예방의학회지 제34권 제2호(2001년 5월)
Korean J Prev Med 2001;34(2):157-165

뇌혈관질환 발생 위험요인 구명을 위한 코호트내 환자-대조군 연구

박종구, 김기순[1], 김춘배, 이태용[2], 이덕희[3], 고광욱[3], 이강숙[4], 지선하[5], 서 일[6], 류소연[1], 박기호

연세대학교 원주의과대학 예방의학교실, 조선대학교 의과대학 예방의학교실[1],
충남대학교 의과대학 예방의학교실[2], 고신대학교 의과대학 예방의학교실[3],
가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실[4], 연세대학교 보건대학원[5], 연세대학교 의과대학 예방의학교실[6]

Risk Factors for Cerebrovascular Disorders in Koreans

Jong Ku Park, Ki Soon Kim[1], Chun-Bae Kim, Tae-Yong Lee[2], Duk Hee Lee[3],
Kwang-wook Koh[3], Kang-Sook Lee[4], Sun Ha Jee[5], Il Suh[6], So Yeon Ryu[1], Kee-Ho Park

Department of Preventive Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine;
Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chosun University[1];
Department of Preventive Medicine and Public Health, College of Medicine, Chungnam National University[2];
Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Kosin University[3];
Department of Preventive Medicine, Catholic University Medical College[4];
Graduate School of Health Science and Management, Yonsei University[5];
Department of Preventive Medicine and Public Health, Yonsei University College of Medicine[6]

Objectives : To identify the risk factors of cerebrovascular disorders(CVD) in Koreans using a nested case-control study.

Methods : The cohort consisted of beneficiaries who had taken health examinations of the Korea Medical Insurance Corporation (KMIC cohort: 115,600 persons) in 1990 and 1992 consecutively. Four hundred and twenty five (425) cases were selected following the validation of diagnosis among 2,026 reported CVD (I60-I68) inpatients during the year from 1993 to 1997. Controls were matched (1:1) with age and gender of the cases among inpatients without CVD during the same period. The source of data in this study were the files of the 1990 health examinations and the 1992 health questionnaires, as well as an additional telephone survey undertaken from March to November 1999.

Results : In a bivariate analysis and multiple logistic regression analysis, risk factors for total CVD were hyperglycemia and hypertension. Unrespectively, the odds ratio of ex-smoker was significantly lower than that of those who had never smoked. The risk factors for ischemic CVD also were hyperglycemia and hypertension. However, only blood pressure was found to be a risk factor for hemorrhagic CVD. Hypercholesterolemia was not a risk factor for total CVD, ischemic CVD, and hemorrhagic CVD.

Conclusion : We concluded that the most important risk factor for CVD (including subtype) in Koreans was hypertension.

Korean J Prev Med 2001;34(2):157-165

Key Words: Risk factors, Cerebrovascular Disorders, Case-control studies, Insurance benefits, Korea

서 론

뇌혈관질환은 범세계적으로 사망과 장애의 주된 원인이다. 특히 우리 나라의 뇌혈관질환 사망률은 1998년 현재 십만명당 74.0명으로 사망원인 중 1위를 차지하고 있으며, 같은 OECD 회원국가들인 멕시코, 캐나다, 미국보다 높은 수준이다[1]. 뇌혈관질환은 치명률이 높을 뿐 아니라 사망하지 않더라도 사회생활로의 복귀가 가능한 정도의 기능회복이 소수에 한정되어 있고, 대부분 사회나 가정에 책임이 큰 40대에서 60대 사이에 발병하므로 사회 · 경제적 측면에서 손실이 크다[2-4].

이러한 뇌혈관질환을 예방하려면 주요 위험요인을 파악하고 관리하며 예방적 프로토콜(protocol)에 충실하도록 하는 포괄적이고 다각적인 전략이 필요하다[5]. 뇌혈관질환의 위험요인으로 여러 가지 신체적 상태와 생활양식이 거론되고 있는데, 여기에는 고혈압, 심근경색증, 심방 세동, 당뇨병, 고지혈증, 무증상적 관상

접수 : 2000년 7월 28일, 채택 : 2001년 3월 26일
이 연구는 보건복지부 1998년 건강증진연구사업과 1998년도 한국학술진흥재단 과학기술 기초중점연구 지원(1998-021-F00220)에 의한 연구결과의 일부임.
책임저자 : 김춘배 (연세대학교 원주의과대학 예방의학교실, 전화번호 : 033-741-0344, 팩스번호 : 033-747-0409, e-mail : kimcb@wonju.yonsei.ac.kr)

동맥질환, 흡연, 음주, 운동 부족, 경구용 피임약, 비만 등이 포함된다[4, 6]. 그러나 이러한 위험요인들에 대해서 아직 논란이 계속되고 있고, 인종 · 지역별로 뇌혈관질환의 역학이 다르므로 위험요인도 서로 차이가 있을 가능성이 있다[7-9]. 그러나 뇌혈관질환의 위험요인에 대한 지금까지의 국내 연구들은 대부분이 단면연구였으며, 소수의 환자-대조군 연구[10-17]가 수행된 실정이다.

이에 본 연구에서는 '코호트내 환자-대조군'의 틀을 이용하여 뇌혈관질환 발생 위험요인을 규명하고자 한다.

연구 방법

1. 연구대상

본 연구의 대상자는 KMIC 코호트(Korea Medical Insurance Corporation Cohort, 이하 KMIC 코호트)에서 추출하였다. KMIC 코호트란 공무원 및 사립학교 교직원 의료보험(현재 국민건강보험공단으로 통합됨, 이하 공단이라 함)의 피보험자중 1990년 및 1992년에 실시된 건강검진을 모두 수검한 피보험자중 10%를 단순 확률추출한 115,600명으로 이루어진 코호트이다.

KMIC 코호트 중 1993년부터 1997년까지 지난 5년 동안 뇌혈관질환(I60 - I68)으로 입원치료받고 진료비가 공단에 청구된 건수는 2,026건이었다. 그러나 환자들이 전국 130개의 의료기관에 광범위하게 분포되어 있기 때문에 이중 일부를 표본으로 추출하였다. 표본선정을 위하여 의무기록사가 등록되어 있는 의료기관중 70%와 의무기록사가 등록되어 있지 않은 의료기관 중 서울, 부산 및 대전지역의 의료기관 전수를 추출하고, 이 의료기관을 이용한 환자를 잠정적 환자군으로 선정하였다. 선정 과정에서 동일인이 같은 진단명으로 여러 의료기관에 입원하였거나 한 의료기관을 반복 입원하였을 때, 그 간격이 28일 이내인 경우에는 동일 상병에 의한 중복입원으로 간주하여 후자를 제외하였다. 이 결과 626명이 선정되었으며 이들의 의무기록을 열람하여 진단명을 확인하였다. 이 과정에서 해당 의료기관의 폐쇄, 전산화 미비, 의무기록지의 누락, 조사자료의 미비 등으로 조사가 불가능한 51명, 의무기록 검토 결과 내용 불충분으로 인하여 뇌혈관질환 여부를 판정하기 불가능한 63명과 검토 결과 뇌혈관질환이라고 볼 수 없는 87명을 제외한 425명을 환자군으로 최종 선정하였으며, 잠정적 환자군인 626명과 사회인구학적 특성에 유의한 차이가 없었다. 환자군을 뇌혈관질환의 유형에 따라 보면 425명 중 '허혈성'이 205명, '출혈성'이 143명, '분류 불가능'이 77명이었다. 이때 뇌혈관질환 진단기준은 WHO 혹은 Minnesota 진단기준을 만족하거나 CT/MRI 소견이 '명백한 뇌혈관질환'인 경우로 하였다[18].

대조군은 KMIC 코호트 중 연구기간 동안 뇌혈관질환에 이환된 경험이 없으며, 호흡기계 질환(J00-J99), 소화기계 질환(K00-K93), 근골격계 및 결합조직 질환(M00-M99), 비뇨생식기계 질환(N00-N99), 손상(S00-S99) 또는 손상 및 중독(T00-T98)에 해당되는 진단명으로 환자군과 같은 의료기관에 입원한 사람들 중 환자군의 성 · 연령 분포에 따라 1:1 빈도대응추출을 하였다.

본 연구에서 시행한 코호트내 환자-대조군 연구의 모형은 그림 1과 같다.

2. 조사 방법

잠정적 환자군의 진단을 확인하려면 의무기록을 열람하는 과정이 필요한데, 이들이 전국의 의료기관에 산재되어 있었으므로 전국 5개 의과대학 예방의학교실이 광역 네트워크를 구성하였고 보건복지부의 행정지원과 대한의무기록협회의 협조를 받았다.

연구대상자들에 대한 기초 자료로는 1990년도의 건강진단 결과파일과 1992년 건강진단 시에 시행하였던 문진표가 입력된 파일을 공단으로부터 확보하였다. 뇌혈관질환 여부는 사전 교육된 의무기록사들이 해당 의료기관의 의무기록을 열람하여 작성한 조사표를 지역별로 1차 검토하고, 총괄팀에서 2차 검토하여 확인하였다.

3. 조사 변수

이 연구에 사용한 변수는 다음과 같다.

1) 건강진단 관련자료

(1) 건강진단결과 파일

- 1990년도에 실시된 건강진단 결과에 대한 전산입력자료로서 연령(주민등록번호), 결혼상태, 근무처, 거주지(시, 군) 등의 인구학적 변수와 신장, 체중, 혈압, 혈액검사(혈색소, 혈당, 총콜레스테롤, 혈청 GOT, 혈청 GPT)에 관한 정보가 입력되어 있다.

(2) 건강진단 문진표 파일

- 1992년도 피보험자 건강진단시 피보

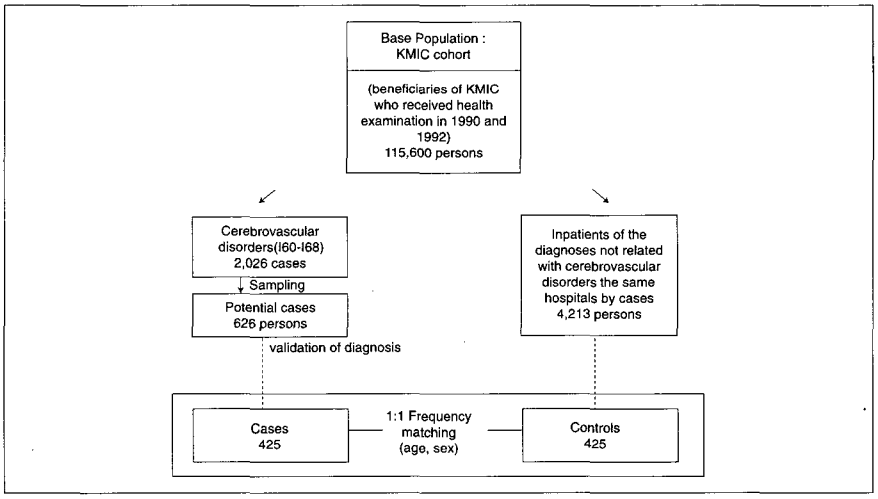

Figure 1. Model of nested case-control study.

험자 본인이 직접 작성한 문진표의 전산 입력자료로서 건강진단 실시 횟수, 결혼 상태, 가족력 등의 일반사항에 관한 문항, 현재의 건강상태, 식성, 육류 섭취, 야채 섭취, 커피의 음용, 음주, 흡연 등을 묻는 건강인식 및 일상생활습관에 관한 문항, 운동 여부, 보약 등 복용, 음식물 섭취 등의 건강유지 및 증진을 위한 평소의 노력에 관한 정보가 입력되어 있다.

2) 면접조사 자료

연구팀이 작성한 설문지를 이용하여 연구 대상자 또는 가족을 대상으로 전화 설문 조사하였으며, 환자군과 대조군 모두 동일한 설문지를 이용하였다. 설문조사를 통하여 확보한 자료는 교육 정도, 코고는 정도, 혈압약 복용경험 등이었다.

4. 분석방법

공단에서 제공받은 건강진단자료 파일과 문진표 파일, 그리고 전화 설문을 통하여 확보한 자료를 이용하여 데이터베이스를 만들었다. 연속적인 값으로 측정된 변수들을 서열변수로 치환한 경우, 비만도는 25 kg/m^{2}미만, 25 kg/m^{2}이상 ~ 30 kg/ m^{2}미만, 30 kg/m^{2}이상으로 분류하였고, 혈압은 1997년에 개정된 미국의 Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure의 기준에 따라 분류하였다. 공복시 혈당은 120 mg/dL를 기준으로 하여 분류하였고, 총콜레스테롤은 200 mg/dL 미만, 200 mg/dL 이상 ~ 240 mg/dL 미만 및 240 mg/dL이상으로 분류하였다.

단변량분석시에는 변수들의 척도에 따라 t-검정, χ^2-검정 및 Fisher의 정확확률 검정을 시행하였으며, 이들 중 비차비가 통계학적으로 유의하였던 변수들을 선택하여 다변량분석을 실시하였다. 다변량분석은 추출방법으로 짝대응(pair matching)이 아니고 빈도대응(frequency matching)을 하였으므로 비조건화 로지스틱 회귀분석(unconditional logistic regression)을 이용하였다. 이때 서열변수는 가변수(dummy variable) 처리하였다.

연구결과

1. 뇌혈관질환의 위험요인

연구대상자의 기본적인 특성을 보면, 평균 연령은 환자군이 57.7세, 대조군이 57.5세였으며, 환자군의 54.7%, 대조군의 48.6%가 전문대졸 이상의 학력이었다. 연구대상자의 신체적 특징 및 건강검진 결과를 보면 체중, 비만도, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복시 혈당, 총콜레스테롤은 환자군이 대조군보다 유의하게 높았으나, 신장과 총콜레스테롤은 유의한 차이가 없었다(Table 1).

연구대상자의 생활양식에 관한 특성 중 흡연상태를 보면, 비흡연자가 환자군의 25.9%, 대조군의 22.6%이었고, 과거 흡연자는 환자군의 15.6%, 대조군의 23.7%이었으며, 현재 흡연자는 환자군의 58.6%, 대조군의 53.7%로 환자군의 흡연율이 더 높았다. 식성, 육류 섭취, 야채 섭취, 커피 음용, 음주, 규칙적인 운동여부에서는 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 3은 단변량분석에서 유의하였던 변수들과 뇌혈관질환과의 관련성에 대한 선형로짓회귀분석의 결과이다. 흡연상태별로 보면, 비흡연자에 비교한 과거 흡연자의 비차비(odds ratio, OR)가 단변량분석에서 0.58, 다변량분석에서 0.56으로 둘 다 유의하게 낮았으나, 현재 흡연자의 비차비는 유의하지 않았다. 단변량분석과 다변량분석 모두에서 비만도가 증가할수록 위험도가 증가하였으나, 단변량분석에서 25 kg/m^{2}미만에 대한 25 kg/m^{2}이상 ~ 30 kg/m^{2}미만의 비차비(1.38) 외에는 모두 유의하지 않았다.

공복시 혈당은 120 mg/dL 미만에 비해 120 mg/dL이상의 위험도가 단변량분석(OR=1.61)과 다변량분석(OR=1.67) 모두에서 유의하게 높았다. 총콜레스테롤은 200 mg/dL 미만에 비해 200 mg/dL 이상 ~ 240 mg/dL 미만과 200 mg/dL 이상의 위험도가 더 높았으나, 단변량분석에서의 200 mg/dL 이상 ~ 240 mg/dL 미만의 비차비(1.39) 외에는 모두 유의하지 않았다.

단변량분석과 다변량분석 모두에서 혈압이 증가할수록 비차비가 증가하는 양-반응관계를 보였으며, 고도 정상 외에는 모든 비차비가 유의하였다(Table 3).

2. 허혈성 뇌혈관질환의 위험요인

연구대상자의 기본적인 특성을 보면, 평균 연령은 환자군이 59.0세, 대조군이 58.8세였으며, 환자군의 52.3%, 대조군의 45.5%가 전문대졸 이상의 학력이었다. 연구대상자의 신체적 특징 및 건강검진 결과를 보면 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복시 혈당은 환자군이 대조군보다 유의하게 높았으나, 신장, 체중, 비만도, 총콜레스테롤은 유의한 차이가 없었다

Table 1. Sociodemographic characteristics & health examination profiles of cases (total CVD *) and controls

Characteristics	Cases(n=425)	Controls(n=425)	p
Age, $\bar{x}\pm$sd†, year	57.7±6.1	57.5±5.9	...§
Sex, % male	91.8	91.8	...§
Educational level, %			
Middle school graduated	14.2	17.9	
High school graduated	31.1	33.6	0.215
College graduated	54.7	48.6	
Height, $\bar{x}\pm$sd, cm	167.5±5.8	167.6±5.9	0.575
Weight, $\bar{x}\pm$sd, kg	67.3±8.9	65.5±8.6	0.005
Body mass index, $\bar{x}\pm$sd, kg/m^2	23.9±2.7	23.3±2.6	<0.001
Systolic BP, $\bar{x}\pm$sd, mmHg	139.8±22.1	126.8±18.1	<0.001
Diastolic BP, $\bar{x}\pm$sd, mmHg	90.5±14.2	82.5±11.6	<0.001
Fasting blood glucose, $\bar{x}\pm$sd, mg/dL	101.4±43.0	95.3±26.1	0.013
Total cholesterol, $\bar{x}\pm$sd, mg/dL	202.8±43.9	197.3±40.9	0.062

* CVD : cerebrovascular disorders, †sd : standard deviation, BP: blood pressure
§Ellipses indicate matching variables.

Table 2. Life-style characteristics of cases (total CVD *) and controls Unit : %

Characteristics	Cases(n=425)	Controls(n=425)	p
Preference			
Slightly salted	16.9	17.5	
Moderate	66.5	64.2	0.771
Salty	16.6	18.3	
Meat consumption			
Daily	33.3	36.1	
2-3/week	34.9	32.9	0.717
Weekly or less	31.8	31.1	
Vegetable consumption			
Vegetable preferred	36.4	36.8	
Both	56.9	58.0	0.680
Meat preferred	6.7	5.2	
Coffee intake			
Rarely	33.2	32.8	
1 cup/day	35.8	37.8	0.912
2-3 cups/day	27.7	25.8	
Over 4-5 cups/day	3.4	3.6	
Alcohol intake			
Never or rarely	34.3	38.0	
Occasionally	43.8	38.8	0.357
Habitually	21.9	23.2	
Smoking status			
Never-smoker	25.9	22.6	
Ex-smoker	15.6	23.7	0.018
Current smoker	58.6	53.7	
Regular exercise	32.0	33.5	0.700

* CVD : cerebrovascular disorders

Table 3. Crude and adjusted odds ratios of potential risk factors for total CVD *

Risk factors	Category	Crude		Adjusted†	
		Odds ratio	95% CI†	Odds ratio	95% CI
Smoking status	Never-smoker	1.0		1.0	
	Ex-smoker	0.58	0.37-0.89	0.56	0.35-0.90
	Current smoker	0.96	0.68-1.35	1.03	0.71-1.50
Body mass index,	<25	1.0		1.0	
Kg/m^2	≥25 to <30	1.38	1.01-1.88	1.19	0.83-1.70
	≥30	2.01	0.66-6.05	2.14	0.62-7.47
Fasting blood glucose,	<120	1.0		1.0	
mg/dL	≥120	1.61	1.03-2.53	1.67	1.01-2.76
Total cholesterol,	<200	1.0		1.0	
mg/dL	≥200 to <240	1.39	1.01-1.89	1.34	0.94-1.90
	≥240	1.30	0.90-1.90	1.10	0.72-1.69
Blood pressure	Normal	1.0		1.0	
	High normal	1.63	0.97-2.72	1.49	0.85-2.61
	Mild	2.44	1.74-3.41	2.23	1.55-3.19
	Moderate	4.53	2.80-7.32	5.00	2.93-8.52
	Severe	7.52	3.71-15.27	6.74	3.25-13.99
	Very severe	11.27	4.18-29.84	10.72	3.91-29.34

* CVD : cerebrovascular disorders, †CI : confidence interval
†Adjusted with other variables in the table.

(Table 4).

연구대상자의 생활양식에 관한 특성 중 흡연상태를 보면, 비흡연자가 환자군의 21.3%, 대조군의 25.4%였고, 과거 흡연자는 환자군의 14.6%, 대조군의 24.3%이었으며, 현재 흡연자는 환자군의 64.0%, 대조군의 50.3%로 환자군의 흡연율이 더 높았다. 식성, 육류 섭취, 야채섭취, 커피 음용, 음주, 규칙적인 운동여부에서는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

Table 6은 단변량분석에서 유의하였던 변수들과 허혈성 뇌혈관질환과의 관련성에 대한 선형로짓회귀분석의 결과이다. 공복시 혈당은 120 mg/dL 미만에 비해 120 mg/dL 이상의 위험도가 단변량분석(OR=2.86)과 다변량분석(OR=2.77) 모두에서 유의하게 높았다. 총콜레스테롤은 단변량분석에서 200 mg/dL 미만을 기준으로 한 비차비가 200 mg/dL 이상 ~ 240 mg/dL 미만이 1.70, 240 mg/dL 이상이 1.15였으나, 이중 200 mg/dL 이상 ~ 240 mg/dL 미만 만이 유의하였고, 다변량분석에서는 총콜레스테롤의 농도별 위험도의 차이는 유의하지 않았다.

단변량분석과 다변량분석 모두에서 혈압이 증가할수록 비차비가 증가하는 양-반응관계를 보였으며, 고도 정상 외에는 모든 비차비가 유의하였다.

3. 출혈성 뇌혈관질환의 위험요인

연구대상자의 기본적인 특성을 보면, 평균 연령은 환자군이 55.8세, 대조군이 55.9세였으며, 환자군의 53.8%, 대조군의 48.6%가 전문대졸 이상의 학력이었다.

연구대상자의 신체적 특징 및 건강검진 결과를 보면, 수축기 혈압, 이완기 혈압은 환자군이 대조군보다 유의하게 높았으나, 신장, 체중, 비만도, 공복시 혈당, 총콜레스테롤은 유의한 차이가 없었다(Table 7). 연구대상자의 생활양식에 관한 특성에서는 식성, 육류 섭취, 야채섭취, 커피 음용, 음주, 흡연습관, 규칙적인 운동여부 모두에서 유의한 차이가 없었다(Table 8).

단변량분석 결과 혈압에서만 유의한 비차비를 보였기 때문에 다변량분석은 시행하지 않았다. 단변량분석에서 혈압이 증가할수록 위험도가 증가하는 경향을 보였으나, 이중 '중증도 이상' 혈압의 비차비만이 유의하였다(Table 9).

Table 4. Sociodemographic characteristics & health examination profile of cases (ischemic CVD *) and controls

Characteristics	Cases(n=205)	Controls(n=205)	p
Age, $\bar{x}\pm$sd†, year	59.0±5.6	58.8±5.5	...§
Sex, % male	93.2	93.2	...§
Educational level, %			
Middle school graduated	12.9	16.3	
High school graduated	34.8	38.1	0.413
College graduated	52.3	45.5	
Height, $\bar{x}\pm$sd, cm	167.5±5.4	167.7±5.9	0.751
Weight, $\bar{x}\pm$sd, kg	67.3±8.1	66.3±8.6	0.228
Body mass index, $\bar{x}\pm$sd, kg/m^2	24.0±2.4	23.6±2.7	0.119
Systolic BP, $\bar{x}\pm$sd, mmHg	140.4±21.6	127.2±18.5	<0.001
Diastolic BP, $\bar{x}\pm$sd, mmHg	90.3±12.8	82.7±11.6	<0.001
Fasting blood glucose, $\bar{x}\pm$sd, mg/dL	107.0±54.1	94.9±25.8	0.004
Total cholesterol, $\bar{x}\pm$sd, mg/dL	205.0±44.3	199.7±44.5	0.229

* CVD : cerebrovascular disorders, †sd : standard deviation, BP: blood pressure
§Ellipses indicate matching variables.

Table 5. Life-style characteristics of cases (ischemic CVD *) and controls

Unit : %

Characteristics	Cases(n=205)	Controls(n=205)	p
Preference			
Slightly salted	15.4	16.8	
Moderate	68.6	64.2	0.645
Salty	16.0	18.9	
Meat consumption			
Daily	36.2	35.3	
2-3/week	35.1	32.6	0.757
Weekly or less	28.6	32.1	
Vegetable consumption			
Vegetable preferred	34.8	39.2	
Both	57.8	55.6	0.527
Meat preferred	7.5	5.3	
Coffee intake			
Rarely	33.9	34.4	
1 cup/day	34.4	36.5	0.746
2-3 cups/day	28.0	23.8	
Over 4-5 cups/day	3.8	5.3	
Alcohol intake			
Never or rarely	36.4	38.4	
Occasionally	41.7	36.8	0.608
Habitually	21.9	24.7	
Smoking status			
Never-smokers	21.3	25.4	
Ex-smokers	14.6	24.3	0.017
Current smokers	64.0	50.3	
Regular exercise	30.4	32.1	0.738

* CVD : cerebrovascular disorders

고 찰

뇌혈관질환의 위험요인에 관한 국내의 연구들은 대부분이 병원 환자를 대상으로 수행되었다. 이 연구들은 진단이 정확하다는 장점이 있으나 전국적 규모인 일부 연구[13]를 제외하고는 표본수가 적은 편이고, 특정 지역의 병원 입원환자를 대상으로 함으로써 우리 나라의 일반 인구집단을 대표하기 어려우며, 환자-대조군 연구 설계이므로 편의(bias) 개재 가능성이 높다. 본 연구는 KMIC 코호트를 이용한 코호트내 환자-대조군 연구이므로 국내에서 시행된 기존의 연구에 비해 표본수가 크고 대부분의 뇌혈관질환 위험요인에 대한 측정이 질병 발생 이전에 이루어졌기 때문에 인과관계 설정시 시간적 선후관계의 모호함을 줄일 수 있었다.

본 연구에서 환자군 선정시 KMIC 코호트 중 1993년부터 1997년까지 지난 5년 동안 뇌혈관질환으로 입원치료 받고 진료비가 공단에 청구된 건수는 2,026건으로, 중복건수를 제외한 결과는 1,177명이었으며, 이들 중에서 626명을 추출하였다. 이때, 추출상의 오류를 평가하기 위해 1,177명과 626명의 사회인구학적 특성(성, 연령)을 비교한 결과 유의한 차이가 없었다. 대조군은 환자군과 같은 병원에 입원한 사람들 중 환자군의 성 · 연령 분포에 따라 1:1 빈도 대응추출을 하여 선정하였다. 환자군과 같은 병원에 입원한 사람들로 한정한 이유는 같은 병원에 입원한 사람은 그렇지 않은 사람보다 특성이 비슷할 것으로 판단되었으며 접근의 용이성 때문이다. 그러나 이로 인하여 위험요인의 비차비가 감소하였을 가능성이 있다. 빈도 대응추출시 대조군의 비를 더 높이지 못한 것은 의료기관별로 대응추출하였기 때문에 대조군의 pool이 많지 않았으며, 입원경력이 없는 사람에게 전화면접시 호응도가 낮아서 대조군을 더 이상 증가시킬 수 없었기 때문이다.

진료비 청구와 관련하여 공단에 보고된 진단명은 의양성률이 높을 가능성이 있다. 본 연구에서는 이러한 점을 고려하여 공단에 보고된 잠정적 환자군의 입원 진료기록부를 검토하여 세계보건기구 혹은 Minnesota Stroke Survey의 진단기준을 만족하는 경우만을 뇌혈관질환으로 간주하였다.

본 연구에서 다변량분석 결과, 전체 뇌혈관질환의 위험요인으로는 과거 흡연자(OR=0.56), 높은 공복시 혈당 및 고혈압이 유의하였고, 허혈성 뇌혈관질환의 위험요인으로는 높은 공복시 혈당과 고혈압이 유의하였으며, 출혈성 뇌혈관질환의

Table 6. Crude and adjusted odds ratios of potential risk factors for ischemic CVD *

Risk factors	Category	Crude		Adjusted†	
		Odds ratio	95% CI†	Odds ratio	95% CI
Fasting blood glucose, mg/dL	<120	1.0		1.0	
	≥120	2.86	1.49-5.49	2.77	1.37-5.58
Total cholesterol, mg/dL	<200	1.0		1.0	
	≥200 to <240	1.70	1.07-2.69	1.60	0.97-2.63
	≥240	1.15	0.69-1.92	0.85	0.48-1.49
Blood pressure	Normal	1.0		1.0	
	High normal	1.81	0.84-3.89	1.83	0.84-4.00
	Mild	2.91	1.80-4.73	2.92	1.78-4.79
	Moderate	5.41	2.64-11.10	5.76	2.75-12.08
	Severe	7.80	2.71-22.48	7.84	2.68-22.95
	Very severe	9.18	2.47-34.16	8.30	2.18-31.53

* CVD : cerebrovascular disorders, †CI : confidence interval
†*Adjusted with other variables in the table.*

Table 7. Sociodemographic characteristics & health examination profile of cases (hemorrhagic CVD *) and controls

Characteristics	Cases(n=143)	Controls(n=143)	*p*
Age, x̄±sd†, year	55.8±6.0	55.9±5.8	...§
Sex, % male	91.6	91.6	...§
Educational level, %			
Middle school graduated	15.1	20.7	
High school graduated	31.1	30.7	0.505
College graduated	53.8	48.6	
Height, x̄±sd, cm	167.8±5.8	167.6±5.7	0.703
Weight, x̄±sd, kg	68.1±10.0	66.2±8.0	0.071
Body mass index, x̄±sd, kg/m²	24.2±3.1	23.6±2.6	0.079
Systolic BP, x̄±sd, mmHg	139.4±21.7	125.7±16.2	<0.001
Diastolic BP, x̄±sd, mmHg	91.2±14.6	81.7±10.3	<0.001
Fasting blood glucose, x̄±sd, mg/dL	94.1±25.1	92.6±20.0	0.568
Total cholesterol, x̄±sd, mg/dL	199.0±41.9	198.1±42.2	0.858

* CVD : cerebrovascular disorders, †sd : standard deviation, BP: blood pressure
§Ellipses indicate matching variables.

경우에는 단변량분석에서 고혈압만이 유의하였다.

흡연은 많은 연구에서 허혈성 뇌혈관질환의 독립적인 위험요인으로 보고되었으며, 32개의 논문을 정리한 메타분석에서 뇌혈관질환에 대한 흡연의 상대위험도(summary relative risk)는 1.5였다[19]. 그러나 본 연구에서는 전체 뇌혈관질환의 다변량분석에서 비흡연자에 대한 과거 흡연자(ex-smoker)의 비차비가 0.53으로 유의하게 낮았으나, 허혈성과 출혈성을 분리하여 분석하였을 때는 유의하지 않았다. 통계학적으로 유의하지는 않았지만 이와 비슷한 결과를 보인 예로는, 단변량분석에서 비흡연자에 대한 과거 흡연자의 비차비가 0.86(p=0.35)이었던 American-Canadian Co-Operative Study Group[20]의 연구, 다변량분석에서 과거 흡연자의 비차비가 0.8이었던 You 등[21]의 연구 등이 있다. 과거 흡연자는 금연 후 뇌혈관질환의 위험이 유의하게 감소하며[22], 금연 후의 기간이 길수록 경동맥의 죽상경화증의 정도가 감소한다[23]. 그러나 과거 흡연자의 비차비가 비흡연자보다 유의하게 낮은 본 연구의 결과는 흡연을 중단하게된 어떤 동기가 다른 군(비흡연군이나 흡연군)보다 더 적극적으로 기타 여러 가지 건강증진 행동을 하게 한 결과일 가능성과 대조군에 호흡기질환 경력자가 일부 포함됨으로써 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 생각해 볼 수 있다.

다변량분석 결과, 비만도는 유의한 위험요인이 아니었다. 뇌혈관질환과 비만도의 관련성에 대해서는 많은 연구들의 결과가 일관성을 보여주지 못하고 있다. "뇌혈관질환의 위험은 비만도에 따라 선형으로 증가한다[24-27]는 보고가 있는 반면, 비만도는 뇌혈관질환의 독립적인 위험요인이 아니라는 주장[28-30]도 있다. 그러나 비만도는 뇌혈관질환의 독립적 위험요인 여부와 상관없이 뇌혈관질환의 다른 위험요인, 즉 혈압, 혈중 콜레스테롤, 혈당 등과의 관련성으로 인해 중요한 의미를 갖는다고 할 수 있다[31].

당내성(glucose intolerance)에 대해서는 "뇌혈관질환의 위험요인이다"[32-35]라는 보고가 있는 반면, "공복시 혈당치와 뇌혈관질환의 발생과는 관련성이 없다"[36-37]는 보고도 있다. 본 연구에서는 다변량분석 결과, 전체 뇌혈관질환과 허혈성 뇌혈관질환의 유의한 위험요인이었다.

혈청 콜레스테롤(총콜레스테롤)에 관해서는 혈청 콜레스테롤이 뇌혈관질환의 위험요인이라는 보고[14, 17, 38-41]와 혈청 콜레스테롤치와 뇌출혈의 위험은 역상관관계[42-43]라는 보고 외에 "콜레스테롤치가 너무 높은 것도, 너무 낮은 것도 다 뇌출혈의 위험요인이다"[44]라는 보고 등 다양한 결과를 보이고 있어 결론을 내리지 못하고 있다. 한편, 한국인 뇌혈관질환의 위험요인에 관한 메타분석을 시행한 박종구 등[45]의 연구에서는 허혈성 뇌혈관질환과 혈청 콜레스테롤치와의 연관성이 큰 것으로(유효크기 0.76) 추정되었다. 본 연구에서는 단변량분석 결과, 전체 뇌혈관질환과 허혈성 뇌혈관질환에서 정상 콜레스테롤치(200 mg/dL미만)에 비해 중등도 콜레스테롤치(200 mg/dL이상 ~ 240 mg/dL미만)의 위험도가 유의하게 높았으나, 고콜레스테롤치(240 mg/dL이상)의 위험도는 유의하지 않았으며, 다변량분석에서는 전체 뇌혈관질환, 허혈성 및 출혈성 뇌혈관질환에서 모두 유의하지 않았다. 또한, 저콜레스테롤치가 출혈성 뇌졸중과 관련이 있다는 보고와 관련 160 mg/dL이하, 160-180 mg/dL, 180-

Table 8. Life-style characteristics of cases (hemorrhagic CVD*) and controls

Unit : %

Characteristics	Cases(n=143)	Controls(n=143)	*p*
Preference			
Slightly salted	15.3	14.9	
Moderate	65.7	64.2	0.925
Salty	19.0	20.9	
Meat consumption			
Daily	30.4	44.0	
2-3/week	34.8	29.9	0.062
Weekly or less	34.8	26.1	
Vegetable consumption			
Vegetable preferred	39.0	33.6	
Both	55.9	59.7	0.609
Meat preferred	5.1	6.7	
Coffee intake			
Rarely	28.5	28.0	
1 cup/day	42.3	43.2	0.836
2-3 cups/day	27.7	25.8	
Over 4-5 cups/day	1.5	3.0	
Alcohol intake			
Never or rarely	29.6	34.6	
Occasionally	47.4	43.6	0.682
Habitually	23.0	21.8	
Smoking status			
Never-smokers	30.4	26.3	
Ex-smokers	19.3	16.5	0.539
Current smokers	50.4	57.1	
Regular exercise	25.4	26.3	0.889

* CVD : cerebrovascular disorders

Table 9. Crude odds ratios of blood pressure for hemorrhagic CVD *

Risk factor	Category	Odds ratio	95% CI†
Blood pressure	Normal	1.0	
	High normal	1.19	0.51-2.80
	Mild	1.72	0.97-3.06
	≥Moderate	9.04	4.13-19.81

* CVD : cerebrovascular disorders, †CI : confidence interval

200 mg/dL, 200-240 mg/dL, 240 mg/dL 이상으로 나누어 분석해 보았으나 모두 유의하지 않았다.

고혈압은 뇌혈관질환의 독립적인 주요 위험요인으로 여러 유형의 뇌혈관질환과 일관성있는 관계를 보여주고 있다. 국내 연구에서도 고혈압은 중요한 위험요인으로 보고되었다[13-14, 16-17, 45]. 이 연구에서도 혈압이 증가할수록 뇌혈관질환, 허혈성 뇌혈관질환 및 출혈성 뇌혈관질환의 위험도가 모두 증가하는 경향을 보였다.

본 연구에서 코골이 여부, 혈압약 복용력 및 심혈관질환 가족력 등 몇 개의 문항은 결측치가 많아서 분석에 사용하지 못하였다. 결측치들 중 피보험자 건강진단 문진표의 문항에서 비롯된 것들은 문진을 실시할 당시 사전 주의나 확인을 통하여 줄일 수도 있었을 것으로 생각된다. 의료보험 건강검진자료는 대규모 집단에 대해 정기적으로 전수조사를 시행한 자료이므로 개인적인 건강관리 자료로서 뿐만 아니라 국민건강을 진단하고 보건정책을 입안하는데 있어 매우 귀중한 자료가 된다. 향후 코호트 연구로 이용될 수 있는 이러한 대규모 자료의 질적 적정성을 확보하기 위해서는 자료를 기록하는 의료기관에 대한 홍보와 함께 그러한 자료를 관장하는 중앙기관의 보다 큰 관심이 필요하다 하겠다. 본 연구는 주로 단면적 연구가 시행되었던 우리 나라에서 코호트내 환자-대조군 연구의 모형을 이용하여 뇌혈관질환의 위험요인을 밝혀내고자 한 연구이다. 이 연구의 제한점으로는 첫째, 연구대상자를 지역사회가 아닌 병원이용자를 중심으로 선정하였다는 점을 들 수 있다. 그러나 대상자가 공단의 피보험자로 구성되어 있고, 특정 의료기관이나 지역사회에 한정되어 있지 않고 전국에 분포되어 있어 일반인구를 대표하는데 큰 문제는 없을 것으로 생각된다. 둘째, 추적기간이 5년으로 짧았기 때문에 잠정적 위험요인과 뇌혈관질환과의 관계가 원인-결과 관계가 아니고 결과-원인 관계일 가능성을 배제하기 어렵다는 점이다. 이러한 문제는 향후 좀 더 장기간의 추적자료를 이용하여 분석함으로써 극복할 수 있으리라 생각한다.

요약 및 결론

한국인의 뇌혈관질환 위험 요인을 규명하기 위하여 코호트내 환자-대조군 연구를 시행하였다. 뇌혈관질환 환자군은 KMIC 코호트에서 1993년부터 1997년 사이에 뇌혈관질환(I60-I68)으로 청구된 환자들 중 표본을 추출하여 진단명을 확인한 425명이고, 대조군은 뇌혈관질환과 관련이 없는 질환으로 청구된 자들 중 환자군의 연령과 성별 분포에 따라 1 : 1로 빈도 대응추출하였다. 자료는 1990년도에 KMIC 코호트가 받은 건강진단결과와 1992년의 건강진단 문진 자료 및 연구 대상자들에 대한 전화설문을 통하여 수집하였다.

전체 뇌혈관질환에는 고혈당과 고혈압이 위험요인이었으며, 비흡연자보다는 과거 흡연자의 위험도가 더 낮았다. 허혈성 뇌혈관질환에는 고혈당과 고혈압이 위험요인이었다. 출혈성 뇌혈관질환에는 혈압만이 위험요인이었다. 고콜레스테롤 혈증은 전체 뇌혈관질환, 허혈성 뇌혈관질환

및 출혈성 뇌혈관질환 모두에서 유의한 관련성을 보이지 않았다. 결론적으로 고혈압은 허혈성 및 출혈성 뇌혈관질환 모두와 관련된 가장 중요한 위험요인이었다.

감사의 글

국민의 건강증진을 위한 심혈관질환 발생 감시모델의 개발연구와 관련 위험요인 규명을 위한 코호트내 환자-대조군 연구에 적극 참여하여 주신 보건복지부 보건증진국의 담당 공무원 및 대한의무기록협회 회원들에게 감사를 드립니다.

참고문헌

1. National Statistical Office. '1998 Annual report on the cause of death statistics. 1999 (Korean)
2. Rhee WH, Kim JS. A review study of cerebrovascular diseases in Korea. *Korean J Epidemiol* 1981; 3(1): 1-22 (Korean)
3. Korea Institute of Health Services Management. A preliminary study on the national burden of disease. 1998 (Korean)
4. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Alexander LM, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer MN, Brass LM, Malone ME, Goldberg S, Booss J, Hanley DF, Toole JF, Greengold NL, Rhew DC. Prevention of a first stroke-a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the national stroke association. *JAMA* 1999; 281(12): 1112-1120
5. Miller NH, Hill M, Kottke T, Ockene IS. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action: a statement for healthcare professionals. *Circulation* 1997; 95: 1085-1090
6. Brownson RC, Remington PL, Davis JR. Chronic disease epidemiology and control. Washington: American Public Health Association; 1993. p.95-107
7. Heyman A, Fields WS, Keating RD. Joint study of extracranial arterial occlusion. *JAMA* 1972; 222: 285
8. Worth RM, Kato H, Rhoads GG, Kagan A, Syme SL. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Mortality. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 481
9. Tell GS, Crouse JR, Furberg CD. Relation between blood lipids, lipoproteins, and cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke* 1988; 19: 423-430
10. Kim JS, Jung MH, Yoon HS, Jun IS, Lee IS, Huh BR. An epidemiologic study of cerebrovascular diseases through stroke registry and case-control study on risk factors in semi-urban and rural communities of about 210,000 population, Korea (I). *Korean J Epidemiol* 1983; 5(1): 55-66 (Korean)
11. Kim JS, Chung MH, Yoon HS, Yang SJ, Heo Y, Huh BY. An epidemiologic study of cerebrovascular diseases through stroke registry and case-control study on risk factors on semi-urban and rural communities(II). *Korean J Epidemiol* 1984; 6(1): 112-123 (Korean)
12. Han SH, Lee SS. Case-control study on some risk factors of cerebrovascular diseases in rural community : matched analysis with one control per case. *Korean J Prev Med* 1988; 21(1): 82-87 (Korean)
13. Lee HC, Wee BA, Park OK, Kang JC, Shin YK, Lee SR, Park YH, Park WH, Park YC, Lee Y, Yoo WS, Ryoo UH, Park JE, Yang IS, Kim JW, Chung MS, Chee YK, Park W, Lee HS. Risk factors for subtypes of cerebrovascular disease in Korea. *Korean Circulation J* 1991; 21(6): 1081-1095 (Korean)
14. Kim JR, Hong DY, Park SH. A hospital-based case-control study on the risk factors of cerebrovascular disease. *Korean J Prev Med* 1995; 28(2): 473-486 (Korean)
15. Park JK, Kim HJ, Park KS, Lee SS, Chang SJ, Shin KC, Kwon SO, Ko SB, Lee EK. The case-control study on the risk factors of cerebrovascular diseases and coronary heart diseases. *Korean J Prev Med* 1996; 29(3): 639-655 (Korean)
16. O SW, Do BW, Sun WS, Song YM, Yoo TW. Risk factors of cerebral infarction among Koreans. *J Korean Acad Fam Med* 1996; 17(1): 91-101 (Korean)
17. Park JK, Kim HJ, Chang SJ, Koh SB, Koh SY. Risk factors for hemorrhagic stroke in Wonju, Korea. *Yonsei Med J* 1998; 39(3): 229-235
18. Park JK, Kim KS, Kim CB, Lee TY, Lee KS, Lee DH, Lee SH, Jee SH, Suh I, Koh KW, Ryu SY, Park KH, Park WJ, Wang SJ, Lee HS, Chae YM, Hong HS, Suh JS. The accuracy of ICD codes for cerebrovascular diseases in medical insurance claims. *Korean J Prev Med* 2000; 33(1): 76-82 (Korean)
19. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-794
20. The American-Canadian Co-Operative Study Group. Persantine Aspirin Trial in cerebral ischemia-Part III: Risk factors for stroke. *Stroke* 1986; 17(1): 12-18
21. You RX, McNeil JJ, O' Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997; 28: 1913-1918
22. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986; 315: 717-720
23. Lee TK, Huang ZS, Ng SK, Chan KW, Wang YS, Liu HW, Lee JJ. Impact of alcohol consumption and cigarette smoking on stroke among the elderly in Taiwan. *Stroke* 1995; 26: 790-794
24. Rissanen A, Heliovaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A. Is the burden of overweight on cardiovascular health underestimated? *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10(Suppl 1): S195-S198
25. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. II. Lifestyle factors. *Neuroepidemiol* 1993; 12(1): 43-50
26. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Smoking habits and risk of fatal stroke: 18 years follow up of the Oslo Study. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50(6): 612-614
27. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277(19): 1539-1545
28. Kannel WB, Zhang T, Garrison RJ. Is obesity-related hypertension less of a cardiovascular risk? The Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120(5): 1195-1201
29. Curb JD, Marcus EB. Body fat, coronary heart disease, and stroke in Japanese men. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(Suppl 6): 1612S-1615S
30. Ellekjaer EF, Wyller TB, Scerre JM, Holmen J. Lifestyle factors and risk of cerebral infarction. *Stroke* 1992; 23: 829-834
31. DiPietro L, Ostfeld AM, Rosner GL. Adiposity and stroke among older adults of low socioeconomic status: the Chicago stroke study. *Am J Public Health* 1994; 84: 14-19
32. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii

Japanese men: The Honolulu Heart Study. *Stroke* 1980; 11(1): 14-21

33. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987; 257(7): 949-952
34. Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly HM, Kannel WB, D' Agostino RB, Scampini L. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham study. *Stroke* 1989; 20(7): 850-852
35. Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J* 1999; 138(3 pt 2): 205-210
36. Lapidus L, Bengtsson C, Blohme G, Lindquist O, Nystrom E. Blood glucose, glucose tolerance and manifest diabetes in relation to cardiovascular disease and death in women. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 1985; 218(5): 455-462
37. Ohlson Lo, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Tibblin G, Larsson B. Fasting blood glucose and risk of coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: a 17 year follow-up study of men born in 1913. *Diabet Med* 1986; 3(1): 33-37
38. Kannel WB, Wolf PA, Veter J, NcNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke; The Framingham Study. *JAMA* 1970; 214(2): 301-310
39. Perry HM, Jr. Some wrong-way chemical changes during antihypertensive treatment: comparison of indapamide and related agents. *Am Heart J* 1983; 106(1 Pt 2): 251-257
40. Salonen JT, Puska P. Relation of serum cholesterol and triglycerides to the risk of acute myocardial infarction, cerebral stroke and death in eastern Finnish male population. *Int J Epidemiol* 1983; 12(1): 26-31
41. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb JD, Kagan A, Ross W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 1994; 25(8): 814-820
42. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320(14): 904-910
43. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999; 30(12): 2535-2540
44. Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, et al. Intracerebral hemorrhage in a Japanese community, Hisayama: incidence, changing pattern during long term follow-up, and related factors. *Stroke* 1988; 19(1): 48-52
45. Park JK, Kang MG, Kim CB, Kim KS, Jee SH. A meta-analysis on the risk factors of cerebrovascular disorders in Koreans. *Korean J Prev Med* 1998; 31(1): 27-48 (Korean)