

만성간질환 위험요인에 대한 코호트연구: 잠재적 발병자 집단을 감안한 분석전략

이무송, 김대성¹⁾, 김동현²⁾, 배종면³⁾, 신명희⁴⁾, 안윤옥⁵⁾

울산대학교 의과대학 예방의학교실, 가천의과대학교¹⁾, 한림대학교 의과대학 사회의학교실²⁾
제주대학교 의과대학 예방의학교실³⁾, 성균관대학교 의과대학 예방의학교실⁴⁾, 서울대학교 의과대학 예방의학교실⁵⁾

A Cohort Study on Risk Factors for Chronic Liver Disease: Analytic Strategies Excluding Potentially Incident Subjects

Moo-Song Lee, Dae-Sung Kim¹⁾, Dong-Hyun Kim²⁾, Jong-Myun Bae³⁾, Myung-Hee Shin⁴⁾, Yoon-Ok Ahn⁵⁾

Department of Preventive Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Preventive Medicine, Gachon Medical School¹⁾,
Department of Social Medicine, Hallym University College of Medicine²⁾, Department of Preventive Medicine, Cheju National University
College of Medicine³⁾, Department of Preventive Medicine, Sungkyunkwan University College of Medicine⁴⁾,
Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine⁵⁾

Objectives : The authors conducted the study to evaluate bias when potentially diseased subjects were included in cohort members while analyzing risk factors of chronic liver diseases.

Methods : Total of 14,529 subjects were followed up for the incidence of liver diseases from January 1993 to June 1997. We have used databases of insurance company with medical records, cancer registry, and death certificate data to identify 102 incident cases. The cohort members were classified into potentially diseased group($n=2,217$) when they were HBsAg positive, serum GPT levels higher than 40 units, or had or has liver diseases in baseline surveys. Cox's model were used for potentially diseased group, other members, and total subjects, respectively.

Results : The risk factors profiles were similar for total and potentially diseased subjects: HBsAg positivity, history of acute liver disease, and recent quittance of smoking or drinking increased the risk, while intake of pork and coffee decreased it. For the potentially diseased, obesity showed marginally significant

protective effect. Analysis of subjects excluding the potentially diseased showed distinct profiles: obesity increased the risk, while quitting smoking or drinking had no association. For these intake of raw liver or processed fish or soybean paste stew increased risk; HBsAg positivity, higher levels of liver enzymes and history of acute liver diseases increased the risk.

Conclusions : The results suggested the potential bias in risk ratio estimates when potentially diseased subjects were included in cohort study on chronic liver diseases, especially for lifestyles possibly modified after disease onset. The analytic strategy excluding potentially diseased subjects was considered appropriate for identifying risk factors for chronic liver diseases.

Korean J Prev Med 1999;32(4):452-458

Key Words: Cohort studies, Liver diseases, Epidemiology, Cox regression, Bias

서론

위험요인 폭로 상태를 조사한 후, 질병 발생을 추적조사하는 코호트연구는 시간적 선후관계가 명확하기 때문에 인과성을 규명하는데 유용하다(Breslow & Day, 1987). 그러나 임상적 진단이 내려지지 않은 초기 발병 환자가 코호트 연구대상에 포함되어 있다면, 이미 발병한 질병 때

문에 위험요인 폭로상태가 변화하였을 가능성이 있으므로, 폭로-질병의 선후관계라는 코호트연구의 전제조건이 성립되지 않는다.

만성간질환은 만성간염, 간경변증 및 간세포암을 포괄하며 수 년에서 수십 년에 걸쳐 서서히 진행된다(Colombo, 1998; Dusheiko, 1998). 따라서 '해당 질병이 없는 코호트'라는 코호트연구의 기

본 전제를 충족하기 위해서, 추적조사 전 만성간질환이 없다는 입적조건(eligibility criteria)을 확인하는 과정이 필수적이다. 만성간질환의 경우 복부초음파 및 경우에 따라서 간생검 등이 시행되어야 하는데(Gaiani, 1997) 대규모 코호트의 경우 실제 수행이 불가능하다. 즉 코호트 대상자 중 잠재적 발병자 집단(이하 '잠재군')의 존재는 불가피하다.

연구자들은 만성간질환에 대한 코호트 연구자료를 이용하여 잠재군이 포함되어 있는 경우의 폭로-질병 선후관계를 평가

접수 : 1999년 6월 28일, 채택 : 1999년 9월 2일

본 연구는 한국과학재단 지원(과제번호 96-0701-01-01-3)으로 수행되었음

교신저자 : 이무송 (울산의대 예방의학교실, 전화번호: 02-2224-4285, 팩스번호: 02-477-2898, e-mail: leems@www.amc.seoul.kr)

하였다. 잠재군은 질병 초기 단계로 이미 이행되었을 가능성이 있는 집단 또는 향후 발병 위험도가 높은 집단으로 간주할 수 있다. 이들은 비록 원칙적으로는 코호트대상으로 적절하지 않지만 실제 추적 조사되는 코호트 대상의 상당 부분을 차지한다. 본 연구에서는 잠재군과 이를 제외한 코호트 대상군의 위험요인을 각각 분석하였다.

본 연구는 잠재군의 존재를 감안하지 않은 분석결과와 이를 감안한 분석결과를 비교함으로써 만성간질환 코호트 연구에 적절한 분석전략을 제안하기 위하여 수행되었다.

대상 및 방법

1. 연구대상: 서울코호트

본 연구에서는 1993년 현재 서울코호트로 구축된 14,533명의 성인 남성 중, 추적조사 시작일인 1993년 1월 1일 이전에 사망한 2명, 원발성 간암이 발생한 1명 및 피보험자 자격이 상실된 1명을 제외한 총 14,529명을 대상으로 간질환 발생을 파악하였다. 서울코호트는 1990년도 정기 건강검진 결과 간질환이 없다고 판정된 만 40세 이상의 공단 피보험자이며, 1992년 현재 인구학적 변수, 질병 과거력, 음주 흡연력 및 식이 양상 등을 조사하였다(신명희 등, 1994). 또한 1992년 공무원 및 사립학교 교직원 의료보험공단에서 시행한 정기건강검진 자료를 확보하여, 간 효소 및 B형 간염 표면항원 검사 결과를 파악하였다.

2. 추적조사

만성간질환, 간경변증(이하 통칭하여 "만성간질환"이라 함) 및 원발성 간암(이하 통칭하여 "간질환"이라 함)의 발생을 확인하기 위하여 다음의 추적조사방법을 이용하였다.

1) 만성간질환 발생 예의 확인

1993년 1월 1일 이후부터 1997년 6월 30일까지의 공단의 수진내역을 검토하여, 병원 이상급 의료기관에서 ICD9이나

ICD10의 질병분류코드 중 571, K70, K72, K73, K74로 수진(제 1 상병명만 감안)받은 대상자를 '일차적 발병 환자'로 선정하였다. 훈련된 의무기록사가 '일차적 발병 환자'의 진료기관을 방문, 의무기록을 조사하였으며, 간질환 추적조사를 위하여 고안된 양식지에 따라 요약하였다. 요약된 양식지를 검토하여, 복부초음파 검사 또는 간생검 결과로서 확진된 경우를 발생 예로 정의하였다. 또한 각 발생 예의 발병일은 해당 상병명으로 최초 수진받은 날짜로 정의하였다.

4년 6개월의 추적조사기간 동안 총 84명에서 만성간질환이 확인되었으며, 4명에서는 간암이 병행되어 있었다. 이들의 수진 건수는 총 1,001번으로, 평균 1인당 12번 정도 의료기관을 방문하였다. 2명의 경우 수진일이 확인되지 않았기 때문에 나머지 82명 환자의 발생일에서 중앙값을 구하여 그 일자에 발생한 것으로 정의하였다.

2) 원발성 간암 발생 예의 확인

1993년 1월 1일 이후부터 1997년 6월 30일까지 원발성 간암이 새로이 발생한 사람을 확인하였다. 원발성 간암 발생은 첫째 암등록자료에서 간암이 발생한 것으로 등록된 경우, 둘째 간암으로 수진 받은 적이 있으며 의무기록 조사결과 간암이 확진된 경우로 정의하였다. 총 20명의 간암 환자가 발생하였으며 1993년부터 1996년까지 각각 4명, 4명, 6명, 3명 및 3명이었다. 간암 발생일은 암등록에 보고된 발생일자로 하였으나, 의무기록 조사결과 그 이전에 발생한 것으로 확인된 경우 이로 대체하였다.

3) 간질환 사망 예의 확인

코호트 대상자 중 1993년 1월 1일부터 1996년 12월 31일까지 4년 동안의 사망자를, 통계청의 자료로써 파악하였다. 총 사망자는 127명으로서, 1993년부터 1996년까지 각각 19명, 27명, 42명, 39명이었으나, 사망자 중 간질환으로 사망한 사람은 총 11명으로 만성간질환으로 사망한 경우가 4명이었으며, 7명은 원발성 간암으

로 사망하였다. 11명의 간질환 사망자는 전원 의사의 사망진단서에 근거하여 사인이 확인되었다.

127명의 사망자 중 2명은 만성간질환 발생 예에서 이미 파악된 사람이었으며 그중 1명은 간암으로 사망하였다. 따라서 간질환에 의하여 사망한 것으로 확인된 11명 중 10명은 만성간질환 발생 조사로 확인되지 않았으며, 사인이 각각 간암(6명), 만성간질환(4명)이었다. 이들의 발병 시기는 사망일로 정하였으나, 간질환 및 간암 발생 시기가 선행된 경우 그 발생일로 대체하였다.

4) 전체 간질환 발생 예의 확인

본 연구에서는 '간질환 발생'을 만성간질환, 간암이 발생하였거나 그로 인하여 사망한 경우로 정의하였다. 그 정의에 따를 때, 이상의 세 가지 범주에 따라 각각 파악된 만성간질환 발생 예 84명, 간암 발생 예 20명과 간질환 사망 예 11명에서 중복된 경우를 감안하면, 전체적으로 총 103명의 간질환 발생 예를 확인되었다. 중복된 경우는 총 11명으로, 5명은 간암 발생과 간질환 사망이 동시에 확인되었으며, 6명은 만성간질환의 발생과 간암의 발생이 동시에 파악된 경우이다.

5) 추적조사 소실

간질환 발생 예를 제외한 추적조사 소실 예를 파악하기 위하여 1997년 6월 30일 현재 공단의 피보험자 및 피부양자 자격파일을 활용하였다. 1993년부터 1997년 상반기까지 자격이 상실된 사람은 각각 84명, 482명, 720명, 486명, 317명으로 총 2,089명이었으나, 따라서 전체 코호트 14,529명 중 자격상실자는 14.4%였다. 한편 사망으로 인한 추적조사 소실 예는, 간질환 사망자를 제외할 때 총 116명이었으나,

이상의 두 종류의 추적조사 소실 예 중 103명은 중복된 경우였고, 13명은 사망하였으나 자격은 상실되지 않은 경우이며, 나머지 1,986명은 자격이 상실되었으나 추적조사기간 중 사망하지는 않았다. 또한 위의 103명, 13명, 1,986명의 추적

조사 소실 일자는 각각 사망일, 사망일, 그리고 자격 상실일로 정의하였다.

3. 분석방법

1) 일반적 코호트 분석

(1) 자료 파일의 구축

1992년에 수행된 설문조사 결과, 1992년 정기건강검진결과 파일, 간질환 발생 예를 입력한 103명으로 구성된 파일, 그리고 추적조사 소실자를 입력한 2,102명에 대한 파일을 이용하여, 자료 분석을 위한 파일을 구축하였다. 최종 자료 파일 구축 과정에서 서울코호트 대상에 해당되지 않는 경우가 2명 있었는데, 간질환 발생 예 또는 자격상실자로 파악되었지만 서울코호트 대상자가 아니었던 경우로, 각 1명씩이었다.

최종적으로 구축된 파일에서 대상자는 다음의 네 가지 범주로 구분할 수 있었다: a) 추적조사 소실 및 간질환 발생이 없는 경우, b) 간질환이 발생하였으나 공단 수진자에 계속 포함되어 있는 경우, c) 간질환 발생이 없었으나 추적조사 과정에서 소실된 경우, d) 간질환이 발생하였으며 동시에 공단 수진자에서 탈락한 경우였다. 각각 대상자 수가 12,345명, 83명, 2,082명 및 19명이었다. 따라서 간질환 발생 예는 총 102명이었다.

(2) 추적조사 개시일 및 종료일의 결정

추적조사 개시일은 전체 코호트에 있어 모두 1993년 1월 1일이었으며(고정 코호트), 추적조사 종료일은 '추적조사 방법'에서 정의한 방법에 따라 결정하였다. 즉 발생 예에 대해서는 간질환이 발생한 일자, 간질환이 발생하지 않은 예에 대해서는 a)의 경우 1997년 6월 30일, c)의 대상자에 대해서는 사망일 또는 공단 자격 소실일로 정하였다.

(3) 간질환 발생 위험 요인의 파악

Cox 회귀모형에 근거하여 간질환 발생과 관련된 위험요인을 파악하였다(Cox & Oakes, 1984). 간질환의 발생에 있어 연령과 B형간염 표면항원 양성도는 기존 발표는 물론(Yu et al., 1997; Kondili et al. 1998) 본 자료의 단변수 분석에서도 유의한 변수로 나타났으며(자료를 제시

하지 않음), 다른 위험요인과 상관관계가 있기 때문에 주요 교란변수로 간주할 수 있다. 따라서 각 위험요인의 영향을 파악하기 위하여 연령과 표면항원 양성도를 보정하였다.

간질환의 위험요인으로 질병 과거력, 특히 간장질환의 과거력 및 각종 음식의 섭취빈도 등의 영향을 분석하였다. 음식 종류별 섭취 빈도 등의 순위형(ordinal) 변수의 경우, 자료에서의 분포에 따라 3개 내지는 5개의 범주로 나누어 범주형 변수로 처리하였으며, 최저치 군에 비교한 나머지 집단의 상대위험도를 계산하고 경향성 분석을 병행하였다. 이상의 분석은 PC-SAS version 6.12의 PROC PHREG를 이용하였다(Allison, 1995).

2) 잠재군에 대한 분석

본 코호트는 1992년 공단의 건강진단 결과 간질환이 없는 것으로 확인된 대상자로 구성되었다. 그러나 이들이 만성적 경과를 겪는 간질환에 이미 이행되어 있을 가능성을 정확한 임상적 확인검사로 배제하지는 못하였다. 추적조사를 통하여 만성간질환 발병을 조사한 본 연구 결과에 따르면, 추적조사 초기인 1993년도에만 전체 발병 예의 50% 정도가 발생하였으므로, 코호트 대상자 중 만성간질환의 잠재적 발병자가 포함되어 있을 가능성이 매우 높았다. 또한 이미 간질환에 이행되어 있는 경우 그들의 생활습관 또한 변화하였을 것으로 생각된다. 실제 간질환 유소견자로 판정된 사람에서 흡연, 음주량의 감소 및 비만도 감소 등이 관찰된 바 있다(정해관 등, 1992). 따라서 위험요인으로 간주한 요인이 실제로는 질병의 결과일 수 있다.

연구자들은 추적조사 초기에 발병한 대상자에서 관찰되는 실증적 소견을 이용하여, 잠재군 내지는 발병 고위험군을 정의하였으며, 이들을 별도로 분석하였다. 잠재군은 본 연구에서 확보된 기초자료를 이용하여 다음과 같이 정의하였다. 1992년 건강검진 결과 B형간염 표면항원 양성인 경우, 혈청 간효소인 GPT (ALT)가 40 이상으로 증가된 경우, 또는

설문조사 결과 간질환을 앓았거나 현재 앓고 있는 대상자였다. 전체 코호트 대상자 중 이상과 같이 정의한 고위험군은 총 2,217명이었다.

3) 잠재군을 제외한 코호트 대상자에 대한 분석

이상의 잠재군을 제외한 코호트 대상자 중 주요 변수에 미상치가 없는 총 7,305명은 코호트 추적조사 시점에 간질환을 앓고 있을 가능성이 적은 집단으로 간주할 수 있다. 이들을 대상으로 위험요인을 분석하였으며, 그 결과를 잠재군의 분석결과와 비교하였다.

결 과

1. 일반적 코호트 분석

유의수준이 0.05 미만인 간질환의 위험요인의 상대위험도와 유의수준은 표 1과 같았다. 1992년도에 표면항원이 양성이었던 경우 음성에 비하여 간질환의 발생률이 15.4배로 유의하게 증가하였다. 흡연력 및 음주력에 있어서는 일관되지 않은 위험도의 변화 양상을 보였는데, 흡연의 경우 현재 흡연자는 비흡연자와 비슷한 정도였으나 최근 3년 이내에 끊은 사람은 발생률이 2배 이상 유의하게 증가하였으며, 끊은지 4년 이상 된 경우에는 유의한 증가 양상이 없었다. 흡연의 절대량에 대한 분석(자료를 본 논문에서는 제시하지 않음)에서는 금연자와 흡연자 모두에서 흡연량 증가에 따른 위험도 증가를 관찰할 수 없었다. 서구 선진국 만성 간질환의 주요한 위험요인으로 간주되는 음주 습관에서도(Corrao et al., 1998) 흡연력과 비슷한 양상이었는데, 금주한 사람은 아예 술을 먹지 않았던 사람에 비하여 4배 이상 발생률이 유의하게 증가하였으며, 반면 조사 당시 계속 술을 마시던 사람은 위험도에 증가가 없었다. 또한 금주자와 현재 음주자 각각을 별도로 분석한 결과에서도 음주량 증가에 따른 변화를 관찰하지 못하였다.

각종 질병 과거력의 분석 결과 간질환과 관련성을 보이는 질환은 만성기관지

염과 급성간염이었으며, 만성기관지염의 경우 조사 당시의 유병 여부와 무관하게 발생률이 2.5배 이상 증가하였다. 급성간염의 경우 과거 유병자보다는 현재 유병자에서 발생률이 증가하는 경향이였으며, 앓은 적이 없었던 사람에 비하여 각각 2.9배, 4.4배로 유의한 상대위험도가 추정되었다. 한편 1992년 건강검진시 측정된 혈중내 간 효소 GOT, GPT 모두 그 값이 증가함에 따라 유의한 발생률 증가를 보였다.

조사된 84개 음식에 대하여 섭취 빈도에 따른 위험도의 증가 내지는 감소 경향이 관찰되는 경우를 중심으로 결과를 정리하였다(표 2). 즉 특정 범주의 위험도가 유의하게 차이가 있는 경우라도, 그 경향이 일관되지 않은 경우는 제외하였다. 편의상 최하위군과 최상위군의 비교 및 경향성 분석결과만을 제시하였다.

보호요인으로 작용하는 음식으로서 자주 섭취할 때 유의하게 위험도가 감소하며 경향성이 뚜렷한 것은 돼지고기, 돼지삼겹살/베이컨, 커피 등이었다. 반면 양상추, 미역/다시마/파래, 녹차 등은 섭취 빈도가 증가함에 따라 위험도가 유의하게 증가하였다.

2. 잠재군에 대한 분석

이상의 정의에 의한 대상자는 총 2,217명으로 4년 반 동안 70명의 만성간질환 환자가 확인되었다. 이들에 대한 위험요인 분석 결과는 표 3과 같았다. 대체적으로 분석결과는 전체 대상자 분석결과가 유사한 양상으로 최근 술과 담배를 끊은 집단에서 위험도가 유의하게 증가하였다. 한편 체질량지수는 경계수준의 경향성이 있었으며 최저군에 비하여 비만도가 제일 높은 군에서 대응위험도가 0.572로 추정되었다. 또한 돼지고기, 생선회 및 커피의 섭취빈도는 유의한 보호요인이었으며, 신선 야채 및 과일류가 위험도를 증가시키는 경향이 있었다.

3. 잠재군을 제외한 분석

잠재군을 제외하고, 표본항원, 간효소치 및 간질환 과거력 자료에 미상치가 없

Table 1. Significant non-dietary risk factors for chronic liver diseases by multivariate analyses adjusting for age and HBsAg seropositivity: total subjects

Risk Factors	Categories	Odds ratios	95% Confidence Intervals		p for trend
Age in years*	40-44	1.000	-	-	0.0624
	45-49	1.433	0.812	2.527	
	50-54	1.739	0.980	3.086	
	55-59	1.669	0.766	3.633	
HBsAg†	Negative	1.000	-	-	-
	Positive	15.428	9.976	23.859	
Smoking	Never-Smoker	1.000	-	-	-
	Quitted 1-2 years	2.123†	1.020	4.418	
	Quitted 3-4 years	1.587	0.679	3.710	
	Quitted 5-7 years	1.409	0.639	3.105	
	Current Smoker	0.932	0.511	1.700	
Alcohol Drinking	Never-Drinker	1.000	-	-	-
	Quitted ≤9 years	4.960†	2.270	10.842	
	Quitted >9 years	4.121†	1.519	11.180	
	Current Drinker	1.296	0.665	2.527	
History of Chronic Bronchitis	No	1.000	-	-	-
	Cured	2.917†	1.065	7.990	
	Prevalent	2.676	0.842	8.497	
History of Acute Liver Diseases	No	1.000	-	-	-
	Cured	2.857†	1.348	6.055	
	Prevalent	4.405†	2.308	8.405	
Serum GPT	Lowest quintile	1.000	-	-	0.0001†
	Second quintile	1.117	0.439	2.839	
	Third quintile	1.191	0.468	3.035	
	Fourth quintile	1.265	0.457	3.503	
	Fifth quintile	4.158†	1.851	9.337	

* adjusted for HBsAg † adjusted for age ‡ p<0.05

Table 2. Significant dietary risk factors for chronic liver diseases by multivariate analyses adjusting for age and HBsAg seropositivity: total subjects

Risk Factors	Frequency categories	Odds ratios	95% Confidence Intervals		p for trend
Pork	Lowest	1.000	-	-	0.0089*
	Highest	0.414*	0.210	0.819	
Pork belly/Bacon	Lowest	1.000	-	-	0.0275*
	Highest	0.329*	0.129	0.840	
Raw Fish	Lowest	1.000	-	-	0.0513
	Highest	0.424	0.131	1.374	
Green Vegetables	Lowest	1.000	-	-	0.0542
	Highest	1.536	0.853	2.763	
Lettuce	Lowest	1.000	-	-	0.0248*
	Highest	2.401*	1.176	4.901	
Seaweeds	Lowest	1.000	-	-	0.0236*
	Highest	2.109*	1.151	3.866	
Mandarine oranges	Lowest	1.000	-	-	0.0399*
	Highest	1.589	0.900	2.804	
Coffee	Lowest	1.000	-	-	0.0011*
	Highest	0.347*	0.193	0.626	
Green tea	Lowest	1.000	-	-	0.0235*
	Highest	2.119*	1.238	3.625	

* p<0.05

Table 3. Significant risk factors for chronic liver diseases adjusting age for potentially incident subjects and disease-free cohort members

Risk Factors	Frequency categories	Potentially incident subjects		Disease-free cohort	
		Odds ratios	<i>p</i> for trend	Odds ratios	<i>p</i> for trend
Body mass index	Lowest Q	1.000	0.0563	1.000	0.0749
	2nd Q	0.845		1.788	
	3rd Q	0.553		1.809	
	Highest Q	0.572		3.996	
Smoking	Never-Smoker	1.000	-	1.000	-
	Quitted 1-2 years	2.791*		0.600	
	Quitted 3-4 years	1.827		-	
	Quitted 5-7 years	1.115		1.405	
	Current Smoker	0.826		0.818	
Alcohol Drinking	Never-Drinker	1.000	-	1.000	-
	Quitted ≤9 years	3.391*		NE [†]	
	Quitted >9 years	1.784		NE	
	Current Drinker	0.840		NE	
Pork	Lowest	1.000	0.0080*	1.000	0.4809
	Highest	0.363*		0.724	
Pork belly/bacon	Lowest	1.000	0.0237*	1.000	0.2873
	Highest	0.342*		0.285	
Liver	Lowest	1.000	0.7395	1.000	0.0254
	Highest	0.373		4.677*	
Raw fish	Lowest	1.000	0.0092*	1.000	0.7353
	Highest	0.376		0.819	
Processed fish	Lowest	1.000	0.2123	1.000	0.1140
	Highest	1.228		4.406*	
Soybean paste stew	Lowest	1.000	0.7579	1.000	0.0118*
	Highest	1.270		NE	
Green vegetables	Lowest	1.000	0.0104*	1.000	0.9205
	Highest	2.539*		0.939	
Coffee	Lowest	1.000	0.0005*	1.000	0.0393*
	Highest	0.282*		0.368	

* *p* < 0.05

† NE: not estimable

는 코호트 대상자는 총 7,305명으로 이들 중 19명의 간질환 발생이 확인되었다. 표 3에 주요 위험요인을 정리하였다. 일반적 분석결과 및 잠재군에 대한 분석결과와 상이한 양상이 관찰되었는데, 특히 체질량지표의 경우 비만도가 높은 집단에서 발생 위험도가 4배 정도로 증가하였으며 경계수준의 경향성이 있었다. 표본수가 적기 때문에 통계적으로 유의하지는 않지만, 금주나 금연에 따른 위험도 증가 양상은 없었다. 식이 측면에서도 잠재군의 위험요인과는 전혀 다른 양상이 관찰되어, 生肝 섭취, 가공생선 및 된장찌개의 섭취빈도가 위험도를 증가시켰다. 커피 음용에서는 잠재군의 분석결과와 일치하

여 섭취빈도 증가에 따라 유의한 위험도의 감소가 관찰되었다.

고찰

본 연구는 만성간질환의 위험요인을 규명하기 위한 코호트연구로서, 추적조사 전 질병이 없어야 한다는 코호트연구 전제조건 충족 여부에 따른 분석 결과를 제시하였다. 간질환을 이미 앓고 있었을 가능성이 높은, 다시 말해서 향후 간질환 발병자로 확실히 될 가능성이 높은 집단에 대한 분석결과는 전체 코호트를 대상으로 분석한 결과와 일치하는 양상이었다. 그러나 실증적 지표로써 추적조사 전 이

미 간질환을 앓고 있을 가능성이 적은 소집단만을 선정하여, 분석한 결과는 이와 상이한 양상을 보였다.

전체 대상자 및 잠재군에 대한 분석결과, 간질환 위험요인으로 이미 확인된 B형간염 표면항원, 간질환 과거력 등에 대해서는 기존 연구와 유사한 결과를 얻을 수 있었다. 그러나 생활습관 요인, 즉 음주 흡연 및 식이습관에 대한 분석에서는 일관되지 않거나 심지어는 모순된 결과를 얻었으며 그 해석에 어려움이 있었다. 예를 들어 최근 담배를 끊은 사람에서 유의한 위험도 증가가 관찰되었다든지, 비만할수록 간질환 위험도가 감소한다든지 하는 것이다. 그러나 잠재군을 배제한 분석에서는 그러한 양상이 관찰되지 않았으며, 비만도의 경우 정반대로 비만도가 높은 경우 발생이 증가하였다.

잠재군에 대한 분석 결과는 그 해석에 주의를 요할 것이다. 이들을 제외한 분석 결과를 감안할 때 본 연구에서 측정된 변수가 질병에 선행한 것인지 그 결과로 나타난 것인지를 검토할 필요성이 있었다. 금연이나 마른 사람에서의 발생 증가는 간질환의 초기 증상 및 건강의 악화로 인한 결과일 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 코호트연구에서 잠재적인 질병이 있는 대상자를 포함시킬 경우 분석결과에 비뚤림이 생길 가능성을 고려하여야 할 것이다.

반면 잠재군을 배제하고 코호트연구의 기본 전제에 충실한 분석결과가 실제 간질환에 선행하는 위험요인을 규명하는데 유용할 것이라 생각된다. 본 연구에서는 비만도가 높을수록 간질환 위험도가 증가하는 양상이 관찰되었는데 이는 기존 연구와 일치하는 양상이다(Adler & Schaffner, 1979). 다만 음주와 흡연의 효과에 있어서는 충분한 검정력이 확보되지 않아 차후 추적조사기간을 연장하여 분석할 필요가 있지만, 금연이나 금주가 간질환 발병을 증가시킨다는 가능성은 배제할 수 있었다. 한편 식이요인의 영향은 현재 활발한 연구가 진행되고 있는 분야로서, 각종 음식 내지는 영양소의 영향이 평가된 바 있다. 잠재군의 분석결과

이미 언급한 바와 같이 간질환 발병이나 간기능 이상에 따른 식이습관의 변화가 반영되었을 가능성이 매우 높음을 시사하고 있다. 즉 간질환 위험도가 높은 집단인 잠재군에서 단백질과 지방의 섭취가 증가하고 야채 및 과일의 섭취가 감소하는 양상이 관찰되었다. 그러나 코호트연구의 전체에 충실하게 대상자를 제한하여 분석하면, 이상의 결과와 상이한 양상으로 간이나 가공생선 및 된장찌개의 섭취가 위험도를 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서 잠재군을 제외한 분석에서 관찰된 위험요인이 실제 간질환 발생과 관련된 요인으로 생각되지만 추가 분석 및 영양소에 대한 분석은 표본수가 적어서(이들 중 간질환 발생은 19명) 시행하지 못하였다. Corrao 등(1995)이 보고한 바와 같이 각각의 음식 자체보다는 식이 섭취 양상이 주요한 식이 위험요인으로 간주할 수 있는데 향후 이를 감안한 분석을 수행되어야 할 것이다. 또한 커피 음용에 대한 분석이 필요할 것이다. 또한 본 연구에서는 잠재군 및 발병 위험도가 낮은 집단을 각각 분석하였지만, 서구 국가 및 일본 등에서 간질환의 주요 위험요인으로 작용하는 C형 간염 바이러스 감염의 영향을 구체적으로 평가하지는 못하였다. 그러나 잠재군을 정의하는 기준으로 사용한 간 효소치나 간질환력 등에 의하여 상당 수의 C형 간염 바이러스 감염자가 잠재군에 포함되었을 것으로 생각된다.

연구자들은 코호트연구, 특히 만성적 경과를 밟아 진행되며 임상적으로 확인되는 질병에 대한 코호트 자료분석에서 기존의 분석방법에 따른 경우 나타나는 비뚤림의 가능성을 평가할 수 있었다. 폭로-질병의 선후관계라는 패러다임에 충실한 코호트연구 자료분석을 위해서 본 연구에서 제시한 대로 잠재적 발병자 내지는 향후 발병자로 확인될 가능성이 높은 대상자를 제외한 분석이 바람직할 것이다. 1998년 현재 102명의 만성간질환 발병 예를 확인하였지만 이상에서 언급한 대로, 잠재군을 제외한 대상자에 대한 분석이 타당하며, 이들에서는 19명의 환

자만이 발생하였다. 만성간질환의 위험요인에 대한 유용하고도 정밀한 연구결과를 도출하기 위해서는 향후 추적조사기간을 연장하여 검정력이 충분할 정도의 발병 예를 확보할 필요가 있었다.

요 약

연구자들은 만성간질환의 코호트연구에서 잠재적 발병자 집단이 포함되어 있을 때 분석 결과의 비뚤림을 평가하고 적절한 분석전략을 제안하기 위하여 본 연구를 수행하였다. 1993년 현재 서울코호트로 구축된 14,529명을 대상으로 4년 6개월 동안 만성간질환 발생을 파악하였다. 의료보험공단의 수진내역 및 해당 의무기록 조사, 암등록사업자료 및 통계청 사망원인통계자료와의 연계를 통하여 총 102명에서 간질환이 발생하였다. 대상 코호트를 간질환의 잠재적 발병자 집단은 기초조사 자료에서 B형간염 표면항원 양성인 경우, 혈청 간효소인 GPT(ALT)가 40 이상으로 증가된 경우, 또는 설문조사 결과 간질환을 앓았거나 현재 앓고 있는 대상으로 정의하였으며 총 2,217명이었다. Cox의 회귀분석모형으로 전체 코호트 대상자, 잠재적 발병자 집단 및 기타 대상자 7,305명에 대하여 각각 위험요인을 파악하였으며, 각 분석결과를 비교하였다.

전체 대상자 및 잠재적 발병자 집단에 대한 분석결과는 대체적으로 일치하며, 표면항원 양성, 높은 간효소치, 급성간염 과거력, 최근 금연, 금주 등이 유의한 위험요인이었으며, 식이 측면에서는 돼지고기, 커피 등이 보호요인으로 관찰되었다. 한편 잠재군에서는 비만도가 높을 경우 위험도가 감소하는 경향이 있었다. 잠재적 발병자 집단을 제외한 코호트 대상자 분석에서는 상이한 양상이 관찰되었는데 체질량지표의 경우 비만도가 높은 집단에서 발생 위험도가 4배 정도로 증가하였다($p<0.10$). 그러나 금주나 금연 등은 무관하였으며, 生肝 섭취, 가공생선 및 된장찌개의 섭취빈도가 위험도를 증가시켰다. 한편 표면항원 양성, 높은 간효소치, 급성

간염 과거력 등은 다른 대상자의 분석결과가 유사하였다.

이상의 결과에서 잠재적 발병자 집단을 포함할 경우, 질병의 결과로 변화하는 생활습관이 해당 질병의 위험요인으로 파악될 가능성이 있었으며, 특히 금연, 금주 및 비만도 등이었다. 즉 연구자들은 만성적 경과를 밟아 진행되며 임상적으로 확인되는 질병에 대한 코호트연구에서 잠재적 발병자 집단을 감안하지 않을 경우 발생하는 비뚤림의 가능성을 실증적으로 평가하였다.

4년 6개월간의 추적조사기간 동안 102명의 만성간질환 발병 예를 확인하였지만 잠재적 발병자 집단을 제외한 분석이 타당하며, 이들에서는 19명의 환자만이 발생하였다. 만성간질환의 위험요인에 대한 유용하고도 정밀한 연구결과를 도출하기 위해서는 향후 추적조사기간을 연장하여 충분한 발병 예를 확보할 필요가 있다.

참고문헌

- 신명희, 김동현, 배종면, 이형기, 이무송 등. 건강한 중년 남성에서 커피 음용습관이 혈중 총콜레스테롤 값에 미치는 영향. *예방의학회지* 1994; 27(2): 200-216.
- 정해관, 김정순, 문옥륜, 임현술. 특수건강진단에서 발견된 고혈압 및 간질환 유소견자의 건강관리실태에 관한 조사. *예방의학회지* 1992; 25(4): 343-356.
- Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67(5): 811-816
- Allison PD. *Survival Analysis Using the SAS System. A Practical Guide.* Cary NC: SAS Institute Inc.: 1995.
- Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research.* Lyon: International Agency for Research on Cancer: 1987. p. 11-20.
- Corrao G, Ferrari PA, Galatola G. Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1995; 142(11): 1136-1146.
- Corrao G, Zambon A, Torchio P, Arico S, La Vecchia C et al. Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in

- Italy. *J Hepatol* 1998; 28(4): 608-614.
- Cox DR, Oakes D. *Analysis of Survival Data*. London: Chapman and Hall: 1984. p. 91-101.
- Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997; 27(6) : 979-985
- Kondili LA, Tosti ME, Szklo M, Costantino A, Cotichini R et al. The relationships of chronic hepatitis and cirrhosis to alcohol intake, hepatitis B and C, and delta virus infection: a case-control study in Albania. *Epidemiology & Infection* 1998; 121(2): 391-395.
- Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997; 145(11): 1039-1047.
- Colombo M. The natural history of hepatocellular carcinoma in Western countries. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45(S3): 1221S-1225S.
- Dusheiko GM. The natural course of chronic hepatitis C: implications for clinical practice. *J Viral Hepatitis* 1998; 5(S1): 9S-12S