

한국인 뇌혈관질환의 위험요인에 관한 메타분석*

박종구¹, 강명근¹, 김춘배^{1**}, 김기순², 지선하³

연세대학교 원주의과대학 예방의학교실¹, 조선대학교 의과대학 예방의학교실², 연세대학교 보건대학원³

= Abstract =

A Meta-analysis on the Risk Factors of Cerebrovascular Disorders in Koreans

Jong Ku Park¹, Myung Guen Kang¹, Chun-Bae Kim¹, Ki Soon Kim², Sun Ha Jee³

Department of Preventive Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine¹

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chosun University²

Graduate School of Health Science and Management, Yonsei University³

This study was conducted to integrate the results of studies which evaluated or identified the risk factors of CVD(cerebrovascular disorders) for Koreans. We retrieved the literature published in Korean by manual search and the English literature by Med-line database to identify studies on the relationship between reported risk factors and CVD conducted for the Korean from 1980 to August, 1997. Hypertension and total serum cholesterol were selected as subjects of quantitative meta-analysis on risk factors of CVD in Koreans.

The overall effect sizes of the risk of CVD due to hypertension and total serum cholesterol were calculated by common odds ratio(OR) and average standardized mean difference, retrospectively. Before the integration of each effect sizes into common effect sizes, the heterogeneity tests were conducted. Also, sensitivity tests were conducted for the estimated common effect sizes.

Regarding hypertension and CVD, a total of 9 epidemiologic studies were identified with a total of 2,271 cases of CVD. The overall OR of hypertension associated CVD was 4.10(95% confidence interval[CI] 3.56 to 4.71). The OR of hypertension associated with hemorrhagic CVD and ischemic CVD were 6.56(95% CI : 4.92 to 8.80) and 3.28 (95% CI : 2.77 to 3.90), retrospectively. The OR of hypertension in relation to hemor-

* 이 연구는 보건복지부 '97 보건의료기술연구개발사업 지원에 의한 연구결과의 일부임.
(과제번호 : HMP-97-M-1-0005)

** 교신저자 : 강원도 원주시 일산동 162 연세대학교 원주의과대학 예방의학교실

rhagic CVD was significantly higher than that of hypertension in relation to overall CVD or ischemic CVD.

Regarding total serum cholesterol and ischemic CVD, total 9 epidemiologic studies were identified with a total of 843 cases of ischemic CVD. Average mean difference as an effect size was 0.76, which was judged an important value according to Cohen's criteria.

Our data suggested that hypertension was an important risk factor of overall CVD and its subtypes, and that the total serum cholesterol was associated with ischemic CVD in Koreans. For the lack of reliable prospective studies, however, we concluded that further research designed longitudinally would be required in this area.

Key words : CVD(cerebrovascular disorders), risk factors, meta-analysis, Korean, hypertension, total serum cholesterol

I. 서 론

뇌혈관질환은 세계적으로 산업화된 국가의 주요 사망원인으로 알려져 있다. 우리나라에서도 뇌혈관질환 연령교정사망률이 1992년부터 다시 상승하고 있으며, 1995년 현재 10대 사인 중에서 수위를 차지하고 있다(이학중, 1991; 서일, 1993; 김일순, 1995; 통계청 1996).

이렇듯 뇌혈관질환이 임상적으로 다빈도로 발생하며 중증도가 높아 생명을 위협하는 질환임에도 불구하고 이 질환은 그 위험요인에 대한 효과적인 관리를 통해 예방가능한 질병으로 간주되고 있다(Marmot 등, 1992). 이는 뇌혈관질환을 포함한 심혈관질환의 위험인자별 기여위험도를 규명하기 위한 대규모 코호트연구와 이 결과들을 계량적으로 통합한 메타분석들에 힘입은 바 크다. 이러한 연구를 주도적으로 진행해 온 미국을 위시하여 많은 국가들은 이 연구결과를 활용하여 뇌혈관질환을 관리해 왔지만, 다른 한편으로 뇌혈관질환의 위험요인이 인종간에 차이가 있다는 점이 밝혀지기 시작하면서 미국에서도 아시아계나 멕시코 계통 소수 민족을 대상으로 한 연구가 활발하게 진행되고 있다(남정자, 1996).

이 질환에 대한 우리나라에서의 연구현황을 보면

1960년대 이후로 이 분야의 연구가 활성화되기 시작한 이래, 그동안 많은 논문들이 발표되어 현재에 이르고 있으며 최근들어 뇌혈관질환과 관련된 고혈압, 당뇨병, 혈중지질 등의 영양학적 요인을 집중적으로 다루는 전문학술지들이 창간되고 있다. 이런 가운데 일부에서 이와 관련된 연구논문의 질적 고찰을 시도하여 연구동향을 파악하고 향후 연구 방향을 제공해 왔다(이원희, 1981; 이학중, 1991; 박종구, 1993). 그러나 이 연구들은 분석목적이 뇌혈관질환의 병형별 변화나 개별논문에 근거한 부분적 평가를 제공해주는 기술적(narrative) 분석에 머물러 실질적인 위험요인의 규명이나 의미있는 연구결과들의 통합에 이르지 못하고 있다. 이와 아울러 그간 한국인을 대상으로 뇌혈관질환의 위험요인을 규명하기 위한 역학적 연구들이 진행되어 온 점을 고려한다면 기술적 분석에서 나아가 그간의 연구결과를 통합하기 위한 방법론적 시도가 필요하다고 판단된다.

이러한 의학적 연구결과의 통합에 있어 유력한 수단으로 제시되고 있는 방법 중의 하나가 메타분석기법으로서 다년간 임상진료지침을 개발해 온 미국보건 의료정책연구소(AHCPR) 등에서 이를 적극적으로 발전시켜 왔다(Kelly와 Swartwout, 1990; ACP, 1995; Brownman, 1995). 그동안 메타분석의 한계로 지적되

어 온 여러 편견의 개입을 극복하거나 평가할 수 있는 방법과 추정된 통합 유효크기(common effect size)의 엄밀성(robustness)을 검정할 수 있는 민감도 검정기법들이 개발되고 있어 메타분석의 활용 가능성은 더욱 넓어지고 있다(Joseph 등, 1997). 물론 이러한 메타분석의 일차적 대상은 메타분석의 연구단위가 되는 개별연구에 편의(bias)의 개입 여지가 적은 확률할당 임상시험(randomized clinical trial)으로서 이 기법을 관찰연구에 적용하는 데에는 여러 한계가 있음이 지적되어 왔으며, 아직 이견들이 존재하고 있다(Shapiro, 1994; Cook 등, 1995). 그럼에도 불구하고 실험적 방법이 적용되기. 어려운 위험요인의 평가 등에 있어 메타분석의 의의가 입증되고 있어 의료분야에서도 관찰연구에 메타분석의 기법을 적용하는 사례들이 늘어나고 있다(Beral, 1995; Smith 등, 1997).

본 연구는 한국인의 뇌혈관질환을 대상으로 연구 출판된 문헌들을 수집하여 계량적 메타분석 방법의 적용 가능성을 살펴보고, 한국인을 대상으로 뇌혈관질환의 위험요인을 평가하고 규명하기 위해 1980년대 이후 국내외 학회지에 발표된 논문들을 메타분석의 방법에 따라 체계적으로 분석함으로써 그 결과를 계량적으로 통합하는 것을 목적으로 하였다.

II. 연구방법

1. 연구과정

이 연구의 분석과정은 전체적으로 Jenicek(1995)이 제안한 메타분석의 순서에 따랐다(그림 1).

2. 연구대상 및 자료수집 방법

이 연구의 대상은 1980년 1월부터 1997년 10월까지 간행된 모든 의학 및 보건학 학술지에 게재된 한국인의 뇌혈관질환 관련 논문으로서 연구단위는 개개의 논문이다. 이들 문헌의 검색은 한국문헌은 수기 검색(manual search)하되 부분적으로 Korean Index Med-

icus를 참고하였다. 또한 메타분석에 게재될 수 있는 선택편의를 최소화하기 위해 국내문헌 이외의 외국문헌도 검색 대상에 포함시켰으며 이들은 Medline을 통해 검색하였다. 문헌검색시 사용한 국문 중심어는 뇌혈관질환, 뇌졸중, 허혈성 뇌혈관질환(뇌경색 : 전색성, 색전성, 열공성 뇌경색 포함), 출혈성 뇌혈관질환(뇌출혈, 두개내 출혈), 지주막하출혈, 심혈관질환, 순환기질환 등이었으며, 영문 주제어로는 Counsell(1997)이 예시한 방법에 준하여 cerebrovascular disease, CVD 등과 Korean을 병합하여 검색하였다.

3. 메타분석방법

가. 질적 메타분석방법

검색된 총 461편의 논문을 연구자 2인이 숙독하여 뇌혈관질환의 위험인자에 대한 정보를 담고 있는 문헌 144편을 선별한 후 이를 다시 제목, 핵심주제어 및 연구목적에 뇌혈관질환 관련 위험인자 규명의 명시 유무에 따라 두 논문군으로 구분하였다. 계량적 메타분석은 원저를 중심으로 하되 연구목적 등에 뇌혈관질환의 위험요인 규명을 명시한 논문만을 대상으로 하였으며, 종설의 경우 한국인의 뇌혈관질환을 연구한 결과를 분석대상으로 하지 않았으면 위험요인의 고찰에서 제외시켰다.

이들 논문에 대해서 조사한 변수는 저자, 출판년도, 연구설계방법, 뇌혈관질환의 진단방법, 병형(subtype) 별 구성비, 혈압 및 지질치의 측정방법, 표본수, 주요 사회인구학적 변수(성, 연령), 보정환 변수 또는 짝짓기에 사용한 변수, 유효크기의 산정에 필요한 자료 등이었다. 유효크기의 산정에 필요한 자료는 위험요인의 노출여부에 따른 환자-대조군간의 2×2 분할표를 작성할 수 있는 자료, 혈중 총콜레스테롤 값의 평균과 표준편차 등으로서 동일 집단을 대상으로 여러 편의 논문이 발견되었을 경우 이들 논문 중 시기적으로 가장 최근에 출판된 논문의 자료만을 계량적 메타분석에 사용하였다.

특히 계량적 분석기법을 적용하기에 앞서 다음과

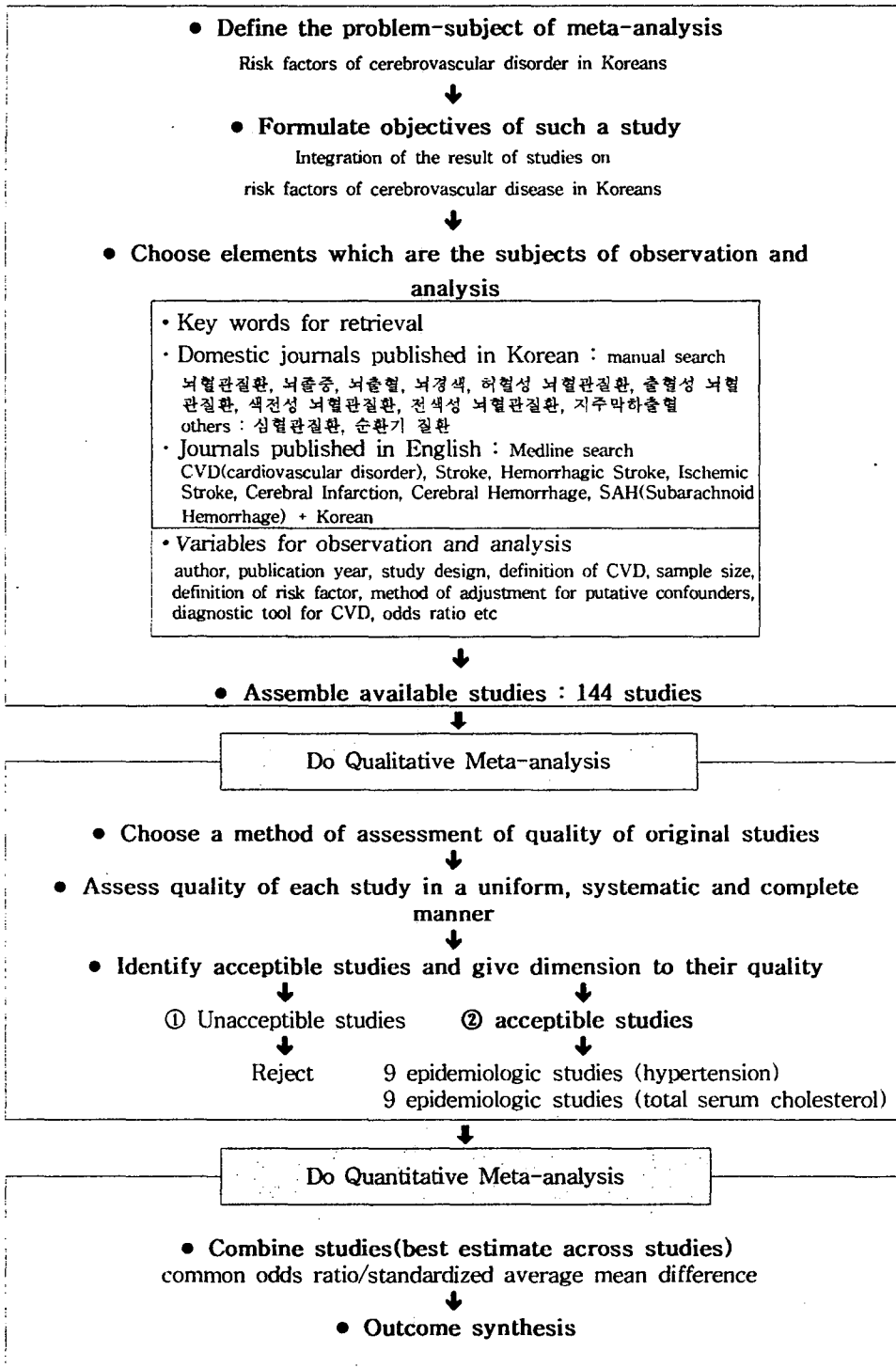


Figure 1. Flowchart of Meta-analysis

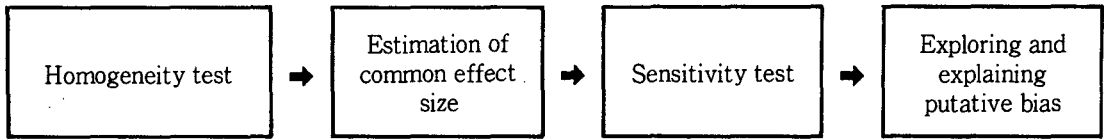


Figure 2. Flow of Quantitative Meta-analysis

같은 기준에 의해 그 논문의 질을 평가하였고 이 기준에 미달되는 논문은 유효크기를 산정할 수 있는 정보를 제공하고 있더라도 분석에서 제외하였다. 적용된 질평가의 기준은 첫째, 정상대조군이 설정되어 있고 환자군과 대조군이 지역사회나 병원 중 동일한 집단으로부터 추출된 논문을 일차로 선정하고 둘째, 연구 설계과정이나 분석과정에서 주요 혼란요인에 대해서 통제된 경우만을 대상으로 하였다. 이때 혼란요인은 성과 연령으로 하였다.

나. 계량적 메타분석방법

계량적 메타분석은 논문간의 통합에 필요한 유효크기(effect size)를 계산할 수 있는 정보를 제공하고 있는 논문이 5편이상인 경우에 시행하였다. 이 기준에 맞는 위험요인은 고혈압과 혈중 총콜레스테롤이었다. 혈중 총콜레스테롤과 허혈성 뇌혈관질환의 관계를 다루는 논문에 있어서는 동일 대조군을 이용하여 여러 병형(subtype; 전색성, 색전성, 열공성)의 환자군을 설정한 경우, 다양한 병형에 대한 위험요인을 평가할 수 있는 자료가 한 논문에 주어져 있더라도 제시된 병형 중 가장 백분율이 큰 병형만을 환자군으로하여 자료를 이용하였다.

여러 연구들을 비교하거나 종합하고자 할 때 중재(intervention) 또는 치료효과의 크기를 서로 비교해 볼 수 있는 동일한 척도를 유효크기로 정의하는데(송혜향, 1992), <그림 1>의 계량적 메타분석 과정을 유효크기의 산정과 통합과정을 중심으로 보다 구체적으로 세분해 보면 다음과 같다(그림 2). 통합 유효크기의 추정에 앞서 자료의 동질성 검정을 먼저 시행하

였고 추정된 통합 유효크기에 대해서는 여러 모형의 결과를 비교하거나 누적 유효크기(cummulative effect size)를 분석하였다. 또 마지막으로 이러한 분석과정에서 발생할 수 있는 편이에 대한 평가를 깔대기 점도표법(funnel plots)에 의해 수행하였다(Joseph 등, 1997).

1) 고혈압과 뇌혈관질환의 관계에 대한 메타분석방법

고혈압과 뇌혈관질환과의 관계는 각 논문별 비차비를 구한 뒤 이를 자료로하여 통합 비차비(common odds ratio)와 95% 신뢰구간을 구하였다. 비차비의 통합을 위해 고정효과모형과 확률효과모형 중 보다 적합한 방법을 선택하였다. 고정효과모형은 연구대상이 되는 모든 논문이 동일한 참값(true effect)을 대상으로 하기 때문에 총분산은 확률오차(random error)에 기인한다는 가정에 입각한 모형이며, 확률효과모형은 각 논문이 서로 다른 참값을 대상으로 연구하였기 때문에 단일한 추정치보다는 분포로 표현해야 하는 모형이다(Joseph, 1997). 따라서 통합전에 동질성 검정을 시행하여 각 연구논문의 자료가 동질적인 경우에는 고정효과모형(fixed effect model)을, 동질성 가정이 만족되지 않으면 확률효과모형(random effect model)을 적용하였다.

선택된 방법에 따라 구한 통합 비차비에 대한 민감도 검정은 두 모형의 결과를 비교하는 방법과 논문의 출판년도 순으로 누적 비차비를 구하여 분석하는 방법을 사용하였다. 또한 각 논문의 표본수와 비차비를 직교좌표상에 점도표화하여 출판편의(publication bias) 등의 개입여부를 평가하였다.

고정효과모형과 확률효과모형에 의한 각 논문별 비차비, 95% 신뢰구간, 누적비차비, 통합 비차비 및 Q 통계량의 산정에는 Joseph Lau가 개발한 메타분석용 컴퓨터 프로그램인 Meta-Analysis^{0.988}(1990-1995)를 이용하였다.

2) 혈중 총콜레스테롤과 뇌혈관질환의 관계에 대한 계량적 메타분석방법

연구대상 논문에 제시된 혈중 총콜레스테롤 값은 실측치(real value)로 보고된 경우가 많아서 고혈압에서의 메타분석방법과 동일하게 연구결과를 통합할 수 없었다. 여기에서는 연속형 변수로 보고된 연구결과를 통합하는데 흔히 쓰이는 유효크기인 표준화 산술평균차(standardized mean difference)를 이용하였다. 이 값은 환자군의 산술평균에서 대조군의 산술평균을 빼 평균의 차를 대조군의 표준편차로 나누어서 구하였다(Light 등, 1984; 이지훈, 1995; Joseph, 1997). 또 이 값이 가지는 의미에 대해서는 Cohen이 제시한 기준에 의거하여 유효크기가 '0.2는 작다(small), 0.5는 보통(medium), 0.8은 크다(large)'고 판정하였다(송혜향, 1992; Jenicek 등, 1995). 유효크기의 통합은 각 유효크기의 산술평균(average)을 사용하였으며, 유효크기를 통합하기 전에 사용한 동질성 검정은 Rosenthal과 Rubin(1982)이 제안한 x^2 값을 구하여 판정하였다.

x^2 값의 산정에 사용된 공식은 <수식 1>, <수식 2> 및 <수식 3>에 제시한 바와 같다. w_j 를 계산할 때 t값은 분산이 다른 경우의 t값을 이용하였다.

$$x^2 = \sum_{j=1}^k w_j (d_j - \bar{d})^2 \dots \dots \dots \langle \text{수식 1} \rangle$$

- k : the number of studies
- d_j : the effect size in jth study
- \bar{d} : weighted mean effect size across studies
- w_j : the weight applied to the jth result

$$\bar{d} = \frac{\sum_{j=1}^k w_j d_j}{\sum_{j=1}^k w_j} \dots \dots \dots \langle \text{수식 2} \rangle$$

$$w_j = \frac{(n_{1j} n_{2j}) / (n_{1j} + n_{2j})}{1 + t_{j-1}^2 / 2(n_{1j} + n_{2j})} \dots \dots \dots \langle \text{수식 3} \rangle$$

n_{1j}, n_{2j} : sample size(1 : case, 2 : control)

혈중 총콜레스테롤의 추정 통합유효크기의 민감도 검정에는 질평가 과정에서 제외시킨 논문을 모형에 대입한 경우와 제외한 경우를 비교하는 방법을 이용하였다. 또한 게재될 수 있는 편의에 대한 평가는 고혈압과 뇌혈관질환에 대한 관계의 평가에서 사용한 것과 동일한 방법을 사용하였으며 이때 유효크기로는 논문별 표준화 산술평균차를 이용하였다.

다른 단위로 측정된 혈중 총콜레스테롤 값은 결합하기 전에 국제표준단위로 통일하였다. 이때 사용한 전환인자(conversion factor)는 0.02586을 사용하였으며 전통적 단위(mmol/L)에서 국제표준단위(SI, système international d'unités)로 전환할 때 전통적 단위를 이 값으로 나누었다(Wilson JD 등, 1991).

각 검정통계량과 유효크기는 통계패키지 SAS(Ver. 4.2)를 이용하여 직접 작성한 프로그램에 따라 계산하였다.

III. 연구결과

1. 질적 메타분석에 의한 연구 추세

본 연구의 일차적 대상으로 선정된 논문은 총 144편으로 이 논문들을 연구목적, 질병군(뇌혈관질환 전체, 허혈성 뇌혈관질환, 출혈성 뇌혈관질환, 지주막하출혈), 논문의 유형에 따라 분류해 보면, 뇌혈관질환의 병형 중 허혈성 뇌혈관질환에 대해서 다위험인자를 구명하기 위한 연구가 24편으로 가장 많았다(표 1). 원저 중 2군(Group II)에 속하는 연구는 특별히 위험인자를 구명하기 위한 연구설계를 하지 않고, 외국에서 보고된 뇌혈관질환의 위험인자를 한국인 뇌혈관질환 환자에서 단순히 확인하는 논문이었다. 단일위험인자 관련 연구는 혈청지질의 여러 분획이나 특정 분획과

Table 1. Categorization of Articles by Their Type and Other Characteristics

Type of Articles	Subtype of Stroke	Group I		Group II	
		Single Risk Factor	Multiple Risk Factors	Preceding Conditions*	Etiology**
Original Articles	ICVD	14	24	18	7
	ICH	3	14	14	7
	SAH	-	8	8	2
	CVD	7	13	21	2
	Circulatory Disorder	5	7	5	-
	Subtotal‡	23	32	32	16
Review Articles	ICVD	1	1	-	1
	ICH	-	1	-	-
	SAH	-	-	-	-
	CVD	6	6	4	5
	Circulatory Disorder	-	6	1	-
	Subtotal‡	7	8	4	6
Case Reports	ICVD	-	-	13	-
	ICH	-	-	4	-
	SAH	-	-	1	-
	CVD	-	-	-	-
	Circulatory Disorder	-	-	-	-
	Subtotal‡	-	-	16	-
Total	(144)	30	40	52	22

Group I : Articles stating identification or evaluation of risk factors in the study objectives, title or key words

Group II : Others than Group I

ICVD indicates ischemic CVD, ICH intracranial hemorrhage, SAH subarachnoid hemorrhage, CVD cerebrovascular disorder making no distinction among subtypes of CVD in the articles

* reported such as associated conditions, underlying conditions, past medical history, predisposing factors

** reported such as etiology, risk factors

‡ actual number of articles with exception of overlapping articles

뇌혈관질환의 관계를 규명하기 위한 연구가 가장 많았으며, 특히 허혈성 뇌혈관질환에 대한 연구가 주종을 이루었다. 이 논문들의 목록은 위에 제시한 분류에 따라 부록에 첨부하였다.

2. 계량적 메타분석 결과

계량적 메타분석 대상으로 선정된 논문은 고혈압 14편, 혈중 총콜레스테롤 13편이었으며, 이중 질평가 과정에서 각각 고혈압 관련 논문 5편, 혈중 총콜레스테롤 관련 논문 4편이 제외되어 고혈압 및 혈중 총콜

레스테롤과 뇌혈관질환 관련 논문이 최종적으로 각각 9편씩 선정되었다.

가. 뇌혈관질환에 대한 위험요인으로서의 고혈압
모든 분석대상 논문의 연구설계방법은 환자-대조군 연구였으며 전향적 연구방법을 사용한 논문은 없었다. 병원자료를 이용하여 환자-대조군 연구를 수행한 논문은 대부분 뇌혈관질환의 진단에 컴퓨터단층촬영이나 자기공명영상법에 의해, 지역사회를 대상으로 시행한 연구는 의사의 임상적 판단에 따라 진단하였다(표 2).

Table 2. Characteristics of 9 Epidemiological Studies of Relationship between Hypertension and Cerebrovascular Disorders in Koreans

Author, Year(No)*	Design	Sample Size	Definition of Hypertention (mmHg)	CT Diagnosed (Stroke)%	Male(%)	Ischemic (%)	Controlled For
Kim JS, 1984(36)	Case -control	community survey Cases, 154; Controls, 154	160/95	0 (diagnosed by symptom & P/E)	59.1	55	sex, age 1:1 matching
Shin GM, 1988(45) ^{1,2}	Case -control	hospital survey Cases, 260; Controls, 262	diastolic BP - more than 90	100	50.4	48.1	sex, age frequency matching
Han SH, 1988(59)	Case -control	community survey Cases, 80; Controls, 80	160/95	0 (diagnosed by family physicians)	51.3	not reported	sex, age, occupation individual matching
Kim JS, 1989(60) ¹	Case -control	hospital survey Cases, 208; Controls, 208	not reported	partial	54.8	100	sex, age, DM duration matching (DM patients)
Lee HC, 1991(54) ^{1,2}	Case -control	hospital survey ICVD, 546, Controls, 383 HCVD 459, Controls, 383	past history	100 100	43.8 58.8	100 0	sex, age matching
O KY, 1992(47) ¹	Case -control	hospital survey Cases, 303; Controls, 207	160/90	100	50.8	100 lacunae 92; thrombotic 170; embolic 41	sex, age matching
Kim JR, 1995(34) ^{1,2}	Case -control	hospital survey Cases, 127; Controls, 127	not reported	100	50.4	58.3	sex, age matching
O SW, 1996(48) ¹	Case -control	hospital survey Cases, 102; Controls, 102	not reported	partial (& MRI)	50.0	100	sex, age 1:1 matching
Rhee KH, 1997(52) ¹	Case -control	NIDDM cases with ICVD, 32; NIDDM cases without ICVD, 32	160/90	partial (& MRI)	65.5	100	age matching

ICVD indicates ischemic CVD, HCVD hemorrhagic CVD, NIDDM non-insulin dependent diabetes mellitus

1 : the articles that provides data for ICH besides that of overall CVD

2 : the articles that provides data for ICVD besides that of overall CVD

* : a number of article presented at appendix

Table 3. Common Odds Ratios of CVD and It's Subtype in Relation to Hypertension in Koreans(Random Effect Model)

Stroke Subtype	N	OR(95% CI)	Test for Homogeneity	
			Q	P*
Hemorrhagic	3	7.25(3.99 - 8.68)	4.77	p<0.05
Ischemic	7	3.33(2.28 - 4.86)	23.57	p<0.001
Total†	9	4.35(3.45 - 5.50)	16.43	p<0.001

OR indicates odds ratio(common OR), CI confidence interval, N number of studies

* find out the estimated range of p-value in χ^2 table (degree of freedom=1)

† actual number of articles with exception of overlapping articles

Table 4. Common Odds Ratios of CVD and It's Subtype in Relation to Hypertension in Koreans(Fixed Effect Model)

Stroke Subtype	N	OR(95% CI)	Test for Homogeneity	
			χ^2 *	P
Hemorrhagic	3	6.56(4.92 - 8.80)	5.06	p>0.05
Ischemic	7	3.28(2.77 - 3.90)	21.17	p>0.05
Total†	9	4.10(3.56 - 4.71)	15.02	p>0.05

OR indicates odds ratio(common OR), CI confidence interval, N number of studies

* degree of freedom=N-1

† actual number of articles with exception of overlapping articles

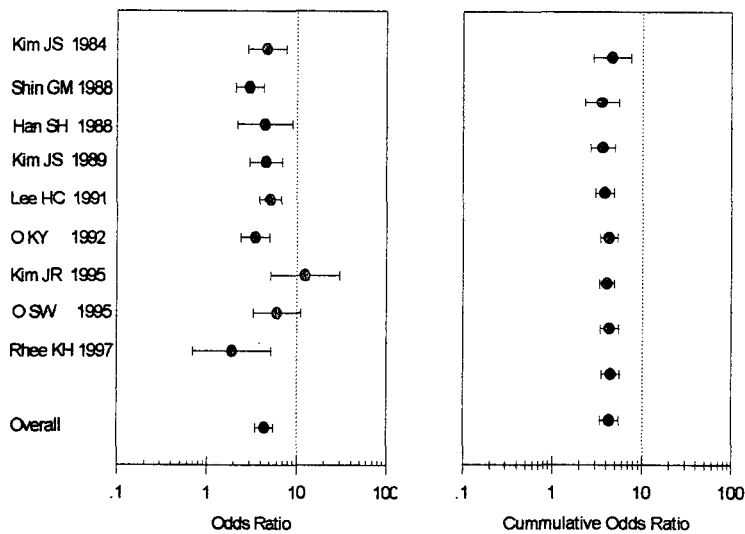


Figure 3. Odds Ratios, Common Odds Ratio and 95% Confidence Interval(left), Cumulative ORs(right) of CVD in Relation to Hypertension in Koreans

1) 자료의 동질성 검정

고혈압과 전체 뇌혈관질환의 관계를 분석하기 위해 확률효과모형과 고정효과모형을 동시에 시행하여 각 모형의 결과로 제시된 동질성 검정을 위한 통계량을 이용하여 동질성 여부를 판정하였다(표 3, 표 4), 확률효과모형의 Q 통계량의 값은 16.43(p<0.001)으로 각

논문의 자료가 무작위적이라기 보다는 체계적으로 분류된 것으로 판단되었다(표 3). 또 <표 4>의 고정효과모형에 따른 동질성 검정 결과, χ^2 값은 15.02(d.f. =8, p)>0.05)로 각 논문으로부터 얻은 자료는 동질적이었다. 따라서 각 논문별 연구결과의 통합에는 보다 적합한 모형인 고정효과모형을 채택하였고, 이 모형에 따

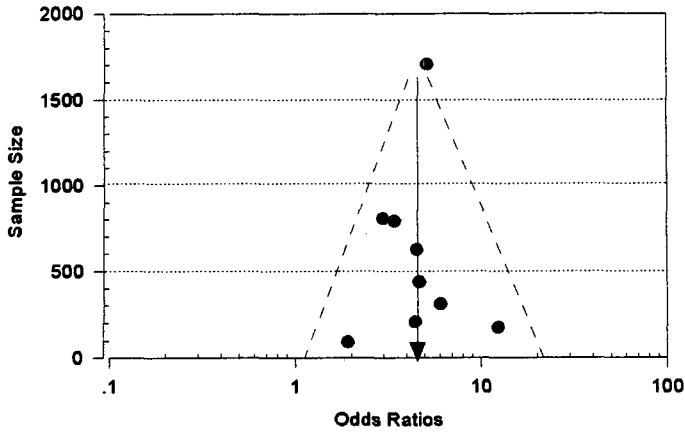


Figure 4. Inverse Funnel Plotting between Sample Size and Odds Ratios of CVD in Relation to Hypertension

라 뇌혈관질환 전체의 통합 비차비, 95% 신뢰구간, 논문별 비차비 및 누적비차비를 계산한 결과를 (그림 3)에 제시하였다.

2) 뇌혈관질환에 대한 고혈압의 통합 비차비 추정 고정효과모형에 따라 계산된 결과에 따르면 한국인 뇌혈관질환 전체에 대한 고혈압의 비차비는 4.10이었고 95% 신뢰구간은 3.56-4.71이었다.

9편의 논문 중 고혈압의 출혈성 뇌혈관질환에 비차비를 구할 수 있는 정보를 제시하고 있는 논문은 3편, 허혈성 뇌혈관질환에 대한 정보를 제시하고 있는 논문은 7편이었으며 두 모형에 따른 동질성 검정 결과는 전체 뇌혈관질환과 동일하였다(표 4). 출혈성 뇌혈관질환 및 허혈성 뇌혈관질환의 비차비(95% 신뢰구간)는 각각 6.56(4.92-8.80), 3.28(2.77-3.90)로서 출혈성 뇌혈관질환의 고혈압에 대한 비차비는 허혈성 뇌혈관질환이나 전체 뇌혈관질환에 비해 높았다.

3) 통합 추정치(common estimate; common effect size)의 민감도 검정

확률효과모형에 의해 산출된 비차비는 고정효과모형에 의해 산출된 비차비에 비해 높은 경향을 보였고

95% 신뢰구간은 보다 넓은 경향을 보였으나 전반적 경향은 두 모형간에 유사하였다. 발표년도 순으로 누적비차비를 계산해 보면, 1984년에 발표된 연구에서 1997년도에 출판된 연구까지 9편 모두가 통계적으로 의미있는 영역($p < 0.0001$)안에 있어 안정된 결과를 보였으며 출판된 논문이 누적됨에 따라 95% 신뢰구간은 지속적으로 감소하였다(그림 3, 우측). 출혈성 뇌혈관질환도 이와 동일하였으나 허혈성 뇌혈관질환의 경우 1988년에 발표된 논문(Shin GM, 1988)은 유의수준 안에 들지 않았으나($p = 0.02$) 그 이후의 논문부터 유의한 양상을 보였다.

4) 잠재적 편이의 평가

9편의 논문을 논문별 비차비와 표본수로 직교좌표상에 점도표화해 본 결과, 통합 비차비를 중심(회살표)으로 점선으로 표시한 삼각형 안에서 주로 표본수와 비차비가 큰 영역에서의 연구가 결측되어 있음을 확인하였다(그림 4).

나. 허혈성 뇌혈관질환의 위험요인으로서 혈중 총 콜레스테롤

연구목적이 혈청지질과 뇌혈관질환의 관계를 규명

Table 5. Characteristics of 9 Epidemiologic Studies of Relationship between Total Serum Cholesterol and Ischemic CVD

Author, Year(No)*	Study Design	Sample Size	CT or MRI Diagnosed (Stroke)%	Male(%)	Measurement Method of Cholesterol	Measurement Unit	Controlled For
Kim JW 1984(7)	Case-control	Hospital Survey: Case 62; Control 64	100	51.6	enzymatic	mg/dL	age, sex matching
Shin GM 1988(45)	Case-control	Hospital Survey: Case 125; Control 266	100	57.6	colormetry	mg/dL	age, sex matching
Kim JS 1989(60)	Case-control	Hospital Survey: Case 207; Control 199	partial	not reported	not reported	mg/dL	age, sex, DM duration matching(NIDDM patients)
O KY 1992(47)	Case-control	Hospital Survey: Case 170; Control 207	100	50.0	enzymatic	mg/dL	age, sex matching
Park JM 1993(10)	Case-control	Hospital Survey: Case 37; Control 41	100	54.1	enzymatic	mg/dL	age, sex matching
Roh JK 1994(8)	Case-control	Hospital Survey: Case 45; Control 50	100	64.4	enzymatic	mg/dL	age, sex matching
Kim JR 1995(34)	Case-control	Hospital Survey: Case 74; Control 74	100	not reported	not reported	mg/dL	age, sex individual matching
Park JK 1996(40)	Case-control	Hospital Survey: Case 91; Control 182	100	not reported	not reported	mg/dL	age, sex matching
Lee KH 1997(52)	Case-control	Hospital Survey: Case 32; Control 32	100	65.5	enzymatic	mmol/L	age, sex matching (NIDDM patients)

NIDDM indicates non-insulin dependent diabetes mellitus(DM)

* : a number of article presented at appendix

하려는 논문들 중 이 연구의 선정기준에 부합되는 논문은 9편으로 모두 병원자료를 이용하여 허혈성 뇌혈관질환과 혈중 총콜레스테롤의 연관성을 분석하였다. 또한 이들 논문들의 연구설계도 뇌혈관질환에 대한 위험요인으로서 고혈압의 관계를 구명하려 한 경우와 동일하게 전향적 연구설계는 없었다. 모든 연구가 뇌혈관질환의 진단에 CT나 MRI를 이용하였고 혈청지질 값을 측정하는 방법을 보고한 논문 중 5편은 효소법(enzymatic method)을, 1편은 비색법(colormetry)을 이용하였다(표 5).

1) 자료의 동질성 검정

각 논문별 연구결과의 동질성을 검정하기 위해 Rosenthal과 Rubin의 x^2 값을 계산한 결과를 보면 0.0799(d.f. =8, p>0.1)로 각 논문으로부터 추출한 자료는 매우 동질적이었다(표 6).

2) 통합 유효크기의 추정

각 논문별 표준화 산술평균차는 Shin GM(1988), Kim JS(1989) 및 Lee KH(1997) 등 3편을 제외하고는 모두 0.5이상이었으며, 통합 유효크기는 0.7618로서

Table 6. Effect Size of Ischemic CVD in Relation to Total Serum Cholesterol in Koreans

Author	Published	Case		Control		d
	year	Mean	SD	Mean	SD	
Kim JW	1984	207.5	42.5	157.7	34.7	1.4352
Shin GM	1988	190.8	42.9	172.3	41.8	0.4426
Kim JS	1989	213.1	55.2	192.1	44.8	0.4688
O KY	1992	198.8	53.9	179.2	34.7	0.5648
Park JM	1993	209.2	52.8	174.0	22.9	1.5371
Roh JK	1994	216.0	47.0	193.0	41.0	0.5610
Kim CR	1995	209.3	45.6	165.2	56.4	0.7819
Park JK	1996	193.4	44.4	147.4	51.2	0.8984
Lee KH	1997	199.5	45.6	190.3	55.3	0.1664
average						0.7618
$\chi^2(d.f. = 8)$					0.0799 (p>0.1)	

SD indicates standard deviation, d effect size(standardized mean difference)

허혈성 뇌혈관질환과 혈중 총콜레스테롤은 비교적 높은 상관성을 보이는 것으로 평가하였다(표 6).

3) 민감도 검정

이 통합 유효크기는 분석과정에서 연구대상 선정기준에 부적합하여 이미 제외시켰던 논문 4편을 추가하면 0.95로 증가되었으며, 13편 논문의 χ^2 값은 0.1(d.f. =12, p>0.1)이었다. 따라서 이 연구의 분석결과로 제시한 유효크기는 다른 조건에서도 입증되어 엄밀성을 가지는 것으로 판단되었다.

4) 잠재적 편이의 평가

연구대상 논문들로부터 구한 유효크기와 표본수를 직교좌표상에 점도표화한 후 유효크기 0.5(화살표)를 기준으로 관찰해 보면 유효크기가 작은 영역에서 뚜렷한 공백을 가지는 비대칭성을 보였다. 이러한 현상은 질평가 과정에서 제외시킨 논문 4편을 함께 점도표화하더라도 유사한 결과를 보여 이러한 비대칭성이 질평가 과정에서 제외된 논문으로 인한 것이 아니라 점을 확인할 수 있었다(그림 5).

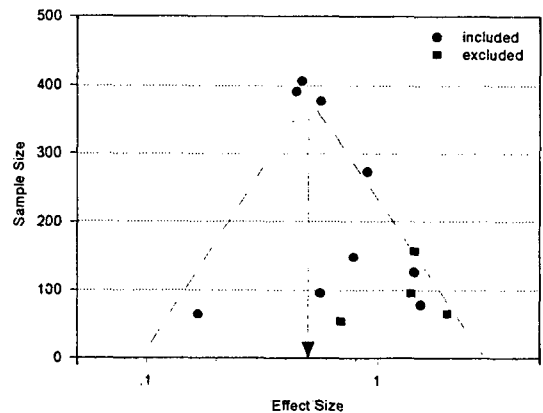


Figure 5. Inverse Funnel Plotting between Sample Size and Effect Sizes of CVD in Relation to Total Serum Cholesterol

IV. 고 찰

1. 연구방법에 대한 고찰

가. 관찰연구에 대한 메타분석의 적용

Glass(1976)에 의해 메타분석의 기법이 개발된 이래 이 기법이 의학분야에도 도입되어 기존 종설(review article)에 의한 연구의 종합방법이 지니는 주관성의 한계를 보완하는 기법으로 널리 이용되고 있다. 그러나 방법론상 메타분석의 기법을 관찰연구에 적용하는데 따르는 문제점들이 지속적으로 제기되어 왔으며 원칙적으로 확률할당된 임상시험에 제한되어야 한다는 주장도 있다(Shapiro, 1994). 특히 관찰연구를 대상으로 한 메타분석이 관찰연구가 가지는 연구설계상의 한계를 반영하지 못하고 오히려 관찰연구의 한계가 은폐된다는 점이 주로 지적되어 왔다. 이는 근본적으로 옳지만 그로 인해 관찰연구가 가지는 장점과 가능성이 폐기되지 않는다면 집적되는 관찰연구의 종합과 정리가 필요하게 된다. 이를 위해 엄밀한 적용기준을 마련하여 메타분석을 도입한다면 종설에 의한 기존 연구의 종합방법과 함께 중요한 방법론으로 인정될 수 있다는 반론이 과학적으로 보다 설득력 있게 받아들여지고 있다(Petitti, 1994; Greenland, 1994). 이와 아울러 서구에서는 관찰연구에 대한 메타분석의 올바른 적용사례로 폐암과 흡연의 관계 분석이 예로서 거론되기도 하며, 우리가 분석대상으로 삼았던 뇌혈관질환 분야에서도 관찰연구를 대상으로 그 위험요인을 규명하기 위해 다양한 시도들이 행해지고 있다(Shinton과 Beevers, 1989; Ernst와 Resch, 1993; Jiang 등, 1995; Smith 등, 1997).

우리나라에서 메타분석 연구는 질적 메타분석의 방법에 해당되는 문헌고찰 형식의 연구(유승흠 등, 1996)를 제외하면 기존 연구결과의 통합에 통계학적 기법을 활용한다는 협의의 메타분석이 시도된 예는 거의 없는 형편이다. 따라서 이 연구는 한국인 뇌혈관질환 관련 문헌에 계량적 메타분석의 적용가능성을 타진하기 위한 노력의 하나로 시도된 초기 결과에 해당된다.

본 연구의 대상논문은 1980년 이후로 한정하였다. 그 이유는 첫째, 1970년대 이후 전염성질환에서 비전염성질환으로 질병 발생 양상의 변천이 이루어졌고 그 저변에 생활양식 등의 환경요인이 급격히 개선되

었다는 점은 널리 알려진 사실이므로 대상 질환과 위험요인간의 동질성을 확보하기 위해서이다. 둘째, 1982년부터 대한신경과학회 등 관련 학회가 발족되고 이 분야의 연구결과들이 본격적으로 발표되기 시작했다는 점을 고려하였다.

논문의 검색시 발표년도라는 조건 이외에도 질평가 기준을 고려한 결과, 뇌혈관질환의 위험요인으로서 고혈압과 혈중 총콜레스테롤 등에 관해 연구·발표된 논문들이 양적으로 어느정도 집적되어 있을 뿐 아니라 질적으로도 동질적임을 확인할 수 있었다.

일반적으로 메타분석의 기법을 관찰연구에 적용할 때 대상 논문의 질뿐 아니라 연구과정에 개입될 수 있는 잠재적인 편의를 평가할 수 있는 방법도 고려하여야 한다. Egger(1997)는 깔대기 점도표법으로 여러 메타분석연구를 고찰한 후 그 모양상의 비대칭성의 원인이 되는 편의를 크게 5가지로 범주화하여 제시하였는데(표 7), 이 연구에서도 이러한 여러 편의를 배제하고 평가하기 위해 이를 준용하였다. 우선 이 목록에서 제시된 선택편의 중 연구과정에서 배제하기 어려

Table 7. Source of Asymmetry in Funnel Plots

Selection bias
• Publication bias
• Location biases :
English language bias
Citation bias
• Multiple publication bias
True heterogeneity
• Size of effect differs according to study size :
Intensity of intervention
Differences in underlying risk
Data irregularity
• Poor methodological design
• Inadequate analysis
• Fraud
Artefactual
• Choice of effect measure
Chance

source : Egger M, 1997

출판편의를 제외하고는 분석 전단계와 분석 진행 과정에서 이의 배제를 위해 필요한 절차를 강구하였다. 먼저, 연구과정에서 인용편의(citation bias)를 배제하기 위해 연구대상 선정시 국문문헌 외에 영문으로 출판된 문헌 등 모든 관련 학술지를 망라하였다. 또 중복출판에 의한 편의(multiple publication bias)를 배제하기 위해 동일집단을 대상으로 여러 편의 논문이 발간된 경우에는 시기적으로 최근에 발표된 논문 1편만을 대상으로하고 나머지는 제외하였다.

나. 고혈압과 뇌혈관질환에 적용된 메타분석방법

범주형 특히 이분형(dichotomous) 변수로 측정된 연구결과의 통합방법으로는 논문별 자료를 총화자료로 간주하여 분석하는 Mantel-Hanszel방법과 각 층별 자료가 가지는 안정성을 높이기 위해 층별 비차비를 로그전환한 후 가중평균하여 통합하는 로짓추정치가 많이 이용된다(유근영, 1995). 본 논문에서 사용한 방법은 후자의 방법으로 메타분석을 지원하기 위해 개발된 통계프로그램을 이용하였다. 특히 이를 적용할 때 논문별 자료간의 동질성 가정이 만족되어 고정효과모형에 의한 통합 추정치를 계산하였다(Joseph, 1997).

잠재적 편의의 평가 방법으로 채택한 점도표상의 비대칭성은 주로 고혈압과 뇌혈관질환의 원인적 연관성의 강도가 더 큰 영역에 결손부위가 나타나 그 원인이 출판편의라기보다는 대규모의 연구를 포함, 이 영역에서의 연구가 제대로 이루어지지 않았기 때문으로 판단하였다. 이와 아울러 질평가를 수행하기는 하였으나 몇몇 역학적 연구를 제외하고는 연구설계상 환자-대조군연구에 필요한 고려를 충분히 하지 못한 점 때문에 이러한 비대칭성이 초래되었을 가능성도 배제할 수 없으나 각 논문들의 유효크기와 방법론상의 엄밀성간에 유의한 차이가 관찰되지는 않았다.

다. 혈중 총콜레스테롤과 뇌혈관질환에 적용된 메타분석방법

혈중 총콜레스테롤 관련 논문의 분석에서는 유효크

기가 작은 영역에 존재하는 결손부위가 비대칭성의 원인이었으며, 이는 노출요인과 관련 질환 사이에 의미있는 통계학적 관련성이 없을 때 보고하지 않는 관행으로 추측컨대 출판편의가 개입되었을 가능성이 보다 높을 것으로 판단되었다. 그러나 분석에서 이용한 자료가 혈중 총콜레스테롤 이외에도 다른 위험요인과 함께 허혈성 뇌혈관질환과의 관계를 보고한 논문 가운데서 추출한 것이므로 환자군과 대조군이 다른 요인에서만 유의한 차이를 보여도 보고될 가능성이 높으므로 반드시 점도표상 비대칭성의 원인이 출판편의에서만 기인한다고 평가하기 어려운 점도 있다. 이와 관련하여 유효크기의 추정방법상의 문제점이 거론될 수 있다. 즉, 선택된 유효크기의 추정 및 통합방법에 따라 이러한 편의가 나타날 수도 있다는 점을 염두에 둔다면 여러 가지 모형에 의한 비교도 고려해야 한다.

연구대상 논문들이 혈중 총콜레스테롤 값을 연속형 변수로 보고하였기 때문에 뇌혈관질환에 대한 혈중 총콜레스테롤의 비차비를 구하여 평가할 수 없어 표준화 산술평균차를 유효크기로 이용하였다. 연속형 변수로 보고된 논문들에 대한 유효크기를 추정하는 방법은 이 연구에서 적용한 표준화 산술평균차 외에도 여러 방법이 개발되어 있다. 이 중 하나는 대조군의 표준편차 대신 보정 표준편차(weighted standard deviation)를 이용하는 것이다. Hunter 등(1982)은 이 방법의 하나로 대조군의 표준편차 대신 집단내 표준편차(within group standard deviation)를 적용함으로써 환자군과 대조군의 산술평균차가 적은 경우에 표본오차(sampling error)를 반으로 감소시킬 수 있다고 보고하였다. 이 연구의 분석에서는 대부분의 연구에서 집단간 산술평균차가 컸기 때문에 표준화된 산술평균차를 이용하였다. 이 연구에서 적용한 산술평균차는 최근에 미국의사협회 등에서 연속형 변수의 유효크기 산정을 위해 제시된 방법이며 현재까지 널리 사용되고 있다(Joseph 등, 1997). 그러나 이러한 방법들만으로는 추정된 유효크기를 기여위험도 등 정책상 의미 있는 지표로 표현할 수 없으므로 이를 보완하기 위한 새로운 방법론의 개발이 필요하다고 판단된다.

2. 연구결과에 대한 고찰

연구결과의 추정에 적용된 잠재적 위험요인에 대한 평가는 방법론과 관련하여 토의되었으므로 연구결과에 대한 고찰은 추정된 유효크기와 추정값에 대한 민감도 검토에 한정하였다.

가. 고혈압과 뇌혈관질환

고혈압은 뇌혈관질환의 독립적인 주요 위험요인으로 여러 유형의 뇌혈관질환과 일관성있는 관계를 보여주고 있다. 미국의 경우, 뇌혈관질환에 대한 고혈압의 지역사회 기여위험도는 26%로 추정되고 있다 (Brownson, 1996). 고혈압의 유병률이 보다 높은 중국의 경우에 최근 12편의 고혈압 관련 문헌을 메타분석한 결과 추정된 지역사회 기여위험도는 49.5%로 서구에 비해 매우 높았다(Jiang, 1995). 이 연구결과 추정된 뇌혈관질환에 대한 고혈압의 비차비와 김정순(1993)이 전국적 역학조사를 통해 얻은 30세이상 한국인의 추정 고혈압 유병률 19.8%를 이용하면 우리나라에서 지역사회 기여위험도는 36.0%로 추정할 수 있다. 그러나 대부분의 연구대상 논문들이 고혈압의 진단기준을 최근 세계보건기구와 Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure(1995)가 권장하는 140/90mmHg를 사용하지 않고 과거의 기준을 적용하였으며 깔대기 점도표상 비차비가 보다 크게 나타날 수 있는 논문들이 누락되어 있었음을 고려하면, 뇌혈관질환에 대한 고혈압의 추정 비차비는 낮게 추정된 것으로 판단된다. 따라서 고혈압의 뇌혈관질환에 대한 지역사회기여 위험도 역시 이보다 높은 것으로 추정할 수 있다.

위에서 인용된 중국인의 뇌혈관질환을 대상으로 한 메타분석의 경우 허혈성 뇌혈관질환과 출혈성 뇌혈관질환에 대한 고혈압의 비차비는 유사하였으나 본 연구결과는 출혈성 뇌혈관질환에 대한 비차비가 허혈성 뇌혈관질환에 대한 비차비에 비해 의미있게 높아 고혈압과 병행별 뇌혈관질환의 관련 양상은 중국에서

보고된 결과와 달랐다.

고정효과모형과 확률효과모형에 의해 추정된 결과를 비교해 보면 그 결과들이 동일한 양상을 보였다. 일반적으로 확률효과모형에 의한 통합추정치는 고정효과모형에 의한 추정치보다 크고 신뢰구간은 보다 넓게 나타나는데(Joseph, 1997), 우리의 연구결과도 동일하였다. 두 모형을 동시에 적용하여 민감도를 평가한 결과, 두 모형에서 모두 유의한 값을 얻어 고정효과모형으로 산출된 값이 안정된 값을 확인할 수 있었다.

나. 혈중 총콜레스테롤과 허혈성 뇌혈관질환

연구결과 추정된 유효크기는 0.76으로 Cohen의 해석방법에 따르면 한국인의 허혈성 뇌혈관질환과 혈중 총콜레스테롤 값과의 연관성은 '큰(large)' 것으로 추정할 수 있었다. 민감도 검토를 위해 이 분석에서 제외되었던 논문들의 자료를 본 모형에 삽입한 후에도 이러한 관계는 더욱 크게 산정되어 이 추정치는 어느 정도 신뢰성을 가진다고 할 수 있다. 그러나 깔대기 점도표상에 나타난 결과를 해석할 때 유효크기가 작은 부분에 출판편의가 개입되어 있을 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 추정치의 해석시 이를 재고해야 할 것이다.

최근 한국인의 정상 지질값의 범위를 결정하려는 연구들이 시도되고 있는데(김진규, 1997), 이러한 연구결과가 치료의 지침으로서 뿐 아니라 연구과정에도 반영될 필요가 있을 것이다. 참고로 연속형 변수로 측정된 혈중 총콜레스테롤에 대해 200mg/dl을 고콜레스테롤혈증의 진단기준으로 하여 비차비를 제시한 연구(오상우 등, 1996)에 따르면 고혈압등 기타 위험요인을 통제한 고콜레스테롤혈증의 허혈성 심질환에 대한 비차비는 2.48(95% 신뢰구간 : 1.27-4.84)이었다. 또 김장락 등(1995)이 총콜레스테롤값을 실제값/10으로 조건부 로지스틱회귀분석모형에 대입하여 구한 혈중 총콜레스테롤의 허혈성 뇌혈관질환에 대한 비차비는 1.14(p<0.05)였다.

이 연구의 제한점은 대상논문의 질적 수준의 한계

에 의해서 결정적으로 규정된다고 할 수 있다. 이 연구의 전 대상이 환자-대조군 설계였기 때문에 위험요인에 관한 정보는 모두 뇌혈관질환 발생 후에 조사되었다. 따라서 뇌혈관질환의 발생에 의해 영향을 받는 혈압이나 혈중 총콜레스테롤 값과 추정된 통합 유효 크기의 신뢰도와 타당도에 문제가 있을 수 있다. 이러한 문제점의 극복을 위해서는 잘 설계된 전향적 연구가 반드시 필요하다. 전향적 연구는 기존의 후향적 연구결과에 대재되어 있는 한계를 조망하는데도 도움을 줄 수 있을 것이다.

메타분석방법의 적용과 관련하여 무엇보다 중요한 점은 메타분석이 가지는 한계를 직시하고 엄격하게 이를 적용하여야 한다는 점이다. 아직 한국인을 대상으로 이루어진 질 높은 대규모의 전향적 연구는 매우 드물고 특히 이 연구의 분석대상이 된 뇌혈관질환의 위험요인과 관련된 경우에 국한시켜 보아도 이러한 연구논문은 한 편도 없었다. 따라서 보다 강조되어야 할 점은 단순한 메타분석의 방법론적 적용보다 그 대상이 되는 질 높은 전향적 연구에 대한 관심과 노력이다. 그 결과 양질의 연구문헌들이 양적으로 축적되면 비로소 계량적 메타분석방법은 기존의 종설적인 질적 메타분석과 더불어 수준 높은 연구결과의 통합에 기여하게 될 것이다.

V. 요약 및 결론

1980년 이후 1997년 10월까지 출판된, 한국인의 뇌혈관질환에 대한 국내·외 연구문헌 중 위험요인에 대한 정보를 제공하고 있는 144편의 논문을 수집하여 고혈압과 혈중 총콜레스테롤 등의 위험요인 관련 논문에 한하여 계량적 메타분석을 시행하였다.

뇌혈관질환과 고혈압 관련 연구문헌을 고정효과모형에 따라 계량적으로 평가하기 위해 역학 연구논문 9편이 선정되었고 통합 비차비(95% 신뢰구간)를 계산한 결과, 전체 뇌혈관질환은 4.10(3.56-4.71), 출혈성 뇌혈관질환은 6.56(4.92-8.80), 허혈성 뇌혈관질환은 3.28(2.77-3.90)이었다. 이 비차비를 상대위험도로 간

주하고 추정할 수 있는 고혈압의 뇌혈관질환에 대한 기여위험도는 출혈성 뇌혈관질환에서 가장 컸다. 또 국내의 다른 연구의 추정 고혈압 유병률을 이용하면 한국인 뇌혈관질환에 대한 고혈압의 지역사회 기여위험도는 36.0%였다. 잠재적 편위의 개입 가능성을 평가한 결과, 보다 위험도가 높고 표본수가 큰 영역에서 연구가 더 이루어져야 할 것으로 판단되었다.

허혈성 뇌혈관질환의 위험요인으로 혈중 총콜레스테롤을 다룬 9편의 역학 연구를 표준화 산술평균차를 이용하여 통합한 결과, 통합유효크기는 0.76으로 높은 상관성이 있었다. 잠재된 편위의 가능성을 평가한 결과 위험도의 절대적 크기가 낮은 논문이 출판되지 않을 가능성이 높았다.

이 연구는 관찰연구 결과에 계량적 메타분석방법을 적용한 첫 시도로서 의의는 있지만 환자-대조군 연구인 대상 논문이 가지는 한계가 계량적 메타분석과정에서 극복되는 것은 아니므로 한국인 뇌혈관질환의 위험요인과 각 요인이 가지는 위험도의 절대적 크기를 보다 정확하게 추정하기 위해서는 향후 보다 질 높은 전향적 연구가 선행되어야 할 것으로 보인다.

참고문헌

- 김일순. 한국인 5대 사망원인의 현황과 추이. 대한의학회지 1995; 38(2): 132-145
- 김장락, 홍대용, 박석학. 뇌혈관질환의 위험요인에 대한 환자-대조군 연구. 예방의학지 1995; 28(2): 473-486
- 김정순. 심혈관질환 연구의 전망. 한국역학회지 1993; 15(1): 56-57
- 남정자. 만성 순환기계질환 유병률과 관련 위험요인 분석. 보건사회연구 1996; 16(2): 142-165
- 박종구. 우리나라 심혈관질환의 연구현황. 한국역학회지 1993; 15(1): 47-55
- 서일, 지선하, 김일순. 한국에서의 심혈관계 질환의 변천양상. 한국역학회지 1993; 15(1): 40-46
- 송혜향. 메타분석법. 자유아카데미, 1992
- 오상우, 도병욱, 선우성, 송윤미, 유태우. 뇌경색증 발병의 관련요인. 가정의학지 1996; 17(1): 91-101
- 유근영. 의학-보건학을 위한 범주형 자료분석론-선형

- 로짓분석을 중심으로-. 서울대학교 출판부, 1995
- 유승흠, 김춘배, 강명근, 송재만. 전립선비대증의 진료 지침 개발을 위한 한국문헌의 메타분석. 예방의학회지 1997; 30(3): 643-664
- 이원희, 김정순. 우리나라에서 연구발표된 뇌혈관질환에 관한 문헌고찰. 한국역학회지 1981; 3(1): 1-22
- 이지훈. 사회과학의 메타분석 방법론. 충북대학교 출판부, 1993
- 이학중, 위봉애, 박옥규, 강정채, 신영기, 이시래, 박요한, 박의현, 박영춘, 유원상, 이영, 유연호, 정문성, 지영구, 양인석, 김진옥, 박원, 이홍순. 문헌고찰과 아울러 본 뇌혈관질환의 추이. 대한의학협회지 1991; 34(7): 758-768
- 통계청. 사망원인 통계연보. 1996
- Amerian College of Physicians. Clinical Practice Guidelines. 1995 Philadelphia, Pennsylvania, 1995
- Beral V. The practice of meta-analysis : Discussion. Meta-analysis of observational studies: a case study of work in progress. J Clin Epidemiol 1995; 48(1): 165-166
- Browman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayward RSA, Pritchard KI, Gafni A, et al. The practice guidelines development cycle : a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. J Clin Oncol 1995; 13: 502-512
- Brownson RC, Remington PI, Davis JR. (Ed.). Chronic Disease Epidemiology and Control. Washington American public health association, 1993
- Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic Guidelines for Systemic Reviews of Randomized Clinical Trials in Health Care from the Potsdam Consultation on Meta-analysis. Ann Rev Res Dis 1990; 141: 1096-1101
- Counsell C. Formulating Questions and Locating Primary Studies for Inclusion in Systemic Review. Ann Intern Med 1997; 127(5): 380-387
- Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997; 315: 629-634
- Ernist E, Resch KL. Fibrinogen as a Cardiovascular Risk Factor: A Meta-analysis and Review of the Literature. Ann Intern Med 1993; 118: 956-963
- Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. Educ Res 1976; 5: 3-8
- Greenland S. Can meta-analysis be salvaged? Am J Epidemiol 1994; 140(9): 783-787
- Hunter JE, Schmidt FL, Jackson GB. Meta-analysis. Cummulating research findings across studies. Beverly Hills Sage publication, 1982
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. (JNC V). Arch Intern Med 1993; 153: 154-183
- Jenicek M. Meta-analysis in medicine. in Epidemiology-The Logic of Modern Medicine. Montreal, Canada EPIMED, 1995
- Jiang HE, Michael JK, Zhengai WU, Whelton PK. CVD in the People's Republic of China II. Meta-analysis of Hypertension and Risk of CVD. Hypertension 1995; 26(12): 2229-2232
- Joseph L, John PA, Christopher HS. Quantitative Synthesis in Systemic Reviews. Ann Intern Med 1997; 127(9): 820-826
- Kelly JT, Swartwout JT. Development of practice parameters by physician organization. QRB 1990; 16(2): 54-57
- Kim JQ, Song JH, Park YB, Lee HK, Kim YS, Ryoo UH, Heo GB. National Cholesterol Treatment Guidelines in Korean Population-setting-up the cutpoints for high blood cholesterol-. J Korean Med Sci 1997; 12(1): 17-22
- Light RJ, Pillemer DB. Summing up-The science of review research-. Cambridge Harvard University Press, 1984
- Marmott MG, Poulter NR. Primary prevention of CVD. The Lancet 1992; 339:344-347
- Petitti DB. Of babies and bathwater. Am J Epidemiol 1994; 140(9): 779-782
- Rosenthal R, Rubin DB. Comparing effect sizes of independent studies. Psychological Bulletin 1982; 74: 708-712
- Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. Am J Epidemiol 1994; 9(1): 771-778
- Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and CVD. BMJ 1989; 298: 789-794
- Smith GD, Egger M, Phillips AN. Meta-analysis and data synthesis in medical research. in Oxford Textbook of Public Health(Vol 2). New York, Oxford University Press, 1997

Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK. (Ed.). Principles of Internal Medicine(vol 2; appendix). New York. McGraw-Hill Inc, 1991.

WHO. Hypertension Control. Geneva, World Health Organization, 1996

<부록 : 한국인 뇌혈관질환의 위험요인에 관한 문헌 목록>

I. 단일 위험요인 규명을 연구목적으로 한 문헌

1) 원저

1. 김덕규, 강도영, 이 혁, 이주일, 김병수, 도현국, 김무현, 김영대, 김종성. 대혈관 합병증을 동반한 인슐린 비의존형 당뇨병환자에서 Lp(a)농도의 변화. 당뇨병 1995; 19(3): 295-304
2. 김명환, 권오선, 김영설, 기명식, 송정산, 최영길. 뇌졸중환자의 혈장 platelet factor 4와 β -thromboglobulin에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1983; 26(9): 958-964
3. 김상만, 김광민, 이득주. 혈중요산농도와 유리지방산, 심혈관질환 위험인자 및 내장지방량과의 상관관계에 대한 연구. 대한비만학회지 1997; 6(1): 51-58
4. 김시영, 김옥희, 김영설, 김명식, 배중화, 송정상. 뇌졸중과 HDL subfraction에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1983; 26(8): 790-794
5. 김종성, 강중구, 이명종. 항지질 항체와 연관된 뇌졸중 : 45례에 대한 임상적 고찰. 대한신경과학회지 1992; 10(2): 126-135
6. 김주인, 이광재, 조효근. 뇌졸중환자의 혈청지질 변화에 관한 연구. 인체의학 1989; 10(4): 547-554
7. 김진우, 김영설, 최영길. 고혈압과 뇌졸중 예방에 있어서 High Density Lipoprotein Cholesterol의 역할. 최신의학 1984; 27(1): 82-90
8. 노재규, 이영주. 혈전성 뇌혈관질환의 위험인자로서의 Lipoprotein(a). 대한신경과학회지 1994; 12(1): 1-9
9. 박수철, 선우일남, 김승민, 이웅구, 김기환. 심방세동을 동반한 허혈성 뇌졸중의 임상적 고찰. 대한의학협회지 1990; 33(12): 1321-1330
10. 박정민, 신현길, 양동호, 홍세용. 뇌경색환자의 Lipoprotein(a)치에 대한 연구. 대한신경과학회지 1993; 11(3): 323-327
11. 송정상, 김명식, 배중화. 뇌졸중 및 동맥경화성 심장질환 환자의 혈청지질 변화에 관한 연구. 최신의학 1983; 26(2): 75-83
12. 송지현, 이홍규, 신찬수, 박경수, 김성연, 조보연, 고창순. 한국인 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 apo E 유전자형의 분포. 제9차 대한당뇨병학회 춘계학술대회 초록집, 1997 p179
13. 안재훈, 강민수, 김범생, 김영인, 이광수, 정성우, 유고명. 열공경색과 피질경색에 있어서 혈청지질에 대한 연구. 대한의학협회지 1991; 34(1): 78-82
14. 윤기현, 배종갑, 김관삼, 김명식, 송정상, 배중화. 뇌경색증 환자 및 급성심근경색증 환자에 있어서 식후 High Density Lipoprotein Subfraction과 Triglyceride의 관계에 대한 연구. 대한내과학회잡지 1986; 30(4): 502-507
15. 위봉애, 한문강, 전종훈, 임민자, 정진상, 강근옥. 뇌혈전증환자에서 혈청지질에 대한 조사. 대한신경과학회지 1989; 7(2): 258-265
16. 이난희, 조성희, 최영선, 박의현. 허혈성 심질환과 뇌경색환자의 혈장지질과 항산화제 상태에 대한 연구. 한국영양학회지 1996; 29(6): 661-675
17. 이득주, 김상만, 이은주, 권혁찬, 조남한, 정윤석. 여성에서 허리-둔부둘레비와 비만 관련 질환의 예측. 대한비만학회지 1996; 5(1): 41-48
18. 이애영, 정진상, 전은석, 박종훈. 심방세동환자에서의 뇌경색증-비판막성 심방세동군과 판막성 심방세동군의 비교연구- 대한신경과학회지 1991; 9(1): 11-17
19. 이은중, 김용현, 최경목, 김상진, 유재명, 백세현, 최동섭. 당뇨병환자에서 미세알부민뇨의 대혈관질환 예측인자로서의 유용성. 당뇨병 1995; 19(2): 144-152
20. 정구영, 김광일, 고영박, 윤경선, 이 영, 김교명. 한국 정상 성인 및 심혈관질환자에서 혈장 High Density Lipoprotein Cholesterol 및 혈장지질의 변동에 관한 연구. 대한내과학회지 1980; 23(12): 1083-1091
21. 오병희, 박승우, 최영진, 구성희, 김철호, 손대원, 이명묵, 박영배, 최윤식, 서정돈, 이영우, 박성호, 이한보. 젊은 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 경식도 조영 심초음파로 평가한 난원공개방증의 빈도에 관한 연구. 순환기 1993; 23(2): 217-222
22. Kim JQ, Song JH, Park YB, Lee HK, Kim YS, Ryoo UH, Heo GB. National Cholesterol Treatment Guidelines in Korean Population. J Korean Med Sci 1997; 12(6): 17-22
23. Kim JS, Yoon SS. Perspectives of Stroke in Per-

sons Living in Seoul, South Korea-A survey of 1000 Subjects. CVD 1997; 28(6): 1165-1169

2) 종설

24. 김종성. 뇌졸중과 고혈압. 제3회 대한고혈압학회 추계학술대회 초록집, 1995 pp23-24
25. 김진규. 고지혈증과 심혈관질환 위험인자들의 분자생물학적 진단. 한국지질학회지 1993; 3(1): 1-15
26. 김진규, 채범석. Lipoprotein(a). 한국지질학회지 1992; 2(1): 7-15
27. 서일. 국가 고혈압관리사업의 필요성과 방안. 제3회 대한고혈압학회 추계학술대회 초록집, 1995 pp5-11
28. 이양자, 김수연, 김미연. Antioxidant Nutrients and Cardiovascular Disease. 한국지질학회지 1997; 7(1): S69-78
29. 이홍규. 비만과 관련된 질환. 대한영양학회지 1990; 23(5): 341-346

II. 다위험인자 규명을 연구목적으로 한 문헌

1) 원저

30. 김광수, 박성파, 임정근, 이동국, 이상도, 박영춘, 박성배, 김현철. 만성신부전에서 발생한 뇌졸중에 관한 임상적 연구. 대한신경과학회지 1993; 11(1): 20-27
31. 김동권, 이상봉, 김재문. 열공성 뇌색경증 : 병변체적, 위치, 위험인자에 관한 연구. 대한신경과학회지 1993; 11(3): 302-309
32. 김민선, 김숙경, 신찬수, 박경수, 김성연, 장기현, 이광우, 조보연, 이홍규, 고창순. 미세심부뇌경색을 가진 당뇨병환자와 비당뇨병환자의 임상적 고찰 및 비교분석. 당뇨병 1995; 19(1): 59-71
33. 김산곤, 김수미, 신동현, 김난희, 최윤상, 박이병, 백세현, 최동섭. 인슐린비의존성 당뇨병 환자에서 알부민노, vWF 및 대혈관 합병증과의 상관관계. 당뇨병 1997; 21(2): 176-184
34. 김장락, 홍대용, 박성학. 뇌혈관질환의 위험요인에 대한 환자-대조군 연구. 예방의학회지 1995; 28(2): 473-486
35. 김정순, 정문호, 윤희섭, 양숙자, 허 룡, 허봉렬. 일부농촌 및 중소도시를 대상으로한 뇌혈관질환의 위험요인과 관리양상에 관한 연구(II). 한국역학회지 1984; 6(1): 112-123
36. 김정순, 정문호, 윤희섭, 전인숙, 이인숙, 허봉렬. 뇌혈관질환의 위험요인에 관한 연구(I). 대한역학회지 1983; 5(1): 55-66
37. 김한규, 김순철, 조경기. 폐쇄성 뇌졸중에 대한 임

- 상적 고찰. 예수병원학술지 1981; 4:155-163
38. 남정자. 만성 순환기질환 유병률과 관련 위험요인 분석. 보건사회연구 1996; 16(2): 142-165
39. 박의현, 서정규, 이난희, 조성희, 최영선. 뇌경색환자에서의 혈장 지질과 항산화 영양소 상태에 관한 연구. 한국지질학회지 1997; 7(1): 19-28
40. 박종구, 김현주, 박금수, 이성수, 장세진, 신계철, 권상옥, 고상백, 이은경. 뇌혈관질환과 관상동맥성 심질환의 위험요인에 관한 환자-대조군 연구. 예방의학회지 1996; 29(3): 639-655
41. 박종구, 김현주, 박금수, 이성수, 장세진, 이은경. 뇌혈관질환과 심근경색증에 관련된 요인의 비교분석. 원주의대논문집 1994; 7(1): 11-20
42. 박종구, 김현주, 장세진, 고상백, 고상열, 강명근. 출혈성 뇌혈관질환의 위험요인에 관한 환자-대조군 연구. 대한예방의학회지 1996; 대한예방의학회 초록집: 159-160
43. 손봉준, 강진호, 이만호, 이상중. 뇌 컴퓨터 단층촬영으로 뇌경색을 진단한 당뇨병 환자의 임상적 고찰. 고의 1994; 17: 35-38
44. 송희정, 송인범, 김재문. 후뇌동맥경색의 원인적 고찰. 대한신경과학회지 1993; 11(2): 157-163
45. 신건민, 이동국, 이상도, 서정규, 박영춘. 뇌졸중의 위험인자에 관한 조사. 대한신경과학회지 1988; 6(2): 218-227
46. 어경윤, 변영주. 청장년기 뇌졸중환자 103례의 원인과 예후에 관한 고찰. 대한신경과학회지 1991; 9(4): 405-405
47. 어경윤, 변영주. 허혈성 뇌혈관질환의 병형별 위험인자의 비교연구. 최신의학 1992; 35(11): 35-44
48. 오상우, 도병욱, 선우성, 송윤미, 유태우. 뇌경색증 발병의 관련요인. 가정의학회지 1996; 17(1): 91-101
49. 윤상수, 장대일, 정경천. 청장년층 뇌졸중에 대한 분석. 경희의학 1997; 13(2): 196-201
50. 위성호, 김영권, 이우승, 김민기, 조성옥, 손 인, 정형만, 오현숙, 최정희. 허혈성 뇌혈관질환에서 잠재적 색전요인(Embolic Source)에 관한 연구. 순환기 1996; 26(4): 848-854
51. 이근호, 이원용, 홍승봉, 윤병우, 노재규, 이상복, 명호진. 청장년층 뇌졸중 환자의 연구. 대한신경과학회지 1993; 11(1): 43-53
52. 이길홍, 최상인, 이승욱, 임철수, 박태선, 백홍선. 인슐린의존형 당뇨병환자에서 초음파로 관찰된 경동맥플라크와 뇌경색증 사이의 관계. 당뇨병 1997; 21(4): 469-475

53. 이성수, 김승민, 김원천, 최일생. 약년자 뇌졸중. 대한신경과학회지 1991; 9(3): 297-301
54. 이학중, 위봉애, 박옥규, 강정채, 신영기, 이시래, 박요한, 박의현, 박영춘, 이 영, 유원상, 유언호, 박정의, 양인식, 김준욱, 정문성, 지영구, 박 원, 이홍순. 우리나라 뇌혈관질환의 병형별 발병요인. 순환기 1991; 21(6): 1081-1095
55. 이 형, 임정근, 이동국, 이상도, 박영춘. 경계대 뇌경색증에 대한 임상적 고찰. 대한신경과학회지 1993; 11(3): 310-317
56. 임주혁, 홍승봉, 윤병우, 노재규, 이상복, 명호진. 자연발생 엽상 뇌출혈에 대한 임상적 고찰. 대한신경과학회지 1993; 11(4): 512-520
57. 정 철, 김옥년, 김민정, 최석문, 어경운, 박미영, 하정상, 변영주. 허혈성 뇌졸중의 재발과 연관된 위험인자. 영남의대학술지 1993; 10(2): 423-431
58. 조효근, 허 경, 임성룡, 홍도권. 약년자 뇌졸중. 1992; 13(4): 575-581
59. 한성현, 이성수. 일부 농촌지역에서 뇌졸중의 위험요인에 관한 연구. 예방의학회지 1988; 21(1): 82-87
60. Kim JS, Sunwoo IN, Kim JS. Risk Factors of Ischemic Brain Stroke in Korean Diabetic Patients-A Retrospective Study-. Yonsei Medical Journal 1989; 30(3): 288-293
61. The Korean Neurological Association. Epidemiology of Cerebrovascular Disease in Korea-A Collaborative Study, 1989-1990-. J Kor Med Sci 1993; 8(4): 281-289
- 2) 종설
62. 김영설. Apo E 유전형과 동맥경화성 질환. 한국지질학회지 1997; 7(1): S25-27
63. 노재규. 뇌졸중의 예방 및 예후. 최신의학 1988; 31(2): 50-54
64. 박경수. 비만에 동반되는 질환들. 대한비만학회 춘계학술대회 초록집, 1997 pp 85-91
65. 박정의, 권현철. 한국인에서의 심혈관질환의 위험요인. 대한지질학회 춘계학술대회 초록집, 1995 pp1-6
66. 윤건호. 대혈관질환의 위험인자:미세단백뇨, Lipoprotein(a), 고혈압 및 고인슐린혈증. 당뇨병 1995; 19(2): 138-143
67. 이광호. 뇌졸중의 예방. 대한의학협회지 1992; 35(8): 1007-1012
68. 이학중. 우리나라 뇌졸중의 현황과 나아가야 할 방향. 순환기 1991; 21(4): 671-675
69. 허지희, 김진수. 뇌졸중의 예방. 최신의학 1986; 29(7): 31-37
- III. 기타 관련 질환의 문헌
- 1) 원저
70. 고경수, 오태근, 김철희, 박경수, 이문규, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순, 민헌기. 한국인 인슐린 비 의존형 당뇨병 합병증에 관한 연구. 당뇨병 1991; 15(2): 257-262
71. 구대영, 구정태, 정연태, 김상옥. 뇌출혈(CVA hemorrhage)의 임상적 소견과 CT scanning과의 비교 관찰. 대한내과학회잡지 1982; 25(3): 273-280
72. 권혁호, 한제호, 이종민, 유순집, 손현식, 윤건호, 강무일, 홍관수, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구. 인슐린비 의존형 당뇨병환자에서 미세단백뇨, 단백뇨의 빈도와 고혈압 및 만성 당뇨병성 혈관합병증과의 관계. 당뇨병 1992; 16(4): 317-324
73. 김덕규. 제II형 당뇨병의 이상 지혈증에 관한 연구. 한국지질학회지 1994; 4(1): 56-61
74. 김영준, 홍호식, 김경미, 정혜숙, 김민수. 뇌졸중의 임상적 고찰-한 지역 병원을 중심으로 -. 가정의 1991; 12(12): 51-62
75. 김진숙, 이성원, 현창욱, 조방환, 김 영, 서석조. 뇌졸중의 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 1980; 23(12): 1097-1106
76. 김형길, 강형근, 서정진, 김재규, 정현대. 비외상성 대엽성 뇌출혈의 전산화단층촬영 및 자기공명영상 소견: 원인질환 감별을 중심으로. 전남의대잡지 1993; 30(1): 45-55
77. 나하연. 뇌졸중의 임상적 관찰. 부산의대잡지 1980; 20(1): 35-46
78. 류진숙, 이기업, 김용태, 송영기, 김기수, 이문호. 연령 및 이환기간에 따른 당뇨병 만성 혈관합병증의 유병율과 상호 연관성. 당뇨병 1992; 16(2): 145-150
79. 민광기, 변동일, 김성근, 최일균, 최조영, 곽정재, 이상용. 뇌졸중의 임상적 고찰. 대한의학협회지 1988; 31(4): 409-419
80. 박용수, 박정미, 서정환. 뇌졸중후 첫 1일의 혈당치가 신경학적 회복에 미치는 영향. 대한재활의학회지 1994; 18(1): 160-166
81. 박중열, 김상옥, 조구영, 이미화, 제수정, 이기업, 김기수. 한국인 인슐린비 의존형 당뇨병 환자에서 미세 및 대혈관 합병증의 유병율. 당뇨병 1993; 17(4): 377-385
82. 박충서. 뇌혈전에 대한 Urokinase요법의 임상효과. 영남의대학술지 1984; 1(1): 35-39

83. 서홍석, 오동주, 박희남, 유재명, 임도선, 박창규, 김영훈, 심완주, 노영무. 심백질환에서 혈중 Lipoprotein(a)와 농도와 Apolipoprotein(a) 유전적 표현형과의 상관관계로 본 Lipoprotein(a)의 위험인자로서의 역할에 관한 연구. 한국지질학회지 1994; 4(1): 99-100
84. 손춘희, 이정유, 이민기, 신영기. 뇌졸중에 대한 임상적 고찰. 부산의대학술지 1989; 29(2): 129-138
85. 심상준, 김태호, 최신환, 장용준, 류호준, 강웅택, 류왕성, 유언호. 뇌졸중에 관한 임상적 관찰. 순환기 1989; 19(3): 429-440
86. 심영보, 박용기, 황도윤. 원발성 뇌출혈 200례에 대한 임상적 분석 및 고찰. 인간과학 1989; 13(13): 1-9
87. 양인명, 김봉희, 송정상, 김명호, 조경식, 서수지. 뇌졸중의 임상적 고찰 -CT에 의한 분류를 중심으로-. 대한내과학회잡지 1982; 25(2): 174-181
88. 유호정, 정화우, 장영호, 강철민, 최유장, 정민영, 이태호. 응급실에 내원한 당뇨병환자의 역학적 고찰. 당뇨병 1987; 11(2): 229
89. 이기업, 정영환, 원암우, 박성우, 김성연, 이홍규, 민헌기. 당뇨병 환자에서 발생한 뇌졸중의 임상적 고찰. 당뇨병 1984; 8(1): 67-72
90. 이문규, 정영환, 원암우, 이기업, 최수봉, 김성연, 이홍규, 민헌기. 당뇨병의 합병증에 대한 관찰. 당뇨병 1984; 7(1): 77-84
91. 이은직, 윤여운, 김현만, 임승길, 이현철, 허갑범. 당뇨병의 병형에 따른 합병증. 당뇨병 1987; 11(2): 231
92. 이이형, 윤정환, 임승길, 윤금석, 김원중, 김현만, 이현철, 허갑범. 당뇨병의 병형에 따른 합병증에 관한 연구(예보). 당뇨병 1985; 9(2): 197-203
93. 전준권, 고유정, 김우태, 진승범, 이성진, 이성환. 뇌출혈의 임상상과 뇌단층촬영 소견과의 비교. 대한내과학잡지 1984; 27(12): 1627-1633
94. 정문성, 양인석, 주신배, 김건중, 한경아, 지영구, 한형수, 박 원, 문성수, 유병희, 이홍순, 이학중. 전산화단층촬영에 의한 뇌졸중의 병형별 임상상에 대한 연구. 대한내과학회잡지 1990; 38(4): 554-560
95. 조효근, 박영근, 최병호, 설상영. 뇌졸중에 대한 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 1985; 29(1): 80-88
96. 최연호, 최 용, 김진규. Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B, and Lipoprotein(a) in Elementary School Children and a History of Coronary or Cerebral Vascular Events in Their Older Family Members. 한국지질학회 춘계학술대회 초록집, 1995 pp146
97. 최연호, 최 용, 김진규. 소아에서 Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B, Lipoprotein(a)와 관상동맥 질환 및 뇌경색증의 가족력과의 관계. 한국지질학회지 1995; 5(1): 53-60
98. 한성현, 김랑호, 이성수. 우리나라 일부 농촌지역 사회에서 고혈압의 위험요인 및 환자관리상태에 관한 연구 I. 한국역학회지 1986; 8(1): 23-36
99. 홍연식, 홍임작, 이재수, 정복섭, 김승원, 송창섭. 당뇨병의 합병증에 대한 임상적 관찰. 당뇨병 1990; 14(1): 85-90
100. 황이숙, 우정택, 김성훈, 양인명, 김진우, 김영설, 김광원, 최영길. 뇌경색증에서 Lipoprotein(a). 한국지질학회지 1991; 1(1): 90
101. 김병준, 우정택, 김성운, 양인명, 김진우, 김영설, 최영길. 당뇨병환자에서의 사망원인에 관한 고찰. 제9차 대한당뇨병학회 춘계학술대회 초록집, 1995 pp89
- 2) 종설
102. 박종구. 우리나라 심혈관질환 연구의 현황. 대한역학회지 1993; 15(1): 47-55
103. 서일, 지선하, 김일순. 한국에서의 심혈관계질환의 변천양상. 한국역학회지 1993; 15(1): 40-46
104. 유언호. 고지혈증 치료의 필요성 및 배경. 한국지질학회 춘계학술대회 초록집, 1996 pp146
105. 이원희, 김정순. 우리나라에서 연구발표된 뇌혈관질환에 관한 문헌고찰. 한국역학회지 1981; 3(1): 1-22
- IV. 기타 원인 및 위험요인에 관한 문헌
- 1) 원저
106. 양대웅, 김동성, 이재홍. 뇌졸중의 유형에 따른 경식도 초음파소견. 대한신경과학회지 1995; 13(4): 825-832
107. 김승현, 이종범, 이용철, 이관세, 박수성. 뇌실질 내출혈의 전산화단층촬영 소견. 대한방사선의학회지 1983; 19(3): 484-509
108. 김윤희. 원발성 뇌출혈에 관한 임상적 고찰. 대한신경과학회지 1989; 10(4): 577-588
109. 김장성, 홍대용. 연하장애를 동반한 허혈성 뇌졸중의 임상적 특성. 계명의대논문집 1993; 14(4): 561-566
110. 노재규, 이한보, 한문희, 장기현, 이상복, 명호진. 뇌혈전증에 있어서의 뇌혈관조영 소견에 관한 연구. 대한의학회지 1990; 33(7): 781-790
111. 서석조. 뇌졸중. 순천향대학논문집 1986; 9(2):

189-191

112. 이승로, 장기현, 최명인, 한만청, 심보성. 지주막하출혈에서의 전산화단층촬영술. 대한방사선학회지 1981; 17(2): 216-229

113. 이영우. 자발성 소뇌 출혈. 부산의대학술지 1994; 34(2): 183-191

114. 이용희, 박성파, 이동국, 이상도, 서정규, 박영춘. 대엽성 뇌출혈의 임상적 고찰. 대한재활의학회지 1990; 9(2): 198-206

115. 이종익, 손영진, 김권삼, 김명식, 배종화, 송정상. 뇌졸중과 심근경색증이 같이 동반된 환자의 임상적 연구. 순환기 1985; 15(2): 247-253

116. 정태섭, 서정호, 김동익, 이은주, 양희철, 최일생, 이명식, 이병인. 한국인 뇌경색증의 경동맥 색조도 플라혈류현상. 대한방사선의학회지 1990; 26(5): 918-925

117. 정현웅, 서정진, 김윤현, 문용재, 김재규, 강형근. 비외상성 두개내 출혈환자에서 자기공명 혈관조영술의 유용성. 대한방사선의학회지 1994; 31(5): 799-806

118. 조신영, 김지현, 서홍길, 김효현, 곽은영, 이일성, 이길우, 강익원. 뇌경색증 환자에서의 DSA. 대한방사선의학회지 1995; 32(1): 15-19

119. 최영철, 정진상, 남선우, 이애영, 김재문. 출혈성 뇌경색에 대한 임상연구. 대한신경과학회지 1995; 13(3): 479-489

120. 하충건, 임병훈, 신형진. 젊은 성인에서의 허혈성 뇌혈관질환. 최신의학 1990; 3(10): 55-60

121. 한문희, 정기현. 뇌내 출혈성 병변의 자기공명영상: 2.0T와 0.5T 영상의 비교. 대한방사선의학회지 1990; 26(5): 876-882

122. Lee KU, Park JY, Kim SW, Lee MH, Kim GC, Park JS. Prevalence and Associated Factors of Albuminuria in Koreans with NIDDM. Diabetes Care 1995; 18(1): 793-799

2) 종설

123. 김명호, 김주한. 뇌졸중의 개요. 대한의학협회지 1992; 35(8): 976-983

124. 김진수. 뇌졸중의 진단과 치료. 대한의학협회지 1992; 35(3): 390-398

125. 노재규. 뇌졸중의 치료. 대한의학협회지 1992; 35(8): 998-1006

126. 박영춘. 뇌졸중의 진단과 치료. 대한의학협회지 1991; 34(12): 1277-1281

127. 서정규. 뇌혈관질환의 진단과 치료방침. 대한의학협회지 1990; 33(8): 850-858

128. 이병철, 김승현, 송홍기, 김상윤. 허혈성 뇌졸중의 재발예방. 인간과학 1992; 16(2): 45-53

V. 증례보고 문헌

129. 권오영, 강성수, 김승현, 김주한, 김명호. 반복되는 뇌졸중을 초래한 크롬친화성세포종 1례. 대한신경과학회지 1993; 11(4): 622-626

130. 김민희, 김철하, 전오배, 유병훈, 차영주. 뇌경색증이 동반된 자가면역성 용혈성 빈혈 1예. 한국의과학 1986; 18(2): 165-169

131. 김석홍, 임경임, 안동애, 송항수. 전신마취 후 발생한 뇌경색 1례. 고의 1995; 18: 349-353

132. 김현대, 최진우, 강기혁, 송영수, 최석구, 유원상. 재발성뇌경색으로 합병된 좌심방 점액 종 1례. 인제의학 1995; 16(3): 519-525

133. 박미영, 이세진, 하정상, 변영주, 박충서, 김영조. 좌심방 점액종에 의한 뇌혈전증 1례. 대한신경과학회지. 1989; 7(2): 393-399

134. 손영호, 이병인, 정재우. 성인에서 발생한 대뇌정맥혈전증 1례. 대한신경과학회지 1989; 7 : 383-388

135. 오유환, 김정혁. 뇌내출혈을 동반한 혈관조영상 잠재성 동정맥기형. 대한방사선학회지 1988; 24(6) : 949-956

136. 이경순, 조효근, 김종성. 뇌색전이 합병된 심방점액종 1례 보고. 순환기 1984; 14(2): 397-401

137. 이상수, 한실희, 정중택. 결절성경화증 환자의 뇌출혈 1례. 대한신경과학회지 1994; 363-364

138. 이윤재, 이승재, 박효일, 허곤. 자발성 지주막하출혈을 동반한 측뇌실 수막종 1예. 인제의학 1982; 3(4): 403-408

139. 이재홍, 노재규, 김재일, 김재문, 장기현, 지재근. 뇌경색 및 지주막하출혈을 보인 Takayasu 동맥염 1례. 대한신경과학회지 1990; 8(1): 134-138

140. 이종익, 장주희, 박원근, 한인권, 김권삼, 김명식, 송정상. 뇌졸중이 동반된 Zuckerkandl 기관의 갈색세포종. 순환기. 1984; 14(1): 171-177

141. 조기현, 손의주, 김세종. 비장적출술후 발생한 뇌정맥혈전증 1예. 대한신경과학회지 1990; 8(2): 353-356

142. 조광호, 김영현. 급성뇌증이 발생한 Turner씨 증후군 1례. 대한신경과학회지 1993; 11(2): 281-285

143. 주인수, 조필자, 김동익. 뇌경색증과 동반된 뇌건황색종증 1례. 대한신경과학회지 1988; 6(1): 91-96

144. 허경, 이순기, 김동익. 뇌경색증을 일으킨 이형성증 1례. 대한신경과학회지 1992; 10(1): 98-102