

정책연구용역사업 최종결과보고서

연구사업명	한국인 유전체역학조사사업 역학자료 기반 연구과제 발굴기획(보건학 분야)		
발주부서	유전체 역학과	과제담당관	
주관연구 기관	기관명	소재지	대표
	한국역학회	서울시 성동구 왕십리로 222	최보울
책임연구원	성명	소속 및 부서	직위/전공
	김 동 현	한림의대	교수/역학
	연락처	주소	이메일
	033)248-2664	강원도 춘천시 한림대학길 39 한림대학교	dhkims @hallym.ac.kr
총 연구기간	2014.12.15 - 2015. 4. 30	총 연구비	36,364천원
당해연도 연구기간	2014.12.15 - 2015. 4. 30	당해연도 연구비	36,364천원
보안 여부	보안(), 일반(○)	결과 공개 여부	가(○), 부()
연구참여자	총10명 [책임연구원 1명, 연구원 7명, 연구보조원 1명, 보조원 1명]		
세부사업 여부	해당(), 해당없음(√) (해당사항 √표기)	세부사업 수	총 개

2014년도 정책연구용역사업의 최종결과보고서를 붙임과 같이 제출합니다.

붙임1. 최종결과보고서 제본(8부)

2. 최종결과보고서 전자파일 이메일 제출

2015 년 5 월 6 일

책임연구원 김 동 현 (인 또는 서명)
주관연구기관장 최 보 울 (직인)

질병관리본부장 귀하

목 차

I. 연구결과 요약문

(한글) 한국인 유전체역학조사사업 역학자료 기반 연구과제 발굴기획(보건학 분야)
(영문) Development of research proposal for KoGES for improvement of public health

II. 정책연구용역사업 연구결과

제1장 최종 목표	7
제2장 국내외 기술 현황	10
제3장 최종 정책연구용역사업 내용 및 방법	25
제4장 최종 정책연구용역사업 결과	27
제5장 연구결과 고찰 및 결론	121
제6장 연구성과 및 활용계획	123
제7장 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보	125
제8장 기타 중요변경사항	126
제9장 연구비 사용 내역	127
제10장 참고문헌	129
제11장 첨부서류	139

그림 목차

그림 1.1 한국인유전체코호트의 구성	7
그림 2.1 중개연구 모식도	10
그림 2.2 영양과 질환 연구와 시스템역학	14
그림 3.1 연구 추진 흐름도	25
그림 4.1 KoGES 자료 활용성 증대를 위한 심화과제의 구성	28
그림 4.2 하버드 보건대학원 역학통계학자 Donna Spiegelman이 개발한 고급 통계 분석 매크로 프로그램	30
그림 4.3 매크로 프로그램 사용 설명서 및 적용 예시 제시	31
그림 4.4 코호트 자료에서 매크로 프로그램을 활용하여 통계 분석을 실시하고 사용한 프로그램(%blinplus 매크로)을 인용한 논문	31
그림 4.5 The influences of food nutrition obesity physical activity on the process	56
그림 4.6 2005년 세계 주요 원인별 비례사망률	65
그림 4.7 순환기계통질환의 사망률 추이	66
그림 4.8 당뇨 합병증 유무에 따른 환자당 연간 의료비용	82
그림 4.9 Burden of Disease, global and Korea, Years of Life Lost	84
그림 4.10 Burden of Disease, global and Korea, Disability-adjusted Life Years	84
그림 4.11 2013년 우리나라 건강보험 상병명별 급여비 및 진료실인원당 급여비 상위 1-5위	96
그림 4.12 우리나라 전체 건강보험 급여비 및 진료실인원 대비 만성콩팥병의 급여비 및 진료실인원 비중	97
그림 4.13 골다공증 유병률, 국민건강영양조사(2008-2010)	103
그림 4.14 50세 이상 고관절 골절 발생자수 (건강보험자료)	104

표 목차

표 2.1 유전체 연구결과의 활용 사례: 중개연구	11
표 2.2 한국인유전체코호트 자료를 이용한 심뇌혈관질환과 관련 요인 분석 결과	17
표 2.3 한국인유전체코호트 자료를 이용한 고혈압과 관련 요인 분석 결과	18
표 2.4 한국인유전체코호트 자료를 이용한 당뇨병 관련 요인 분석 결과	20
표 2.5 한국인유전체코호트 자료를 이용한 동맥경화 관련 요인 분석 결과	21
표 2.6 한국인유전체코호트 자료를 이용한 대사증후군(인슐린저항성 포함) 관련 요인 분석 결과	23
표 4.1 Nested case-control study에서 관련도 지표의 추정	39
표 4.2 case-cohort study에서 관련도 지표의 추정	40
표 4.3 식이섭취빈도조사표에 대한 논쟁에서 나타난 식이섭취빈도조사표와 양적조사의 장단점	43
표 4.4 국립암센터 보고서에 포함된 암의 위험요인(O)과 추가적으로 유전체역학조사 사업에서 산출하여야 할 위험요인(✓) 매트릭스	55
표 4.5 최적 프로그램 개요	68
표 4.6 만성질환 예방 요인 요약	70
표 4.7 정부와 임상학회의 식생활지침 미국 사례	72
표 4.8 연구과제 제안 주제 예와 연구 설계	75
표 4.9 사망률 상위 5개 만성질환으로 인한 진료비	82
표 4.10 50세 이상 골다공성 골절 발생 현황	103
표 4.11 미국 Healthy people 2020에서 골다공증과 골다공성 골절에 대한 목표량	106
표 4.12 KoGES 골다공증 코호트 연구 현황	107
표 4.13 KoGES 코호트 연구에서 골다공증과 골다공성 골절 관련 연구 결과	108

보고서 요약문

연구사업명	한국인유전체역학조사사업 역학자료 기반 연구과제 발굴기획(보건학 분야)		
색인어	한국인유전체코호트사업, 공중보건유전체연구, 보건학적 미충족연구수요, 연구수행 governance		
주관연구기관	한국역학회	책임연구원	김 동 현
연구기간	2014. 12. 15 - 2015. 4. 30		
KoGES 는 한국인 일반인구 집단을 대상으로 2011년 까지 약 21만 명의 기반조사 참여자를 모집하였으며, 대부분의 개별 코호트연구가 기반조사를 마치고, 추적 및 반복 조사가 이루어지고 있음. 유전체를 포함해 omics 연구가 활발히 진행됨에 따라 과거 어느 때 보다 이들 연구성과와 실제 활용 사이의 간격을 줄여 나가야 한다는 요구가 커져가고 있음. 즉 유전체 기초연구에서 발견된 성과를 실제 대상인구에 적용시키고자 하는 중개연구는 환자 중심의 임상연구에로의 활용을 뿐 아니라, 일반인구집단을 대상으로 하는 연구로 진행되어야 하고, 궁극적으로 공중보건학적 성과로까지 나아가야 한다고 할 수 있음. 이를 위해 유전체 연구는 인구집단 건강 향상을 위한 연구내용과 연구 수행구조를 갖추고, 이를 통해 얻어지는 연구성과가 실제 인구집단에서 질병 부담의 감소, 예를 들어 발생률이나 사망률 감소와 같은 최종 공중보건학적 목표를 지향하고 달성할 수 있어야 함. KoGES 는 우리나라 최초의 대규모 인구집단 기반 코호트 연구이기에 자료활용과 성과를 제고하기 위해서는 타당성있고 효율적인 연구수행을 위한 방법론적 지원과제의 개발이 시급히 요구되고 있음. 특히 코호트 추적과정에서 2차자료원이나 반복조사를 통한 결과변수의 확인을 위한 protocol 의 개발, 시료자원의 효율적인 분석을 위한 nested case-control study 와 case-cohort study dataset 구축과 이를 기반한 시료분석 protocol 개발, 종적 추적자료의 분석 macro 개발, 영양자료 통합분석 db 구축, 그리고 신체 활동력 지표의 타당성 평가연구 등이 시급히 수행되어야 연구과제라 할 수 있음 KoGES 연구의 공중보건학적 기여를 제고하기 위해서는 미충족된 연구수요에 대한 연구과제 개발이 요구됨. 즉 우리나라 주요 만성질환인 암, 뇌혈관질환, 당뇨, 만성콩팥병, 그리고 골다공증에 대한 미충족된 연구수요과제를 개발함으로써 이들 질환으로 질병 부담을 경감시킬 수 있는 연구성과 도출이 시급히 요구되고 있음. 아울러 수월성있는 연구수행구조의 구축을 통해 연구수행의 효율성과 지속적인 성과창출의 가능성을 제고시켜야 함. 이를 위해 신속하고 합리적인 의사결정을 위해 steering committee 구성하여 실질적으로 연구수행 전략과 방향을 supervise 할 수 있어야 하고, 아울러 실무위원회의 구성을 통해 내적 타당성 제고를 위한 연구수행과정이 통합된 구조 하에서 진행되어야 함. 궁극적으로 KoGES 자료에 대한 타당한 분석과 미충족된 연구주제의 발굴을 통해 우리나라 NCD 관리를 위한 활용가능한 보건지표를 생산해 내고, 이러한 지표의 타당성을 평가할 수 있는 연구기반으로 자리매김해 나가야 함.			

Summary

Title of Project	Development of research proposal for KoGES for improvement of public health		
Key Words	KoGES, Public Health Genomics, Unmet research needs, Study governance		
Institute	Korea Society of Epidemiology	Project Leader	Dong-Hyun Kim
Project Period	2014. 12. 15 - 2015. 4. 30		
The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) is on-going population-based prospective cohort study recruiting ~210,000 participants from more than 30 regional centers scattered nationwide since 2001. There are strong research needs to fill up the gap between omics-based basic research and improvement of population health, translating new discoveries into clinical and public health research. KoGES should contribute to reducing disease burden due to major chronic diseases and to attaining public health goal through framing research agenda for advancement of population health. To maximize the data utilization and research activities, KoGES needs to develop research proposals solving some critical methodological issues in this cohort study, such as protocol development for outcome ascertainment during long-term follow-up, construction of dataset for nested case-control and case-cohort study design for the efficient use of biomarkers collected in the baseline survey, development of macro program for longitudinal data analysis, and validation studies on diet and exercise questionnaires. In addition, KoGES should also help to fund various dimension of research on the important unmet research needs for major non-communicable diseases, such as cancer, cardiovascular disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, osteoporosis, and etc. It includes, though not exhaustive, omics-based research advancing our basic knowledge, clinical research for finding better diagnostic and prognostic biomarkers, and public health research guaranteeing advancement of population health. Since actual survey in KoGES has been done in several independent research groups, the steering committee needs to be established in a sooner time to harmonize the research strategies and direction and to supervise research processes more effectively. Integrated dataset of KoGES, expecting total number of participants approximately 210,000, needs to be available to interested investigators as public research base for contribution to population health in Korea.			

정책연구용역사업 연구결과

제1장 최종목표

1절 연구배경 및 필요성

○ 한국인유전체역학조사사업(KoGES)을 통한 대규모 일반인 코호트 구축 완료

- 한국인유전체역학조사사업(KoGES)이 2001년부터 질병관리본부 주도로 수행되었으며, 이 사업의 목표는 한국인 일반인구 집단을 대상으로 대규모 코호트를 구축하고 검진 및 역학조사를 통해 역학 및 임상자료, 생체자원 등을 수집하는 것임. 이를 통해서 질병의 유전-환경 요인을 규명하고 이를 바탕으로 개별화된 예방 및 관리지침을 수립하여 중요한 질병으로 인한 우리 국민의 부담을 경감하고, 생명 연장, 질병 예방, 삶의 질 향상을 도모하는 것이 궁극적 목적임.
- KoGES 는 한국인 일반인구 집단을 대상으로 2011년 까지 약 21만 명의 기반조사 참여자를 모집하였으며, 대부분의 개별 코호트연구가 기반조사를 마치고, 추적 및 반복 조사가 이루어지고 있음. 이를 통해 장기간에 걸친 만성질환의 발생 및 진행과정을 관찰할 수 있는 연구기반자료가 누적적으로 생산되고 있고, 유전 및 환경 요인의 영향과 상호작용을 평가할 수 있는 다각적인 분석이 필요한 단계에 이르렀음.

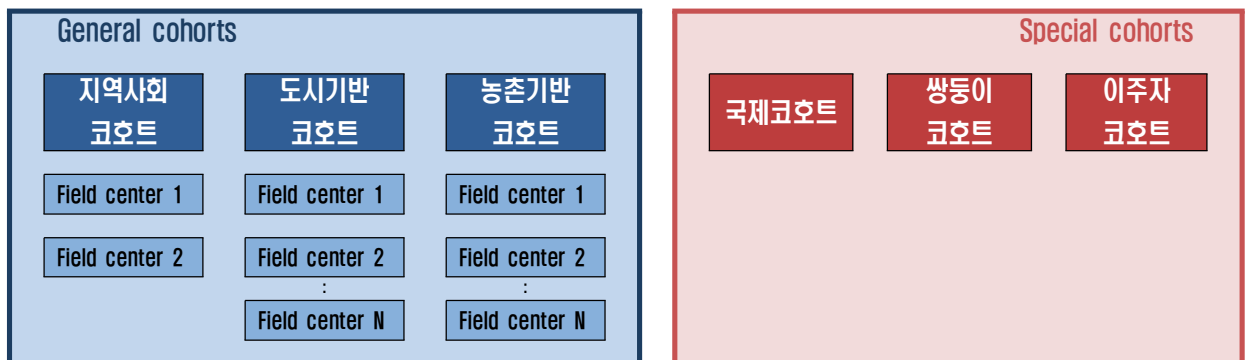


그림 1.1 한국인유전체코호트의 구성

- KoGES는 지난 시기 기초자료 확보에 편중된 경향을 보이며, 예방연구를 위한 계획이 미비하고, 단발성 지표나 연구 결과의 도출로 인해 연구기반의 의료기술 창출이나 정책적 제안과의 연결고리가 부족함.

○ 구축된 코호트 기반자료의 활용 방향과 전략 수립이 필요

- 10여년 전 유전체 코호트를 시작할 무렵에서는 유전체 역학연구는 우리나라 주요질환에 대한 부담을 경감시켜줄 수 있는 기회로 장미빛 기대를 모았다면, 지금은 유전체연구의 실제 활용성에 많은 의문이 제기되면서, 도전이자 위기로 다가오고 있음. 따라서 인구집단 기반 유전체 코호트 연구의 가장 대표 주자가 할 수 있는 KoGES 에서는 연구의 성과를 단순히 지식생산과 논문작성에 한정하는 것이 아니라, 어떻게 해야 우리나라 국민의 건강수준 향상에 실질적으로 기여할 수 있을 것인가를 고민하여 그 답을 제시할 수 있어야 할 것임.
- 질병관리본부는 이러한 자료분석 및 연구 요구에 부응하여 대규모 일반인 코호트 자료 중 21만 명에 대한 역학자료를 '14년 상반기부터 공개, 활용 중이고, 국가 주도 대규모 코호트 인프라의 활용도를 극대화하기 위하여 향후 보건의료 연구과제 기획을 적극적으로 추진할 예정임.
- 이를 위해 최근의 보건의료 분야 연구추세와 보건학적 수요를 감안하여 효과적인 국가 보건정책의 수립을 위해 신속히 **근거 창출이 필요한 미충족된 연구수요 (unmet research needs)**를 **확인**하고, 그에 근거한 연구과제 도출이나 예산투자 기획 필요함.
- 즉, 정제가 완료된 21만 명 역학 자료를 '14년 상반기에 공개함으로써 자료 활용이 본격화 되고 있으며, 해당 역학 자료를 활용하여 분석 가능한 연구 분야를 발굴하고, 추가 생산이 필요한 자료 등에 대한 구체적 기획을 추진할 전문가 네트워크 적극적 운영 필요.
- 이를 통해, 우리나라에서도 유전체연구가 일반국민의 공중보건향상에 기여하는 구체적 성과 도출과 지식확산이 국내 유전체연구영역에서 시급히 요구되고 있음. 아울러 이러한 필요 연구분야의 발굴은 보다 장기적으로 코호트자료의 전략적 활용에 부응하는 방향으로 전개되어야 할 것임.

2절 연구 목적

첫째, 국가 주도 코호트 사업 결과물 활용도 제고를 위한 전략 개발

둘째, 코호트 자료를 활용해 생산 가능한 한국인 보건지표의 개발과 이의 활용방향 수립

셋째, 이를 위해 전문가 네트워킹 활용을 통한 대규모 코호트 연구기획 기반 확보

3절 연구결과에 대한 기여도, 기대효과 및 활용방안

○ 기대효과

- 현재 국가적 agenda 로 떠오른 NCD control 의 핵심적인 예방전략 마련을 위한 근거를 KoGES 자료 활용과 분석에서 산출되는 각종 보건지표에서 마련될 수 있을 것을 기대하고 있음.
- 아울러 이 과제의 산출물로 제시되는 KoGES 자료 활용에 따른 여러 미충족된 연구주제의 선정과 연구수행 제안서 작성을 통해 장기간에 걸쳐 구축된 코호트 자료의 활용성이 극대화될 것으로 기대하고 있음.

○ 활용방안

- KoGES 자료분석과 연구주제 발굴을 통해 우리나라 NCD 관리를 위한 활용가능한 보건지표를 생산해 내고, 이러한 지표의 타당성을 평가하는 연구기반으로 활용할 수 있음.
- 예를 들어, 높은 유병율과 질병 진행의 비가역적인 특성으로 인해 관리에 많은 비용이 소요되는 NCD는 질병 발생을 예방하고, 진행을 억제하기 위한 관리전략의 수립이 필요함. 따라서 NCD의 발병을 예측하고, 진행을 조기진단할 수 있는 biomarker 의 유용성을 평가할 수 있는 연구기반으로 활용 가능함

제2장 국내외 기술현황

1절 유전체 역학연구의 현황과 전망

1. Perspectives of Public Health Genomics: What's new since Bellagio statement ?

- 유전체연구에서 국민보건향상과 건강정책개발의 근거 창출을 위한 중개연구 활성화
 - 유전체를 포함해 omics 연구가 활발히 진행됨에 따라 과거 어느 때 보다 이들 연구성과와 실제 활용 사이의 간격을 줄여 나가야 한다는 요구가 커져가고 있음(Butler et al, 2008)
 - 그림 2.1에서 보듯이, 기초연구에서 발견된 성과를 실제 대상인구에 적용시키고자 하는 중개연구는 환자 중심의 임상연구에로의 활용을 뿐 아니라, 일반인구집단을 대상으로 하는 연구로 진행되어야 하고, 궁극적으로 공중보건학적 성과로까지 나아가야 한다고 할 수 있음(Lenfant, 2003).

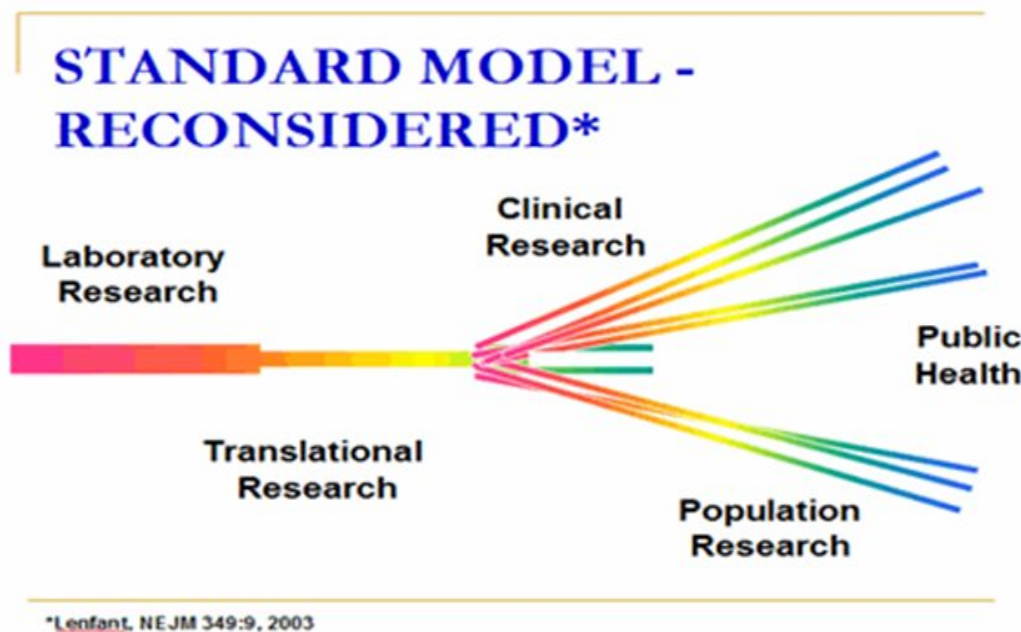


그림 2.1 중개연구 모식도

- 예를 들어 BRCA 유전자 변이가 유방암과 관련성이 있다는 연구결과는 T1 중개연구에서 속하고, 이를 기반으로 임상적 상황에의 적용을 위해 고위험여성에서 BRCA 유전자 검사의 양성예측도를 산출하고자 하는 것은 T2 중개연구, 그리고 실제 진료현장에서의 활용지침을 개발하는 것은 T3 중개연구로 여기서는 고위험집단인 유방암 가족력의 규

모와 실제 이들이 검사에 참여하는 과정과 장애에 대한 평가 등이 이 연구에 속한다고 할 수 있다. 끝으로 이러한 BRCA 유전자 검사의 도입이 전체 인구집단의 건강에 미치는 영향을 평가하는 것이 T4 중개연구로 이 과정에서 BRCA 검사로 인한 유방암 발생률 변동과 최종적인 결과변수라 할 수 있는 일반인들의 수용성, 만족도 등을 포함한 성과를 평가하는 것을 포함하고 있음(표 2.1).

The continuum of translation research in human genetics: types of research and examples

Translation research phase	Notation	Types of research	Examples
T1	Discovery to candidate health application	Phases I and II clinical trials; observational studies	Is there an association between <i>BRCA</i> mutations and breast cancer?
T2	Health application to evidence-based practice guidelines	Phase III clinical trials; observational studies; evidence synthesis and guidelines development	What is the positive predictive value of <i>BRCA</i> mutations in at-risk women?
T3	Practice guidelines to health practice	Dissemination research; implementation research; diffusion research Phase IV clinical trials	What proportion of women who meet the family history criteria are tested for <i>BRCA</i> and what are the barriers to testing?
T4	Practice to population health impact	Outcomes research (includes many disciplines); population monitoring of morbidity, mortality, benefits, and risks	Does <i>BRCA</i> testing in asymptomatic women reduce breast cancer incidence or improve outcomes?

666

Genetics IN Medicine

표 2.1 유전체 연구결과의 활용 사례: 중개연구

○ 인구집단건강 향상을 위한 유전체연구

- 이를 위해 유전체 연구는 인구집단 건강 향상을 위한 연구내용과 연구 수행구조를 갖추고, 이를 통해 얻어지는 연구성고가 실제 인구집단에서 질병 부담의 감소, 예를 들어 발생률이나 사망률 감소와 같은 최종 공중보건학적 목표를 지향하고 달성할 수 있어야 함.

2. Systems Epidemiology beyond Genomics - overview

가. 시스템역학(Systems Epidemiology)

시스템 역학(Systems Epidemiology)은 복잡한 표현형을 이해하기 위한 시스템 생물학적 접근 방법을 역학 분야에 적용한 개념임. 사람을 대상으로 하는 관찰연구나 개입연구와 시스템 생물학의 융합임. 생활습관이나 환경요인과 만성질환의 연관성을 파악하는 전통적인 역학연구(traditional epidemiology)는 관찰된 연관성 기저의 생물학적 메커니즘을 명확히 하지 못해왔음. 그러나 최근에는 대용량 정보 생산 기술(high-through-put technologies) 발전

으로 여러 수준에서 생물학적 지표 정보(유전적 소인(genome), 후생유전학적 변화(epigenome), 유전자 발현(transcriptome), 단백질들(proteome), 대사물(metabolome), 장내 세균(microbiome))에 대한 대량 정보를 생산하고 있고 시스템역학은 이러한 대량 정보들을 인구집단 중심의 역학 연구에 융합하여 질병 발생 병태생리의 생물학적 기전을 이해하기 위한 새로운 모델로 제안되었음(Hu, 2011; Bitash et al, 2010; Lund et al, 2008; Haring et al, 2012).

나. 질병 발생 예측력 향상을 위한 정보

바이오마커는 질병 고위험군을 선별하기 위한 선별 바이오마커(screening biomarkers), 질병을 진단을 위한 진단 바이오마커(Diagnostic biomarkers), 치료에 대한 반응을 모니터링하기 위한 예후 바이오마커(prognostic biomarkers)로 나누어 볼 수 있음. 가설에 기반 한 후보 마커들을 이용한 연구들은 심혈관질환이나 당뇨병을 예측 정확성을 크게 개선하지는 못하였지만 여러 수준의 바이오 마커들인 유전체(genome), 전사체(transcriptome), 단백질체(proteome), 대사체(metabolome) 정보를 통합하여 가설이 없는 분석(hypothesis free analysis)을 시행한다면 지금까지 알려져 있지 않은 질병발생 기전 규명이 가능할 것임.

Herder 등은 당뇨병과 심뇌혈관질환의 질병발생 예측력을 향상시키기 위해 적절한 바이오마커를 다음과 같이 요약하였음(Herder,2011). 첫째, single-nucleotide polymorphisms, rare variants, copy-number variants, epigenetic modification, telomere length를 포함한 **유전체(genome)**, 둘째, mRNA, miRNA **전사체(transcriptome)**, 셋째, 말초혈관과 다른 체액 중 peptides, proteins, glycoproteins을 포함한 **단백질체(proteome)**, 넷째, lipids, sugars, nucleotides, organic acids, amino acids를 포함한 **대사체(metabolome)**, 다섯째, 질환의 **전임상 단계 마커**로 간, 근육, 췌장, 심장의 중성지방, aortic plaque burden, aortic plaque phenotype(calcification 등), ankle-brachial index, intima-media thickness(arterial structure), flow-mediated dilatation, radial tonometry, microvascular reactivity(arterial function), electrocardiogram phenotype, 여섯째, 대사최종산물인 **노중 단백질과 대사체**, 호흡 중 휘발성 유기화합물, 장내 미생물, 변의 박테리아 종류를 제시하였음.

다. 인구집단 대상 전사체, 단백질체, 대사체 연구의 제한점

전사체, 단백질체, 대사체는 유전체와는 달리 한 개체의 생애주기와 환경에 따라 변화할 수 있음. 전사체는 양질의 균질한 세포가 충분량 필요하기 때문에 인구집단을 대상으로 한 연구에서 적용하는데 제한적임. 인구집단을 대상으로 한 경우는 말초혈관에서 얻은 mononuclear cells를 이용할 수 있음. 전사체수준의 바이오마커가 항상 단백질체와 일치하지는 않으며 백만개를 넘는 단백질을 커버할 수 있는 단일한 분석 플랫폼이 있는 것은 아니며 인구집단을 대상으로 한 가용성은 아직까지는 제한적이지만 염증이나 산화적 스트레스를 반영하는 단백질 등 단백질의 특성에 따라 플랫폼을 만들어 분석할 수 있음. 대사질환들을 여러 조직의 손상과 관련성을 보임. 인구집단을 대상으로 한 연구에서 복잡하기는 하나 단백질

검사를 위해 혈액 시료를 사용할 수 있음. 아직까지는 인구집단을 대상으로 한 단백질체, 대사질환 또는 영양 연구가 제한적으로 시행되었을 뿐 전향적 연구는 찾아볼 수 없음. 대사체는 2013년 6월 현재 37,000개 이상을 대사물질이 인체 시료에서 확인되었다(<http://www.hmdb.ca>, accessed June 2013). 대사체 또한 단일 형태의 분석플랫폼이 있는 것은 아니며 특정 질환이나 특정 중심의 플랫폼과 특정 특성을 고려하지 않은 플랫폼을 이용하여 질병이나 특성을 구별할 수 있는 특성을 발견할 기회를 향상시키는 접근을 사용할 수 있음.

multi-omic data를 이용한 인구집단 연구에 많은 기술적 제한점에도 불구하고 구체적인 노출인자를 장기적 추적 기간 중 여러 시점에서 측정된 대상자에서 모두 생산하는 것이 가장 이상적인 연구 설계라고 제안됨.

3. 시스템역학과 만성질환

시스템역학과 만성질환은 암(Lund, 2008, 고혈압(Thongboonkerd, 2005), 당뇨병을 포함한 대사질환(Wang et al., 2011)과 심뇌혈관질환(Herder et al, 2011; Wheelock, 2009)에서 적용 예를 찾아 볼 수 있었음.

가. 당뇨병과 시스템역학

프레밍햄자녀코호트 추적 기간 중 발생한 당뇨병 환자를 이용하여 코호트 내 환자-대조군 연구 설계로 당뇨병발생과 branched chain amino acids(BCAAs), 특히 이소류신, 타이로신, 페닐알라닌 조합을 이용한 사분위 중 최하분위에 비하여 최상분위가 5배 이상의 강력한 위험을 보고하였음. 그러나 BCAAs 측정값이 기존의 전통적 역학 연구에서 얻은 위험요인인 비만, 신체활동, 가족력과 임상정보에 추가했을 때 당뇨병의 예측력이 그다지 높아지지 않아 위험군을 찾아낼 수는 있지만 현장에 직접 그 결과를 적용하는 것은 그리 간단하지 않음. 오히려 impaired fasting glucose나 glucose intolerance로 진행되기 이전의 대사적 변화를 찾아낼 수 있을지 연구 결과가 필요함. 임상에 즉시 적용하지는 못한다고 해도 만성질환의 “블랙박스” 잠금을 해제할 가능성이 있음.

나. 영양, 대사질환 연구와 시스템역학

영양역학 연구에서 적용할 수 있는 식이요인 측정 방법은 잘 알려진 바와 같이 제한점이 많음. 식품은 다양한 성분으로 구성되어 있고 이미 알려져 있는 성분 외에 기능을 알지 못하는 알려져 있지 않은 성분들도 포함함. 또한 개개인의 내적 변이의 맥락에서 식이 요인의 영향을 밝혀내는 것은 여전히 어려운 문제임.

영양연구는 시스템 역학적 접근에 있어 가장 이상적인 분야로 고려되고 있음(Keusch, 2006). 이는 영양소는 유전자 발현 과정 전 단계에 어떤 형태로든 관여하기 때문임(Go et al., 2003)(그림 2.2). 각 단계가 시스템역학 대용량 정보 생산 기술과 관련됨.

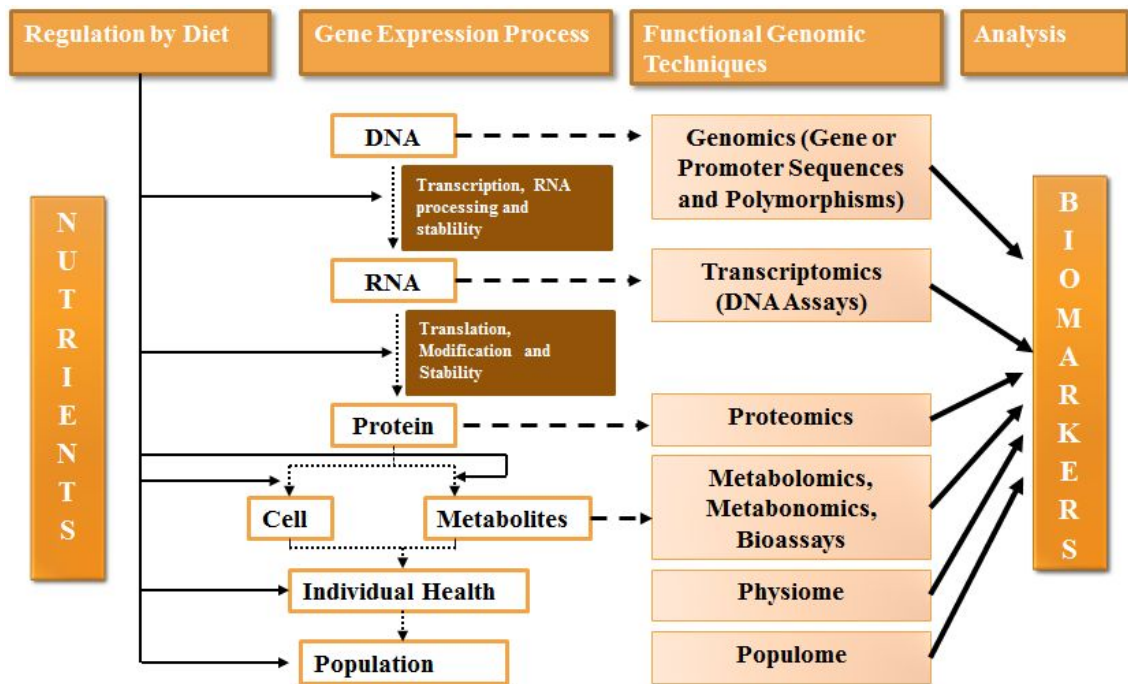


그림 2.2 영양과 질환 연구와 시스템역학 [Go, 2003. J Nutr 133:3830S]

4. 대규모 역학 연구에 적용 가능성

○ 시스템역학적 접근 방법 적용을 위한 계획수립 필요

한국인유전체코호트(KoGES)에 유전체 자료에 더하여 시스템역학을 적용한다면 한국인의 질병 발생 진행과정과 발생 예측, 예후 예측을 위한 매우 강력한 도구가 될 수 있음. 따라서 한국인유전체코호트 장기계획 안에 시스템역학을 포함하여 계획이 수립되어야 하며 역학, 생물정보학, 보건정책결정자, 국외 전문가 등 다양한 분야의 전문가들이 앞서 언급한 기술 수준(민감도, 재현성 등), 분석 가능성(생물정보학과 분석도구 검토) 등을 검토하고 단기, 중기, 장기 계획 하에 단계적 정보 생산과 미래 세대를 위한 시료 활용 전략(기반, 반복 대상자의 시료 운영 체계) 등을 확립할 필요가 있음.

<연구과제 제안 1> 시스템 역학과 시료 활용 장기 계획

과제명	한국인유전체코호트의 시스템역학적 접근과 활용 방안
연구 필요성	○ 복잡한 질병발생 기전 파악을 위한 역학연구와 시스템생물학의 융합 ○ 대량정보생산 기술의 괄목할만한 발전 ○ 코호트 연구의 새로운 방향이며 미래 의생명과학과 공중보건 발전의 동력으로 주목 ○ 질병 예방, 진단과 예후 예측력 향상을 위한 장기 계획 수립 필요
연구 내용 및 범위	○ 한국인유전체코호트 주요 질환별 국내외 시스템역학적 접근 방법 적용 사례의 체계적 고찰 - 질병별 주요 전사체, 단백질체, 대사체 목록화 - 우선순위, 현실성, 적용 가능성, 생산 정보의 유용성 등을 고려한 평가 ○ 질병별 주요 전사체, 단백질체, 대사체 정보생산 국내외 기술 수준 - 기술의 민감도, 재현성 ○ 단계적 정보 생산 로드맵 ○ 미래 세대를 위한 시료 활용 전략(기반, 반복 대상자의 시료 운영 체계) - 제한적인 DNA, Serum과 Plasma, Urine data 활용 계획 (DNA 증폭 필요성 포함) ○ 생산정보의 분석 방법 체계화 - 종적자료분석, 반복측정자료의 활용을 고려한 분석 방법 체계화 ○ 전문인력 양성을 위한 교육 프로토콜 개발과 교육
최종목표	○ 시스템역학적 접근을 고려한 핵심 질환별 주요 유전체, 전사체, 단백질체, 대사체 고찰, 정보생산 가능성, 로드맵을 포함한 시료 활용 장기 계획 수립 ○ 생산 정보 분석 방법 체계화 ○ 전문인력 양성을 위한 교육 프로토콜 개발과 교육
기대성과 및 활용방안	○ 미래 질병발생,치료,관리를 위한 효율적 자원활용 방안 마련 ○ 만성질환발생 기전 규명 연구 분야 국제적 선도주자 ○ 관련 산업 분야 활성화

2절 KoGES 연구의 현황과 평가: 연구결과 목록화: 심뇌혈관질환을 중심으로

한국인유전체코호트 자료를 이용한 연구 중 심뇌혈관질환, 당뇨, 고혈압, 동맥경화, 대사증후군을 결과변수로 하여 흡연, 음주, 식생활, 운동 등의 생활습관과 비만과의 관련성을 연구는 총 41편(심뇌혈관질환, 고혈압, 당뇨병, 동맥경화, 대사증후군 각각 4편, 4편, 8편, 11편, 14편)으로 그 중 코호트 분석은 8편, 코호트 내 환자-대조군 1편, 단면분석이 32편으로 특히 종적자료분석 결과가 부족한 상황임. 그러나 가장 긴 기간 추적해온 안성안산의 경우도 14년의 추적기간에 불과하고 2차 자료와 연계한 분석이 시행되지 않은 점과 1948년 구축을 시작한 프래밍햄심장코호트가 1960년대 이후부터 결과가 도출되기 시작하여 보고 논문편수가 증가한 것을 감안하면 한국인유전체코호트 연구 결과는 이제 도출되기 시작한 시점이라고 할 수 있음. 위험요인별로는 한 논문에 여러 요인이 있을 때 각각을 따로 편수로 산정하였을 때 흡연 4편(코호트 2편), 음주 5편(코호트 2편), 식생활이 9편(코호트 2편), 비만 7편(코호트 0편), 운동 2편(코호트 1편), 바이오마커 19편(코호트 3편), 심뇌혈관질환과 당뇨병(1편), 대사증후군(1편), 비알코올성 지방간(1편)과의 관련성을 본 연구 3편이 있었음(표 2.2 ~ 표 2.6).

기 구축된 역학자료와 생화학 검사치를 이용하여 단기적으로 많은 결과가 도출될 수 있을 것으로 기대되며 질병발생 확인 결과가 연결되고 반복측정자료의 정제 분석 방법의 표준화가 이루어지고 누적 기간이 길어질수록 종적자료 분석 결과 또한 급격하게 증가할 것으로 기대됨.

표 2.2 한국인유전체코호트 자료를 이용한 심뇌혈관질환과 관련 요인 분석 결과

CVD		Author, year, Journal	Cohort	Study design	Subjects No(total/ M/W)	Exposure	Outcomes	Comparison of highest vs lowest quantile (quantity of intake)	OR, Relative risk (95% CI)	Adjustmentforconfoundingvariables
Smoking										
Drinking										
Diet	Food	I Baik et al, 2013, EJC	Ansan and Ansung	Cohort	9026/4694/4332	traditional factors, dietary factors	CVD prediction model	Diet-containing full model vs. Traditional model	HR -poultry(>1serving/wk): 0.78(0.60,1.01) -Legumes(>1serving/day): 0.69(0.52,0.91) -Carbonatedsoftdrink(>1serving/wk):1.36(1.06,1.75) -Greentea(>1serving/week): 0.72(0.57,0.92) Diet-containingfullmodel -RelativeIDI:53%(P<0.001) -NRI:0.14,P<0.001)	
Exercise										
Obesity		Juri Park et al, 2011, J Hypertension	Ansan	Cross-sectional	2540/1260/1280	BMI and MetS component	Cardiovascular structure and function	association -unhealthy overweight vs. healthy normal weight -obesegroups vs. healthy overweight	-leftventricularmassindex,mitralE/Aratio,E/Earatio,TDIEavelocity, CCA-IMT,brachial-anklePWV(P<0.001) -CCA-IMTandbrachialankle PWVvalues(NS) butleft-ventricularmass indexandTDIEavelocity(P<0.001)	adjusting for age, sex, heart rate, CRP, medication for HTN and DM
Biomarkers										
Diseases	DM/ MetS	Sunghwan Suh et al, 2013, J DI	Ansung	Nested case-control	case=313 withCVD control=313freeofCVD	MetS components, LDLparticle size, DM	CVD	case vs. control	-DMOR=4.244(1.693-10.640),P=0.002 -LDLparticlesizeandthenumberof metabolicssyndromecomponentsdidnotdiffer significantly	
	MetS	Nan Hee Kim et al, 2014, BMJ Heart	Ansan	cross-sectional	1886/713/1173	non-alcoholicfat ty liverdisease (NAFLD),MetS	Cardiovascular structure and function	the presence of NAFLD, MetS, neither or both.	-TDI Eavelocity LAI (liverattenuationindex) β =0.078,p<0.001, MetS β =-0.078,p=0.001 -baPWV LAI β =-0.082p,<0.001, MetS β =0.100,p<0.001	age,sex,bodymassindex, LAI, MetS,heartrate,alcohol consumption,currentsmoking,high-sensitivityC-reactiveprotein,antihypertensive medications,antidiabetic medications,lipid-lowering drugsandfamilyhistory ofCVD.

*, ** duplicated article

		Author, year, Journal	Cohort	Study design	Subjects No(total/ M/W)	Exposure	Outcome s	Comparison of highest vs lowest quantile (quantity of intake)	OR, Relative risk (95% CI)	Adjustmentforconfounding variables
Smoking		Em, Ji-Sook et al, 2008, KJN*	CAVAS-Geumsan	Cross-sectional	824/354/470	health-related factors and biomarkers	hypertension	nonvs.ex-vs.current-smoking -alcoholdrinking frequency(Q4vs.Q1)and amount(T3vs.T1) regularvs.irregular-exercise -BMI,DM(T3vs.T1) dichotomous BF%,WC,WHR,totalprotein,albumin,Glu-pp120,TC,HDL-C,LDL-C	-smoking ex;OR=2.74(1.58-4.77)(p<0.001) current;OR=1.34(0.80-2.24)(NS) -alcoholdrinking(NS) frequency;OR=4.55(1.96~10.59)(p<0.001) amount;3.31(1.50~7.31)(p<0.01) -exercise(NS) -BMI(T3vs.T1)OR=1.44(0.79~2.62)(NS) dichotomous -BF%OR=1.49(1.04~2.14)(p<0.05) -WCOR=1.96(1.31~2.92)(p<0.01) -WHROR=1.70(1.14~2.52)(p<0.01) -totalproteinOR=2.46(1.26~4.80)(p>0.01) -albuminOR=3.37(1.80~6.33)(p<0.001) -Glu-pp120OR=3.00(1.11~8.13)(p<0.05) -DMOR=5.00(2.28~10.98)(P<0.001) -TC,HDL-C,LDL-C(NS)	
		Jinyoung Kim et al, 2006, JH**	Ansan and Ansung	Cohort	5889/2802/3087	BMI, smoking, alcohol intake, exercise**	Incidence rate of hypertension	-BMI(Q4vs.Q1) -smoking(currentvs.no) -alcoholintake(>10g/dayvs.no) -exercise(yesvs.no)	men,women -BMI:OR=1.9(1.2-2.9),2.3(1.6-3.3) -smoking:OR=1.1(0.8-1.5),1.4(0.7-2.6) -alcoholintake:OR=1.1(0.8-1.4),1.3(0.9-2.0) -exercise:OR=1.1(0.8-1.4),1.3(0.9-2.0)	adjusted for age, sex, total cholesterol, smoking, drinking alcohol, exercise, diabetes, and baseline blood pressure or body mass index
Drinking		*								
		**								
Diet	Fruits and Vegetables, Nutrients (Na, K)	Mi Kyung Kim et al, 2014, NRP	CAVAS-MrCohort	Cross-sectional	6283/2443/3840	dietary sodium, potassium, fruits, and vegetables intake	blood pressure	5 th vs.1 st	-Fruits and non-pickledvegetables: DBP;79.0mmHgvs.81.2mmHg,Pfortrend=0.0040 -Fruitsonly:DBP;79.4mmHgvs.80.9mmHg,Pfortrend=0.0430 -Na/K ratio: DBP;80.7mmHgvs.79.0mmHg,Pfortrend=0.0199andSBP;125.9mmHgvs.123.8mmHg -Sodium:DBP;80.6mmHgvs.78.8mmHg,Pfortrend=0.0079 -Kimches:DBP;80.9mmHgvs.78.2mmHg,Pfortrend=0.0003 -Amongwomen,theserelationswerenotfound.	adjusted for age, education, farmer, married, smoking, regular exercise, and intake of energy, protein, fiber, and calcium etc
Exercise		*								
		**								
Obesity		*								
Biomarkers	adiponectin level	Dong-Hyuk Jung et al,	CAVAS-Wonju and Pyengch	Cross-sectional	1553/584/969	serum adiponectin levels (byobesity)	hypertension	3 rd vs.1 st	-nonobese OR=1.99(1.03-3.86)inmen OR=0.85(0.48-1.5)inwomen -obese	adjusting for age, baseline SBP&DBP, fasting Glu, TG, hs-CRP, smoking, regular exercise,

	2014, DRCP	ang						OR=2.8(1.35-5.81)inmen OR=2.41(1.16-5.04)inpostmenopausalwomen	(LDL-C, HDL-C in pre/post-menopausal women)
	*								

*, ** duplicated article

DM		Author, year, Journal	KoGES which Cohort	Study design	Subjects No(total/M/W)	Exposure	Outcomes	Comparison of highest vs lowest quantile (quantity of intake)	OR, Relative risk (95% CI)	Adjustment for confounding variables
Smoking		Nam H. Cho et al, 2009, CE	Ansan, Ansung	Cohort	4041 only men	cigarette smoking	DM incidence	4 th vs. 1 st	RR=2.4(1.48-3.93)	adjusted for age, family history of DM, rural or urban area, WC, body fat, total pack year, exercise, alcohol drinking, income, edu. Model 3 further adjusted for WBC, HDL-C, TG, ALT, hs-CRP, SBP, HOMA-IR, HOMA-beta.
Drinking										
Diet										
Obesity		Duong Duc Pham et al, 2014, DRCP	Ansan, Ansung	Cross-sectional	4079/1967/2112	anthropometric indices	Type 2 DM	4 th vs. 1 st	THR, WHR -OR=2.11(1.47-3.04)/1.95(1.37-2.77) in men -OR=3.4(2.18-5.31)/2.31(1.48-3.60) in women	adjusting for age, smoking, alcohol consumption, study center
		Ji-Yeon Shin et al, 2009, JPMP*	HEXA	Cross-sectional	23436/5821/17615	GGT level, WHR	DM-fasting Glu (>126mg/dL)	5 th vs. 1 st	. GGT -OR=1.3(1.0-1.7) in men and OR=2.5(1.9-3.3) in women . WHR in high-normal GGT -OR=2.6 in men and OR=8.3 in women	adjusted for age, smoking, alcohol intake, WHR
Biomarkers	HA1C	Sung Hee Choi et al, 2011, DC	Ansan, Ansung	Cohort	10038	Hemoglobin A1c	DM-sensitivity and specificity	A1c cutoff 5.6% had highest sum of sensitivity and specificity.	A1c ≥ 5.6% -RR=2.4(1.98-2.93) in men -RR=3.1(2.46-3.81) in women	adjusted for age, WC, family history of DM, living in urban area, HTN, smoking, and alcohol consumption, TG, HDL-C, HOMA-IR, HOMA-β, hsCRP.
		Hye Eun Yun, 2010, JPMP	CAVAS	Cross-sectional	1352/499/853	biological markers	IFG	4 th vs. 1 st	total -GGT: OR=2.20(1.26-3.82) -hs-CRP: OR=1.73(1.04-2.88) -HOMA-IR: OR=6.52(3.77-11.28)	
	Adiponectin	Jang Yei Shin et al, 2009, EHS	CAVAS_Wonju	Cross-sectional	3508	adiponectin	glucose metabolism, type 2 DM	4 th vs. 1 st	-type 2 DM OR=0.48(0.29-0.79) in men OR=0.40(0.24-0.66) in women -impaired glucose metabolism OR=0.51(0.35-0.75) in men OR=0.56(0.41-0.77) in women	age, waist, HOMA-IR, TG, HDL
	ALT	Nam H. Cho et al, 2007, DC	Ansan, Ansung	Cohort	10038	ALT level	2hr-oral glucose tolerance test, HOMA-IR, HOMA-β	4 th vs. 1 st	RR=2.2(1.28-3.73) in men RR=1.97(1.03-3.77) in women	adjusting for age, BMI, SBP, family history of DM, smoking, alcohol, exercise, fasting Glu, TG, HDL-C, HOMA-IR, hsCRP.
	GGT	*								
		Sun Ha Jee et al, 2010, AJHG	Ansan and Bundang-gu	Cross-sectional		Adiponectin			GWAS	

* duplicated article

Arterial diseases		Author, year, Journal	KoGES which Cohort	Study design	Subjects No(total/M/W)	Exposure	Outcomes	Comparison of highest vs lowest quantile (quantity of intake)	OR, Relative risk (95% CI)	Adjustment for confounding variables
Smoking		Nobutaka Hirooka et al, 2013, JECH	Ansan and Basic Residents' Register_Kusatsu, Shiga Japan	Cross-sectional	615 men /313 Japanese/ 302 Korean	cigarette smoking	coronary artery calcification and aortic calcification	smoker with higher vs.non	Japanese/Korean -CAC(score≥10): OR=2.9(p<0.05)/1.3(NS) -AC(score≥100): OR=0.4(p<0.05)/3.6(p<0.05)	adjusting for age, BMI, SBP, HDL-C, LDL-C, fasting Glu, alcohol consumption
Drinking		M.K. Kim et al, 2014, NMCD	CAVAS_Mrcohort	Cross-sectional	5539/2121/3418	alcohol consumption	baPWV CCA-IMT	Never-drinkers, Former drinkers, Alcohol consumption 0-15, 15-30, 30-90, ≥90(g/d)	-baPWV in men: pfortrend<0.0001 -CCA-IMT in men: pfortrend=0.0208(<65yr), 0.0156(≥65yr)	BP factors, BG factors, Glu factors, lipid factors
Diet	n-3 FA	Akira Sekikawa, 2013, AJH	Ansan	Cross-sectional	851(only men)/266 white Americans/ 299 Koreans/ 286 Japanese Americans	Marine n-3 fatty acids; EPA and DHA	Aortic stiffness (cfPWV)	3 groups by race, Koreans, Whites and Japanese Americans	Korean/whites/Japanese Americans -mean EPA and DHA levels: 1.9±1.0 and 4.8±0.8 and 2.4±1.2/1.0±1.0 and 3.2±1.4 -Both EPA and DHA were significantly higher in Koreans than in the other 2 groups (P<0.01) -combined serum EPA+DHA with the PWV β(p): -0.132(0.02)/0.044(0.47)/-0.025(0.66) -EPA and DHA respectively β(p): -0.149(0.008) and -0.087(0.11) for Korean	adjusted for age, SBP, heart rate, BMI, smoking, alcohol drinking, medication for BP, LDL-C, HDL-C, TG, DM, Glu, medication for DM and lipids.
	Zn	Su Kyoung Jung, 2013, PLOS	CAVAS_Mrcohort	Cross-sectional	5532/2116/3416	Phytate: Zinc molar ratio	cIMT PWV	5 th vs. 1 st	OR=2.11(1.42-3.15) in men, especially in elderly men(≥65yr) OR=2.58(1.52-4.37) OR=1.21(0.90-1.63) in women	adjusted for age, alcohol intake in men, WC, higher education, smoking, energy, protein, fat, carbohydrate, beta carotene, vit E and C in men; for protein, fat carbohydrate, beta carotene, vit E and C in women
	Zn	Yoon Jung Yang, 2010, BJN	CAVAS_Mrcohort	Cross-sectional	4564/1837/2727	amount of Zn intake	IMT-> 80th percentile or ≥1.0 mm	5 th vs. 1 st	total OR=0.64(0.45-0.90)(>80th percentile), OR=0.34(0.16-0.70)(≥1.0mm)	adjusted for age and sex, edu, alcohol intake, smoking, regular exercise, WC, HDL-C, energy, protein, fat, carbohydrate, beta carotene, vit E and C, folate, dietary fiber and cholesterol.
	Food (meats)	Sun Min Oh et al, 2010, JPMP	CAVAS_Kangwha Island	Cross-sectional	2374/933/1441	frequency of meat or red meat consumption with MetS	IMTmax	4 th vs. 1 st	in meat consumption, -OR=2.32(0.90-5.96) in men, OR=1.67(0.88-3.17) in women in red meat consumption -OR=2.07(0.78-5.45) in men OR=1.91 in women (0.93 - 3.95)	adjusting for age, total energy intake, WC, SBP, DBP, TG, HDL-C, fasting Glu, regular exercise, current drinker, current smoker(men), menopause(women)
Exercise										
Obesity		Y-M	Twin and	Cross-	706/253/453	adiposity	cIMT	genetic correlation	-Pc=0.32±0.11 in men	adjusting for age, DM, HTN,

		Song et al, 2011, EJC	family study	sectional		ndanthropometric measures		sbetween -BMIandCCA-IMT -BMIandICA-IMT -WCandICA-IMT	-Pc=0.35±0.11inmen -Pc=0.32±0.13inmen -inwomentherewerenolonger significantafteradjustingforthecovariates.	smoking, alcohol use, exercise, high-sensitivity C-reactive protein, HDL-C, LDL-C, TG
		S.H. Kim et al, 2010, NMCD	Ansan	Cross-sectional	258 only men	Apnea-hypopnea and BMI	coronary artery calcification	normal vs. obesity	OR= 17.7 (6.01-52.4)	adjusted for age, heart rate, systolic blood pressure, total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, fasting blood glucose, history of smoking, alcohol drinking, and apnea hypopnea index, BMI.
Biomarkers	Adiponectin levels	Jin-Ha Yoon, 2013, PLOS ONE	CAVAS_Wonju and Pyengchang	Cross-sectional	1033/454/579	Serum adiponectin levels	IMT	3 th vs. 1 st	OR=0.42(0.25-0.72)for men OR=0.47(0.29-0.75)for women	adjusted for age, WC, smoking history (and menopause status in women), LDL-C, HDL-C, TG, SBP, IR.
	Uric acid	Ji Suk Bae et al, 2013, Jatherosclerosis	CAVAS_Mrcohort	Cross-sectional	5568/2167/3401	serum uric acid level	IMT, baPWV	hyperuricemia vs. normal	-baPWV β=0.0006,p<0.0001andinmen β=0.0001,p=0.04), -IMT no association	Adjusted for age, alcohol drinking, glomerular filtration rate, body mass index, triglyceride, total energy, total fat, vitamin C intake, and coffee intake.
	hsCRP	Mina Suh et al, 2009, JPMP	CAVAS Kangwha Island	Cross-sectional	2649/1054/1595	hsCRP	IMTmax	4 th vs. 1 st	OR=1.55(1.06-2.26)inwomen OR=1.05(0.69-1.62)inmen	adjusting for age, BMI, menopause (women), SBP, total/HDL-C ratio, TG, fasting Glu, smoking, alcohol consumption

		Author, year, Journal	Cohort	Study design	Subject s No(tota l/M/W)	Exposure	Out comes	Comparison of highest vs lowest quantile (quantity of intake)	OR, Relative risk (95% CI)	Adjustmentforconfoundingvariables
Smoking										
Drinking		Inkyung Baik and Chul Shin, 2008, AJCN	Ansan, Ansung	Cohort	3833/51.8%/48.2%	alcohol consumption	MetS	heavy (>30g/d) vs. non drinker	RR=1.63(1.02, 2.62)	
		Mi Young Lee et al, 2010, DRCP	CAVAS_Wonju, Pyeonghang, Gangreung, Gernsan and Naju	CS	4089onlymen	alcohol intake amount	MetS	4 th vs.1 st	OR=1.33 (1.11-1.59)	adjusted by BMI, total calorie intake, smoking, and physicalactivity.
Diet	Food	Inkyung Baik et al, 2013, NRP	Ansan, Ansung	Cohort	5251/	dietarypattern-(1)ahealthydietarypattern:avarietyoffoodssuchasfish,seafood,vegetable,seaweed,protein,foods,fruits,dairyproducts,andgrains(2)anunhealthydietarypattern:alimitednumberoffooditeMetS.	MetS	-ahealthyvs.anunhealthydietarypattern-5 th vs.1 st inhealthydietscores	-factorscoresonlyforthehealthydietarypatternwereinverselyassociatedwithMetSrisk(p-valuefortrend<0.05) -RR=0.76(0.60-0.97)	adjusting for age, sex, income, occupation, education, smoking, alcohol intake, quartiles of MET-hours/day, FTO genotypes, quartiles of energy intake, quintiles of food groups or food item on the table
	Ca	Kirang Kim et al, 2012, AJCN	Ansan, Ansung	Cross-sectional	8031/38.46/41.85	calcium intake	MetS	3 rd vs.1 st	OR=0.77(0.61,0.98)formen OR=0.65(0.52,0.81)forwomen	adjusted for age, educational level, smoking status, exercise, glycemic load, and intakes of energy, protein, fat, cholesterol, and fiber for men and for age, educational level, exercise, glycemic load, and intakes of energy, protein, fat, cholesterol, and fiber for women
	n-3 FA	Inkyung Baik et al, 2010, JADA	Ansan, Ansung	Cross-sectional	3504/52%/48%	Fishandn-3FattyAcids-frequency	MetS	-eatingfishdailyvs.less thanonceaweek -amountofn-3PUFA10thvs.1st	-OR=0.43(0.23-0.83)formen -OR=0.53(0.28-0.99)formen	adjusted for age, BMI, and marital status; education level, smoking status, income, occupation, alcohol intake, physical activity, daily intake of energy, fat, and dietary fiber, consumption of red meat, dairy products, and sweetened carbonated beverage, use of multivitamin supplements, baseline report of a physician diagnosis of diabetes or hypertension
Exercise										
Obesity		Inkyung Baik et al,	Ansan, Ansung	Cross-section	3504/52%/48%	interaction between the FTO rs9939609	MetS	-Largewaist,<29kg/m2vs.≥29kg/m2	-RO=5.07(3.25,7.91) -RO=5.10(3.12,8.34)	adjusted for age, sex, income, occupation, educational level, smoking, alcohol intake,

		2012, NRP		nal		polymorphism, body mass index, and lifestyle-related factors		-High blood pressure <29 kg/m ² vs. ≥29 kg/m ²		physical activity, total energy intake, energy-adjusted intake of carbohydrate or fat, and study site.
Biomarkers	VitD	Bo Mi Song et al, 2014, YMJ	CAVAS_Kangwha Island	Cross-sectional	807/324/483	serum 25-hydroxyvitamin D levels	Insulin Resistance	association between Serum 25(OH)D (ng/mL) and Log-Transformed HOMA-IR	$\beta = -0.002, p = 0.247$	adjusting for age, sex, BMI, smoking status, alcohol intake, regular exercise
	Adiponectin levels	Jang-Young Kim et al, 2013, DC	CAVAS_Wonju and Pyeongyang	Cohort	2044/831/1213	serum adiponectin levels	MetS	4 th vs. 1 st	OR=0.25(0.14-0.47) in men OR=0.45(0.28-0.74) in women	adjusted for age, baseline BMI, LDL-C, smoking, regular exercise, baseline hs-CRP, HOMA-IR, follow-up BMI.
	Ferritin	Jin-Ha Yoon et al, 2012, CCLM	CAVAS_Wonju and Pyeongyang	Cross-sectional	865/431/434	Serum ferritin concentrations	MetS	3 th vs. 1 st	OR=2.26(1.02-4.97) in men OR=1.89(0.62-5.83) in premenopausal women OR=2.55(1.07-6.07) in postmenopausal women	adjusting for age, HOMA-IR, hsCRP, adiponectin, leptin, and ALT levels, exercise, alcohol consumption, and smoking status
	Leptin and adiponectin	Jin-Ha Yoon et al, 2011, JCCA	CAVAS_Wonju and Pyeongyang	Cross-sectional	3388/1532/1856	The ratio of serum leptin to adiponectin	MetS	4 th vs. 1 st	OR=3.86(2.22-6.72) for men and 2.13(1.43-3.18) for women in L/Aratio OR=5.29(3.32-8.42) for men and 3.38(2.39-4.77) for women in HOMA-IR P for interaction of L/Aratio with HOMA-IR: 0.1085 for men, 0.6167 for women	adjusted for age, smoking history, L/Aratio or HOMA-IR, BMI, hsCRP, regular exercise, alcohol drinking, menopausal status (in women).
	Adiponectin levels	Sang-Back Koh et al, 2010, JM	CAVAS_Wonju and Pyeongyang	Cross-sectional	6634/2709/3925	adiponectin levels	MetS	1 th vs. 4 th	OR=2.42(1.70-3.44) for men OR=1.82(1.39-2.40) for women	adjusted for age, HOMA-IR, and CRP, smoking history (pack years), LDL cholesterol, and TG.
	hsCRP	S. Lim et al, 2005, DRCP	Ansan, Ansung	Cross-sectional	9773/4611/5162	C-reactive protein level	MetS	3 th vs. 1 st	OR=1.72(1.47-2.02)	adjusted for age, sex, BMI, and smoking
	Albumin	Hye Min Cho et al, 2012, JPMP	CAVAS_Ganghwa	CS	3189/1189/2000	Serum albumin level	MetS	4 th vs. 1 st	OR=2.81 (1.91 to 4.14) in men and 1.96 (1.52 to 2.52) in women,	adjusting for age, smoking status, alcohol consumption, and physical activity
	Uric acid	Ju-Mi Lee et al, 2012, JPMP	CAVAS_Ganghwa	CS	2380/889/1491	Serum uric acid level	MetS	4 th vs. 1 st	OR=2.67 (1.60-4.46) in men and 2.14 (1.50-3.05) in women	adjusting for age, smoking, alcohol intake, body mass index, total cholesterol, HbA1c, albumin, γ -glutamyl transferase, blood urea nitrogen, and log C-reactive protein.

제3장 최종 연구내용 및 방법

1절 연구 내용

- 국가 주도 코호트 사업 결과물 활용도 제고를 위한 전략 개발
 - 기 구축된 코호트 기반자료의 효율적 분석을 위한 자료 완전성 평가
 - 국내외 유전체역학연구의 추세 평가와 공중보건학적 활용 가치 평가
 - KoGES 자료의 특성 이해와 이에 기반한 자료활용의 방향 및 전략 개발
- 코호트 자료를 활용해 생산 가능한 한국인 보건지표의 개발과 이의 활용방향 수립
 - 국가건강정책수립에 필요한 근거창출에 기여할 수 있는 보건지표의 개발
 - 개발된 지표의 효과적 활용을 가능하게 하는 KoGES 자료 기반 분석적 연구과제의 도출
- 이를 위해 전문가 네트워킹 활용을 통한 대규모 코호트 연구기획 기반 확보
 - 필요한 연구과제 도출을 위한 분야별 전문가 집단 network 구축
 - 구체적인 연구제안서 작성과 평가를 위한 논의 구조 마련

2절 연구 방법

가. 추진전략

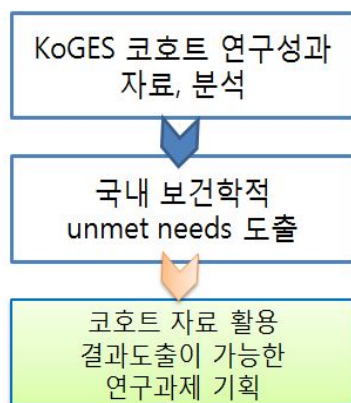


그림 3.1 연구 추진 흐름도

- 우리나라 보건 지표, 통계자료 등 분석을 통해 보건학적 unmet research needs를 도출하고 목록화
- 도출된 unmet research needs 중 한국인유전체역학조사사업 코호트 자료를 활용하여 결과도출이 가능한 분야를 발굴·목록화 하고 연구과제 기획 및 제안요약서 작성*
- * '14년도 9월 현재 코호트 공개 자료 및 국가 2차 자료원을 활용하여 보건지표 등을 즉시 생산할 수 있는 구체적인 과제를 우선 도출
- 코호트 자료 활용 활성화를 위한 세부기획 : 자료 활용 목적에 따라 세분화된 장기 추적조사 교육용 자료 생성 및 가공원칙 제안

나. 추진방법

- 내부 연구진의 정례모임을 통해 KoGES 자료 평가와 국내외 유전체 연구 동향 평가
- 주요 질환별 미충족된 연구수요 발굴을 위한 조사 수행
- 역학회 연구위원회, 유관 학회와 공동으로 심포지엄, 세미나 등을 통해 필요한 보건지표 생성을 위한 연구과제 도출 및 연구제안서 작성

제4장 최종연구결과

1절 연구수행체계 구축 및 자료활용성 증대를 위한 심화연구과제 제안

가. 활용성 증대의 필요성

- 한국인유전체코호트(KoGES)가 막대한 재원으로 구축되었음에도 불구하고 연구 활용이 활발히 이루어지지 않음
- 현재 기반조사가 완료된 상태이나 코호트 분석을 위해서는 추적 관찰이 필수이나, 재검진을 통한 KoGES 추적율은 40~60% 대로 매우 저조한 편임. 따라서 공공기관의 2차 자료연계를 통한 수동적 추적 시스템이 반드시 마련되어야 함.
- 목표질환들의 발생 여부 및 일시를 조사해서 변수로 생성하고 지속적으로 업데이트하는 시스템이 필요함. 또한 질환 발생의 기전 연구, 맞춤 예방의학 및 맞춤 치료의학 연구에 KoGES 자료를 적극 활용하기 위해 다양한 바이오마커들의 패널 검사가 필요함
- 목표질환발생 정보 제공과 바이오마커 확대가 실현된다면 KoGES의 활용도가 크게 늘어나 한국인 질병 예방을 위한 근거 창출의 중요한 연구 토대가 될 것임

나. 심화 연구의 구성과 방향

- KoGES 자료 활용성 증대를 위해 몇 가지 영역의 자료 보완이 필요한 것으로 판단하였음. 예를 들어, **추적자료분석 기법 개발, 시료자원의 효율적 분석 방안 마련, 추가 자원 수집, 2차 변수의 생성, 그리고 바이오마커 측정 등**
- 추가 자원 수집 영역에서는 KoGES 추적시 발생한 암환자의 조직 슬라이드의 बैं킹 프로젝트가 필요함
- 2차 변수 생성 영역에서는 목표질환발생 변수 관리, 에너지 보정 영양소 섭취량 산출, 신체활동량 산출 프로젝트가 필요함
- 바이오마커 측정 영역에서는 측정할 대상자를 구성하는 하부코호트 구축, 그리고 다양한 바이오마커를 이용한 각론 연구 등이 필요함

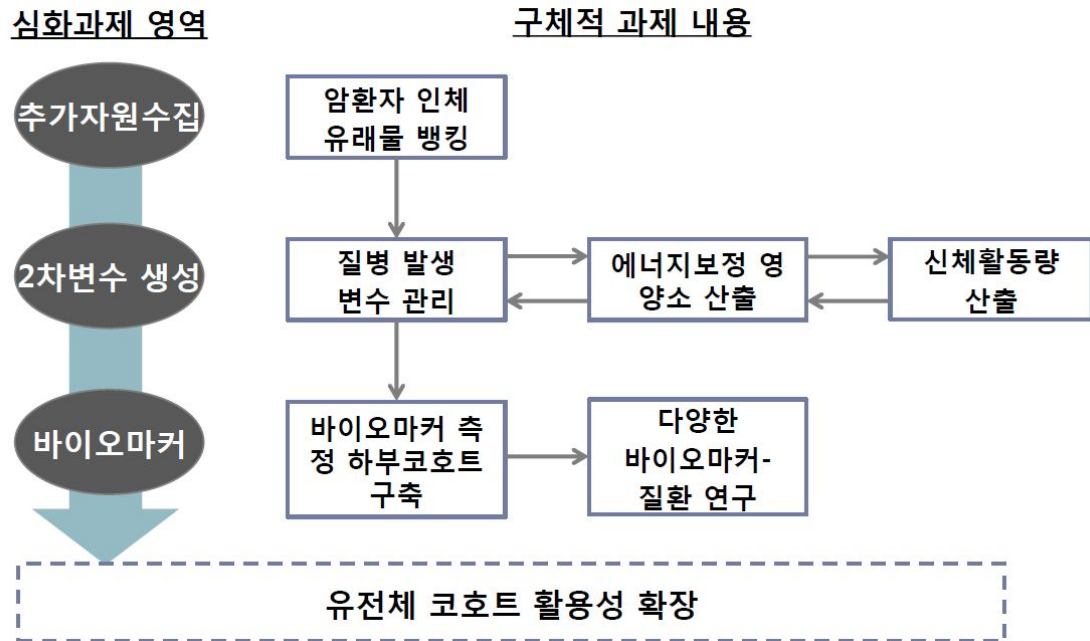


그림 4.1 KoGES 자료 활용성 증대를 위한 심화과제의 구성

다. 심화연구 주제

(1). 추적조사자료 분석 dataset 구축과 종적자료분석 방법론 개발과제

(가). 연구배경

- 한국인유전체역학코호트사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)은 고혈압, 당뇨병 등 주요 질환 발생에 영향을 미치는 유전 및 환경 요인을 구명하기 위해 2001년부터 40-69세 일반 인구집단을 대상으로 건강, 생활습관 설문조사 및 검진을 수행하여 역학자료 및 생체시료를 수집한 사업으로 기반조사에서 약 20만명의 자료를 구축하였음
- 안성-안산 코호트에서 5차 추적조사까지 완료한 연구 대상자는 약 50%이며 도시, 농촌 코호트에서도 반복측정자료가 구축되고 있음
- 최근 유전체역학코호트 자료가 공개되면서 많은 연구자들이 관심을 가지고 코호트 연구자료는 종적자료의 분석이 가능하다는 장점이 있음에도 불구하고, 여러번 반복 측정이 된 종적자료(longitudinal data)에 대해서는 다수의 연구자들이 통계 프로그램을 사용하는 과정에서 종적자료의 분석 방법 및 결과 해석 등에 어려움을 겪는 과정에서 종적자료로서의 활용이 활성화되지 못 하고 있음
- 또한 통계 분석 단계에서 오류를 범한다 하더라도 이를 확인하는 모니터링 시스템이

부재하여 유전체역학코호트 자료를 이용한 결과물의 정확성을 검증할 수 없음

(나). 필요성

- 한국인유전체역학코호트의 추적자료가 쌓이고, 연구자들에게 자료가 공개됨에 따라 적극적인 활용을 제고하기 위하여 연구자들이 종적자료를 이용한 고급 통계 분석을 수행할 수 있는 한국인유전체역학코호트 자료에 특화된 통계 분석 마크로 프로그램의 구축이 필요함
- 국가 코호트 Nurses' Health Study를 활용하여 미국 NIH(National Institutes of Health) Public Access에 투고한 역학논문에서 사용된 통계적 분석 방법은 자료에 특화된 통계 분석 마크로 프로그램을 사용하였음

(다). 연구 목적

- 한국인유전체역학코호트 자료의 통계적 분석을 위한 마크로 프로그램 개발

(라). 국내외 기술 현황

- 현재 국내에서는 국가에서 수집한 코호트자료에 대한 분석 방법 및 결과 해석에 대하여 제공하고 있는 통계 프로그램 및 가이드라인은 없음. 자료수집기관에서는 자료만을 분양하고 전적으로 연구자의 역량에 따라 통계 분석이 진행되고 있음
- 미국 등 대규모 코호트 연구팀에서는 개별적 코호트의 특성과 연구자의 목적에 맞도록 통계분석 프로그램을 제공하고 있음. 종적자료의 활용 저변 확대와 연구자의 결과물의 정확성을 검증하기 위해서 통계학 교수들이 핵심 연구자로 코호트 연구에 참여하고 있음
- 석/박사급의 연구원들이 분석을 위한 통계프로그램을 개발하여 연구자들의 활용을 독려하고, 모든 연구 결과는 팀에서 사용하는 통계프로그램을 이용함. 학술지에 투고하기 전에 통계팀의 검증을 받는 시스템을 운영하여 출판물에서 통계분석으로 인한 오류를 최소화하는 노력을 기울이고 있음

HARVARD
T.H. CHAN

SCHOOL OF PUBLIC HEALTH
Powerful ideas for a healthier world

A to Z Index

GO

People • Calendar • myHarvardChan • Email • Newsletters

Donna Spiegelman

Home

Curriculum Vitae

Software

betacomp.f

%contrasttest

%blinplus

ge.int.f

%glmcurv9

ge_trend_v2

%icc

%int2way

%kmplot9

%lefttrunc

%lgtphcurv9

[Home](#) > [Donna Spiegelman](#) > Software

Software

[f](#)
[t](#)
[in](#)
[+](#)
[g+](#)
[e](#)

Software For Downloading

The development of the software provided here has been supported by the following grants: NIH ES009411, CA050597, CA081345, and CA055075.

Here are some of the people who develop and maintain this software, analyze the data, and design the studies, on the occasion of the celebration of 16 years of working with Ellen Hertzmark.

Everyone_sm.jpg (everyone_sm.jpg)

DonnaEllenSam_sm.jpg (donnaellensam_sm.jpg)

[betacomp.f](#) Implementing Spiegelman D., Rosner B. "Estimation and inference for binary data with covariate measurement error and misclassification for main study/validation study designs". *Journal of the American Statistical Association*, 2000; 95:51-61.

그림 4.2 하버드 보건대학원 역학통계학자 Donna Spiegelman이 개발한 고급 통계 분석 매크로 프로그램

고급 통계 분석 매크로 프로그램 중 하나인, ‘로지스틱 회귀분석에서 측정오차를 보정한 비교 위험도 추정 및 신뢰구간 계산(Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for measurement error: the case of multiple covariates measured with error)’을 위한 프로그램을 하버드 보건대학원 홈페이지에서 제공함

[%blinplus](#) Implementing Rosner B., Spiegelman S., Willett W. "Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for measurement error: the case of multiple covariates measured with error". *American Journal of Epidemiology* 1990;132: 734-735.

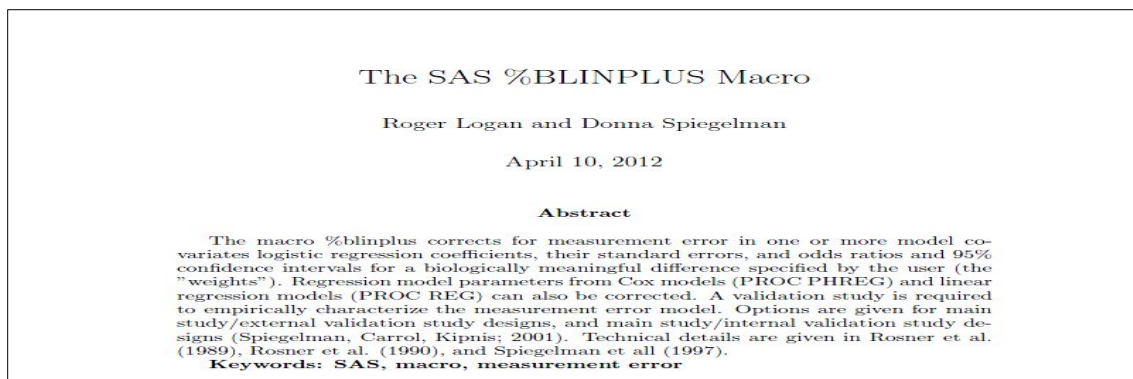


그림 4.3 매크로 프로그램 사용 설명서 및 적용 예시 제시

연구자들이 연구목적에 따라 매크로 프로그램을 사용하고 논문 출판 시 검증 단계를 거침

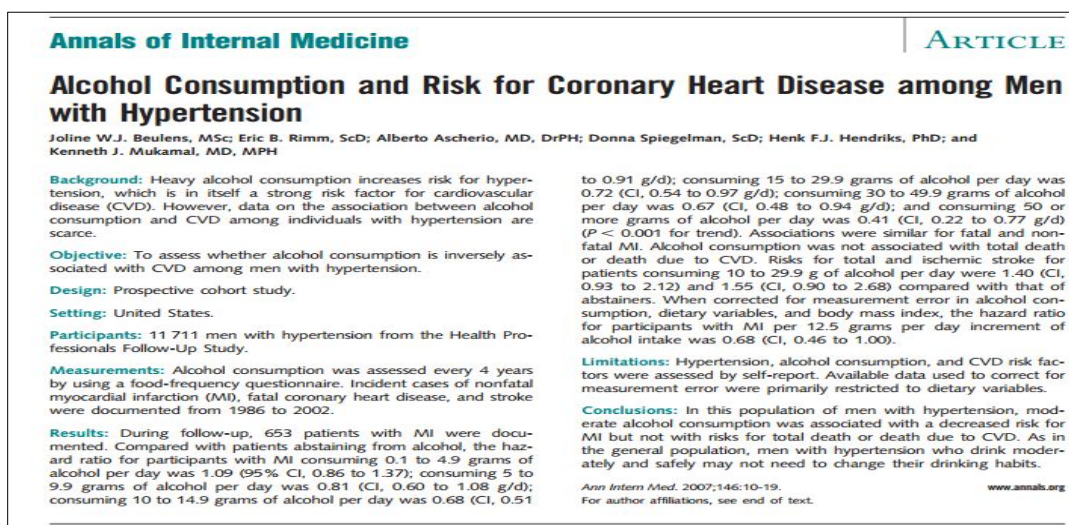


그림 4.4 코호트 자료에서 매크로 프로그램을 활용하여 통계 분석을 실시하고 사용한 프로그램(%blinplus 매크로)을 인용한 논문

“We applied regression calibration for the case of multiple covariates measured with error according to Rosner and colleagues (30,31) by using a publicly available SAS macro (32).”

<연구과제 제안 2>

과제명	한국인유전체역학코호트 종적자료의 통계적 분석을 위한 매크로 프로그램(Macro Program) 개발
연구 필요성	○ 한국인유전체역학코호트사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)은 고혈압, 당뇨병 등 주요 질환 발생에 영향을 미치는 유전 및 환경 요인을 구명하기 위해 2001년부터 40-69세 일반 인구집단을 대상으로 건강, 생활습관 설문조사 및 검진을 수행하여 역학자료 및 생체시료를 수집한 사업으로 기반조사에서 약 20만명의 자료를 구축하였음 ○ 안성-안산 코호트에서 5차 추적조사까지 완료한 연구 대상자는 약 50%이며 도시, 농촌 코호트에서도 반복측정 자료가 구축되고 있으며, 최근 유전체역학코호트 자료 공개와 함께 많은 연구자들의 관심을 받고 있음 ○ 코호트 연구 자료는 종적자료의 분석이 가능하다는 장점이 있음에도 불구하고, 다수의 연구자들이 여러 번 반복 측정된 종적자료(longitudinal data) 분석을 위한 통계 프로그램 사용 및 결과 해석이 미숙하여 자료 활용이 활성화되지 못하고 있음 ○ 또한 통계 분석 단계에서 오류를 범한다 하더라도 이를 확인하는 모니터링 시스템의 부재로 유전체역학코호트 자료를 이용한 결과물의 정확성을 검증할 수 없음 ○ 한국인유전체역학코호트의 추적 자료가 쌓이고, 연구자들에게 자료가 공개됨에 따라 적극적인 활용을 제고하기 위하여 연구자들이 종적자료를 이용한 고급 통계 분석을 수행할 수 있는 한국인유전체역학코호트 자료에 특화된 통계 분석 매크로 프로그램의 구축이 필요함 ○ 해외 우수 대규모 코호트의 경우 통계 전담팀이 구성되어 핵심연구자로 참여하고 학술지에 투고되는 모든 원고는 통계팀의 검증을 거치는 시스템을 운영하여 분석 결과 및 해석의 오류를 최소화하고 있음
연구 내용 및 범위	○ 해외 대규모 코호트에서 매크로 프로그램 개발 및 활용 사례 고찰 ○ 한국인유전체역학코호트의 특성을 파악하여 종적자료 분석을 위한 통계 분석 매크로 프로그램의 우선순위 설정 ○ 한국인유전체역학코호트 자료에 특화된 통계 분석을 위한 매크로 프로그램 개발 ○ 사용 매뉴얼 및 적용 예시 제시
최종목표	○ 한국인유전체역학코호트 종적자료의 활용도를 높이기 위한 통계 분석 매크로 프로그램 개발
기대성과 활용방안	○ 고급 통계분석 방법을 용이하게 적용할 수 있음으로써 연구자들의 적극적인 한국인 유전체역학코호트 자료 활용을 도모함 ○ 한국인유전체역학코호트 자료를 이용한 통계적 분석 결과의 정확성 및 결과를 이용한 출판물의 신뢰도 제고

(2). 주요 질환 결과변수 확인을 위한 프로토콜 개발과 실행 과제

(가). 연구배경

- 한국인유전체역학코호트사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)은 고혈압, 당뇨병 등 주요 질환 발생에 영향을 미치는 유전 및 환경 요인을 구명하기 위해 2001년부터 40-69세 일반 인구집단을 대상으로 건강, 생활습관 설문조사 및 검진을 수행하여 역학자료 및 생체시료를 수집한 사업으로 기반조사에서 약 20만명의 자료를 구축하였음
- 추적 조사에 의한 질환 발생 여부 확인은 코호트 연구의 가장 큰 강점인 반면 20만명에 대한 장기간 추적 조사는 많은 노력과 비용이 소요되며 높은 추적 성공률을 장담할 수 없는 제한점이 있음
- 안성-안산 코호트의 경우도 5차 추적조사까지 완료한 연구 대상자는 약 50%였고, 검진 센터를 기반으로 등록된 도시코호트의 경우는 기반조사 참여자의 15-60%가 반복추적조사에 참여하고 있어 실제 질환 발생 여부를 온전히 능동적 추적조사에 의존하는 것은 현실적으로 어려운 상황임

(나). 필요성

- 이에 장기적으로 능동적 반복추적조사의 한계점을 보완할 수 있는 방안으로 국가·공공기관에서 보유하고 있는 빅데이터(검진, 문진 및 청구자료)를 연계하여 질환 발생 여부를 확인하는 방법을 고려할 수 있음
- 실제 질병 발생자 등록 및 사망원인 확인을 위해 우리나라의 인구집단 전수를 대상으로 조사된 중앙암등록본부의 암등록자료와 통계청의 사망자료는 한국인유전체역학코호트 연구대상자와 연계하여 활용될 수 있을 것임
- 반면 암, 사망 이외의 질환 발생 여부는 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료 등의 2차 자료원을 이용해야 하는데, 청구자료는 정확한 상병통계산출이나 질병발생여부를 판단하기 위해 구축된 자료가 아닌 2차 자료로써 질환 발생 여부 확인을 위한 용도로는 어떻게 활용될 수 있을지에 대한 프로토콜 개발이 면밀히 검토되어야 하며 제안된 조작적 정의로 분류되는 질환 발생 여부의 타당도 검증이 시급히 선행되어야 함

(다). 연구목적

- 국민건강보험공단의 검진, 문진 자료와 건강보험심사평가원의 청구자료(약제비 포함) 등의 국가 빅데이터를 이용하여 한국인유전체역학조사사업에서 확인하고자 하는 주요 질병별 질병발생 확인기준(조작적 정의)을 제안하고, 제안된 조작적 정의에 따른 질환 발생 기준에 대한 타당도를 검증하고자 함
- 코호트 자료와의 연계를 통한 실제 활용을 위해 구체적 데이터 처리, 분석 및 활용 방법을 개발하고 제시하는 프로토콜을 개발함

- 타당도 검증을 위해서 일부 무작위 추출된 코호트 연구 대상자에 대한 의무기록조사를 수행하여 조작적 정의에 따른 질환발생 여부와 일치도를 검증함

(라). 목표달성도 및 관련분야에 대한 기여도

- 대규모 한국인유전체역학코호트 자료에서 연구대상자의 질환 발생여부 확인을 위해 주기적인 능동추적조사가 현실적으로 불가능한 경우 국가 차원에서 고려하는 주요 질환별로 질환 발생여부 확인을 위해 건강보험심사평가원의 청구자료와 국민건강보험공단의 검진, 문진 자료 등의 국가 빅데이터를 이용하는 방법의 가능성을 타진하고, 나아가 유전체역학코호트와 국가 2차자료를 연계한 일반인구집단의 보건 빅데이터 구축을 가능케 하며 자료의 활용성을 제고함
- 질환 발생 여부 파악을 위해 2차 자료 활용이 타당한 질환에 대해서는 대규모 코호트 연구와 연계할 수 있는 질환 발생에 대한 조작적 정의가 수립될 것이며, 2차 자료로는 질환발생 여부 파악이 불가능한 질환의 리스트도 함께 파악하여 그 질환에 대해서는 능동적 추적조사 방안이 적극적으로 고려되어야 함을 제언함
- 본 연구에서 수립되고 검증된 질환 발생에 대한 조작적 정의 개발 및 타당성 검토 결과는 한국인유전체역학코호트 뿐 아니라 다른 코호트연구에서도 적용 가능하여 능동적 추적조사 대비 크게 절감된 비용으로 질환 발생 여부를 확인할 수 있어 우리나라 역학 연구의 활성화에 기여할 것임

(마). 연구 추진체계

- 참여연구진 및 자문그룹 구성
 - 참여연구진: 유전체역학코호트의 참여연구원을 포함하여 코호트 자료에서 설문지내용과 변수에 대한 이해가 높은 연구원을 참여연구진으로 포함하도록 함. 통계, 역학 전문가와 해당 질병의 임상 전문가를 필수적으로 연구진에 포함하도록 함
 - 자문그룹: 각 질병에 대한 조작적 정의 수립 및 타당도 검증 과정을 위해 해당 임상학회와 연계하여 자문그룹 구성
- 자료 연계 및 분석 계획수립
 - 유전체역학과에서 기존 수행한 ‘건강보험청구자료의 코호트 조사 활용 가능성 연구’ 및 국내외 관련 연구를 검토하여 2차 자료 연계를 위한 프로토콜 작성을 위한 분석 계획 수립
- 자료 연계 및 분석 수행
 - 코호트 자료 연계는 유전체역학과에서 수행
 - 코호트 추적 자료와 2차 자료의 복잡한 특성을 단기간에 파악하고 분석할 수 있도록 코호트 자료를 분석한 경험이 있거나 2차 자료에 대한 이해가 높은 연구원 포함 필요

○ 전문가 자문

- 2차 자료에서 발견가능한 각 질병발생 판별 기준, 분석 결과에 대한 역학적, 임상적, 통계적 타당성 자문 및 검토
- 개발하고 작성한 코호트 간접 추적조사 프로토콜(안)에 대한 자문 및 검토(활용 가능성, 활용적합성 등)

○ 코호트 자료 내 주요 질환 결과변수를 확인할 수 있는 간접 추적조사 프로토콜(안) 작성

- 코호트 기반조사 설문내용을 기반으로 하는 확인하고자 하는 주요 질병과 2차 자료에서 질병발생 확인기준에 의거하여 관찰 가능한 질병에 대해 정리함
- 각 질병 임상학회와 협의하여 2차 자료를 이용한 질병발생 판별기준, 코호트 조사 자료와 연계한 각 질병에 대한 조작적 정의, 자료 연계주기 등 구체적으로 제시. 2차 자료를 수동 추적조사에 정확히 활용될 수 있는 프로토콜을 개발함
- 코호트 추적조사 참여자, 코호트 추적조사 실패자 별 각각 2차 자료 활용방안을 제안함

< 연구과제 제안 3 >

과제명	한국인유전체역학코호트의 질환 발생 여부 확인을 위해 국가 빅데이터를 이용한 수동적 추적조사 프로토콜 개발 및 타당성 검증
연구 필요성	○ 추적 조사에 의한 질환 발생 여부 확인은 코호트 연구의 가장 큰 장점인 반면 20만명에 대한 장기간 추적 조사는 많은 노력과 비용이 소요되며 높은 추적 성공률을 장담할 수 없는 제한점이 있음 ○ 안성-안산 코호트의 경우도 5차 추적조사까지 완료한 연구 대상자는 약 50%였고, 검진 센터를 기반으로 등록된 도시코호트의 경우는 기반조사 참여자의 15-60%가 반복추적조사에 참여하고 있어 실제 질환 발생 여부를 온전히 능동적 추적조사에 의존하는 것은 현실적으로 어려운 상황임 ○ 이에 장기적으로 능동적 반복추적조사의 한계점을 보완할 수 있는 방안으로 국가·공공기관에서 보유하고 있는 빅데이터(검진, 문진, 청구자료)를 연계하여 질환 발생 여부를 확인하는 방법을 고려할 수 있음 ○ 국민건강보험공단의 검진, 문진 자료 또는 건강보험심사평가원 청구자료는 정확한 상병통계산출이나 질병발생여부를 판단하기 위해 구축된 자료가 아닌 2차 자료로써 질환 발생 여부 확인을 위한 용도로는 어떻게 활용될 수 있을지에 대한 프로토콜 개발이 면밀히 검토되어야 하며 제안된 조작적 정의로 분류되는 질환 발생 여부의 타당도 검증이 시급히 선행되어야 함
연구 내용 및 범위	○ 한국인유전체역학조사사업에서 코호트 연구대상자의 질환 발생 확인을 위해 국가 빅데이터 연계를 통하여 질환 발생의 조작적 정의를 수립하고 타당성을 검증함 ○ 임상학회와의 연계를 통해 주요 질환별 발생 여부 확인 프로토콜 개발 (주요 질환: 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 심뇌혈관질환, 만성호흡기질환, 골다공증, 치매) ○ 타당도 검증을 위해서 일부 무작위 추출된 코호트 연구 대상자에 대한 의무기록조사를 수행하여 조작적 정의에 따른 질환발생 여부와의 일치도를 검증함
최종목표	○ 코호트 자료와의 연계를 통한 실제 활용을 위해 2차 자료를 활용한 질환 발생 확인, 구체적 데이터 처리, 분석 및 활용 방법을 개발하고 제시하는 프로토콜을 개발
기대성과 활용방안	○ 대규모 한국인유전체역학코호트 자료에서 연구대상자의 질환 발생여부 확인을 위해 주기적인 능동추적조사가 현실적으로 불가능한 경우 국가 차원에서 고려하는 주요 질환별로 질환 발생여부 확인을 위해 건강보험심사평가원의 청구자료와 국민건강보험공단의 검진, 문진 자료 등의 국가 빅데이터를 이용하는 방법의 가능성을 타진하고, 나아가 유전체역학코호트와 국가 2차자료를 연계한 일반인구집단의 보건 빅데이터 구축을 가능케 하며 자료의 활용성을 제고함 ○ 질환 발생 여부 파악을 위해 2차 자료 활용이 타당한 질환에 대해서는 대규모 코호트 연구와 연계할 수 있는 질환 발생에 대한 조작적 정의가 수립될 것이며, 2차 자료로는 질환발생 여부 파악이 불가능한 질환의 리스트도 함께 파악하여 그 질환에 대해서는 능동적 추적조사 방안이 적극적으로 고려되어야 함을 제언함 ○ 본 연구에서 수립되고 검증된 질환 발생에 대한 조작적 정의 개발 및 타당성 검토 결과는 한국인유전체역학코호트 뿐 아니라 다른 코호트연구에서도 적용 가능하여 능동적 추적조사 대비 크게 절감된 비용으로 질환 발생 여부를 확인할 수 있어 우리나라 역학 연구의 활성화에 기여할 것임

< 연구과제제안 4 >

과제명	농촌 코호트에서 능동추적을 통한 심뇌혈관질환 발생환자 확인 체계 구축
연구 필요성	○ 유전체코호트연구에서 심뇌혈관질환을 포함한 여러 만성질환에 대한 능동추적 및 수동추적에 대한 방법론 문제 대두 ○ 코호트 연구에서 심뇌혈관질환 발생환자의 추적조사 체계 수립 필요 ○ 심뇌혈관질환에서 이차자료(사망자료 및 심평원 자료)의 정확성에 대한 연구 미비
연구 내용 및 범위	○ 추적조사 대상질환 - 뇌졸중, TIA, 심근경색으로 하고 질환정의는 기존 연구 검토 및 전문가 자문회의를 통해서 결정 ○ 심뇌혈관질환 의심 발생환자 발견 - 표준화된 형식을 개발한 후 연구대상자 전체를 대상으로 전화조사 및 방문조사 방법으로 조사를 진행. 의심환자에 대해서는 방문하여 의무기록조사에 필요한 서류를 추가로 받아야 함. ○ 의무기록 조사 - 기존 연구 검토 및 전문가 자문회의를 통해서 개발 - 1차 조사에서 발견한 심뇌혈관질환 의심 발생환자 (potential cases)를 대상으로 의무기록조사를 진행 ○ 신경과와 심장내과 의사에 의한 최종 진단확인 - 신경과 전문의와 심장내과 전문의로 구성된 판정위원회를 구성 - 의무기록을 통해서 조사된 조사 내용을 판정위원회에서 검토한 후 최종진단을 확정 ○ 심평원 청구자료 연결을 통한 심뇌혈관발생환자 발견 방법의 정확성 - 능동조사를 통해서 발견된 심뇌혈관질환 발생자 자료를 이용하여 심평원자료의 정확성을 평가함
최종목표	○ 농촌코호트에서 능동적 추적방법을 이용하여 심뇌혈관질환 발생환자를 발견하는 방법 구축 ○ 심평원 청구자료 연결을 통한 심뇌혈관발생환자 발견 방법의 정확성을 평가
기대성과 및 활용방안	○ 심뇌혈관질환 질병발생 추적방법을 결정하는데 중요한 근거자료로 이용될 수 있을 것이다. ○ 심평원청구자료 연결을 통한 심뇌혈관발생환자 발견 방법의 정확성을 평가하여 향후 심평원자료 이용에 대한 근거자료를 제시할 수 있음

(3). 한국인 유전체코호트연구에서 생체시료의 효율적 이용을 위한 연구설계 및 dataset 구성과제

(가). 연구 배경 및 필요성

- 전향적 코호트연구는 질병발생 이전, 기저조사단계에서 폭로요인에 대한 정보수집을 함으로서 환자-대조군연구와 달리 시간적 선후관계에 대한 인과적 추론에 있어 제한이 덜할 뿐 더러, 환자와 대조군의 차별적 회상으로 인한 정보 비뚤림으로 인한 문제점 또한 없다고 할 수 있음.
- 이와같이 내적 타당성이 제고된 코호트 연구자료의 분석은 폭로군과 비폭로군의 질병 발생률을 비교하는 상대위험도(incidence rate ratio)를 구하여 특정 폭로요인과 특정 질병발생과의 관련성의 크기를 계량화하게 됨. 이때 발생률의 추정은 코호트 구성원에 따라 추적기간의 상이함을 고려하여 폭로집단과 비폭로집단의 person-time experience 총합을 각각 분모로 하여 구하게 됨.
- 그러나 이러한 전통적인 접근을 하게 되면 기저조사단계에서 참여 코호트 대상자 모두에 대해서 관련변인(covariate)에 대한 정보를 수집해야 함. 특히 주 폭로요인이 생체지표일 경우, 전체 코호트 구성원 모두에 대해 고가의 검사를 해야 한다거나, 이들 모두를 추적조사하여 person time experience를 계산해야 한다든지 등의 어려움에 부딪히게 됨.
- 따라서 이러한 문제점을 해결하고, 코호트자료를 보다 효율적으로 분석할 수 있는 nested case-control design 과 case-cohort design 을 이용한 기법이 개발되어 활용되고 있음.

(나). 코호트내 환자-대조군 연구와 case-cohort 연구

- Nested case-control study 는 기저조사를 통해 선정된 코호트 구성원에 대한 추적조사과정에서 환자(case)가 발생하는 시점에 대조군(control)을 동시에 선정하는 것으로, 이 때 대조군은 환자 발생시점까지 질병이 발생하지 않은 집단에서 무작위로 선정하는 것이다(incidence density sampling). 즉 time at risk (조사참여시점과 질병발생시점의 기간)로 환자군과 대조군을 짝짓기함으로서, 대조집단에서 비폭로군 대비 폭로군의 비(ratio, $B_1 : B_0$)가 평균적으로 전체 코호트 집단에서의 비폭로집단의 person-time 대비 폭로집단의 person-time 비($PT_1 : PT_0$)를 대표할 수 있게 된다(그림 4.4). 따라서 여기서 구한 Odds ratio 로 전체 코호트 대상자에게서 구한 incidence rate ratio를 추정할 수 있게 된다.

	case	control* (total cohort)
폭로군 (E ₁)	A ₁	B ₁ (PT ₁)
비폭로군 (E ₀)	A ₀	B ₀ (PT ₀)

$$\text{Odds ratio} = \frac{A_1 / B_1}{A_0 / B_0}$$

표 4.1 Nested case-control study에서 관련도 지표의 추정

* 폭로요인에 관계없이 동일한 sampling rate 로 대조군이 선정된다면, 대조집단에서 폭로요인의 분포는 환자군의 source population(여기서는 baseline total cohort)과 같다.

$$\begin{aligned} \text{Odds ratio} &= \frac{A_1 / B_1}{A_0 / B_0} = \frac{A_1 / [(B_1/PT_1)PT_1]}{A_0 / [(B_0/PT_0)PT_0]} = \frac{A_1 / (r*PT_1)}{A_0 / (r*PT_0)} = \frac{A_1 / PT_1}{A_0 / PT_0} = \text{Risk ratio} \end{aligned}$$

이와 같이 Nested case-control study 의 가장 큰 특징은 환자군과 대조군을 추적기간에 따라 짝짓기할 수 있다는 점에 있다. 이는 특정 폭로요인이 대상자의 추적관찰기간에 영향을 미칠 수 있는 여건에서는 이로 인한 바이어스를 통제할 수 있다는 장점이 있다. 이외에도 성, 연령 등 교란변인에 대한 짝짓기가 가능하다. 특히 폭로요인이 생체지표일 경우, 생체지표의 분석과 관련된 제반 요인, 예를 들어 batch effect, sample decay, freeze-thaw cycle 등에 대해서도 짝짓기를 시도할 수 있다. 그러나 이러한 짝짓기를 하게되면 대조집단 자체가 지나치게 선택집단(highly selected group)이 되어 기저집단을 대표할 수 없게 되거나, 짝짓기 대상이 되었던 환자군 이외에 다른 환자군에 대해서는 이 집단을 사용할 수 없는 단점이 생겨난다.

- **case-cohort study**는 Miettinen(1982)에 의해 case-base design 으로 소개되었고, 이후 Prentice(1986)에 의해 명명된 case-cohort design 은 전체 기초조사 코호트 구성원의 무작위 소집단(random subset), 즉 subcohort를 선정하는 것을 말한다. 이 때 subcohort 은 주된 교란요인에 따라 층화무작위추출로 선정할 수도 있다. 관련성 지표는 이들 소집단에서의 폭로분포를 전체 코호트 집단에서 발생한 환자군에서의 폭로분포와 비교하여 산출할 수 있다(그림 4.5). 즉 subcohort 는 추적관찰 초기의 전체 코호트집단을 대표한다고 할 수 있다. 따라서 구한 odds ratio 는 전체 코호트 집단에서 구한 risk ratio를 대표한다 할 수 있다. 또는 이 subcohort 에 대한 추적관찰력이 바로 전체 코호트집단의 person-time experience를 대표한다 할 수 있어, 적절한 가중치를 부여한다면 case-cohort study를 통해서 바로 risk ratio를 산출할 수 있다.

	case	subcohort follow-up
폭로군 (E_1)	A_1	a_1 or pt_1
비폭로군 (E_0)	A_0	a_0 or pt_0

$$\text{Relative Risk} = \frac{A_1 / pt_1}{A_0 / pt_0}$$

표 4.2 case-cohort study에서 관련도 지표의 추정

- 이와 같은 case-cohort study 의 가장 큰 특징은 코호트 추적과정에서 발생하는 여러 질환군에 대해서 동일한 비교, 준거집단을 설정할 수 있다는 점이다. 그런데 이 때는 subcohort에서 폭로요인에 대한 추정과정이 환자군에서와 다르지 않다는 전제가 있어야 한다. 그런데 이 연구설계에서 고려해야 점 하나는 subcohort 구성원 자체가 전체 코호트 구성원의 무작위추출집단이기때문에 subcohort 구성원과 환자군과 짝짓기가 곤란하다는 점이다. 따라서 생체지표와 질병과의 관련성 평가처럼 환자군과 대조군에서 추적기간, 생체시료 보관기간 등 짝짓기가 필요한 폭로요인의 분석에서는 이와같은 연구설계가 제한적일 수 있다.
- 아울러 이렇게 구성된 nested case-control 과 case-cohort 의 subcohort 에서는 환자군과 대조군의 비교성을 보장하기 위해 batch effect, storage effect, freeze-thaw cycle 에 따른 영향 등을 고려한 정교한 시료분석 전략의 개발이 필요함.

(다). 연구 목적

- 한국인 유전체 코호트 통합 dataset 을 대상으로 시료의 효율적인 분석을 위한 nested case-control 과 case-cohort subset 구성과 시료분석전략 수립

< 연구과제 제안 5>

과제명	시료의 효율적인 분석을 위한 nested case-control 과 case-cohort subset 구성과 시료분석전략 수립
연구 필요성	○ 전향적 코호트연구의 통상적 자료분석방법에서는 기저참여 대상자 모두에 대해 조사된 정보를 활용해야 함. 그런데 주 폭로요인이 생체지표일 경우, 전체 코호트 구성원 모두에 대해 고가의 검사를 해야 한다거나, 이들 모두를 추적조사하여 person time experience를 계산해야 한다든지 등의 어려움에 부딪히게 됨. ○ 따라서 이러한 문제점을 해결하고, 코호트자료를 보다 효율적으로 분석할 수 있는 nested case-control design 과 case-cohort design 을 이용한 기법이 개발되어 활용되고 있음. ○ 그런데, nested case-control study 나 case-cohort 기법을 적용해 구성된 subcohort 의 경우, 시료분석과정에서 환자군과 대조군의 비교성에 문제가 생길 수 있기에 이를 최소화할 수 있는 정교한 분석방법의 개발이 필요함.
연구 내용 및 범위	○ 한국인 유전체 코호트 전체 참여자를 대상으로 연구단위와 연구시기에 층화하여 nested case-control 선정과 case-cohort 연구의 subcohort 구성을 위한 방법론 개발 ○ nested case-control 의 경우, 주요 목표질환에 대한 조작적 정의를 근거로 환자군을 선정하고, 이에 time at risk 로 짝지워진 대조군을 선정함 ○ case-cohort study에서 subcohort 구성 원칙을 수립하고, 연구단위와 연구시기로 층화한 후, 대상집단을 대표할 수 있는 subcohort를 무작위로 선정함.
최종목표	○ 한국인 유전체 코호트 통합 dataset 을 대상으로 주요 결과변수 질환에 대한 nested case-control dataset 과 case-cohort subcohort 를 구성하고, ○ 보다 효율적이고, 비교성이 보장되는 생체시료 분석전략을 수립하고자 함.
기대성과 및 활용방안	○ 제한된 시료자원과 재원을 보다 효율적으로 활용할 수 있는 연구기반을 조성하여, 보다 많은 연구주체에 대해 신속한 분석이 가능해 질 것으로 기대할 수 있음. ○ 시료자원의 소모에 대한 추정을 통해 효율적인 활용을 위한 장기적인 전망을 할 수 있어 연구성과의 극대화를 기대할 수 있음

(4). 영양섭취자료의 타당성과 한국인유전체코호트 통합 분석 방안

- 한국인유전체코호트 식이섭취빈도조사표(Food Frequency Questionnaire, 이하 FFQ)

한국인유전체코호트는 국내 코호트의 경우 2가지 식이섭취빈도조사표를 이용하여 조사되었음. 이 조사표는 1998년 국민건강영양조사 중 중규모 도시나 농촌에 거주하는 40세 이상 성인의 24시간 회상자료를 이용하여 17개 영양소(energy, fat, carbohydrate, protein, fiber, iron, potassium, sodium, calcium, phosphorus, vitamin A, retinol, beta-carotene, vitamin B1, vitamin B2, niacin, vitamin C) 공급량과 변이 각각의 90%까지 기여하는 상위식품을 선택하여 최종 103개의 식품을 선택하고 1회섭취 분량을 동일 자료를 근거로 선정하여 구성하였음(Ahn, et al., 2003). 한국인유전체코호트 센터 중 한 곳에서 124명에서 계절별 3일 식사일기를 이용하여 타당도 평가가 이루어졌고(Ahn, et al., 2007) 현재 사용하고 있는 FFQ는 안성안산 1기 조사에서 사용하던 조사표를 일부 수정 보완하여 106개 항목으로 사용하고 있음.

- FFQ를 이용한 식이섭취평가 방법에 대한 끝없는 논쟁의 쟁점(Willet W, 2001; Kristal et al., 2006; Willett, 2007)

- '만성질환의 원인을 규명할 수 있는 식이 섭취 정보로 적절한 식이 자료는 어떻게 수집해야 하는 것인가'라는 질문에 대하여 장기간의 일상적 식이 섭취를 평가할 수 있어야 하며 타당성이 있어 정확한 정보를 수집해야 한다는 점은 연구자들의 이견이 없음. 그러나 지금까지 역학 연구에서 흔히 사용하고 있는 식이평가방법들이 만성질환과 식이와의 참 연관성을 규명하기에 적합한 정보를 제공하고 있는가라는 질문에는 많은 논쟁이 있었음. 특히 FFQ와 양적평가방법(24시간회상 또는 식사일기) 중 어떤 것을 선택해야 하는지에 대한 논쟁이 중심에 있었음. 이는 FFQ는 절대섭취량을 잘 반영하지는 못하지만 장기간의 일상식이를 더 잘 반영하며 양적평가방법은 해당 기간의 절대섭취량은 더 잘 반영하지만 장기간의 일상식이를 잘 반영한다고 보기 어렵기 때문임. 이에 따라 끊임없는 식이섭취평가 방법에 대한 지속적인 논쟁이 이어졌음.

- 문제제기의 내용은 1) 식이섭취빈도조사표는 상관성과 대상자 분류 일치도가 낮고 향후 새로운 가설 검정에 유연하지 못함, 2) 결과가 일치하지 않는 코호트 연구 결과들이 늘어나고 있고, 생화학지표와 상관성이 약하며 암과의 연관성을 비교해 상대적으로 연관성이 잘 탐지되지 못하는 경향이 있으며 3) 타당도가 적절하지 않다는 것이었음. 그러나 하버드 연구팀의 Willett은 1) 식이섭취빈도조사표는 절대섭취량을 반영한다기 보다 식이 조성을 잘 반영하고 비용이 적게 들며 응답자가 부담이 없는 방법으로 제안된 것이었고 2) 식이와 연관성이 일치하지 않는 결과는 주로 암에서 나온 결과로 식이와 암 관계의 복잡성을 고려하지 않은 해석으로 지금의 FFQ를 버리기 보다는 개선해야 하며 **생화학지표와 함께 보완하여 사용함**이 바람직하다고 논박하였음. 또한 3) 잘 설계된 FFQ는 구성타당도와 예측타당도가 이미 입증되어 있으며 가설에 부합하는 FFQ를 잘 설계하는 것이 더 중요할 뿐 아니라 **식품산업과 개인의 식사 지속적인 변동을 고려하여 반복측정 자료를 수집하는 것이** 매우 중요하다고 강조함. 표 4.3은 논쟁을 통해 본 각 방법의 장단점을 보여주는 표임.

	식이섭취빈도조사표 (Food Frequency Questionnaire)	양적평가 방법 (24 hour recall/Food record)
장점	-비용 절감, 응답자 부담 감소 -식이 조성 반영 -식품수준의 수용 가능한 타당도	-실제 섭취량 반영
단점	-실제 섭취량 반영하지 못하며 상대 섭취량 평가함 -상대적으로 낮은 타당도	-장기 일상식이 반영 자료 확보를 위해 반복 측정 필요. 따라서 비용 증가, 응답자 부담 증가 -식이 조성 반영 미흡 -식품수준 낮은 타당도/평가 불가
논쟁	-상대적으로 낮은 타당도(안면타당도, 구성타당도, 예측타당도) -4-7일 식사일기와 유사한 구성타당도 예측타당도	-상대적으로 높은 타당도(안면타당도, 구성타당도, 예측타당도)

표 4.3 식이섭취빈도조사표에 대한 논쟁에서 나타난 식이섭취빈도조사표와 양적조사의 장단점

최근 국제적으로 응답자의 부담을 줄이면서 보다 정확한 정보를 비용-효과적으로 수집할 수 있는 방법으로 소프트웨어, 웹기반조사, 스마트기기와 인공지능 기술 등 새로운 기술들이 제안되었고 식이섭취빈도조사표에 대한 구체적 문제제기를 내놓았던 Kristal 등도 새로운 기술로 FFQ의 제한점을 극복하는 방안을 제안한 바 있었고(Kristal et al., 2005)음. Kristal은 타당도가 높은 웹기반 식이섭취빈도조사표를 개발하기도 하였음(Kristal et al., 2014). 그러나 Illner 등(Illner et al., 2012)은 체계적 고찰을 통해 다양한 신기술들이 편리하기는 하나 타당도를 대단히 개선하지는 못한다고 하였음.

○ 한국인유전체코호트 FFQ의 제한점

- 한국인유전체코호트에서 사용하고 있는 FFQ의 제한점은 1) 모든 FFQ의 문제점인 절대섭취량을 반영하지 못한다는 점과 2) 식품기반으로 항목을 선정하여 소금을 포함한 조미료 섭취량은 일부만 포함하고 있고 조리 시 사용하는 기름은 포함되지 못하였다는 점이 있음. 더하여 3) 1998년 국민건강영양조사를 기반으로 선택된 항목 보완체계가 없고 4) 동일한 조사 도구를 사용하기는 하였으나 여러 센터에서 관리하여 조사된 조사자료로 분석 방법에 대한 고려가 필요함(조사 자료를 그대로 통합 분석할 것인지, 각각을 상대적 섭취에 따라 분류하고 통합할 것인가? 열량보정값을 산출한다면 각각할 것인가? 통합할 것인가?)(Smith-Warner et al, 2006).

- 유럽의 EPIC study는 여러 나라에서 각기 개발하여 타당도를 평가한 서로 다른 종류의 FFQ를 사용하고 있으며 이를 적절히 비교하기 위해 calibration을 위한 sub-study를 시행하고 있음. 식이 측정 시 발생할 수 있는 systematic, random errors의 양과 특성은 인구집단

에 따라 차이가 있을 수 있고 식생활과 질병 연관성 추정치를 비뚤 수 있을 뿐 아니라 해석에도 영향을 미칠 수 있음. EPIC의 경우 코호트 참여자의 8-10%에서 calibration을 위한 24시간 회상조사 자료를 수집함(Ferrari et al., 2008)

○ 제언

- 1) 현재 식품 기반 영양소 산출 방식 대안으로 음식 기반 영양소 산출 방법 제시
- 2) 각 코호트 별 일정 대상자에서 calibration을 위한 sub-group 24시간 회상조사 수행
- 3) 자료 분석 방법에 대한 체계 마련 필요

< 연구과제 제안 6>

과제명	영양조사자료 통합 분석 체계 구축
연구 필요성	○ 공중보건학적 활용 가치가 높은 식이평가 자료의 원활한 활용 방안 모색 필요 - 방법론적 접근의 어려움과 제한된 데이터베이스 ○ 식이평가방법 제한점 극복 방안 필요 - 개발 방법으로 인한 제한점 극복 방안 마련 ○ 식이 자료 분석 방법 표준화 방안 필요 - imputation 기준에 따른 missing 값처리 - 반복측정자료의 경우 missing 값처리 기준 설정 필요 - 열량보정값 사용 시 기준 마련 필요 ○ multi-centers에 의한 조사 자료 사용 통합 분석 방안 검토 필요
연구 내용 및 범위	○ 식이 평가 자료 활용 활성화 방안 - 자료 활용 제약점과 극복 방안 제시 - missing 처리 방법, cumulative average 산출 방법, 총에너지 보정 영양소 산출 방법 - 만성질환과 관련성 규명을 위해 필요한 nutrient database 목록화와 표준화 방안 제시, 개별연구자를 위한 nutrient database구축 및 영양소 산출 프로그램 개발 ○ multi-centers에 의한 조사 자료 사용 통합 분석을 위한 기관별 자료 평가 방법 모색과 예비연구 - sub-group 24시간 회상 조사 시행 - 분석 방법 제시
최종목표	○ 현 FFQ 제한점을 극복한 새로운 산출 방법 제시 ○ 추가 nutrient database 입력, 산출 가능 프로그램 개발 ○ 영양자료 활용 분석 방법 표준화와 교육용 프로토콜 개발과 교육
기대성과 및 활용방안	○ KoGES 조사 자료 활용 극대화 ○ 적극적 예방전략 수립 근거 ○ 개입연구 근거자료 ○ 한국인을 위한 실효성있는 식생활 지침 근거 자료

(5). KoGES 추적시 발생한 암환자의 조직 슬라이드 수집

(가). 과제명 : KoGES 추적시 발생한 암환자의 시료 확보

(나). 연구 필요성

- KoGES 기반조사시 수집된 인체유래물은 정상인의 혈청, 혈액, 소변 및 DNA 임
- 미국의 간호사코호트 (Nurses' Health Study) 는 발생 암환자의 파라핀 블록을 수집하고 있으며, UK Biobank에서도 발생 암환자의 조직 슬라이드 수집의 실행가능성을 타진해 보고 있음.
- 암 조직의 확보로 전방위 omics 연구 및 암의 분자진단이 가능해 짐
- 기반조사에서 확보된 건강할 당시의 인체유래물과 암 발생후 조직과의 비교는 암의 진행기전을 발견하는데 중요한 자료가 될 것임.
- 이를 통해 표적 암예방 및 표적 암치료 연구를 선도할 수 있을 것임

(다). 연구 내용 및 범위

- 목표 암질환 유관 학회들과 공동 프로젝트 진행
- KoGES 코호트 추적시 발생한 암환자의 조직 슬라이드 또는 파라핀 블록을 수집
- KoGES 참여자 및 암 진료기관의 동의 획득
- KoGES 암 발생자의 신속한 발견 체제 구축
- 진료기관에서 인체유래물은행으로의 운반 로지스틱스 확보
- 암 조직 수집, 보관, 사용에 관한 IRB 심의 및 향후 심의 프로세스 정의

(라). 최종 목표

- KoGES 추적시 발생한 암환자의 조직 슬라이드를 수집하여 인체유래물은행에 비치

(마). 기대성과 및 활용 방안

- 암의 전방위 omics 연구 가능
- 발생 암 분자진단 가능 --> 보다 정교한 연구 가능
- 암의 진행 기전 파악
- 표적 암예방 및 암치료 지침 마련

< 연구과제 제안 7 >

과제명	KoGES 추적 시 발생한 암환자의 시료 확보
연구 필요성	○ KoGES 기반조사시 수집된 인체유래물은 정상인의 혈청, 혈액, 소변 및 DNA 임 ○ 미국의 간호사코호트 (Nurses' Health Study) 는 발생 암환자의 파라핀 블록을 수집하고 있으며, UK Biobank에서도 발생 암환자의 조직 슬라이드 수집의 실행가능성을 타진해 보고 있음. ○ 암 조직의 확보로 전방위 omics 연구 및 암의 분자진단이 가능해 짐 ○ 기반조사에서 확보된 건강할 당시의 인체유래물과 암 발생후 조직과의 비교는 암의 진행기전을 발견하는데 중요한 자료가 될 것임. ○ 이를 통해 표적 암예방 및 표적 암치료 연구를 선도할 수 있을 것임
연구 내용 및 범위	○ 목표 암질환 유관 학회들과 공동 프로젝트 추진 ○ KoGES 코호트 추적시 발생한 암환자의 조직 슬라이드 또는 파라핀 블록을 수집 ○ KoGES 참여자 및 암 진료기관의 동의 획득 ○ KoGES 암 발생자의 신속한 발견 체제 구축 ○ 진료기관에서 인체유래물은행으로의 운반 로지스틱스 확보 ○ 암 조직 수집, 보관, 사용에 관한 IRB 심의 및 향후 심의 프로세스 정의
최종목표	○ KoGES 추적시 발생한 암환자의 조직 슬라이드를 수집하여 인체유래물은행에 비치
기대성과 및 활용방안	○ 암의 전방위 omics 연구 가능 ○ 발생 암 분자진단 가능 --> 보다 정교한 연구 가능 ○ 암의 진행 기전 파악 ○ 표적 암예방 및 암치료 지침 마련

(6). 목표질환 발생 변수 관리

(가). 과제명 : 목표질환 발생 추적 및 발생 변수 관리

(나). 연구 필요성

- 코호트의 outcome (목표질환 발생 혹은 사망) 은 위험도를 전향적으로 평가하고자 하는 코호트 분석의 근간임
- 코호트의 outcome 추적은 개별 연구자가 담당하지 못함
- Outcome 발생 여부 및 시점 확인을 전 추적기간 동안 일관되게, 체계적인 방법으로 수행해야 하며, 그 결과를 지속적으로 업데이트 해야 함
- Outcome 추적 결과는 변수로 생성하여 개별 연구자들에게 제공하여야 함
- 이 과업을 수행할 전담 사업팀이 필요

(다). 연구 내용 및 범위

- 2차 자료 연계의 일환으로 국립암센터 중앙암등록자료, 건강보험심사평가원 청구자료, 건강보험공단 자격 및 검진자료 과 KoGES 자료를 연계함
- 유관 공공기관들과의 공동 프로젝트 구성
- 질환 추적 전담팀 구성
- Outcome 발생, 사망 여부 및 시점 변수 생성 및 관리
- 기반자료 + outcome 발생여부 및 시점 자료를 공개 자료에 추가
- 기반자료 + 추적자료 + outcome 발생여부 및 시점 자료를 공개자료에 추가

(라). 최종 목표

- KoGES 추적시 발생한 목표질환의 발생 및 사망여부와 그 시점들을 변수로 관리하고 개별 연구자들에게 제공한다.

마. 기대성과 및 활용 방안

- KoGES 의 목표질환 발생률 및 사망률 산출
- KoGES 의 위험요인-질병발생 관련성의 전향적 평가 가능
- KoGES 자료 활용도 증대
- 한국인 질병 예방 근거 창출 촉진

(7). 에너지 보정 영양소 섭취량 산출

(가). 과제명 : 에너지 보정 영양소 섭취량 산출 및 변수 제공

(나). 연구 필요성

- KoGES 기반 및 추적 자료에서 식이섭취량을 식이빈도조사법(FFQ)으로 측정하고 있음
- 조사된 식이섭취량은 한국식품성분표를 토대로 일일 영양소섭취량으로 환산되고 있음
- 영양소섭취량은 Willett 등의 잔차방법 (residual method) 등을 이용하여 에너지보정 영양소섭취량으로 전환하여 관련성 분석에 사용될 수 있음
- 에너지보정 영양소섭취량 계산 시 사용하는 잔차방법은 통계학적 모형이 같더라도 분석 대상자의 범위나 (각 코호트별, 추적 기수별로 따로 산출) 사용하는 평균 열량섭취량 값 등의 조건에 따라 다른 결과를 도출할 수 있음.
- 통일된 방법으로 에너지보정 영양소섭취량을 계산하여 독립된 변수로 제공함으로써 KoGES 연구간의 변이도를 줄이고 일관된 결과를 기대할 수 있음
- 기 산출된 열량보정 영양소섭취량 값을 이용하면 비 영양역학 전공자들도 영양소-질병간의 관련성 분석을 훨씬 쉽게 시행할 수 있을 것임
- 에너지보정 프로그램을 공유하여 새로 에너지보정 영양소값을 산출할 때 동일하게 사용
- Nurses' Health Study 나 EPIC 연구 등에서도 개별 연구자들을 위해 코호트 영양 DB에 에너지보정 영양소섭취량 변수를 따로 제공하고 있음

(다). 연구 내용 및 범위

- 식이요인 분석 시 적용할 분석 제외기준 마련 (남, 여별로 칼로리 cut-off value 결정)
- 각 코호트별, 추적 기수별 에너지 보정 영양소 섭취량 산출, 별도 변수로 제공
- 전체 코호트 통합 방법 제시 (풀링 또는 메타분석)
- 에너지보정 프로그램 제공

(라). 최종 목표

- KoGES 대상자의 영양소 섭취량을 에너지보정 값으로 전환하고 독립된 변수로 제공한다.

마. 기대성과 및 활용 방안

- 영양소섭취량과 질병발생간의 관련성 연구 활성화
- 특히 암 기대위험도 산출시 국내 근거가 가장 부족한 영역인 식이-암발생간 관련성에

관한 근거 창출 진작

(8). 신체활동량 산출

(가). 과제명 : 신체활동량 산출 및 변수 제공

(나). 연구 필요성

- KoGES 의 core 설문으로 운동여부 측정 항목이 있으나, 운동 강도나 종목별로 신체활동량을 측정하는 설문은 세부 코호트별로 차이가 있어 전체 코호트 분석에 어려움이 있음
- 운동 설문으로부터 신체활동량 (MET value)을 산출하는 방식도 통일되어있지 않음
- 일관된 방법으로 신체활동량을 계산해서 개별 연구자들에게 제공할 필요가 있음
- 신체활동량 산출 프로그램을 공유하여 추적조사 설문의 활동량을 지속적으로 산출할 필요가 있음
- Nurses' Health Study 및 EPIC 연구에서도 참여자들의 MET value를 산출하여 개별 연구자에게 제공하고 있음

(다). 연구 내용 및 범위

- 각 코호트별, 추적 기수별 운동 설문 유형 정리
- 각 운동 설문 유형별로 신체활동량 MET 값 산출 공식 개발
- 각 코호트별, 추적 기수별 신체활동량 MET 값을 산출하여 별도 변수로 제공
- 전체 코호트 통합 방법 제시 (풀링 또는 메타분석)
- 신체활동량 산출 프로그램 공유

(라). 최종 목표

- KoGES 대상자의 신체활동량 MET 값을 계산하여 독립된 변수로 제공한다.

(마). 기대성과 및 활용 방안

- 운동, 신체활동량과 질병발생간의 관련성 연구 활성화
- 암예방 기술개발의 근거자료로 활용

(9). 바이오마커: 바이오마커 측정을 위한 하부코hort 구축

(가). 과제명 : 바이오마커 측정을 위한 하부코hort(sub-cohort) 구축 및 바이오마커 패널 측정

(나). 연구 필요성

- 위험요인 노출 여부를 바이오마커로 보다 정확히 측정할 수 있음
- 위험요인 노출 혹은 바이오마커 자체가 질병발생과 관련성이 있는지 평가할 필요가 있음
- 바이오마커 측정은 고가 검사가 대부분이기 때문에 전체 코hort에서 측정하기 보다는 하부코hort를 구축하여 case-cohort study 로 접근하는 것이 경제적인
- 하부코hort가 구축되면 주요 만성질환 관련 바이오마커들은 미리 측정해 놓음으로써 향후 다양한 질환군에서의 측정 값과 비교할 수 있음
- 하부코hort 대상자들의 KoGES 기반조사 시 수집한 혈액 및 소변 자원은 향후 많은 바이오마커 측정에 사용될 예정인 만큼 타 연구에 의해 소진되지 않도록 따로 관리하여야 함
- UK biobank 에서도 하부코hort의 바이오마커 패널 측정에 관한 검토를 진행하고 있음

(다). 연구 내용 및 범위

- 전체 KoGES 대상자 중 약 10%에 해당되는 남, 여 각 10,000여명을 무작위 추출하여 하부코hort 명단 작성
- 하부코hort 멤버들의 혈청, 혈장, 소변, DNA 시료를 특별 보존 대상 시료로 지정
- 주요 혈중 바이오마커의 패널 측정 : 영양소 (비타민 D, 셀레늄, 엽산, 비타민 B6, B12, 라이코펜, 이소플라본 등), 중금속, 각종 염증지표 등
- 주요 소변 바이오마커 측정 : 요중 요오드, 사구체여과율(GFR), 나트륨 등
- 바이오마커 측정을 이용하여 일부 영양소 섭취량 및 신체활동량 측정값의 타당도 조사 연구 진행

(라). 최종 목표

- KoGES 의 하부코hort를 구축하고 혈액 및 소변에서 주요 바이오마커를 측정한다.
- 바이오마커를 이용한 영양소 섭취량 및 신체활동량의 타당도 조사 연구 진행

(마). 기대성과 및 활용 방안

- 바이오마커를 이용한 위험요인 노출과 질병발생간의 관련성 연구 진행
- 한국인 특유의 바이오마커 역할 규명

2절 질환별 Unmet research needs 도출과 과제 제안

1. 암

가. 암의 질병부담

- 한국인에서 악성신생물(암)은 전체 사망원인 중 1위이며 2013년에는 75,334명이 암으로 사망하여 전체 사망원인의 28.3%를 차지함.
- 중앙암등록 통계에 따르면 2012년에 총 223,177명이 새로이 암으로 진단되었음.
- 조기진단과 치료기술의 발전으로 인하여 암환자의 생존율은 향상이 되고 있으나 인구구조의 노령화로 인하여 우리나라의 암환자 숫자와 암으로 인한 질병부담은 지속적으로 늘어날 것이 예상됨.
- 따라서 조기진단의 이차예방과 더불어 위험요인 중재를 통한 암의 일차예방이 암으로 인한 질병부담을 줄이는 데에 중요한 전략이 됨.

나. 암 위험요인에 대한 기존 연구

- 국립암센터에서는 2014년에 발표한 “Attributable causes of cancer in Korea in the year 2009” 보고서에서 주요 위험요인에 대한 기여위험도를 계산하였고 그 결과는 다음과 같음.
- 가장 중요한 예방 가능한 위험요인은 만성감염(발생 20.1%, 사망 23.6%), 흡연(발생 11.9%, 사망 22.8%), 음주(발생 1.8%, 사망 1.8%)임.
- 남성에서는 흡연(발생 20.9%, 사망 32.9%), 만성감염(발생 24.5%, 사망 25.1%), 음주(발생 3.0%, 사망 2.8%)가 가장 중요한 예방 가능한 위험요인임.
- 여성에서는 만성감염(발생 15.4%, 사망 21.2%), 출산력 및 여성호르몬제 사용(발생 3.2%, 사망 2.4%) 및 흡연(발생 2.3%, 사망 5.7%)이 가장 중요한 위험요인임.
- 이 연구에서 위험요인의 유행률은 대표성 있는 국가단위 자료인 국민건강영양조사를 우선으로 사용하였고, 위험요인과 암의 관련성 지표는 국내 역학 연구들을 활용하여 메타분석한 결과를 사용하여 기여위험도를 산출하였음.

다. 기존연구의 제한점

- 국립암센터 연구에서는 분석에 포함된 위험요인으로 **전체 암발생 및 사망의 50% 미만만을 설명하고 있음.**

- 특히 식이요인, 환경, 직업 요인은 우리나라 자료를 활용한 역학연구가 부족하여 기여 위험도 계산에 포함되지 못함.

- 분석에 포함된 위험요인들도 일부 요인을 제외하고는 소수의 환자-대조군 연구와 1-2개의 코호트 연구의 상대위험도를 사용하여서 유전체코호트에서 도출되는 위험요인-암종간 관련성 자료는 중요한 기반 자료가 될 것임.

라. 암의 Unmet Research Needs 도출과 과제 제안

- 국립암센터에서 2014년에 발표한 “Attributable causes of cancer in Korea in the year 2009” 보고서에서 검토된 국내 문헌들 분석

- 암 기여위험도 산출시 근거가 부족했던 영역 중심으로 unmet needs 판단

- 근거가 필요한 영역을 matrix 로 정리

표 4.4 국립암센터 보고서에 포함된 암의 위험요인(O)과 추가적으로 유전체역학조사사업에서 산출하여야 할 위험요인(√) 매트릭스

Cancer site	Smoking	Alcohol drinking	Infectious agents	Obesity	Physical inactivity	Exogenous hormone	Inadequate fruit / vegetable consumption	High salt intake	(Occupational hazard)
Oral cavity	O	O	O				√		√
Pharynx	O	O	O						
Esophagus	O	O					√		√
Stomach	O		O				√	√	√
Colorectum	O	O		O	O				
Anus			O						
Liver	O	O	O						√
Cholangiocarcinoma			O						
Pancreas	O			O					√
Larynx	O	O					√		√
Lung	O						√		√
Breast		O		O	O	O			
Vulva/vagina			O						
Cervix uteri	O		O						√
Corpus uteri				O					
Ovary	O					O			√
Penis			O						
Kidney	O			O					
Bladder	O								√
Hodgkins' lymphoma			O						
Non-Hodgkin's lymphoma			O						
Burkitt's lymphoma			O						
MALT gastric lymphoma			O						
Kaposi sarcoma			O						

마. 바이오마커를 이용한 암질환 과제 도출

- WCRF & AICR 리포트에서 암 발생과정에 관여하는 요인들을 아래 그림과 같이 정리함
- 이중 셀레니움, 비타민 D, 비타민 B군 (B6, B12, folic acid), 카로틴류 (beta-carotene, lycopene etc.), 이소플라본 (flavonoids, genistein, daidzein), 등이 항암작용이 실험실적으로 잘 나타나며 혈액에서 측정할 수 있는 바이오마커 후보군임 (붉은 색 사각형)
- 상기 요인들의 역할이 역학적으로 입증된 연구 결과는 매우 적다.
- 상기 바이오마커들의 암발생과의 관련성을 KoGES 내 case-cohort study 로 평가 가능

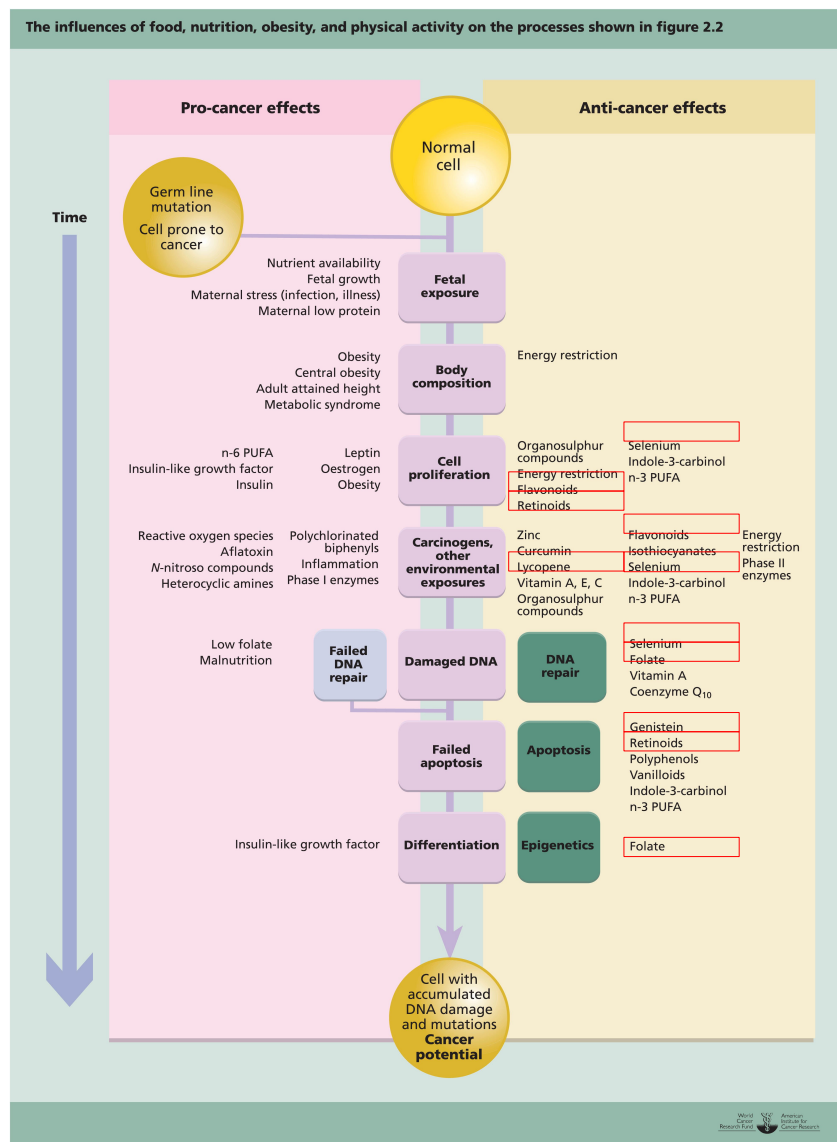


그림 4.5 The influences of food nutrition obesity physical activity on the process (copied from page 45, fig 2.5, 2nd Expert Report, WCRF & AICR, 2007)

(1). 혈중 셀레니움과 암 발생과의 관련성

(가). 과제명 : 혈중 셀레니움 양과 암 발생과의 관련성 도출

(나). 연구 필요성

- 셀레니움은 세포증식 억제, DNA 복구 등의 항암 작용이 실험적으로 잘 입증된 성분임.
- 셀레니움의 섭취량 측정이 어려워 역학 연구는 드물다.
- 셀레니움은 농작물이 자라는 토양에 따라 함유량이 크게 차이나기 때문에 식이섭취빈도나 24시간 회상법 등 일상적인 식이조사 방법으로는 정확한 섭취량 측정이 어렵다.
- 혈액 혹은 손톱, 발톱의 셀레니움량은 식품에 의한 섭취량을 비교적 잘 반영함
- 고가의 검사비로 역학 연구를 쉽게 하기 어려우나, case-cohort 적 접근을 통해 효율적으로 연구 진행 가능

(다). 연구 내용 및 범위

- 연구팀 구성 및 authorship결정, IRB 심의 진행
- KoGES 발생 암 환자의 혈청 혹은 혈장 시료를 인체유래물은행에서 확보 : 주로 위, 유방, 폐, 대장, 전립샘, 갑상선암 등
- 혈중 셀레니움의 측정 : 측정 방법은 하부코호트 측정 방법과 일치시킴
- 표본 수 계산을 통해 필요한 수 만큼만 측정
- 혈중 셀레니움량과 암 발생률과의 관련성 평가

(라). 최종 목표

- 혈중 셀레니움 양과 암발생과의 관련성 평가

(마). 기대성과 및 활용 방안

- 혈중 셀레니움으로 간접 측정된 셀레니움 섭취량이 암 위험도를 높이는지에 관한 근거 마련.
- 한국인에 셀레니움 섭취수준 파악
- 셀레니움 관련 암 예방 지침 마련

(2). 혈중 비타민 D 와 암 발생과의 관련성 도출

(가). 과제명 : 혈중 비타민 D 수준과 암 발생과의 관련성 도출

(나). 연구 필요성

- 비타민 D는 세포증식 억제, DNA 복구 등의 항암 작용이 실험적으로 잘 입증된 성분임.
- 혈중 25(OH)비타민 D 가 대장암, 유방암의 위험도를 낮춘다는 코호트 연구가 다수 발표됨
- 비타민 D 는 식이로 섭취하는 양 보다 햇빛을 받을 때 피하에서 생성되는 양이 더 크나, 식이로 섭취한 비타민 D 만으로도 암 위험도에 영향을 미칠 것으로 예상됨
- 혈액의 비타민 D 량은 식품에 의한 섭취량 및 피하지방 생성 비타민 D 량을 모두 반영함
- 고가의 검사비로 역학 연구를 쉽게 하기 어려우나, case-cohort 적 접근을 통해 효율적으로 연구 진행 가능

(다). 연구 내용 및 범위

- 연구팀 구성 및 authorship결정, IRB 심의 진행
- KoGES 발생 암 환자의 혈청 혹은 혈장 시료를 인체유래물은행에서 확보 : 주로 대장, 유방, 전립샘, 폐, 췌장암 등
- 혈중 25(OH)비타민D 의 측정 : 측정 방법은 하부코호트 측정 방법과 일치시킴
- 표본 수 계산을 통해 필요한 수 만큼만 측정
- 혈중 25(OH)비타민 D 량과 암 발생률과의 관련성 평가

(라). 최종 목표

- 혈중 25(OH)비타민 D 량과 암 발생률과의 관련성 평가

(마). 기대성과 및 활용 방안

- 혈액에서 측정된 비타민 D 량이 암 위험도를 높이는지에 관한 근거 마련.
- 한국인에 비타민 D 섭취수준 파악
- 비타민 D 관련 암 예방 지침 마련

(3). 혈중 비타민 B 군 및 카로틴류와 암 발생과의 관련성 도출

(가). 과제명 : 혈중 비타민 B 군 및 카로틴류 수준과 암 발생과의 관련성 도출

(나). 연구 필요성

- 비타민 B군 중 피리독신(B6) 및 코발라민(B12), 그리고 엽산(folic acid, B는 세포증식 억제, DNA 복구, 세포케멸 촉진 등의 항암 작용이 실험적으로 잘 입증된 성분임.
- 혈중 비타민 B 군이 대장암, 유방암의 위험도를 낮춘다는 코호트 연구가 소수 발표됨. 특히 알콜 과음군에서 엽산의 대장암 보호효과가 두드러지는 것으로 보고됨
- 그러나 최근 시행한 메타분석에서 엽산의 암 보호효과가 유의하지 않았음.
- 한국에서도 비타민 B 군이 암발생을 억제시키는지 조사해 볼 필요가 있음.
- 고가의 검사비로 역학 연구를 쉽게 하기 어려우나, case-cohort 적 접근을 통해 효율적으로 연구 진행 가능

(다). 연구 내용 및 범위

- 연구팀 구성 및 authorship결정, IRB 심의 진행
- KoGES 발생 암 환자의 혈청 혹은 혈장 시료를 인체유래물은행에서 확보 : 주로 대장, 유방, 전립샘, 등
- 혈중 비타민 B6, B12, 엽산의 측정 : 측정 방법은 하부코호트 측정 방법과 일치시킴
- 표본 수 계산을 통해 필요한 수 만큼만 측정
- 혈중 비타민 B6, B12, 엽산량과 암 발생률과의 관련성 평가

(라). 최종 목표

- 혈중 비타민 B 량과 암 발생률과의 관련성 평가

(마). 기대성과 및 활용 방안

- 혈액에서 측정된 비타민 B6, B12, 엽산 량이 암 위험도를 높이는지에 관한 근거 마련.
- 한국인에 비타민 B6, B12, 엽산 섭취수준 파악
- 비타민 B6, B12, 엽산 섭취 관련 암 예방 지침 마련

(4). 이소플라본과 암 발생과의 관련성 도출

(가). 과제명 : 혈중 이소플라본 수준과 암 발생과의 관련성 도출

(나). 연구 필요성

- 이소플라본은 콩 류에 함유된 플라보노이드로 세포증식 억제, 세포궤멸 촉진 등의 항암 작용이 실험적으로 잘 입증된 성분임.
- 혈중 이소플라본이 대장암, 유방암의 위험도를 낮춘다는 코호트 연구가 소수 발표됨.
- 서양인은 콩, 두부류 섭취가 흔하지 않아 암발생과의 관련성이 잘 나타나지 않는 경향이 있으나, 두류를 많이 섭취하는 일본에서 유의한 관련성을 보이는 편임
- 한국에서도 이소플라본이 암발생을 억제시키는지 조사해 볼 필요가 있음.
- 고가의 검사비로 역학 연구를 쉽게 하기 어려우나, case-cohort 적 접근을 통해 효율적으로 연구 진행 가능

(다). 연구 내용 및 범위

- 연구팀 구성 및 authorship결정, IRB 심의 진행
- KoGES 발생 암 환자의 혈청 혹은 혈장 시료를 인체유래물은행에서 확보 : 주로 유방, 위, 대장, 전립샘 등
- 혈중 이소플라본, genistein, daidzein 의 측정 : 측정 방법은 하부코호트 측정 방법과 일치시킴
- 표본 수 계산을 통해 필요한 수 만큼만 측정
- 이소플라본의 식이 섭취량과 혈액 측정량 간의 상관도 평가
- 혈중 이소플라본량 (및 식이 이소플라본양) 과 암 발생률과의 관련성 평가

(라). 최종 목표

- 혈중 이소플라본 량과 암 발생률과의 관련성 평가

(마). 기대성과 및 활용 방안

- 혈액에서 측정된 이소플라본 량이 암 위험도를 높이는지에 관한 근거 마련.
- 한국인의 이소플라본 섭취수준 파악
- 이소플라본 섭취 관련 암 예방 지침 마련

(5). 요중 나트륨과 암 발생과의 관련성 도출

(가). 과제명 : 요중 나트륨 수준과 암 발생과의 관련성 도출

(나). 연구 필요성

- 염분 섭취는 암 발생과 강력한 관련성을 가지는 요인임.
- 여러 암 부위와 관련성을 나타내나 특히 위암과의 관련성이 큰 것으로 보임
- 역학연구에서 FFQ로 염분 섭취량을 측정하기가 용이하지 않아 역학적 증거는 드물다.
- 염분 섭취량을 정확히 측정하려면 24시간 뇨에서 sodium을 측정하면 되나, 대규모 역학 연구에 적용하기는 곤란함
- spot urine 의 정량적 sodium량으로도 염분섭취량을 어느 정도 추정할 수 있음
- 위암은 비록 발생률이 줄고는 있으나 아직도 한국인에서 2번째로 많이 발생하는 암으로 예방 및 통제를 위해 위험요인 규명이 꼭 필요함
- 한국인은 염분 섭취량도 매우 높고 위암 발생률도 높아 둘 간의 관련성 평가 연구를 수행하는데 유리한 상황임
- 한국에서 요중 염분이 암발생을 증가시키는지 조사해 볼 필요가 있음.

(다). 연구 내용 및 범위

- 연구팀 구성 및 authorship결정, IRB 심의 진행
- KoGES 발생 암 환자의 혈청 혹은 혈장 시료를 인체유래물은행에서 확보 : 위, 유방, 대장, 폐, 간, 전립샘, 갑상선 등
- 요중 sodium 의 정량적 측정 : 측정 방법은 하부코호트 측정 방법과 일치시킴
- 표본 수 계산을 통해 필요한 수 만큼만 측정
- 요중 sodium 양과 암 발생률과의 관련성 평가

(라). 최종 목표

- 요중 sodium 양과 암 발생률과의 관련성 평가

(마). 기대성과 및 활용 방안

- 소변에서 측정된 sodium량이 암 위험도를 높이는지에 관한 근거 마련.
- 염분 섭취 관련 암 예방 지침 마련

(6). 요증 요오드와 갑상선암 발생과의 관련성 도출

(가). 과제명 : 요증 요오드와 갑상선암 발생과의 관련성 도출

(나). 연구 필요성

- 갑상선암 발생률이 한국에서 매년 25%씩 급증하고 있으며 2011년부터 전체 암 발생 1위를 차지, 세계에서 가장 높은 갑상선암 발생률에 도달함.
- 갑상선암 급증 이유를 알고자 하는 사회적, 보건학적 요구도도 같이 상승.
- 제 6기 국민건강영양조사부터 혈액 갑상선 기능검사 3종 (TSH, free T4, TPO Ab) 및 소변 요오드 검사를 추가하여 갑상선 건강을 모니터링 하고 있음.
- 갑상선암 위험 요인 중 요오드 섭취량에 관한 관심이 높으나 국가별로 기본 요오드 섭취량의 많고 적음에 따라 요오드 과다 섭취가 위험요인 혹은 보호요인으로 결과가 혼재되어 나타남.
- 한국은 해조류 섭취가 높아 요오드 섭취량이 세계 최고 수위이며 갑상선 암과의 관련성이 나타날 가능성이 있음.
- 요오드의 식이섭취량을 가장 잘 반영하는 지표로 요증 요오드가 있음.
- 따라서 요증 요오드 함량과 갑상선암 위험도와의 관련성을 평가하고자 함.

(다). 연구 내용 및 범위

- KoGES 발생 갑상선암 환자의 혈청 혹은 혈장 시료를 인체유래물은행에서 확보
- 요증 요오드의 측정 : 측정 방법은 하부코호트 측정 방법과 일치 시킴
- 표본 수 계산을 통해 필요한 수 만큼만 측정
- 요증 요오드 량과 갑상선암 발생률과의 관련성 평가

(라). 최종 목표

- 요증 요오드 량과 갑상선암 발생률과의 관련성을 평가

(마). 기대성과 및 활용 방안

- 요증 요오드로 간접 측정된 요오드 섭취량이 갑상선암 위험도를 높이는지에 관한 근거 마련.
- 한국인 갑상선암 급증의 요인 파악
- 갑상선암 예방 지침 마련

< 연구과제 제안 8>

과제명	요증 요오드와 갑상선암 발생과의 관련성 도출
연구 필요성	○ 갑상선암 발생률이 한국에서 매년 25%씩 급증하고 있으며 2011년부터 전체 암 발생 1위를 차지, 세계에서 가장 높은 갑상선암 발생률에 도달함. ○ 갑상선암 급증 이유를 알고자 하는 사회적, 보건학적 요구도도 같이 상승. ○ 제 6기 국민건강영양조사부터 혈액 갑상선 기능검사 3종 (TSH, free T4, TPO Ab) 및 소변 요오드 검사를 추가하여 갑상선 건강을 모니터링 하고 있음. ○ 갑상선암 위험 요인 중 요오드 섭취량에 관한 관심이 높으나 국가별로 기본 요오드 섭취량의 많고 적음에 따라 요오드 과다 섭취가 위험요인 혹은 보호요인으로 결과가 혼재되어 나타남. ○ 한국은 해조류 섭취가 높아 요오드 섭취량이 세계 최고 수위이며 갑상선 암과의 관련성이 나타날 가능성이 있음. ○ 요오드의 식이섭취량을 가장 잘 반영하는 지표로 요증 요오드가 있음. ○ 따라서 요증 요오드 함량과 갑상선암 위험도와의 관련성을 평가하고자 함.
연구 내용 및 범위	○ KoGES 발생 갑상선암 환자의 혈청 혹은 혈장 시료를 인체유래물은행에서 확보 ○ 요증 요오드의 측정 : 측정 방법은 하부코호트 측정 방법과 일치 시킴 ○ 표본 수 계산을 통해 필요한 수 만큼만 측정 ○ 요증 요오드 량과 갑상선암 발생률과의 관련성 평가
최종목표	○ 요증 요오드 량과 갑상선암 발생률과의 관련성을 평가
기대성과 활용방안	○ 요증 요오드로 간접 측정된 요오드 섭취량이 갑상선암 위험도를 높이는지에 관한 근거 마련. ○ 한국인 갑상선암 급증의 요인 파악 ○ 갑상선암 예방 지침 마련

< 연구과제 제안 9>

과제명	국내 흡연의 폐암발생위험도 평가를 위한 유전체코호트 활용 방안
연구 필요성	○ 국내 흡연과 폐암관련 역학연구 결과에서 흡연의 폐암발생에 대한 상대위험도 값이 서구에 비해 매우 낮게 나오고 있음. ==> 국내에서 비흡연자의 폐암발생률에 대한 상세연구 결과가 없음 ○ 국내 미세먼지에 의한 장기건강영향연구가 매우 드뭄 ==> 폐암 등 장기건강영향에 대한 연구가 없으며 이는 비흡연자의 폐암 발생률을 높이는 주요 요인으로 작용할 수 있으며 이로 인한 흡연의 폐암발생률 상대위험도가 낮게 나오는 이유가 될 수 있음 ○ 국내 흡연과 폐암연구는 국민건강보험검진자료를 이용한 연구가 가장 규모가 크며 이를 바탕으로 국립암센터의 흡연의 폐암 발생 상대위험도와 인구집단기여위험도가 산출되었는데 이를 근거로 흡연소송의 피고측에서는 "국내는 흡연의 폐암기여위험도가 외국에 비하여 낮아서"로 책임을 경감하는 목적으로 사용되고 있음. 국민건강보험 검진자료는 흡연력에 대한 조사가 매우 간단한 항목에 기인하고 있어 조사의 정확도가 낮으며 다른 생활습관 및 환경요인에 대한 정보와 대기오염 등 환경요인에 대한 정보가 매우 제한되어 있어 흡연 이외 요인에 대한 보정을 시행하기 힘들.
연구 내용 및 범위	○ 폐암 관련 코호트 자료원의 경우 - 흡연력에 대한 표준화된 정보: KOGES, 지역사회건강조사, 국민건강영양조사 수준의 흡연정보 ○ 폐암 발생과 관련하여 시간적으로 선행한 과거 거주지역의 대기오염 정보, 라돈 오염 정도를 알 수 있는 위치정보와 거주지 이동 정보: 시군구 수준 공간해상도가 필요함 ○ 기타 관련 건강행태 및 환경조사 ○ 폐암의 병리적 조건에 따른 정보가 필요함: 폐암의 조직형별 대분류 수준의 정보(소세포암, 편평상피암 등) ○ 이상의 자료에 근거해 다른 요인의 영향을 보정한 흡연에 의한 폐암 발생 상대위험도 산출하고자 함.
최종목표	○ 국내 흡연자와 비흡연자의 폐암발생률 및 흡연의 폐암발생 상대위험도 ○ 국내 폐암발생에 작용하는 주요 위험요인의 인구집단 기여위험도: 흡연, 간접흡연, 대기오염, 라돈 등 ○ 기타 폐암발생과 관련된 주요 요인에 대한 근거 산출
기대성과 활용방안	○ 국내에서 흡연과 폐암과 연관성을 규명하는데 있어 가장 타당성이 높은 역학적 결과 산출 ○ 폐암예방 국가전략 수립에 있어 우선순위 산출 및 취약집단 규명 ○ 국내 주요 환경위험요인에 대한 정책수립의 근거

2. 심뇌혈관질환

가. 우리나라 심혈관대사질환 발생, 사망의 역학적 특성과 예방관리 활동의 국내외 현황

세계보건기구(WHO)에서는 만성질환의 위기가 구체화되었고 그 규모와 영향은 국제적으로 심각한 수준임을 지적하였음(Ebrahim et al., 2005; Strong et al., 2006). 세계보건기구에서 추정한 2005년 한 해 동안 원인별 비례사망률은 심뇌혈관질환, 암, 그 외 다른 만성질환으로 사망한 사람은 전체 사망의 61%를 차지하며 그 중 심뇌혈관질환은 30%, 당뇨병 2%, 암 13%로 약 3천6백만명이 이들 만성질환으로 사망하였다고 추정하였음.

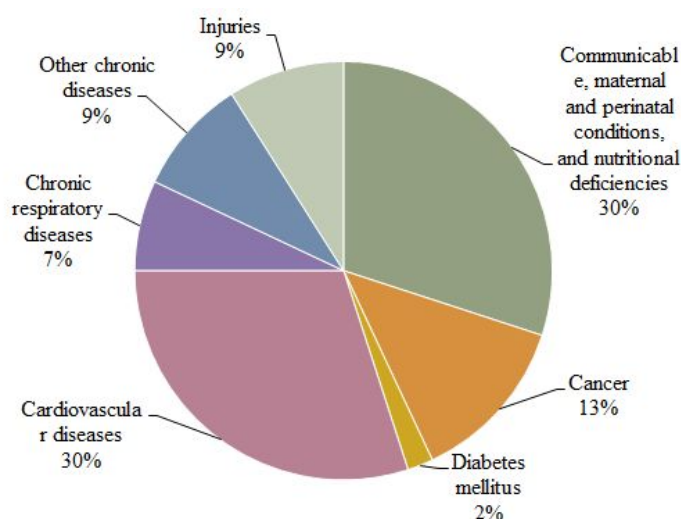


그림 4.6 2005년 세계 주요 원인별 비례사망률

○ 우리나라 심혈관대사질환 질병 양상과 사망의 역학적 특성

2013년 국민건강영양조사 결과 보고에 따르면 만 30세 이상 성인 중 고혈압 유병률은 전체 30.4%, 남자 34.2%, 여자 26.9%이며 당뇨병은 전체 11.9%, 남자 13.6%, 여자 10.3%였다(보건복지부와 질병관리본부, 2014). 연령증가에 따라 유병자수는 급격히 증가하는 결과를 보고하였음. 급속도로 고령화되고 있는 한국 사회는 고혈압, 당뇨, 심뇌혈관질환, 암으로 인한 사회적 부담 또한 동반하여 급격한 증가를 보일 것임.

지난 30년간 한국인의 순환기계통질환으로 인한 사망률 추이를 보면 그림 3과 같음. 순환기계통 질환 전체는 1987년 171.8/100,000명이었던 사망률은 1990년대 중반이 지나면서 큰 변동이 없이 110-120/100,000명 수준을 유지하고 있음. 뇌혈관질환의 경우 2009년부터 100,000명당 50명 정도를 보이는데 반하여 허혈성심질환은 2005년 이후 100,000명당 25명을 넘어섰음. 사망원인 추이 2013년 한국인의 주요 사망원인 10위 안에 뇌혈관질환, 심장질환,

당뇨병, 고혈압성 질환이 포함되어 있고 각각 사망원인의 9.6%, 9.5%, 4.1%, 1.8%를 차지하고 있음(통계청, 2014). 심장질환 내에서 허혈성 심장질환과 기타 심장질환을 비교하면 9.5% 중 5.1%는 허혈성 심질환으로 사망함. 또한 지난 10년간 증감률을 보면 심장질환은 2003년 대비 42.2%가 증가한 반면 뇌혈관질환은 33.2%가 감소했음.

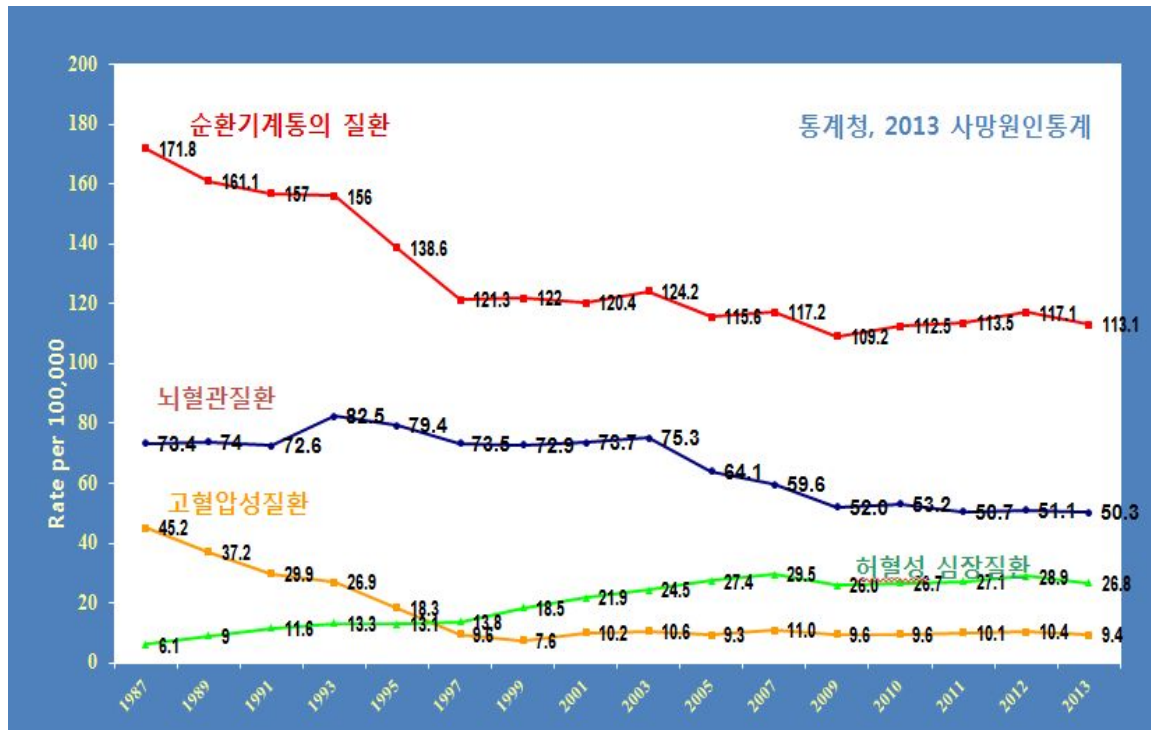


그림 4.7 순환기계통질환의 사망률 추이

○ 예방관리 활동의 국내외 현황

심혈관대사질환을 포함한 만성질환 예방을 위한 건강증진 활동은 1995년 국민건강증진법 제정에 따라 1998년부터 지원을 시작하여 2005년까지 156개 보건소가 건강증진사업을 시행하였음. 2007년부터 민간협력 고혈압·당뇨병 등록·관리 시행하고 있으며 고혈압·당뇨병 환자 등록·관리, 상설 교육센터를 통한 교육·상담 실시, 취약계층(65세 이상 노인환자) 의료비 경감(월 4,500원), 지역사회 주민 대상 보건교육 및 환자발견사업 등을 진행하고 있으며, 이 사업을 통해서 통해 인지율, 치료율, 지속 치료율을 지속적으로 향상시키고 지역사회 자원을 활용 및 민간의료기관과 협력 체계를 구축하여 보다 향상된 진료 서비스 제공을 통해 삶의 질 향상을 도모하고 있음. '08~'10년 매년 3개소씩 지방대병원에 권역심뇌혈관질환센터 설치하여 (08: 강원대, 경북대, 제주대, 09: 경상대, 전남대, 충북대, 10: 동아대, 원광대, 충남대) 지역별로 거점병원을 지정·육성하여 전국 어디서나 심뇌혈관질환 발생시 3시간 이내 진료체계 구축하고 있음. 2008년부터 지역사회건강조사를 실시하여 시군구단위까지 건강통계를 생산하는 등 심뇌혈관질환 조사감시체계를 강화하고 있으나 심뇌혈관질환에 대한 발생

를, 치료 적정성 등 관리현황을 파악할 수 있는 지표산출이 이루어지고 있지는 않음.

2013년 현재 17개 시도에서 시도 심뇌혈관질환 예방관리사업을 시행하고 있는데 그 목적은 1) 시군구 보건소 단위에서 시행하기 어려운 심뇌혈관질환 예방관리사업 전략개발, 교육과 홍보 자료 개발 및 대규모 매체 홍보, 민간협력체계구축 등 시도 심뇌혈관질환 예방관리 사업을 통한 만성질환관리 강화, 3) 시군구 보건소 사업 기술지원, 담당인력 교육 등을 통한 보건소 만성질환 관리 수준 향상 도모, 3) 심뇌혈관질환(뇌졸중, 심근경색증 등)과 당뇨병으로 인한 사망, 중증 합병증의 발생, 유병률 등 질병 부담을 감소시키고, 국민건강수명 연장을 도모 하는데 있음. 시군구 보건소와 시도단위 심뇌혈관질환 예방 관리사업 안에는 금연, 절주, 운동, 영양관련 사업들이 포함되어있으며 오랫동안 보건소의 핵심사업 중 하나였음. 그러나 이들 사업 수행을 위한 자료는 국내 연구 결과보다는 국외 연구결과를 근거로 하고 있어 근거중심의 예방 사업으로의 한계가 있음.

UN에서는 만성질환(NonCommunicable Diseases, NCDs)가 인류를 위협하는 주요 요소라는 위기의식을 가지고 2011년 9월 유엔 최초의 만성질환관련 정치적 선언을 하였고 WHO에서는 이 정치적 선언이후 2025년까지 달성할 자발적 주요 목표에 합의를 이끌었고 이에 포함된 4대 만성질환은 암, 심뇌혈관질환, 당뇨병, 만성폐기도질환이며 4대 위험요인은 **불건강한 식이, 운동, 흡연, 음주**가 포함하였음.

○ WHO의 만성질환 예방과 관리를 위한 목표

2011년 UN의 만성질환 예방과 관리를 위한 정치적 선언 이후 WHO는 회원국들의 2025년까지 다음과 같은 9가지 자발적인 주요 목표를 달성하기로 합의를 도출하였고 심뇌혈관질환, 암, 당뇨, 만성호흡기 질환 사망률을 25% 낮추기 위해 음주, 신체활동, 나트륨섭취, 흡연, 혈압, 당뇨와 비만을, 치료 순응, 약물 가용성 확보 등을 주요한 목표로 선정하였음.

만성질환 예방과 관리를 위한 9가지 자발적 목표 (WHO)

1. 심뇌혈관질환, 암, 당뇨, 만성호흡기 질환으로 인한 전체 사망률 25% 상대적 감소
2. 국가 내 정의에 따른 위험 **음주자**(harmful use of alcohol) 최소 10% 상대적 감소
3. 불충분한 **신체활동** 유병률 10% 상대적 감소
4. **소금/나트륨** 평균섭취량 30% 상대적 감소
5. 15세 이상 **흡연자** 유병률 30% 상대적 감소
6. 국가별 환경에 따라 높은 **혈압** 유병률 25% 상대적 감소 또는 높은 혈압 유병률 억제
7. **당뇨병**과 **비만률** 상승 중단
8. 심장마비와 뇌졸중을 예방하기 위해 **약물**요법과 상담을 받아야 할 대상자의 최소 50%가 받을 수 있도록 함

9. 공공기관과 민간기관에서 주요 만성질환 치료를 위해 필요한 적절한 기초 기술과 필수 약물 가용성 80% 확보

국제보건기구(WHO)는 이러한 목표 달성을 위한 지속 가능한 개입 전략(WHO, 2005)을 이미 정리하여 배포하였으며 핀란드나 폴란드의 예를 통하여 위험요인을 낮추어 국가 수준의 건강수준 개선을 보인 사례들도 찾아볼 수 있음(Pietinen et al, 2010). 지난 30년간 효과적인 예방 프로그램을 진행했던 국가들과 그렇지 않은 국가들은 심장질환사망을 양상 변화에 뚜렷한 차이를 보였으며 호주, 캐나다, 영국, 미국은 지속적 감소를 보이나 브라질 러시아연방은 유사하거나 증가하는 결과를 보인 것이 그 예로 들 수 있음. WHO에서는 적은 비용으로 효과적인 최적의 프로그램으로 다음과 같음.

표 4.5 최적 프로그램 개요

위험요인 /질환	개입
· 흡연	· 담배세금 인상 · 직장공간과 공공기관 금연구역설정 · 건강정보와 경고문 · 담배광고, 판촉, 협찬 금지
· 고위험 알코올 섭취	· 술세금 인상 · 소매 알코올 접근성 제한 · 술광고 금지
· 불건강한 식생활과 비활동성	· 식품 내 소금함량 저감화 · 다가불포화지방산으로 트랜스 지방대체 · 식생활과 신체활동에 대한 대중매체를 이용한 대중의식 함양
· 심뇌혈관질환과 당뇨병	· 만성질환 기 질환자를 비롯하여 심장마비와 뇌졸중 위험이 높은 대상자에게 상담과 약물요법 · 아스피린으로 심장마비 치료
· 암	· 간암예방을 위해 B형간염 예방접종(이미 시행) · 자궁경부암 예방을 위해 전암성 병변 조기 검사와 치료

○ 심뇌혈관질환 예방을 위한 요인

심뇌혈관질환은 근거중심 예방활동이 중요함. 미국과 유럽의 백인을 대상으로 한 코호트와 개입연구를 통해 이미 많은 만성질환 예방 요인들이 밝혀졌고 이를 근거로 예방요인과 증가요인, 관련성을 보이지 않는 식생활요인과 신체활동을 보고한 바 있음(표 4.2.2). 이러한 자료들은 정부 기관과 각종 임상 학회의 식생활 지침과 국민건강증진목표의 근거 자료로 활용됨. 표 4.2.3은 미농림부와 보건복지부(USDA, 2010)의 식생활지침, 심장학회(AHA, 2006), 당뇨병학회(ADA, 2008)의 식생활 지침 사례임. 공통된 권고사항은 1. 에너지 평형으로 정상체중 유지하기, 2. 소금 섭취량 제한하기, 3. 포화지방과 트랜스 지방은 불포화지방산으로 대체하기 4. 첨가당 제한하기, 5. 알코올 섭취 여자 하루 1잔, 남자 하루 2잔으로 제한하

기, 6. 섬유소 섭취량 늘리기, 7. 정제곡을 전곡으로 대체하기, 8. 과일과 채소 섭취량 늘리기, 9. 생선포함 해산물 섭취량 늘리기, 10. 가공육, 붉은 살코기 섭취량 줄이기10가지로 요약할 수 있었음. 이러한 권고는 누적된 대규모 임상시험연구와 대규모 코호트 연구 결과를 조건으로 도출됨. 그러나 식생활과 같이 문화적 요소가 강하고 섭취 수준에 따라 유전자 발현에 영향을 미칠 수 있는 요인의 경우 한국인을 대상으로 한 연구에서 도출된 결과를 근거로 하여 문화를 고려한 접근 전략이 필요함.

우리나라는 한국인유전체코호트 자료를 이용한 다양한 측면의 분석 결과가 도출된다면 한국인 자료를 근거한 지침이 마련되고 실효성있는 예방전략이 수립될 수 있을 것임.

표 4.6 만성질환 예방 요인 요약(WHO, 2003; WCRF, 1997)

Evidence	체중증가와 비만			제2형 당뇨병			심뇌혈관질환		
	위험감소	관련성 없음	위험증가	위험감소	관련성 없음	위험증가	위험감소	관련성 없음	위험증가
Convincing	NSP(식이 섬유) 섭취 증가	—	고열량저영양 식품의 높은 섭취	과체중과 비만의 자발적 체중 감량	—	- 과체중과 비만 - 복부비만 - 어머니 당뇨병	- 리놀렌산 - 생선과 생선유(EHA, DHA) - 채소류와 과일류(베리류 포함) - 포타슘 - 저-중등도 알코올 섭취(관상동맥심질환)	비타민 E 영양제	- 미리스틴산과 팔미트산 - 트랜스지방산 - 고나트륨섭취 - 과체중 - 높은 알코올 섭취(뇌졸중)
Probable	- 아동-건강한 식품선택 지지하는 집과 학교 환경 - 모유수유	—	- 고열량식품, 패스트푸드 직관점의 광고(heavy marketing) - 당 추가 소프트 드링크와 과일주스 높은 섭취 - 부정적 사회경제 조건(선진국 특히 여성에서)	NSP	—	- 포화지방 - 태아기 성장 지연	- 알파리놀렌산 - 올레산 - NSP - 전곡시리얼 - 견과류(염분 추가하지 않은 것) - 식물성스테롤/스타놀 - 엽산	스테아르산	- 식이콜레스테롤 - 필터링되지 않은 끓인 커피
Possible	낮은 당부하지수 식품	단백질 함유량	- 높은 1회섭취량 - 가정의 조리 식품 섭취 증가(선진국) - 엄격한 통제/주기적 탈액제 식사유형	- n-3 지방산 - 낮은 당부하지수 식품 - 모유수유(모유수유만한 경우)	—	- 총지방섭취 - 트랜스지방산	- 플라보노이드 - 대두제품	—	- 라우린산이 풍부한 지방 - 태아기 영양 불량 - 베타카로틴 영양제
Insufficient	식사횟수	—	알코올	비타민 E	—	알코올과	칼슘	—	탄수화물

증가

크로뮴
마그네슘
중등도 알코올

다섬취

마그네슘
비타민

t				.			.		.
				.			.		.
				.			.		.
				.			.		.

표 4.7 정부와 임상학회의 식생활지침 미국 사례

구분	지침 내용	미농림부, 보건복지부 -일반식생활 지침	미국 심장학회	미국 당뇨학회
체중	건강체중 확보와 유지	●	●	●
	저체중 되지 않게 함	●	●	
에너지, 지방, 단백질, 탄수화물 , 당류	총에너지 섭취량 조절과 건강체중	●	●	●
	식이지방감소	—	—	●
	포화지방산은 에너지의 10%미만	●	● (< 7%)	—
	콜레스테롤 300mg/일 이하	●	●	
	트랜스 지방 섭취 낮추기	●	● (<1%)	
	고형지방 줄이기	●	—	
	첨가당 줄이기	●	●	
	혈당부하지수 낮은 식사	—	—	●
식품을 이용한 지침	고열량식품이나 음료 제한			
	정제곡물 줄이기 전곡으로 곡물의 50% 섭취	●	● (전곡, 섬유질)	● (식이섬유 14g/1000kcal)
	채소와 과일 섭취 증가 — 다양성	●	●	
	식물성 식품을 강조			
	무지방, 저지방 우유와 유제품 증가	●	●	
	단백질 식품의 다양화	●		
	— 생선 1주일에 최소 2회		●	
	포타슘, 식이섬유, 칼슘, 비타민 D를 공급할 수 있는 식품선택 (채소, 과일, 전곡, 유제품 포함)	●		
나트륨	나트륨 섭취 — 2,300 mg/일 이하 : 일반인 — 1,200 mg/일 : 고혈압, 당뇨, 만성질환자	●	● (양없음)	
술	알코올 섭취 제한	●	●	●
외식			●	

나. 심혈관대사질환 관리를 위한 유전체 연구의 방향과 미충족 수요

앞서 언급한 바와 같이 심뇌혈관질환관리를 위해서는 한국인의 심뇌혈관질환 예방요인과 위험을 증가시키는 요인에 대한 다양한 코호트 연구와 개입연구의 결과가 필요함. 이런 결과들을 근거로 국민건강증진을 위한 지침과 실질적인 목표설정이 가능함. 한국인유전체코호트 자료를 이용한 연구 결과 중 심뇌혈관질환, 당뇨, 고혈압, 동맥경화, 대사증후군을 결과변수로 하여 흡연, 음주, 식생활, 운동 등의 생활습관과 비만과의 관련성을 연구는 총 34편(심뇌혈관질환, 고혈압, 당뇨병, 동맥경화, 대사증후군 각각 3편, 10편, 3편, 8편, 10편) 위험요인별로는 흡연 4편, 음주 4편, 식생활이 9편, 비만 7편, 운동 2편, 바이오마커 14편(중복포함)임. 단기적으로 개별코호트에서 앞서 언급한 이미 알려져 있는 요인과 심혈관대사질환과의 관련성을 단면적, 종적 분석 결과로 도출하여 이를 메타분석 등을 이용하여 통합한 결과를 생산할 수 있어야함.

심뇌혈관질환 관리를 위해서는 심뇌혈관질환 뿐 아니라 심뇌혈관질환 발생 위험을 높이는 중간결과변수로 볼 수 있는 당뇨병, 고혈압, 동맥경화, 대사증후군 발생관련 위험요인에 더하여 생리적 특성에 영향을 미치는 요인 등 다양한 결과를 근거로 사용할 수 있어야 함. 필요한 다양한 근거를 마련하기 위해서는 1) 기 구축된 역학자료와 임상자료를 이용한 분석에 더하여 2) 주요 질병 발생을 확인할 수 있는 방안을 마련하고, 3) 반복검진률을 높인 노출변수 측정과 중간결과 확인이 가능해야 하고, 4) 반복측정자료를 이용한 분석 방법을 표준화할 필요가 있음. 또한 기반조사와 추적조사에서 확보한 시료를 이용하여 질병예방과 발생예측력을 높이는데 기여할 수 있는 정도 생산 계획이 수립되고 생산되어야 할 필요가 있음.

○ 주요 질환(심뇌혈관질환, 암, 당뇨병, 고혈압 등) 발생 확인 방법과 타당도 평가

질환 발생은 2차 자료연계와 같은 수동적 추적과 방문조사를 통한 의심환자 발견과 의무기록 조사에 의한 능동적 추적으로 확인할 수 있음. 현재 심뇌혈관질환 발생을 심평원, 보험공단 자료와의 연계로 확인할 수 있는지, 이를 확인하기 위해 질병 발생 기준을 어떻게 잡을 것인지, 최종진단을 어떤 절차를 거쳐 확정할 것인지 등이 결정되어야 하며 법적 뒷받침이 있어야 함.

○ 주요 노출변수에 대한 반복검진을 확보 방안

현재 한국인유전체코호트의 가장 돋보이는 국제적 경쟁력은 반복측정에 의한 추적자료를 확보할 수 있다는 것임. 그러나 코호트 참여자가 코호트에 잔류할 수 있게 하고 반복 검진을 받도록 한다는 것은 이를 뒷받침할 수 있는 막대한 예산이 편성되어야 함. 현재 반복 검진을 받지 않는 농촌지역 코호트 참여자의 경우 방문조사와 방문 검진으로 검진율을 극대화할 수 있어 주요 노출변수를 포함한 방문 검진 방안 마련이 필요함.

- 반복측정자료를 이용한 종적 자료 분석 방법의 표준화

반복조사가 포함된 코호트 자료 분석은 고려해야 할 사항이 산재함. 전술한 결과변수 확인 뿐 아니라 결측변수의 처리, 시간에 따른 노출변수와 공변수들의 처리, 누적노출 변수 생성, 변동값을 이용한 분석 방법, competing risk의 처리 등 분석방법을 표준화할 필요함.

- 시스템역학 접근 방법을 고려한 시료활용 장단기 방안

한국인유전체코호트는 시점별 시료가 확보되어 있음. 이는 질병 발생 과정과 그 기전을 규명하기 위해 매우 결정적 단서를 제공할 수 있는 설계임. 따라서 현재 역학정보와 자원을 분리 관리하는 체계는 장기 계획이 부재할 때 단기간에 시료를 소진하여 추후 필요한 정보를 생산할 수 없게 될 수밖에 없음. 따라서 시스템역학 등 나아가야 할 방향을 설정하고 계획된 시료 분량 설계와 바이오마커 정보 생산이 필요함.

다. 공중보건 활용 방안

- 심뇌혈관질환 발생 전 intermediate outcome이나 trait을 이용한 분석결과로 적극적 예방 전략 수립

- 심뇌혈관질환 발생까지 소요되는 장기간의 추적 결과를 이용하지 않더라도 중간표현형들과 관련성을 보이는 요인들은 적극적 예방전략 수립에 주요 수단이 될 수 있음.

- 심뇌혈관질환 예방과 관리를 위한 개입 근거 마련

- 우리나라 전역에서 구축된 코호트 자료 분석에서 도출된 결과를 근거로 개입 근거가 마련되어 한국인 고유의 생활습관 중 예방 요인과 위험요인을 발굴할 수 있음.

- 심뇌혈관질환 예방 수칙 등 국민건강증진을 위한 지침 개발 근거 자료 제공

- 현재 국민건강증진을 위한 다양한 질환별 예방 수칙이 제공되고는 있으나 한국인을 대상으로 한 코호트 자료를 근거로 하지 못하고 있음. 한국인유전체코호트 자료를 활용한 각 코호트의 심뇌혈관질환 발생 위험요인발굴과 통합 분석으로 한국인심뇌혈관질환 예방을 위한 생활수칙 개발 근거자료를 마련할 있음.

- 국민건강증진종합계획 근거 제공

- 심뇌혈관질환 예방관리를 위한 목표 수립에 가시적인 근거자료를 제공할 수 있음.

라. 연구과제 제안

한국인 유전체 코호트 자료를 이용한 심뇌혈관질환 연구는 연구 설계에 따라 D1. 코호트 설계에 국한하지 않고, D2. 환자-코호트 설계, D3. 코호트 내 환자-대조군 설계를 이용할 수

있다. 다음 표는 심뇌혈관질환 예방 관리를 위한 한국인유전체코호트 자료 활용 활성화를 위해 필요한 연구 과제들의 예들임. 기구축된 자료를 이용하여 분석할 수 있는 주제들은 포함하지 않았으며 추가 정보 생산이나 체계구축이 필요한 주제들을 중심으로 구성하였고 4가지 예를 제시하였음.

표 4.8 연구과제 제안 주제 예와 연구 설계

구분	연구주제	연구설계
1. 방법론	1.1 심뇌혈관질환 발생 확인을 위한 추적 조사 체계 개발 및 타당도 연구 - active follow-up과 passive follow-up 비교	
	1.2 KoGES 종적자료 분석 방법 표준화 프로토콜 개발 - macro제공 - measurement error 보정방법 - time varying covariate 처리 방법, - cumulative average 산출 방법 - 변동값을 이용한 분석 방법	
	1.3. 만성질환과 관련성이 높은 영양소 및 성분 데이터 베이스 구축 - 데이터 베이스 확대	
2.추가정보생산	2.1. 시스템역학적 접근 방법과 KoGES 시료 활용 방안 - 주요 바이오 마커 생산 전략 연구	D1, D2, D3
	2.2. 심뇌혈관질환 노출요인 바이오마커와 중간 특성, 형질 바이오마커생산 - 노출요인: 혈중 folate, vitamin B12, B6, D, 지방산 -Intermediate trait: Insulin, TNF alpha, IL-1b, IL-g, soluble E-selectin, VCAM-1, ICAM-1, adipokines(adiponectin, resistin, leptin, isulin, MCP-1) 등 inflammatory markers, fibrinogen, thrombomodulin, beta-thromboglobulin, D-dimer, PAI-1, endothelin 등의 coagulation markers 등 - Intermediate outcome: HbA1c	D1, D2, D3
	2.3. 심뇌혈관질환 시스템역학 정보 생산과 분석 - 가용한 분석 방법 구축(machine-learning method) - genome 이외에 metabolome, proteome 연구 수행	D1, D2, D3
3. KoGES 연구 결과 활용 연구_개입연구	3.1. 지역사회 중심 기 연구 결과를 토대로 한 지역사회 중심 중재연구 (예, North Karelia 한국형 지역사회 중심 예방사업 추진)	

	3.2. 임상시험 연구
	– 고혈압 근절을 위한 한국형 DASH
	– 고혈압 위험군을 대상으로 저염김치를 이용한 임상시험 연구
4. 기초 연구	4.1. 한국인 고유 SNP과 질병 특성 functional study
	– function을 알지 못하는 SNP에 대한 functional study 지원
기 구축자료를 이용한 분석은 포함하지 않았음.	

< 연구과제 제안 10 >

과제명	반복측정에 의한 비타민 D 영양과 심혈관대사질환 연관성 규명
연구 필요성	○ 전 세계인의 영양문제로 대두된 비타민 D 부족 - 도시화, 실내 활동 증가, 햇빛 차단제 사용 등 현대인의 생활패턴 변화로 햇빛노출 감소 - 노년층에 국한된 문제가 아니며 전 연령층의 영양문제 ○ 비타민 D 권장섭취량에 대한 지속적 문제제기 ○ 비타민 D의 심혈관대사질환관련 기능에 대한 연구 결과 - 1) 면역계, 2) 체장과 대사적 항산화, 3) 심장-순환기계, 4) 근육과 뇌시스템, 5) 세포주기조절에 관여 ○ 비타민 D는 세포의 증식과 분화(cells proliferations and differentiation), 세포소멸(apoptosis), 혈관형성(angiogenesis)를 조절하는 유전자를 포함한 200개 유전자를 직간접적으로 조절 ○ 제한적 심혈관대사질환과 비타민 D 역학 연구
연구 내용 및 범위	○ 25(OH)D 반감기 3주, 반복조사로 variation 감소효과를 고려한 연구 설계 - 코호트 설계로 함 - case-control, case-cohort, 중규모 코호트 전체 적용 고려 ○ 혈중 비타민 D 측정 ○ 비타민 D 섭취량 산출 ○ 비타민 D 영양 결정요인 분석 ○ 비타민 D와 당뇨병, 고혈압, 동맥경화, 심뇌혈관질환 발생(자가 보고 이용 가능함) 연관성 분석
최종목표	○ 비타민 D영양상태와 심혈관대사질환(고혈압, 당뇨병, 심뇌혈관질환) 관련성 - cross-sectional analysis, longitudinal analysis ○ 비타민 D영양상태와 심혈관대사질환(고혈압, 당뇨병, 심뇌혈관질환) 중간형질 관련성
기대성과 활용방안	○ 심뇌혈관질환 질병발생 추적방법을 결정하는데 중요한 근거자료로 이용될 수 있을 것이다. ○ 심평원청구자료 연결을 통한 심뇌혈관발생환자 발견 방법의 정확성을 평가하여 향후 심평원자료 이용에 대한 근거자료를 제시할 수 있음

< 연구과제 제안 11>

과제명	Prehypertensive patients를 대상으로 한 저염김치를 이용한 한국형 DASH
연구 필요성	○ 국제적 건강문제 고혈압 – 성인인구의 약 25%가 고혈압을 가지고 있으며 2025년까지 1.56 billion의 고혈압 환자 예측 ○ 고혈압 예방을 위한 개입연구 사례 – 과일과 채소가 풍부한 DASH(Dietary Approaches to Stop Hypertension) 식사가 고혈압을 예방한다는 결과 미국심장학회 식사권고안에 포함 ○ 한국인의 과일 채소 섭취 – 높은 채소와 과일 섭취(2011국민건강영양조사, 483 g/일, 주로 채소)에도 불구하고 높은 고혈압 유병률(30세 이상 성인의 26.9%, 남자 29.3%, 여자 23.9%의 고혈압 유병률)을 보임 ○ 한국인의 나트륨섭취 – 한국인의 나트륨 섭취는 세계보건기구 1일 권고 기준 2000mg 2배이상 ○ 한국인에 적합한 고혈압 예방 개입연구 개발 필요 (김치 조리 방법에 따른 혈압 조절 효과 연구 필요)
연구 내용 및 범위	○ 근거중심의 한국형 DASH 모형 개발 ○ 저염김치를 포함한 염도가 낮은 채소 조리 방법 제안 ○ 기간, 대상인원 산출 ○ 저염김치를 이용한 소금섭취조절과 한국형 DASH 모형을 이용한 임상시험 연구
최종목표	○ prehypertensive 환자의 저염김치 혈압 강하 효과 평가 ○ 한국형 DASH 모형 제안 ○ 한국형 DASH와 저염김치의 독립 효과 평가
기대성과 및 활용방안	○ 한국인 제1의 부식인 김치의 건강한 모형 제안 ○ 한국 음식의 세계화에 필요한 근거자료 제공 ○ 식품산업 활성화와 수출에 기여

3. 당뇨

가. 연구 필요성- Unmet research needs 의 배경

(1) 당뇨병의 보건학적 중요성

○ 세계적으로 당뇨병 높은 유병률과 유병률의 급속한 상승(WHO, Diabetes Fact Sheet 2015)¹⁾

- 최근 세계적으로 당뇨병이 크게 증가, 특히 사회경제적 발전이 빠르게 진행되고 있는 아시아 지역에서 가장 빠른 속도로 증가하고 있음²⁾

- 2014년 전 세계적으로 약 3억4700만명(전 세계 70억 인구의 5%), 18세 이상 성인의 9%, 20-79세 성인의 8.3%가 당뇨병을 가진 것으로 나타남. 2035년 20-79세 성인의 당뇨병 유병률이 10.1%가 될 것으로 전망

- 당뇨병은 심혈관질환과 뇌졸중의 위험을 증가시키며, **당뇨병 환자 중 50-80% 가량이 심혈관질환으로 사망함**. 2012년 당뇨병이 직접 원인인 사망이 150만명인 것으로 추정됨. 2030년에 당뇨병이 세계 7대 주요 사망원인이 될 것으로 예상함

- 특히 당뇨병으로 인한 사망의 80% 이상이 저소득과 중간소득 국가에서 일어나고 있음.

- 전체 당뇨병 환자 중 90% 가량이 제2형 당뇨병임. 제2형 당뇨병의 증상은 제1형과 유사하지만 종종 덜 두드러지는 경향이 있어 발생 후 수년이 지난 후 진단되거나 합병증의 위험이 높아진 경우가 많음.

- 당뇨병에 대한 인지부족, health services에 대한 불충분한 접근 등은 실명, 절단 그리고 신부전의 원인이 됨.

- 하지만 당뇨병은 건강한 식습관, 규칙적인 신체활동, 적정 체중 유지, 금연 등을 통해 제2형 당뇨병을 예방하거나 발병시기를 늦출 수 있음

○ **우리나라 당뇨병 인구의 증가속도는 서양보다 훨씬 빠르고 젊은 층의 비율이 높음.**

- 우리나라 당뇨 유병률은 1970년대 1.5%³⁾에서 1980년대 3.5%까지 증가⁴⁾, 국민건강영양

1) Diabetes - Defined as fasting blood glucose ≥ 7 mmol/l or on medication for raised blood glucose or with a history of diagnosis of diabetes.

2) International Diabetes Federation- Diabetes Atlas. 2nd ed. p. 17-71, Belgium, International Diabetes Federation, 2003

3) SKim KS, Choi CH, Lee DY, Kim EJ. Epidemiological study on diabetes mellitus among rural Korean. Korean Diabetes J 1972;1-17-24

조사 결과 만 30세 이상 성인 당뇨병 유병률은 2001년 8.9%, 2010년 10.1%, 2013년에는 11.9%로 급증하고 있음.

– 2050년도 우리나라 당뇨병 환자 수는 약 600만명으로 추정, 2010년 대비 183% 증가 예상

– 사망원인 중 당뇨병의 순위가 5위를 차지⁵⁾

– 대한당뇨비만학회에 따르면, 2011년 우리나라 30세 이상 성인 당뇨병 유병률은 12.4%, 공복혈당장애(IFG) 유병률은 19.3%로 **31.7%가 당뇨병 환자 또는 잠재적 당뇨병임**

– 당뇨 환자중 28%가 자신의 당뇨병을 인지하지 못하고 있었으며(**당뇨병 인지율 72.0%**), 특히 30-49세에의 젊은 연령층에서는 50%이상이 자신의 당뇨병을 인지하지 못하고 있었음 (당뇨병 인지율 40대 41.2%, 50대 42.3%).

– 당뇨 환자 중 11%가 자신이 당뇨병을 가지고 있음을 알면서도 치료를 하고 있지 않았으며, 당뇨 환자 중 혈당 조절 목표(HbA1c < 6.5%)에 도달한 환자는 27.9%에 불과하며, 미국당뇨병학회 권고 기준(HbA1c < 7%)에 도달한 환자도 절반에 미치지 않은 43.4%임

(2) 당뇨병의 사회경제적 부담

○ 의료비 지출

① 미국 – American Diabetes Association(ADA)⁶⁾

– 당뇨병으로 인한 직접비용 2002년에 \$918억, 2010년에는 \$1,560억, 2020년에는 \$1,920억에 이를 것으로 추정

– 2012년 당뇨병으로 인한 총 비용은 \$2,450억(2007년 \$1,740억에 비해 41% 증가), 그 중 직접비용은 \$1,760억, 생산성 감소비용은 \$690억

– 2012년 의료비 지출의 가장 큰 요소는 입원 환자 관리(전체의 43%), 당뇨병의 합병증을 치료하는 약 처방 비용 (18%), antidiabetic agents and diabetes supplies (12%), 의사 사무실 방문(9%), 간호/주거 시설 유지(8%)임

– 간접비용은 증가된 결근(\$50억), 고용된 인구에서 감소된 업무 생산성(\$208억), 고용되지 않은 노동력 감소(\$27억), 질병 관련 장애의 결과 노동할 수 없음 (\$216), 조기사망으로 인한 생산 능력 소실(\$185억)을 포함함

– 진단된 당뇨병 환자는 연간 약 \$13,700의 의료비를 부담하고 있으며, \$7,900가 당뇨에 기인함. **당뇨로 진단된 환자는 당뇨가 없는 환자에 비해 약 2.3배 높은 의료비를 평균적으로 지출하고 있음**

4) 양혜경, 윤건호. 국내에서 제2형 당뇨병의 병인;특성과 임상적 의의. 메디칼리뷰 스페셜 이슈. 2013

5) 2011년 사망원인통계결과 (통계청,2012)

6) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care 2013;36-1033-1046

② 캐나다

- 1998년에 당뇨병 진료에 사용된 직접비용이 미화로 \$26억이었으며 이것은 캐나다의 총 의료지출의 7.8%에 해당
- 50%가 병원에서 지출되었고, 외래에서 19%, 투약으로 31%가 지출됨⁷⁾

③ 유럽 8개 나라

- 7,000명 이상의 환자를 대상으로 시행한 CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe-Type 2 diabetes) study에서도 미세혈관 합병증을 가진 군은 합병증이 없는 군에 비해 1.7배, 대혈관 합병증을 가진 군은 2배, 모두 있는 경우는 3.5배의 의료비용이 상승된다고 보고함⁸⁾

④ 국내^{9),10),11),12)}

- 2008년 당뇨 환자 1인당 1년간 평균 의료비는 6,994,415원, 합병증이 없는 군은 1,184,563원, 미세혈관 합병증만 있는 군은 5,546,521원, 대혈관 합병증만 있는 군은 12,631,592원, 미세혈관 및 대혈관 합병증 모두 있는 군은 10,477,356원
- 합병증이 없는 군에 비해 미세혈관 합병증만 있는 군은 4.7배, 대혈관 합병증만 있는 군은 10.7배, 미세혈관 및 대혈관 합병증이 모두 있는 군은 8.8배 높은 것으로 나타남(Fig. 2¹³⁾)
- 의료비 항목 중 입원 진료비의 경우, 미세혈관 합병증이 있는 경우 18.9배로 증가하고, 대혈관 합병증이 있는 경우 61~78.9배로 급격히 증가함
- 당뇨병 합병증 유무는 당뇨병 환자의 의료비용, 삶의 질, 사망률에도 영향을 미침
- 당뇨병 치료에서 의료비의 상승을 막기 위해 철저한 혈당조절, 합병증의 조기 진단과 철저한 관리가 중요함
- 보건산업진흥원 자료¹⁴⁾에 따르면, 2010년 우리나라 사망률 상위 5개 만성질환 중 당뇨

7) SDawson KG, Gomes D, Gerstein H, Blanchard JF, Kahler KH. The economic cost of diabetes in Canada, 1998. Diabetes Care 2002;25:1303-7.

8) SWilliams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. Diabetologia 2002;45:S13-7.

9) SMoon EJ, Jo YE, Park TC, Kim YK, Jung SH, Kim HJ, Kim DJ, Chung YS, Lee KW. Clinical characteristics and direct medical costs of type 2 diabetic patients. Korean Diabetes J 2008;32:358-65.

10) SHwang JA, Park TC, Jung SH, Kim HJ, Kim DJ, Kim SH, Nam MS, Kim TH, Lee MK, Lee KW. Direct medical costs of type 2 diabetic patients in the tertiary hospital. Korean Diabetes J 2008;32:259-68

11) SChun KH, Lee KW, Kim DJ, Kim HJ, Paek KW, Lee SJ. An analysis of medical costs of diabetic patients in a university hospital (1996~2005). Korean Diabetes J 2008;32:366-76

12) 이관우. 당뇨병 관리의 경제성 평가. The Journal of Korean Diabetes

13) 이관우. 당뇨병 관리의 경제성 평가. The Journal of Korean Diabetes

14) 백승민. mHealth해의 사례 및 시사점 분석: 고령화에 대비한 국민의료비 절감 방안의 일환으로. 보건산업브리프 vol.35:1-12

병은 4번째로 1인당 진료비가 높았으며, 2005년 18만9천원에서 2010년에는 67만원으로 354% 증가하여 5대 질환 중 가장 증가폭이 큰 것으로 나타남(표 1).

출처: 한국보건산업진흥원 2012. 보건산업브리프 vol.35. 국민건강보험심사평가원, 『건강보험 통계연보』, 각년도

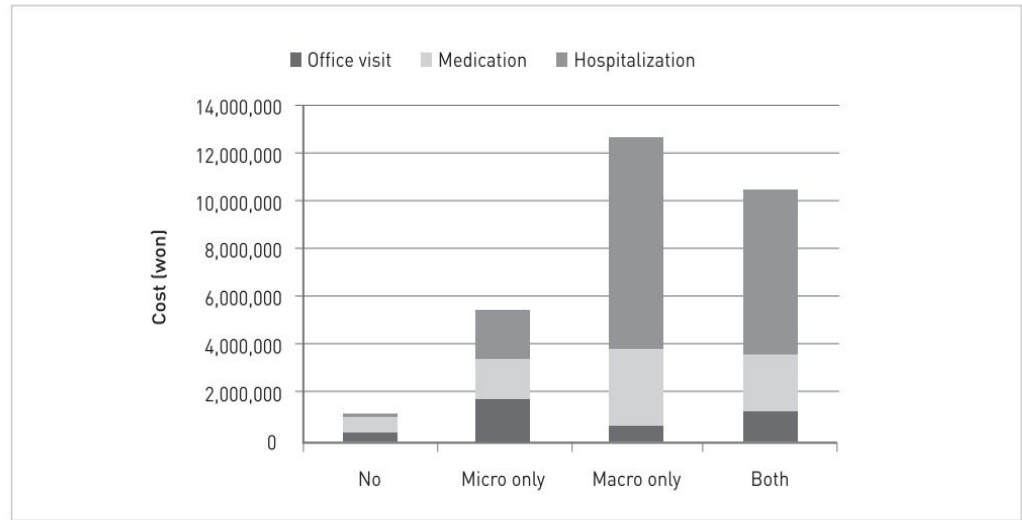


그림 4.8 당뇨 합병증 유무에 따른 환자당 연간 의료비용
※ 암(C00-C97),뇌혈관질환(I60-I69),심장질환(I05-I09,I20-I25,I30-I52),당뇨병(E10-E14),만성하기도질환(J40-J47)

－ 우리나라의 **재난적 의료비 유발 질병 중 3위가 당뇨병**으로 2011년 전체 환자 부담액은 3,194억원에 달하고 있어(중앙일보 2013년 2월 6일자), 환자는 물론 환자 가족의 생계를 크게 위협하고 있음.

－ 2009년 당뇨병으로 인한 **건강보험 재정 지출은 약 8,062억 원으로 본태성고혈압에 이어 2위이며, 진료 실인원 당 비용은 약 890만원으로 1위임**(건강보험공단 홈페이지 자료에서 재구성).

표 4.9 사망률 상위 5개 만성질환으로 인한 진료비

구분		진료비(십억원)			진료실인원(명)			진료비/진료실인원(천원)		
		2005	2010	증가율(%)	2005	2010	증가율(%)	2005	2010	증가율(%)
암	전체	1,261	3,176	151	545,682	876,941	160.7	2,312	3,621	156.6
	65세 이상	456	1,248	174	196,416	326,199	166.1	2,322	3,825	164.7
뇌혈관질환	전체	529	1,606	204	576,325	839,742	145.7	918	1,913	208.4
	65세 이상	300	1,019	240	313,250	508,904	162.5	957	2,003	209.3
심장질환	전체 0.7pt	468	1,278	173	944,986	1,144,316	121.1	495	1,117	225.7
	65세 이상	220	698	217	377,983	563,689	149.1	583	1,238	212.3
당뇨병	전체	305	1,350	343	1,610,575	2,016,261	125.2	189	670	354.5
	65세 이상	122	609	398	552,982	821,625	148.6	221	741	335.3
만성하기도질환	전체	301	651	116	4,376,371	5,070,579	115.9	69	128	185.5
	65세 이상	98	247	152	702,358	961,783	136.9	140	257	183.6

- 질병부담_조기사망으로 인해 손실된 연수(Years of Life Lost) >

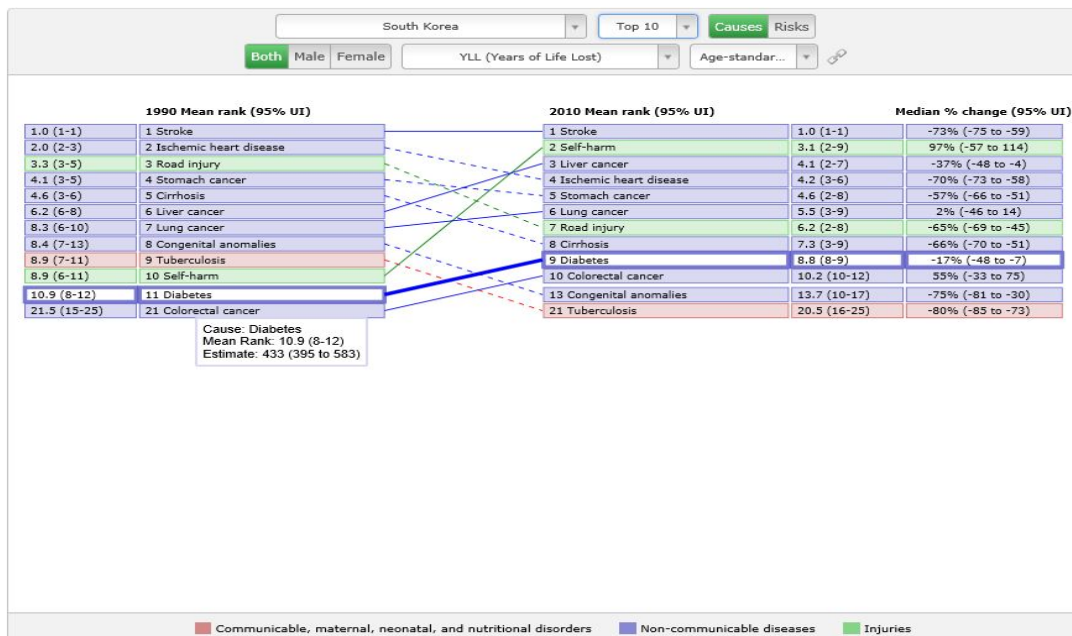
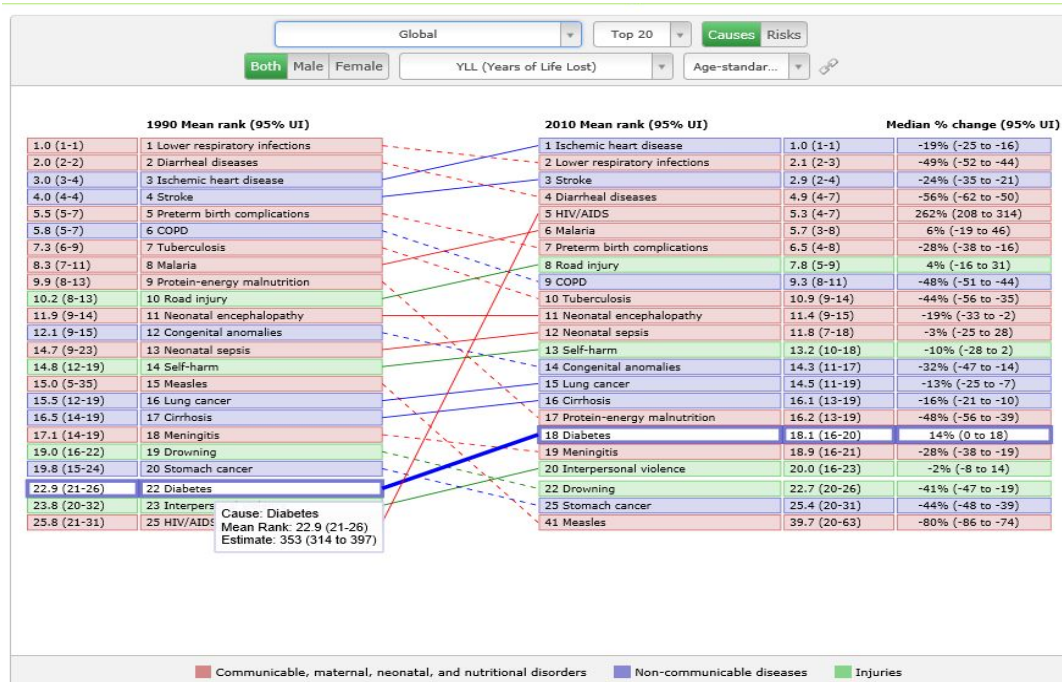


그림 4.9 Burden of Disease, global and Korea, Years of Life Lost

- 질병부담_장애보정 생존년수(Disability Adjusted Life Years (DALYs))

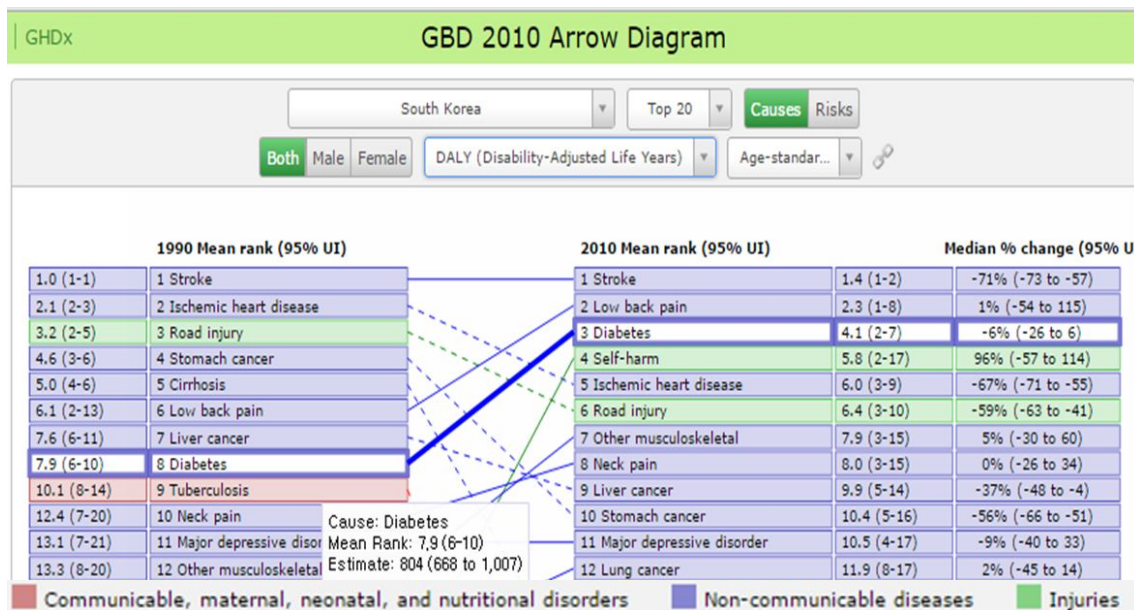
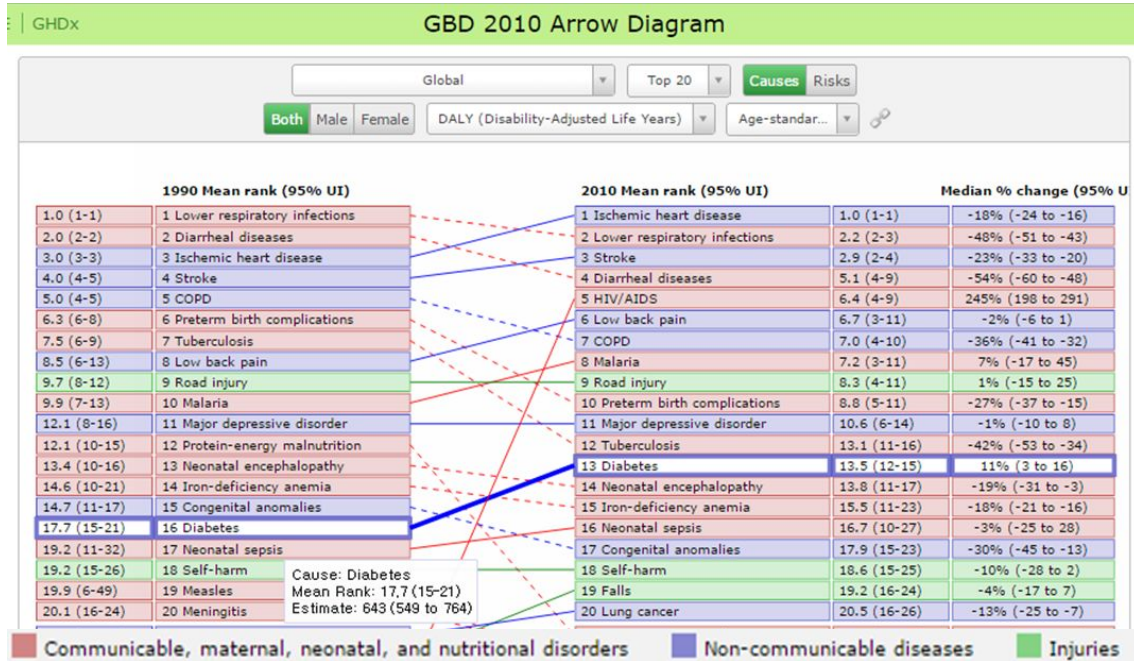


그림 4.10 Burden of Disease, global and Korea, Disability Adjusted Life Years

나. 당뇨병 예방 관리를 위한 연구 필요성

○ 특정 인구집단에서 특정 질환의 효과적인 예방과 적절한 관리를 위해서는 먼저 해당 질환의 발생 양상, 위험인자, 결정인자, 사망 양상 등을 포함한 각종 역학적 특성을 파악하여야 한다.

○ 당뇨병 역학의 최종 목표는 개인은 물론 인구집단 내에서 당뇨병과 각종 당뇨병성 합병증을 예방하여 당뇨병에 의한 이환 및 사망을 최소화하는데 있다.

○ 당뇨병의 예방과 관리는 당뇨병의 발생을 예방하는 단계 (일차 예방), 당뇨병이 발병한 경우 합병증을 예방하는 단계 (이차 예방), 당뇨병성 합병증이 발생한 경우 이의 진행을 지연시키는 단계 (삼차 예방)로 나눌 수 있으며, 일차 예방은 대국민 홍보와 교육을 통한 국민 생활습관의 변화유도와 당뇨병 고위험군에 대한 집중적인 관리를 통해 이루어 질 수 있다 (Bennett, 1998 장학철, 2002).

○ 최근 들어 우리나라에서 당뇨병의 유병수준이 급격히 상승하고 있고, 이 기간내에 우리나라 국민들의 유전적 특성이 변화하지 않은 이상 이러한 증가를 유발시킨 환경적 요인 및 유전적 소인이 존재할 것이고, 이들 요인의 파악을 통해서만이 우리나라 성인 당뇨병의 예방을 위한 방향과 구체적 지침을 개발할 수 있을 것이다.

○ 즉 당뇨병의 효과적인 예방과 적절한 관리를 위해서는 한국인에서 발생하는 당뇨병의 역학적 특성을 먼저 파악하는 것이 필요하며, 이를 토대로 각 단계별 당뇨병의 예방 대책을 수립하고 실천한다면 국내에서도 당뇨병에 의한 이환 및 사망을 효과적으로 감소시킬 수 있으리라 생각된다.

○ 결론적으로 국내에서도 당뇨병의 효과적인 예방과 적절한 관리가 환자 개인은 물론 사회경제적인 측면에서도 절실히 요망되고 있다. 이를 위하여는 우리나라 국민을 대상으로 한 전향적 코호트 분석역학적 연구를 통해 한국인에서 발생하는 당뇨병의 역학적 특성 및 당뇨병 발생 관련 위험요인을 정확히 파악하는 것이 필요하다.

○ 그런 측면에서 농촌과 도시 등 특성을 달리 하는 여러 지역에서 대규모로 구축되어 추적조사가 진행 중인 한국인 유전체 코호트 연구자료는 한국인에서 당뇨예방을 위한 연구를 수행하기에 아주 우수한 자료원이라 할 수 있다. 궁극적으로 당뇨병의 포괄적인 일차 예방 전략수립에 필요한 우리나라의 기초자료를 제시될 것으로 기대할 수 있다.

다. 당뇨 연구의 미충족 수요

(1). 한국인에서 제2형 당뇨병 진단 기준의 재정립이 필요

○ 인슐린 분비결함과 인슐린저항성이 공존하는 제2형 당뇨병에서는 발병 초기까지도 어느 정도 인슐린의 분비가 남아있으므로 공복혈당의 상승은 현저하지 않으며 식후혈당이 더 민감하게 상승한다.

○ 따라서 제2형 당뇨병의 조기진단을 위해서는 의심되는 사람에서 경구당부하검사를 시행하여 2시간 혈당농도를 보는 것이 더 정확한 방법이다. 그러나 모든 당뇨병 환자에서 경구당부하검사를 시행할 수는 없으므로, 당뇨병 진단을 위한 공복 혈당농도의 기준을 충분히 낮춤으로써 경구당부하검사의 번거로움과 경제적 부담을 피하고 당뇨병의 조기진단을 하자는 취지이나 (de Vegt et al, 2000; Stern et al, 2002), 당뇨병을 진단하기 위해 공복혈당검사만 권장하는 것에는 아직 논란이 있다 (Larsson et al, 1998 Davies et al, 2000).

○ 당뇨병의 일차 예방을 위해서는 어떤 사람들이 고위험군인지를 알아야하며 고위험군에서 당뇨병으로의 진행여부와 진행속도를 알아야 한다. 고위험군은 임상적으로는 당뇨병이 아니지만 병태생리학적으로는 당뇨병의 질병과정에 있는 상태로 정의할 수 있다. 1997년 미국당뇨병학회는 당뇨병의 새로운 진단기준과 함께 정상 공복혈당 농도를 110 mg/dL 미만이라고 정의하고, 정상과 당뇨병의 중간단계에 해당하는 당뇨병 전단계의 당대사장애를 내당능장애 (impaired glucose tolerance, IGT)와 공복혈당장애 (impaired fasting glucose, IFG) 2가지 범주로 규정하였는데 이는 장차 당뇨병으로 진행되거나 (Gibir et al, 2000; Shaw et al, 2000) 심혈관질환을 일으키는 위험요소로 간주된다 (Fuller et al, 1980; Rathmann et al, 1999; Meigset al, 2002; the DECODE study group, 2003).

○ 이런 위험은 운동이나 식생활 등의 생활태도 개선을 통해 일차적으로 예방이 가능하므로 이런 상태를 정확히 조기에 진단하는 것은 공중보건학적인 측면에서 큰 의미를 가지며 당뇨병의 조기진단 못지 않게 중요하다고 할 수 있다.

○ 공복혈당장애는 공복 혈장포도당 농도가 110 mg/dL 이상이면서 126 mg/dL 미만인 경우를 지칭한다. 공복혈당장애에 해당되는 혈당치는 정맥당부하검사시 인슐린 급성반응이 소실되는 수치로 알려져 있다. 2003년 미국당뇨병학회에서는 정상 혈당의 정의를 이보다 더 낮추어서 100 mg/dL 미만일 때로 새로이 정의하였고 따라서 공복혈당장애도 100~125 mg/dL로 정하였다(The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003). 이렇게 정상 혈당의 기준을 낮춘 이유는 여러 종족에서 관찰한 결과 향후 당뇨병의 발병을 예측하는 가장 높은 민감도, 특이도를 가진 혈당 농도가 100 mg/dL 내외에서 결정되었기 때문이다.

○ 내당능장애는 경구당부하검사에서 2시간혈당이 140mg/dL 이상이면서 200mg/dL 미만인 경우로 당뇨병의 자연경과 중 한 단계로 인식되고 있으며 내당능장애가 있는 사람은 당뇨병의 발생 위험이 증가되어 있다. 대사적으로는 정상과 당뇨병의 중간에 위치해 있지만

고인슐린혈증 및 대사성증후군이 동반되어 있고 죽상경화성 심혈관 질환의 위험이 증가되어 있다. 현재 당뇨병에 대한 특이적 질병표지자가 없는 상태에서는 당뇨병 일차 예방의 대상을 내당능장애를 가진 사람으로 하는 것이 가장 타당하다.

- 당뇨병 전단계 범주에 든 사람 모두가 반드시 당뇨병이 되는 것은 아니지만, 당뇨병 전단계일 경우 식습관이나 운동 등의 생활습관을 적극적으로 개선하지 않으면 향후 당뇨병으로 진행될 가능성이 높다.

- 이와 같이 최근 강화된 당뇨병 전단계의 기준은 당뇨병 발병위험이 높은 군을 조기에 찾아내어 예방할 수 있도록 하는 의미가 있어 당뇨병 발병율을 줄일 수 있는 효과가 기대된다. 따라서 제2형 당뇨병의 발생률이 급증하며 당뇨병으로 인한 사망률 및 이환률이 높아지고 있는 우리나라에서도 당뇨병 발생의 고위험군을 효과적이며 적극적으로 발견하고 이들을 대상으로 제2형 당뇨병을 예방하는 연구가 필요하다. 그러나, 당뇨병 발생양상 및 위험요인의 인종적 차이에도 불구하고 우리나라에서 공복혈당수치나 경구당부하후 혈당수치의 역학적 예측자료 (epidemiologic predictive data)는 없는 실정이다.

(2). 제2형 당뇨병의 가족력에 따른 고위험군에서 발병예측 표지자 탐색

- 제2형 당뇨병의 위험도가 증가되어 있는 사람으로는 ① 당뇨병의 가족력이 있는 사람 (제1도 근친), ② 비만한 사람 (신체질량지수 $\geq 27\text{kg/m}^2$), ③ 임신성 당뇨병의 과거력 또는 4 kg 이상의 신생아를 분만한 적이 있는 사람, ④ 내당능장애가 있는 사람, ⑤ 고혈압, 이상지혈증 (고중성지방혈증), 또는 죽상경화증성 대혈관질환을 갖고 있는 사람 등이 알려져 있다 (American Diabetes Association, 2005).

- 특히 1990년 이후에 국내에서 시행된 역학연구에서 아직도 제2형 당뇨병 환자의 35 - 50 %는 자신이 당뇨병인지를 모르고 있고 (이병두, 2003), 임상적으로 제2형 당뇨병이라는 진단이 이루어지기 9 - 12년 이전부터 당뇨병이 시작된다는 것이 알려져 있다. 상당수의 당뇨병 환자는 당뇨병으로 진단받는 시점에 이미 당뇨병성 미세혈관 합병증이 동반되어 있거나, 고혈압, 고지혈증 등 대혈관 합병증의 위험인자를 가지고 있다 (Kim et al, 2003). 따라서 국내에서도 고위험군을 대상으로 제2형 당뇨병을 조기에 효과적으로 선별해 내는 노력이 시급하다.

- 당뇨병의 일차 예방은 당뇨병 발생자체를 예방하는 것으로 전인구집단 또는 고위험군을 대상으로 시도할 수 있다 (Manson & Spelsberg, 1994). 제2형 당뇨병을 예방하기 위한 중재 노력은 전 인구집단보다는 고위험군에 우선 적용되어야 할 것으로 생각된다. 고위험군을 대상으로 한 방법은 대조군에 대한 연구가 가능하여 효과를 명확하게 판정할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 고위험군의 선별에 상당한 비용과 시간이 드는 단점이 있으므로 전향적 코호트 분석역학연구를 통하여 고위험군에서 제2형 당뇨병 발생에 기여하는 위험인자 (질병 결정인자)나 예민한 표지자를 규명하고 이를 토대로 고위험군을 효과적으로 찾아내어 이들을 대상으로 제2형 당뇨병의 일차 예방 전략을 수립하여 적극적으로 실행하여야 한다.

○ 제2형 당뇨병의 병인에는 표적조직에서의 인슐린저항성과 췌장 베타세포의 기능 이상에 의한 인슐린 분비의 장애가 관여하나 어느 것이 일차적인 원인인지는 알려져 있지 않다. 제2형 당뇨병의 발병과정에서 먼저 식후 고혈당의 발생에는 인슐린저항성이 원인으로 작용하나 이후의 공복 혈당의 상승에는 인슐린저항성 외에 인슐린 분비의 감소가 관여한다고 알려져 있다 (Bogardus et al, 1984; Weyer et al, 1999). 즉 제2형 당뇨병 환자는 초기에는 고인슐린혈증을 보이면서 정상 혈당농도를 유지한다. 초기에는 고인슐린혈증을 보이지만 베타세포 잔여량이 부족하게 되면 혈액내 인슐린농도는 정상 이하로 감소하면서 고혈당이 나타나게 된다. 그러나 제2형 당뇨병의 병인에 있어 인슐린 분비의 장애와 인슐린저항성의 역할은 인종에 따른 유전 및 환경적 차이에 의해 달라질 수 있으므로 서구인과 다른 특징을 보이는 한국인 제2형 당뇨병은 서구인에서 일반적으로 거론되는 발병기전과는 다른 병인을 가지고 있을 가능성이 있다.

○ 부모나 형제 (제1도 근친) 중 제2형 당뇨병이 발생할 경우 또 다른 직계에서 제2형 당뇨병이 발생은 2-6배 증가한다. 이와 같이 직계가족 중에 당뇨병 환자가 있다는 가족력은 당뇨병의 잘 알려진 고위험인자이나 역학연구에서 당뇨병의 가족력에 관한 설문조사는 부정확할 가능성이 높다. 대부분에서 제2형 당뇨병의 발병이 늦은 나이에 일어나므로 부모 세대의 당뇨병 유무를 정확히 알기 위하여는 65-70세 이상까지 생존한 부모에서 혈액검사를 통해 당뇨병 유무를 판별하는 것이 가장 이상적이라고 할 수 있다.

○ 제2형 당뇨병 환자는 제1형 당뇨병과 달리 서서히 진행하여 초기에는 당부하 검사에만 이상이 발견되며 대부분은 증상이 없고 식후 고혈당이 보일 뿐이다. 이와 같은 제2형 당뇨병의 자연경과에서 당뇨병으로의 진행 여부를 조기에 알 수 있는 질병에 대한 특이적 표지자는 현재까지 없다. 이미 발병한 제2형 당뇨병에서 인슐린저항성과 인슐린 분비능은 상호 영향을 미칠 수 있으므로 이들을 분리하여 평가하기는 불가능하다. 제2형 당뇨병이 없는 정상인을 대상으로 대규모 전향적 연구를 수행하는 것은 시간, 자원, 비용이 많이 들 것이므로 본 세부과제에서는 제2형 당뇨병의 발병빈도가 높다고 알려진 고위험군을 대상으로 하고자 한다. 만일 당뇨병의 알려진 고위험군을 대상으로 인슐린 분비능과 인슐린저항성, 또한 이에 관련되리라고 예상되는 유전적, 환경적 감수성 인자 및 이외의 체내 대사이상 등에 관한 종적 연구를 수행하여 당뇨병 전단계에서 내당능장애 보다 더 예민한 발병 예측인자를 찾아낼 수 있다면 당뇨병의 고위험군중에서도 보다 적극적 중재에 의한 예방이 반드시 필요한 대상 및 시기 결정에 도움이 될 것이다.

○ 코호트 내에서 당뇨병의 가족력이 있는 사람을 대조군과 함께 종적으로 추적 관찰함으로써 당뇨병 발생 이전에 나타나는 측정 가능한 조기 변화 즉 당뇨병 발생의 조기 예측인자를 찾아내어 적극적 예방군의 선별을 위한 자료로 제시하고자 한다.

(3). 우리나라 신규 당뇨병 발병환자의 예후 인자에 관한 연구

○ 미국에서 1976~1980년대 당뇨병 인구의 유병률은 대략 5.3 % 정도였고, 1990~2000년 대에는 8.2%로 1.5배 가량 증가하였으나, 우리나라의 경우 1971년 약 1.5%¹⁵⁾에서 2001년 7.6%로 5배 이상 증가함.

○ 1999~2000년 미국 당뇨병 인구 중 39세 미만인 군은 남녀 모두 2%내외였고, 40세 이상은 9% 내외였으나, 우리나라의 경우 2000년대에 당뇨병 인구 중 39세 미만인 남자가 6%, 여자가 3.5% 였고, 40세 이상인 남자가 11%, 여자가 3.5% 정도로, **우리나라에서 비교적 젊은 당뇨병 인구의 비율이 높음.**

○ 젊은 당뇨병 인구의 비율 증가는 이후 당뇨병 인구의 증가속도를 높이고, 만성합병증 이환율 및 의료부담의 증가로 이어짐

○ **우리나라 당뇨병은 서양인에 비해 비만을 동반하는 당뇨병 환자가 적음¹⁶⁾.**

－ 비만은 인슐린 저항성과 가장 밀접한 관계를 보이는 당뇨병의 위험인자로, 서양과 달리 비만하지 않은 상태 즉 **인슐린 저항성이 심하지 않은 상태에서 인슐린 분비 장애로 인해 당뇨병이 발생**된 다는 것을 시사함¹⁷⁾

－ 제2형 당뇨병은 인슐린 저항성은 증가하는데, 베타세포의 기능저하로 인해 인슐린 분비의 증가가 충분히 일어나지 못하여 발생함¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾.

－ 사회환경에 따라 급격히 변화하는 양상을 보이는 인슐린 저항성과 달리 **유전적 소인에 의해 결정되어 환경변화에 서서히 변화하는 인슐린 분비능력이 서양에 비해 상대적으로 저하되어 있어 인슐린의 보상적인 분비가 감소되어 있음.** 뿐만 아니라 베타세포의 양이 유의하게 적었고 췌장 알파 세포의 분포가 증가해 있음을 밝힘²¹⁾.

15) SKim KS, Choi CH, Lee DY, Kim EJ. Epidemiological study on diabetes mellitus among rural Korean. Korean Diabetes J 1972;1-17-24

16) Hampp, C., et al., Use of Antidiabetic Drugs in the U.S., 2003?2012. Diabetes Care, 2014.

17) Kim, D.J., et al., Insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of korean type 2 diabetes mellitus. Metabolism, 2001. 50(5)- p. 590-3.

18) Leahy JL. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. Diabetes Care 1990; 13-992-1010.

19) Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999; 104- 787-794.

20) 김영설. 우리나라 2형 당뇨병의 특성. J Korean Med Assoc 2008; 51(9)- 799 - 805

- 다시 말해, 서양인 당뇨병과 우리나라 당뇨병 간에는 인슐린 분비량에 차이가 있고, 이것이 당뇨병의 발병뿐 아니라 치료 및 당뇨병의 진행에도 중요한 병인으로 작용함. 이로 인해 사회환경이 변함에 따라 당뇨병의 유병률의 급격한 상승이 일어난 것으로 전망(양혜경 외, 2013)

- 코호트 추적과정에서 신규 발병 확인된 당뇨병 환자의 반복조사를 통해 인슐린저항성 악화와 동맥경화증 발생/사망을 예측하는 조기 진단 지표(혈중 Osteoprotegerin(OPG), Osteocalcin, 25-hydroxyvitamin D or parathyroid hormone)를 개발하여 새로운 치료 지침 개발의 토대를 마련.

- 당뇨병 환자에서 미세 단백뇨의 발생은 신기능 저하를 예측하는데 가장 좋은 인자로 알려져 있으나 모든 미세단백뇨 동반 당뇨 환자에서 신기능 감소가 동반 되지 않으며 또한 다수의 단백뇨를 동반하지 않은 당뇨병 환자도 신기능의 감소가 관찰 된다. 따라서 당뇨병 환자에서의 신기능의 감소를 예측하기 위한 추가적인 예후지표(prognostic marker)의 개발이 필요.

21) Yoon, K.H., et al., Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(5)- p. 2300-8.

< 연구과제 제안 12>

과제명	한국인에서 제2형 당뇨병 진단 기준의 재정립 - IFG & IGT를 중심으로 한 전향적 연구-
연구 필요성	○ 공복포도당 농도가 115-120mg/dL수준부터 당뇨병성 망막증의 빈도가 유의하게 높으며, 당뇨병이 없는 정상인에서도 주된 관상동맥질환이나 말초동맥질환이 공복 및 식후혈당 농도에 비례하여 빈도가 증가되는 것이 보고되어 있다. ○ 2003년 미국당뇨병학회에서는 정상 혈당의 정의를 110 mg/dL 보다 더 낮추어서 100 mg/dL 미만일 때로 새로이 정의하였고 따라서 공복혈당장애도 100~125 mg/dL로 정하였다. ○ 이렇게 정상 혈당의 기준을 낮춘 이유는 여러 종족에서 관찰한 결과, 향후 당뇨병의 발병을 예측하는 가장 높은 민감도, 특이도를 가진 혈당 농도가 100 mg/dL 내외에서 결정되었기 때문이다. ○ 그러나, 당뇨병 발생양상 및 위험요인의 인종적 차이에도 불구하고 우리나라에서 공복혈당수치나 당부하 후 혈당수치의 역학적 예측 자료 (epidemiologic predictive data) 는 없는 실정이다.
연구 내용 및 범위	○ 내당능장애(Impaired glucose tolerance)와 정상군에서 당뇨병 발생 추적 조사 연구 ○ 각 군에서 당뇨병 망막증 및 심혈관계 질환 비교 (종적/횡적 연구) ○ 각 군에서 심혈관계 질환 지표 / 대사증후군 유병률 비교 (횡적 연구) - 1997 & 2003 ADA criteria for IFG 에 따른 비교 ○ 당뇨병 발생에 대한 예측에 대한 예민도 및 특이도를 고려한 정상 및 당뇨병의 혈당농도 cut point 산출
최종목표	○ 공복혈당장애와 당내인성장애의 향후 당뇨병 발생에 대한 예측력의 예민도 및 특이도를 파악하고, ○ 당뇨병의 미세혈관합병증 및 심혈관계 질환 위험도와의 관계를 규명하여, ○ 궁극적으로 한국인에게 적합한 정상 혈당 및 당뇨병의 진단기준 마련에 기초자료를 제시하고 당뇨병의 효과적인 2차 예방을 위한 조기 발견의 방침을 마련하고자 한다.
기대성과 활용방안	○ 흡연, 비만, 식이, 운동 등 당뇨병 예방을 위한 건강관리지침 제정 ○ 비만, 당뇨, 고혈압 등 당뇨병 원인 질환 관리를 통한 당뇨병 예방 기술 개발 ○ 당뇨병 관리를 위한 정책의 기본 자료

< 연구과제 제안 13 >

과제명	제2형 당뇨병의 가족력에 따른 고위험군에서 발병예측 표지자 탐색
연구 필요성	○ 당뇨병의 일차 예방은 당뇨병 발생자체를 예방하는 것으로 고위험군을 대상으로 한 방법은 대조군에 대한 연구가 가능하여 효과를 명확하게 판정할 수 있다는 장점이 있다. ○ 그러나 고위험군의 선별에 상당한 비용과 시간이 드는 단점이 있으므로 전향적 코호트 역학연구를 통해 고위험군에서 제2형 당뇨병 발생을 예측하게 하는 예민한 표지자를 규명한다면 효과적인 예방전략 수립에 도움이 될 것이다. ○ 당뇨병의 가족력은 당뇨병의 잘 알려진 고위험인자로 한 코호트 내에서 부모세대에 정확히 증명된 당뇨병의 가족력 유무에 따라 자식세대를 종적으로 추적 관찰함으로써 당뇨병 발생이전에 나타나는 측정가능한 조기 변화를 찾아내어 적극적 예방군의 선별을 위한 자료로 제시하고자 한다.
연구 내용 및 범위	○ 1단계: 경구당부하검사 결과를 기준으로 부모세대의 당뇨병 유무가 정확히 규명된 가계를 선정하여 자식들을 당뇨병 환자의 자녀군과 >65세까지 부모 모두 당뇨병이 아닌 사람의 자녀군을 선정하여 기초 설문조사, 임상검사, 경구당부하검사, 인슐린분비능 및 인슐린저항성 평가를 실시함을 목표로 한다. ○ 2단계: 1 단계에서 선정된 당뇨병 환자의 자녀군과 >65세까지 부모 모두당병이 아닌 사람의 자녀군을 대상으로 3년 경과후 2차 경구당부하검사를 시행하여 추적 자료 축적을 목표로 한다. 1, 2 단계의 자료를 바탕으로 양 군간 제2형 당뇨병 발병의 상대 위험도 및 예측지표를 비교함을 목표로 한다. ○ 3단계: 1 단계에서 선정된 당뇨병 환자의 자녀군과 >65세까지 부모 모두당병이 아닌 사람의 자녀군을 대상으로 6년 경과후 3차 경구당부하검사, 2차 설문조사 및 임상검사, 8년 경과후 4차 경구당부하검사를 시행하여 추적 자료 축적을 목표로 한다.
최종목표	○ 코호트 내에서 당뇨병의 가족력이 있는 사람을 대조군과 함께 종적으로 추적 관찰함으로써 당뇨병 발생 이전에 나타나는 측정 가능한 조기 변화 즉 당뇨병 발생의 조기 예측인자를 찾아내어 적극적 예방군의 선별을 위한 자료로 제시하고자 한다.
기대성과 활용방안	○ 당뇨병 예방을 위한 고위험군 건강관리지침 제정 ○ 비만, 고혈압 등 당뇨병 원인 질환 관리를 통한 당뇨병 예방 기술 개발 ○ 당뇨병 관리를 위한 정책의 기본 자료

< 연구과제 제안 14>

과제명	우리나라 신규 당뇨병 발병환자의 예후 인자에 관한 연구
연구 필요성	○ 우리나라 당뇨병은 서양인에 비해 비만을 동반하는 당뇨병 환자가 적음. 비만은 인슐린 저항성과 가장 밀접한 관계를 보이는 당뇨병의 위험인자로, 서양과 달리 비만하지 않은 상태 즉 인슐린 저항성이 심하지 않은 상태에서 인슐린 분비 장애로 인해 당뇨병이 발생된다는 것을 시사함 ○ 제2형 당뇨병은 인슐린 저항성은 증가하는데, 베타세포의 기능저하로 인해 인슐린 분비의 증가가 충분히 일어나지 못하여 발생함. 사회환경에 따라 급격히 변화하는 양상을 보이는 인슐린 저항성과 달리 유전적 소인에 의해 결정되어 환경변화에 서서히 변화하는 인슐린 분비능력이 서양에 비해 상대적으로 저하되어 있어 인슐린의 보상적인 분비가 감소되어 있음. 뿐만 아니라 베타세포의 양이 유의하게 적었고 췌장 알파 세포의 분포가 증가해 있음을 밝힘. ○ 서양인 당뇨병과 우리나라 당뇨병 간에는 인슐린 분비량에 차이가 있고, 이것이 당뇨병의 발병뿐 아니라 치료 및 당뇨병의 진행에도 중요한 병인으로 작용함. ○ 당뇨병 환자에서 미세 단백뇨의 발생은 신기능 저하를 예측하는데 가장 좋은 인자로 알려져 있으나 모든 미세단백뇨 동반 당뇨 환자에서 신기능 감소가 동반되지 않으며 또한 다수의 단백뇨를 동반하지 않은 당뇨병 환자도 신기능의 감소가 관찰된다. 따라서 당뇨병환자에서의 신기능의 감소를 예측하기 위한 추가적인 예후지표(prognostic marker)의 개발이 필요.
연구 내용 및 범위	○ 코호트 추적과정에서 신규 발병 확인된 당뇨병 환자의 반복 추적조사를 통해 인슐린 저항성 수준을 평가하고, ○ 2차 자료와의 연계를 통해 동맥경화증 발생/사망 여부를 확인 ○ 반복적으로 수집된 시료자원에 대한 분석을 통해 인슐린 저항성 악화와 동맥경화증 발병을 예측하는 지표의 발견
최종목표	○ 인슐린저항성 악화와 동맥경화증 발생/사망을 예측하는 조기 진단 지표(혈중 Osteoprotegerin(OPG), Osteocalcin, 25-hydroxyvitamin D or parathyroid hormone)를 개발 ○ 당뇨병환자에서의 신기능의 감소를 예측하기 위한 추가적인 예후지표(prognostic marker)의 개발
기대성과 활용방안	○ 우리나라 당뇨병 예후에 관한 병태생리 연구에 활용 ○ 당뇨병 관리를 위한 정책의 기본 자료 ○ 건강보험 재정 건전화 및 국가 의료비 절감

4. 만성신질환

가. 우리나라 만성콩팥병의 역학적 특성

○ 우리나라 재난적 의료비 유발 질병 중 3위(중앙일보 2013년 2월 6일)를 차지하는 만성콩팥병(chronic kidney disease, 이하 CKD)은 3개월 이상 지속되는 신손상의 증거(형태학적 또는 기능적)가 있거나 신손상 증거의 유무와 상관없이 3개월 이상 사구체여과율(glomerular filtration rate, 이하 GFR)이 $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 미만인 경우로 진단함

CKD가 진행하여 신이식 또는 투석 이외의 방법으로는 생명을 유지할 수 없게 된 상태를 말기신부전(end-stage renal disease, 이하 ESRD)라고 함

전세계적으로 CKD의 유병율은 10%–13%에 달하고, 특히 고령인구에서는 23%–36%임. 또한 당뇨, 고혈압, 비만 등의 폭발적인 증가와 인구 고령화 등으로 인하여 CKD 유병율은 전세계적으로 급속하게 상승하고 있으며, 2006년 우리나라 성인의 CKD 유병율은 13.7%로 조사된 바 있어, 우리나라 성인의 CKD 유병율은 세계 평균에 비하여 높은 편임

CKD는 ESRD의 전구질환이라는 의미도 있지만, 그 자체가 우리나라 사망원인의 2위 및 3위를 차지하는 뇌혈관 질환 및 심혈관 질환의 위험인자라는 점에서도 보건학적 중요성을 갖고 있음

2013년 건강보험 통계에 의하면 CKD는 상병명당 급여비가 연 1조1853억 원으로 고혈압의 1조 5421억 원에 이어 2위를 차지하고 있고, 진료실인원당 급여비는 연 786만 원으로 1위를 차지하고 있음

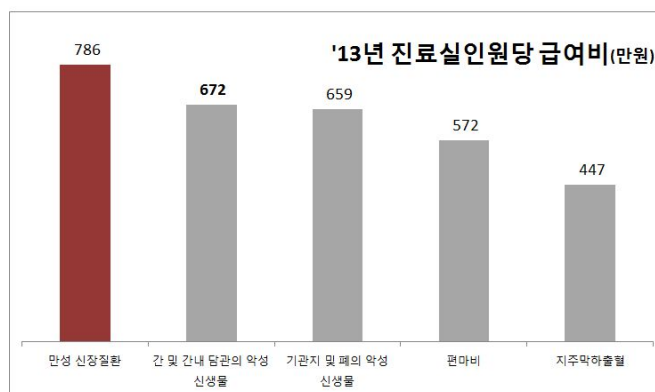
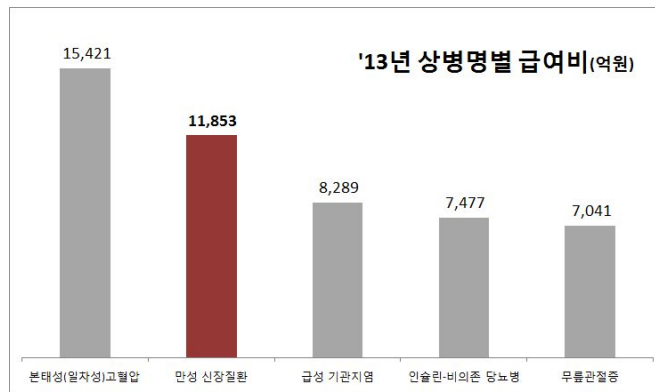


그림 4.11 2013년 우리나라 건강보험 상병명별 급여비 및 진료실인원당 급여비 상위 1-5위 (2013년 건강보험 통계에서 재구성)

또한 2013년 건강보험 통계에 의하면, 급여비 증가율이나 진료실인원 증가율이 건강보험 전체 급여비나 전체 진료실인원 증가율을 크게 앞지르고 있어 우리나라에서 CKD의 관리는 질병 예방으로 인한 국민의 삶의 질 향상이라는 목표 이외에도 국가 전체 의료비 상승의 억제라는 측면에서 매우 중요함

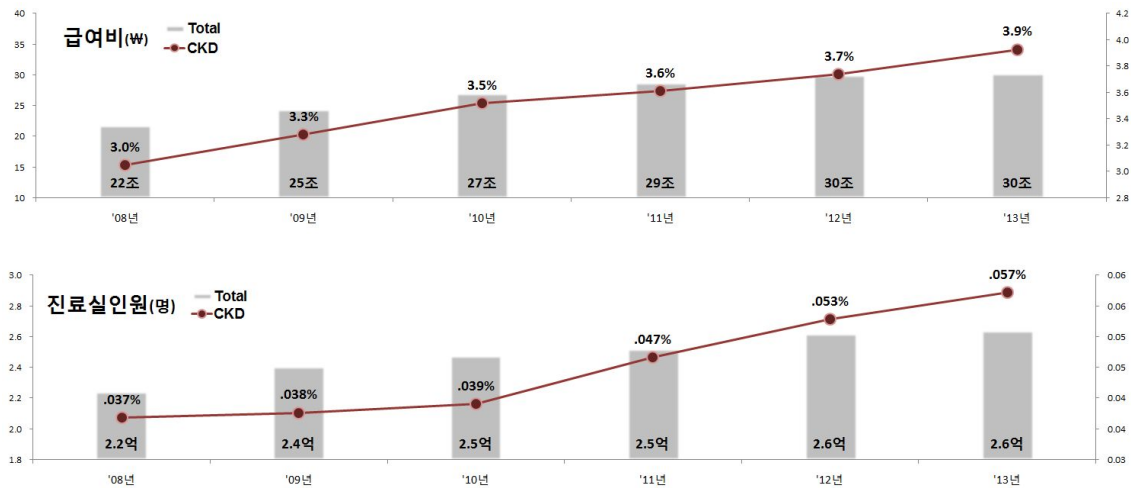


그림 4.12 우리나라 전체 건강보험 급여비 및 진료실인원 대비 만성콩팥병의 급여비 및 진료실인원 비중 (2013년 건강보험 통계에서 재구성)

이러한 의학적 중요성에도 불구하고 CKD는 아직 표준질병사인분류에 별도의 항목으로 등재도 되어 있지 않을 정도로 관심이 저조하고, 따라서 CKD 연구에 대한 투자도 미진함

나. 만성콩팥병 연구의 미충족 수요

CKD라는 개념은 2002년 처음 정의된 이후 신장 질환의 연구에 있어 획기적인 전기를 마련하여 2002년부터 2011년 사이에 CKD에 관하여 발표된 연구논문의 수는 20배 정도 증가하였음

CKD가 처음 정의될 당시 GFR은 혈청 creatinine 측정치를 이용한 Modification Diet in Renal Disease equation (이하 MDRD equation)으로 추정하였음

이후 혈청 creatinine 측정에 대한 국제 표준 (isotope dilution mass spectrometry, 이하 IDMS)이 제정되었고, GFR 추정식도 비교적 신장 기능이 정상인 경우에 있어서 GFR의 저평가, 75세 이상에서 신기능 평가에 대한 부정확성 등, MDRD equation의 한계에 대한 검토를 바탕으로 IDMS 방식으로 측정한 혈청 creatinine치를 기반으로 하는 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (이하 CKD-EPI equation)이 새로이 제안되었음

이후 IDMS 방식으로 측정한 혈청 creatinine 치의 상당부분이 근육량, 식이 섭취 등 GFR 이외의 요인에 의하여 결정되는 한계에 대한 보완으로 cystatin C를 이용한 GFR 추정식이 도입되었으나 cystatin C도 아직 잘 규명되지 않은 요인에 의하여 영향을 받는 것으로 알려져 현재는 혈청 creatinine 및 cystatin C를 모두 이용하는 CKD-EPI equation으로 GFR을 추정하는 것이 권고되고 있음

우리나라에서 CKD 유병율 및 발생율에 대한 조사는 대부분 IDMS 방식이 아닌 기존의 혈청 creatinine 측정치를 바탕으로 한 MDRD equation으로 조사된 것으로 우리나라의 정확한

CKD 유병률 및 발생율을 조사하고 이를 해외 다른 나라의 결과와 비교하기 위하여 IDMS 방식의 혈청 creatinine 측정치와 cystatin C를 이용한 CKD-EPI equation으로 CKD 유병률과 발생율을 다시 조사할 필요가 있음

또한 이렇게 정의된 CKD 환자에서 사망위험, 말기신부전 및 심혈관계 질환 발병 위험 등 co-morbidity 등에 대한 연구를 수행할 필요가 있음

국내에서 대규모 집단을 대상으로 수행된 CKD 관련 연구에서 대부분 GFR 값을 이용하여 CKD를 정의하고 단백뇨 여부를 활용한 연구는 상대적으로 적는데, 그 원인은 상대적으로 정확도가 떨어지는 spot urine dipstick test를 이용하여 단백뇨를 정의하였고 최근 권장되는 spot urine protein/creatinine ratio가 대규모 집단에서 측정된 사례가 별로 없기 때문임

따라서 최근 국제 학계에서 권장되고 있는 spot urine protein/albumin ratio를 측정하여 우리나라에서 단백뇨의 유병률 등을 조사하는 연구가 시행될 필요가 있음

CKD 환자는 사망위험이 높고, 심혈관계 질환의 발병 위험이 증가하는 것으로 알려져 있고, 우리나라에서도 같은 연구결과가 보고되고 있음. 그러나 우리나라 CKD 환자에서 심혈관계 질환이나 사망 위험이 증가하는 GFR 역치가 얼마나 되는지 등에 대한 연구 결과는 별로 보고된 것이 없어 이에 대한 연구도 필요함

이 외에도 CKD stage별로 말기신부전으로의 진행 위험이 얼마나 되는지 또 그러한 진행 위험에 영향을 미치는 인자들은 어떠한 것들이 있는지에 대하여 우리나라 CKD 환자들을 대상으로 수행된 연구는 별로 보고되지 않았음

또한 최근 CKD의 가역적 단계로 알려져 있는 사구체과여과 (glomerular hyperfiltration) 또는 신장과여과 (renal hyperfiltration, 이하 RHF)에 대한 연구 결과가 많이 보고되고 있어, CKD의 예방과 관련하여 새로운 전기가 마련되고 있으나, 아직 RHF의 정의에 대한 일치된 견해가 없어 이에 대한 연구도 향후 CKD의 예방과 관련하여 매우 중요한 의미를 갖게 될 것으로 예상됨

RHF는 당뇨병나 고혈압은 물론 신체활동, 심폐지구력, 흡연 등 다양한 생활 습관과 연관되는 것으로 알려져 있으며, 그 자체가 총사망률 및 심혈관계 사망률과 연관된다고 알려져 있음. 따라서 다양한 생활습관과 RHF 및 CKD 발생과의 관련성에 대한 역학 연구가 필요함. 또한 RHF의 발생과 관련된 유전체 및 단백체 등 새로운 biomarker에 대한 연구가 필요함

CKD의 발생 위험, 말기신부전으로의 진행 위험, 심혈관계 질환의 발병 위험, 사망 위험 등 다양한 CKD와 관련된 위험 예측 모델이 개발되고 있으나 주로 외국인을 대상으로 개발된 것이고, 아직 그 유용성이 검증되지 않아, 우리나라 CKD 환자에 대하여 위험 예측 모델의 개발과 그 유용성 검증에 대한 연구가 필요함. 이를 위하여 기존의 CKD 위험 인자 외에 유전체 및 단백체 등 새로운 biomarker에 대한 연구가 필요함

최근 CKD의 가장 중요한 원인 질환은 당뇨병이나 원인 질환이 명확하지 않은 경우도 상당함. 대부분 혈관성 질환, 고령에 의한 사구체경화, 신장 간질의 섬유화 등이 원인인 것으로

추정되고 있으나 CKD의 예방을 위하여 원인 질환 규명을 위한 추가 연구가 필요함

CKD 환자의 상당수는 고령 환자들이며 지속적으로 인구구조가 고령화된다는 점을 고려할 때 고령 환자에서의 CKD에 대한 연구는 필수적임. 특히 연령에 따라 GFR이 감소된다는 가설에 대한 검증, 이러한 연령과 연관된 GFR의 감소에 영향을 미치는 인자, 고령 환자에서 발생한 CKD의 역학적 특징 등 많은 연구가 필요함

CKD는 사회경제적으로 상당한 부담을 초래하는 질환으로 우리나라에서도 건강보험 지출의 상당한 부분을 차지하고 있음. 그러나 CKD는 아직 표준질병사인분류에 독립적으로 포함되어 있지 않을 정도로 CKD의 중요성에 대한 인식은 낮은 상태임. CKD에 대한 사회적 중요성을 평가하기 위하여 CKD가 초래하는 사회경제적 부담에 대한 정량적 연구도 수행하여 CKD와 관련한 정책 수립의 기초자료로 활용하는 것이 필요함

다음은 CKD와 관련한 unmet research needs의 일부 예임. 해외에서는 비교적 활발하게 연구가 진행되고 있으나 아직 그 결과가 미진한 경우와 해외에 비하여 우리나라에서 특히 연구가 미진한 부분을 중점적으로 검토하였음. 인용된 참고문헌은 해당 unmet research needs에 대한 연구 결과임

1. Definition of CKD: operational definition

- 가. Prevalence and incidence of CKD in Korea (Zhang, 2012; Jha, 2013)
- 나. Risk of End-stage renal disease in CKD (Eriksen, 2010; Dreyer, 2013; Onuigbo 2014; Vejakama, 2015)
- 다. Mortality risk of CKD (Wen, 2008; Weng, 2011; Grams, 2013; Marks, 2013; de Jager, 2014; Kumar, 2014)

2. Early markers of CKD

- 가. **Renal hyperfiltration**, uric acid, inflammatory markers, etc (Shankar, 2011; Mok, 2012; Park, 2014; Tsumuraya, 2015)
- 나. **Microalbuminuria** (Wu, 2013), spot urine protein/creatinine ratio (Ricardo, 2014)
- 다. **Genetic factors** (Drawz, 2011; Wang, 2012; Smyth, 2014)

3. Incident CKD

- 가. **Lifestyle factors** (Yoon, 2009; Park, 2013; Wakasugi, 2013; Bi, 2014; Koning, 2015)
- 나. Socio-economic status (Plantinga, 2013; Garcia-Garcia, 2015; Garcia-Garcia, 2015; So, 2015)
- 다. Obesity/metabolic disorders (Arase, 2011; Cho, 2013; Nashar, 2014; Zomorrodian, 2015)
- 라. Drugs: NSAID, etc (Kazancioglu 2013)

4. Co-morbidities of CKD

- 가. Cardiovascular and cerebrovascular diseases (Maisel, 2011; Chen, 2012; Alani, 2014; Tan, 2014; Tsuruya, 2015)
- 나. Cancer (Wu, 2013; Izzedine, 2015)
- 다. Osteoporosis/bone (Maisel, 2011; Miller, 2014; Miller, 2014; Perez-Saez, 2014)

5. **CKD in old age** (Stengel, 2011; Nitta, 2013; Mallappallil, 2014; Tonelli, 2014)

- 가. Ageing and glomerular filtration rate

6. **Socioeconomic burden of CKD** (Smith, 2004; Kerr, 2012; Mennini, 2014; Vupputuri, 2014; Choi, 2015)

다. 공중보건 활용방안

CKD는 앞서 논의한 바와 같이 우리나라에서의 의학적 중요성에 비하여 연구에 대한 투자가 매우 미진하여 우리나라 인구집단을 대상으로 최근 진단 기준을 활용하여 조사된 유병율이나 발생율도 아직 보고된 바가 별로 없음

따라서 이러한 기본적인 질병의 역학 정보가 확보되는 것이 향후 CKD를 공중보건학적 측면에서 접근하여 예방하고 관리하는 것이 가능해질 것으로 사료됨

CKD는 흡연, 식이, 운동 습관 등 다양한 생활습관과 연관되며 가역적 단계에서 진단된다면 충분히 그 진행을 억제할 수 있을 것이나, 어느 정도 이상 신손상이 진행되면 비가역적 경과를 거쳐 말기신부전으로 진행하기 때문에 예방이 특히 중요함

이러한 예방을 위하여 가역적 단계에 있는 고위험 CKD 환자를 진단하고, 가역적 단계의 CKD가 비가역적 단계로 진행하지 않도록 생활 습관 등 각종 위험 인자를 교정할 수 있도록 공중보건학적 중재를 실행하는 것이 무엇보다 중요함

이를 위하여 각종 공중보건학적 중재가 실제 CKD나 CKD의 합병증의 예방 효과 유무 등 다양한 근거를 창출하는 것이 매우 중요함

KoGES 코호트는 이러한 측면에서 향후 CKD 관리 정책을 수립하는데 필요한 근거를 창출할 수 있는 인프라로서 활용이 가능할 것으로 사료됨

< 연구과제 제안 15 >

과제명	우리나라 만성콩팥병 발병의 위험인자에 대한 종단 연구
연구 필요성	○ 만성콩팥병은 비가역적인 경과를 거쳐 말기신부전으로 진행하게 되는데, 말기신부전은 환자 1인 당 진료비가 매우 크기 때문에 만성콩팥병의 조기 진단 및 발병 위험인자에 대한 연구를 통하여 예방치료법을 개발하는 것이 매우 중요함 ○ 당뇨, 고혈압, 원발성 사구체 질환 등 만성콩팥병의 주요 원인 질환은 물론 비만, 식이, 흡연, 운동 등 다양한 생활습관이 만성콩팥병의 발병 위험과 관련되어 있다는 연구결과가 있으나, 우리나라에서 이에 대한 종단 연구는 상대적으로 부족함 ○ 현재 우리나라에 구축되어 있는 다양한 일반인 대상 코호트를 활용하여 만성콩팥병 발병의 위험인자에 대한 종단연구가 가능함 ○ 만성콩팥병의 가장 중요한 진단 기준인 사구체여과율의 추정식, 특히 혈청 크레아티닌치를 이용한 사구체여과율 추정식의 진단적 한계에 대한 많은 연구결과가 발표되었고, 최근 혈청 시스타틴 C와 크레아티닌을 동시에 이용하는 사구체여과율 추정식이 제안되었음 ○ 우리나라에서는 아직 새로운 사구체여과율 추정식을 활용한 만성콩팥병 진단기준으로 연구된 결과가 별로 없고, 단백뇨의 진단도 순간뇨 스틱 검사에 의존하고 있어 요중 단백 대 크레아티닌 농도 비 등으로 단백뇨를 진단하는 국제 추세에 뒤떨어져 있으며, 유병율 등 질병 통계 자료의 정확도에 문제가 제기되고 있어 새로운 사구체여과율 추정식을 활용한 만성콩팥병 연구가 필요함
연구 내용 및 범위	○ 일반인 코호트를 대상으로 혈청 시스타틴 C 및 크레아티닌을 이용한 사구체여과율 추정 및 요중 단백 대 크레아티닌 농도 비를 이용한 단백뇨 진단 등 최근 제시되고 있는 만성콩팥병 진단법 확립 ○ 일반인 코호트를 대상으로 하는 종적 관찰을 통한 만성콩팥병 유병율 및 발생을 분석 ○ 일반인 코호트의 종적 관찰을 통한 만성콩팥병 발병 위험에 영향을 미치는 위험인자에 대한 연구 ○ 한국인의 생활습관, 건강정보 등을 기반으로 하는 만성콩팥병 발병 예측 모형 개발
최종목표	○ 새로운 사구체여과율 추정식을 활용한 한국인에서의 만성콩팥병 유병율 및 발생을 조사 ○ 한국인의 만성콩팥병 발병과 관련한 위험인자 규명
기대성과 활용방안	○ 흡연, 비만, 식이, 운동 등 만성콩팥병 예방을 위한 건강관리지침 제정 ○ 비만, 당뇨, 고혈압 등 만성콩팥병 원인 질환 관리를 통한 만성콩팥병 예방 기술 개발 ○ 만성콩팥병에 대한 멀티오믹스 연구 등 만성콩팥병 병태생리 연구에 활용 ○ 만성콩팥병 관리를 위한 정책의 기본 자료 ○ 건강보험 재정 건전화 및 국가 의료비 절감

< 연구과제 제안 16 >

과제명	만성콩팥병 조기마커에 대한 연구
연구 필요성	○ 만성콩팥병은 비가역적인 경과를 거쳐 말기신부전으로 진행하게 되는데, 말기신부전은 환자 1인 당 진료비가 매우 크기 때문에 만성콩팥병의 조기 진단 및 발병 위험 인자에 대한 연구를 통하여 예방치료법을 개발하는 것이 매우 중요함 ○ 당뇨, 고혈압, 원발성 사구체 질환 등 만성콩팥병의 주요 원인 질환은 물론 비만, 식이, 흡연, 운동 등 다양한 생활습관이 만성콩팥병의 발병 위험과 관련되어 있다는 연구결과가 있으나, 우리나라에서 이에 대한 종단 연구는 상대적으로 부족함 ○ 최근 미세단백뇨증, 사구체과여과 등 만성콩팥병의 조기표지자에 대하여 많은 연구결과가 보고되고 있으나 실제 임상에서 활용되기 위하여 진단기준, 임상적 의의 등에 대하여 더 많은 연구가 필요함 ○ 만성콩팥병 환자는 다양한 임상경과를 보이는데, 이를 미리 예측할 수 있는 신뢰성이 있는 조기표지자가 아직 개발되어 있지 않고, 만성콩팥병의 진행을 지연시키거나 정지시킬 수 있는 효과적인 치료법도 개발되어 있지 않아, 만성콩팥병의 임상경과를 미리 예측할 수 있는 조기표지자의 개발이 필요함
연구 내용 및 범위	○ 연구 대상으로 선정된 만성콩팥병 조기표지자에 대한 진단 방법 확립 ○ 일반인 코호트를 대상으로 연구 대상으로 선정된 만성콩팥병 조기표지자와 만성콩팥병의 발생 위험과의 상관관계 규명 ○ 선정된 만성콩팥병 조기표지자와 만성콩팥병의 예후와의 상관관계 규명 ○ 선정된 만성콩팥병 조기표지자와 만성콩팥병 이외 의학적 의의 규명 ○ 당뇨, 고혈압, 비만 등 만성콩팥병의 발병 위험을 증가시키는 질환과 선정된 만성콩팥병 조기표지자와의 상관관계 규명
최종목표	○ 일반인에서 만성콩팥병의 발병 위험을 가역적 단계에서 예측할 수 있는 조기표지자의 개발 ○ 만성콩팥병 환자에서 만성콩팥병의 예후를 미리 예측할 수 있는 조기표지자의 개발
기대성과 활용방안	○ 일반인에서 가역적 단계의 만성콩팥병을 진단함으로써 만성콩팥병 및 그로 인한 합병증 예방 ○ 조기 만성콩팥병에서 예후를 예측할 수 있는 조기표지자를 개발함으로써 효과적인 만성콩팥병 관리 ○ 생활습관 교정 등 만성콩팥병 및 그로 인한 합병증 예방을 위한 지침 개발에 대한 근거를 창출할 수 있는 기본 지표 제공 ○ 건강보험 재정 건전화 및 국가 의료비 절감

5. 골다공증과 골다공성 골절

가. 우리나라 골다공증과 골다공성 골절의 골다공증의 보건학적 중요성

○ 인구노령화로 인해 골다공증과 골다공성 골절 증가

－ 골다공증은 골량의 감소 및 미세구조의 악화로 인한 전신적인 근골격계 질환으로 뼈가 쉽게 부러질 수 있는 상태를 증가시키는 질병이며, 골다공증은 골절 위험성을 증가시킬 뿐 아니라, 노인인구에서 생명을 위협하는 와상과 관련된 심각한 합병증을 증가시킴.

－ 2008-2011년까지 국민건강영양조사에 의하면 대퇴경부 또는 요추부위의 골다공증 유병률은 50세 이상 남자에서 7.5%, 여자에서 37.5%이었고, 65세 이상 여자의 골다공증 유병률은 61.4%였으며, 70세 이상 남자의 유병률은 18%이었음.

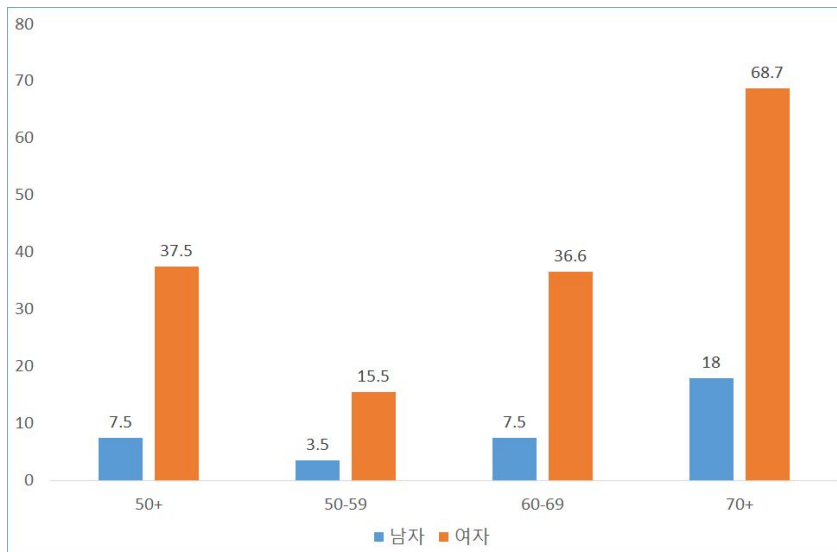


그림 4.13 골다공증 유병률, 국민건강영양조사(2008-2010)

－ 2012년 건강보험공단 자료에 의하면 50세 이상 골다공성 골절 발생자료에 의하면 50세 이상에서 손목골절은 272,744명, 척추골절은 148,670명, 대퇴골골절은 31,853명으로 밝혀짐.

표 4.10 50세 이상 골다공성 골절 발생 현황 (2012년 건강보험공단자료)

	여자	남자	전체
손목	213,613	59,131	272,744
척추	115,334	33,336	148,670
대퇴골	22,733	9,120	31,853
전체	213,613	59,131	272,744

- 50세 이상에서 대퇴골 골절은 2008년 21726명(남자 6843명, 여자 14883명)에서 2012년 31853명(남자 9120명, 여자 22,733명)으로 꾸준히 증가하고 있음.

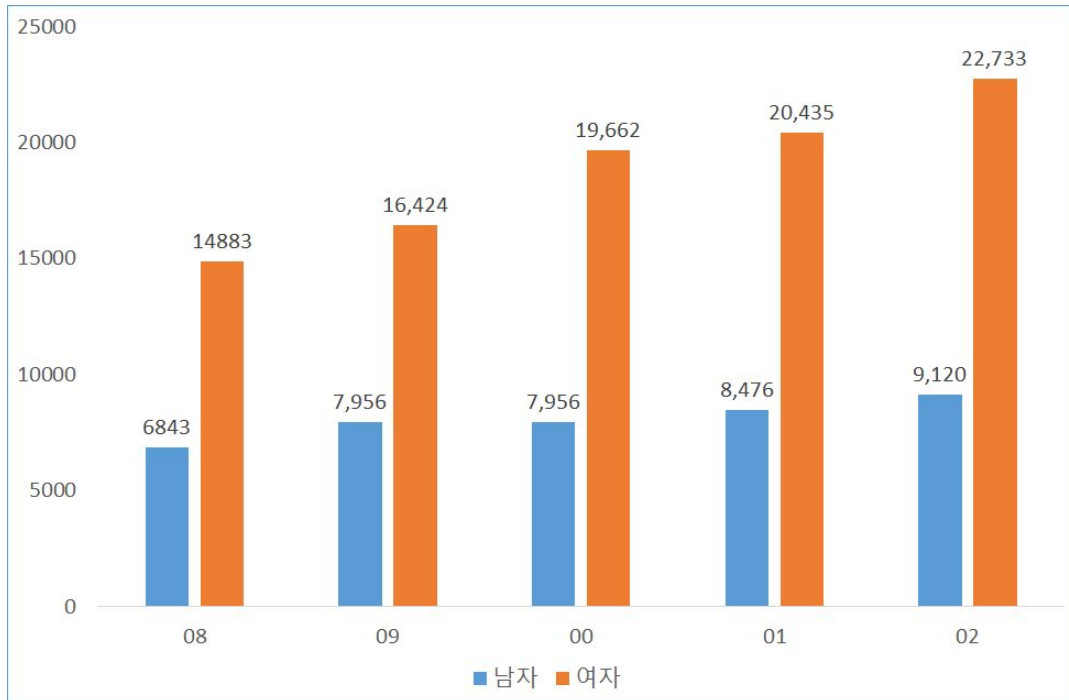


그림 4.14 50세 이상 고관절 골절 발생자수 (건강보험자료)

○ 낮은 인지율과 치료율

50세 이상 성인에서 24.7%로 유병자 4명 중 3명은 본인이 골다공증이 있는 것을 모르고 있었으며, 치료율은 10.8%로 유병자 10명 중 9명이 현재 치료를 받지 않고 있는 것으로 나타남 (국민건강영양조사 2008-2011).

○ 남자에서도 골다공성 골절은 중요한 건강 문제

고관절 골절이후 남자들에서 여자들에 비해 2-3배 사망률이 더 높은 것으로 알려져 있음. 국내 보고에 의하면 50세 이상 성인에서 고관절 골절 이후 1년 이내 사망률은 남자 22.6%, 여자 17.3%이었음(건강보험심사평가원 연구보고서, 2009). 따라서 남자들에서 골다공성 골절 위험이 높은 군을 찾아내는 것은 갈수록 중요하게 됨.

나. 골다공증과 골절의 사회경제적 부담

- 2007년부터 2011년까지의 건강보험심사평가원 청구자료를 이용한 연구에서 우리나라 65세 이상 노인의 골다공증성 골절로 인한 직접 의료비용만 6386억원, 간접비용까지 포함한 사회적 비용은 1조166억 원으로 추산함.

다. 골다공증과 골다공성 골절 예방관리 및 국내 현황

○ 골다공증 검진

- The International Society for Clinical Densitometry (ISCD)에서 65세 이상의 모든 여성, 70세 이상의 남성, 골절에 대한 위험요인이 있는 여성과 남성에서 골밀도 검사를 받도록 권고되고 있음. 국내에서는 2008년부터 생애전환기 검진항목으로 66세 노인 여성에서 골밀도 검사항목이 추가되었으나 위험요인이 있는 경우와 남자에 대한 조기검진은 시행되고 있지 못함.

○ 지역사회 보건사업

- 대부분의 보건소에서 골다공증과 골절을 대상으로 보건사업을 진행하고 있지 않음.

○ 골다공증 예방관리를 위한 7대 생활수칙

- 질병관리본부와 대한가정의학회에서 골다공증 예방관리를 위한 7대 생활수칙을 발간했으며, 하루 30분 이상 적절한 운동, 적정량의 칼슘과 비타민 D 섭취, 금연, 절주, 카페인 및 나트륨 섭취 감소, 낙상방지, 골밀도 검사 필요여부에 대해 의사와 상의하는 것 포함하고 있음. 그러나, 한국인을 대상으로 한 코호트 자료를 근거로 하지 못하고 있음.

○ 국민건강종합계획 2020에서 골다공증과 골절에 대한 목표

- 국민건강종합계획 2020에서 골다공증과 골절에 대한 지표는 제시되지 않고 있으며, 노인건강부분에서 노인 낙상률 감소 목표량(2008년 17.2%에서 2020년 16.0%)을 제시함. 그러나 미국 Healthy people 2020에서는 골다공증 유병률 감소, 대퇴골 골절 발생률 저하에 대한 목표량을 제시하고 있음.

표 4.11 미국 Healthy people 2020에서 골다공증과 골다공성 골절에 대한 목표량

AOCBC-10 Reduce the proportion of adults with osteoporosis	
Baseline:	5.9 percent of adults aged 50 years and older had osteoporosis in 2005-08 (age adjusted to the year 2000 standard population)
Target:	5.3 percent
Target-Setting Method:	10 percent improvement
AOCBC-11 Reduce hip fractures among older adults	
AOCBC-11.1 Reduce hip fractures among females aged 65 years and older	
Baseline:	823.5 hospitalizations for hip fractures per 100,000 females aged 65 years and older occurred in 2007 (age adjusted to the year 2000 standard population)
Target:	741.2 hospitalizations per 100,000 population
Target-Setting Method:	10 percent improvement
AOCBC-11.2 Reduce hip fractures among males aged 65 years and older	
Baseline:	464.9 hospitalizations for hip fractures per 100,000 males aged 65 years and older occurred in 2007 (age adjusted to the year 2000 standard population)
Target:	418.4 hospitalizations per 100,000 population
Target-Setting Method:	10 percent improvement

라. 국내에서 골다공증과 골다공성 골절 연구의 미충족 수요(unmet research needs)

○ 골다공증 및 골다공성 골절의 위험요인 구명 요구

- 골다공성 골절과 관련된 요인을 찾기 위한 전향적 코호트 연구들이 20개 이상 진행되고 있으며 이들 코호트 연구들을 통해서 다음과 같은 위험요인들이 제시되고 있음.
- 최근 골다공증의 위험요인에 대한 연구와 골밀도와 생체지표와의 관련성 연구들이 국민건강영양조사 자료를 활용하여 활발하게 진행되고 있음.
- 그러나 국내에서 전향적 코호트 연구를 통해서 이와 같은 연구결과들이 보고되고 있지 않음.

○ 생체지표와 골다공증 및 골다공성 골절과 관련성 연구 부족

- 국내에서 생체지표와 골밀도 지표간 연구는 병원기반자료에서 진행되고 있음.
- 최근에 국민건강영양조사 자료를 이용하여 일부 생체지표들과 골밀도와의 관련성 연구들이 진행되고 있음. 국민건강영양조사에서 측정된 생체지표가 많지 않기 때문에 생체지표에 대해서만 연구 이루어지고 있음.

○ 골다공성 골절발생 예측 모델에 대한 연구 미비

- 국외 연구에서는 골절위험요인에 대한 메타분석이 시행되었으며 이들 연구를 통해서 골절예측모델인 FRAX가 개발됨.

- 국내 FRAX모델도 개발되어 있으나 임상에서 활용하고 있지 못하고, FRAX모델의 정확도에 대한 검증이 이루어지지 않음.

○ 남자들에서 골다공증 및 골다공성 골절 연구 미진

- 남자들에서 골절의 보건학적 중요성이 제시되면서 국외에서 남자들에서 골밀도와 골다공성골절에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는 상황임.

- KoGES 골다공증 코호트 연구들에서 남녀 구분없이 골밀도지표가 측정되었기 때문에 향후 KoGES자료를 이용하여 성별에 따른 위험요인들에 대한 분석이 가능할 것으로 보임.

○ 골밀도와 골다공성 골절에 대한 유전역학 연구 부족

- 국내에서 골밀도에 대한 유전역학 연구는 candidate 유전자 접근방법으로 주로 이루어지고 있음.

- 안산-안성 코호트에 대한 GWAS연구가 진행되었음. 최근에 농촌코호트에서 초음파 방식 골밀도 지표에 대한 GWAS연구가 추가로 진행되고 있음.

마. KoGES연구를 통해서 결과 도출이 가능한 분야

○ KoGES 코호트 연구 중 골다공증 코호트 현황

표 4.12 KoGES 골다공증 코호트 연구 현황

	골밀도 측정방법	반복	골절 추적	공개변수
안산-안성 코호트	골초음파: Omnisense 7000 device (radius and tibia) 안성코호트에서 DEXA(Lunar Prodigy) 원주, 평창: Achilles ultrasonometer	O	자가보고와 키변화량 부위: hip, wrist, humerus, rib, and pelvis	Distal radius SOS, Midshaft Tibia SOS
농촌코호트	양평: Sahara (Hologic) 강화: Achilles Express ultrasonometer 남원: Peripheral DEXA, Axial DEXA	△	X	미공개
쌍둥이 코호트	DXA and Delphi W	X	X	Total BMD t and Z score

- 안산-안성 코호트 연구에서는 골초음파 방식으로 요골과 경골에서 골밀도 지표를 측정함. 안성코호트 연구는 추적조사에서 Lunar사의 DEXA장비를 이용하여 요추와 대퇴골의 골밀도를 측정함. 반복조사에서 골절발생은 자가보고 골절력과 키 변화량을 이용하여 정의하고 있음.

- 농촌코호트는 6개 지역 중 원주, 평창, 강화 코호트에서 GE사의 초음파방식의 Achilles express, 양평코호트에서는 Hologic사의 초음파 방식의 Sahara 모델을 이용하였음. 그러나, 남원코호트에서는 GE사의 PIXI모델을 이용하여 DEXA방식으로 손목과 종골에서 골밀도를 측정하였고, 추가로 GE사의 prodigy모델을 이용하여 요추부위와 대퇴골 부위 골밀

도를 측정함. 농촌코호트에서는 골절발생여부에 대한 추적조사가 이루어지고 있지 않음.

- 쌍둥이 코호트는 Hologic사의 Delphi W모델을 전신 골밀도를 측정함.

○ KoGES 코호트연구에서 골다공증과 골다공성 골절연구 현황

- KoGES 자료를 활용한 논문은 2010년부터 2014년까지 13편이었고, 안산-안성 연구 자료를 활용한 경우가 6건, 농촌코호트 3건, 쌍둥이 연구 3건이었음. 연구분야 별로 살펴보면 2건은 골다공성 골절 위험요인, 8건은 골밀도 위험요인, 2건은 유전역학연구에 대한 내용임. 연구설계에 따라 살펴보면, 1편의 논문에서 골절발생에 대한 코호트연구 설계를 이용하였으며 나머지 11편 논문은 단면연구 설계를 이용함.

표 4.13 KoGES 코호트 연구에서 골다공증과 골다공성 골절 관련 연구 결과

논문명	연구분야	코호트
Clinical risk factors for osteoporotic fracture: A population-based prospective cohort study in Korea (J Bone Miner Res. 2010 Feb;25(2):369-78)	골절 위험요인	안성
Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Korea: A Community-based Cohort Study with Lumbar Spine and Hip Bone Mineral Density (Bone. 2010 Aug;47(2):378-87)	골다공증 위험요인	안성
Association between alcohol consumption and bone strength in Korean adults: the Korean Genomic Rural Cohort Study (Metabolism. 2011 Mar;60(3):351-8)	골다공증 위험요인	농촌
The relationship between bone mineral density and mammographic density in Korean women: The Healthy Twin study (Breast Cancer Res Treat. 2011 Sep;129(2):583-91.)	골다공증 위험요인	쌍둥이
Sex Difference between Body Composition and Weight-Bearing Bone Mineral Density in Korean Adult Twins: Healthy Twin Study (Calcif Tissue Int. 2011 Jun;88(6):495-502.)	골다공증 위험요인	쌍둥이
Association between depression a bone mineral density in community-dwelling older men a women in Korea (Maturitas. 2012 Feb;71(2):142-6.)	골다공증 위험요인	농촌(강화)
Genetic influence on bone mineral density in Korean twins and families: the healthy twin study (Osteoporos Int. 2012 Apr;23(4):1343-9.)	골다공증 위험요인	쌍둥이
The prevalence and risk factors of vertebral fractures in Korea (J Bone Miner Metab. 2012 Mar;30(2):183-92.)	골절 위험요인	안성
Fat mass is negatively associated with bone mineral content in Koreans (Osteoporos Int. 2012 Jul;23(7):2009-16.)	골다공증 위험요인	안성
Dietary protein in relation to bone stiffness index and fat-free mass in a population consuming relatively low protein diets (J Bone Miner Metab. 2013 Jul;31(4):433-41.)	골다공증 위험요인	농촌(강화)
Replication of Caucasian loci associated with bone mineral density in Koreans (Osteoporos Int. 2013 Oct;24(10):2603-10.)	골밀도 유전역학	안성
Multistage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density (Hum Mol Genet. 2014 Apr 1;23(7):1923-33.)	골밀도 유전역학	안성

바. KoGES 골다공증 연구의 문제점

○ 적은 표본수

- 골밀도 측정방식이 상이하기 때문에 개별 코호트들에서 골절을 최종 outcome으로 하는 분석을 시행하기에는 표본수가 적은 문제가 있음. 추가 지원을 통한 연구 대상자 수 확대 및 측정방법을 통일할 필요가 있음.

○ 골밀도 측정 지표 부족

- 농촌코호트와 안산-안성코호트에서 초음파 방식 골밀도 측정이 이루어짐, 골밀도 표준검사인 DEXA법으로 요추와 대퇴골 골밀도를 측정한 코호트는 안성코호트뿐임. 안성코호트 추적조사(2009-2010)에서 DEXA방식 골밀도와 the lateral spinal radiographs 측정함.

○ 향후 Hip and lumbar spine BMD, Body composition, Lateral thoracolumbar X-ray, peripheral quantitative CT 등 추가 자료 확보 필요.

○ 측정된 생체지표 부족

- 측정 대상 생체지표 후보군 예: Sex hormone (testosterone, estradiol, SHBG, LH, FSH), Vitamin D and intact parathyroid hormone, adipokines(Leptin, adiponectin, resistin), bone absorption markers

- 측정대상은 측정방법 및 비용을 고려하여 전체대상, subpopulation 또는 case-cohort 연구 디자인 선택

○ 골절 추적 및 확인 체계 미비

- 농촌코호트와 쌍둥이 코호트에서 골절 발생에 대한 자료를 수집하고 있지 않음

- 안산-안성 코호트는 자가보고에 의존하여 골절발생 확인, 의무기록 확인 또는 건강보험자료를 이용한 골절발생 확인 필요함

○ 골절의 주요 위험요인인 낙상(falls) 미측정

- 낙상은 노인 골절의 가장 큰 원인으로 알려져 있으며 KoGES 코호트연구에서는 기반조사 및 반복조사에서 낙상에 대한 측정이 이루어지고 있지 않음.

사. 유전체코호트 기반 연구과제 제안 예시(안)

< 연구과제 제안 17 >

과제명	골다공증 코호트에서 골절 발생환자 확인 체계 구축
연구 필요성	○ KoGES 코호트에서 골절발생에 대한 추적조사가 이루어지고 있지 않음 ○ 주요 골절 (상완골, 손목, 척추, 대퇴골)에 대한 건강보험자료의 정확성에 대한 평가가 이루어지지 않음 ○ KoGES 코호트에 대한 골절발생 환자를 확인하기 위한 체계 수립 필요
연구 내용 및 범위	○ 추적조사 대상 - 추적 대상 골절을 정의하기 위해서 기존 연구 검토 및 전문가 자문회의 ○ KoGES 코호트 자료와 건강보험자료 결합 ○ 골절발생자에 대한 능동추적 조사 - 골다공증 코호트 중 일부 지역을 대상으로 능동적 추적조사 실시 - 표준화된 형식을 개발한 후 반복 검사와 추적조사 (전화 및 방문조사)에서 골절발생 의심자 확인 - 골절발생 의심자에 대한 의무기록조사 시행 ○ 건강보험자료의 타당성 조사 - 건강보험자료에서 확인된 골절발생자에 대한 의무기록조사를 통해서 타당도 평가 - 능동추적조사를 통한 확인된 골절발생자 자료를 통한 건강보험자료의 타당도 평가
최종목표	○ 골다공증 코호트 연구인 농촌코호트와 안산-안성코호트, 쌍둥이 코호트에서 능동적 추적방법을 통한 골절환자 발생 확인 방법 수립 ○ KoGES 코호트 전체 자료에 대한 골절발생 추적방법에 대한 방법론을 제시함
기대성과 활용방안	○ 골절발생 추적조사체계 구축을 통한 KoGES 코호트 자료분석 활성화 ○ 건강보험자료의 정확성을 평가하여 향후 골절발생자 확인에서 이 자료의 활용가능성 제시

< 연구과제 제안 18 >

과제명	골밀도 지표 변화량에 영향을 미치는 위험요인 구명
연구 필요성	○ 국내에서 골밀도 지표에 영향을 미치는 위험요인에 대한 단면연구들은 많이 진행되었으나, 골밀도 변화량에 대한 종적연구는 거의 진행되지 않음
연구 내용 및 범위	○ 연구대상: 반복측정이 이루어진 골다공증 코호트 연구(농촌코호트, 안산-안성코호트) ○ 분석대상 변수들: 인구학적 변수, 사회경제수준 변수, 생활행태 변수, 질병력 변수, 일반 혈액검사, 신체계측자료, 임상검사 자료들 ○ 골밀도 지표 - 농촌코호트: 초음파 방식 골밀도 측정 (GE장비 또는 Hologic 장비), 측정부위는 종골 - 안산-안성코호트: 초음파 방식 골밀도 측정(Omnisense), 측정부위는 손목과 경골 ○ 분석방법 - 골밀도 지표 변화량과의 관련성 평가 (종적연구자료 분석시행) ○ 분석방법론 개발 - 코호트마다 측정된 골밀도 지표가 다르기 때문 이들을 통합하기 위한 분석방법론 개발
최종목표	○ 골밀도 지표 변화량에 영향을 미치는 위험요인들을 제시
기대성과 및 활용방안	○ 높은 골밀도 지표 변화량과 관련된 요인 구명을 통해서 골절예방 관리정책에 필요한 근거자료 제시

< 연구과제 제안 19 >

과제명	생체지표와 골밀도 지표간 관련성 구명
연구 필요성	○ 국내에서 생체지표와 골밀도 지표간 연구는 병원기반자료에서 진행되고 있음 ○ 국외연구에서 다양한 생체지표들과 골밀도 또는 골절에 대한 연구들이 진행되고 있으나 국내에서는 제한적인 연구들만 진행됨
연구 내용 및 범위	○ 연구대상: 골다공증 코호트 연구 (농촌, 안산-안성, 쌍둥이 코호트) ○ 측정 생체지표 후보군 항목 - 혈액검사: TSH, free T4, vitamin B12, vitamin D3, intact PTH, folate, Homocysteine, insulin, Sex hormone(estradiol, testosterone, SHBG), ferritin, cortisol, Cystatin-C, UACR, adipokines(Leptin, adiponectin, resistin). - 소변검사: urine creatinine and microalbumin, 골흡수 지표(s-BALP, s-PINP, u-NTX, s-βCTX) ○ 분석내용 - 생체지표들과 골밀도 지표간의 단면 및 종적 관련성을 구명. ○ 연구설계 (단면연구 및 종적연구) - 연구비 규모에 따라 전체대상자 또는 sub-cohort를 대상
최종목표	○ 최근에 골다공증과의 관련성이 보고되고 있는 생체지표들을 측정하여 골밀도 지표와의 관련성을 평가 ○ 향후 골절발생 자료를 얻은 후에서 전향적 연구를 시행하여 이들 생체지표와 골절과의 관련성도 추가로 평가
기대성과 및 활용방안	○ 골다공증 예방관리에서 생체지표 활용방안 제시 ○ 골다공증 및 골절 예방관리 정책 수립에 필요한 근거자료 제시

< 연구과제 제안 20 >

과제명	50세 이상 성인에서 골절발생 위험요인 구명
연구 필요성	○ 국내에서 골절발생 위험요인에 대한 연구가 미비함 ○ 국외 연구에서는 골절위험요인에 대한 메타분석이 시행되었으며 이들 연구를 통해서 골절예측모델인 FRAX가 개발됨 ○ KoGES 전체자료를 활용할 경우 골절 발생자가 충분히 확보되기 때문에 연구의 검정력을 올릴 수 있음, 그러나 골밀도 지표는 일부에서 측정되었기 때문에 제한점은 있음.
연구 내용 및 범위	○ 연구대상: KoGES 코호트 전체자료 또는 KoGES내 골다공증 코호트 자료 ○ 분석대상 변수: 기반조사에서 측정된 인구학적 변수, 사회경제수준 변수, 생활행태 변수, 질병력 변수, 일반 혈액검사, 신체계측자료, 임상검사 자료 ○ 건강보험자료를 활용한 골절발생 확인 - 골절부위는 상완골 골절, 손목골절, 대퇴골골절, 척추골절을 대상 ○ 분석방법 - 주요부위 전체 골절 및 골절 부위별 분석시행 - 골밀도 지표가 확보된 골다공증 코호트와 전체 KoGES자료를 구분해서 분석시행 - 코호트자료 분석방법사용 (생존분석 또는 포아송 회귀분석 등)
최종목표	○ 대단위 인구집단 연구를 통해서 골절발생 위험요인을 구명
기대성과 활용방안	○ 골절발생의 위험요인을 구명을 통해서 골절예측 모델 개발 ○ 골절예방관리 대책을 세우는데 근거자료 제시

< 연구과제 제안 21>

과제명	50세 이상 성인에서 생체지표와 골절발생과의 관련성 구명
연구 필요성	○ 국내에 골절발생 원인을 구명하기 위한 코호트 연구가 미미 ○ 국외에서 혈중 및 요중 생체지표와 골절발생과 관련성에 대한 연구가 활발히 이루어짐 ○ KoGES 전체자료를 활용할 경우 골절 발생자가 충분히 확보되기 때문에 연구의 검정력을 올릴 수 있음, 그러나 골밀도 지표는 일부에서 측정되었기 때문에 제한점은 있음.
연구 내용 및 범위	○ 연구대상: KoGES 코호트 전체자료 또는 KoGES내 골다공증 코호트 자료 ○ 생체지표 측정 - 혈액검사: TSH, free T4, vitamin B12, vitamin D3, intact PTH, folate, Homocysteine, insulin, Sex hormone(estradiol, testosterone, SHBG), ferritin, cortisol, Cystatin-C, UACR, adipokines(Leptin, adiponectin, resistin). - 소변검사: urine creatinine and microalbumin, 골흡수 지표(s-BALP, s-PINP, u-NTX, s-βCTX) ○ 골절부위는 상완골 골절, 손목골절, 대퇴골골절, 척추골절을 대상 ○ 연구 디자인 - KoGES 코호트내 환자-대조군 연구 - 골다공증 코호트 내 환자-대조군 연구
최종목표	○ 기존에 알려진 또는 새롭게 대두되고 있는 혈중 및 뇨중 생체지표들과 골절발생과의 관련성을 평가
기대성과 및 활용방안	○ 생체지표와 골절발생과 관련성을 평가하여 생체지표를 포함한 골절 예측 모델을 제시 ○ 골절예방관리 대책을 세우는데 근거자료 제시

< 연구과제 제안 22 >

과제명	골절 예측모델인 FRAX의 정확성 및 골절예측 모델 개발
연구 필요성	○ 골절예측모델로 FRAX모델이 널리 이용되고 있음 ○ T-score -2.0에서 -2.4사이에 있는 환자들에서 FRAX모델에서 추정된 10년 후 골절발생 확률에 따라 골다공증 치료여부 판단에 이용되고 있음 ○ 국내 FRAX모델도 제시되어 있으나 아직 타당성 연구가 진행되고 있지 않음
연구 내용 및 범위	○ 연구대상자: Hip BMD 측정자료가 있는 안성코호트자료와 KoGES 전체자료 ○ 건강보험자료를 활용한 골절발생 확인 - 상완골 골절, 손목골절, 대퇴골골절, 척추골절 발생자 확인 ○ 한국 FRAX모델을 이용하여 10년 골절 확률 추정 ○ 분석방법 - 대퇴골 BMD 있는 경우와 없는 경우를 나누어 모델 예측력 평가 - 대퇴골 골밀도가 자료가 있는 안성코호트 자료를 FRAX 모델 예측력 평가 - KoGES 전체 코호트 자료를 이용하여 BMD 자료가 없는 경우 FRAX모델 예측력 평가
최종목표	○ 한국 FRAX모델의 골절 예측력을 평가
기대성과 및 활용방안	○ 기존 한국 FRAX모델 골절 예측력을 평가하여 임상치료에서 활용가능성 평가 ○ 한국 FRAX 의 개발

아. 공중보건 활용 방안

○ 골절발생 추적조사 체계 완성

－ 골절발생 확인 체계 구축을 통한 골절 연구분야에서 KoGES 코호트 자료분석 활성화에 기여할 것으로 기대됨. 특히, 골다공성 골절에 대한 KoGES내 골절 환자-대조군연구를 통해서 골절 위험요인에 대한 연구가 활발히 이루어질 수 있음.

－ 골절발생 확인에서 건강보험자료에 대한 정확성 평가가 이루어지지 않은 상황에서 건강보험자료의 정확성을 평가하여 향후 골절 발생자 확인에서 이 자료의 활용가능성 제시

○ 골다공증예방 및 골절발생 예방 생활수칙 개발 및 보완

－ 현재 국민건강증진을 위한 다양한 질환별 예방 수칙이 제공되고는 있으나 한국인을 대상으로 한 코호트 자료를 근거로 하지 못하고 있음.

－ 한국인유전체코호트 자료를 활용한 한국인 골다공증과 골다공성 골절 예방을 위한 생활수칙 개발 근거자료를 마련할 있음.

○ 국민건강증진종합계획 근거 제공

－ 골절 예방관리를 위한 목표 수립에 가시적인 근거자료를 제공할 수 있음.

○ 골절발생 예측 평가모델 개발

－ 기존 한국 FRAX모델 골절 예측력을 평가하여 임상치료에서 활용가능성 평가

3절 전체코호트연구 거버넌스 개선을 위한 정책연구 제안

가. 현재 KoGES 조사자료 현황 및 전망

- 한국인유전체 역학조사사업(KoGES)은 장기적이고 체계적인 roadmap 에 따른 연구수행이 되지 못하였고, 산발적으로 단위연구 형태로 진행되어 결과적으로 사후 자료통합에 실제적 어려움이 크게 초래되었음.
- 성과 도출의 측면에서도 연구자 중심 단발성 연구과제 수행으로 인해 자료원의 역학적 특성에 기반한 목표지향적인 연구성과 창출이 되지 못하였고, 나아가 질병 부담 감을 위한 보건의료 정책 수립과 제안과는 연결고리가 크게 부족하였음.
- 하지만 지난 10여 년간 막대한 국가자원을 투자하며 구축하고 있는 한국인유전체역학연구(Korea Genome Epidemiologic Study, KoGES)는 이제 우리나라를 대표하는 코호트로서 자리 잡고 있으며, 향후 10년 아니 30여년을 지속할 수 있는 연구로 키워나가야 함.

나. KoGES 전체 코호트연구 거버넌스 개선을 위한 제안

- KoGES 의 연구전략과 방향수립을 위해 steering committee 구성이 필요함.
 - 대규모 인구집단 코호트 연구수행을 위해 꼭 필수적인 의사결정조직인 steering committee 가 KoGES 에서는 부재하였고, 지난 시기내내 발주부서와 단위과제 수행연구팀과의 행정적 협의만으로 연구가 진행되어 왔음. 더 이상 이러한 구조적 결함으로는 대규모 인구집단 연구의 안정성과 수월성을 담보할 수 없기에 실질적으로 연구수행 전략과 방향을 supervise 할 수 있는 steering committee 구성이 시급히 요구되고 있음.
- 연구의 내적 타당성을 제고할 수 있는 실무위원회 구성이 필요함.
 - Steering committee 가 머리라고 한다면, 몸에 해당되는 실행위원회가 구성되어야 함.
 - 이는 자료관리팀, 시료관리팀, 추적조사팀, 영양팀 등등으로 구분되어 KoGES 연구의 실제 과제를 하나 하나 수행하는 단위라 할 수 있음.
 - 이에는 기존 유전체 코호트 연구에 참여하고 있는 연구자외에도 외부 연구진, 그리고 발주부서 연구진이 모두 함께 참여함으로써 실질적으로 KoGES 가 quality cohort 로 나아갈 수 있도록 인적 기반이 되어야 함.
- 아울러 팀워크 기반 단위 연구팀을 재구성해 이들 연구팀이 팀 단위로 개별과제를 보다 수월성 있게 진행할 수 있도록 지원하여야 함. 따라서 KoGES 의 core variable을 넘어서서 단위 연구팀만의 추가변수를 적극 활용하여 보다 많은 연구성과를 도출해

낼 수 있도록 하는 물적 지원이 필요함.

다. 통합 dataset 구축을 통한 자료 활용성 극대화 필요

○ KoGES 발전을 위한 이 모든 전략적 과제의 출발점은 여러 세분화된 코호트자료의 통합과 이들 통합자료에 대한 질관리 방안의 수립에 있다고 할 수 있음.

－ 2001년부터 시작된 KoGES 는 다양한 지역과 집단을 대상으로, 그리고 연구팀을 달리 하여 진행되어 왔어, 기저조사를 위한 설문지와 기본 측정변수들이 상이하여 왔음.

－ 그러나 2004년 다기관 코호트 연구를 시작하면서 당시 참여 연구진의 합의하에 core variable을 정한 바 있고, 이후 진행된 모든 단위 개별적 코호트 연구*에서 이들 core variable 만은 공통적으로 조사항목에 포함하여 조사가 진행되었음.

*** 안성 안산 코호트의 경우, 2001년부터 진행되었으나 설문지 및 시료자원수집의 통일성을 고려해 2005년 조사 참여자를 이 통합 dataset 의 구성원으로 포함할 수 있음.**

－ 따라서 KoGES를 구성하는 단위코호트는 전체 설문 문항의 80~90%를 차지하는 core variable을 중심으로 단일한 dataset 로 통합하여 폭로요인의 변이가 최대화될 수 있는 구조로 재구성하여야 함. 더군다나 메타 분석이나 pooling project에서 가장 합하기 어려운 자료의 하나로 알려진 영양조사자료를 위한 설문지를 하나의 공통 설문을 사용하였기에 이는 원활한 자료 통합을 위한 유리한 기반이라 할 수 있음.

－ 이를 기반으로 다양한 분야의 전문가가 참여하는 논의의 장을 정례화하여 조사 연구 방향등에 대한 의견을 모으고 보건정책에 연결시킬 수 있는 과제 발굴을 체계적으로 진행되어야 함.

4절. 제안된 과제의 우선순위 설정

가. 우선순위 설정의 기준

○ KoGES 자료의 공중보건학적 활용성을 높여 우리나라의 주요 질환으로 인한 질병부담을 줄여야 한다는 명제를 전제로 과제 수행의 우선순위를 아래와 같은 기준으로 매기고자 함.

< 순위설정 기준 >

－ 과제의 시급성: KoGES 자료 활용성 제고에의 기여도(1~5 점)

5점 : KoGES 자료의 활용성 제고를 위해 시급히 수행되어야 하는 과제

3점 : KoGES 자료의 활용성 제고를 위해 꼭 수행되어야 하는 과제

1점 : KoGES 자료의 활용성 제고를 위해 수행되면 좋은 과제

－ 장애보정생존년수(Disability-adjusted Life Years) 로 측정된 질병부담 순위 (1~5점)

5점 : 장애보정 질병부담이 높은 질환 1~3등

3점 : 장애보정 질병부담이 높은 질환 4~5등

1점 : 장애보정 질병부담이 높은 질환 6등 이상

－ 과제 수행결과의 공중보건학적 기여도 (1~5 점)

5점 : 산출된 연구성과가 질병부담 감소에 미치는 영향이 아주 큼

3점 : 산출된 연구성과가 질병부담 감소에 미치는 영향이 큼

1점 : 산출된 연구성과가 질병부담 감소에 미치는 영향이 미미함.

나. 제안된 연구과제별 우선 순위 평가

순 위	과제명	시 급 성	질병 부담 감소	기여도	총 점
1	국내 흡연의 폐암발생위험도 평가를 위한 유전체코호트 활용 방안	5	5	5	15
2	한국인유전체역학코호트의 질환 발생 여부 확인을 위해 국가 빅데이터를 이 용한 수동적 추적조사 프로토콜 개발 및 타당성 검증	5	3	4	12
3	농촌 코호트에서 능동추적을 통한 심뇌혈관질환 발생환자 확인 체계 구축	4	3	5	12
4	시료의 효율적인 분석을 위한 nested case-control 과 case-cohort subset 구성과 시료분석전략 수립	4	3	5	12
5	만성콩팥병 조기마커에 대한 연구	4	4	3	11
6	prehypertensive patients를 대상으로 한 저염김치를 이용한 한국형 DASH	3	4	4	11
7	제2형 당뇨병의 가족력에 따른 고위험군에서 발병예측 표지자 탐색	3	4	4	11
8	한국인유전체역학코호트 종적자료의 통계적 분석을 위한 매크로 프로 그램(Macro Program) 개발	3	3	4	10
9	우리나라 만성콩팥병 발병의 위험인자에 대한 종단 연구	3	4	3	10
10	한국인에서 제2형 당뇨병 진단 기준의 재정립 - IFG & IGT를 중심으로 한 전향적 연구-	3	4	3	10
11	영양조사자료 통합 분석 체계 구축	3	3	3	9
12	KoGES 추적 시 발생한 암환자의 시료 확보	3	4	2	9
13	한국인유전체코호트의 시스템역학적 접근과 활용 방안	3	3	3	9
14	반복측정에 의한 비타민 D 영양과 심혈관대사질환 연관성 규명	3	3	3	9
15	골다공증 코호트에서 골절 발생환자 확인 체계 구축	2	3	3	8
16	요증 요오드와 갑상선암 발생과의 관련성 도출	2	3	2	7
17	우리나라 신규 당뇨병 발병환자의 예후 인자에 관한 연구	2	3	2	7
18	골밀도 지표 변화량에 영향을 미치는 위험요인 구명	1	3	3	7
19	50세 이상 성인에서 골절발생 위험요인 구명	1	2	2	5
20	50세 이상 성인에서 생체지표와 골절발생과의 관련성 구명	1	2	2	5
21	생체지표와 골밀도 지표간 관련성 구명	1	2	1	4
22	골절 예측모델인 FRAX의 정확성 및 골절예측 모델 개발	1	2	1	4

제5장 최종 연구결과 고찰 및 결론

○ 한국인유전체역학조사사업(KoGES)을 통한 대규모 일반인 코호트 구축 완료

- KoGES 는 한국인 일반인구 집단을 대상으로 2011년 까지 약 21만 명의 기반조사 참여자를 모집하였으며, 대부분의 개별 코호트연구가 기반조사를 마치고, 추적 및 반복 조사가 이루어지고 있음.
- 이를 통해 장기간에 걸친 만성질환의 발생 및 진행과정을 관찰할 수 있는 연구기반자료가 누적적으로 생산되고 있고, 유전 및 환경 요인의 영향과 상호작용을 평가할 수 있는 다각적인 분석이 필요한 단계에 이르렀음.
- KoGES는 지난 시기 기초자료 확보에 편중된 경향을 보이며, 예방연구를 위한 계획이 미비하고, 단발성 지표나 연구 결과의 도출로 인해 연구기반의 의료기술 창출이나 정책적 제안과의 연결고리가 부족함.

○ 구축된 코호트 기반자료의 활용 방향과 전략 수립이 필요

- KoGES 에서는 연구의 성과를 단순히 지식생산과 논문작성에 한정하는 것이 아니라, 어떻게 해야 우리나라 국민의 건강수준 향상에 실질적으로 기여할 수 있을 것인가를 고민하여 그 답을 제시할 수 있어야 할 것임.
- 이를 위해 최근의 보건의료 분야 연구추세와 보건학적 수요를 감안하여 효과적인 국가 보건정책의 수립을 위해 신속히 **근거 창출이 필요한 미충족된 연구수요 (unmet research needs)**를 **확인**하고, 그에 근거한 연구과제 도출이나 예산투자 기획 필요함.
- 이를 통해, 우리나라에서도 유전체연구가 일반국민의 공중보건향상에 기여하는 구체적 성과 도출과 지식확산이 국내 유전체연구영역에서 시급히 요구되고 있음. 아울러 이러한 필요 연구분야의 발굴은 보다 장기적으로 코호트자료의 전략적 활용에 부응하는 방향으로 전개되어야 할 것임.

○ KoGES 연구자료의 활용성을 제고할 수 있는 방법론적 과제 개발이 필요

- KoGES 는 우리나라 최초의 대규모 인구집단 기반 코호트 연구이기에 타당성있고 효율적인 연구수행을 위한 방법론적 지원과제의 개발이 시급히 요구되고 있음.
- 특히 코호트 추적과정에서 2차자료원이나 반복조사를 통한 결과변수의 확인을 protocol 의 개발, 시료자원의 효율적인 분석을 위한 nested case-control study 와 case-cohort study dataset 구축과 이를 기반한 시료분석 protocol 개발, 종적 추적자료의 분석 macro 개발, 영양자료 통합분석 db 구축, 그리고 신체 활동력 지표의 타당성 평가연구 등이

시급히 수행되어야 연구과제라 할 수 있음.

○ KoGES 연구의 공중보건학적 기여를 제고하기 위해 미충족된 연구수요에 대한 연구과제의 우선순위 설정이 요구됨.

－ KoGES 자료분석을 통해 우리나라 주요 만성질환인 암, 뇌혈관질환, 당뇨, 만성콩팥병, 그리고 골다공증에 대한 미충족된 연구수요과제를 개발함으로써 이들 질환으로 질병부담을 경감시킬 수 있는 연구성과 도출이 시급히 요구되고 있음.

○ 수월성있는 연구수행구조의 구축을 통해 연구수행의 효율성과 성과창출의 가능성을 제고시켜야 함.

－ 대규모 인구집단 코호트 연구수행을 위해 꼭 필수적인 의사결정조직인 steering committee 구성하여 실질적으로 연구수행 전략과 방향을 supervise 할 수 있어야 하고, 아울러 실무위원회의 구성을 통해 내적 타당성 제고를 위한 연구수행과정이 통합된 구조하에서 진행되어야 함.

○ 기대효과

－ 현재 국가적 agenda 로 떠오른 NCD control 의 핵심적인 예방전략 마련을 위한 근거를 KoGES 자료 활용과 분석에서 산출되는 각종 보건지표에서 마련될 수 있을 것을 기대하고 있음.

－ 아울러 이 과제의 산출물로 제시되는 KoGES 자료 활용에 따른 여러 미충족된 연구주제의 선정과 연구수행 제안서 작성을 통해 장기간에 걸쳐 구축된 코호트 자료의 활용성이 극대화될 것으로 기대하고 있음.

○ 활용방안

－ KoGES 자료분석과 연구주제 발굴을 통해 우리나라 NCD 관리를 위한 활용가능한 보건지표를 생산해 내고, 이러한 지표의 타당성을 평가하는 연구기반으로 활용할 수 있음.

－ 예를 들어, 높은 유병율과 질병 진행의 비가역적인 특성으로 인해 관리에 많은 비용이 소요되는 NCD은 질병 발생을 예방하고, 진행을 억제하기 위한 관리전략의 수립이 필요함. 따라서 NCD의 발병을 예측하고, 진행을 조기진단할 수 있는 biomarker 의 유용성을 평가할 수 있는 연구기반으로 활용 가능함

제6장 연구성과 및 활용계획

6.1 연구성과

정책연구용역사업명	
책임연구원	성명 / 소속 / 전공

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1								
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1							
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책제안 및 활용

※ 기타 관련정책에 활용 예를 구체적으로 기술함.

마. 타연구/차기연구에 활용

※ 타연구 및 차기연구에 활용된 예를 구체적으로 기술함.

바. 언론홍보 및 대국민교육

※ 언론홍보 및 대국민교육 내용, 일자 등을 간략히 기술함.

사 기타

※ 임상시험, 관련 DB구축, 워크숍 또는 심포지움 개최 등의 경우 구체적으로 기술함.

6.2 활용계획(연구사업 종료 후)

정책연구용역사업명	
책임연구원	성명 / 소속 / 전공

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1								
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내 / 국제
1							
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책제안 및 활용

※ 기타 관련정책에 활용 예를 구체적으로 기술함.

마. 타연구/차기연구에 활용

※ 타연구 및 차기연구에 활용된 예를 구체적으로 기술함.

바. 언론홍보 및 대국민교육

※ 언론홍보 및 대국민교육 내용, 일자 등을 간략히 기술함.

사. 기타

제7장 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보

- 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보가 있는 경우 기술함.

제8장 기타 중요변경사항

- 처음 선정 시와 비교하여 변경된 내용을 명시

제9장 연구비 사용 내역 및 연구원 분담표

9.1 연구비 사용 내역(작성일까지 사용내역 작성)

구분 \ 비목	금액(원)	구성비	비고
○ 인 건 비 소 계	21,416,000	59.0%	
책 임 연 구 원 (총 1 명)	2,026,000	5.6%	
연 구 원 (총 7 명)	14,075,000	38.7%	
연 구 보 조 원 (총 1 명)	1,283,000	3.5%	
보 조 원 (총 1 명)	4,032,000	11.1%	
○ 경 비 소 계	10,061,613	27.6%	
여 비	1,181,500	3.2%	
유 인 물 비	1,620,000	4.4%	
전 산 처 리 비	1,572,000	4.3%	
시 약 및 연 구 용 재 료 비	0	-	
회 의 비	4,052,073	11.1%	
임 차 료	1,219,000	3.4%	
교 통 통 신 비	103,040	0.3%	
위 탁 정 산 수 수 료	314,000	0.9%	
연 구 활 동 비 ()%			
일 반 관 리 비 ()%			
○ 계	31,477,613	86.6%	

9.2 연구분담표

구분	소속	직위	성명	성별	분담 내용	인건비 지급 여부	참여율 (%)
책임연구원	한림의대	교수	김동현	남	연구 총괄	지급	17%
연구원	서울의대	교수	윤형진	남	미충족 연구수요: 만성콩팥병	지급	22%
연구원	서울대 보건대학원	교수	조성일	남	연구수행 governance 정리	지급	22%
연구원	성균관의대	교수	신명희	여	연구수행 방법론 미충족 연구수요: 암	지급	22%
연구원	한양의대	교수	김미경	여	유전체연구 전망 미충족 연구수요: 심뇌혈관 질환	지급	22%
연구원	연세대 보건대학원	교수	박소희	여	연구수행 방법론	지급	22%
연구원	전남의대	교수	신민호	남	미충족 연구수요: 골다공증	지급	22%
연구원	서울의대	교수	신애선	여	미충족 연구수요: 암	지급	22%
연구보조원	한림의대	박사 과정	김정애	여	연구 수행 보조	지급	21%
보조원	한양의대	석사	정슬비	여	연구 수행 보조	지급	88%
계							

제10장 참고문헌

강영호, 자료 연계를 통한 건강 정보 활용에 있어서의 법적, 윤리적 문제와 대책, 질병관리본부, 2007

골다공증 관리 개선을 위한 정책토론회 자료집, 대한골대사학회, 2014년

골다공증 유병률 및 관리현황: 국민건강영양조사 2008-2011, 질병관리본부, 2013

김재용, 건강보험 진료비청구자료의 특성과 활용, 건강보험심사평가원

김지애 등, 의료보전 연구를 위한 건강보험심사평가원 청구 데이터의 소개 및 활용, 건강보험심사평가원, 2013

대한골대사학회. 골다공증의 진단 및 치료지침 2011.

박재경 등, 건강보험청구자료의 코호트 조사 활용 가능성 연구, 질병관리본부, 2013

보건복지부, 질병관리본부. 2013 국민건강통계: 국민건강영양조사 제6기 1차년도(2013). 2014

신명희 등, 코호트 추적조사 자료 질 관리 및 통합 전략 수립, 질병관리본부, 2014

이순영 등, 국민건강조사 추적조사체계 개발 및 모의조사 실시, 질병관리본부, 2009

통계청. 2013년 사망원인통계, 2014.09

A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. Nat Genet. 2009 May;41(5):527-34.

Ahn Y, Kwon E, Shim JE, Park MK, Joo Y, Kimm K, Park C, Kim DH. Validation and reproducibility of food frequency questionnaire for Korean genome epidemiologic study. Eur J Clin Nutr. 2007;61(12):1435-41.

Ahn Y, Lee JE, Paik HY, Lee HK, Jo I, Kimm K (2003). Development of a semi-quantitative food frequency questionnaire based on dietary data from the Korea national health and nutrition examination survey. Nutr Sci 6, 172-184.

Alani, H., A. Tamimi and N. Tamimi (2014). "Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs." World J Nephrol 3(4): 156-168.

American Diabetes Association. Bantle JP, Wylie-Rosett J et al. Nutritional recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 31(suppl 1):s61–s78, 2008

American Heart Association Nutrition Committee, A.H. Lichtenstein, L.J. Appel et al., "Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American heart association nutrition committee," *Circulation*. 114(1):82–96, 2006

Arase, Y., F. Suzuki, M. Kobayashi, Y. Suzuki, Y. Kawamura, N. Matsumoto, N. Akuta, M. Kobayashi, H. Sezaki, S. Saito, T. Hosaka, K. Ikeda, H. Kumada, Y. Ohmoto, K. Amakawa, H. Tsuji, S. D. Hsieh, K. Kato, M. Tanabe, K. Ogawa, S. Hara and T. Kobayashi (2011). "The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease." *Intern Med* 50(10): 1081–1087.

Beulens JW, Rimm EB, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HF, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension, *Ann Intern Med*. 2007 Jan 2;146(1):10–9.

Bi, H., Y. Wu, C. Zhao and G. Long (2014). "Association between the dietary factors and metabolic syndrome with chronic kidney disease in Chinese adults." *Int J Clin Exp Med* 7(11): 4448–4454.

Bictash M, Ebbels TM, Chan Q, Loo RL, Yap IK, Brown IJ, de Iorio M, Daviglus ML, Holmes E, Stamler J, Nicholson JK, Elliott P. Opening up the "Black Box": metabolic phenotyping and metabolome-wide association studies in epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(9):970–9.

Brandt PA et al. A large scale prospective cohort study on diet and cancer in the Netherlands. *J Clin Epidemiol* 1990;43:285–295.

Chen, Y. C., Y. C. Su, C. C. Lee, Y. S. Huang and S. J. Hwang (2012). "Chronic kidney disease itself is a causal risk factor for stroke beyond traditional cardiovascular risk factors: a nationwide cohort study in Taiwan." *PLoS One* 7(4): e36332.

Cho, J. A., S. J. Lee, E. A. Reid and S. H. Jee (2013). "Metabolic syndrome component combinations and chronic kidney disease: the severance cohort study." *Maturitas* 75(1): 74–80.

Choi, J. W., J. W. Choi, J. H. Kim, K. B. Yoo and E. C. Park (2015). "Association between chronic disease and catastrophic health expenditure in Korea." *BMC Health Serv Res* 15(1): 26.

Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1861–70.

Cornelis MC, Hu FB. Systems Epidemiology: A New Direction in Nutrition and Metabolic Disease Research. *Current nutrition reports.* 2013;2(4)

de Jager, D. J., M. G. Vervloet and F. W. Dekker (2014). "Noncardiovascular mortality in CKD: an epidemiological perspective." *Nat Rev Nephrol* 10(4): 208–214.

Drawz, P. E. and J. R. Sedor (2011). "The genetics of common kidney disease: a pathway toward clinical relevance." *Nat Rev Nephrol* 7(8): 458–468.

Dreyer, G., S. Hull, R. Mathur, A. Chesser and M. M. Yaqoob (2013). "Progression of chronic kidney disease in a multi-ethnic community cohort of patients with diabetes mellitus." *Diabet Med* 30(8): 956–963.

Ebrahim S, Smeeth L. Non-communicable diseases in low and middle-income countries: a priority or a distraction? *Int J Epidemiol.* 2005 Oct;34(5):961–6.

Eriksen, B. O., J. Tomtun and O. C. Ingebreetsen (2010). "Predictors of declining glomerular filtration rate in a population-based chronic kidney disease cohort." *Nephron Clin Pract* 115(1): c41–50.

Ferrari P, Day NE, Boshuizen HC, Roddam A, Hoffmann K, Thiebaut A, Pera G, Overvad K, Lund E, Trichopoulou A, Tumino R, Gullberg B, Norat T, Slimani N, Kaaks R, Riboli E. The evaluation of the diet/disease relation in the EPIC study: considerations for the calibration and the disease models. *International journal of epidemiology.* 2008;37(2):368–78.

Garcia-Garcia, G. and V. Jha (2015). "Chronic kidney disease in disadvantaged populations." *Intern Med J* 45(2): 123–127.

Garcia-Garcia, G. and V. Jha (2015). "Chronic kidney disease: Chronic kidney disease in disadvantaged populations." *Nat Rev Nephrol* 11(3): 128–129.

Go VL, Butrum RR, Wong DA. Diet, nutrition, and cancer prevention: the postgenomic era. *J Nutr.* 2003;133(11 Suppl 1):3830S–36S.

Grams, M. E. and J. Coresh (2013). "Assessing risk in chronic kidney disease: a methodological review." *Nat Rev Nephrol* 9(1): 18–25.

Haring R, Wallaschofski H. Diving through the "-omics": the case for deep phenotyping

and systems epidemiology. *Omics : a journal of integrative biology*. 2012;16(5):231–4.

Herder C, Karakas M, Koenig W. Biomarkers for the prediction of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):52–66.

Homepage of Professor Donna Spiegelman, Harvard School of Public Health. <http://www.hsph.harvard.edu/donna-spiegelman/software/> [accessed on March 15, 2015]

Hu FB. Metabolic profiling of diabetes: from black-box epidemiology to systems epidemiology. *Clin Chem*. 2011;57(9):1224–6.

Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*. 2001;12(10):811–22.

Illner AK, Freisling H, Boeing H, Huybrechts I, Crispim SP, Slimani N. Review and evaluation of innovative technologies for measuring diet in nutritional epidemiology. *International journal of epidemiology*. 2012;41(4):1187–203.

Izzedine, H. and M. A. Perazella (2015). "Onco-nephrology: an appraisal of the cancer and chronic kidney disease links." *Nephrol Dial Transplant* Feb 3 [Epub ahead of print].

Jha, V., G. Garcia-Garcia, K. Iseki, Z. Li, S. Naicker, B. Plattner, R. Saran, A. Y. Wang and C. W. Yang (2013). "Chronic kidney disease: global dimension and perspectives." *Lancet* 382(9888): 260–272.

Joffe M, Gambhir M, Chadeau-Hyam M, Vineis P. Causal diagrams in systems epidemiology. *Emerging themes in epidemiology*. 2012;9(1):1

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385–397.

Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009;44:734–743.

Kazancioglu, R. (2013). "Risk factors for chronic kidney disease: an update." *Kidney Int Suppl*(2011) 3(4): 368–371.

Kerr, M., B. Bray, J. Medcalf, D. J. O'Donoghue and B. Matthews (2012). "Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England." *Nephrol Dial Transplant* 27 Suppl 3: iii73–80.

Keusch GT. What do -omics mean for the science and policy of the nutritional sciences?

The American journal of clinical nutrition. 2006;83(2):520S–22S.

Koning, S. H., R. T. Gansevoort, K. J. Mukamal, E. B. Rimm, S. J. Bakker and M. M. Joosten (2015). "Alcohol consumption is inversely associated with the risk of developing chronic kidney disease." *Kidney Int Jan 14* [Epub ahead of print].

Koopman JS, Lynch JW. Individual causal models and population system models in epidemiology. *Am J Public Health*. 1999;89(8):1170–4.

Kristal AR, Kolar AS, Fisher JL, Plascak JJ, Stumbo PJ, Weiss R, Paskett ED. Evaluation of web-based, self-administered, graphical food frequency questionnaire. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014;114(4):613–21.

Kristal AR, Peters U, Potter JD. Is it time to abandon the food frequency questionnaire? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(12):2826–8.

Kristal AR, Potter JD. Not the time to abandon the food frequency questionnaire: counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(10):1759–60.

Kumar, S., R. Bogle and D. Banerjee (2014). "Why do young people with chronic kidney disease die early?" *World J Nephrol* 3(4): 143–155.

Langholz B and Thomas D. Nested case-control and case-cohort methods of sampling from a cohort: a critical comparison. *Am J Epidemiol* 1990;131:169–176.

Logan R, Spiegelman D. SAS Macro Manual script of the SAS %BLINPLUS Macro. http://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/271/2012/09/blinplus_2012.pdf

Lund E, Dumeaux V. Systems epidemiology in cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(11):2954–7

Maisel, A. S., N. Katz, H. L. Hillege, A. Shaw, P. Zanco, R. Bellomo, I. Anand, S. D. Anker, N. Aspromonte, S. M. Bagshaw, T. Berl, I. Bobek, D. N. Cruz, L. Daliento, A. Davenport, M. Haapio, A. A. House, S. Mankad, P. McCullough, A. Mebazaa, A. Palazzuoli, P. Ponikowski, F. Ronco, G. Sheinfeld, S. Soni, G. Vescovo, N. Zamperetti and C. Ronco (2011). "Biomarkers in kidney and heart disease." *Nephrol Dial Transplant* 26(1): 62–74.

Mallappallil, M., E. A. Friedman, B. G. Delano, S. I. McFarlane and M. O. Salifu (2014). "Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management." *Clin Pract (Lond)* 11(5): 525–535.

Marks, A., C. Macleod, A. McAteer, P. Murchie, N. Fluck, W. C. Smith, G. J. Prescott, L. E. Clark, T. Ali and C. Black (2013). "Chronic kidney disease, a useful trigger for proactive primary care? Mortality results from a large U.K. cohort." *Fam Pract* 30(3): 282–289.

Mennini, F. S., S. Russo, A. Marcellusi, G. Quintaliani and D. Fouque (2014). "Economic effects of treatment of chronic kidney disease with low-protein diet." *J Ren Nutr* 24(5): 313–321.

Miller, P. D. (2014). "Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management." *Am J Kidney Dis* 64(2): 290–304.

Miller, P. D. (2014). "Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management." *Bonekey Rep* 3: 542.

Miettinen O. Design options in epidemiologic research: an update. *Scan J Work Environ Health* 1982;8:7–14

Mok, Y., S. J. Lee, M. S. Kim, W. Cui, Y. M. Moon and S. H. Jee (2012). "Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study." *Nephrol Dial Transplant* 27(5): 1831–1835.

Nashar, K. and B. M. Egan (2014). "Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives." *Diabetes Metab Syndr Obes* 7: 421–435.

Nitta, K., K. Okada, M. Yanai and S. Takahashi (2013). "Aging and chronic kidney disease." *Kidney Blood Press Res* 38(1): 109–120.

Onuigbo, M. A. and N. Agbasi (2014). "Chronic kidney disease prediction is an inexact science: The concept of "progressors" and "nonprogressors"." *World J Nephrol* 3(3): 31–49.

Park, M., E. Yoon, Y. H. Lim, H. Kim, J. Choi and H. J. Yoon (2014). "Renal Hyperfiltration as a Novel Marker of All-Cause Mortality." *J Am Soc Nephrol* Oct 24 [Epub ahead of print].

Park, M., Y. Ko, S. H. Song, S. Kim and H. J. Yoon (2013). "Association of low aerobic fitness with hyperfiltration and albuminuria in men." *Med Sci Sports Exerc* 45(2): 217–223.

Perez-Saez, M. J., D. Prieto-Alhambra, C. Barrios, M. Crespo, D. Redondo, X. Nogues, A. Diez-Perez and J. Pascual (2014). "Increased hip fracture and mortality in chronic kidney disease individuals: The importance of competing risks." *Bone* 73c: 154–159.

Pietinen P, Mannisto S, Valsta LM, Sarlio-Lahteenkorva S. Nutrition policy in Finland. *Public Health Nutrition* 2010;3(6A), 901–906

Plantinga, L. C. (2013). "Socio-economic impact in CKD." *NephrolTher*9(1): 1–7.

Prentice R. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika* 1986;73:1–11.

Ricardo, A. C., J. E. Grunwald, S. Parvathaneni, S. Goodin, A. Ching and J. P. Lash (2014). "Retinopathy and CKD as predictors of all-cause and cardiovascular mortality: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988–1994." *Am J Kidney Dis* 64(2): 198–203.

Rundle A et al. Design options for molecular epidemiology research within cohort studies. *CEBP* 2005;14(8):1899–1907.

Shankar, A., L. Sun, B. E. Klein, K. E. Lee, P. Muntner, F. J. Nieto, M. Y. Tsai, K. J. Cruickshanks, C. R. Schubert, P. C. Brazy, J. Coresh and R. Klein (2011). "Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study." *Kidney Int* 80(11): 1231–1238.

Smith, D. H., C. M. Gullion, G. Nichols, D. S. Keith and J. B. Brown (2004). "Cost of medical care for chronic kidney disease and comorbidity among enrollees in a large HMO population." *J Am Soc Nephrol* 15(5): 1300–1306.

Smith-Warner SA, Spiegelman D, Ritz J, Albanes D, Beeson WL, Bernstein L, Berrino F, van den Brandt PA, Buring JE, Cho E, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Harnack L, Horn-Ross PL, Krogh V, Leitzmann MF, McCullough ML, Miller AB, Rodriguez C, Rohan TE, Schatzkin A, Shore R, Virtanen M, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Hunter DJ. Methods for pooling results of epidemiologic studies: the Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer. *American journal of epidemiology*. 2006;163(11):1053–64.

Smyth, L. J., S. Duffy, A. P. Maxwell and A. J. McKnight (2014). "Genetic and epigenetic factors influencing chronic kidney disease." *Am J Physiol Renal Physiol* 307(7): F757–776.

So, B. H., S. Methven, M. D. Hair, A. G. Jardine and M. S. MacGregor (2015). "Socio-economic status influences chronic kidney disease prevalence in primary care: a community-based cross-sectional analysis." *Nephrol Dial Transplant*.

Stengel, B., M. Metzger, M. Froissart, M. Rainfray, C. Berr, C. Tzourio and C. Helmer

(2011). "Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly—the Three-City prospective cohort study." *Nephrol Dial Transplant* 26(10): 3286–3295.

Strong K, Mathers C, Epping-Jordan J, Beaglehole R. Preventing chronic disease: a priority for global health. *Int J Epidemiol*. 2006 Apr;35(2):492–4.

Taal, M. W. (2012). "Chronic kidney disease 10 years on: what have we learned?" *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21(6): 607–611.

Tan, K. and S. K. Sethi (2014). "Biomarkers in cardiorenal syndromes." *Transl Res* 164(2): 122–134.

Thongboonkerd V. Genomics, proteomics and integrative "omics" in hypertension research. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2005;14(2):133–9.

Tonelli, M. and M. Riella (2014). "Chronic kidney disease and the aging population." *Curr Opin Nephrol Hypertens* 23(3): 199–203.

Tsumuraya, Y., T. Hirayama, E. Tozuka, W. Furuta, S. Utsugi, A. Tsuchiya, A. Hishida and H. Kumagai (2015). "Impact of hyperuricemia on the CKD-associated risk factors in a community-based population." *Nephrology (Carlton)* Feb 4 [Epub ahead of print].

Tsuruya, K. and M. Eriguchi (2015). "Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease." *Curr Opin Nephrol Hypertens* 24(2): 154–162.

U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans. US Government Printing Office, Washington DC, USA, 7th edition, 2010

Vejakama, P., A. Ingsathit, J. Attia and A. Thakkinstian (2015). "Epidemiological study of chronic kidney disease progression: a large-scale population-based cohort study." *Medicine (Baltimore)* 94(4): e475.

Vupputuri, S., T. M. Kimes, M. O. Calloway, J. B. Christian, D. Bruhn, A. A. Martin and G. A. Nichols (2014). "The economic burden of progressive chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes." *J Diabetes Complications* 28(1): 10–16.

Wakasugi, M., J. J. Kazama, S. Yamamoto, K. Kawamura and I. Narita (2013). "A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: a population-based cohort study." *Hypertens Res* 36(4): 328–333.

Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med* 2011;17:448–53

Wang, Y., A. O. Luk, R. C. Ma, W. Y. So, C. H. Tam, M. C. Ng, X. Yang, V. Lam, P. C. Tong and J. C. Chan (2012). "Predictive role of multilocus genetic polymorphisms in cardiovascular disease and inflammation-related genes on chronic kidney disease in Type 2 diabetes—an 8-year prospective cohort analysis of 1163 patients." *Nephrol Dial Transplant* 27(1): 190–196.

Wen, C. P., T. Y. Cheng, M. K. Tsai, Y. C. Chang, H. T. Chan, S. P. Tsai, P. H. Chiang, C. C. Hsu, P. K. Sung, Y. H. Hsu and S. F. Wen (2008). "All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan." *Lancet* 371(9631): 2173–2182.

Weng, P. H., K. Y. Hung, H. L. Huang, J. H. Chen, P. K. Sung and K. C. Huang (2011). "Cancer-specific mortality in chronic kidney disease: longitudinal follow-up of a large cohort." *Clin J Am Soc Nephrol* 6(5): 1121–1128.

Wheelock CE, Wheelock AM, Kawashima S, Diez D, Kanehisa M, van Erk M, Kleemann R, Haeggstrom JZ, Goto S. Systems biology approaches and pathway tools for investigating cardiovascular disease. *Molecular bioSystems*. 2009;5(6):588–602.

WHO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916. 2003

WHO. Preventing Chronic Diseases: a vital investment. Geneva, 2005.

WHO. Prevention and management of osteoporosis. Technical report series 2003; 921: 1–5.

Willett W. Commentary: Dietary diaries versus food frequency questionnaires—a case of undigestible data. *International journal of epidemiology*. 2001;30(2):317–9.

Willett WC, Hu FB. The food frequency questionnaire. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(1):182–3.

World Cancer Research Fund. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC, American Institute for Cancer Research, 1997

Wu, H. Y., J. W. Huang, Y. S. Peng, K. Y. Hung, K. D. Wu, M. S. Lai and K. L. Chien (2013). "Microalbuminuria screening for detecting chronic kidney disease in the general population: a systematic review." *Ren Fail* 35(5): 607–614.

Wu, M. Y., T. C. Chang, T. Y. Chao, M. T. Huang and H. W. Lin (2013). "Risk of colorectal cancer in chronic kidney disease: a matched cohort study based on administrative data." *Ann Surg Oncol* 20(12): 3885–3891.

Yoon, H. J., M. Park, H. Yoon, K. Y. Son, B. Cho and S. Kim (2009). "The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population." *Hypertens Res* 32(3): 214–219.

Zhang, L., F. Wang, L. Wang, W. Wang, B. Liu, J. Liu, M. Chen, Q. He, Y. Liao, X. Yu, N. Chen, J. E. Zhang, Z. Hu, F. Liu, D. Hong, L. Ma, H. Liu, X. Zhou, J. Chen, L. Pan, W. Chen, W. Wang, X. Li and H. Wang (2012). "Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey." *Lancet* 379(9818): 815–822.

Zomorrodian, D., A. Khajavi–Rad, A. Avan, M. Ebrahimi, M. Nematy, M. R. Azarpazhooh, M. Emamian, M. Sadeghzade, S. R. Mirhafez, M. Mohammadi, M. Mousavi, H. Esmaeili, M. Moohebati, M. R. Parizadeh, G. A. Ferns and M. Ghayour–Mobarhan (2015). "Metabolic syndrome components as markers to prognosticate the risk of developing chronic kidney disease: evidence–based study with 6492 individuals." *J Epidemiol Community Health* Jan 28 [Epub ahead of print].

<http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/objectiveslist.aspx?topicId=3>

<http://www.iscd.org/official-positions/official-positions/>

제11장 첨부서류

- 본 정책연구용역사업의 성과로 기술된 게재된 학술지 논문 전체 사본 (게재 허가를 받은 경우 게재 증명서)과 산업재산권 등록증(또는 출원서) 사본을 반드시 첨부할 것.