2CHA2DS2-VASc scores 점수와 (Fig. 1), 각각의 score를 without stroke와 with stroke 군으로

Table 1. Characteristics of the subjects

Characteristic	Without stroke (n=317)	With stroke (n=131)	p-value
Age (mean/SD)	77.0/11.1	77.1/11.2	0.872
74≥ Age ≥65	73 (23.0)	26 (19.8)	0.460
Age ≥75	195 (61.5)	96 (73.3)	0.018
Male	192 (60.6)	81 (61.8)	0.803
CAD	55 (17.4)	19 (14.5)	0.461
Thyrotoxicosis	4 (1.3)	2 (1.5)	0.824
CHF	73 (23.0)	18 (13.7)	0.026
Hypertension	182 (57.4)	98 (74.8)	0.001
DM	89 (28.1)	35 (26.7)	0.770
Prior stroke or TIA	0 (0)	20 (15.3)	0.000
Vascular disease ^{a)}	44 (13.9)	18 (13.7)	0.969
ICH	24 (7.6)	3 (2.3)	0.033
30≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	79 (24.9)	61 (46.6)	0.000
eGFR <30 mL/min/1.73 m ²	27 (8.5)	25 (19.1)	0.001
Antiplatelets	203 (64.0)	93 (71.0)	0.157
Anticoagulants	85 (26.8)	67 (51.1)	0.000

Values are presented as number (%).

CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; TIA, transient ischemic attack; ICH, intracranial hemorrhage; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

^{a)}Vascular disease: ischemic heart disease, peripheral artery occlusive disease.

Fig. 1. Distribution chart of CHADS2, CHA2DS2-VASc, and R2CHA2DS2-VASc scores (n=448).

구분한 점수를(Fig. 2) 그래프로 표시하였다.

448명 전체 환자를 대상으로 한 Fig. 1에서 CHADS2, CHA2DS2-VASc, 그리고 R2CHA2DS2-VASc scores는 각각 2점, 3점, 3점에서 최고 분포를 보였다.

또한 Fig. 2의 without stroke 군에서 CHADS2, CHA2DS2-VASc, and R2CHA2DS2-VASc scores는 각각 2점, 3점, 3점에서 최고 분포를 보였으나, with stroke 군에서는 각각 2점, 3점, 5점에서 최고 분포를 보였다. 특히 Fig. 2C에서 without stroke 군과 with stroke 군 환자수의 차이가 5점에서 급격하게

작아지는 것을 확인할 수 있다.

2. CHADS2, CHA2DS2-VASc scores와 비교한 R2CHA2DS2-VASc score의 뇌졸중 예측도

뇌졸중 진단의 효율성을 비교하기 위하여 CHADS2, CHA2DS2-VASc, R2CHA2DS2-VASc scores 각각의 ROC curve를 비교하였다(Fig. 3).

R2CHA2DS2-VASc score의 AUC (0.631; 95% confidence interval [CI], 0.585- 0.679)가 CHADS2 score (0.587; 95% CI, 0.539-0.633) 그리고 CHA2DS2-VASc score (0.578; 95% CI, 0.531-0.624)와 비교했을 때 가장 높았다. R2CHA2DS2-VASc score의 AUC는 CHADS2, CHA2DS2-VASc score의 AUC와의 비교에서 통계학적으로 유의하였다(각각 $p=0.021$, $p=0.002$). CHADS2와 CHA2DS2-VASc scores의 AUC 비교에서는 통계학적으로 유의하지 않았다($p=0.538$).

뇌졸중을 예측하는 R2CHA2DS2-VASc score의 cut-off value는 5 (sensitivity 49.6%, specificity 71.3%)였다(Fig. 4).

고 찰

본 연구에서 새롭게 개발된 R2CHA2DS2-VASc score가

Fig. 2. (A) Distribution chart of without stroke and with stroke (CHADS2 score). (B) Distribution chart of without stroke and with stroke (CHA2DS2-VASc score). (C) Distribution chart of without stroke and with stroke (R2CHA2DS2-VASc score).

심방세동 환자에서 기존의 CHADS2, CHA2DS2-VASc scores에 비해 더 높은 뇌졸중 예측도를 보였다. 심방세동은 가장 흔한 지속성 부정맥이지만 아직까지 정확한 병태생리를 알

Fig. 3. Comparison with ROC curve of the CHADS2, CHA2DS2-VASc, and R2CHA2DS2-VASc scores. AUC, area under the ROC curve; CI, confidence interval.

Fig. 4. Diagnostic value of R2CHA2DS2-VASc score. AUC, area under the ROC curve; CI, confidence interval.

지 못해 다양한 접근법이 치료에 동원되고 있으며, 이에 바탕을 둔 새로운 임상시험 결과가 계속 보고되고 있다.

심인성 색전증에 의한 뇌졸중을 예방하기 위한 항혈전 치료로는 주로 헤파린이나 와파린과 같은 항응고 요법이 추천되고 있으며[9,10], 최근 새로운 경구용 항응고제의 개발이 이루어지고 있다[11]. 그러나 실제로 심방세동 환자에서 뇌졸중에

대한 예방이 제대로 시행되고 있지 않는 경우가 흔하다[12].

기존의 CHADS₂ score를 통해 색전증의 위험성을 판단해왔고 CHA₂DS₂-VASc score를 통해 뇌졸중의 예측도를 높였을 뿐만 아니라, 항응고제 사용의 적응증이 더 명확하게 정의 내려졌다[4]. 하지만 이들의 예측도에 의문이 제기되며 심방세동 관련 뇌졸중을 예측하는데 있어 최근 신장기능이 뇌졸중의 예측인자로서 포함되어야 하는지에 대한 의문이 제기되고 있다. 따라서 이에 대한 연구가 이루어지고 있으나 신장기능의 장애와 심방세동 연관 뇌졸중과의 관련성에 대해서는 연구결과마다 차이가 있다[6-8].

Bautista 등은 2015년 524명을 대상으로 신장기능의 장애와 심방세동 연관 뇌졸중과의 관련성을 증명하기 위하여 R²CHADS₂를 예측자로서 연구하였다. 이 연구에서 R²CHADS₂ score (AUC 0.718)가 CHADS₂ score (AUC 0.605)와 CHA₂DS₂-VASc score (AUC 0.601)에 비해 전체 연구군에서 뇌졸중과의 연관성이 더 높다고 밝혀내 신장기능 장애가 뇌졸중의 위험인자일수 있음을 보여주었다[8]. 반대로 O'Brien 등은 CHADS₂ (AUC 0.65), R²CHADS₂ (AUC 0.65), CHA₂DS₂-VASc (AUC 0.66), R²CHA₂DS₂-VASc (AUC 0.65)의 연구결과를 얻어내었다[6]. Kornej와 Lip의 논평에서도 신장기능과 심방세동 연관 뇌졸중은 무관하다는 결과를 얻어내어 추가 연구가 이루어져야 할 필요성을 보여주고 있다[7].

따라서 본 연구에서는 이전의 CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc scores와 비교해 새롭게 개발된 R²CHA₂DS₂-VASc score의 유용성을 평가하고자 하였다. 이는 R²CHADS₂ 등과는 구별되는 새로운 방법이다. eGFR 60 미만을 신장기능 장애로 정의 내렸고 이에 2점을 부여하였으며, CHA₂DS₂-VASc score에 이 2점을 추가하여 R²CHA₂DS₂-VASc score를 정의 내렸다.

CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc scores와 비교하여 R²CHA₂DS₂-VASc score의 진단적 유용성이 유의한 수준에서 높게 나타났다. 기존의 scores에 비하여 총점이 11점으로 늘어났음을 고려했을 때, cut-off value를 5점으로 정하였고 이때의 sensitivity는 49.6%, specificity는 71.3%로 나타났다. O'Brien 등[6]이 R²CHA₂DS₂-VASc score의 점수를 4점 이하를 저위험군으로, 5점 이상을 중등도 혹은 고위험군으로 분류한 것과 유사하다.

하지만, 본 연구는 단일기관에 입원한 환자들을 대상으로 후향적으로 의무기록이 분석되었으며, 심방세동 및 뇌졸중의 과거력이 다수 환자의 기억력에 의존했다는 점, 연구대상에 포함이 되었던 뇌졸중 및 신장기능 장애의 환자수가 많지 않다는 점이 제한점이라 할 수 있다. 본 연구는 심방세동 환자에서 신장기능이 뇌졸중의 예측인자로서 고려되어야 함

을 보고하는 바이다. 이번 연구 결과를 토대로 심방세동 환자에서 신장 기능의 장애와 뇌졸중과의 관련성에 대한 대규모 연구가 추가로 필요할 것으로 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996;131:790-5.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
3. Miller PS, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke* 2005;36:360-6.
4. Lip GY. The CHA₂DS₂-VASc score for stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation: a brief history. *Eur Heart J* 2015;36:2880-5.
5. Kiliszek M, Szpakowicz A, Filipiak KJ, Kołtowski Ł, Południowska D, Szymański F, et al. CHA₂DS₂-VASc and R²CHA₂DS₂-VASc scores have predictive value in patients with acute coronary syndromes. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125:545-52.
6. O'Brien EC, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW, et al. Comparative performance of the R²Chads₂, Chads₂, and Cha₂DS₂-vasc scores in atrial fibrillation. *Circulation* 2015;132(Suppl 3):A17202.
7. Kornej J, Lip GY. Comparing the 'new' R²CHADS₂ with the 'old' CHA₂DS₂-VASc scores for predicting thromboembolism in patients undergoing atrial fibrillation ablation: new does not mean better. *Can J Cardiol* 2014;30:385-7.
8. Bautista J, Bella A, Chaudhari A, Pekler G, Sapra KJ, Carbajal R, et al. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R²CHADS₂ to patients with advanced renal failure. *Clin Kidney J* 2015;8:226-31.
9. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287-92.
10. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-9.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
12. Jang IM, Lee KB, Ahn MY. A rate of anticoagulation for the prevention of ischemic stroke in the patients with atrial fibrillation. *J Soonchunhyang Med Coll* 2008;14:285-9.