



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

건강보험 청구자료 기반 코호트에서

장기 초미세먼지 노출과 우울증 발생의 관련성

**Long-term fine particulate matter exposure and depression in
a health insurance data-based cohort**

2016년 8월

서울대학교 대학원

의학과 예방의학전공

김 경 남

초록

서론: 과거 연구들은 대기오염 단기노출과 우울증상의 관련성을 보고한 바 있다. 또한 최근의 동물연구는 마우스에서 초미세먼지 (PM_{2.5}) 장기노출과 우울행동 (depressive-like behavior)과의 관련성을 보고하였다. 하지만 인간을 대상으로 한 연구를 통한 역학적 증거는 거의 없는 실정이다. 본 연구는 초미세먼지 장기노출과 우울증 발생과의 관련성을 대규모 도시 코호트를 이용하여 분석하려는 목적으로 수행되었다.

연구 방법: 본 연구는 연구기간 (2002년부터 2010년까지) 중 서울시의 같은 구에 거주하였으며 이전 우울증 삽화 진단 받은 적 없는 15세에서 79세까지의 27,270명의 일반인구집단을 대상으로 수행되었다. 초미세먼지 장기노출의 지표로는 3개의 구 특이적인 노출지표 (district-specific exposure index)를 사용하였다. 초미세먼지 장기노출 지표와 우울증 발생 사이의 관련성은 구 수준 및 개인 수준에서 측정된 잠재적 교란인자에 대해 보정한 콕스 회귀모형을 통해 분석되었다. 본 연구는 또한 당뇨병, 심혈관계 질환, 만성폐쇄성폐질환과 같은 기저 만성질환 여부에 따라 층화분석을 수행하여 기저 질환을 지닌 환자에서 초미세먼지 노출의 건강 영향이 달라지는지 여부를 평가하였다.

결과: 추적기간 (2008년 1월 1일부터 2010년 12월 31일까지) 중 우울증 발생의 위험은 초미세먼지 노출이 증가함에 따라 증가하였다. 2007

년 연간 초미세먼지 농도 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가 당 위험비 (hazard ratio)는 1.44 (95% 신뢰구간: 1.17, 1.78)이었고, 2007년부터 2010년까지 평균 초미세먼지 농도 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가 당 위험비는 1.59 (95% 신뢰구간: 1.02, 2.49)이었다. 사건 (event)이나 절단 (censor)이 발생하기 전까지 12개월 초미세먼지 농도 이동평균이 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가하였을 때 위험비는 1.47 (95% 신뢰구간: 1.14, 1.90)이었다. 기저 질환 여부에 따라 층화분석하였을 때 초미세먼지 장기노출과 우울증 발생과의 관련성은 기저질환을 보유하고 있는 집단에서 그렇지 않은 집단에서보다 더 크게 나타났다.

결론: 본 연구는 일반 인구집단에서 초미세먼지 장기노출과 우울증 발생과의 관련성을 종적 연구설계로 분석하였다. 초미세먼지 장기노출이 증가할수록 우울증 발생 위험은 증가되었으며 기저질환 여부에 따라 층화하여 분석하였을 때 이러한 관련성은 기저질환을 보유하고 있는 군에서 더 크게 나타났다.

주요어: 초미세먼지, 장기노출, 우울증, 코호트

학번: 2013-23499

목차

1. 서론.....	1
2. 연구 방법.....	4
2.1. 자료 수집 및 주요변수 정의.....	4
2.2. 통계분석.....	12
3. 결과.....	18
3.1. 연구대상자 특징.....	18
3.2. 연구기간 중 초미세먼지 농도 수준 및 변화추이.....	23
3.3. 초미세먼지 노출과 우울증 발생 관련성.....	27
3.4. 기저질환 및 소득수준 별 층화분석.....	35
3.5. 민감도 분석.....	38
4. 고찰.....	50
4.1. 연구결과 요약 및 기존 결과와 비교.....	50
4.2. 기저질환 여부에 따른 층화분석 결과 해석.....	52
4.3. 분석 결과의 생물학적 기전.....	53
4.4. 연구대상에서의 한계.....	55

4.5. 초미세먼지 노출 평가에서의 한계.....	57
4.6. 우울증 평가에서의 한계.....	60
4.7. 본 연구의 장점.....	62
5. 결론.....	63
6. 참고문헌.....	64
7. 영문 초록 (Abstract).....	69

표 목차

Table 1. Descriptive characteristics of the study subjects included in the analyses and subjects resided in Seoul in 2007.....	19
Table 2. Descriptive characteristics of the study subjects (N = 27,270).....	21
Table 3. Distribution of the study subjects (N = 27,270) and the annual PM _{2.5} concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) in 2007 by districts in Seoul, Republic of Korea.....	25
Table 4. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the PM _{2.5} concentration.....	29
Table 5. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the moving average of the PM _{2.5} concentration until an event or censor.....	31
Table 6. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the annual PM _{2.5} concentration in 2007, stratified by sex and age.....	33
Table 7. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the annual PM _{2.5} concentration in 2007, stratified by underlying chronic diseases.....	36
Table 8. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the annual PM _{2.5} concentration in 2007, stratified by household income level.....	37
Table 9. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the moving average PM _{2.5} concentration with a random effect of district.....	39
Table 10. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the PM _{2.5} concentration, stratified by different definitions of outcome.....	40
Table 11. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the PM _{2.5} concentration after excluding or including subjects who had depressive episode	

until December 31, 2007.....	44
Table 12. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the $\text{PM}_{2.5}$ concentration after excluding or including subjects who died from intentional self-injury.....	46
Table 13. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the $\text{PM}_{2.5}$ concentration in the study population including those without health examination results.....	48

그림 목차

Figure 1. Flow chart of individuals who met the inclusion/exclusion criteria.....	7
Figure 2. Schematic representation of the study period.....	9
Figure 3. The annual average PM _{2.5} concentrations between 2007 and 2010 in the 25 districts in Seoul.....	24
Figure 4. Penalized regression spline model of the average PM _{2.5} concentration in 2007 with a log-transformed hazard ratio.....	32
Figure 5. Associations of 12-month moving average of PM ₁₀ , NO ₂ , SO ₂ , and O ₃ concentrations with incident depression.....	49

1. 서론

우울증은 저하된 기분 (mood), 삶에 대한 흥미의 상실 (loss of interest), 피로감 (fatigue), 에너지의 저하 (low energy) 등의 증상이 지속되는 것으로 특징지어지며 세계적으로 가장 흔한 정신질환 중 하나이자 장애 (disability)의 주요 원인 중 하나이다 (1). 미국에서 우울증의 평생유병률은 18.6%이고 1년 유병률은 8.1%로 보고된 바 있으며 (2) 우리나라에서 평생유병률은 6.7%이고 1년 유병률은 3.1%로 보고된 바 있어 (3) 우울증은 매우 흔하고 사회적 부담이 큰 질환이라 할 수 있다.

이전 연구들은 (수 주 또는 그 이하의) 대기오염 단기노출과 우울 증상과의 관련성에 대해 보고한 바 있다. 예를 들어 캐나다의 6개 도시 11개 병원 퇴원진단 자료를 이용하여 수행된 시계열 연구 (time-series study)는 대기오염 단기노출과 우울증상으로 인한 응급실 방문 사이의 양의 관련성을 보고하였다 (4). 또한 시설에 입원하고 있지 않은 우리나라 노령 인구를 대상으로 한 패널 연구 (panel study)는 대기오염 단기노출과 설문지 기반 평가 도구를 이용하여 측정된 우울 증상 사이의 관련성을 보고한 바 있다 (5). 우리나라에서 수행된 건강보험심사평가원 청구자료를 이용한 최근의 사례-교차 연구 (case-crossover study)는 대기오염 단기노출과 우울 증상으로 인한 응급실 방문 사이의 관련성에 대해 보고하였다

(6). 또한 우울 증상과 밀접하게 관련된 결과 지표라 할 수 있는 자살에 대해서도 대기오염 단기노출과의 관련성이 보고된 바 있다. 미국 유타 주의 행정자료를 이용하여 수행된 사례-교차 연구에서 대기오염 단기노출은 자살완수 (suicide completion)와 관련되었고 (7), 캐나다 밴쿠버에서 수행된 시계열 연구에서 대기오염 단기노출은 자살시도 (suicide attempt)와 관련되었다 (8).

(수 개월 또는 수년 이상의) 대기오염 장기노출이 신경행동학적 기능에 미치는 영향에 대한 증거들이 축적되고 있음에도 불구하고 (9), 대기오염 장기노출과 우울증 사이의 관련성에 대해서는 거의 연구가 수행된 바가 없는 실정이다. 마우스를 이용한 실험연구에서 초미세먼지 (fine particulate matter, PM_{2.5}) 장기노출은 우울행동 (depressive-like behavior)을 유발하였다고 보고된 바 있다 (10). 인간을 대상으로 한 연구로는 보스턴 지역 노령인구를 대상으로 수행된 연구가 유일한데 (11), 이 연구는 대기오염 장기노출과 설문지를 이용한 우울증상 평가도구 결과 사이의 관련성의 증거를 발견하지 못하였다.

다양한 대기오염물질 중 초미세먼지는 그 작은 크기로 인해 중추신경계에 도달할 수 있을 것으로 생각되어 특히 신경행동학적 영향을 미칠 가능성이 높은 것으로 평가되고 있다 (12,13). 기전적으로 초미세먼지는 염증과정 (inflammatory process)을 통해 직접적 또는 간접적으로 중추신경계에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다. 우울증 발생 역시 전신 및

신경계 염증과 밀접하게 관련되기 때문에 (14), 기전 상 초미세먼지 노출, 그 중 특히 장기 노출은 우울증의 발생 위험을 높일 가능성이 있다고 할 수 있다. 또한 이러한 이유에서 이전 대기오염 단기노출에 대한 역학연구에서 시사된 바와 같이 (6,15), 당뇨병, 심혈관계 질환, 만성폐쇄성폐질환과 같은 만성 염증과 관련되는 기저질환을 가진 집단에서 초미세먼지 노출과 우울증 발생과의 관련성이 크게 나타날 가능성이 있다.

초미세먼지 노출은 세계적으로 가장 중요한 공중보건학적 이슈 중 하나이며 우울증은 그 높은 유병률로 인해 사회적 부담이 매우 큰 질환이다. 이러한 공중보건학적, 임상적 중요성에도 불구하고 상기 서술한 바와 같이 본 주제에 대한 기존 연구는 매우 드문 편이며 특히 장기노출에 대한 연구는 거의 수행된 바가 없다. 또한 기존 연구는 설문지 기반 우울 증상 평가 도구를 이용하거나 행정자료를 이용하였으며, 청구자료를 이용했다 해도 항우울제 (antidepressant) 사용 정보 등을 충분히 이용하지 않아 우울증에 대한 임상적 진단과의 관련성을 평가하기에는 한계가 있었다. 따라서, 본 연구를 통해 우리는 초미세먼지 장기노출과 우울증 발생과의 관련성을 관찰연구 설계 중 가장 근거의 수준이 높다고 평가되는 코호트 연구설계를 통해 분석하도록 하겠다. 또한 당뇨병, 심혈관계 질환, 만성폐쇄성폐질환 같은 기저 만성질환 여부에 따라 이러한 관련성이 영향 받는지에 대해 분석하도록 하겠다.

2. 연구 방법

2.1. 자료 수집 및 주요변수 정의

2.1.1. 연구대상자와 연구설계

본 연구는 우리나라 건강보험 수진자 중 1,025,340명을 비례 층화추출하여 연구용으로 공개한 자료인 건강보험공단 표본코호트DB (The National Health Insurance Service-National Sample Cohort, NHIS-NSC)를 이용하여 수행하였다 (16). 건강보험공단 표본코호트DB는 우리나라 전체 건강보험가입자 및 의료급여수급권자를 성별 (남/여), 연령 (0세, 1~79세 까지 5세 단위, 80세 이상), 소득수준 (지역 및 직장가입자 각 20분위, 의료급여수급권자 0분위)에 따라 총 1,476개층으로 구분하고 각 층에서 전체 인구집단에서의 구성비율에 맞는 수만큼 임의 추출 (random sampling)하여 구축한 자료이다. 본 자료는 사망 등으로 인한 연도별 자격 상실자는 자연 탈락되고 연도별 모집단 신생아 표본들에서 신생아는 신규 추가되어 2002년 1월 1일부터 2010년 12월 31일까지 매년 약 100만명의 규모가 유지되도록 설계되었다. 건강보험공단 표본코호트DB는 성별, 소득분위, 시군구 수준 주소, 상병명 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision; ICD-10),

처방약물 및 시술, 의료 서비스 이용 일시 등 입원과 외래 의료이용 정보를 포함하고 있다. 또한 본 자료는 자격 대상자 기준 연도별 1차 일반 건강검진 및 생애전환기건강진단 수검자에 대한 건강검진 정보를 포함하고 있다. 그런데 이전 연구들은 저소득층 및 장애를 지닌 층에서 고소득층 및 장애를 지니지 않은 층에서 보다 이러한 건강검진 수검율이 낮음을 보고하고 있어 (17,18) 건강검진 수검자 자료가 우리나라 전체 인구 집단에 대한 대표성을 지닌다고는 할 수 없다.

2002년 코호트에 포함된 1,025,340명 중 2007년 기준 연령이 15세에서 79세 사이인 대상자는 824,815명이었고 이 중 2002년부터 2010년까지의 연구기간 중 한 번이라도 서울에 거주하였던 사람은 234,073명이었다. 연구기간 중 서울의 같은 구에 주소를 유지하였던 사람은 73,359명이었고 이 중 2002년 1월 1일부터 2007년 12월 31일 사이 국제질병분류 10판 (ICD-10)에 따른 우울증 삽화 진단을 받은 적이 없는 사람은 69,999명이었다. 마지막으로 2002년 1월 1일부터 2007년 12월 31일 사이 건강검진을 받은 적이 있는 27,270명에 대해 본 분석을 수행하였다 (Figure 1).

본 연구는 주민등록번호, 요양기관기호, 명세서 key에 대해 대체변수를 사용하였고, 연령, 주소, 소득분위, 장애중증도, 장애유형구분에 있어 그룹화를 시행하였으며, 성적학대 등 민감상병을 마스킹하여 비식별화한 후 연구용으로 공개된 자료를 이용하여 수행되었으며 서울대학교병원 연

구윤리심의위원회의 승인을 거쳤다 (IRB no. E-1407-001-588).

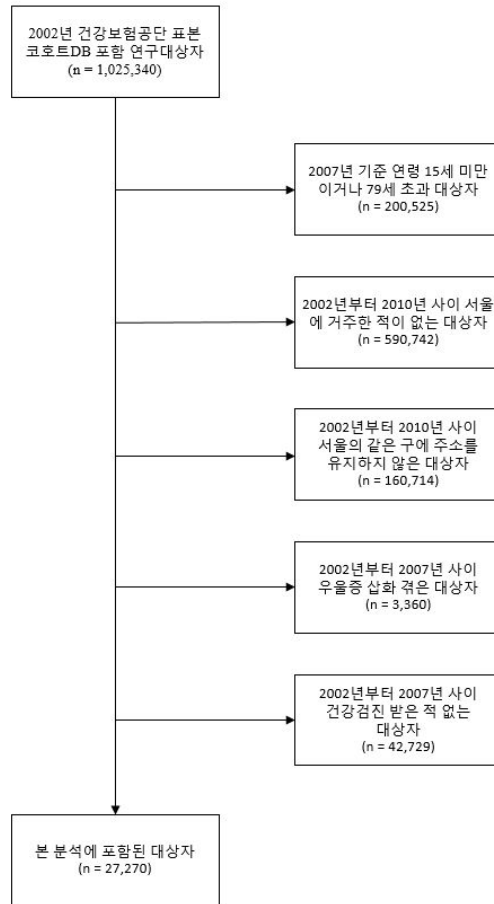


Figure 1. Flow chart of individuals who met the inclusion/exclusion criteria.

2.1.2. 우울증 정의

본 연구는 상병명 상 우울 에피소드 (ICD-10 코드: F32.x)가 있으며 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitor), 삼환계 항우울제 (tricyclic antidepressant), 모노아민산화효소 저해제 (monoamine oxidase inhibitor), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor), 기타 항우울제 처방이 함께 있을 때로 우울증을 정의하였다. 본 연구에서는 2008년 1월 1일부터 2010년 12월 31일까지의 추적기간 중 최초로 발생한 케이스를 사건 (event)으로 콕스 회귀모형을 이용한 분석을 수행하였다 (Figure 2).

민감도 분석에서는 항우울제 처방 정보를 이용하지 않고 1) 상병 코드 F32.x, 2) 상병코드 F32.x, F33.x (recurrent depressive disorder), F34.1 (dysthymia), 또는 F41.2 (mixed anxiety and depressive disorder)로 사건을 정의하여 분석을 수행하였다.

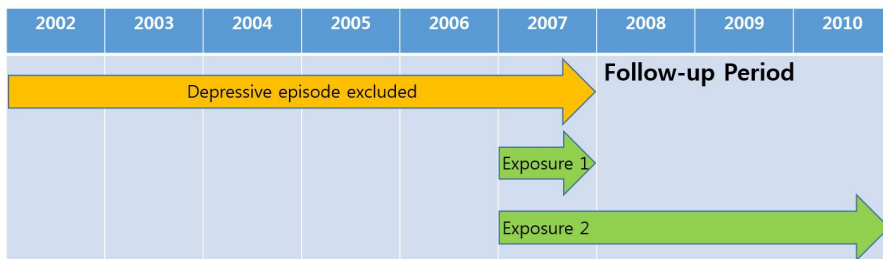


Figure 2. Schematic representation of the study period.

Exposure 1: average $PM_{2.5}$ concentration in 2007; Exposure 2: average $PM_{2.5}$ concentration between 2007 and 2010.

$PM_{2.5}$, particulate matter with an aerodynamic diameter $\leq 2.5 \mu m$.

2.1.3. 초미세먼지 노출 평가

대한민국의 수도인 서울은 9.96 km²에서 47.00 km² (평균 24.21 km²) 면적의 25개 구로 구성되어 있다. 우리나라에서 초미세먼지는 2007년부터 서울시 내 27개 측정소로부터 25개구에 대한 측정이 수행되었다 (구로구, 송파구에는 각각 측정소 2개소 존재). 본 연구에서는 서울시보건환경연구원에서 구득한 2007년부터 2010년까지 서울지역 27개 측정소에서 측정한 초미세먼지 측정자료를 이용하였다.

본 연구에서 이용된 건강보험 표본코호트DB는 비식별화를 위해 시군구 수준의 주소 정보를 제공하므로 초미세먼지 장기노출을 평가하기 위해 시군구 별 노출지표 (district-specific exposure index)를 다음과 같이 생성하여 장기노출 분석에 이용하였다. 1) 2007년 연평균 초미세먼지 농도 (추적기간 1년 전), 2) 2007년부터 2010년까지 초미세먼지 농도 평균 (추적기간 1년 전부터 추적기간 3년), 3) 2007년부터 2010년 사이 사건이나 절단 전까지 12개월 초미세먼지 농도 이동평균을 장기노출 지표로 분석을 수행하였다. 특히 초미세먼지 농도 12개월 이동평균은 시간 변동 노출 (time-varying exposure) 지표로 2007년 1월부터 2007년 12월까지의 평균, 2007년 2월부터 2008년 1월까지의 평균, ... , 2009년 12월부터 2010년 11월까지의 평균, 2010년 1월부터 2010년 12월까지의 평균의 계열로 이루어지며 시간 의존 콕스 회귀분석 (time-dependent Cox regression analysis)를 통해 우울증과의 관련성을 분석하였다 (Figure 2).

이러한 노출지표는 서울시 내 27개 측정소에서 얻은 24시간 측정 자료로부터 일중 평균을 계산한 후 이를 통해 계산하였으며 2개의 측정소가 있는 구에 대해서는 두 측정소 측정치의 평균값을 노출지표로 할당하였다. 각 측정소에서의 초미세먼지 측정은 환경부 표준 측정 프로토콜에 따랐으며 중량농도측정법 (gravimetric method)에 따라 수행되었다.

2.2. 통계분석

2.2.1. 초미세먼지 장기노출과 우울증 발생 분석

본 연구에서 초미세먼지 노출지표와 우울증 발생 사이의 관련성은 성별과 나이 (15세에서 17세 사이 5년 단위 층화) 각 층에서 자신의 기저 위험 (baseline hazard)을 모델링하기 위해 성별과 5년 단위 나이그룹 변수를 층화변수 (stratification variable)로 콕스 회귀모형을 구축하여 분석하였다. 추적기간은 2008년 1월 1일부터 사건 발생, 사망, 추적 끝 (2010년 12월 31일) 중 가장 먼저 발생하는 일시까지 달 단위로 계산하였다. 초미세먼지 장기노출에 대한 지표로서 시군구별 2007년 연평균 초미세먼지 농도와 2007년부터 2010년까지 초미세먼지 농도 평균을 이용하였다. 또한 시간 의존 콕스 모형을 통해 2007년부터 2010년 사이 사건이 나 절단 전까지 12개월 초미세먼지 농도 이동평균에 따른 우울증 발생 위험도를 분석하였다. 추가적으로 1개월, 3개월, 6개월, 9개월, 15개월, 18개월, 21개월, 24개월 이동평균에 대해서도 분석을 진행하여 노출 기간과 우울증 발생 사이의 관련성이 사건 발생 이전 노출 기간 설정에 따라 어떻게 달라지는지 평가하였다. 초미세먼지 측정자료는 2007년부터 서울시 25개구에 대해 이용 가능했으므로 주 분석에는 완전한 분석이 가능한 최장 기간인 12개월 초미세먼지 이동평균에 대해 분석한 결과를

제시하였다. 15개월, 18개월, 21개월, 24개월 이동평균을 이용한 분석에는 결측이 있는 불완전한 2006년 자료를 추가적으로 이용하였다.

초미세먼지 노출과 우울증 발생 사이 비선형적 관련성 여부를 평가하기 위해 스플라인 평활법 (spline smoothing method)을 사용하여 위험비 커브 (hazard ratio curve)를 추정하는 비모수적 분석 (nonparametric analysis)을 수행하였다 (19).

분석모형은 다음과 같은 개인 수준 (individual-level) 잠재 교란변수들에 대해 보정되었는데, 성별과 나이를 층화변수로 소득수준 (10분위수), 흡연 상태 (비흡연, 과거흡연, 현재흡연, 무응답), 음주 여부 (음주하지 않음, 일주일에 1회 미만, 일주일에 1~2회, 일주일에 3~4회, 일주일에 5회 이상, 무응답), 규칙적 운동 여부 (규칙적으로 운동하지 않음, 일주일에 1~2회, 일주일에 3~4회, 일주일에 5~6회, 거의 매일, 무응답)에 대해 보정하였다. 이 때 소득수준을 제외한 다른 개인 수준 정보는 건강검진 결과에서 얻었다.

분석 모형은 개인 수준 공변량 외 각 연구대상자가 거주하는 구의 인구, 15세 이상 기혼자 비율, 경제 및 사회 환경 만족도 (10점 리케르트 척도), 인구당 사회복지시설 거주자 수, 박탈지수 (20)와 같은 맥락적 공변량 (contextual covariate)에 대해서도 보정되었다. 구 수준 정보는 통계청 국가통계포털 (Korean Statistical Information Service)을 통해 구득하였다.

건강검진 정보는 2002년부터 2007년까지 수행된 검진 정보를 이용하였는데 이 기간 중 여러 번 건강검진 수검을 받은 연구대상자에 대해서는 추적기간 (2008년부터 2010년까지)에 가장 가까운 정보를 개인 수준 공변량으로 이용하였다. 개인 수준 보정변수로 이용된 건강검진 결과는 대부분 2006년과 2007년에 수행된 건강검진을 통해 수집되었다 (73.2%). 맥락적 공변량은 2005년 정보만이 이용 가능했던 15세 이상 구별 기혼자 비율과 2010년 정보만이 이용 가능했던 구별 박탈지수 외에는 2007년 기준 정보가 이용되었다. 보정변수 상 결측치에 대해서는 결측치에 대한 범주를 생성하여 구득 정보를 최대한 이용할 수 있도록 처리하였다.

2.2.2. 기저 질환 및 소득수준 별 층화분석

2002년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 당뇨병, 고혈압을 포함한 심혈관계 질환, 만성폐쇄성폐질환과 같은 기저 만성 질환 여부에 따라 동일한 분석 모형을 이용하여 층화분석을 수행하였다. 당뇨병은 상병명 ICD-10 E10.x부터 E14.x까지로, 고혈압을 포함한 심혈관계 질환은 I10.x부터 I15.x까지, I20.x부터 I25.x까지, 또는 I60.x부터 I69.x까지로 정의하였다. 만성폐쇄성폐질환은 J40부터 J44.x까지로 정의하였다.

소득수준별 층화분석은 2007년 자격DB 소득 10분위수 정보를 이용하여 저소득 (0~3분위), 중간소득 (4~6분위), 고소득 (7~10분위)으로 층화하여 동일한 콕스 모형으로 분석을 수행하였다.

2.2.2. 민감도 분석

분석결과의 강건성 평가를 위해 다양한 민감도 분석을 수행하였다. 첫 번째로 구와 관련된 잠재적 교란을 통제하기 위해 구별 출생률, 도로율 (도로면적/시가화면적), 인구당 공공부조 수급자 수 등 맥락적 공변량을 추가적으로 보정하였다. 두 번째로 구에 대해 임의 효과 (random effect) 를 준 다수준 시간 의존 콕스 모형 (multilevel time-dependent Cox model) 및 각 연구대상자의 거주 구를 추가 보정한 시간 의존 콕스 모형을 통해 잠재적 집락화 (clustering)와 구와 관련된 교란을 보정하였다. 이러한 분석에서는 구별 초미세먼지 차이 대신 구 내 초미세먼지 변동이 노출 변이로 고려된다. 세 번째로 분석 결과가 특정 질병 코드 세트에 의해 영향 받지 않음을 확인하기 위해 다양한 사건 정의를 이용하여 분석 결과의 일관성을 확인하였다. 네 번째로 오분류 비뚤림 (misclassification bias) 및 잠재적 교란을 피하기 위해 연구기간 중 치매 (G30.x, G31.x, F00.x부터 F03까지) 진단을 받은 연구대상자를 제외하고 분석을 수행하였다. 다섯 번째로 주 분석에서 제외되었던 2002년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 우울증 삽화 진단 받은 사람을 포함하여 재분석하였다. 여섯 번째로 추적기간 중 의도적 자해 (X60부터 X84까지)를 사인으로 사망한 사람을 우울증 사건으로 포함하여 분석을 진행하였다. 일곱 번째로 본 분석 결과가 더 큰 인구집단에서도 일관되게 관찰되는지 확인하기 위하여 건강검진 정보가 있는 사람뿐 아니라 없는 사람에 대해서도 소득수준

과 맥락적 공변량에 대해 보정한 모형을 이용하여 관련성을 분석하였다. 여덟 번째로 주 분석은 보정변수 상 결측치에 대해서 결측치에 대한 범주 (missing indicator category)를 생성하였으나 이로 인한 잠재적 비뿔림 가능성을 고려하기 위해 완전사례분석 (complete case analysis)을 수행하였다. 아홉 번째로 진단의 신뢰성에 대한 평가를 위해 우울증 진단 및 항우울제 처방이 정신건강의학과에서 수행된 경우만을 사건으로 재정의하여 분석을 시행하였다. 마지막으로 이차적 분석으로 환경과학원에서 구득한 전국 미세먼지, 이산화질소, 아황산가스, 오존 농도를 이용하여 전국 자료를 이용한 분석을 수행하였다. 이 분석에서는 2002년부터 2010년까지 전국의 동일 시군구에 거주했으며 2002년부터 2005년 사이 건강검진을 받은 적이 있고 우울증을 진단 받은 적이 없는 15~79세 115,954명이 대상이 되었고, 전국 시군구 사이 이질성을 고려하여 시군구에 대해 임의효과를 주고 12개월 환경유해인자 농도 이동평균을 노출지표로 시간 의존 콕스 회귀모형을 구축하여 분석하였다.

모든 분석은 SAS 통계 프로그램 (버전 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)과 R 통계 프로그램 (버전 3.1.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였으며 p -value < 0.05를 유의한 것으로 정의하였다.

3. 결과

3.1. 연구대상자 특징

연구기간 중 서울의 같은 구에 거주하였던 85,758명 중 건강검진 정보가 있으며 연령이 15~79세이며 2002년부터 2007년 사이 우울증으로 진단받은 적 없는 27,270명이 본 분석에 포함되었다 (Figure 1). 본 연구 자료에 포함된 2007년 서울지역 거주자와 비교했을 때 본 분석에서 남성, 40~69세 대상자가 상대적으로 더 많이 포함되었다 (Table 1). 연구에 포함된 27,270명의 인구사회학적 특징은 Table 2에 제시되었다. 분석대상자 중 54%는 남성이고, 다수는 40~59세였다. 분석대상자 중 다수가 상대적으로 높은 소득 수준을 가지고 있었고 담배를 피우지 않았으며 음주를 하지 않았다. 또한 반 수 가량이 규칙적으로 운동을 하지 않았다.

Table 1. Descriptive characteristics of the study subjects included in the analyses and subjects resided in Seoul in 2007^a

Variable	Subjects included in the analyses (<i>n</i> = 27,270)	Subjects resided in Seoul in 2007 (<i>n</i> = 214,064)
Sex		
Male	14,782 (54)	106,009 (50)
Female	12,488 (46)	108,055 (50)
Age, years		
<15	0 (0)	32,235 (15)
15–29	2,213 (8)	47,981 (22)
30–39	4,288 (16)	39,530 (18)
40–49	8,059 (30)	35,217 (16)
50–59	7,445 (27)	28,083 (13)
60–69	4,050 (15)	18,555 (9)
70–79	1,215 (4)	9,098 (4)
>79	0 (0)	3,365 (2)
Household income, decile		
0–2	3,530 (13)	28,467 (13)
3–4	3,708 (14)	30,555 (14)
5–6	4,538 (17)	38,119 (18)
7–8	5,724 (21)	46,319 (22)
9–10	9,770 (36)	70,604 (33)
Size of the population in the district	445,095 (164,399)	445,095 (164,399)

Variable	Subjects included in the analyses (<i>n</i> = 27,270)	Subjects resided in Seoul in 2007 (<i>n</i> = 214,064)
Proportion of married persons among the population aged ≥ 15 years	0.56 (0.04)	0.56 (0.04)
Economic environment satisfaction ^b	4.85 (0.45)	4.85 (0.45)
Social environment satisfaction ^b	5.08 (0.52)	5.08 (0.50)
Number of clients of social welfare facilities ^c	8.85 (4.22)	8.85 (4.22)
Deprivation index	0.03 (2.53)	-0.74 (2.53)

^aValues are presented as *n* (%) or median (interquartile range). ^bEvaluated as a 10-point Likert scale. ^cPresented per 10,000 people.

Table 2. Descriptive characteristics of the study subjects (N = 27,270)

Variable	Total (<i>n</i> = 27,270) ^a	Individuals with depression (<i>n</i> = 973) ^a	Individuals without depression (<i>n</i> = 26,297) ^a
Sex			
Male	14,782 (54)	369 (38)	14,413 (55)
Female	12,488 (46)	604 (62)	11,884 (45)
Age, years			
15–29	2,213 (8)	32 (3)	2,181 (8)
30–39	4,288 (16)	62 (6)	4,226 (16)
40–49	8,059 (30)	247 (25)	7,812 (30)
50–59	7,445 (27)	298 (31)	7,147 (27)
60–69	4,050 (15)	222 (23)	3,828 (15)
70–79	1,215 (4)	112 (12)	1,103 (4)
Household income, decile			
0–2	3,530 (13)	131 (13)	3,399 (13)
3–4	3,708 (14)	135 (14)	3,573 (14)
5–6	4,538 (17)	136 (14)	4,402 (17)
7–8	5,724 (21)	198 (20)	5,526 (21)
9–10	9,770 (36)	373 (38)	9,297 (36)
Smoking status			
Nonsmoker	17,820 (65)	742 (76)	17,078 (65)
Ex-smoker	1,588 (6)	39 (4)	1,549 (6)
Smoker	6,442 (24)	144 (15)	6,298 (24)
Did not answer	1,420 (5)	48 (5)	1,372 (5)
Alcohol consumption			
No alcohol consumption	13,627 (50)	627 (64)	13,000 (49)
Less than once/week	5,280 (19)	139 (14)	5,141 (20)
Once or twice/week	5,390 (20)	130 (13)	5,260 (20)
3–4 times/week	1,939 (7)	46 (5)	1,893 (7)
More than 4 times/week	793 (3)	20 (2)	773 (3)

Variable	Total (<i>n</i> = 27,270) ^a	Individuals with depression (<i>n</i> = 973) ^a	Individuals without depression (<i>n</i> = 26,297) ^a
Did not answer	241 (1)	11 (1)	230 (1)
Regular exercise			
No exercise	13,354 (49)	476 (49)	12,878 (49)
Once or twice/week	7,956 (29)	249 (26)	7,707 (29)
3–4 times/week	3,534 (13)	138 (14)	3,396 (13)
5–6 times/week	814 (3)	37 (4)	777 (3)
Almost every day	1,329 (5)	66 (7)	1,263 (5)
Did not answer	283 (1)	7 (1)	276 (1)
Size of the population in the district	445,095 (164,399)	445,095 (164,941)	445,095 (164,399)
Proportion of married persons among the population aged ≥15 years	0.56 (0.04)	0.56 (0.04)	0.56 (0.04)
Economic environment satisfaction ^b	4.85 (0.45)	4.85 (0.46)	4.85 (0.45)
Social environment satisfaction ^b	5.08 (0.52)	5.08 (0.56)	5.08 (0.52)
Number of clients of social welfare facilities ^c	8.85 (4.22)	8.85 (5.64)	8.85 (4.22)
Deprivation index	0.03 (2.53)	0.03 (2.52)	0.03 (2.53)

^aValues are presented as *n* (%) or median (interquartile range). ^bEvaluated as a 10-point Likert scale. ^cPresented per 10,000 people.

3.2. 연구기간 중 초미세먼지 농도 수준 및 변화추이

2007년부터 2010년까지 서울지역의 초미세먼지 평균 농도는 26.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 이었으며 동 기간 중 초미세먼지 평균 농도는 2007년의 29.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 에서 2010년 24.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로 감소하였다. 구 간 초미세먼지 연간 농도 차이 역시 감소하였는데 2007년의 경우 구 별 연간 평균농도 범위 (range)는 20.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 에서 34.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 사이였으나 2010년의 경우 19.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 에서 27.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 사이였다 (Figure 3; Table 3).

구별 특성과 초미세먼지 농도 간 상관분석을 수행했을 때 인구가 많은 구 (스피어만 상관계수, 0.18), 15세 이상 기혼자 비율이 높은 구 (0.29), 경제 만족도가 높은 구 (0.11), 박탈지수가 낮은 구 (-0.11), 도로율이 낮은 구 (-0.18)에서 초미세먼지 농도가 높은 경향이 있었으나, 분석 결과는 모두 통계학적으로 유의하지 않았다 ($p\text{-values} > 0.05$).

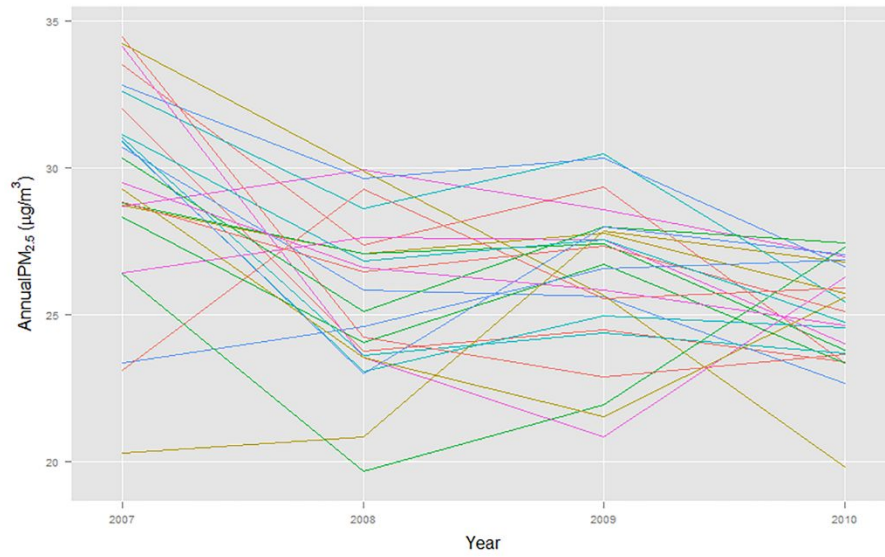


Figure 3. The annual average PM_{2.5} concentrations between 2007 and 2010 in the 25 districts in Seoul.

Table 3. Distribution of the study subjects (N = 27,270) and the annual PM_{2.5} concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) in 2007 by districts in Seoul, Republic of Korea

Name of districts	Population in 2007, n (%)	Subjects, n (%)	PM _{2.5} , mean
Dobong-gu	375,975 (3.7)	1,143 (4.2)	33.5
Dongdaemun-gu	376,421 (3.7)	1,001 (3.7)	20.3
Dongjak-gu	405,967 (4.0)	1,003 (3.7)	29.2
Eunpyeong-gu	459,196 (4.5)	1,339 (4.9)	28.3
Gangbuk-gu	345,478 (3.4)	918 (3.4)	28.7
Gangdong-gu	464,546 (4.6)	1,332 (4.9)	34.5
Gangnam-gu	560,958 (5.5)	1,306 (4.8)	30.9
Gangseo-gu	560,424 (5.5)	1,662 (6.1)	32.6
Geumcheon-gu	249,108 (2.4)	686 (2.5)	34.1
Guro-gu	420,542 (4.1)	1,205 (4.4)	32.8
Gwanak-gu	535,571 (5.3)	1,322 (4.9)	30.3
Gwangjin-gu	376,572 (3.7)	941 (3.5)	28.8
Jongno-gu	165,846 (1.6)	364 (1.3)	32.0
Jung-gu	130,044 (1.3)	295 (1.1)	28.7
Jungnang-gu	427,071 (4.2)	1,224 (4.5)	30.9
Mapo-gu	392,650 (3.9)	979 (3.6)	23.4
Nowon-gu	616,753 (6.1)	1,878 (6.9)	34.2
Seocho-gu	405,969 (4.0)	976 (3.6)	31.1
Seodaemun-gu	348,575 (3.4)	905 (3.3)	31.0

Name of districts	Population in 2007, n (%)	Subjects, n (%)	PM _{2.5} , mean
Seongbuk-gu	469,973 (4.6)	1,214 (4.5)	30.7
Seongdong-gu	333,535 (3.3)	838 (3.1)	26.4
Songpa-gu	623,876 (6.1)	1,756 (6.4)	29.5
Yangcheon-gu	503,650 (4.9)	1,450 (5.3)	26.4
Yeongdeungpo-gu	408,178 (4.0)	1,018 (3.7)	23.1
Yongsan-gu	235,832 (2.3)	515 (1.9)	28.8

PM_{2.5}, particulate matter with an aerodynamic diameter ≤ 2.5 μm ; SD, standard deviation.

3.3. 초미세먼지 노출과 우울증 발생 관련성

초미세먼지 장기노출 지표와 우울증 발생과의 관련성은 성별, 연령에 대해 층화된 기저위험함수 (baseline hazard function)를 지니며 개인 수준 및 구 수준 공변량이 보정된 콕스 회귀모형으로 분석하였다. 2007년 연간 초미세먼지 농도가 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가할 때 우울증 위험비는 1.44 (95% 신뢰구간: 1.17, 1.78)이었다. 2007년부터 2010년까지 초미세먼지 평균 농도가 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가할 때 우울증 위험비는 1.59 (95% 신뢰구간: 1.02, 2.49)이었다. 시간 의존 콕스 모형에서 2007년부터 2010년 사이 사건이나 절단 전까지 12개월 초미세먼지 이동평균이 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가할 때 우울증 위험비는 1.47 (95% 신뢰구간: 1.14, 1.90)이었다 (Table 4). 1개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월, 21개월, 24개월 이동평균에 대해 동일한 분석을 수행했을 때 위험비는 24개월까지 이동평균 기간이 증가할수록 증가하는 양상이었다 (Table 5).

스플라인 회귀 분석에서 2007년 연간 초미세먼지 농도와 우울증 발생과의 관련성은 2007년부터 2010년까지의 평균 초미세먼지 수준 ($26.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 보다 높은 정도의 수준에서 직선적 양의 관련성을 보였다 (Figure 4).

성별 및 연령별로 층화해서 분석해 보았을 때 초미세먼지 농도와 우울증 발생 사이의 관련성은 중년 또는 노령 대상자에서 그렇지 않은 대상자에

서 보다 크게 나타났지만 성별과 초미세먼지 농도 사이의 상호작용항 (interaction term) 및 연령군과 초미세먼지 농도 사이의 상호작용항에 대해 각각 통계학적 검정을 해보았을 때 상호작용은 관찰되지 않았다 (Table 6).

Table 4. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the $\text{PM}_{2.5}$ concentration

Exposure	No. ^a	HR	95% CI
Model 1 ^b			
$\text{PM}_{2.5}$ in 2007	973/80,140	1.50	1.24, 1.81
$\text{PM}_{2.5}$ between 2007 and 2010		1.61	1.06, 2.44
Moving average $\text{PM}_{2.5}$ ^c		1.43	1.12, 1.84
Model 2 ^d			
$\text{PM}_{2.5}$ in 2007	973/80,140	1.50	1.24, 1.81
$\text{PM}_{2.5}$ between 2007 and 2010		1.60	1.06, 2.43
Moving average $\text{PM}_{2.5}$ ^c		1.44	1.12, 1.84
Model 3 ^e			
$\text{PM}_{2.5}$ in 2007	973/80,140	1.43	1.16, 1.77
$\text{PM}_{2.5}$ between 2007 and 2010		1.59	1.02, 2.49
Moving average $\text{PM}_{2.5}$ ^c		1.47	1.13, 1.89
Model 4 ^f			
$\text{PM}_{2.5}$ in 2007	973/80,140	1.44	1.17, 1.78
$\text{PM}_{2.5}$ between 2007 and 2010		1.59	1.02, 2.49
Moving average $\text{PM}_{2.5}$ ^c		1.47	1.14, 1.90

^aNumber of events during the follow-up period/person-years of follow-up. ^bModel 1 was stratified by sex and age, and unadjusted. ^cThe 12-month moving average of the $\text{PM}_{2.5}$ concentration until an event or censor between 2007 and 2010 as time-varying exposure in time-dependent Cox models. ^dModel 2 was stratified by sex and age, and adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, and regular exercise. ^eModel 3 was stratified by sex and age, and adjusted for the

size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. ^fModel 4 was stratified by sex and age, and adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. PM_{2.5}, particulate matter with an aerodynamic diameter ≤ 2.5 μm ; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Table 5. Hazard ratios^a of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the moving average of the $\text{PM}_{2.5}$ concentration until an event or censor

Exposure	HR	95% CI
1-month moving average	1.01	1.00, 1.03
3-month moving average	1.19	0.97, 1.46
6-month moving average	1.27	1.01, 1.60
9-month moving average	1.38	1.08, 1.77
12-month moving average	1.47	1.14, 1.90
15-month moving average	1.46	1.12, 1.90
18-month moving average	1.51	1.16, 1.98
21-month moving average	1.51	1.15, 1.98
24-month moving average	1.60	1.21, 2.12

^aModels were stratified by sex and age, and adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. $\text{PM}_{2.5}$, particulate matter with an aerodynamic diameter $\leq 2.5 \mu\text{m}$; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

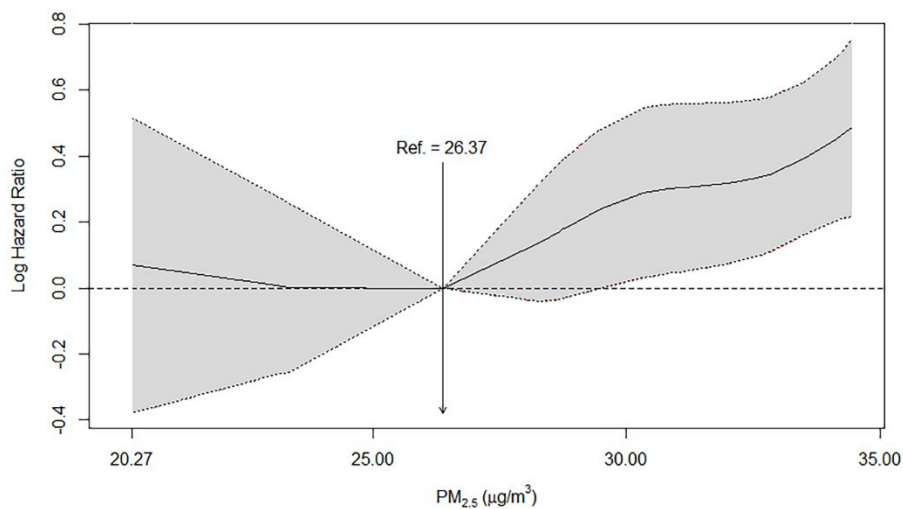


Figure 4. Penalized regression spline model of the average PM_{2.5} concentration in 2007 with a log-transformed hazard ratio.

Solid lines, spline curve; shaded area, 95% confidence interval. The model is adjusted for sex, age (5-year group), household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, the size of the population, proportion of the married person among population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, the number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided.

Table 6. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the annual $\text{PM}_{2.5}$ concentration in 2007, stratified by sex and age

	No. ^a	HR	95% CI	<i>P</i> for interaction ^b
Sex^c				
Male	369/14,782	1.52	1.07, 2.15	0.82
Female	604/12,488	1.40	1.08, 1.82	
Age, years^d				
15–29	32/2,213	0.68	0.24, 1.95	0.63
30–39	62/4,288	1.34	0.59, 3.06	
40–49	247/8,059	1.65	1.07, 2.55	
50–59	298/7,445	1.47	1.00, 2.16	
60–69	222/4,050	1.23	0.80, 1.89	
70–79	112/1,215	1.81	0.98, 3.35	

^aNumber of events during the follow-up period/total number analyzed, stratified by sex and age. ^b*p*-values were estimated by testing product terms between sex or age group and $\text{PM}_{2.5}$ concentrations in 2007. ^cThe baseline hazard function was stratified by age, and the model was adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. ^dThe baseline hazard function was stratified by sex, and the model was adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years

or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. PM_{2.5}, particulate matter with an aerodynamic diameter ≤ 2.5 μm ; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

3.4. 기저질환 및 소득수준 별 층화분석

동일한 분석 모형을 이용하여 기저 만성질환 여부에 따라 층화분석을 해보았을 때 초미세먼지 노출과 우울증 발생 사이의 관련성은 당뇨병을 기저질환으로 가지고 있는 군에서 (위험비, 1.83; 95% 신뢰구간: 1.26, 2.64) 없는 군에 비해 크게 나타났다 (위험비, 1.27; 95% 신뢰구간: 0.98, 1.64; 상호작용에 대한 *p*-value, 0.12). 심혈관계 질환 및 만성폐쇄성폐질환 여부에 따라 층화분석하였을 때도 유사한 관련성이 관찰되었다 (Table 7).

동일한 분석 모형을 이용하여 소득수준에 따라 층화분석을 해보았을 때 초미세먼지 노출과 우울증 발생 사이의 관련성은 저소득층 (소득분위 0~3분위)에서 비저소득층 (4분위 이상)에서 보다 강하게 나타났다 (Table 8).

Table 7. Hazard ratios^a of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the annual $\text{PM}_{2.5}$ concentration in 2007, stratified by underlying chronic diseases

	No. ^b	HR	95% CI	<i>P</i> for interaction
DM				
(+)	350/5,252	1.83	1.26, 2.64	0.12
(-)	623/22,018	1.27	0.98, 1.64	
CVD				
(+)	506/8,564	1.58	1.19, 2.12	0.64
(-)	467/18,706	1.31	0.96, 1.77	
COPD				
(+)	389/7,530	1.64	1.17, 2.30	0.44
(-)	583/19,740	1.35	1.03, 1.77	

^aThe models were stratified by sex and age, and adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. ^bNumber of events during the follow-up period/total number analyzed, stratified by underlying chronic diseases. $\text{PM}_{2.5}$, particulate matter with an aerodynamic diameter $\leq 2.5 \mu\text{m}$; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Table 8. Hazard ratios^a of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the annual $\text{PM}_{2.5}$ concentration in 2007, stratified by household income level

Household income	No. ^b	HR	95% CI	<i>P</i> for interaction
0–3	193/5,297	2.14	1.29, 3.54	0.40
4–6	209/6,479	1.03	0.66, 1.62	
7–10	571/15,494	1.41	1.08, 1.85	

^aModels were stratified by sex and age, and adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. ^bNumber of events during the follow-up period/total number analyzed, stratified by underlying chronic diseases. $\text{PM}_{2.5}$, particulate matter with an aerodynamic diameter $\leq 2.5 \mu\text{m}$; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

3.5. 민감도 분석

분석 결과의 강건성을 확인하기 위해 민감도 분석을 수행하였다. 첫 번째, 구별 출생률, 도로율, 인구당 공공부조 수급자 수 등 구 수준 공변량을 추가 보정하였을 때 분석 결과는 변동이 없었다 (2007년 연간 초미세먼지 농도에 대해 위험비, 1.45, 95% 신뢰구간: 1.14, 1.84; 2007년부터 2010년까지 초미세먼지 농도에 대해 위험비, 1.42, 95% 신뢰구간: 0.87, 2.31; 12개월 초미세먼지 이동평균에 대해 위험비, 1.40, 95% 신뢰구간: 1.07, 1.84).

두 번째, 구에 대해 임의 효과를 준 다수준 모형에서도 결과는 유지되었고 (Table 9), 시간 의존 콕스 모형에 구를 추가 보정했을 때도 결과는 일관적이었다 (위험비, 1.42; 95% 신뢰구간: 1.02, 1.98).

세 번째, 사건을 다른 방식으로 정의했을 때도 초미세먼지 노출과 우울증 사이의 관련성은 관찰되었다 (Table 10).

네 번째, 연구기간 중 치매로 진단 받은 대상자를 제외했을 때도 결과는 큰 변화를 보이지 않았다 (2007년 연간 초미세먼지 농도에 대해 위험비, 1.39, 95% 신뢰구간: 1.12, 1.74; 2007년부터 2010년까지 초미세먼지 농도에 대해 위험비, 1.56, 95% 신뢰구간: 0.98, 2.48; 12개월 초미세먼지 이동평균에 대해 위험비, 1.39, 95% 신뢰구간: 1.06, 1.81).

Table 9. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the moving average $\text{PM}_{2.5}$ concentration^a with a random effect of district

Exposure	No. ^b	HR	95% CI
Model 1 ^c	973/27,270	1.42	1.07, 1.87
Model 2 ^d		1.42	1.07, 1.87
Model 3 ^e		1.43	1.06, 1.93

^aThe 12-month moving average of the $\text{PM}_{2.5}$ concentration until an event or censor between 2007 and 2010 as time-varying exposure in time-dependent Cox models.

^bNumber of events during the follow-up period/total number analyzed. ^cThe models was stratified by sex and age, and unadjusted. ^dThe models was stratified by sex and age, and adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, and regular exercise. ^eThe models was stratified by sex and age, and adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, size of the population, proportion of married person among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. $\text{PM}_{2.5}$, particulate matter with an aerodynamic diameter ≤ 2.5 μm ; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Table 10. Hazard ratios^a of depression for an increase of 10 µg/m³ in the PM_{2.5} concentration, stratified by different definitions of outcome

	No. ^b	HR	95% CI
Depressive disorder I ^c	973/27,270		
PM _{2.5} in 2007		1.44	1.17, 1.78
PM _{2.5} between 2007 and 2010		1.59	1.02, 2.49
Moving average PM _{2.5} ^d		1.47	1.14, 1.90
Depressive disorder II ^c	1,147/26,722		
PM _{2.5} in 2007		1.37	1.13, 1.66
PM _{2.5} between 2007 and 2010		1.54	1.02, 2.31
Moving average PM _{2.5} ^d		1.42	1.12, 1.80
Depressive disorder III ^f	1,348/26,039		
PM _{2.5} in 2007		1.29	1.08, 1.54
PM _{2.5} between 2007 and 2010		1.59	1.09, 2.32
Moving average PM _{2.5} ^d		1.34	1.09, 1.67

^aThe models were stratified by sex and age, and adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. ^bNumber of events during the follow-up period/total number analyzed. ^cDefined as the disease classification code F32.x with antidepressant

prescription. ^dThe 12-month moving average of the PM_{2.5} concentration until an event or censor between 2007 and 2010 as time-varying exposure in time-dependent Cox models. ^eDefined as disease classification code F32.x. ^fDefined as disease classification codes F32.x, F33.x, F34.1, and F41.2. PM_{2.5}, particulate matter with an aerodynamic diameter ≤ 2.5 μm ; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

다섯 째, 2002년부터 2007년까지 우울증 삽화 진단을 받아 본 분석에서는 제외되었던 사람들을 포함하여 재분석하였을 때도 결과는 일관되게 유지되었다 (Table 11).

여섯 째, 추적기간 중 사망자 중 사망원인이 의도적 자해로 분류된 사람을 사건에 포함하여 분석하였을 때도 분석 결과는 일관되게 나타났다 (Table 12).

일곱 번째, 건강검진을 받지 않은 사람까지 포함하여 소득 수준 및 맥락적 공변량을 보정하여 분석했을 때도 결과는 유지되었다 (Table 13).

여덟 번째, 완전사례분석 결과는 공변량 절측치에 범주를 생성한 본 분석 결과와 일관적이었다 (2007년 연간 초미세먼지 농도에 대해 위험비, 1.44, 95% 신뢰구간: 1.16, 1.78; 2007년부터 2010년까지 초미세먼지 농도에 대해 위험비, 1.61, 95% 신뢰구간: 1.02, 2.53; 12개월 초미세먼지 이동평균에 대해 위험비, 1.54, 95% 신뢰구간: 1.18, 2.00).

아홉 번째, 우울증 진단 및 항우울제 처방이 정신건강의학과에서 수행된 경우만을 사건으로 재정의하여 분석을 시행했을 때 추적기간 중 사건 발생 건수는 508건으로 감소하였고 전반적인 관련성의 방향은 유지되었으나 신뢰구간의 크기는 증가하였다 (2007년 연간 초미세먼지 농도에 대해 위험비, 1.23, 95% 신뢰구간: 0.93, 1.63; 2007년부터 2010년까지 초미세먼지 농도에 대해 위험비, 1.03, 95% 신뢰구간: 0.55, 1.90; 12개월

초미세먼지 이동평균에 대해 위험비, 1.38, 95% 신뢰구간: 0.97, 1.96).

열 번째, 전국자료를 이용하여 미세먼지, 이산화질소, 아황산가스, 오존 농도와 우울증 발생 사이의 관련성에 대해 분석해 보았을 때 큰 샘플 사이즈로 일부 관련성은 유의수준 0.05 수준에서 유의하였으나 관련성의 크기는 본 분석의 결과와 비교했을 때 매우 작은 편이었으며 전국 시군 구에 대해 임의 효과를 주지 않은 모형 (non-frailty model)이나 임의 효과를 준 모형 (frailty model)이나 결과는 비슷하였다 (Figure 5).

Table 11. Hazard ratios^a of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the $\text{PM}_{2.5}$ concentration after excluding or including subjects who had depressive episode until December 31, 2007

	No. ^b	HR	95% CI
Subjects who had depressive episode until December 31, 2007 were excluded	973/27,270		
PM _{2.5} in 2007		1.44	1.17, 1.78
PM _{2.5} between 2007 and 2010		1.59	1.02, 2.49
Moving average PM _{2.5} ^c		1.47	1.14, 1.90
Subjects who had depressive episode until December 31, 2007 were included	1,481/28,863		
PM _{2.5} in 2007		1.36	1.15, 1.61
PM _{2.5} between 2007 and 2010		1.56	1.09, 2.24
Moving average PM _{2.5} ^c		1.43	1.18, 1.75

^aThe models were stratified by sex and age, and adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. ^bNumber of events during the follow-up period/total number analyzed. ^cThe 12-month moving average of the $\text{PM}_{2.5}$ concentration until an event or censor between 2007 and 2010 as time-varying exposure in time-dependent Cox

models. PM_{2.5}, particulate matter with an aerodynamic diameter ≤ 2.5 μm ; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Table 12. Hazard ratios^a of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the $\text{PM}_{2.5}$ concentration after excluding or including subjects who died from intentional self-injury

	No. ^b	HR	95% CI
Subjects who died from intentional self-injury were excluded	973/27,270		
PM _{2.5} in 2007		1.44	1.17, 1.78
PM _{2.5} between 2007–2010		1.59	1.02, 2.49
Moving average PM _{2.5} ^c		1.47	1.14, 1.90
Subjects who died from intentional self-injury were included	991/27,270		
PM _{2.5} in 2007		1.42	1.15, 1.75
PM _{2.5} between 2007–2010		1.53	0.98, 2.38
Moving average PM _{2.5} ^c		1.45	1.12, 1.87

^aThe models were stratified by sex and age, and adjusted for household income, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. ^bNumber of events during the follow-up period/total number analyzed. ^cThe 12-month moving average of the $\text{PM}_{2.5}$ concentration until an event

or censor between 2007 and 2010 as time-varying exposure in time-dependent Cox models. PM_{2.5}, particulate matter with an aerodynamic diameter ≤ 2.5 μm ; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Table 13. Hazard ratios of depression for an increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in the $\text{PM}_{2.5}$ concentration in the study population including those without health examination results

	No. ^a	HR	95% CI
Model 1 ^b	2,003/69,999		
PM _{2.5} in 2007		1.43	1.25, 1.63
PM _{2.5} between 2007–2010		1.52	1.14, 2.05
Moving average PM _{2.5} ^c		1.20	1.01, 1.42
Model 2 ^d	2,003/69,999		
PM _{2.5} in 2007		1.34	1.16, 1.55
PM _{2.5} between 2007–2010		1.41	1.03, 1.93
Moving average PM _{2.5} ^c		1.19	1.00, 1.41

^aNumber of events during the follow-up period/total number analyzed. ^bStratified by sex and age, and unadjusted. ^cThe 12-month moving average of the $\text{PM}_{2.5}$ concentration until an event or censor between 2007 and 2010 as time-varying exposure in time-dependent Cox models. ^dStratified by sex and age, and adjusted for household income, size of the population, proportion of married persons among the population aged 15 years or older, economic and social environment satisfaction, number of clients of the social welfare facilities per capita, and deprivation index in the district in which each subject resided. $\text{PM}_{2.5}$, particulate matter with an aerodynamic diameter $\leq 2.5 \mu\text{m}$; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

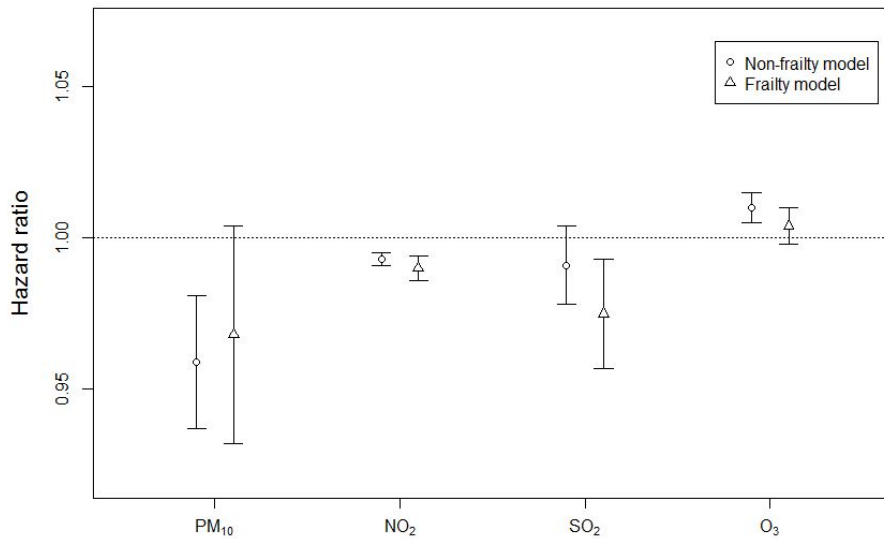


Figure 5. Associations of 12-month moving average of PM₁₀, NO₂, SO₂, and O₃ concentrations with incident depression.

The non-frailty model is time-dependent Cox model adjusted for sex, age (5-year group), household income, smoking status, alcohol consumption, and regular exercise. The frailty model is the same model with a random effect of districts.

4. 고찰

4.1. 연구결과 요약 및 기존 결과와 비교

본 건강보험 청구자료 기반 코호트를 이용한 종적 분석에서 초미세먼지 장기노출은 우울증 발생과 양의 관련성이 있었다. 뿐만 아니라 초미세먼지 노출에 따른 우울증의 위험은 당뇨병, 심혈관계 질환, 만성폐쇄성폐질환 같은 기저 만성질환 보유군에서 더 크게 나타났다. 이러한 결과는 다양한 민감도 분석에서도 일관되게 유지되었다.

대기오염 장기노출과 우울 증상에 대해서는 지금까지 한 개의 역학연구만이 발표되었다 (11). 보스턴의 노령인구를 대상으로 수행된 이전 연구에서는 대기오염 장기노출과 우울 증상 사이의 관련성에 대한 증거를 발견하지 못하였다. 비록 보스턴에서 행해진 이전 연구와 본 연구가 초미세먼지를 주요 노출로 분석했음에도 불구하고 초미세먼지 구성성분 (particulate composition)은 지역에 따라 다를 수 있는데 그 구성성분에 따라 건강영향이 다름이 알려져 있어 (21) 결과의 차이가 이에 기인했을 가능성이 있다. 또한 본 연구의 스플라인 회귀 분석에서는 초미세먼지 농도가 어느 수준 이상에서 우울증과 양의 관련성을 보였는데 (Figure 4), 이를 고려했을 때 보스턴에서 행해진 연구와 본 연구에서의 초미세먼지의 농도 차이 (이전 연구에서 $8.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$; 본 연구에서 $26.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$)가 이

러한 결과의 차이를 야기했을 수 있다. 마지막으로 나이, 인종, 기저질환 보유 여부 같은 인구학적 차이, 주요 결과 지표, 연구 디자인에서의 차이가 결과에서의 차이를 야기했을 수 있다. 전체적으로 본 연구는 초미세먼지 장기노출과 우울증 사이의 관련성에 대한 증거를 제공하나 초미세먼지 구성성분에 따른 건강영향의 차이, 비선형적 관련성의 가능성에 대해서는 향후 추가적 연구가 필요하다고 하겠다.

4.2. 기저질환 여부에 따른 층화분석 결과 해석

본 연구에서 초미세먼지 장기노출과 우울증 발생 사이의 관련성은 당뇨병, 심혈관계 질환, 만성폐쇄성폐질환과 같은 기저 질환 보유 군에서 미보유 군에 비해 강하게 나타났다. 이전 대기오염 단기노출 연구에서는 대기오염과 우울 또는 자살 사이의 관련성이 기저 질환 여부에 따라 달라질 수 있음이 보고된 바 있다. 예를 들어 대기오염단기노출과 우울 에 피소드로 인한 응급실 방문 사이의 관련성에 대한 사례-교차 연구에서 관련성은 당뇨병, 심혈관계 질환, 만성폐쇄성폐질환, 천식, 우울장애로 진단받은 바 있는 집단에서는 나타났지만 이러한 진단을 받은 적이 없는 집단에서는 나타나지 않았다 (6). 또 다른 사례-교차 연구에서 대기오염 단기노출과 자살 위험과의 관련성은 심혈관계 질환 보유 집단에서만 관찰되었다 (15). 본 연구는 이러한 과거 연구 결과들과 동일선 상에 있으며 향후 당뇨병, 심혈관계 질환, 만성폐쇄성폐질환과 같은 기저 질환을 지니고 있는 사람에서 초미세먼지 장기노출로 인한 우울증 발생 위험에 대해 추가적 관심이 필요함을 시사한다고 할 수 있다.

4.3. 분석 결과의 생물학적 기전

초미세먼지 장기노출은 기도 (respiratory tract)에서 염증과정을 야기할 수 있으며 이는 전신 염증과 염증 매개체 (inflammatory mediator)의 전신 순환으로 이어질 수 있음이 알려져 있다 (22). 이러한 염증 매개체는 중추신경계 내피세포의 사이토카인 수용체와 결합하여 수용체를 활성화시키고 면역체계 반응을 통해 세포 이음부 (cell junction) 및 신경단백 (neural protein)에 대한 자가 항체 (autoantibody) 생성을 야기할 수 있다 (23,24). 이러한 과정을 통해 생성된 항체는 혈액-뇌 장벽 (blood-brain barrier)을 교란시키고 신경염증 (neuroinflammation), 중추신경계 산화손상 (brain oxidative stress), 신경화학적 변화 (neurochemical change)를 일으킬 수 있다. 뿐만 아니라 초미세먼지가 폐조직 구획 (lung tissue compartment)을 통과하여 전신 순환계로 들어간 후 뇌에 도달하여 중추신경계 염증 및 산화손상을 일으킬 가능성이 있음이 보고되기도 하였다 (12,25).

한편 우울증 발생과 관련하여 염증관련인자들이 신경화학적 변화를 통해 우울증 발생에 중요한 역할을 한다는 증거들이 있다 (14,26). 우울증은 자주 당뇨병, 심혈관계 질환, 만성폐쇄성폐질환과 같은 만성 염증과 관련된 질환과 동반됨이 잘 알려져 있으며 (27), 우울증을 가진 환자에서 전신을 순환하는 염증 매개체 농도가 높음이 보고된 바 있다 (28). C형 간염이나 암 치료를 위해 인터페론- α (interferon- α)를 투여했을 때 염증성 사이토카인인 인터류킨-6 (interleukin-6)가 증가하며 우울증 발생이 증

가함이 보고되었다 (29,30).

따라서 이전 이전 기전연구들은 초미세먼지 장기노출이 전신 및 신경계 염증과 산화손상을 통해 우울증을 야기할 수 있으며, 초미세먼지 노출로 인한 우울증 발생 위험이 만성 염증과 관련되는 질환 보유자에서 크게 나타날 수 있음을 시사한다고 평가할 수 있다. 만성 염증 및 생체 내 염증인자 수준과 관련되어 있는 만성질환 보유 군에서 초미세먼지 장기노출로 인한 우울증 발생 위험이 더 큰 것은 초미세먼지 노출로 야기된 염증상태에 대한 개인적 감수성 및 취약성을 반영하는 것일 수 있다. 이전 연구는 당뇨병이나 우울증과 같이 만성 염증과 관련된 질환의 발생이 초미세먼지에 대한 낮은 저항 능력, 항상성 유지능력을 가진 사람들에서 그렇지 않은 사람들에서 호발함을 보고한 바 있다 (31). 하지만 이러한 증거들에도 불구하고 본 연구에서 관찰된 관련성의 생물학적 기전에 대해 직접적으로 탐구한 기전 연구는 부족한 편으로 향후 본 관련성의 기전에 대해 보다 직접적으로 탐구하는 연구가 추가적으로 필요하다고 하겠다.

4.4. 연구대상에서의 한계

본 연구는 연구대상에 대해 몇 가지 한계를 지니고 있다. 본 연구는 605 km² 면적에 천만 명 이상의 인구조로 구성된 하나의 대도시에 대해 수행되었으며 이는 연구결과의 일반화 (generalizability)에 한계점으로 볼 수 있다. 그러나 본 연구대상자의 인종적, 문화적 면에서의 상대적 동질성은 전국적 또는 다수의 도시에서 수행되었던 기존 대기오염 장기노출 역학연구들이 배제할 수 없었던 인구집단 층화 (population stratification), 사회문화적 차이에 관련된 보정되지 않은 잔류 교란 (residual confounding) 문제를 줄일 수 있다는 강점이 있다.

본 연구에서 상대적으로 많은 수의 연구대상자가 고소득층으로 분류되었으며 저소득층은 저대표 (underrepresent)되었는데 이는 본 자료에 2008년 이전 의료급여수급권자에 대한 상세자료가 누락되어 있는데 기인할 수 있다. 또한 부분적으로는 저소득층에서 건강보험 건강검진 수검율이 낮기 때문일 수도 있다 (17,18). 초미세먼지 노출과 우울증 발생 사이의 관련성이 저소득층에서 더 크게 나타났음을 고려했을 때 (Table 8), 저소득층이 덜 포함된 문제로 인해 관련성은 영가설 쪽으로 이동하였을 가능성이 있으며 실제 전체 인구집단에서는 양의 관련성이 더 뚜렷이 나타날 것으로 생각된다.

본 연구대상자에서 개인 수준 공변량의 5.3%가 결측이었다. 본 연구는

결측값에 대한 범주를 설정하여 분석에 이용될 샘플수를 늘리는 방식을 선택했으나 이러한 접근법은 비뚤림을 야기할 수 있다. 따라서 추가로 완전사례분석을 수행하였으며 양 분석에서 일관된 관련성을 관찰하였다.

4.5. 초미세먼지 노출 평가에서의 한계

본 연구에서 초미세먼지 노출 평가에 관련된 문제 역시 지적될 수 있다. 대기오염 역학연구에서 고정 측정소 모니터링 (fixed-site pollution monitoring) 자료를 이용하여 노출을 평가하는 것은 널리 사용되는 접근법이나 (32,33), 이 방법으로 노출을 평가하는 것은 대기오염 개인 노출에 대해 비차별적 오분류 (non-differential misclassification)를 야기하여 관련성을 영가설로 이동시키는 것으로 보고되고 있다 (34). 하지만 이러한 한계에도 불구하고 본 연구에서는 일관된 관련성이 관찰되었다.

본 연구 대상의 높은 인종적, 문화적 동질성에도 불구하고 구와 관련된 알려지지 않거나 측정되지 않은 인자가 관찰된 관련성에 대한 교란변수로 작용할 가능성을 배제하기는 어렵다. 예를 들어 과거 대기오염 연구들은 소득 수준이 거주지 및 대기오염 노출과 매우 밀접히 관련됨을 보고한 바 있다 (35,36). 하지만 본 연구대상자에서는 소득 수준과 대기오염 노출 사이의 관련성이 관찰되지 않았다 (Table 2). 이러한 구와 관련된 잠재적 교란 가능성을 줄이기 위해 본 연구에서는 다양한 맥락적, 개인적 잠재 교란변수들에 대한 보정을 수행하였다. 뿐만 아니라 구에 대해 임의 효과를 준 다수준 시간 의존 콕스 모형이나 구에 대해 추가 보정한 시간 의존 콕스 모형을 구축하여 분석을 수행하였으며 이러한 분석에서 일관된 관련성을 관찰하였다. 이러한 분석모형들은 구 내 노출 변이 (within-district variability of exposure)와 관련된 우울증 발생 위험비를 평가

하는 것으로 해석될 수 있으며 (21,37), 이 모형들을 이용한 분석 결과는 관찰된 관련성이 구와 관련된 교란변수에 의해 크게 영향 받지 않았음을 시사한다.

대기오염 장기노출 연구에서 또 다른 노출 오분류 가능성은 입적 당시 각 연구대상자의 주소 정보에 기반하여 추정 노출을 할당하는 방법론에서 기인할 수 있다. 연구 입적 바로 전에 다른 거주지에서 입적 시 평가된 거주지로 이사한 경우나 연구 기간 중 입적 시 평가된 거주지에서 다른 거주지로 이사한 경우 참여시 주소에 기반하여 할당된 노출은 실제 장기노출 수준과 큰 차이를 보일 수 있다. 따라서 본 연구에서는 이러한 종류의 노출 오분류를 줄이기 위해 2002년부터 2010년까지 다른 구로 이사하지 않은 사람만을 대상으로 분석을 진행하였다. 개인정보 보호를 위해 매년 각 연구대상자의 구 수준 주소 정보만이 공개되었기 때문에 구 수준 미만의 주소를 이용할 수 없었는데 이러한 해상도 저하는 노출 평가에서의 또 다른 한계로 지적될 수 있다.

비록 초미세먼지 노출 정보가 2007년 이후에 대해서만 이용 가능했지만 도로나 공장 같은 대기오염 수준과 관련된 인프라는 매우 서서히 변할 뿐 아니라 (28,37) 서울시 구 별 초미세먼지 농도 순위는 상대적으로 일정하게 유지되었다 (Figure 3). 따라서 본 연구에서 초미세먼지 장기노출 지표로 이용된 2007년 연평균 초미세먼지 농도, 2007년부터 2010년까지 초미세먼지 농도 평균, 2007년부터 2010년 사이 사건이나 절단 전까

지 12개월 초미세먼지 농도 이동평균은 1~4년 이상의 장기노출을 반영한다고 해석할 수 있다.

청구자료를 이용한 본 연구에서 직장 등의 이유로 각 연구대상자가 거주구 외에서 생활하는 시간에 대한 정보는 이용가능하지 않았으며 이는 개인 초미세먼지 노출 추정에서 오분류를 야기할 수 있고 한계로 지적될 수 있다.

지각된 대기오염/냄새 (perceived air pollution/odor), 도로 교통에 대한 지각된 위험 (perceived danger), 교통 소음 등 초미세먼지 노출과 관련된 인자가 정신적 건강 (mental well-being)에 영향을 미칠 수 있음이 보고되고 있어 (38-40), 향후 이러한 인자들이 독립적으로 또는 초미세먼지 노출과 함께 우울증 발생에 영향을 미칠 가능성에 대해 추가적 연구가 필요하다 하겠다.

4.6. 우울증 평가에서의 한계

우울증 평가에 관련된 한계 역시 존재한다. 본 연구에서 이용한 자료는 연구용으로 공개되기는 하였으나 기본적으로 청구자료를 가공한 자료로 진단의 정확성에 대해 평가되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 결과지표에 대한 오분류 가능성을 줄이기 위해 상병명 뿐 아니라 항우울제 처방 정보를 함께 이용하여 우울증을 정의했을 뿐 아니라 F32.x 상병명만 이용한 경우, F33.x (recurrent depressive disorder), F34.1 (dysthymia), F41.2 (mixed anxiety and depressive disorder)를 포함하여 확장된 정의를 이용한 경우 등 다양한 정의에 대해 민감도 분석을 수행하였다. 분석 결과는 주 분석에서 사용한 정의와 대안적 정의 사이에서 크게 다르지는 않았으나 관련성의 점차적 감쇠 (gradual attenuation)를 보였는데 (Table 10), 이는 비차별적 오분류에 기인할 가능성이 있다. 또한 우울증 진단 및 항우울제 처방이 정신건강의학과에서 수행된 경우만을 사건으로 재정의하여 분석을 시행했을 때도 일관된 관련성이 관찰되었다.

초미세먼지 장기노출은 노령인구에서 인지기능 저하 (41)와 알츠하이머 병과 같은 신경퇴행성 질환 발생 (42)과 관련됨이 보고되었는데 이는 오분류로 인한 비뿔림의 또 다른 원인이 될 수 있다. 그러나 본 연구에서는 연구기간 중 치매 진단자를 제외한 후에도 관련성이 유지되었다.

비록 청구 자료에 내재하는 한계에도 불구하고 과거 연구 들에서 사용되

있던 연구참여자에 의한 보고나 설문지 기반 도구를 통한 평가에 비해 본 연구의 접근은 더 객관적이고 이전 연구들이 노출될 수 있는 비뚤림에 잠재적으로 덜 취약하다는 점이 지적될 수 있다 (43).

4.7. 본 연구의 장점

본 연구는 몇 가지 장점을 가지고 있다. 첫 번째, 본 연구는 우울증 진단 및 치료에 대한 의료 서비스 이용 정보를 이용하여 임상 현실과 실제 진료를 더 직접적으로 반영한다고 할 수 있다.

두 번째, 본 연구는 청구자료 기반 준동적 코호트 (semi-dynamic cohort) 를 이용하였다. 따라서 우울증과 같이 그 발생이 추적 (follow-up) 및 그에 따른 질환 발견 가능성과 관련되는 질환에 대해 종적 연구를 수행할 때 항상 잠재적 문제로 지적되는 차별적 추적 손실 (differential follow-up loss)로 인한 체계적 오류 가능성을 줄일 수 있다.

마지막으로 본 연구는 입원과 외래 의료 이용 정보를 모두 사용하므로 우울증을 포함한 다양한 임상적 문제로 입원한 연구대상자에 대해서도 평가가 가능한데 이는 일반 인구집단을 대상으로 하는 통상적 코호트 연구에서는 어려우며 특히 상당수의 우울증 환자들이 임상적 경과 중 입원을 거친다는 점을 고려할 때 연구가설의 검정 측면에서 본 연구설계의 장점으로 평가될 수 있다.

5. 결론

본 연구는 건강보험 청구자료 기반 코호트를 이용하여 초미세먼지 장기 노출과 우울증 발생 사이의 관련성에 대한 증거를 제시하였다. 특히 초미세먼지 노출로 인한 우울증 위험은 당뇨병, 심혈관계 질환, 만성폐쇄성폐질환 등 기저 만성질환이 있는 군에서 더 크게 나타났다. 하지만 본 연구에서 초미세먼지 농도는 많은 선진국의 초미세먼지 연간 평균 농도나 세계보건기구에서 가이드라인으로 제시한 연간 평균 농도 ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$)보다 높았다. 또한 농도-반응 관련성 (concentration-response relationship)의 모양은 인구집단 구성과 초미세먼지 구성성분 차이로 인해 지역마다 다를 수 있기 때문에 본 연구 결과를 다른 지역으로 직접적으로 일반화하는 데에는 주의가 필요하다고 할 수 있다. 향후 연구는 초미세먼지 장기노출과 우울증 발생 사이의 관련성을 다양한 인구집단과 지역에서 평가할 필요가 있다.

6. 참고문헌

1. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet Lond Engl.* 2007;370(9590):851-8.
2. González HM, Tarraf W, Whitfield KE, Vega WA. The epidemiology of major depression and ethnicity in the United States. *J Psychiatr Res.* 2010;44(15):1043-51.
3. Cho MJ, Park JI, Bae A, Bae JN, Son JW, Ahn JH et al. The epidemiological survey of mental disorders in Korea. *Seoul Minist Health Welf.* 2011;
4. Szyszkowicz M, Rowe BH, Colman I. Air pollution and daily emergency department visits for depression. *Int J Occup Med Environ Health.* 2009;22(4):355-62.
5. Lim Y-H, Kim H, Kim JH, Bae S, Park HY, Hong Y-C. Air pollution and symptoms of depression in elderly adults. *Environ Health Perspect.* 2012;120(7):1023-8.
6. Cho J, Choi YJ, Suh M, Sohn J, Kim H, Cho S-K et al. Air pollution as a risk factor for depressive episode in patients with cardiovascular disease, diabetes mellitus, or asthma. *J Affect Disord.* 2014;157:45-51.
7. Bakian AV, Huber RS, Coon H, Gray D, Wilson P, McMahon WM et al. Acute air pollution exposure and risk of suicide completion. *Am J Epidemiol.* 2015;181(5):295-303.
8. Szyszkowicz M, Willey JB, Grafstein E, Rowe BH, Colman I. Air pollution and emergency department visits for suicide attempts in vancouver, Canada. *Environ Health Insights.* 2010;4:79-86.
9. Tzivian L, Winkler A, Dlugaj M, Schikowski T, Vossoughi M, Fuks K et al. Effect of long-term outdoor air pollution and noise on

- cognitive and psychological functions in adults. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218(1):1–11.
10. Fonken LK, Xu X, Weil ZM, Chen G, Sun Q, Rajagopalan S et al. Air pollution impairs cognition, provokes depressive-like behaviors and alters hippocampal cytokine expression and morphology. *Mol Psychiatry*. 2011;16(10):987–95, 973.
 11. Wang Y, Eliot MN, Koutrakis P, Gryparis A, Schwartz JD, Coull BA et al. Ambient air pollution and depressive symptoms in older adults: results from the MOBILIZE Boston study. *Environ Health Perspect*. 2014;122(6):553–8.
 12. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci*. 2009;32(9):506–16.
 13. Calderón-Garcidueñas L, Calderón-Garcidueñas A, Torres-Jardón R, Avila-Ramírez J, Kulesza RJ, Angiulli AD. Air pollution and your brain: what do you need to know right now. *Prim Health Care Res Dev*. 2015;16(4):329–45.
 14. Anisman H, Hayley S. Inflammatory factors contribute to depression and its comorbid conditions. *Sci Signal*. 2012;5(244):pe45.
 15. Kim C, Jung SH, Kang DR, Kim HC, Moon KT, Hur NW et al. Ambient particulate matter as a risk factor for suicide. *Am J Psychiatry*. 2010;167(9):1100–7.
 16. Lee J, Lee JS, Park S-H, Shin SA, Kim K. Cohort Profile: The National Health Insurance Service–National Sample Cohort (NHIS–NSC), South Korea. *Int J Epidemiol*. 2016;
 17. Cho B, Lee CM. Current situation of national health screening systems in Korea. *J Korean Med Assoc*. 2011; 54:666–9
 18. Park JH, Lee JS, Lee JY, Hong JY, Kim SY, Kim SO et al. [Factors affecting national health insurance mass screening participation in the disabled]. *J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi*. 2006;39(6):511–519.

19. Meira-Machado L, Cadarso-Suárez C, Gude F, Araújo A. smoothHR: an R package for pointwise nonparametric estimation of hazard ratio curves of continuous predictors. *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:745742.
20. Shin YJ, Yoon TH, Kim MH, Cho HJ, Kim MK, Yoo WS et al. Health promotion strategies and programmes development for health inequalities alleviation. *Dep Health Welf K Ed Coop Syst Univ Hanyang Manag Cent Health Promot.* 2009;
21. Kioumourtzoglou M-A, Austin E, Koutrakis P, Dominici F, Schwartz J, Zanobetti A. PM2.5 and survival among older adults: effect modification by particulate composition. *Epidemiol Camb Mass.* 2015;26(3):321-7.
22. Calderón-Garcidueñas L, Macías-Parra M, Hoffmann HJ, Valencia-Salazar G, Henríquez-Roldán C, Osnaya N et al. Immunotoxicity and environment: immunodysregulation and systemic inflammation in children. *Toxicol Pathol.* 2009;37(2):161-9.
23. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol.* 2008;36(2):289-310.
24. Lampron A, Elali A, Rivest S. Innate immunity in the CNS: redefining the relationship between the CNS and Its environment. *Neuron.* 2013;78(2):214-32.
25. Valavanidis A, Fiotakis K, Vlachogianni T. Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms. *J Environ Sci Health Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2008;26(4):339-62.
26. Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13(6):467-75.

27. Shelton RC, Miller AH. Inflammation in depression: is adiposity a cause? *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(1):41–53.
28. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46–56.
29. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon- α in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord*. 2002;72(3):237–41.
30. Juengling FD, Ebert D, Gut O, Engelbrecht MA, Rasenack J, Nitzsche EU et al. Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;152(4):383–9.
31. R ckerl R, Hampel R, Breitner S, Cyrus J, Kraus U, Carter J et al. Associations between ambient air pollution and blood markers of inflammation and coagulation/fibrinolysis in susceptible populations. *Environ Int*. 2014;70:32–49.
32. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med*. 2015;372(10):905–13.
33. Pope CA, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med*. 2009;360(4):376–86.
34. Kioumourtzoglou M-A, Spiegelman D, Szpiro AA, Sheppard L, Kaufman JD, Yanosky JD et al. Exposure measurement error in PM_{2.5} health effects studies: a pooled analysis of eight personal exposure validation studies. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2014;13(1):2.
35. Brook RD, Cakmak S, Turner MC, Brook JR, Crouse DL, Peters PA et al. Long-term fine particulate matter exposure and mortality from diabetes in Canada. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3313–20.
36. Koton S, Molshatzki N, Yuval null, Myers V, Broday DM,

- Drory Y et al. Cumulative exposure to particulate matter air pollution and long-term post-myocardial infarction outcomes. *Prev Med.* 2013;57(4):339–44.
37. Park SK, Adar SD, O'Neill MS, Auchincloss AH, Szpiro A, Bertoni AG et al. Long-term exposure to air pollution and type 2 diabetes mellitus in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2015;181(5):327–36.
 38. Bocquier A, Cortaredona S, Boutin C, David A, Bigot A, Sciortino V et al. Is exposure to night-time traffic noise a risk factor for purchase of anxiolytic-hypnotic medication? A cohort study. *Eur J Public Health.* 2014;24(2):298–303.
 39. Persson R, Björk J, Ardö J, Albin M, Jakobsson K. Trait anxiety and modeled exposure as determinants of self-reported annoyance to sound, air pollution and other environmental factors in the home. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007;81(2):179–91.
 40. Yoshida T, Osada Y, Kawaguchi T, Hoshiyama Y, Yoshida K, Yamamoto K. Effects of road traffic noise on inhabitants of Tokyo. *J Sound Vib.* 1997;205(4):517–522.
 41. Weuve J, Puett RC, Schwartz J, Yanosky JD, Laden F, Grodstein F. Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women. *Arch Intern Med.* 2012;172(3):219–27.
 42. Jung C-R, Lin Y-T, Hwang B-F. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis JAD.* 2015;44(2):573–84.
 43. MacIntyre EA, Karr CJ, Koehoorn M, Demers PA, Tamburic L, Lencar C et al. Residential air pollution and otitis media during the first two years of life. *Epidemiol Camb Mass.* 2011;22(1):81–9.

Abstract

Long-term fine particulate matter exposure and depression in a health insurance data-based cohort

Kyoung-Nam Kim, M.D.

Department of Medicine (Preventive Medicine)

The Graduate School

Seoul National University

Introduction: Previous studies have associated short-term air pollution exposure with depression. Although an animal study showed an association between long-term exposure to particulate matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ (PM_{2.5}) and depression, epidemiological studies assessing the long-term association are scarce. Therefore, we investigated the association between long-term PM_{2.5} exposure and depression.

Methods: A total of 27,270 subjects aged 15–79 years who maintained an address within the same districts in Seoul, Korea throughout the entire study period (between 2002 and 2010) and without a previous depression diagnosis were analyzed. We used 3 district-specific exposure indices as measures of long-term PM_{2.5} exposure. Cox proportional hazards models adjusted for potential confounding factors measured at district and individual levels were constructed. We further conducted stratified analyses according to underlying chronic diseases such as diabetes mellitus, cardiovascular disease, and chronic obstructive pulmonary disease.

Results: The risk of depression during the follow-up period (2008–2010) increased with an increase of $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in PM_{2.5} in 2007 (hazard ratio [HR] = 1.44, 95% confidence interval [CI]: 1.17, 1.78), PM_{2.5} between 2007 and 2010 (HR = 1.59, 95% CI: 1.02, 2.49), and 12-month moving average of PM_{2.5} until an event or censor (HR = 1.47, 95% CI: 1.14, 1.90). The association between long-term PM_{2.5} exposure and depression was greater in

subjects with underlying chronic diseases than in subjects without these diseases.

Conclusion: Long-term PM_{2.5} exposure increased the risk of depression among the general population. Individuals with underlying chronic diseases are more vulnerable to long-term PM_{2.5} exposure.

Keywords: Fine particulate matter, Long-term exposure, Depression, Cohort

Student Number: 2013-23499