

건강한 한국 성인남성의 자가약물복용력에 따른 간기능 장애 발생여부 조사

배종면¹ · 박병주² · 이무송³ · 김동현⁴ · 신명희⁵ · 안윤옥²

충북의대 예방의학교실¹, 서울의대 예방의학교실², 울산의대 예방의학교실³,
한림의대 사회의학교실⁴, 삼성의료원⁵

= Abstract =

Association of Liver Dysfunction with Self-Medication History in Korean Healthy Male Adults

Jong-Myon Bae¹, Byung-Joo Park², Moo-Song Lee³, Dong-Hyun Kim⁴, Myung-Hee Shin⁵,
Yoon-Ok Ahn²

Department of Preventive Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea¹

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea²

Department of Preventive Medicine, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea³

Department of Social Medicine, Hallym University College of Medicine, Chunchon, Korea⁴

Samsung Hospital, Seoul, Korea⁵

Background: Korean people could abuse healthy foods as well as medications, which might cause serious side effects. The aim of this study was elucidating liver dysfunction due to the self-medications of hepatotonics, healthy foods and herb medications by nested case-control study.

Methods: Study subjects were drawn from male members of Seoul Cohort Study who were recruited by self-administered structured questionnaire survey through mailing to the healthy men between the age of 40 and 59 years through the program of biennial health check-up offered by Korea Medical Insurance Corporation(KMIC). The liver dysfunction was defined as the level of serum AST and ALT above 40 IU/L and increased in more than one hundred per-cent during the 2 year follow-up period. To estimate the odds ratio between self-medication and liver dysfunction after controlling for potential confounders, logistic regression was performed.

Results: During the follow-up period, 30 members were identified to fit into case criteria and 2,625 members were selected as control. In logistic regression analyses, history of healthy foods

* 이 논문은 1995년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음

intake, age under 45 years, obesity, and habit of regular exercise were significantly associated with liver dysfunction. The following factors exhibited no statistical significance: intake of hepatotonics, of herb medicine; history of disease in family, of operation, and of radiologic examination; smoking habits and drinking amounts.

Conclusion: The significant association between the intake of healthy foods and the liver dysfunction illustrates that chronically optional overuse of healthy foods might bring to hazards to health. As the increasing trend of the size of purchasing healthy foods in Korea, pharmacoepidemiologic studies evaluating the safety and efficacy of the widely used healthy foods should be performed in the near future.

Key words: Healthy Foods, Self-medication, Liver Dysfunction, Seoul Cohort Study,
Pharmacoepidemiology

I. 서 론

아직 의약분업이 시행되고 있지 않는 국내의 의료 현실상 의사 이외에도 약사, 한의사 등에 의해 약물처방이 이루어지고 있으며, 엄격한 약물복용에 관한 규제가 없어 일반인들의 약물 구입은 본인의 의지에 따라 아무런 제한없이 이루어지고 있는 실정이다(장창국, 1995). 한편 건강보조식품, 영양식품 등 각종 건강에 관련된 약물들이 범람하고 있어 우리 사회의 약물 오·남용은 매우 심각한 상황이다.

이러한 현실 속에 무절제하게 복용되고 있는 약물에 따른 부작용도 심각할 것으로 추측되나, 그 규모에 대한 실태 파악이 현재까지 전무하다. 특히 간 및 신기능에 문제가 있는 일반국민이 의사의 처방없이 자가복용을 할 때 오·남용된 약물에 의해 발생하는 부작용은 치명적일 수도 있다. 따라서 인구집단에서 의사의 처방에 의한 약물복용 이외에 무절제한 자가약물복용에 의한 부작용 발생이 어떠한지를 살펴볼 필요가 있다.

이에, 본 연구는 건강한 성인 남성에서 한약 및 영양제를 포함한 자가약물복용이 간기능 장애를 유발하는지를 코호트 연구를 통해 알아보는 것을 목적으로 한다.

II. 연구내용 및 방법

1. 연구내용

의사의 처방없이 무절제하게 복용되고 있는 약물은 수없이 많으나, 본 연구의 추적대상이 되는 약물로는 자가로 복용하는 약물 중 (1)우루사, 아로나민 등의 간장약, (2)스쿠알렌, 알로에 등의 건강보조식품 및 (3) 한약으로 한정하였다. 특히 '한약만 해도, 치료와 보약이란 개념으로 나누어져 복용되고 있고, 그 성분도 천차만별인 것이 사실이나, 현재 약물역학적 연구의 초기 시도라는 점에서 우선 '한약'이라는 포괄적 단어로 복용력을 조사하였다.

자가약물복용에 따른 부작용으로는 각 장기에 따른 기능 장애를 고려할 수 있으나, 연구수행상 증상 정도에 따른 객관적인 혈청학적 지표가 있으면서 추적가능해야 하므로 본 연구에서는 AST와 ALT 상승에 따른 간기능 장애로 부작용을 국한하였다.

이러한 내용을 바탕으로 본 연구는 위의 3가지 약물의 임의 복용여부와 간기능 효소치의 상승간에 관련성이 있는지를 알아보고자 하였다.

2. 연구방법 및 대상

본 연구의 잠정적 대상자로는 의료보험관리공단의 피보험자 자격을 가지고 있으면서 1990년도 공단에서 매 2년마다 시행하는 정기 건강검진상 정상으로 판정된 40세 이상 60세 미만의 서울에 거주하고 있는 성인 남성 중 직장기관단위로 계층화 무작위 추출방법에 의하여 대상을 선정한 다음 설문조사를 시행하였으며 이에 응하여 준 14,533명의 '서울코호트' 참여자이다(안윤옥 등 1994; 신명희 등 1994; 배종면 등 1995; 배종면과 안윤옥 1996). 이때 설문서 내용으로는 1991년도 한 해 동안의 각종 약물복용력, 약물복용 횟수 및 복용량 외에도 개인 일반력, 질병력, 음주 및 흡연력 등이 포함되었다.

이렇게 구축된 '서울코호트' 구성원 가운데 본 연구의 목적에 맞도록 다음의 조건에 따라 새로운 코호트를 구축하였다.

첫째, 연구 시작시 간질환을 포함한 질병이 없는 건강인을 확보하기 위하여 (1)1990년도 정기 건강검진의 혈청검사결과상 HBsAg이 음성이면서 AST, ALT 모두 40 IU/L 이하인 대상자로 제한하였고, (2)1990년도 입원진료청구 전산자료상 간질환을 포함한 각종 질병으로 수진받은 적이 없는 자로 하였다.

둘째, 추적조사로 이용할 1992년 정기 신체검사결과상, 간기능효소치 상승에 영향을 미치는 변수 - 간질환 발생 혹은 치료약제 복용, 간염보균상태 - 를 제거하기 위하여 (3)설문서 응답내용상 1991년 한 해 동안 각종 질병이 발생되어 해당 약물을 복용하였다고 응답한 경우는 제외하면서 (4)1992년도 정기 건강검진상 종합소견이 정상이면서 혈청검사상 HBsAg 음성인 경우만을 국한하였다.

이상의 네 가지 조건에 맞는 새로운 코호트 대상자 3,048명에서 본 연구의 목적상 1991년도의 약물복용 유무에 따른 1992년도 정기검진상 혈청검사결과에서 AST/ALT 변화와의 관련성을 규명하기로 하였다. 그러나 2년 연속 측정된 AST 및 ALT의 시계열적 변화가 어떠한 때 '간기능 장애'로 정의할 것인가에 대하여는 새로운 선정기준이 있어야 했다. 본 연구자는 1992년도 검사치상 AST/ALT 모두 40 IU/L 이상이면서

1990년도 AST/ALT에 비하여 100% 이상 상승한 경우를 '간효소치 상승군(case group)'으로 정하였고, 반대로 1992년도 검사치상 AST/ALT 모두 40 IU/L 미만이면서 1990년도 AST/ALT에 비하여 상승 정도가 100% 미만인 경우를 '대조군(control group)'으로 삼아 이 둘을 대상으로 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study)를 시행하였다.

한편, 자기기입식 설문서에 대한 신뢰도 검증을 위하여 검사-재검사 방법을 시행하였다. 전체 대상자에서 3%의 비율로 무작위 추출을 한 다음 설문서에 기입된 연락처로 전화접촉을 시행하였다. 전화면접에 응하여 준 대상자에게는 간장제, 건강식품, 한약의 복용 횟수 및 기간을 포함하여 현재의 체중, 지금까지의 흡연량, 주당 음주량을 재조사하였다.

3. 분석

연구대상들의 일반사항에 속하는 변수 중 연령은 45세 미만과 45세 이상의 두 군으로 나누었으며, 교육수준은 고졸 미만, 대졸 미만, 대졸 이상의 3군으로 나누었다. 직업의 구분은 전문직, 사무근로직, 육체근로직의 3군으로 나누었으며, 사회경제지표 (Socioeconomic index; 이하 SEI)는 식구수당 매월전기로 4천 원을 기준으로 두 군으로 나누었다. 비만 정도를 나타내는 신체질량지표(Body Mass Index; 이하 BMI)는 남성에서 과체중 기준인 25.00을 기점으로 2군으로 나누었다. 흡연습관은 비흡연군, 금연군, 흡연군의 3군으로 나누었으며, 총흡연연수와 일일 흡연량을 곱하여 구한 총흡연지표(Total Cigarette Index; 이하 TCI)에 따라 20갑(pack-year)을 기준으로 3군으로 다시 나누었다. 음주습관은 술을 안 마시는 군과 주당 순 에탄올섭취 280그램을 기준으로 3군으로 나누었다(대한예방의학회, 1993; 안윤옥 등, 1994). 그리고 대상자들의 가족내 질병력, 과거 수술력, 방사선 검사력, 침구사용력 및 정기적 운동습관은 모두 유무에 따라 2군으로 나누었다.

자가복용약물 중 간장제 및 건강보조식품은 복용 여부에 따라 2군으로 나누었고, 매일 복용하는 빈도에 따

라 3군으로 복용 횟수를 나누었으며, 복용한 월수에 따라 3군의 복용기간으로 나누었다. 또한 매일 복용량과 복용 연수를 곱하여 가중 총복용량을 산출하여 이를 3군으로 나누었다. 한약제는 복용 여부에 따라 2군으로 나누면서, 설문조사 당시까지의 총복용 횟수가 5회인 경우를 기준으로 3군으로 나누었고, 일회 복용량은 반재(10첩)와 한 재(20첩)를 기준으로 4군으로 나누었다. 또한 총복용 횟수와 일회 복용량을 곱한 가중총복용량을 구하여 이를 5군으로 나누었다.

이렇게 나누어진 항목들을 '간기능치 상승군'과 '대조군'에 따라 유의한 차이가 있는지를 교차비(Odds ratio)와 이의 95% 신뢰구간을 추정하는 단변수 분석을 시행하며, 용량-반응관계를 확인하기 위하여 카이제곱 검정법을 이용하여 경향성(trend)을 분석하였다. 이때 미상인 경우는 제외하여 분석하였다. 한편, 이상의 단변수 분석에서 유의성을 보인 변수들에 대하여는 변수간 상호영향을 보정하기 위하여 로지스틱 회귀검정을 이용한 보정 교차비(adjusted Odds ratio) 및 이의 95% 신뢰구간을 구하였다. 이때 정기적 운동습관력과 건강식품복용력처럼 명목변수값을 갖는 경우의 미상값은 제외하였으나, 연속변수값을 갖는 변수에서의 미상인 경우는 평균 및 중앙값 등의 대표값으로 치환하여 검정하였다. 즉, 신장과 체중은 평균값을 대치하였고, 월

전기료, 식구수, 주간 알코올 섭취량은 중앙값으로 대치하였다. 이상의 통계검정은 PC-SAS v6.11(SAS Institute Inc., 1989), EpiInfo v6(CDC, 1994), 및 EGRET (Statistics and Epidemiology Research Corporation, 1991) 통계프로그램을 이용하여 시행하였다. 한편, 설문서 신뢰도 검증을 위하여 시행한 검사-재검사 방법에서 나온 자료에 대하여는 스피어만 상관 계수를 산출함으로써 일치도의 정도를 확인하였다.

III. 결 과

1. 최종 연구대상자의 사회인구학적 특성

본 연구를 위해 새로 구축한 코호트 내에서 '대조군'의 조건에 맞는 경우는 2,625명이었고 '간기능치 상승군'의 조건에 맞는 경우는 30명이었다(표 1).

사회인구학적 특성에 따라 '대조군'과 비교하여 보았을 때 '간기능치 상승군'은 44세 이하가 더 많았고(교차비=0.30, 95% 신뢰구간: 0.13-0.68), 월전기료 납부액을 식구수로 나눈 사회경제지표가 4.0(천 원/월/인) 이상이 더 많았으며(교차비=2.70, 95%신뢰구간: 1.00~7.98), 비만지표인 신체질량지수(Body Mass Index; 이하 BMI)로는 25.00(kg/m²) 이상인 경우가 통계적으로

Table 1. Distribution of subcohort subjects(n=3,048) according to serum ALT and AST in 1990 and 1992

	ALT [@] <40 & △ [#] <1	ALT [@] <40 & △ [#] ≥1	ALT [@] <40 & △ [#] <1	ALT [@] <40 & △ [#] ≥1
AST [@] <40 & △* <1	2,625 [A : Control]	128 [B]	42	45
AST [@] <40 & △* ≥ 1	60 [C]	34 [D]	0	7
AST [@] ≥40 & △* <1	26	2	13 [E]	9 [F]
AST [@] ≥40 & △* ≥ 1	20	7	0 [G]	30 [H : Case]

@ ALT: serum ALT level in 1992; AST: serum AST level in 1992[unit : IU/L]

△[#] = [(ALT in 1992 - ALT in 1990) / ALT in 1990]

△* = [(AST in 1992 - AST in 1990) / AST in 1990]

Table 2. Comparisons of sociodemographic factors between case group(n=30) and control group(n=2,625) among subcohort of Seoul Cohort Study, 1992*

Variable	Control group (column %)	Case group (Column %)	cOR#	95% CI#
Age				
~ 44	988(37.6)	20(66.7)	1.0	
45 ~	1,637(62.4)	10(33.3)	0.30	[0.13, 0.68]
Education(years)				$\chi^2_{\text{trend}} = 1.27$
≤ 11	424(16.5)	7(23.3)	1.0	
12 ~ 15	1,081(42.1)	13(43.3)	0.73	[0.27, 2.03]
16 ≤	1,063(41.4)	10(33.4)	0.57	[0.20, 1.67]
Occupation				$\chi^2_{\text{trend}} = 0.50$
professional	698(27.4)	7(24.1)	1.0	
clercial worker	1,294(50.9)	14(48.3)	1.08	[0.41, 2.96]
iabourer	552(21.7)	8(27.6)	1.45	[0.47, 4.45]
SEI*				
< 4.0	974(55.4)	6(31.6)	1.0	
4.0 ≤	783(44.6)	13(68.4)	2.70	[1.00, 7.98]
Body Mass Index(kg/m ²)				
< 25.00	2,047(78.3)	18(60.0)	1.0	
25.00 ≤	566(21.7)	12(40.0)	2.41	[1.09, 5.30]

@ excluding missing values

cOR: crude Odds ratio ; CI: confidence interval

* SEI(Social Economic Index) = monthly electric costs(W1,000) / numbers of family

Table 3. Comparison of family history of disease and of using health services between case group(n=30) and control group(n=2,625) among subcohort of Seoul Cohort Study, 1992*

Variable	Control group (column %)	Case group (Column %)	cOR#	95% CI#
Family history				
No	1,415(56.7)	20(71.4)	1.0	
Yes	1,082(43.3)	8(28.6)	0.52	[0.21, 1.26]
Operational history				
No	2,083(79.6)	25(83.3)	1.0	
Yes	535(20.4)	5(16.7)	0.78	[0.26, 2.15]
History of Radiologic exams				
No	1,000(38.7)	14(46.7)	1.0	
Yes	1,585(61.3)	16(53.3)	0.72	[0.33, 1.57]
History of Acupunctures				
No	1,899(75.3)	25(86.2)	1.0	
Yes	622(24.7)	4(13.8)	0.49	[0.14, 1.48]

@ excluding missing values

cOR: crude Odds ratio ; CI: confidence interval

유의하게 많았다(교차비=2.41, 95%신뢰구간: 1.09~5.30). 반면, 교육연수로 나눈 교육수준과, 전문직—사무근로직—육체근로직으로 나눈 직업분포는 군간에 유의성을 보이지 않았다(표 2).

2. 가족 질병력 및 의료서비스 이용내역(표 3)

'간기능치 상승군'과 '대조군'간의 가족 내 질병발생 유무, 과거 수술력 유무, 방사선 촬영력 유무 및 침구이용력을 비교하여 보았을 때, 두 군 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 흡연/음주력 및 운동습관(표 4)

현재의 흡연습관을 '안 피운다/ 피우다 끊었다/ 현재 피운다'의 3분류로 나누어 본 결과 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 3군간의 경향성도 보이지 않

았다. 개인별로 지금까지의 흡연총량을 나타내는 총흡연지수(pack-year)를 3군으로 나누어 보았을 때도 여전히 유의한 차이를 보이지 않았다. 현재 음주습관 유무에 따라 2군으로 나누었을 때와 평균 주당 총에탄올섭취량을 환산하여 3군으로 나누어 보았을 때 모두 유의한 차이를 보이지 않았으며, 경향성도 확보되지 않았다. 반면, 규칙적인 운동습관은 '간기능치 상승군'보다 '대조군'에서 더 많이 가지고 있는 것으로 나왔다(교차비=0.35, 95%신뢰구간: 0.15~0.78).

4. 약물 상습 복용력

'우루사, 아루사루민' 등의 간장제류 복용 유무, 복용 횟수, 복용 기간 및 횟수와 기간의 가중치를 이용한 총 복용량에 따라 두 군을 비교한 결과 모두 유의한 차이를 보이지 않았으며, 경향성도 없는 것으로 나왔다 (표 5).

Table 4. Comparison of smoking history, drinking history, and habit of regular exercise between case group (n=30) and control group(n=2,625) among subcohort of Seoul Cohort Study, 1992*

Variable	Control group (column %)	Case group (Column %)	cOR#	95% CI#
Smoking History				
			$\chi^2_{trend} = 0.65$	
No	643(25.1)	11(36.7)	1.0	
Quit	618(24.1)	4(13.3)	0.38	[0.10, 1.29]
Yes	1,302(50.8)	15(50.0)	0.67	[0.29, 1.58]
Total Cigarette Index(pack-year)*				
			$\chi^2_{trend} = 0.44$	
0	690(27.7)	11(36.7)	1.0	
1 ~ 20	951(38.1)	9(30.0)	0.59	[0.23, 1.55]
21 +	853(34.2)	10(33.3)	0.74	[0.29, 1.87]
Drinking History				
No	358(15.4)	4(14.8)	1.0	
Yes	1,970(84.6)	23(85.2)	1.04	[0.34, 3.58]
Weekly ethanol amounts(gm/week)				
			$\chi^2_{trend} = 0.48$	
0	358(15.4)	4(14.8)	1.0	
1 ~ 280	1,299(55.8)	13(48.2)	0.90	[0.27, 3.27]
281 +	671(28.8)	10(37.0)	1.33	[0.38, 5.08]
Regular exercise				
No	927(36.2)	18(62.1)	1.0	
Yes	1,636(63.8)	11(37.9)	0.35	[0.15, 0.78]

@ excluding missing values

cOR: crude Odds ratio ; CI: confidence interval

* Total cigarette index = daily smoking amounts(pack) * duration(year)

Table 5. Comparison of intake of hepatotonics between case group(n=30) and control group(n=2,625) among subcohort of Seoul Cohort Study, 1992*

Variable	Control group (column %)	Case group (Column %)	cOR#	95% CI#
History of intake				
No	1,543(59.7)	19(63.3)	1.0	
Yes	1,041(40.3)	11(36.7)	0.86	[0.38, 1.90]
Frequency of intake(/week)				
			$\chi^2_{trend} = 0.11$	
0	1,543(59.7)	19(63.3)	1.0	
1 ~ 6	487(18.9)	5(16.7)	0.83	[0.27, 2.38]
7 +	554(21.4)	6(20.0)	0.88	[0.31, 2.34]
Duration of intake(/month)				
			$\chi^2_{trend} = 0.004$	
0	1,540(60.9)	19(63.3)	1.0	
~ 12	731(28.9)	7(23.4)	0.78	[0.30, 1.96]
13 +	257(10.2)	4(13.3)	1.26	[0.36, 3.97]
Weighted amounts of intake [§]				
			$\chi^2_{trend} = 0.04$	
0	1,543(61.9)	19(63.3)	1.0	
0 < ~ < = 1	638(25.6)	6(20.0)	0.76	[0.27, 2.30]
1 <	312(12.5)	5(16.7)	1.30	[0.42, 3.72]

@ excluding missing values

cOR: crude Odds ratio ; CI: confidence interval

§ weighted amounts of intakes = daily intaken tablets * duration(year)

Table 6. Comparison of intakes of healthy foods between case group(n=30) and control group(n=2,625) among subcohort of Seoul Cohort Study, 1992*

Variable	Control group (column %)	Case group (Column %)	cOR#	95% CI#
History of intake				
No	2,327(89.4)	22(75.9)	1.0	
Yes	277(10.6)	7(24.1)	2.67	[1.03, 6.66]
Frequency of intake(/week)				
			$\chi^2_{trend} = 5.13^*$	
0	2,327(89.4)	22(75.9)	1.0	
1 ~ 6	82(3.2)	2(6.9)	2.58	[0.59, 11.15]
7 +	195(7.4)	5(17.2)	2.71	[1.00, 7.66]
Duration of intake(/month)				
			$\chi^2_{trend} = 6.77^{**}$	
0	2,310(89.6)	22(73.3)	1.0	
~ 12	258(10.0)	8(26.7)	3.26	[1.32, 7.78]
13 +	10(0.4)	0(0.00)		
Weighted amounts of intake [§]				
			$\chi^2_{trend} = 6.77^{**}$	
0	2,312(90.0)	22(75.9)	1.0	
0 < ~ < 1	132(5.2)	3(10.3)	2.39	[0.56, 8.53]
1 +	124(4.8)	4(13.8)	3.39	[1.00, 10.59]

@ excluding missing values

cOR: crude Odds ratio ; CI: confidence interval

* p < 0.05; ** p < 0.01

§ weighted amounts of intakes = daily intaken tablets * duration(year)

Table 7. Comparison of intakes of herb medicines between case group(n=30) and control group(n=2,625) among subcohort of Seoul Cohort Study, 1992*

Variable	Control group (column %)	Case group (Column %)	cOR#	95% CI#
History of intake				
No	1,062(41.3)	12(40.0)	1.0	
Yes	1,509(58.7)	18(60.0)	1.06	[0.48, 2.34]
Frequency of intake(times)				
				$\chi^2_{trend} = 0.03$
0	1,062(41.3)	12(40.0)	1.0	
1 ~ 5	1,268(49.3)	15(50.0)	1.05	[0.46, 2.40]
6 +	241(9.4)	3(10.0)	1.10	[0.25, 4.22]
Amounts at once(chups)				
				$\chi^2_{trend} = 1.37$
0	1,083(43.2)	12(40.0)	1.0	
1 ~ 9	523(20.9)	3(10.0)	0.52	[0.12, 1.97]
10 ~ 19	425(16.9)	7(23.3)	1.49	[0.53, 4.08]
20 +	476(19.0)	8(26.7)	1.52	[0.56, 4.01]
Weighted amounts of intake [§]				
				$\chi^2_{trend} = 2.11$
0	1,079(43.8)	12(40.0)	1.0	
0 < ~ < = 15	444(18.0)	2(6.6)	0.41	[0.06, 1.91]
15 < ~ < = 60	319(12.9)	5(16.7)	1.41	[0.43, 4.34]
60 < ~ < = 90	331(13.4)	5(16.7)	1.36	[0.41, 4.18]
90 <	292(11.9)	6(20.0)	1.85	[0.61, 5.35]

@ excluding missing values

cOR: crude Odds ratio ; CI: confidence interval

§ weighted amounts of intakes = frequencies of intake * chups at once

Table 8. Adjusted odds ratios for intake of healthy foods between case group(n=30) and control group(n= 2,625) among nested subcohort of Seoul Cohort Study, 1992*

Variable	Control group (column %)	Case group (Column %)	cOR#	aOR#	95% CI#
History of Health Food intake					
No	2,327(89.4)	22(75.9)	1.0		
Yes	277(10.6)	7(24.1)	2.67	2.81	[1.15, 6.82]
Frequency of intake(/week)					
					$\chi^2_{trend} = 5.13^+$
0	2,327(89.4)	22(75.9)	1.0		
1 ~ 6	82(3.1)	2(6.9)	2.58	2.86	[0.63, 12.91]
7 +	195(7.5)	5(17.2)	2.71	2.79	[1.02, 7.65]
Duration of intake(/month)					
0	2,310(89.6)	22(73.3)	1.0		
1 +	268(10.4)	8(26.7)	3.26	3.28	[1.41, 7.63]
Weighted amounts of intake [§]					
					$\chi^2_{trend} = 5.78^+$
0	2,312(90.0)	22(75.9)	1.0		
0 < ~ < 1	71(2.8)	2(6.9)	2.39	3.16	[0.69, 14.34]
1 +	185(7.2)	5(17.2)	3.39	2.83	[1.03, 7.75]

@ adjusted for age, socioeconomic index,* body mass index, exercise habit and weekly amounts of ethanol intakes; missing values of height and weight were replaced with mean values; missing values of monthly electric costs, number of family, and ethanol amount were replaced with median values.

cOR: crude odds ratio; aOR: adjusted odds ratio ; CI: confidence interval

+ p-value <0.05

* SEI(Social Economic Index) = monthly electric costs(W1,000)/numbers of family

§ weighted amounts of intakes = daily intaken tablets * duration(year)

반면, '스쿠알렌, 알로에' 등의 건강보조식품류 복용 유무를 살펴보았을 때, 복용을 하는 것이 간기능 상승을 유발할 위험이 높았으며(교차비=2.67, 95%CI: 1.03~6.66), 주별 복용량이 많을수록(교차비=2.71, 95%CI: 1.00~7.66), 복용 횟수와 기간에 따라 구하여진 가중 총복용량이 많을수록(교차비=3.39, 95%CI: 1.00~10.59) 간기능 상승의 위험이 높은 것으로 나왔다(표 6).

한편, '보약 종류를 포함한 한약' 복용 유무와 총복용 횟수에 따라 비교하여 보았을 때 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 일회 복용량과 가중총복용량으로 환산하여 비교하였을 때도 유의한 차이를 보이지 않았으며 경향성도 확인할 수 없었다(표 7).

5. '간기능치 상승'과 관련된 변수(표 8)

이상에서 '대조군'과 '간기능치 상승군'간에 단변수 통계분석에서 유의한 차이를 보이는 변수인 연령, 사회경제지표, 비만지표, 규칙적 운동습관 변수들과 유하지는 않았지만 간기능치 변동에 영향을 줄 것으로 보이는 알코올 섭취량을 보정하여, '스쿠알렌, 알로에' 등의 건강보조식품의 복용 유무, 복용 횟수, 복용 기간

및 총복용량 각각에 대한 보정 교차비(adjusted odds ratio)를 구하였다. 건강보조식품과 관련된 4가지 변수 모두 지속적인 유의성을 보였고 오히려 교차비가 증가하였다.

6. 설문서 신뢰도 조사 결과(표 9)

연구대상자의 3%를 무작위로 추출하여 설문서에 가입된 연락처로 전화접촉을 시도한 결과 응답률 54.8%에 해당하는 45명에 대하여 응답을 받아낼 수 있었다. 조사-재조사 방법에 따라 기존의 응답내용과 재조사의 응답내용과의 일치 정도를 스피어만 순위합 상관계수를 구하여 본 결과 현 체중, 간장제 가중총복용량, 건강식품 가중총복용량, 한약 가중총복용량, 총흡연량 및 주중 총에탄올섭취량 모두 통계적으로 유의하였고, 상관계수는 0.49에서 0.94의 범위에 있었다.

IV. 고 찰

코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study)는 구축된 코호트 내에서 환자군과 대조군을 선정하는 역학적 연구방법의 하나로, 환자군과 대조군이

Table 9. Spearman's correlation coefficients of weight, smoking amounts, drinking amounts, and weighted amounts of self-medications for test-retest reliability among nested subcohort of Seoul Cohort Study, 1992 *

Variables	$r_s^{\#}$	p-value
Weight	0.94	0.0001
weighted amount of Hepatotonic intake*	0.49	0.0014
weighted amount of Healthy foods intake**	0.75	0.0001
weighted amount of Herb medicine intake***	0.62	0.0001
Total cigarette index(pack-year)****	0.90	0.0001
weekly ethanol amounts(gm/week)	0.73	0.0001

@ excluding missing values

$r_s^{\#}$ Spearman correlation coefficients

* weighted amount of multivitamine intakes = daily intaken tablets * duration(year)

** weighted amount of squalene/A intakes = daily intaken tablets * duration(year)

*** weighted amount of herb medicine intakes = frequencies of intake * chups at once

**** Total cigarette index = daily smoking amounts(pack) * duration(year)

동일 집단에서 선출되고, 결과발생 전에 정보를 수집할 수 있어 각종 오류를 줄일 수 있으며, 코호트 연구에 비해 비용 및 시간 부담을 줄일 수 있고, 각종 질병의 생물학적 지표에 대한 연구에 유리하다는 장점을 가지고 있다(Ernster, 1994).

본 연구의 목적상 질병치료 목적이 아닌 약물복용력과 간기능치 변화와의 관련성을 규명하기 위해서는 (1) 질병이 발생하지 않음에도 임의로 약물을 복용하였음을 확인할 수 있는 가운데 (2)약물복용 후의 추적조사로서 대상자에게 간기능 검사를 시행하여 약물복용에 따른 간효소치 변화양상이라는 시간적 전후관계를 확보함으로써 인과적 관련성을 높일 수 있어야 하며, (3) 간기능치 변화에 미치는 내용들 — B형 간염보균상태, 각종 질병발생 유무, 치료약제 복용력, 음주력 등 — 을 연구시작시 확보할 수 있어야만 되었다. 즉, 정보수집의 오류를 최소화하면서 약물복용과 간기능치 변화간의 시간적 인과관계를 확보할 수 있어야만 된다는 점에서 코호트 연구방법을 동원하여야만 되었다. 한편, 간효소치인 AST, ALT가 시계열적으로 어떤 변동을 보일 때 임상적으로 의미를 둘 것인가에 대한 엄격한 기준이 없어, 본 연구자는 '간효소치 상승군'(cases)을 추적조사 연도인 1992년도에 AST, ALT 모두 40 IU/L 이상이면서 연구시작 연도인 1990년도의 AST, ALT에 비하여 100% 이상 상승한 것으로 정하였고, 이상의 두 조건을 모두 만족하지 않은 경우만을 '대조군(controls)'으로 삼았다(표 1). 이러한 인위적 조건에 따라 규정된 '간효소치 상승군'과 '대조군'간에 약물복용 유무의 유의한 차이를 규명하는 코호트 내 환자—대조군연구(nested case-control study)를 이용하였다.

사회인구학적 특성상 '간효소치 상승군'은 '대조군'에 비하여 사회경제적 수준이 높고 보다 비만한 것으로 나타났다(표 2). 이는 본 연구대상자와 동일한 집단인 '서울코호트' 구성원에서 현재 질병이 없으면서 치료약제를 상습적으로 복용하고 있는 대상자들이 '자신의 건강을 보다 염려하는 사람에서 방사선 검사 및 수술력 등 의료기관을 더 많이 이용한다'는 기존의 연구결과(배종면 등, 1995)와 연관지어 볼 때, '간효소치 상승군'이

'대조군'에 비하여 의료서비스 이용을 많이 하면서 간효소치 상승의 발견 기회가 더 많아진 것으로도 생각해 볼 수 있겠다. 그러나 의료서비스 이용을 알 수 있는 수술력, 방사선 촬영력, 침구이용력은 두 군간에 차이가 없고(표 3), 흡연 및 음주습관에서 두 군간에 차이가 없으며(표 4), 규칙적 운동습관은 대조군에서 더 많이 가지고 있었으며(표 4), 간장제와 한약복용에서 유의한 차이를 보이고 있지 않아(표 5, 7), 그러한 해석 가능성은 적어진다고 보아진다. 또한 배종면 등(1995)의 연구결과는 단면적 연구방법에 의하여 얻어진 반면, 본 연구대상자들은 코호트 내 환자—대조군 방법으로 이루어졌다는 것을 감안하여 볼 때, 앞서 해석의 가능성에 대하여 추가의 연구가 필요하다.

간장제와 한약 복용에 있어 '간효소치 상승군'과 '대조군'에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(표 5, 7). 복용량과 복용 기간, 그리고 가중 총복용량에 있어서도 모두 유의성이 없는 것으로 나왔는데, '간효소치 상승군' 대상자 수가 상대적으로 적어 통계적 검정력이 떨어지면서 유의성을 확인하지 못하였을 가능성도 배제할 수 없다. 또한 한약복용에 있어서는 개별 약제명을 물어본 것이 아니라, '한약'이라는 포괄적 단어를 설문조사에 사용함으로써 문항의 애매성에 따른 정보비뚤림을 유발함으로써 유의성 확보를 하지 못하였을 수도 있겠다. 이러한 내용은 한약 일회 복용량 1~9첩에 속할 경우와 10첩 이상인 경우의 교차비를 비교하였을 때 그 방향성이 바뀌는 것으로 그 가능성을 짐작해 볼 수 있다. 향후 '한약제' 복용에 대한 보다 타당한 설문 항목이 개발될 필요가 있겠다. 이처럼 유의성 확보가 어려울 것으로 예상되는 가운데에서도 스쿠알렌 및 알로에 등의 건강보조식품 복용은 '대조군'에 비하여 '간효소치 상승군'에서 유의하게 더 많았으며, 복용량과 복용기간 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다(표 6). 또한 단변수 분석에서 통계적 유의성을 보이는 변수들을 모두 보정하였을 때 건강보조식품의 복용 유무, 복용 횟수, 복용 기간 및 총복용량에 있어 통계적 유의성을 잃지 않아서(표 8), 건강보조식품 복용력과 간기능치 상승간에는 우연에 의한 관련성이 아닌 시간

적 전후관계를 확보한 인과적인 관련성이 있을 것으로 추론하여 볼 수 있다.

이상을 추론함에 있어서 본 연구는 다음의 한계점을 가지고 있다.

첫째, 자기기입식 설문조사를 통하여 질병력과 약물 복용력 및 흡연, 음주력 등을 알아냈다는 것이다. 이 점을 감안하여 본 연구에서는 무작위 추출 및 전화 재접촉을 통해 '조사-재조사법'을 시행하였다(McDowell & Newell, 1987). 그 결과 간장제 복용, 건강보조식품 복용, 한약 복용, 흡연량 및 음주량, 그리고 체중 모두의 상관계수가 통계적 유의성을 보여(표 9), 본 설문항목의 신뢰성을 확보할 수 있는 것으로 보여진다. 하지만, 이 '조사-재조사법'만으로는 각 항목의 타당도를 확보할 수 없는 것이 사실이다. 즉 실제 질병이 있었는데 계속 숨긴다든지, 약물복용 사실을 계속 부인할 수도 있기 때문이다. 그러나 본 설문조사가 공단에서 간 기능치를 개별적으로 통보하지 않은 상황에서 설문조사가 이루어졌기에, 무증상 정상인의 설문응답 과정에서 간기능치 정보가 오류를 만들었을 것으로는 생각되지 않는다.

한편, 설문문항 내용에 따른 다양한 의미의 정보가 일괄적으로 수집될 가능성이 있다는 것도 설문응답 과정에서 고려해 보아야 한다. 즉, 본 연구에서 '한약복용'이란 막연한 용어를 이용하여 각종 한약제 복용 유무를 알아보았고, '우루사, 아로나민' 등의 일부 약품명을 이용한 각종 강장제 복용력 수집 및 '스쿠알렌, 알로에' 등의 일부 특정 건강보조식품명을 이용한 일반적 의미의 건강보조식품 복용 유무를 알아보기 때문에, 본 연구의 결과추론시 특정 약품명이 아닌 일반적 의미의 약물복용으로 해석을 제한할 수밖에 없다. 향후 개별 간장제 및 건강보조식품의 안전성에 대한 추가 연구가 필요하다.

둘째, '간기능치 상승군'을 1990년도 AST, ALT 40 IU/L 미만인 대상자 중 1992년도 AST, ALT 모두 40 IU/L 이상이면서, 1992년도 검사치가 1990년도에 비하여 100% 이상 상승한 경우로 연구자가 임의로 정의한 점이다. 일회적 검사에서는 40 IU/L를 기준치로 삼고

있지만 임상적으로 간효소치가 유의하게 상승하였다고 판단하기 위하여는 대상자의 임상증상에 더 의미를 두는 것이 사실이다. 그러나 본 연구가 질병이 없는 무증상 건강인에서의 시계열적인 간효소치 변동을 알아보는 것이므로 새로운 기준이 필요하였다. 이에 간효소치의 시계열 변동이 100% 이상의 상승만을 유의한 상승으로 정의하여 분석을 하였던 바, 그 기준을 달리 적용할 경우 결과에 영향을 줄 것으로 예측된다. '간기능 상승군'과 대조군의 기준을 달리한 4가지 모델을 산정하여 건강보조식품의 보정교차비를 비교하여 보았을 때, 예상대로 각 모델에 따라 보정교차비의 변동을 보였다(표 10). 여기서 주중 복용 빈도와 가중 총복용량은 환자군을 엄격하게 한 모델 1과 모델 2에서 유의하다가 대조군을 엄격히 한 모델 3과 환자군/대조군의 범위를 확대한 모델 4에서는 유의성이 없어졌지만, 교차비의 방향성은 양의 방향을 계속 유지하였다. 그러나 복용력 유무와 복용기간은 4가지 모델 모두에서 통계적 유의성을 보였다는 점에서 이러한 비교결과는 건강보조식품의 복용이 간기능 상승과 관련이 있음을 뒷받침하는 소견이지만, 향후 간효소치의 시계열적 변동에 따른 기준 선정에 관한 연구가 필요할 것으로 보인다. 한편, 간효소치 변동에 따라 '간기능 상승군'으로 정의할 경우 검사를 시행한 병원간의 측정오차에 의하여도 좌우될 가능성이 있는데, 이는 임상병리협회의 질관리를 받고 있는 병원에서 시행되었다는 점과, 표 10의 4가지 모델 비교 결과에 비추어 볼 때 측정 오차의 범위를 감안하더라도 결과 추론에 영향을 주지는 않을 것으로 추측된다.

셋째, 본 연구의 목적상 자가약물복용 이외에 간기능치의 상승에 영향을 줄 것으로 판단되는 각종 변수들 확보에 문제가 있을 수 있다. 본 연구에서는 (1) 각종 질병력 및 치료약물력, B형간염항원 양성자 등의 질병치료력과 (2) 음주량, 흡연량, 운동량 등의 생활습관 그리고 (3) 연령, 비만도 지표 등의 인구학적 특성에 관하여 보정을 하여 주었으나, 최근 간기능치를 상승시키는 원인으로 알려진 C형 간염항체 여부(Choo et al, 1989; Kuo et al, 1989)와 지방간(장호선 등, 1992)

Table 10. Adjusted odds ratios for intake of healthy foods by four models accord to selective criteria among nested subcohort of Seoul Cohort Study, 1992*

	model I [#]	model II [#]	model III [#]	model IV [#]
History of Health Food intake				
(no vs yes)	2.80 [1.15, 6.78]	2.86 [1.17, 6.29]	2.09 [1.02, 4.28]	2.12 [1.04, 4.26]
Frequency of intake(/week)				
(0 vs 7+)	2.80 [1.02, 7.67]	2.81 [1.03, 7.66]	2.08 [0.98, 4.75]	2.12 [0.93, 4.83]
Duration of intake(/month)				
(0 vs 1+)	3.26 [1.40, 7.59]	3.28 [1.42, 7.60]	2.34 [1.17, 4.66]	2.35 [1.18, 4.68]
Weighted amounts of intake ⁵				
(0 vs 1+)	2.84 [1.03, 7.77]	2.84 [1.04, 7.75]	2.13 [0.93, 4.87]	2.16 [0.95, 4.93]

© adjusted for age, socioeconomic index⁶, body mass index, exercise habit and weekly amounts of ethanol intakes; missing values of height and weight were replaced with mean values; missing values of monthly electric costs, number of family, and ethanol amount were replaced with median values.

[#] model I: case(H in Table 1) vs control(A in Table 1)

model II: case(H in Table 1) vs control(A, B, C, D in Table 1)

model III: case(E, F, G, H in Table 1) vs control(A in Table 1)

model IV: case(E, F, G, H in Table 1) vs control(A, B, C, D in Table 1)

⁵ weighted amounts of intakes = daily intaken tablets * duration(year)

⁶ SEI(Social Economic Index) = monthly electric costs(₩1,000)/numbers of family

에 대하여는 조사하지 못하였다. 국내의 HCV 양성률은 40~50대 직업군인에서 1.15%(오원일, 1993), ALT가 상승된 공혈자에서 2.0%(김철욱 등, 1991)으로 보고하였다. 본 대상자들이 병원을 방문한 적이 없는 건강인을 대상으로 한 점을 감안한다면, HCV 양성에 기인한 간기능 상승의 경우는 약 1~2% 수준으로 추정할 수 있겠다. 또한 비정상 간기능 검사를 보이면서 anti-HCV 양성인 외래 환자에 대한 환자-대조군연구에서 음주, 약물, 수술의 기왕력 등이 통계적 유의성을 보이지 않았다고 보고하였는데(장호선 등, 1992), 이러한 결과들은 본 연구에서 폭로요인으로 생각하는 자가약물복용력에 따른 간기능치 상승의 결론 도출에 교란변수로 작용할 가능성이 떨어지는 것으로 추론할 수 있겠다. 한편, 지방간에 대하여는 설문조사상 간질환을 포함한 각종 질병력이 전혀 없는 건강인으로 제한하면서, 비만도를 보정하여 분석을 함으로써 그 영향을 줄

이고자 하였다.

식품위생법에서 "건강보조의 목적으로 특수성분을 원료로 하거나 식품원료에 들어 있는 특정성분을 추출, 농축, 정제, 혼합 등의 방법으로 제조한 식품"이라고 정의하고 있는 '건강보조식품'은 1995년 현재 1,889개의 품목이 등록되어 있고, 그 매출액만도 1995년에는 7,500억 원으로 집계되고 있다(월간약국, 1996). 이러한 '건강보조식품' 판매는 임의의 약물복용으로 건강증진을 도모한다는 연구보고(배종면 등, 1995; 송경호 등, 1993)에 비추어 볼 때 향후 더욱더 급증할 것으로 예상할 수 있다. 이렇듯 '건강보조식품' 사용이 급증하는 가운데 본 연구결과를 놓고 본다면, 향후 건강인이라 하더라도 건강보조식품의 장기간 임의복용하는 경우 어떤 부작용이 발생할 수 있을 것인가를 개별 식품별로 연구가 이루어져야 할 것이며, 그 전까지는 '건강보조식품'이 치료제가 아닌 보조식품이라 하더라도

남용에 대한 국민적 경각심을 고취시킬 필요가 있을 것으로 보인다.

V. 요약

연구배경 : 약물복용에 관한 엄격한 규제가 없는 국내 의료현실상, 각종 건강에 관련된 약물이 범람하고 있어 약물 오·남용에 따른 심각한 약물부작용의 발생 가능성이 클 것으로 추정된다. 이에 건강한 성인 남성에서 영양제, 한약을 포함한 자가약물복용에 따라 간 기능 장애를 유발하는지를 코호트 내 환자-대조군 연구로 알아보았다.

방법 : '서울코호트' 대상자 중 (1)1990년도 정기 건강검진의 혈청결과상 HBsAg이 음성이면서 AST, ALT 모두 40 IU/L 이하인 대상자 (2)1990년도 입원진료청구 전산자료상 간질환을 포함한 각종 질병으로 수진받은 적이 없는 자 (3)설문서 응답내용상 1991년 한 해 동안 각종 질병이 발생되어 해당 약물을 복용한 적이 없는 자 (4)1992년도 정기 건강검진상 종합소견이 정상이면서 혈청검사상 HBsAg 음성인 자로 국한하여 본 연구를 위한 새로운 코호트를 구축하였다. 2년간의 추적조사 결과 1992년도 검사치상 AST/ALT 모두 40 IU/L 이상이면서 1990년도 AST/ALT에 비하여 100% 이상 상승한 경우를 '간효소치 상승군(case group)'으로 정하였고, 반대로 1992년도 검사치상 AST/ALT 모두 40 IU/L 미만이면서 1990년도 ALT/ALT에 비하여 상승 정도가 100% 미만인 경우를 '대조군(control group)'으로 하여, 약물복용과의 관련성을 카이제곱법과 로지스틱 회귀법으로 알아보았다.

결과 : '간기능치 상승군(n=30)'은 '대조군(n=2,625)'에 비하여 44세 이하가 많았고, 경제수준이 높았으며 보다 비만하였으나 교육수준, 직업, 가족력, 수술력, 방사선 촬영력, 침구이용력, 흡연 및 음주습관에서 차이가 없었다. 약물복용에 있어서는 간장애와 한약복용은 차이가 없었으나, 스쿠알렌, 알로에 등의 건강보조식품 복용력은 '간기능치 상승군'에서 유의하게 많았다. 단변수 분석에서 유의성을 보인 변수들을 보정하여 보았을

때도 건강보조식품 복용력은 여전히 통계적 유의성을 잃지 않았다.

결론 : 본 연구결과는 건강인이라 하더라도 '건강보조식품'의 임의 복용은 간기능 장애를 유발할 가능성이 있다고 보여진다. 따라서 현재 '건강보조식품'의 사용이 급증하는 추세 속에서 치료제가 아닌 보조식품으로써의 '건강보조식품'이라 하더라도 장기간 임의 복용에 따라 어떤 부작용이 얼마나 발생할 것인지에 대한 연구가 향후 이루어져야 할 것으로 판단된다.

참고문헌

- 김현옥, 최민자, 김현숙, 이삼열, 오영철. ALT가 상승된 공혈자에서의 anti-HCV 항체 양성률. 대한수혈학회지 1991;2(1):51-55
- 대한예방의학회. 건강통계자료수집 및 측정의 표준화 연구. 1993. 쪽 116-117
- 배종면, 이무송, 김동현, 신명희, 노준량, 안윤옥, 박병주. 한국 성인남성에서 자가약물복용력에 관련된 사회인구학적 특성. 임상약리학회지 1995;3(1):80-90
- 배종면, 안윤옥. 비만도 측정 역학조사도구로서의 신체의형도 유용성 평가. 한국역학회지 1996;18(1):101-107
- 송건호, 박현애, 이순영, 김태정. 의료이용과 건강행위에 관한 종합분석. 한국보건사회연구원. 1993. 쪽 197-200
- 신명희, 김동현, 배종면, 이형기, 이무송, 노준량, 안윤옥. 건강한 중년 남성에서 커피 음용습관이 혈중 총 콜레스테롤 값에 미치는 영향. 예방의학회지 1994;27(2): 200-216
- 안윤옥, 박병주, 이정권, 이무송, 김동현, 신명희, 배종면, 이형기, 노준량. 한국인 암질환 예방을 위한 코호트 구축연구. 서울대학교 의과대학 예방의학교실. 1994
- 오원일. 40~50대 남성에서의 C형 간염 항체(anti-HCV) 양성률. 임상병리와 정도관리 1993;15(1):229 - 235
- 월간약국 편집부. 건강보조식품의 개념과 시장현황. 1996. 7월호. 쪽 98-101
- 장창곡. 약국에서의 항생제 조제양상과 소비자의 자가투약에 관한 분석(제1부: 약국에서의 항생제 조제양상). 대한보건협회지 1995;21(1):80-90
- 장호선, 송준서, 김영식. 비정상 간기능 환자에서 anti-HCV의 양성률에 관한 연구. 가정의학회지 1992;

13(1):49-56

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. *Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244; 359-362*

CDC. *Epi Info : User's guide version 6. WHO. 1994*

Ernster VL. *Nested case-control studies. Preventive Medicine 1994;23:587-590*

Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Deinstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, shuster JR, OVerby LR,

Bradley DW, Houghton M. *An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. Science 1989; 244; 362-364*

McDowell J, Newell C. *Measuring health: A guide to rating scales and questionnaires. New York, Oxford University Press. 1987. pp.31-33*

SAS Institute Inc. *SAS/STAT user's guide, version 6 ed. Cary, NC:SAS Institute Inc., 1989*

Statistics and Epidemiology Reserch Corporation. *Epidemiological Graphics, Estimates, and Testing Package. Seattle, WA : SERC Inc., 1991*