

# 관상동맥질환의 보험의학적 이해

안심파라메딕

이신형, MD, PhD, FLMI

Review of the coronary artery disease in terms of insurance medicine

*Ansim paramedic*

Sinhyung Lee, MD, PhD, FLMI

## ■ ABSTRACT

Coronary artery diseases are very important agenda in the insurance medicine. Insurance medicine is defined as using medical knowledge for insurance administration such as underwriting, claims, and customer satisfaction. This review article contains review of coronary artery disease in terms of insurance medicine. Estimation of extra-risks for acute myocardial infarction are MR of 349% and EDR of 41%. In medical underwriting, individual life applicants can be assessed by Framingham's CHD risk assessment model. In claims, medical claims review is a useful method of consulting for claims staffs. Several diagnostic criteria of acute myocardial infarction are introduced in time. The universal definition of myocardial infarction by ESC/ACCF/WHF was demonstrated the most valuable predictor of 10-year mortality. Contents for State-Of-The-Art of the coronary artery disease are current antithrombotics. There are many novel anti-thrombotic agents such as ticagrelor, dabigatran, rivaroxaban, and pegnivacogin. (*J Korean Life Insur Med Assoc* 2013; 32(2): 33-38.)

**Key words : acute coronary syndrome, myocardial infarction, insurance medicine**

## 서론

보험의학 분야에서 관상동맥질환은 매우 중요한 주제이다<sup>(1)</sup>. 최근 우리나라에서는 식생활의 서구화로 인해 관상동맥질환의 유병률이 증가하고 있는 바, 특히 주의를 기울여야 한다.

이에 관상동맥질환에서 보험의학 실무와 관련된 내용을 알아보는 것은 의미가 있을 것으로 생각된다.

본 고를 통해 관상동맥질환의 초과사망률을 비롯하여 의학 적 위험평가와 진단 기준, 그리고 약물요법에 관한 최신지견 등을 정리해 보고자 한다. 관상동맥질환의 초과위험지표 및 위험평가는 메디컬 언더라이팅의 근거로 사용하며, 진단기준에 관한 내용은 클레임 실무에 활용될 수 있을 것이다. 더불어 임상 최신지견은 관상동맥질환의 최근 동향에 관한 부분 이니 보험의학 실무 영역을 막론하고 반드시 알아야 할 내용이다. 보험 의학을 전공하는 의사 및 언더라이팅과 클레임 실무자들에게 많은 도움이 될 것으로 기대한다.

## 본론

### 1. 급성심근경색의 사망률분석

급성심근경색을 앓은 과거력이 있는 청약자의 초과위험지표는 예로부터 서구 보험의학계에서 큰 관심사 이었다. 사망률분석 또한 잘 짜여진 역학 연구로부터 생성된 출처논문<sup>(2)</sup>을 바탕으로 사망률발췌논문(mortality abstract)<sup>(3),(4)</sup>이 출판되어 있는 실정이다. 산출된 초과위험지표는 MR 284%, EDR 38% 정도 이었다. 그런데 이들 자료는; 첫째 출처논문의 생성 시기가 1990년대로 매우 오래되었다는 점, 둘째 관상동맥질환 치료 전략의 발전에 따른 예후 호전으로 초과위험지표의 변동 가능성을 배제키 어렵다는 점, 셋째 최근 우리나라는 장애 인차별금지법이 발효되어 보험 가입 차별에 있어서 그 과학적 근거를 요구하고 있다는 점 등을 이유로 초과위험지표의

접수 : 2013년 6월 30일 게재승인 : 2013년 10월 31일  
교신저자 : 이신형 (drlee@asparamedic.co.kr)

산출을 새로이 수행해야 할 필요가 있을 것으로 여겨진다.

유감스럽게도 사망률분석에 활용할만한 우리나라에서 수행된 급성심근경색의 장기추적관찰 연구가 부족해 서구의 연구들<sup>(5),(6),(7),(8),(9)</sup>을 인용해야만 하는 형편이다. 이들 중 Capewell 등<sup>(5)</sup>과 Hardoon 등<sup>(6)</sup> 및 Scjmidt 등<sup>(7)</sup>의 논문은 카플란-마이어 생존곡선이 나와 있지 않아 사망률분석이 어렵고, Bata 등<sup>(8)</sup>의 논문은 결과가 5년생존율로 표현되어 있어서 적절치 않은 실정이다. 결국 Smolina 등<sup>(9)</sup>의 논문이 사망률분석에 알맞을 것으로 판단되었다. Smolina 등<sup>(9)</sup>의 논문이 게재된 학술지는 *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*로 미국심장협회(American Heart Association; AHA) 공식학술지의 자매지이고, JCI 영향력지수가 10점을 넘는 명망 높은 학술지이다. 아울러 출판일은 2012년 7월로 근래이고 추적관찰기간 약 7년이며, 연구디자인을 볼 때 전향적, 대규모, 다기관, 인구-중심 코호트연구로써 보편의학적 사망률분석에 있어서 출처논문으로 선호되는 유형이다. 더불어 그 연구 목적이 신약 허가나 의료기기 홍보 등 상업 목적이 아닌 순수한 의학 연구라는 점 또한 매력적이다. 연구기관은 영국 옥스포드대학교의 공중보건 및 암 의학 분과이었다.

먼저, 출처논문을 요약해 본다. 영국에서 의료기관으로부터 구한 387,452명 급성심근경색 환자의 진료기록을 국가 보건통계자료와 연계하여 사망 여부를 조사하였다. 연구에 등록된 급성심근경색 환자들은 최초 혹은 재발성 급성심근경색으로 세계심장병연합위원회의 만국기준(universal definition of myocardial infarction from ESC/ACCF/AHA/WHF)에 따라 진단받은 환자들 중 최소 30일 간 생존한 경우이었다. 등록 기준에는 1일 요건이라는 특별한 내용이 포함되어었는데, 급성심근경색으로 진단된 후 퇴원까지 만 하루가 경과해야 한다는 조건이다. 이는 응급실 내원 후 급성심근경색 의증으로 가망 없이 집으로 퇴원한 환자들처럼 급성심근경색 확정 진단이 불명확한 경우를 배제키 위함이었다. 결과는 연구 대상 환자들의 특성이 명시된 Table 1과 함께 1년 구간별 카플란-마이어 곡선으로 표현된 생존분석 수치가 연령대 별로 최초 및 재발성급성심근경색에 대하여 서술되어 있었다. 아울러 최초 및 재발에서 기간별 연령 보정 표준화사망률비도 제시되었다. 이들 연령대 별 표준화사망률비 만으로도 대략적인 초과사망률을 알 수 있겠으나, 카플란-마이어 생존곡선을 바탕으로 전통적인 사망률분석방법론<sup>(10)</sup>에 따라 초과위험지표를 산출하였다. 예정군으로는 출처논문의 연구 대상과 유사한 특성을 가지는 집단인 영국의 2006년 국민생명표를 활용하였다. 성별 및 연령대 별 초과위험지표는 Table1과 같다.

**Table 1.** Extra-risks of acute myocardial infarction according to mortality analysis methodology.(Source article: Smolina, et al<sup>9</sup>).

Age	Gender	MR(%)	EDR(%)	MR of m+f	EDR of m+f
30~54	Male	369,5214	13,10828	501	16
	Female	678,448	18,35831		
55~64	Male	277,45	22,05674	371	26
	Female	496,135	30,49615		
65~74	Male	261,3671	52,97653	326	59
	Female	406,0439	64,97709		
75~84	Male	214,8108	107,0695	246	115
	Female	281,8581	123,2858		
Total				349	41

산출된 초과위험지표가 MR 349%, EDR 41% 등으로 과거 발표된 수치인 MR 284%, EDR 38%<sup>(3),(4)</sup>과 비교하여 높은 결과이었다. 예상과 달리 과거의 수치보다 오히려 높은 이유를 고찰해 본다면, 역학 연구의 질과 보편실무적인 측면을 고려해 볼 수 있을 것이다. 먼저 역학 연구의 질에 관하여는 Goldberg 등<sup>(2)</sup>의 연구는 미국 동부에 위치한 우스터라는 비교적 작은 지역에서의 관찰이라는 점과 연구 대상의 명수에 있어서 영국 코호트와 비교가 안 된다는 점, 그리고 급성심근경색의 진단기준에 있어서 만국기준(universal definition of myocardial infarction) 이전 시대였다는 점 등 연구 등록된 환자들의 급성심근경색 진단 측면에서 과잉 진단되었을 가능성을 배제키 어려울 것으로 본다. 즉 출처논문의 역학연구 수준에 있어서는 Smolina 등<sup>(9)</sup>의 연구가 더욱 견실하다는 느낌이다.

또한, 보편실무적으로는 생명보험에서 급성심근경색 청약자라면 현실적으로 거절체일 것인데, 거절체라면 그 초과위험지표가 MR284%, EDR 38% 보다는 MR 349%, EDR 41%라는 결과가 오히려 현실적일 것으로 여겨진다.

## 2. 급성심근경색의 위험요인

생명보험 청약자에 대한 의학적 위험평가에 있어서 Milano<sup>(11)</sup>는 관례적인 방법과 근거중심적인 방법의 차이에 관하여 설명하고, 근거중심적 방법을 권유한 바 있었다. 관상동맥질환의 근거중심적인 위험평가는 알려진 위험인자론을 활용할 수 있을 것이다. 프레밍햄 위험평가방법론은 대규모 역학 연구를 통해 도출된 관상동맥질환의 위험요소에 관한 이론인데, 연령 및 성별을 비롯하여 총콜레스테롤과 고밀도지단백수치, 그리고 당뇨병 및 흡연 여부 등을 바탕으로 수치화 하여 10년 후 관상동맥질환 발생 가능성을 예측할 수 있는 모델이다. 그런데 프레밍햄 위험평가 모델이 서구인이 아닌 다른 인종 및 지역에서도 적용될 수 있는가에 대한 의문이 제기되었고, Lio 등<sup>(12)</sup>은 중국의 지역사회에서 10년 후 관상동맥질환 발생에 관하여 프레밍햄 모델로 추정된 수치와 실제 발생률을 비교 분석한 결과, 예측치 보다 실체가 더 낮은 결과이었음을 보고하였다. 이는 관상동맥질환 위험 예측에 있어서 동양인에서는 프레밍햄 모델이 서양인 보다 그 위험이 과대 평가된다는 의미이다. 우리나라에서도 국민건강보험 관련 자료를 바탕으

로 역학 연구를 실시하여 당뇨병과 흡연 및 고혈압과 비만도, 그리고 혈중 콜레스테롤 수치 등을 위험요인으로 제시한 바 있었다. 또한 위와 동일한 코호트를 활용하여 자살 위험도를 알아 본 Jee 등<sup>(13)</sup>의 연구에서는 흡연을 비롯하여 알코올 섭취와 혈청 콜레스테롤수치, 체질량지수, 혼인상태 등이 통계학적으로 유의한 요소이었음을 설명하였다.

### 3. 급성심근경색의 진단기준

보험금 지급심사에서 의학적 자문<sup>(14)</sup>을 활용하는 유용성<sup>(15)</sup>에 관하여 보고된 바 있다. 서구의 보험의학 연수교육과정<sup>(16)</sup>을 보면 클레임 단계에서 보험의학의 역할은 장애평가와 장애인 여명추정 및 보험금 분할 정산(Structured Settlement) 등에 국한된다고 설명하였는데, 장애평가는 중립적 의료감정학 분야이고, 장애인 여명추정 및 보험금 분할 정산 등은 표준화제 여명 추정 등 사망률분석에 관련된 내용이기 때문에 클레임 보다는 오히려 의학적 위험 평가 영역으로 볼 수 있어서 클레임 단계에서의 보험의학적 기여는 미미하다는 견해이었다. 하지만 우리나라에서는 보험금 지급 단계에서 논란 및 분쟁이 적지 않으며, 의학적 지식을 활용하여 이해 상충을 해결한다는 개념이 강조되고 있는 실정이다<sup>(17)</sup>. 이와 같은 기능을 담당하는 보험의학 분야를 클레임 의료자문이라 말한다.

관상동맥질환에서 클레임 의료자문은 진단비 지급 인정 여부를 절의하는 사례가 많아서 진단기준에 대한 관심이 높다. 급성심근경색의 진단기준은 의학 발전에 따라 변천되어 왔다. Costa 등<sup>(18)</sup>은 급성심근경색의 시대별 변천된 진단기준인 ST절 상승 기준과 CK-MB를 중심으로 한 과거기준 및 만국기준 등 세가지로 10년 사망률을 조사하여 어느 진단 기준이 사망률과 관계가 가장 깊은가를 연구하였는데, 심장성 트로포닌을 중심으로 한 만국기준의 관련성이 가장 깊은 것으로 입증되었다. 급성심근경색 진단비 보장상품에서의 진단기준은 만국기준을 활용함이 바람직하겠다는 의견이다.

ST절 비상승 심근경색(Non ST-segment Elevation myocardial Infarction; NSTEMI) 또한 논란의 여지가 적지 않다. 만국기준에서는 NSTEMI가 급성심근경색임에 틀림이 없으나, 심전도기준이나 CK-MB를 중시한 과거 기준에 익숙한 임상진료의사에게는 불안정협심증으로 이해하는 경우를 종종 본다. 하지만, 심장의학 분야 최고의 종설논문이랄 수 있는 J Am Coll Cardiol의 'The year' 기획종설 중 2012년도에 게재된 Giuglio 등<sup>(19)</sup>의 논문을 보면, NSTEMI는 기존의 심근경색과 차이 없이 다루어지고 있다. 또한 Mcmanus 등<sup>(20)</sup>이 보고한 NSTEMI 환자의 발생률과 치료 및 예후에 관한 연구에 따르면 양자 간 차이는 크지 않다고 주장하였다. 아울러 다소 도발적인 제목을 가진 Montalescot 등<sup>(21)</sup>의 논문에서는 NSTEMI의 1년 예후가 STEMI보다 오히려 불량하였다.

### 4. 관상동맥질환에서 항혈전치료의 최근 동향

관상동맥질환 치료의 최근 동향은 항혈전치료에 그 초점이 맞추어진 듯 하다<sup>(22),(23)</sup>. 주요 연구들을 살펴 보고자 한다.

CHARISMA시험<sup>(24)</sup>은 급성관동맥증후군(acute coronary syndrome; ACS) 환자에서 아스피린만 사용한 집단과 아스피린에 클로피도그렐을 병용한 집단을 심근경색/뇌졸중/심혈관사망이라는 일차 종점으로 비교한 연구이었다. 결과는 클로피도그렐 병용군이 아스피린 단독 투여군보다 더 우월하였다. TRITON TIMI-38시험은 프라스그렐이라는 P2Y12 억제제를 클로피도그렐과 비교한 연구이다. 심혈관사망/비치명적 심근경색/비치명적뇌졸중 등으로 정의된 일차 효과 종점에서 프라스그렐이 클로피도그렐보다 양호하였고, TIMI major bleeding으로 규정된 일차 안정성 종점에서는 통계학적으로 유의하게 프라스그렐이 클로피도그렐 보다 출혈이 많은 것으로 확인되었다.

한편, PLATO 유전 연구<sup>(25)</sup>에 의하면, 기능 상실 대립인자(loss-of-function allele) 유무에 따라 클로피도그렐과 티카그렐러의 사건 발생률은 티카그렐러가 클로피도그렐 보다 영향을 덜 받는다는 결과이었다. 티카그렐러는 CYP2C19유전자에 영향받는 활성형으로의 전환이 필요 없기 때문이다.

TRITON TIMI-38 시험 중 CYP2C19 유전자다형성을 가진 클로피도그렐 유전 표현형에 관한 내용을 살펴보자. 보인자(carrier)란 기능 저하 대립인자(reduced function allele)를 말하는데, 이런 집단은 심혈관 사망을 비롯하여 심근경색 및 뇌졸중이 많고, 스텐트 혈전도 흔하다는 결과이었다. 클로피도그렐 활성형의 농도나 혈소판 억제 기능도 비례해서 낮았다. 이 현상은 클로피도그렐 제제의 하나인 Plavix<sup>®</sup>의 포장지 경고문의 근거가 되었다.

따라서 클로피도그렐 고용량 처방이 필요한지 여부를 알아보는 것이 중요하게 되었다. GRAVITAS<sup>(26)</sup>라는 연구의 디자인은 ACS에서 약물용출 스텐트를 삽입한 연구 대상 환자들을 12~24시간 내에 VerifyNow<sup>®</sup> 키트로 P2Y12 활성도를 측정하고, PRU가 230 이상 되는 경우를 '무반응', 230 이하인 경우를 '반응' 군으로 나누었다. '무반응'군이 효과가 떨어지는 환자들이다. 이들을 다시 무작위화하여 클로피도그렐 용량을 달리 주는 시험을 하였다. 표준용량 및 고용량으로 치료 한 후 결과를 조사하였더니 심혈관사망과 심근경색 및 스텐트혈전 등 일차 종점의 누적발생률은 양 집단 간 차이가 없었다. 클로피도그렐 고용량 요법이 소용없다는 결론이다.

한편, 혈액응고체계의 항응고제에 관하여 알아보자. 혈액응고체계는 X번 인자를 중심으로 내인성경로와 외인성경로 및 공통경로 등으로 구성된다. X번 인자를 억제할 수 있으면 트롬빈을 억제하는 것이기 때문에 항응고 효과가 탁월하다. 고전적인 항응고제인 헤파린 역시 Xa번 인자와 관련이 깊다. 하지만 헤파린은 항트롬빈III를 통해 간접적으로 트롬빈을 억제하는 기전이다 보니 여러 가지 불리한 점이 많았다. 이에 Xa번 인자를 직접 억제하는 약제가 최근 개발되었는데,

apixaban, betrixaban, endoxaba, otamixaban, rivaroxaban 등이다. 다들 xaban으로 끝난다. Xa-ban이기 때문으로 생각된다. 더불어 트롬빈을 직접 억제하는 direct thrombin inhibitor도 있는데, dabigatran이나 ximelagatran 등이 해당된다.

현 시점에서 새로운 항응고제는 아마도 IXa번 인자 억제 앵타머(aptamer)라고 알려진 pegnivacogin일 것이다. 앵타머란 단백질의 DNA에 결합하여 그 DNA의 고유 기능을 억제하는 단일쇄 뉴클레오티드를 말하는데, 해독제가 있다는 것이 장점이다. 현재 약물동태학 및 약물역학적 연구 단계이다<sup>(27)</sup>.

임상 문제를 한번 풀어보는 것도 관상동맥질환에서 항혈전 치료 전략을 이해하는데 도움이 될 듯 하다. 73세 남자, 비관막성 심방세동인데, 심부전은 없고, 당뇨병도 없는데, 고혈압이 있고, 뇌졸중의 과거력이 있다. 이 환자가 흉통으로 내원하였는데, 검사 상 ACS이어서 스텐트를 넣었다. 이 환자의 최적 항혈전치료 전략은 어떻게 될까?

관상동맥질환은 죽상경화의 판 과열이 중요 기전이니 항혈전치료 전략은 항혈소판제가 중심이고, 심방세동의 혈전 합병증은 판 과열과는 관련이 없고, 혈액의 저류 및 와류에 따른 혈전 생성이기 때문에 응고기전 중 다양한 단계에 작용하는 비타민 K 길항제를 투여하는 것이 원칙이다<sup>(28)</sup>. 따라서 이 문제는 항혈소판제와 와파린을 어떻게 조화롭게 처방 하는가에 대한 내용인 셈이다.

심방세동에서 항혈전치료는 뇌졸중을 예방하기 위함이다. 심방세동에서 뇌졸중 위험 예측 모형으로 CHADS2 점수체계가 있는데, 첫 글자 따서 4개 항목(Congestive heart failure, Hypertension, Age≥75, Diabetes)에 해당되면 각 1점이고, 마지막 Stroke history는 2점이다. 점수 별 연간 뇌졸중 위험률도 제시<sup>(29)</sup>되어 있다. CHADS2 점수체계 별 항응고제 처방 가이드라인을 살펴보면; 0점이면 저위험으로 아스피린만을 처방하거나 투약 없이 관찰할 수 있고, 1점은 중등위험으로 아스피린 또는 와파린 처방, 2점 이상은 고위험으로 와파린을 INR 2.0~3.0 선까지 투여하는 것으로 되어 있다. 위의 증례는 심부전과 당뇨병은 없는데, 고혈압이 있고 뇌졸중 기왕력이 있으니 3점으로 와파린 적응증이다.

유럽 유수의 심장부정맥학회들이 연합하여 심방세동과 관상동맥질환이 동시에 있는 환자에서의 항혈전치료에 관하여 종설논문을 발표하였다<sup>(30)</sup>. 심방세동과 관상동맥질환이 동시에 있는 환자는 우선 CHADS2 점수체계로 뇌졸중 위험을 평가하여, 0이나 1점이면 와파린은 배제하고 이중항혈소판치료(dual anti-platelet therapy; DAPT)로 간다. DAPT는 아스피린과 클로피도그렐의 복합 요법이다. 만약 2점 이상이라면, 와파린을 써야 할 상황인데, 이때는 출혈 위험을 평가하도록 되어 있다. 심방세동에서 출혈 위험은 HAS-BLED라는 예측 모형을 활용하는데 Hypertension, Abnormal liver/renal function, Stroke history, Bleeding predisposition, Labile INR, Elderly(≥65), Drug/Alcohol use 등이다. 소개된 증례

는 73세이고, 고혈압과 뇌졸중 기왕력이 있으니 3점으로 출혈 고위험군에 속한다. Paikin<sup>(31)</sup>은 출혈 위험이 높으면 DAPT를, 낮으면 DAPT에 와파린을 추가하는 삼중요법을 제안하였다. 최근의 논문<sup>(32)</sup>에서는 경피적관동맥성형술을 시행 받은 와파린 필요 환자에서 클로피도그렐 단독 투여군이 클로피도그렐과 아스피린 병용 투여군 대비 출혈 부작용은 낮고, 혈전 예방 효과는 비슷하다는 결과를 보고하였다.

## 결론

우리나라도 식생활이 서구화되면서 관상동맥질환에서 자유롭지 못하게 되었다<sup>(33)</sup>. 발생률이 높은 질환은 언더라이팅과 클레임 등 다양한 보험실무에서 관심이 집중되며 보험의 학적으로도 핵심 주제로 떠오른다.

본 고에서 관상동맥질환에 대하여 보험 실무를 중심으로 정리해 보았다. 사망률분석을 통한 초과위험지표의 산출은 의학적 언더라이팅의 근거로 사용할 수 있을 것이며, 진단기준을 중심으로 정리한 부분은 클레임 의료자문에서 활용될 수 있을 것이다. 다만 인용한 의학적 근거들이 대부분 외국에서 시행된 연구라는 점은 본 고의 한계이다.

결론적으로 국내 논문들을 바탕으로 우리 실정에 꼭 맞는 보험의학적 근거가 창출될 수 있도록 국내에서도 훌륭한 의학 연구가 많이 시행되는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

## References

- (1) Brackenridge RDC, Croxson RC, McKenzie R, eds. Brackenridge's medical selection of life risks. 5th ed. Palgrave-Mcmillan, NewYork, 2006.
- (2) Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, Gore M. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective. *Am J Cardiol*1998; 82: 1311-7.
- (3) Bang EJ, Kim YE. Recommendation for study of mortality depending on disease in Korea. *J Korean Life Insur Med Assoc* 2003; 23: 55-98.
- (4) Ingle D. Creative comparative experience mortality tables for survival curves: a step by step guide. *On The Risk* 2000; 16(1): 69-82.
- (5) Capewell S, Livingston BM, Macintyre K, Chalmers WT, Boyd J, Finlayson A, et al. Trends in case-fatality in 117 718 patients admitted with acute myocardial infarction in Scotland. *Eur Heart J* 2000; 21: 1831-40.
- (6) Hardoon SL, Wincoop PH, Peterson I, Capewell S, Moris RW. Trends in long-term survival following on

- acute myocardial infarction and prescribing of evidence-based medications in the U.K. from 1991: a longitudinal population-based study. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65(9): 770-4.
- (7) Schmidt M, Jascobsen JB, Lash TL, Botker HE, Sorensen HT. 25-year trends in first time hospitalization for acute myocardial infarction, subsequent short- and long-term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012Jan25; 344: e356.
- (8) Bata IR, Gregor RD, Brownell B. Trends in 5-year survival of patients discharged after acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2006; 22(5): 399-404.
- (9) Smolina K, Wright L, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 532-40.
- (10) Pokorski RJ. Mortality methodology and analysis seminar text. *J Insur Med* 1988; 20(4): 20-45.
- (11) Milano AF. Evidence-based risk assessment. *J Insur Med* 2001; 33: 239-60.
- (12) Lio J, Hong Y, D'Agotina RR, Wu Z, Son J, Wilson PWF, et al. Predictive value for Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese multi-provincial cohort study. *JAMA* 2004; 294: 2504-9.
- (13) Jee SH, Kivimaki M, Kang H-C, Park IS, Samet JM, Batty GD. Cardiovascular disease risk factors in relation to suicide mortality in Asia: prospective cohort study of over one million Korean men and women. *Eur Heart J* 2011; 32: 2773-80.
- (14) Lee S. Medical claims review in an emerging market. *J Insur Med* 2007; 32: 280-2.
- (15) Lee E-K, Hwang J, Lee S. Usefulness of medical review of insurance claims. *J Korean Life Insur Med Assoc* 2009; 30: 31-5.
- (16) American academy of insurance medicine. Triennial course of insurance medicine, Oct 21~26, 2006, Miami, FL.
- (17) Lee S. Medical consulting for life insurance claims. In Korean academy of independent medical examiners ed. Independent medical examination. Joongangmoonhwasa, Seoul, 2010. in Korean language.
- (18) Costa FM, Ferreira J, Aguiar C, Dores H, Figueira J, Mendes M. Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. *Eur Heart J* 2012; 33: 2544-50.
- (19) Giuglio RP, Braunbald E. The year in non ST segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(21): 2127-39.
- (20) McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ, et al. Recent trends in incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011; 124: 40-7.
- (21) Montalescot G, Dallangeville J, Belle EV, Rouonet S, Baulac C, Degraudsart A, et al. STEMI and NSTEMI; are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by ESC/ACCF definition. *Eur Heart J* 2007; 28: 1409-17.
- (22) Nijjer SS, Davis JE, Francis DP. Quantitative comparison of clopidogrel 600mg, prasugrel and ticagrelol against clopidogrel on major adverse cardiovascular events and bleeding in coronary stenting: synthesis of CURRENT OASIS-7, TRITON TIMI-38, and PLATO. *Int J Cardiol* 2012Jul12; 158(12): 181-5.
- (23) Gukathasan N, Mehran R. Acute coronary syndromes: advances in antithrombotics. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15(4): 318.
- (24) Berger JS, Bhatt DL, Steg PG, Steinhubl SR, Montalescot G, Shao M, et al. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: results from clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2011; 162(1): 98-105.
- (25) Hulot JS, Collet JP, Montalescot G. Genetic substudy of PLATO trial. *Lancet* 2011; 377(9766):637.
- (26) Price MJ, Angilillo PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Spriggs D, et al. Standard- vs. high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomization trials. *JAMA* 2011; 305(11): 1097-105.
- (27) Povsic TJ, Wargin WA, Alexander JH, Krasnow J, Krolick M, Cohen MG, et al. Pegnivacogin results in near complete FIX inhibition in acute coronary syndrome patients: RADAR pharmacokinetic and pharmacodynamic substudy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2412-9.
- (28) Schneider D, Sobel BE. Conundrums in the combined use of anticoagulants and antiplatelet drugs. *Circulation* 2007; 116: 305-15.
- (29) Gage BF, Watermann AD, Shannon W, Boehler M, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
- (30) Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary

syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary - a consensus document of the European Society of Cardiology Working group on thrombosis, endorsed by European Heart Rhythm Association(EHRA) and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions(EAPCI). *Eur Hear J* 2010; 31: 1311-8.

(31) Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikerboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stent. *Circulation* 2010; 121: 2067-70.

(32) Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9872): 1107-15.

(33) Park JS, Kim Y-J, Shin D-G, Jeong M-H, Ahn Y-K, Chung W-S, et al. Gender differences in clinical features and in-hospital outcomes in ST-segment elevation acute myocardial infarction: from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry(KAMIR) study. *Clin Cardiol* 2010; 33(8): E1-6.