

우리나라 의과대학생을 대상으로 한 코호트 구축연구

김 순 덕
고려대학교 의과대학

1. 머리말

한국인의 주요 사망원인이 1970년대에 전염성질환에서 비전염성질환으로 바뀌어 1970년대부터 암과 심혈관계질환은 사망원인의 수위를 유지해오고 있다¹⁾. 1991년 통계청이 발표한 우리나라 사망원인 분석에 의하면 총분류가능한 보고된 사망의 19.2%가 암으로 인한 사망이었고, 29.9%가 심혈관계질환에 의한 사망으로 약 50%가 암과 심혈관계질환에 의한 사망이었다²⁾. 지난 20년동안 우리나라는 급속한 경제성장을 하였고, 한국인의 생활양식은 점차 서구화되어 가고 있다. 이러한 생활양식의 변화, 산업화, 인구의 고령화와 함께 사망과 이환양상이 서구화 되었을 가능성이 높고, 장차 계속 증가될 것으로 전망되고 있다.

암은 그동안 치료기술의 발달에도 불구하고 아직 많은 경우에 있어서 치료가 어려운 질병이고, 고혈압, 허혈성심질환, 뇌혈관계질환 등의 심혈관계질환은 일단 발생하면 평생동안 관리해야 하는 질병이다. 따라서 암과 심혈관계질환을 일으키는 발생 관련요인들 즉, 유전적 요인, 환경적 요인, 식이습관, 기호, 육체적인 활동과 사회심리학적 요인을 포함한 여러가지 건강행동요인들을 찾아 이를 제거하는 예방적 노력이 필요하다³⁾. 따라서 암과 심혈관계질환의 발생 관련요인에 대한 관심과 연구의 필요성이 있는 것이

다. 세계적으로 많은 역학자들이 암과 심혈관계질환의 발생과 관련이 있다고 생각되는 요인들을 찾아내기 위하여 많은 연구를 수행하여, 역학적 연구방법론의 발전과 함께 유전적 요인, 환경적 요인, 건강행동요인 등과의 관련성 및 그 관련성의 정도를 추정하는 많은 역학적 연구가 이루어져 왔다. 여러 선진국에서는 이러한 연구 결과들을 활용하여 암과 심혈관계질환의 사망률과 이환률의 현저한 감소를 가져왔다(4-31).

우리나라에서도 암과 심혈관계질환에 대한 국민들의 관심도가 높아지고 있으며, 우리나라에서는 그동안 암 및 심혈관계질환의 발생규모와 가설적 위험요인과의 관련성을 규명하는 연구는 매우 부족한 상태였다(32,33). 따라서 예방과 관리를 위한 학문적 지식은 주로 외국의 결과를 적용하고 있다. 그러나 최근에는 그 위험요인이 인종에 따라 차이가 크다는 것이 알려지고 있으며(35-41), 서구 여러나라들에서의 환경적 요인, 식이습관 등 건강행동요인들이 한국인에게 반드시 같게 작용하리라는 확증이 없으므로 이를 그대로 사용할 수는 없다. 그러므로 한국인에게 독특한 위험요인을 밝히기 위하여, 우리나라에서도 우리나라 국민을 대상으로 이러한 역학적 연구가 많이 이루어져야 한다.

질병발생과 질병발생의 요인과의 관련성을 밝혀내는 역학적 연구방법으로는 단면조사연구, 환자-대조군연구, 코호트연구(cohort study)의 세가지 관찰방법과 실험방법이 있다. 연구결과에 의한 원인적 연관성을 논하는 데에는 위에 서술한 연구방법의 순서에 따라 그 강도가 커지나, 실제 연구가 수행되는 빈도는 역순이 되고 있다. 질병의 원인 규명에 있어서 가장 이상적인 연구방법은 사람을 대상으로 한 실험방법이겠으나, 실제로는 불가능하며 심각한 윤리적인 문제가 제기됨과 동시에 사람 자체의 주관적인 의식이나 행위가 실험결과에 영향을 줄 수 있다. 따라서 대개의 경우 관찰방법을 기초로 하게 된다(42).

암과 심혈관계질환 등의 비전염성질환은 직접적인 원인이 존재하지 않고, 원인이 다인적이고, 잠재기간이 수십년의 긴 기간이며, 질병발생시점이 불분명하고 발생요인이 질병발생과 이환경과에 다르게 영향을 미치는 등의 특징을 갖고 있어서, 원인규명을 위한 역학적 연구에 많은 어려움을 주고 있다. 그러나 이러한 질환들의 위험 요인을 파악하는 데에는 코호트연구가 가장 결정적이다.

2.. 코호트연구

코호트연구는 연구하고자 하는 질병이 없는 집단을 대상으로 하여 위험요인에 폭로된 집단과 폭로되지 않은 집단으로 구분한 뒤에, 계속 추적 관찰하여 폭로집단과 비폭로집단에서의 질병발생을 또는 사망률을 비교 분석하는 것이다 (그림1).

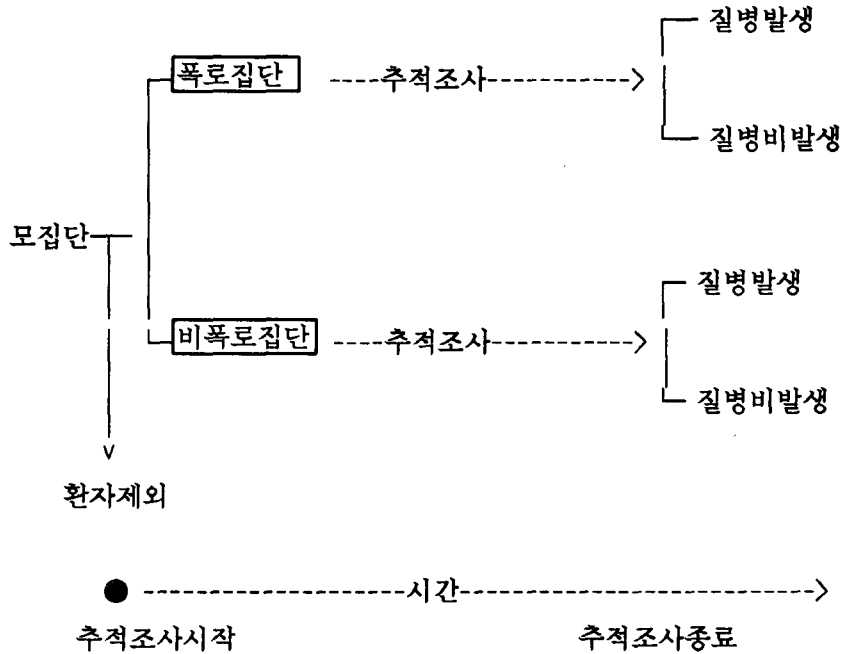


그림 1. 코호트연구설계의 흐름도

코호트연구는 연구를 수행하는 시점에 따라 전향성 코호트연구(Prospective cohort study) 와 후향성 코호트연구(Retrospective or Historical cohort study)로 구분한다. 전향성 코호트연구는 현재 대상으로 삼은 집단을 미래의 시점까지 추적하는 것이고, 후향성 코호트연구는 과거시점을 기준으로 대상을 선정하고 현재까지 추적하는 것이다. 전향성 코호트연구는 실험에 가장 유사한 관찰방법으로 원인적 추론을 만드는데 유용하다. 반면 후향성 코호트연구는 드문 질병이나 잠재기간이 긴 질병을 조사하는데 더 적당하고, 직업병발생의 연구에 많이 사용되고 있다. 이외, 자주 사용되고 있는 네스티드 환자-대조군연구(Nested case-control study)는 코호트내 질병발생집단이 같은 코호트 내에서 표본 추출된 질병비발생 집단과 비교되는 것으로, 비용의 측면에서 효율적인 방

법이다.

연구대상집단은 폭로의 빈도, 정보수집의 용이성과 연구가설 및 설계 등을 고려하여 선택되어야 한다. 대상집단은 통상 동일 지역내에 거주하는 주민을 택하는 경우가 많다. 이러한 일반코호트는 연구결과를 일반화시키는 능력에서는 가장 바람직하나, 경비가 많이 들고 추적손실이 비교적 큰 경향을 보인다⁴³⁾. 그러나 코호트연구의 타당도는 완전하고 정확한 정보를 얻는 능력에 달려 있기 때문에, 특수집단 (예를 들면, 의사, 간호사, 대학생 또는 동창생, 특정직업근로자, 퇴역군인, 의료보험가입자 등)을 자주 선정한다. 특수집단은 추적이 용이하며, 위험요인의 확인이 용이하고, 대상수가 축소되고 경비가 절감되는 등의 장점을 갖는다⁴⁴⁾.

비교집단의 선정은 환자-대조군연구에서 대조군의 선정만큼 중요하고 어렵다. 단 하나의 일반코호트로 폭로수준에 따라 구성원들이 분류되는 코호트연구에서는 내부 비교집단이 사용될 수 있다. 내부 비교집단의 사용은 폭로집단과 비폭로집단이 모집단의 비슷한 소집단으로부터 올 가능성을 증가시킬 뿐만 아니라, 같은 추적방법이 적용될 것이고, 따라서 같은 기회로 질병이 발견될 것이다. 산업장이나 특정 환경에서처럼 특정 폭로집단을 사용하는 코호트연구에서는, 비교하기 위하여 코호트중 폭로되지 않은 일부분을 확인하는 것은 불가능하다. 이러한 경우에, 폭로 개체들이 거주하는 지역의 일반 모집단과 같은 외부 비교집단이 사용된다.

코호트연구를 설계할 때에 주요한 고려점은 정확하고 완전한 정보의 유용성으로, 위험요인들에 폭로되었는지 또는 결과들이 발생하였는지에 따라 모든 코호트구성원들의 분류를 가능케 할 것이다. 폭로에 관련된 정보는 다수의 출처들로부터 얻어지는데 의무기록부 또는 고용기록부들과 같이 연구와 독립적으로 수집되는 기록부들, 면접 또는 설문지를 통하여 연구대상자들 자신에 의해 제공되는 정보, 연구대상자들의 진찰 또는 다른 검사들에 의해 얻어지는 자료, 코호트구성원들이 거주하였던 또는 일했던 환경의 직접적인 측정 등을 포함한다. 결과에 관한 정보는 사망진단서나 의무기록부를 포함하는 기존의 기록부들, 설문지, 신체계측 등으로부터 확인된다. 이 출처들 각각은 특정 연구를 설계하거나 해석하는데 고려되어야 하는 장점과 단점들을 갖고 있다.

후향성 또는 전향성 코호트연구에서 결과자료의 확인은, 연구대상자들에서 질병이 발

생하는지 결정하기 위하여 모든 연구대상자들을 폭로시점부터 미래로 추적하는 것이다. 모든 연구대상자들에 대하여 그러한 정보를 얻는 것이 실패하거나 또는 폭로 집단이나 비폭로집단에서 대부분의 개체들에 대하여 정보를 수집하는 것이 실패하는 것은 코호트연구에서 편견의 원천이 되고, 연구결과를 해석할 수 없게 한다. 다시 말해, 코호트연구에서 편견의 출처를 제거하는 가장 좋은 방법은 추적손실을 최소화하도록 예방하는 것이다. 추적기간은 질병의 자연사, 폭로와 질병의 잠재기간에 달려 있다. 연구를 시작하기 전에 질병의 진단기준을 확립하여야 하고, 질병확인 은 연구대상자들의 폭로상태를 모르는 사람들에 의해 이루어져야 한다. 연구대상자들의 주기적인 추적은 표준화된 질병정보, 혼란변수들에 대한 정보와 폭로상태의 변화에 관한 정보를 제공해 준다.

코호트연구 자료의 기본분석은 코호트구성원들중 특정 결과의 발생률의 계산이다. 이 율들은 여러 수준의 요인들에 또는 요인들의 조합에 폭로된 사람들 뿐만 아니라 폭로 집단과 비폭로집단에 대해 비교될 수 있다. 질병발생의 특정 계산은 분모가 개체들의 수 또는 관측의 인년단위를 포함하는지에 의존한다. 이 율들을 사용하여 연관성의 상대적 그리고 절대적 측정이 계산될 수 있다. 집단들은 결과발생의 위험도와 연관될 수 있는 다른 기초 차이들에 관하여 비교되어야 한다.

코호트연구의 타당도 평가는 연구결과의 선택적인 설명으로써 우연, 편견과 혼란변수들의 역할을 고려해야 한다. 외적 타당도(external validity)에 관해서는, 연구결과를 일반화하려면 연구대상집단이 일반모집단을 대표할 수 있어야 한다. 내적 타당도(internal validity)에 관해서는, 무작위 오차(random error)는 연구의 내적 타당도에 영향을 주지는 않으나 실제의 관련성을 관측하는 확률이 감소된다. 반면 선택편견(selection bias), 추적편견(follow-up bias), 정보편견 또는 분류오류(information bias or misclassification), 혼란편견(confounding bias)과 post hoc 편견의 다섯가지 편견들은 계통적 오차(systematic error)를 일으켜 연구의 내적 타당도에 영향을 준다. 선택편견은 연구에 포함되는 개체들을 신중하게 선정함으로써 그리고 응답자와 비응답자사이의 차이를 특성화 함으로써 감소될 수 있다. 정보편견은 민감도와 특이도가 결정된 정밀한 측정 및 분류기준을 사용함으로써 감소될 수 있다. 추적편견은 모든 연구대상자들을 집중적으로 추적함으로써 그리고 모든 연구대상자들이 결과로 진단되는 동일한 기회를 갖도록 추적의 기준을 확립함으로써 감소될 수 있다. 혼란편견은 분석단계에서 감소될 수 있으나, 소집단들간에 다른 특정 요인들이 결과 관측의 확률에 관련되어 있는지 여

부에 대해 주의깊은 고려를 해야만 한다.

코호트연구의 장점은 드문 폭로들의 조사에 가치가 있고, 부수적으로 요인과 다른 질병들과의 관계를 알 수 있으며, 폭로와 질병사이의 시간적 관계를 명확하게 하고, 폭로의 확인에 편견을 최소화하며, 폭로집단과 비폭로집단에서의 질병발생률의 직접적인 계산을 가능하게 한다. 반면 단점으로는, 연구모집단이 매우 크거나, 결과가 폭로된 사람들중에 흔하지 않는한 드문 결과의 평가에 효율적인 설계가 아니다. 또한 전향성 코호트연구는 환자-대조군연구나 후향성 코호트연구에 비해 경비가 많이 들고, 시간소모가 크다. 마지막으로 코호트설계에서 편견의 가능성은 추적손실의 문제이다. 만일 이 추적손실의 비율이 크다면 또는 비율은 낮으나 폭로와 결과 둘다에 관련된다면, 연구결과는 타당하지 못하게 된다.

잘 설계되고 잘 수행된 코호트연구는 폭로와 질병사이의 연관성의 타당한 추정치를 얻는데 매우 가치있는 전략이 된다.

3. 코호트연구의 외국예

1) 암

흡연이 폐암과 관련된다는 제안이 1912년 임상의사들에 의해 있었으나 별 관심을 끌지 못했었으나, 1950년에 Wynder and Graham⁴⁵⁾, Doll and Hill⁴⁶⁾, Levin, Goldstein and Gerhardt⁴⁷⁾의 논문 3편이 발표되면서부터 큰 관심을 끌게 되었고, 이후 여러나라들의 연구자들이 흡연과 폐암의 연관성에 관한 연구결과들을 보고하였다. 그러나 이들은 병원에 입원한 폐암환자들을 대상으로 하고, 같은 병원에 입원한 비폐암환자들을 대조군으로 하여 과거의 흡연력을 조사한 환자-대조군연구로, 모든 연구결과가 그 연관성을 확인하였으나 다음과 같은 이유로 비판을 받았다. 첫째, 병원에 입원한 폐암환자가 연구대상이기 때문에 전체 폐암환자를 제대로 대표하지 못하고, 둘째, 비교된 대조군도 폐암환자가 소속된 집단의 비폐암환자들의 흡연습관을 대표하지 못하며, 셋째, 흡연습관을 정확히 알아내기 어렵고, 넷째, 흡연습관 이외에도 많은 다른 요인이 폐암과 관계가 있을지도 모르는데 이 점에 대한 고려나 연구가 없었으며, 마지막으로, 흡연과 폐암의 관계가 있다 하더라도 흡연이 어느 정도 더 위험한가 하는 위험도를 비교할 수 있

는 정보가 제공되지 않았다. 이러한 비판을 받게 되자, 1951년 영국의 Doll and Hill⁴⁸⁾은 영국의사 40,701명을 대상으로 코호트연구방법을 처음으로 시작하여 흡연과 폐암의 관련성을 입증하였다. 이어 1952년 미국의 Hammond and Horn^{49,50)}이 미국 9개주 394군의 지역사회주민 남자 187,783명을 대상으로, 1954년 미국의 Dorn⁵¹⁾이 군복무후 정부가 시행하는 생명보험에 가입한 198,926명을 대상으로 코호트연구를 시작하여 흡연과 폐암의 관련성을 입증하므로써, 역학적 연구의 발전에 획기적인 사건으로 획을 그었다.

또한 일본에서는 원자폭탄 생존자들 163,720명에 대하여 1950년부터 1978년까지 추적조사하여 방사선과 암의 관련성을 규명하였다⁵²⁾. 이와 같이 1950년대 초에 시작한 규모가 큰 전향성 코호트연구는 사람에 대한 관찰연구(observational study)가 위험요인의 폭로와 질병사이의 연관성을 확립하는 결과를 산출할 수 있다는 것을 보여 주었다⁵³⁾.

이후에, 미국 방사선과의사들의 암 사망률에 대한 연구²²⁾, 영국 South Wales에서 1934년 이후에 고용됐던 근로자 968명을 대상으로 1971년까지 추적하여 니켈과 부비강암 및 폐암의 관련성을 조사한 연구²¹⁾, 미국과 캐나다에서 석면근로자 11,656명을 대상으로 1966년부터 1076년까지 추적하여 석면과 폐암의 관련성을 조사한 연구²⁴⁾, 미국에서 1938년에서 1956년 사이에 고용됐던 근로자 8,045명을 1977년까지 추적하여 비소와 호흡기계암의 관련성을 조사한 Montana Study²⁰⁾, 1968년 영국에 사는 25-39세 연령의 결혼한 백인여자 17,032명을 10년간 추적하여 경구피임약과 자궁경부암과의 관련성을 조사한 Oxford-Family Planning Association 연구²⁹⁾, 대만의 공무원 남자 22,707명으로서 B형 간염바이러스와 간암의 관련성을 조사한 연구²⁶⁾, 미국에서 122,000명의 간호사를 대상으로 추적조사하여 경구피임약과 여러 암과의 관련성을 조사한 Nurses' Health Study⁵⁴⁾ 등을 비롯하여 수많은 코호트연구가 이루어졌다.

이와같이 코호트연구는 지난 40여년간 특정 요인들을 발암성물질로 확인하는데 매우 중요한 역할을 하였다.

2.) 심혈관계질환

심혈관계질환은 세계적으로 산업화된 국가들의 주요 사망원인중 하나로, 미국에서는 1920년대 이래로 사망원인중 수위를 차지하였다. 이에 1948년 미국의 공중보건 서비스는 심혈관계질환의 발생에 관련된 위험요인들을 조사하고자, Framingham, Massachusetts 지역의 지역사회주민을 표본으로 하여 장기적인 추적조사를 계획하였다. 이렇게 시작된 Framingham Heart Study⁵⁵⁾는 Massachusetts 지역에 거주하는 30세 이상의 남녀 5,100명에 대하여 1950년부터 설문, 신체계측, 혈액검사, 심전도검사와 방사선촬영을 2년 주기로 실시하여, 심혈관계질환을 비롯하여 다른 질환들의 발생 및 사망을 40여년간 관측하였고, 여러 위험요인들과의 연관성을 조사하였다.

이어서 미국의 National Heart, Lung and Blood Institute의 지원으로 많은 코호트연구들이 이루어졌다. 즉, California 지역의 10개 회사에 고용된 39-59세 연령의 남자들을 대상으로 1960년부터 1969년까지 추적조사한 Western Collaborative Group Study⁹⁾, 와 30세 이상의 남녀 13,852명을 대상으로 1972년부터 1983년까지 추적조사한 Lipid Research Clinics Follow-Up Study¹⁶⁾, 미국 18개 도시에서 35-37세 연령의 남자 361,662명을 대상으로 1975년부터 1986년까지 추적조사한 Multiple Risk Factor Intervention Trial¹⁷⁾, San Antonio 지역에서 25-64세 연령의 멕시코계 미국인과 비스페인계 백인 남녀 5,178명을 대상으로 1979년부터 1988년까지 추적조사한 San Antonio Heart Study⁴¹⁾ 등을 포함하여 많은 코호트연구들이 이루어졌다^{14,20,22,24,54)}. 이 연구들은 설문, 신체계측, 혈액검사와 심전도검사를 실시한 후 심혈관계질환의 발생 및 사망을 관측하였고, 총콜레스테롤, 식이, 흡연, 체중과다, 운동, 사회심리학적 요인 등 여러 위험요인들과의 관련성을 조사하였다.

이와 같은 코호트연구들의 결과는, 지역사회에서 고위험군에 대한 질병의 1차 예방 및 이미 질병을 갖고 있는 사람들의 2차 예방을 목적으로 하는 수많은 개입 프로그램(Intervention Program)⁵⁶⁻⁵⁸⁾을 활성화시키는 계기가 되었다.

또한 일본³⁶⁾, 유고슬라비아³⁸⁾, 핀란드⁵⁹⁾ 등 기타 선진국들에서도 정부 및 각종 단체의 지원으로 코호트연구가 활성화되어 21,26,29,31,52) 질병에 관한 체계적인 자료를 수집하였고, 또한 그동안 많은 위험요인들을 발견하였다. 일본에서도 1950년대부터 코

호트연구를 시작하여, 1991년 아시아태평양지역의 학술대회에서 발표한 일본의 역학적 연구방법중 암, 심혈관계질환과 기타 질환에 대한 코호트연구 논문이 22편으로 약 20% 이었다.

4. 연구배경 및 경과

미국, 영국, 일본 등 여러 선진국에서는 1950년대와 1960년대에 걸쳐 암과 심혈관계 질환에 의한 사망과 이환을 감소시킬 목적으로 암 및 심혈관계질환의 발생과 원인적으로 관련이 있다고 생각되는 요인을 찾아내기 위하여, 큰 규모의 지역사회주민, 의사, 간호사, 대학동창생, 공무원, 퇴역군인과 산업장 근로자들을 대상으로 장기간의 추적조사인 코호트연구가 활발히 이루어졌다. 따라서 많은 위험요인들을 발견하였고, 더불어 다른 많은 질환들의 발생을 관측하였고 위험요인들과의 연관성도 검토되었다. 이어서 이 연구결과들을 활용하여, 1960년대 중반부터 이 위험요인들에 대한 개입연구들이 활발하게 진행되었다. 또한 이 결과를 국민에게 홍보하고 교육시킴으로써, 암 및 심혈관계질환의 사망률이 점차 감소하고 있다.

40여년전부터 시작된 이러한 코호트연구의 세계적인 동향에도 불구하고, 암 및 심혈관계질환의 발생과 사망이 계속 증가하고 있는 우리나라에서는 1970년 이후 위암, 간암, 폐암과 자궁경부암에 대하여 몇가지 가설적 위험요인과의 관련성을 규명하는 연구가 한두 편씩 이루어져 온 정도일 뿐으로 아직 심혈관계질환과 함께 암에 관한 연구가 크게 부족한 상태이다. 역학적 연구방법도 대개의 경우 단면조사연구이고 환자-대조군연구도 부족하고, 큰 규모의 대상자에 대한 장기간의 코호트연구는 아직 없는 실정이다. 이는 연구비 지원액수도 매우 부족하고, 또한 거의 모든 연구비 지원기관이 단시일내에 이루어지는 결과를 요구하기 때문으로, 이와 같은 체계에서는 연구자들이 경비, 시간과 노력이 상당히 많이 소요되는 코호트연구를 하겠다고 감히 나설 수가 없었다.

질병과 관련된 유전적 요인, 환경적 요인, 식이습관과 건강행동요인 등의 위험요인들이 인종에 따라 다르기 때문에, 한국인에 독특한 위험요인을 찾아내기 위해서는 우리나라 국민을 대상으로 하는 연구가 필요하다. 따라서 우리나라 관련 학자들은 우리나라에서도 코호트연구를 시작해야 할 시급성을 절실하게 느껴 오던 중 1993년 9월 9일 제4

회 한국역학회 학술집담회에서 한국역학회 염용태회장이 “우리나라 의과대학생을 대상으로 한 코호트연구”를 제안하였고, 참석자들의 동의가 있었다.

코호트연구의 타당도에 대한 가장 중요한 필수조건은 모든 연구대상자들에 대하여 폭로와 결과에 관한 완전하고 정확한 정보를 얻는 능력이므로, 코호트연구는 관련된 정보수집을 용이하게 하는 능력에 의해 선정된 특수집단들중에서 자주 수행되고 있다⁴¹⁾. 특히 의사집단은 사회경제적으로 상당히 동질인 직업집단으로 건강인지도와 의료이용이 어느 정도 비슷하고, 참여율이 높고, 오랜 기간동안 추적하기가 비교적 쉽고 손실이 적으며, 설문지에 정확하게 답하고, 다른 집단에 비하여 치명적인 질병의 더 정확한 진단이 기대되며, 경비가 절감되는 장점들을 갖고 있다. 또한 장기간 추적하는 동안에 누락자가 생기고 코호트내에서의 질병발생을 측정하는 연구이므로 매우 큰 표본크기가 요구된다. 전향성 코호트연구에서 요구되는 큰 규모의 표본크기는 지역적으로 구분되는 여러 코호트들을 포함하는 공동연구를 필요로 한다⁴³⁾. 따라서 연구비 지원이 전혀 없는 현 상황에서 경제적인 측면이나 현실적인 측면으로 볼 때 의과대학에 근무하고 있는 교수진들이 많은 대상자를 장기간 추적할 수 있는 대상집단으로는 의과대학생 집단으로, 전국에 분포되어 있는 의과대학들의 공동연구를 생각하여 제안하게 된 것이었다.

이어 1993년 9월 18일에 코호트연구의 발전위원회 위원(10개 대학의 10인)이 위촉되었고, 10월 7일, 15일과 11월 17일 세차례에 걸친 발전위원회 회의를 통해 코호트연구의 계획안을 수립하였고, 암분과 및 심혈관계질환 소위원회를 구성하였다. 12월 3일 추계 한국역학회에서 이 코호트연구 계획안이 발표되어 참석자들의 동의가 있었으며, 연구비는 참가 대학들의 각출방법으로라도 이 코호트연구는 진행되어야만 한다는 각오가 있었다.

5. 연구계획 기초안

1993년 10월과 11월 세차례에 걸친 코호트연구 발전위원회 회의를 통해 수립된 연구계획안을 소개하고자 하며, 이 내용은 확정적인 것은 아니고 차후 회의를 통해 검토하여 수정, 보완해야 할 것으로 생각된다.

1) 연구목적

우리나라의 의과대학생을 대상으로 하여 전국 의과대학들의 공동연구로, 첫째, 암과 심혈관계질환의 위험요인 분포 및 그 변화를 조사하고, 둘째, 암과 심혈관계질환의 이환률 및 사망률을 조사하여, 셋째, 위험요인들과 암 및 심혈관계질환의 연관성을 밝힐 수 있는 코호트연구를 구축하는데 목적을 두고 있다.

2) 연구설계

전향성 코호트연구

3) 연구대상

우리나라의 의과대학생을 모집단으로 하여, 전국 32개 의과대학 중 연구에 참여하기를 동의한 의과대학에서 개인별 연구참여 동의서를 제출한 신입생과 졸업생 3,400명을 1년기간의 대상으로 하고, 5년간 선정하여 17,000명을 연구대상으로 한다.

4) 연구기간

준비단계 : 1993-1994년

착수시점 : 1995년

기초조사 : 처음 10년간 폭로요인을 조사하는 기초조사기간으로 설정하여 졸업생은 처음 5년간 1회 조사하고, 신입생은 10년동안 신입시 및 졸업시 2회 조사한다.

추적조사 : 기초조사이후 5년후부터 시작한다.

연구종료시점 : 연구대상자의 사망까지이다.

5) 결과 및 출처

- (가) 폭로요인의 변화 : 설문조사
- (나) 암 및 심혈관계질환의 이환 : 설문조사
- (다) 사망 : 사망진단서, 의무기록부

6) 폭로요인 및 출처

(가) 설문조사

- 인적사항 : 성별, 주민등록번호, 현주소, 전화번호, 출생지, 결혼상태, 종교, 대학명, 학년, 조사년도
- 질병과거력
- 가족력 : 암, 고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 뇌혈관질환
- 음주 : 횟수, 주량, 처음 음주연령
- 흡연 : 기간, 흡연량, 처음 흡연연령
- 식이습관 : 매운것, 짠것, 기름진것, 탄것, 육식선호, 채식선호, 된장음식선호, 우유, 민물고기회 섭취 등
- 운동 : 규칙적인 운동의 수행여부, 운동의 종류, 운동시간
- 스트레스 : 성격 (A형, B형), 불안정도, 분노에 대한 반응 등
- 방사선조사 : 빈도
- 월경 : 초경연령, 월경불순여부

(나) 신체계측

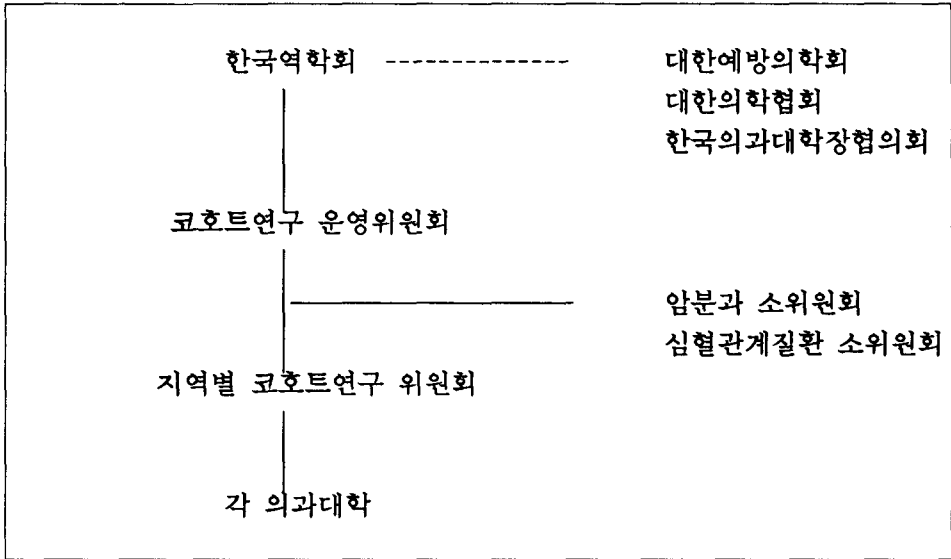
- 키, 몸무게
- 허리 및 엉덩이둘레
- 피하지방두께
- 맥박수
- 혈압

(다) 혈액검사

- 혈액형
- 혈색소
- 식전혈당검사
- 지질검사 : 총콜레스테롤, 고밀도-콜레스테롤, 중성지방
- 간기능검사 : 혈청지오티, 혈청지피티, 알카리포스파타제, 감마-지티피
- 간염검사

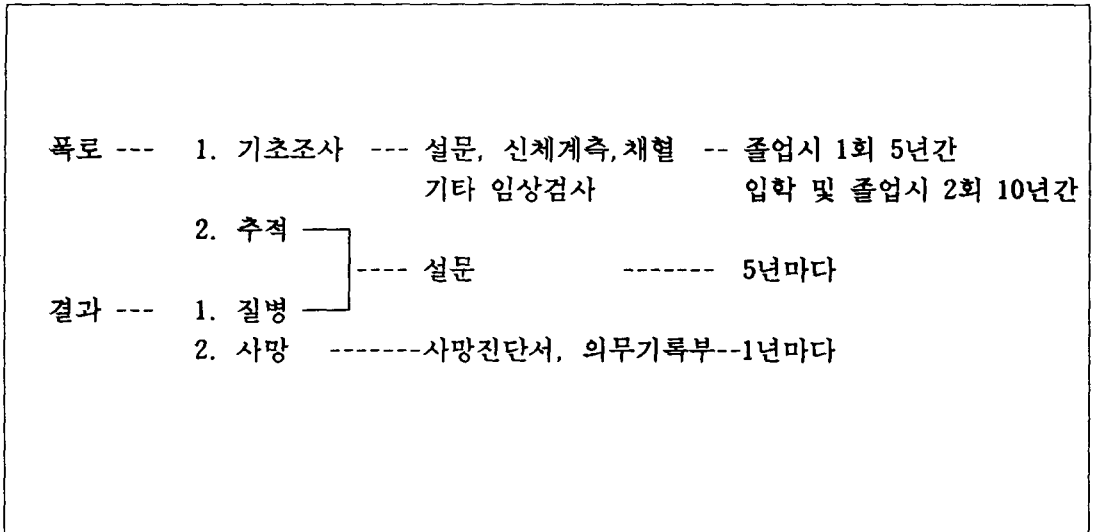
(라) 기타임상검사

7) 조직



연구책임자는 한국역학회회장(현재 고려대학교 염용태교수)으로 하고, 연구자는 참여하기를 동의한 전국 의과대학의 역학담당 교수진으로 정의한다. 연구책임자는 코호트연구 운영위원회를 구성하여 전체적인 관리 및 조정을 책임지게 한다. 전체 연구자들로 질병별 (암, 심혈관계질환) 소위원회를 구성하여 연구계획의 초기단계부터 연구결과의 작성까지 담당하게 한다. 집행단계에서는 지역별 코호트연구 위원회를 구성하여, 지역별로 자료수집, 자료보관과 자료관리를 책임지게 한다. 대학예방의학회, 대한의학협회와 한국의과대학장협의회를 협조기관으로 한다.

8) 추적기전



9) 자료수집 및 관리

(가) 기초조사

설문지, 신체계측 및 혈액검사의 측정방법, 자료의 전산 입력방법을 표준화한다. 각 대학별로 설문조사, 신체계측, 공복시 채혈을 실시한다. 혈액분석은 코호트연구 운영위원회에서 지정한 기관에서 실시하고, 일부 혈청은 운영위원회에서 구입한 냉동고에 보관한다. 각 대학별로 설문조사, 신체계측, 혈액분석 결과를 전산 입력시키고, 복사본 화일을 지역별 코호트연구 위원회와 코호트연구 운영위원회에 보낸다. 지역별 코호트연구 위원회에서는 그 지역의 자료보관 및 관리를, 운영위원회에서는 전국적인 자료보관 및 관리를 관장한다.

(나) 추적조사

폭로요인의 변화와 암 및 심혈관계질환의 발현여부에 관해서는, 각 대학별로 기초조사 실시후 5년후부터 5년의 주기로 표준화된 설문지를 우편발송하여 자기기입방법에 의하여 작성하게 하여, 자료수집을 한다. 사망에 관해서는 각 대학별로 기초조사 실시후 5년후부터 매년 각 동기회를 통하여 사망여부를 확인하고, 사망한 경우에는 사망진단서와 의무기록부를 조사하여 사망원인을 확인 조사한다. 각 대학별로 전산 입력하고, 복사본 화일을 지역별 코호트연구 위원회와 코호트연구 운영위원회에 보내어 관리하게 한다.

10) 자료분석 및 결과보고

암분과 및 심혈관계질환 소위원회에서 실시하고, 코호트연구 운영위원회에서 조정 관리 한다.

11) 현 코호트연구 발전위원회 위원

가톨릭의대	이원철	교수	서울의대	유근영	교수
건국의대	장성훈	교수	연세의대	서 일	교수
경북의대	천병렬	교수	원주연세의대	박종구	교수
고려의대	김순덕	교수	전남의대	최진수	교수
동아의대	신해림	교수	한양의대	최보을	교수

12) 준비단계의 진행예정

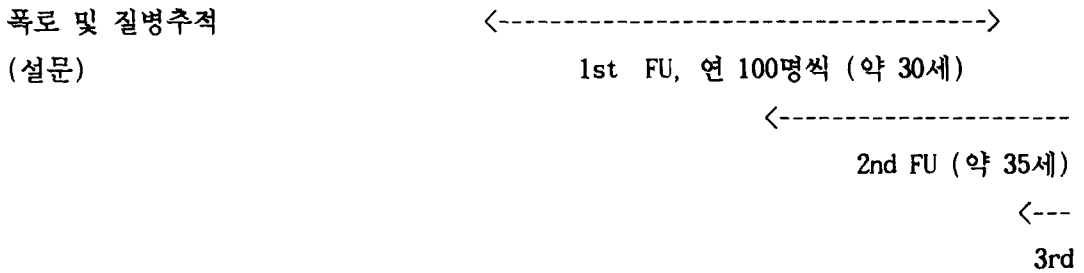
- 전국 32개 의과대학 학장 및 예방의학교실 주임교수에게 공문발송하여 참여 여부 확인
- 참여희망 의과대학 교수진들의 회의 및 코호트연구 운영위원회, 소위원회, 지역별 위원회의 재구성
- 표준화된 설문지 개발
- 신체계측 및 혈액검사 측정방법의 표준화 개발
- 전산 프로그램 개발 및 자료입력의 표준화 개발
- 참여 교수진들의 훈련
- 예비조사

연구계획 일정표

1개 의과대학 정원학생수를 100명이라고 가정한다면,

	1995	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
신입생수	100	100	100	100	100											
졸업생수						100	100	100	100	100						
누 계	200	400	600	800	1000											

폭로확인대상 200 200 200 200 200 (100 100 100 100 100)
 (설문, 채혈 등)



사망확인대상 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000..

- * 32개 의과대학 전체 약 28,800여명
- * 참여에 동의하는 의과대학 및 연구참여 동의서를 제출한 학생들(60%의 참여율인 경우 약 17,300명)

6. 요약

코호트연구는 정의된 대상집단을 장기적으로 추적하여 집단내에서의 질병발생을 기록함으로써, 발생률 또는 사망률의 측정을 제공하고 이 율들은 질병위험도의 기초적인

측정을 제공한다. 장기간 추적하는 동안에 누락자가 생기고, 또한 대상집단내에서의 질병발생을 측정하는 연구이므로 대상수가 커야 한다. 연구대상집단의 규모가 크고 추적이 완전할수록, 연구결과는 신뢰할 수 있고 유용한 정보를 제공한다. 특히 코호트연구의 타당도에 대한 필수조건은 모든 대상자들에 대하여 완전하고 정확한 정보를 얻는 능력, 즉 관련된 정보수집을 용이하게 하는 능력이다.

경제적인 측면이나 현실적인 측면에서, 의과대학에 근무하고 있는 교수진들이 많은 대상자를 장기간 추적할 수 있는 대상집단으로는 의과대학생 집단으로, 접근이 가장 용이하다. 또한 의과대학생집단은 설문에 정확하게 답하고, 경제적이며, 참여율이 높고, 추적손실이 적으며, 더 정확한 질병 진단이 기대되는 장점이 있다. 우리나라의 의과대학생을 모집단으로 하여 연구대상집단이 이들을 대표할 수 있고 또한 많은 대상수를 확보하기 위해서는, 우리나라 전국 의과대학의 적극적인 공동 참여를 필요로 한다. 우리나라에서 장기간의 연구인 코호트연구를 시도한다는 점과 또한 모든 의과대학이 공동 연구를 수행한다는 점에서, 역학연구분야의 새로운 장이 펼쳐질 것으로 기대된다.

7. 참고문헌

1. 김일순. 한국인과 일본인의 사망력 양상의 비교연구. 한국역학회지 1979;1(1):47-54
2. 통계청. 사망원인 통계연보, 1990-1991
3. Sol Levine Abraham M Lilienfeld. Epidemiology and Health Policy. New York : Tavistock Publications, 1987
4. Morris JN, JA Heady, PSD Raffle, CG Roberts, JW Parks. Coronary heart disease and physical activity of work. Lancet 1953;2:1053-1057
5. Hernberg S, M Nurminen, M Tolonen. Excess mortality from coronary heart disease in viscose rayon workers. Work Environ Health 1973;10:93-98
6. Theorell T, Lind E. Systolic blood pressure, serum cholesterol and smoking in relation to sociological factors and myocardial infarction. J Psychosom 1973;17:327-332
7. Kannel WB, Shurtleff D. Cigarette and development of intermittent claudication : The Framingham Study. Geriatrics 1973;28:61-68

8. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB. Alcohol consumption before myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1974;81:294
9. Rosenman RH, RJ Brand, CD Jenkins, M Friedman, R Straus, M Wurm. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study : Final follow-up experience of 8 1/2 years . *JAMA* 1975;233:872-877
10. Reid DD, Hamilton PJS, McCartney P, et al. Smoking and other risk factors for coronary heart disease in British civil servants. *Lancet* 1976;2:979
11. Jenkins CD. Recent evidence supporting psychologic and social risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1976;294:987-994
12. Kannel WB, Dawber TR, Sorlie P, et al. Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction : The Framingham Study. *Stroke* 1976;7:327
13. Rosenberg I, Hennekens CH, Rosner B, et al. Oral contraceptive use in relation to non-fatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1980;111:59
14. Paffenberger PS, Hyde RT, Wing AL, et al. A natural history of athleticism and cardiovascular health. *JAMA* 1984;252:491-495
15. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Pub Health* 1987;8:253-287
16. David RJ Jr, Irma LM, Shrikant IB, Michael HC, Herman AT. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women : the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:32-47
17. James DN, D Wentworth, for multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease : overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992;152:56-54
18. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking : second report on mortality of British doctors. *Br Med J* 1956;2:1071-1081
19. Wagoner JK, Archer VE, Lundin FE, et al. Radiation as the cause of lung cancer among uranium miners. *N Engl J Med* 1965;273:181-187
20. Lee AM, Fraumeni JF Jr . Arsenic and respiratory in man : an occupational study. *J Natl Cancer Inst* 1969;42:1045-1052

21. Doll R, Morgan LG, Speizer FE. Cancer of the lung and nasal sinuses in nickel workers. *Br J Cancer* 1970;24:623-632
22. Matanoski GM, Seltser R, Sartwell PE, Elliot EA. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists : death from all causes and from cancer. *Am J Epidemiol* 1975;101:188-198
23. McMichael AJ, Andjelkovich DA, tyroler HA. Cancer mortality among rubber workers : An epidemiologic study. *Ann N Y Acad Sci* 1976;271:125
24. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:473-490
25. Willett W, Bain C, Hennekens CH, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer. *Cancer* 1981;48:1684
26. Peas'ey RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus : A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-1133
27. Blumberg BS, London WT. Hepatitis B virus and the prevention of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1981;304:782-784
28. Bain C, Hennekens CH, Speizer FE, et al. Oral contraceptive use and malignant melanoma. *JNCI* 1982;68:537
29. MP Vessey, M Lawless, K McPherson, D Yeates. Neoplasia of the cervix uteri and contraception : a possible adverse effect of the pill. *Lancet* 1983;2:930-934
30. Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH, et al. A prospective study of oral contraceptives and risk of breast cancer. *JAMA* 1986;255:58
31. Hirayama T. A large-scale cohort study on risk factors for primary liver cancer with special reference to the role of cigarette smoking. *Cancer Research Pharmacol* 1989;23(suppl):114-117
32. 박종구. 우리나라 심혈관질환 연구의 현황. *한국역학회지* 1993;15(1):47-55
33. 맹광호. 한국인 성인남녀 주요 암발생 관련 요인에 관한 사례-비교군 연구. *한국역학회지* 1993;15(1):59-73
35. Fulmer HS, Roberts RW. Coronary heart disease among the Navajo Indians. *Ann Intern Med* 1963;59:740-764
36. Mormot MG, Syme SL, Kagan A, et al. Epidemiologic studies of coronary heart

- disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California : prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am J Epidemiol* 1975;102:514-525
37. Ingelfinger JA, Bennet PH, Liebow IM, et al. Coronary heart disease in the Pima Indians : electrocardiographic findings and postmortem evidence of myocardial infarction in a population with a high prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes* 1976;25:561-565
 38. Kozarevic D, Pire B, Racic I, et al. The Yugoslavia Cardiovascular Disease Study : Factors in the incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1976;104:133-140
 39. Reed D, McGee D, Cohen J, et al. Acculturation and coronary heart disease among Japanese men in Hawaii. *Am J Epidemiol* 1983;117:384-396
 40. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. The role of behavioral variables and fat patterning in explaining ethnic differences in serum lipids and lipoproteins. *Am J Epidemiol* 1986;123:830-839
 41. Mitchell BD, MP Stern, SM Haffner, HP Hazuda, JK Patterson. Risk factors for cardiovascular mortality in Mexican Americans and non-Hispanic Whites : The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:423-433
 42. Lowe CR, Kostrzewski J. *Epidemiology : A Guide to Teaching Methods*. Great Britain : Churchill Livingstone, 1973
 43. Jennifer L Kelsey, W Douglas Thompson, Alfred S Evans. *Methods in Observational Epidemiology*. New York : Oxford University Press, 1986
 44. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine*. Boston : Little, Brown and Company, 1987
 45. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. A study of six hundred and eight-four proved cases. *J Am Med Assoc* 1950;143:329-336
 46. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *Br Med J* 1950;ii:739-748
 47. Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking. A preliminary report. *J Am Med Assoc* 1950;143:P336-338

48. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits : A preliminary report. *Br Med J* 1954;2:1451-1455
49. Hammond EC, Horn D. The relationship between smoking habits and death rates - a follow-up study of 187,776 men. *J Am Med Assoc* 1954;155:1316-1328
50. Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates-report on forty-four months follow-up of 187,783 men. *J Am Med Assoc* 1958;166:1159-1172 & 1294-1308
51. Dorn HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other disease. *Pub Health Reports* 1959;74:581-593
52. Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors : 7. Mortality. 1950-1978. Part I. Cancer mortality. *Radiat Res* 1982;90:395-432
53. NE Breslow, NE Day. *Statistical Methods in Cancer Research : Vol III. The Design and Analysis of Cohort Studies.* IARC : Oxford University Press, 1987
54. Belanger CF, Hennekens CH, Rosner R, et al. The Nurses' Health Study. *Am J Nurs* 1978;78:1039
55. Dawber TR, GF Meadors, FE Moore Jr. Epidemiological approaches to heart disease : The Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41:279-286
56. Farquhar JW. The Community-based Model of Life-style Intervention Trials. *Am J Epidemiol* 1978;108:103-111
57. Hypertension Detection and Follow-Up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *J Am Med Assoc* 1979;242:2562-2571
58. Winkelstein W, Marmot M. Primary prevention of ischemic heart disease : evaluation of Community Interventions. *Ann Rev Public Health* 1981;2:253-296
59. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;260:641-651
60. Proceedings of IEA Regional Scientific Meeting in Asia-Pacific Region. 1991