

여성 노인에서 출산력과 고관절 골절 발생간의 관련성 : 코호트 연구

이승미, 김윤이, 윤경은, 박병주

서울대학교 의과대학 예방의학교실

Reproductive History and Hip Fracture in the Elderly Women in Korea : A Cohort Study

Seung-Mi Lee, Yooni Kim, Kyoung-Eun Youn, Byung-Joo Park

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine

Objectives : The reproductive history of women has been suggested to have a possible influence on the risk of osteoporotic fractures. The purpose of this study was to assess the association between reproductive history and hip fractures in the elderly women.

Methods : The study subjects were drawn from women members of the Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort (KEPEC), aged 65 years or over, whose reproductive histories were available, and who were beneficiaries of the Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) in 1993 and lived in Busan city, Korea. The information on reproductive histories, and possible confounders, were collected from mailed questionnaires. Potential hip fracture cases were collected from the claims data obtained between 1993 and 1998, with a hospital survey conducted to confirm the final diagnoses. Rate ratios and their 95% confidence intervals, were calculated using a Cox' s proportional hazard model.

Results : Following up 5,219 women for 6 years, 51 cases were

confirmed with hip fractures. When adjusted for age, weight and physical activity, the rate ratio of hip fractures in women who had given birth three or more times was 0.56 (95% CI: 0.25 - 1.25), compared with those who had given birth two or less times. When adjusted for age, number of births, weight and physical activity, the rate ratio in women who first gave birth when younger than 22 years was 0.60 (95% CI: 0.34 - 1.08) compared with those who had giving birth at 22 years or older.

Conclusions : According to these findings, an early age when first giving birth might decrease the risk of hip fractures in elderly Korean women.

Korean J Prev Med 2002;35(4):305-312

Key Words: Reproductive history, Hip fractures, Cohort studies, Aged, Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort

서 론

보건의료 수준이 향상되어 국민들의 영양상태가 대체로 양호해지고 건강에 대한 관심이 제고되면서 우리나라의 평균수명은 점차 증가하고 있으며 1999년 현재 여자가 남자보다 7.5년 더 오래 사는 것으로 나타나고 있다. 연령이 높을수록 여성이 차지하는 비율은 더욱 커져 우리나라 75세 이상 인구의 경우 여성이 남성의 2배가 넘는다. 그러므로 노인 여성 인구에 있어서 질병의 발생양상 및 그 위험 요인에 관한 분석은 매우 의미가 크다 [1,2].

65세 이상의 노인 인구는 타 연령군에

비해 의료 이용도가 매우 높은 집단이며, 특히 근골격계 질환은 고혈압, 노인성 난청 등과 더불어 노인 인구의 3대 만성병의 하나이다 [3]. 고관절 골절은 근골격계 질환 중 사망의 선행원인이 되며 회복이 어렵고 의료비용이 많이 든다는 점에서 각별한 중요성을 지니고 있다 [4-6]. 특히, 우리나라 65세 이상 노인인구를 대상으로 조사된 고관절 골절의 위험도는 여성이 남성의 2.64배로 나타나 여자노인에서 그 발생이 크게 높음을 알 수 있다 [7].

우리나라 여성이 가임기간 중 갖는 평균 출생아 수는 급격히 감소되었으며, 첫 출산 연령은 현저히 증가하고 있다 [8,9]. 이러한 출산력의 변화에 대처하기 위해

서는 여성의 출산력에 따른 질병의 위험도에 대한 정보가 있어야 한다. 특히 여성에서 빈발하는 골다공증 등으로 인한 고관절 골절의 예방대책 수립을 위하여 출산력과 고관절 골절간의 연관성을 구명하는 일이 시급하다.

노년기의 폐경과 노화로 인한 골소실을 유의하게 회복시킬 체내 자원은 거의 없기 때문에 20-30대의 최대 골질량 도달이 이후의 골다공증 위험의 주요 결정요인이 된다고 추측되고 있다. 임신과 수유시 겪게 되는 칼슘 요구량 증가와 내분비적 변화는 최대골질량 도달과 유지에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각되고 있으나 출산력과 골밀도 및 골절에 관한 역학 연구 결과는 일관성이 부족하다 [10]. 더구나 서양 노인보다 많은 출산을 경험하고 이른 나이에 출산을 하였던 우리나라

접수 : 2002년 7월 4일, 채택 : 2002년 9월 6일

* 본 연구는 2000년도 서울대학교병원의 일반연구지원과 교육부 2001년도 BK21 의생명분야의 연구지원에 의해 수행되었음.

책임저자 : 박병주 (서울시 종로구 연건동 28, 전화 : 02-740-8325, 팩스 : 02-747-4830, E-mail : bjpark@snu.ac.kr)

라 노인을 대상으로 한 출산력과 골절 위험에 대한 연구는 전무한 실정이다.

본 연구는 노인 인구를 대상으로 코호트를 구축하고 이후에 추적조사를 시행한 전향적 코호트 연구로서 우리나라 여성 노인인구에서 출산력과 고관절 골절의 발생에 대한 인과적 관련성을 평가하고자 하였다. 출산수, 첫출산 나이, 마지막 출산 나이와 고관절 골절간의 관련성을 파악하고 설문조사를 통해 확인된 신체지수, 운동량, 생활 습관 등의 영향을 보정한 후 출산력과 고관절 골절간의 독자적인 연관성을 평가하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 자료수집

부산광역시시의 공무원 및 사립학교 교직원을 대상으로 한 의료보험 단체의 의료보험관리공단(현 국민건강보험공단)의 데이터베이스를 이용해 1993년 1년 동안 피보험자 및 피부양자 자격을 가진 65세 이상의 노년층을 대상으로 한국노인약물역학코호트(the Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort)를 구축하였다. 구축된 코호트의 구성원은 총 23,649명으로 15,221명(64.6%)이 여성이었다 [11,12].

출산력과 함께 기준에 알려진 거의 모든 교란변수에 대한 조사를 동시에 수행하여 출산력과 고관절 골절간의 관련성에 관한 분석시에 모형에 포함시켜 다변량 분석을 시행함으로써 연구결과의 타당도를 최대한 높이고자 하였다. 가능한 교란변수로는 연령, 음주력, 흡연력, 신체지수, 인지능력, 약물복용여부, 선행 질병요인들, 육체적 활동도, 폐경 연령 및 호르몬 요법 사용 여부, 자궁절제술, 난소절제술, 난관 수술 여부 등이었고 이러한 정보들은 표준 설문지를 개발하여 자가기입식 설문조사를 통해 수집하였다. 설문조사는 1996년 7월부터 1997년 말까지 3차에 걸친 설문지 발송을 통해 시행되었으며, 생활습관은 코호트 구축시점인 1993년을 기준으로 질문하였고, 병력에 대해서는 진단받은 시기를 기입하도록

하였다. 응답자가 노인임을 고려하여 질문을 가능한 한 쉽고 간단하게 구성하였고 본인이 직접 응답하기 어려운 경우는 대리응답이 가능하도록 하였다. 설문지의 회수가 끝난 후 우편으로 수집된 자료들 중에서 5% 정도의 표본을 추출하여 설문지를 재발송하는 방법으로 타당도와 신뢰도를 점검한 결과 전반적으로 우수하여 역학적 연구에 사용하기에 적합한 것으로 나타났다 [13].

구축된 한국노인약물역학코호트 구성원 중 설문조사에 응한 여성은 6,040명이었다. 이중 본 연구의 주요 독립 변수인 출산수, 첫아이 출산연령, 막내 출산연령을 모두 기재하지 않은 경우, 출산수는 있으나 출산연령을 기재하지 않은 경우, 첫아이 출산연령이 막내 출산연령보다 큰 경우는 제외하여 최종 연구대상 코호트로 5,219명을 확정하였다.

2. 추적관찰 및 고관절 골절 발생 확인

연구대상 가운데 1993년 1월 1일부터 1998년 12월 31일 사이에 새로운 고관절 골절이 발생하여 부산지역의 요양기관에서 치료를 받음으로써 의료보험 관리공단에 진료비가 청구된 환자를 잠재적인 환자군으로 하였다. 이를 확인하기 위해 매년 의료보험 관리공단으로부터 주민등록번호, 요양기관기호, 입원일, 입원기간, 표준질병분류코드로 구성된 입원진료내역 데이터베이스를 확보하였다. 의료보험 관리공단의 진료내역 데이터베이스를 검색하여 표준질병분류가 고관절 골절(1993년부터 1995년 상반기에는 ICD-9CM 820, 1995년 하반기부터 1998년까지는 ICD-10 S72)인 94례를 찾아내었다.

잠재적으로 확인된 환자에 대해 진료받은 병원을 방문하여 의무기록을 직접 검토함으로써 진단명 확정의 과정을 반드시 거치도록 하여 고관절 골절 발생 여부에 정확성을 기하였다. 의무기록 내용 요약에 관한 표준화된 양식의 의무기록 요약지를 개발하였고, 성명, 주민등록번호, 병복지 번호, 병원명, 성별, 연령, 입퇴

원 일자, 퇴원요약지상의 진단명, 골절발생 경위, 외상여부, X-선 촬영 판독 결과, 골밀도 검사 소견 등이 포함되었다. 병원 방문조사 수행을 위한 조사요원을 모집하여 의무기록지 요약 방법에 대한 사전 교육을 시행하였다. 사전에 검색된 고관절 골절의 환례에 대해 진단받은 병원의 정보를 확보한 후에 협조요청을 하고, 조사요원이 미리 표준화된 의무기록 요약지를 가지고 병원을 방문하여 의무기록 요약 작업을 수행하였다. 1993년 1월부터 1996년 12월까지 발생한 증례에 대해서는 1998년 여름에 병원 방문조사를 실시하였고, 1997년 1월부터 1998년 12월까지 발생한 증례에 대해서는 2000년 여름에 병원 방문조사를 실시하였다. 병원 방문조사를 통해 65례의 의무기록 요약지가 수집되었다.

의무기록 요약지를 수거한 후 최종 진단명을 확정하여, 진료비 청구서에는 고관절 골절로 진단이 내려져 있으나 치료내용과 병원에 보관된 의무기록의 내용이 고관절 골절과 일치하지 않아서 진단명을 신뢰할 수 없다고 판단되는 경우를 환자선정에서 제외하였다. 또, 1993년 1월 1일 이전에 이미 발생한 고관절 골절로 인해 계속 치료를 받고 있는 사람, 교통 사고 등의 강력한 외상(major injury)으로 발생한 고관절 골절의 경우, 고관절 골절 중에서도 발생기전이 다른 것으로 알려진 전자하 골절상의 경우, 대퇴골에 발생한 육종, 대사성 골질환 등의 명확한 선행원인으로 발생한 대퇴골 근위부 골절로서 본 연구의 목적에 부합하는 것으로 보기 어려운 경우도 연구대상에서 제외하였다. 의무기록요약지가 수거된 65례 중 고관절 골절로 56례를 확정하였으며, 중복례를 제외한 51례를 고관절 최종환자로 확인하였다.

3. 데이터베이스 구축

의료보험 자격데이터, 설문조사 자료, 고관절 골절 확정자료, 통계청 사망자료 등 4개의 자료 파일을 연구대상자의 개인 식별 정보인 주민등록번호를 이용하여 연계함으로써 최종분석을 위한 코호트

데이터베이스를 완성하였다. 의료보험 자격데이터와 통계청 사망자료는 연구대상자의 추적관찰 시작시점과 종료시점을 확인하기 위해, 설문조사 자료는 출산력 정보와 교란 변수에 대한 정보를 제공하기 위해, 고관절 골절 확정자료는 질병 발생 여부와 발생 시점 확인을 위해 사용되었다.

4. 통계 분석

연구 대상자의 일반적인 특성 및 분포를 조사하여 빈도와 백분율 또는 평균과 표준편차를 산출하였다. 여성 관련 변수인 출산수, 첫 출산 연령, 마지막 출산 연령, 폐경 연령, 폐경 후 기간, 모유 수유 여부, 여성호르몬 사용 여부, 부인과 절제술 여부 등의 분포를 살펴보고, 교란변수가 될 수 있는 신장, 체중, 체질량 지수, 육체적 활동도, 규칙적인 종교 활동 여부, 음주 및 흡연력, 주택 소유 형태 등의 분포를 조사하였다.

폐경 후 기간은 폐경 시점과 추적관찰 종료시점의 차를 구하여 연수로 나타내었다. 체질량 지수(body mass index, BMI)는 체중을 신장의 제곱으로 나눈 kg/m² 단위를 사용하였다. 육체적 활동도는 일상 운동에 대한 항목 가운데 설문 응답률이 가장 높고 연구대상 질환인 고관절 골절과 직접 관련이 있는 하체 운동을 반영할 수 있는 계단을 오르내리는 빈도로 나타내었다. '하루에 한 번 이상 10 계단 이상을 오르내리는 일이 있습니까?' 라는 질문에 대해 '자주 있다', '가끔', '거의 없다' 라는 응답을 선정한 빈도를 조사하였다. 마찬가지로, 규칙적인 종교 활동 여부에 대해서도 '매주 정기적으로 교회나 절에 다니고 계십니까?' 라는 질문에 대한 답변으로서 '다닌다', '안 다닌다' 의 빈도를 조사하였다. 주택 소유 형태는 대상자의 사회 경제적 상태를 확인하기 위한 항목으로서 '자기 소유', '전세', '월세', '기타' 로 구분하여 분포를 살펴보았다.

1993년부터 1998년까지의 의료보험 관리공단 자격 데이터베이스와 통계청의 사망자료를 이용하여 분석 대상자의 개

별적인 추적기간을 계산하였다. 1993년 이전에 의료보험의 피보험자나 피부양자로서 자격을 획득한 대상자는 추적관찰 시작시점을 1993년 1월 1일로 하였고, 그 이후에 자격을 획득한 대상자는 자격을 획득한 날짜를 시작시점으로 하였다. 추적관찰 종료시점은 고관절 골절 발생 날짜, 피보험자나 피부양자 자격을 상실한 날짜, 사망 날짜, 1998년 12월 31일 중 가장 빠른 시점으로 정하였다.

위험요인으로 추정되는 각각의 변수에 대해 그 관련성의 크기를 개별 요인의 범주 수준별 발생률을 서로 비교 분석하여 비교위험도(rate ratio)를 산출하였다. 연령에 대해서는 5세 간격으로 구분하여 65-69세군을 기준으로 비교위험도를 산출하고, 직선적인 경향성에 대해 우도비검정(likelihood ratio test)을 시행하였다. 폐경후 기간(연수), 체중은 중앙값을 기준으로, 체질량 지수는 정상범위의 하한값인 18.5를 기준으로 2분류하여 비교위험도를 산출하였다. 흡연과 음주는 전혀 하지 않은 사람, 과거에는 했지만 현재는 하지 않는 사람, 현재 하고 있는 사람으로 분류하고 전혀 하지 않은 사람을 기준으로 각각의 비교위험도를 구하였다. 육체적 활동도와 종교 활동에 대해서도 단변수 분석을 시행하였고 3개 범주로 조사된 육체적 활동도에 대해서는 직선적인 경향성에 대한 우도비 검정을 시행하였다.

단변수 분석의 결과와 고관절 골절간의 생물학적 관련성을 고려한 교란변수를 선정하여 다변량 분석법인 Cox's proportional hazard model을 이용해 최종 연구분석에 사용될 통계적 모형을 개발하였다. 타 요인에 의한 영향을 배제한 출산력과 고관절 골절 발생 위험간의 독자적인 관련성을 비교위험도(rate ratio)와 그 95% 신뢰구간을 산출함으로써 가설을 검정하였다. 출산력 변수 중 다변량 분석에 사용될 출산수, 첫 출산 연령, 마지막 출산 연령에 대해서는 상호간의 상관성을 검정하였다. 첫 출산 연령과 마지막 출산 연령 분석시에는 유의한 관련성을 지니는 출산수에 대해 보정하였다. 그

밖에 유의수준 10%를 기준으로 단변수 분석에서 고관절 골절과 관련성이 통계적으로 유의하게 나타나고 출산력과의 관련성도 유의한 변수는 연령, 체중, 육체적 활동도이었다. 여기서 연령은 5세 간격으로 범주화하고, 체중은 52kg 미만인 군과 52kg 이상인 군으로 구분하였다. 이러한 과정을 거쳐 출산수에 대해서는 연령, 체중, 육체적 활동도를 보정하고, 첫 출산 연령과 마지막 출산 연령에 대해서는 연령, 출산수, 체중, 육체적 활동도를 보정하여 비교위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다. 외국의 논문에서는 여성호르몬 사용여부, 부인과 수술여부, 수유력 등이 출산력과 골절간에 교란변수로 사용된 경우가 많았으나, 본 연구의 대상인 우리나라 1993년도 기준으로 65세 이상의 여성 노인에서는 여성호르몬 사용이 미미하고 부인과 절제수술 수도 적고 수유를 하지 않은 사람이 거의 없어서 이들을 교란변수로 사용하지 않았다. 다변량 분석시 연구 결과의 소실을 방지하기 위해 주 결과변수가 아닌 교란 변수의 결론치는 최빈값 혹은 중앙값으로 대체시켰다. 연령에 대해서는 결론치가 없었다. 410례가 누락된 체중에 대하여 5세 간격 연령군별로 각각의 중앙값을 대체하였고, 116례가 누락된 육체적 활동도에 대하여 각 연령군별로 최빈값을 대체하였다. 통계적 분석은 Window SAS ver 6.12를 이용하였다 [14].

연구 결과

연구대상자의 연령군별 분포를 살펴보면, 1993년 당시 65세부터 69세까지가 38.7%, 70세부터 74세까지 30.1%, 75세부터 79세까지 17.6%, 80세부터 84세까지 9.8%, 85세 이상이 3.8%이었다.

여성 관련 변수 중 출산수는 평균 5.7이었고, 평균 첫 출산 연령은 20.1세, 평균 마지막출산 연령은 35.5세였다. 평균 폐경 연령은 48.3세, 폐경후 기간 평균 연수는 28.7년으로 나타났다. 출산력이 있는 여성 중에서 모유 수유를 했던 사람은 96.2%를 차지하였다. 자궁절제술, 난소

절제술 등의 수술을 한 경험이 있는 사람은 전체의 7.4%이었다. 여성호르몬을 사용했던 사람은 1.4%로 매우 적었다. 연구 대상자의 출산수 분포는 평균과 중앙값이 6으로 일치하며 출산수 0에서 13까지 범위에 걸쳐 대체로 정규분포를 나타내었다. 연구대상자의 첫 출산 나이는 17세에서 22세 사이에 분포가 밀집되어 있었고 중앙값이 19세였다. 마지막 출산 연령은 중앙값이 36세, 최빈값이 39세였고 오른쪽으로 치우친 분포를 보였다.

술을 전혀 마시지 않는 사람은 74.6%, 과거에는 술을 마셨으나 현재 마시지 않는 사람은 7.0%, 현재 마시고 있는 사람은 18.4%이었다. 흡연을 전혀 하지 않는 사람은 69.4%, 과거에는 흡연을 하였으나 현재 중단한 사람은 9.3%, 현재에도 흡연을 하는 사람은 21.3%이었다. 연구 대상자의 평균 신장은 155.7cm, 평균 체중은 53.3kg, 평균 체질량 지수는 22.0이었다. 육체적 활동 정도는 하루에 한 번 이상 10계단 이상을 오르내리는 일이 '거의 없다'가 43.4%, '가끔 있다'가 22.6%, '종종 있다'가 34.0%이었다. 종교 활동은 '매주 정기적으로 교회나 절에 다닌다'고 응답한 사람이 53.8%로 나타났다. 현재 살고 있는 주택의 소유형태가 세대주 기준으로 자기 소유인 경우가 85.2%이었다 (Table 1).

연구 시작 시점에 가장 가깝게 시행된 1995년 우리나라의 인구 총조사 결과 나타난 여성 노인의 연령분포와 연구 대상자의 연령 분포를 비교해보면, 모두 비슷한 양상으로 연령 증가에 따라 대상수가 감소하여 본 연구의 분석 대상이 우리나라 여성 노인인구를 대표한다고 볼 수 있었다 (Table 2).

연구대상자 5,219명 중 고관절 골절이 51명 발생하여 10만 인년당 170.2 (95% 신뢰구간: 123.5-216.9)의 발생률을 보였다. 연령군별 10만 인년당 발생률은 65-69세 120.0, 70-74세 130.8, 75-79세 248.5, 80-84세 352.2, 85세 이상 189.0으로 나타났다. 첫 출산 연령 2세 간격으로 고관절 골절 발생을 살펴보았을 때, 17세 이하 첫 출산 연령군은 10만 인-년

Table 1. General characteristics of the study subjects (n=5,219) having information on reproductive history among members of the Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort in 1993

| Variables | Number | Percentage |
|--|-----------------|------------|
| Age (mean \pm SD) | 72.3 \pm 5.9 | |
| 65 - 69 | 2,020 | 38.7 |
| 70 - 74 | 1,571 | 30.1 |
| 75 - 79 | 921 | 17.6 |
| 80 - 84 | 509 | 9.8 |
| \geq 85 | 198 | 3.8 |
| Number of births (mean \pm SD) | 5.7 \pm 2.2 | |
| Age at first birth (mean \pm SD) | 20.1 \pm 3.0 | |
| Age at last birth (mean \pm SD) | 35.5 \pm 5.9 | |
| Age at menopause (mean \pm SD) | 48.3 \pm 4.6 | |
| Duration after menopause (years)* (mean \pm SD) | 28.7 \pm 7.2 | |
| Breast feeding | | |
| No | 194 | 3.8 |
| Yes | 4,954 | 96.2 |
| Hysterectomy or ovariectomy | | |
| No | 4,665 | 92.6 |
| Yes | 375 | 7.4 |
| Estrogen use | | |
| No | 4,734 | 98.6 |
| Yes | 65 | 1.4 |
| Alcohol drinking | | |
| Never | 3,881 | 74.6 |
| Ex-drinker | 362 | 7.0 |
| Current drinker | 959 | 18.4 |
| Smoking status | | |
| Never | 3,616 | 69.4 |
| Ex-smoker | 487 | 9.3 |
| Current smoker | 1,105 | 21.3 |
| Height (cm) (mean \pm SD) | 155.7 \pm 5.5 | |
| Weight (kg) (mean \pm SD) | 53.3 \pm 9.7 | |
| Body Mass Index (kg/m ²) (mean \pm SD) | 22.0 \pm 3.8 | |
| Physical Activity [†] | | |
| Rare | 2,212 | 43.4 |
| Sometimes | 1,155 | 22.6 |
| Often | 1,736 | 34.0 |
| Religious activity | | |
| No | 2,409 | 46.2 |
| Yes [‡] | 2,804 | 53.8 |
| Housing | | |
| Possession | 4,420 | 85.2 |
| House rent | 516 | 10.0 |
| Monthly rent | 58 | 1.1 |
| Others | 192 | 3.7 |

* Duration after menopause equals age at follow-up end point minus age at menopause.

[†] Frequency of going up and down over 10 stairs every day

[‡] Usually going to church or temple every week

당 181.6, 18-19세 128.3, 20-21세 151.9, 22-23세 353.8, 24-25세 276.0, 26세 이상은 190.0으로 발생률 증가 경향을 보이지는 않았다.

고관절 골절의 위험인자로 추정되는 교란변수에 대해 단변수 분석을 실시하

여 Table 3에 나타내었다. 연령이 증가할수록 고관절 골절이 대체로 증가하는 경향을 보였다 (p=0.01 for linear trend). 체중은 중앙값인 52kg 미만보다 52kg 이상인 군에서 위험성은 감소하였고, 체질량 지수는 정상의 하한치인 18.5 미만

Table 2. Age distribution of the study subjects (n=5,219) having information on reproductive history among members of the Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort in 1993 and whole Korean elderly women in 1995

| Age | Study subjects | Whole Korean elderly women* |
|---------|----------------|-----------------------------|
| 65 - 69 | 2,020(38.7) | 623,106(37.4) |
| 70 - 74 | 1,571(30.1) | 468,848(28.2) |
| 75 - 79 | 923(17.7) | 295,175(17.7) |
| 80 - 84 | 509(9.8) | 174,924(10.5) |
| ≥ 85 | 196(3.8) | 103,448(6.2) |
| Total | 5,219(100.0) | 1,665,601(100.0) |

*Korea National Statistical Office. Population and Housing Census Report 1995 [25]

Table 3. The crude rate ratios and their 95% confidence intervals of hip fracture for potential confounders in the study subjects (n=5,219) having information on reproductive history among members of the Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort in 1993 - 1998

| Variables | Person-years | No. of subjects | No. of cases | cRR* (95% CI) |
|---|--------------|-----------------|--------------|------------------|
| Age | | | | |
| 65-69 | 11,662 | 2,020 | 14 | 1.00 |
| 70-74 | 9,171 | 1,571 | 12 | 1.10 (0.51-2.37) |
| 75-79 | 5,232 | 921 | 13 | 2.07 (0.97-4.39) |
| 80-84 | 2,839 | 509 | 10 | 2.95 (1.31-6.64) |
| ≥ 85 | 1,058 | 198 | 2 | 1.57 (0.36-6.90) |
| p value for linear trend† | | | | 0.01 |
| Duration after menopause (years) † | | | | |
| < 28 | 10,242 | 1,776 | 21 | 1.00 |
| ≥ 28 | 11,304 | 1,973 | 16 | 0.69 (0.36-1.32) |
| Weight (kg) † | | | | |
| < 52.0 | 13,734 | 2,406 | 33 | 1.00 |
| ≥ 52.0 | 15,023 | 2,403 | 16 | 0.44 (0.24-0.81) |
| Body Mass Index (kg/m²) | | | | |
| < 18.5 | 4,287 | 757 | 11 | 1.00 |
| ≥ 18.5 | 25,676 | 4,462 | 40 | 0.61 (0.31-1.18) |
| Smoking status | | | | |
| Never | 20,827 | 3,616 | 32 | 1.00 |
| Ex-smoker | 2,767 | 487 | 7 | 1.63 (0.73-3.73) |
| Current smoker | 6,304 | 1,105 | 12 | 1.24 (0.34-2.41) |
| Alcohol drinking | | | | |
| Never | 22,301 | 3,881 | 40 | 1.00 |
| Ex-drinker | 2,044 | 362 | 4 | 1.09 (0.39-3.06) |
| Current drinker | 5,518 | 959 | 7 | 0.71 (0.32-1.58) |
| Physical activity | | | | |
| Rare | 12,572 | 2,212 | 31 | 1.00 |
| Sometimes | 6,657 | 1,155 | 11 | 0.67 (0.34-1.33) |
| Often | 10,072 | 1,736 | 8 | 0.32 (0.15-0.70) |
| p value for linear trend† | | | | 0.002 |
| Religious activity | | | | |
| No | 13,690 | 2,409 | 31 | 1.00 |
| Yes | 16,239 | 2,804 | 20 | 0.54 (0.31-0.95) |

* Crude rate ratio for whole follow-up period

† p value from likelihood ratio test for linear trend

‡ Categorized by median value

보다 18.5 이상인 군에서 위험성이 감소하였다. 흡연을 하지 않는 사람에 비해 과거 흡연자나 현재 흡연자는 더 높은 발생

을 보였지만 통계적으로 유의한 결과는 나타나지 못하였다. 현재 음주를 하고 있는 사람이 전혀 음주를 하지 않는 사람이

나 과거에는 음주를 하였으나 현재 중대한 사람에 비하여 고관절 골절 발생이 더 낮게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 육체적 활동 정도가 증가할수록 위험도는 감소하였다 (p=0.002 for linear trend). 일주일에 한번이상 교회나 절에 가서 규칙적으로 종교활동을 하는 사람에서 위험도가 유의하게 감소하였다.

고관절 골절과의 연관성이 통계적으로 유의하게 나타난 변수 중에 출산력과의 관련성도 통계적으로 유의한 연령, 체중, 육체적 활동도에 대해 보정하여 Cox's proportional hazard model을 통해 상대위험도와 95% 신뢰구간을 산출함으로써 주 결과변수와 고관절 골절간의 독자적인 관련성을 검정하였다. 출산을 하지 않았거나 두 번 이하 출산한 경우에 비해 세 번 이상 출산한 군의 보정 전 상대위험도는 0.60이었고, 연령, 체중, 육체적 활동도에 대해 보정한 후 상대위험도는 0.56, 95% 신뢰구간은 0.25에서 1.25로 5% 통계적 유의수준을 벗어났다 (p=0.15). 첫아이 출산연령은 22세 이상인 군에 비해 22세 미만인 군에서 보정 전 상대위험도가 0.55이었고, 연령, 출산수, 체중, 육체적 활동도에 대해 보정한 후 상대위험도가 0.60이었으며 95% 신뢰구간이 0.34에서 1.08로 나타나 통계적 유의수준의 경계역에 있었다 (p=0.09). 마지막 출산 연령에 대해서는 37세 이상인 군이 37세 미만이 군에 비해 보정 전에는 1.04, 보정 후에는 0.85의 상대위험도를 보여 큰 차이를 보이지 않았다 (Table 4).

고찰

우리나라의 평균수명은 1999년 현재 남자가 71.7세, 여자는 79.2세로, 여자가 남자보다 7.5년 더 오래 사는 것으로 나타나고 있다. 이는 10년 전인 1989년에 비해 남자 4.9년, 여자 4.1년, 20년 전에 비해서는 남자 10.4년, 여자 9.7년이 증가한 것이다. 1999년에 태어난 출생아 중 65세까지 생존할 확률은 남자 74.2%, 여자 89.2%로 남녀 모두 생존비율이 10년 전에 비해 약 10%p 높아진 것으로 나타

Table 4. The rate ratios and their 95% confidence intervals of hip fracture for reproductive factors in the study subjects (n=5,219) having information on reproductive history among members of the Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort in 1993 - 1998

| Variable | Person-years | No. of subjects | No. of case | cRR* (95% CI) | aRR(95% CI) |
|--------------------|--------------|-----------------|-------------|---------------|-------------------------------|
| Number of births | | | | | |
| 0-2 | 2,611 | 460 | 7 | 1.00 | 1.00 |
| ≥3 | 27,351 | 4,759 | 44 | 0.60 | 0.56 (0.25-1.25) [†] |
| Age at first birth | | | | | |
| ≥22 | 6,897 | 1,203 | 18 | 1.00 | 1.00 |
| <22 | 22,795 | 3,967 | 33 | 0.55 | 0.60 (0.34-1.08) [†] |
| Age at last birth | | | | | |
| <37 | 14,833 | 2,586 | 25 | 1.00 | 1.00 |
| ≥37 | 14,860 | 2,584 | 26 | 1.04 | 0.85 (0.48-1.49) [‡] |

* Crude rate ratio for whole follow-up period

[†] Adjusted rate ratio for whole follow-up period by Cox's proportional hazard models for age, weight, and physical activity

[‡] Adjusted rate ratio for whole follow-up period by Cox's proportional hazard models for age, number of births, weight, and physical activity

나 수명 연장에 따른 고령인구 증가를 반영하고 있다 [1]. 특히 노인인구에서 여성이 차지하는 비율은 남성보다 크다. 연령이 높을수록 여성이 차지하는 비율은 더욱 커져 우리나라 75세 이상 인구의 경우 여성이 남성의 2배가 넘는다 [2].

연구대상 질환인 고관절 골절은, 대퇴두부 골절(fracture of the femoral head)과 대퇴경부 골절(fracture of the neck of the femur), 대퇴전자간 골절(intertrochanteric fracture of the femur)을 포함한다. 이들 골절은 모두 골다공증의 빈도가 높은 노년층에서 주로 발생하고 최근 평균수명의 증가로 그 발생 빈도가 증가하고 있다. 이들 골절 후에는 이환율과 사망률이 증가하며 15-20%는 골절 1년 후에 사망하게 된다 [15]. 이 골절은 가벼운 외상에도 발생하는 일종의 병적 골절이라고 할 수 있다. 여성 노인에게서 호발하는데 이는 여자가 남자보다 골다공증이 일찍 오고 평균 수명도 길며 대퇴경각(neck-shaft angle)이 작기 때문이다 [16]. 노인 여성 인구에 있어서 고관절 골절의 중요성은 90세까지 살게 될 경우 여자 2명 중 1명이 골다공증에 의한 골절을 경험한다는 사실에서 부각되며, 남자 노인의 경우 90세까지 생존할 경우 6명중 1명이 골다공증에 의한 골절을 경험한다는 것과 비교해 볼 때 더욱 중요하다고

할 수 있다. 여성 노인은 폐경후 나타나는 제 1형 골다공증과 70세 이상의 남녀에게서 볼 수 있는 제 2형 골다공증을 모두 경험할 가능성이 많다 [4]. 외국의 의료비용에 대한 연구결과에 따르면, 고관절 골절이 발생한 노인 여성은 초기 입원비용으로 평균 9,534달러, 퇴원 후 1년 동안 직접적인 의료비용으로 평균 13,470달러가 소요되어 고관절 골절을 경험하지 않은 같은 나이의 여성에 비해 약 3배의 의료비용을 소모하는 것으로 나타났다 [5]. 우리나라의 의료비 지출에서 살펴본 것을 때에도 여성의 경우 50-54세군에 비해 55-59세군의 의료비가 86.4% 증가하였으며 70-74세군에 비해 75세 이상군의 의료비는 227.1%의 증가로 고령에서 증가폭이 상당히 크다는 것을 알 수 있다. 이것은 남성에서 관찰된 증가폭 73.4%, 88.6%에 비하여도 월등히 큰 것이다 [6].

고관절 골절은 약 50세 이후에 연령에 따라 발생이 급격히 증가하며, 미국의 여성에서는 65세에 10만 인년당 200명 정도, 85세 이후에 3000명 정도가 발생한다고 보고되고 있다 [17]. 본 연구 결과에서는 대체로 연령 증가에 따라 발생률 증가가 나타났으나 85세 이후의 발생률 증가가 뚜렷하지 않았는데 이는 85세 이후 연령대에 해당하는 대상자 수가 적었기

때문에 정확한 수가 추정되지 않은 것으로 생각된다.

한국 여성 1명이 가임기간(15-49세) 중 갖는 평균 출생아 수는 2000년 1.47명으로 1970년 4.53명, 1980년 2.83명에 비해 급격히 감소된 수치이며 1995년 1.65명 이후 지속적인 감소추세를 나타내고 있다. 이는 일본(2000년) 1.35명, 독일(1998년) 1.34명, 프랑스(1998년) 1.77명 등과 비교해볼 때 우리나라 여성의 출산이 저출산율 국가 수준을 나타내고 있는 것이다. 2000년 현재 우리나라 여성은 첫째 아이를 27.7세에 낳는 것으로 보고되었으며 1981년 24.5세, 1990년 25.9세에 비해 현저히 증가한 것으로서 여성의 출산 연령이 점차적으로 늦어지고 있음을 보여준다 [8,9].

성인기에 도달된 최대골질량이 이후 여성에서 골다공증과 골절의 위험정도를 결정한다는 견해가 널리 퍼져 있다. 골질량의 90% 이상이 20세 이전에 도달하고 30세 전에 최대가 된다. 이러한 시기 중 임신과 수유를 경험하는 여성은 칼슘 요구량이 증가하고 복잡한 호르몬 변화를 겪게 된다. 임신 기간 동안 칼슘 요구량 증가는 비타민 D, 칼시토닌, 부갑상선호르몬 수준의 증가를 수반하며 칼슘의 위장관 흡수증가와 신장 보존 증가 같은 골 무기질 대사에서 변화를 유도하여 체내 칼슘 수준을 올릴 수 있다. 그러나 임신과 수유시 모체의 칼슘의 요구량 증가는 골밀도의 감소를 유도할 수도 있다. 또한 수유시에는 칼슘 요구량 증가에 비해 섭취된 칼슘의 소장 흡수 효율이 좋아지지 않으며 프로락틴에 의해 에스트로겐 수준이 저하되어 일시적으로 골소실이 발생하기도 한다 [10,18,19]. 임신 기간 중 분만 근처 시기에 코르티솔 수준의 증가, 압력 증가 등으로 인한 대퇴골두(femoral head) 괴사, 임신 말기의 일시적 근위대퇴부 골다공증, 분만시 릴랙신 수준의 상승과 태아의 압력 증가로 발생하는 치골결합 파열 등 임신과 분만 과정에서 산모의 근골격계 상태가 위협을 받을 가능성도 있다 [20]. 이 때문에 임신과 출산, 수유 등이 이후의 골밀도, 골다공

중, 골절 위험성에 영향을 미칠 수도 있다는 주장이 제기되어 왔다.

이러한 가설을 검증하기 위해 이전에 외국에서 많은 연구들이 수행되었으나 일관성은 부족하다. 1982년에 캐나다에서 45-74세 982명의 여성을 대상으로 한 병원 중심 환자-대조군 연구에서는 고관절 골절 환자와 대조군에서 임신 경력 여부, 평균 임신횟수, 첫아이 출산 연령이 비슷하였다 [21]. 1986년에 미국에서 이루어진 지역사회 환자-대조군 연구에서는 50-74세의 여성 917명을 대상으로 하여 고관절이나 전완의 골절 위험도에 대해 조사한 결과 임신경력여부, 4번 이하 출산과 5번 이상 출산에 대해 대응위험도는 1.2로 비슷하게 나타났다 [16]. 1995년에 호주에서 수행된 지역사회 환자-대조군 연구에서는 65세 이상의 311명 여성에서 출산수는 3번까지는 위험도가 감소하지만 4명 이상에서는 위험도가 증가하였다. 첫 출산 연령이 20세 이하인 군에 비해 그 이상의 연령에서 첫 출산한 군은 1.25배에서 1.70배까지 위험도가 증가하였다. 본 연구와 같은 연령군을 대상으로 수행되었는데 본 연구의 결과와 비슷하였다 [22]. 1998년에 노르웨이에서 수행된 전향적 코호트 연구에서는 1961년 당시 32세에서 74세 사이의 6만 3천 여명의 여성을 29년간 추적조사하여 출산력과 고관절 골절로 인한 사망률의 관련성을 분석한 결과 출산수에 대해서는 사망률이 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나 첫 출산이 30세 미만인 군에 비해 30-34세에 첫 출산 경우는 0.77배, 35세 이상에서 첫 출산한 경우는 0.57배로 사망률이 감소하는 결과를 보였다 [23].

본 연구에서는 출산을 하지 않았거나 두 번 이하 출산한 경우에 비해 세 번 이상 출산한 군의 교란변수 보정후 상대위험도는 0.56이었으나 통계적으로 유의하지 않았다. 첫아이 출산연령은 22세 이상인 군에 비해 22세 미만인 군에서 교란변수 보정후 상대위험도가 0.60이었으나 통계적 유의성이 강하지 않았다. 고관절 골절 발생수가 적어 통계 검정의 효율성이 낮아서 95% 신뢰구간이 넓어진 것으

로 해석된다. 출산 횟수가 많거나 이른 나이에 출산하는 경우에 임신과 수유 과정에서 요구되는 무기질량에 모체의 보상 기전이 보다 왕성하게 그 기능을 발휘하는 것으로 해석할 수 있다. 일부 논문에서는 임신 중 늘어난 체중으로 인해 뼈의 부하가 증가하여 골질량이 증가하고 골절 위험을 감소시킨다는 견해도 있었는데 본 연구에서는 다변량 분석에서 체중에 대해서는 보정하였다 [10]. 그러나 임신 전후의 체중변화는 연구대상이 65세 이상의 노년층이었기 때문에 현실적으로 조사할 수는 없었다. 따라서 본 연구 결과는 연령, 체중, 육체적 활동도를 보정한 후에 이른 나이에 출산하는 것이 골절 위험을 감소시킬 가능성이 있다는 것을 보여준다. 이른 나이에 출산할수록 산후 뼈의 무기질 보상 기전이 더 충분하게 작용하여 골다공증 및 골절 위험을 감소시킬 수 있다는 가설을 제기할 수 있다. 이에 대한 검증은 여러 연령층 여성을 대상으로 하여 출산 연령별로 임신전, 임신중, 출산후 골밀도를 비교하는 연구를 통해 이루어질 수 있을 것이다.

본 연구의 한계점은 많은 문헌에서 골절이나 골밀도와 관련이 있는 것으로 알려진 초경연령과 수유기간에 대해서 조사가 되지 않아 교란변수로 사용할 수가 없었다는 점을 들 수 있다. 또한, 설문조사에서 사산, 유산 등이 배제되어 임신기간 자체의 영향을 정확히 평가할 수 없었다. 그러나 연구대상이 65세 이상이었으므로 기억에 의존하여 초경연령을 조사해 내기는 어려웠으며, 수유기간, 사산, 유산 횟수 등도 연구대상이 평균 6번의 출산을 한 점으로 미루어 봤을 때 정확하게 기억해내기는 힘들 것으로 생각이 되고 더욱이 조기 자연 유산 등은 본인이 알기 어려웠을 것이다. 설문지는 연구대상의 특성에 맞게 간결하면서도 주요 출산력, 생활습관, 체중, 건강상태 등 가능한 변수를 포함하도록 하여 신뢰도와 타당도를 높이고자 하였다. 연구대상에서 고관절 골절 발생자가 충분히 많지 않아서 이분성 범주에 대한 결과만 제시하였기 때문에 출산수나 출산 연령에 대한 양-반응

관계나 경향성을 입증하기는 어려웠다. 이는 추후 추적관찰 기간이 늘어나거나 설문응답자를 더 확보하면 판정 가능할 것이다.

본 연구는 국내에서 이루어지는 지역사회 주민을 대상으로 한 대규모 코호트 연구의 일환으로서 병원 중심의 연구에서 나타나는 선택 비뮴립을 극복하고 지역사회를 기반으로 하여 우리나라 여성 노인의 근골격계 건강 상태를 파악하는 기초자료를 제공할 수 있을 것이다. 또한, 노인인구에서는 질병 발생에 선행하고 대상자들이 비교적 정확하게 기억하고 있는 출산력에 대한 연구로서 인과관계에 대해 시간적으로 비뮴립없는 연구결과를 이끌 수 있었다. 기존에 수행된 외국의 연구에 비해 우리나라 노인에서는 출산수가 많고 첫 출산 연령이 더 이르므로 본 연구결과는 우리나라 노인의 출산력 범위에 적용할 수 있을 것이다. 출산력이 고관절 골절에 미치는 영향을 평가하고 고위험군의 특성을 파악함으로써 효과적으로 예방대책을 수립하며 노인의 고관절 골절을 예방하는데 기여할 수 있을 것이다.

요약 및 결론

여성 노인에서 출산력과 고관절 골절 간 관련성을 평가하고자 코호트 연구를 수행하였다. 본 연구는 부산광역시 의료보험관리공단(현 국민건강보험공단)의 데이터베이스를 이용해 1993년 1년 동안 피보험자 및 피부양자 자격을 가진 65세 이상의 노년층으로 구성된 한국노인약물역학코호트 구성원 중 출산력 정보를 가진 여성을 대상으로 하였다. 출산력 및 다른 가능한 교란변수에 대한 정보는 우편 발송 설문지를 통해 수집되었다. 고관절 골절에 관한 잠재적인 환자군은 1993년과 1998년 사이의 보험 청구자료를 통해 수집되었으며 병원방문조사를 통해 최종 진단명을 확정하였다. Cox's proportional hazard model을 이용하여 상대위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다. 출산력 정보를 가진 5,219명의 여성을 6년

동안 추적조사하여 51례의 고관절 골절이 확정되었다. 본 연구에서는 연령, 체중 및 육체적 활동도를 보정한 후, 출산을 세 번 이상 한 여성의 고관절 골절 발생이 두 번 이하 출산한 여성의 0.56배 이었고, 연령, 출산수, 체중 및 육체적 활동도를 보정한 후 22세 미만의 연령에서 첫 출산한 여성은 고관절 골절 발생이 0.60배 이었다.

본 연구 결과에 따라 한국 노인 여성에서 첫 출산 연령이 이른 사람은 고관절 골절 위험이 감소할 가능성이 있다.

감사의 글

한국노인약물역학코호트 구축과 진료 내역 데이터 제공에 도움을 주신 국민건강보험공단(구 의료보험관리공단) 관계자 여러분께 감사드립니다. 그리고 병원방문 조사에 협조해주신 부산지역 병원 관계자 여러분과 수고해주신 병원방문조사 조사원들께 감사드립니다.

참고문헌

- 통계청. 1999년 생명표 작성 결과. 2001
- 통계청. 1999년 장래인구 추계 결과. 2001
- Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. 1998
- Peel N. Osteoporosis: *British Med J* 1995; 310: 989-992
- Haetjens P, Autoer P, Barette M, Boonen S. The economic cost of hip fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A: 493-500
- 의료보험관리공단. 의료보험통계연보. 1997
- Park BJ, Jung KO, Bae JM, Koo HW, Kim DS. Cohort study on the association between smoking and proximal hip fracture in the elderly people in Korea. *Korean J Epidemiol* 1998; 20: 246-256 (Korean)
- 통계청. 2000년 출생 사망 통계결과. 2001
- 통계청. 99년 인구동태 통계결과. 2000
- Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1052-1060
- Park BJ, Cho YK, Kim SA. Construction of the Korea Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort; drug utilization review of cephalosporins in geriatric inpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2001; 10: 487-492
- Park BJ, Bae JM, Koo HW, Kim DS, Kwon JS, Jin K. Cohort study on the association between psychotropics and proximal femur fracture in the elderly people in Korea: Interim results. *Korean J Clin Pharmacol Ther* 1998; 6: 44-54 (Korean)
- Park BJ, Kim DS, Koo HW, Bae JM. Reliability and validity study of a life style questionnaire for elderly people. *Korean J Prev Med* 1998; 31: 49-58 (Korean)
- SAS Institute Inc. The SAS for windows, Release 6.12. Cary, NC27513, USA, 1989
- Bredhal C, Nyholm B, Hindshdm KB, Mortensen JS, Olsen AA : Mortality after hip fractures; Results of operation within twelve hours of admission. *Injury* 1992; 23: 83-86
- 서울대학교 의과대학 정형외과학교실. 골절학. 1판 일조각. 1988
- Ross PD. Osteoporosis: Frequency, consequences, and risk factors. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1399-1411
- Alderman BW, Weiss NS, Baling JR, Ure CR, Ballard JH. Reproductive history and postmenopause risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 262-267
- Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ, Pitkin RM. The role of calcium in health and disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1560-1569
- Heckman JD, Sassaral R. Current Concept Review. Musculoskeletal Considerations in Pregnancy. *J Bone Joint Surg* 1994; 76: 1720-1730
- Kreiger N, Jelsey JL, Holeford TR, O'connor T. An epidemiologic study of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 141-148
- Nguyen TV, Jones G, Sambrook PN, White CP, Kelly PJ, Eisman JA. Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2709-2714
- Jacobsen BK, Nilssen S, Heuch I, Kvale G. Reproductive factors and fatal hip fractures. A Norwegian prospective study of 63,000 women. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 645-650
- 통계청. 인구주택총조사 보고서. 1995