



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](#)

보건학 석사 학위논문

우울증과 결핵 발생: 전국인구기반
코호트연구

2016년 8월

서울대학교 보건대학원

보건학과 역학전공

오 경 현

우울증과 결핵 발생: 전국인구기반 코호트연구

지도교수 조성일

이 논문을 보건학석사 학위논문으로 제출함
2016년 5월

서울대학교 보건대학원
보건학과 역학전공
오 경 현

오경현의 보건학석사 학위 논문을 인준함
2016년 6월

위원장	_____	정 효 지	_____	(인)
부위원장	_____	원 성 호	_____	(인)
위원	_____	조 성 일	_____	(인)

초 록

배경: 우울증은 세포매개 면역에 부정적인 영향을 미치기 때문에 이전부터 우울증이 결핵의 발생을 증가시킬 수 있다는 논의가 있었다. 하지만 현재까지 우울증과 결핵 발생의 관계에 대한 논문은 거의 찾아볼 수 없었다. 본 연구의 목적은 우울증이 결핵 발생에 미치는 효과 크기를 규명하는 것이었다.

방법: 건강보험공단 표본코호트DB로부터 2003년부터 2013년까지 우울증으로 진단받은 환자들을 노출군으로 수집하였다. 대조군은 기분장애가 없으면서 노출군 개개인에 대해 연령 및 성별이 매칭된 동 수의 대상자로 구성되었다. 우울증 환자군과 대조군에서 2003년부터 2013년까지 결핵의 발생이 확인되었다. 콕스 회귀분석을 통해 우울증과 결핵 발생의 상관성을 규명하였다.

결과: 총 32372명의 우울증 환자와 32372명의 대조군 대상자가 포함되었다. 우울증 환자군의 결핵 발생 위험은 대조군에 비해 2.63배 (95% confidence interval, 1.74~3.96) 높았다. 또한 우울증을 경증 및 중증으로 분류했을 때 우울증의 중증도가 증가할수록 결핵의 발생 위험이 더욱 높아졌다. 우울증 환자군 내에서는 우울증의 정도가 심할수록 결핵 발생에 대한 남성, 고령, 알코올 사용 장애 등의 효과 크기가 더욱 커지는 것으로 나타났다.

결론: 본 연구는 우울증 환자가 더 높은 결핵 발생 위험을 가진다는 것과

우울증과 결핵 발생 사이에 용량 반응 관계가 있다는 것을 보여주었다.

주요어 : 우울증, 결핵, 코호트 연구

학 번 : 2014-23318

목 차

I. 연구 배경.....	1
1. 연구의 필요성.....	1
2. 관련문헌 고찰.....	2
3. 연구의 목적.....	4
II. 연구 방법.....	5
1. 연구 윤리.....	5
2. 연구 대상.....	5
3. 표본 수집.....	5
4. 우울증 정의 및 분류.....	6
5. 결핵 발생 정의.....	7
6. 교란변수 확인.....	7
7. 통계 분석.....	8
III. 연구 결과.....	9
1. 대상자의 일반적 특성.....	9
2. 노출군 및 대조군에서의 결핵 발생.....	12
3. 전체 대상자에서의 결핵 발생의 위험요인.....	15
4. 우울증 환자군에서의 결핵 발생의 위험요인.....	18
IV. 고찰.....	23
V. 결론.....	28
참고문헌.....	29
Abstract.....	34

표 목차

Table 1. General characteristics between depression group and control group.....	11
Table 2. Incidence rate ratio between depression group and control group.....	13
Table 3. Multivariable Cox regression analysis of factors associated with risk of tuberculosis among all the enrollees.....	15
Table 4. Multivariable Cox regression analysis of factors associated with risk of tuberculosis in depression group.....	19
Table 5. Multivariable Cox regression analysis of factors associated with risk of tuberculosis in mild depression group.....	20
Table 6. Multivariable Cox regression analysis of factors associated with risk of tuberculosis in severe depression group.....	21

그림 목차

Figure 1. Brain-immune interactions in depression.....	3
Figure 2. Flowchart of enrolment from the Korean National Health Insurance Service Sample Cohort Database.....	10
Figure 3. Cumulative incidence of tuberculosis between depression group and control group.....	13
Figure 4. Log minus log (LML) curve between depression group and control group.....	17
Figure 5. Hazard ratios (points) and 95% confidence intervals (error bars) according to severity of depression.....	18

I. 연구 배경

1. 연구의 필요성

결핵은 전 세계적으로 여전히 주요 감염성 질환으로 자리매김하고 있다. 세계보건기구의 발표에 따르면 2014년 세계적으로 총 960만 명의 결핵 신환자가 발생했고 150만 명의 결핵으로 인한 사망자가 발생했을 것으로 추정하고 있다.¹ 이제 결핵은 HIV를 넘어서서 감염병 중 전 세계에서 가장 많은 사망자를 내는 질환이 되었다. 한국 역시 고도의 경제성장을 이룩했음에도 여전히 OECD 국가 중에서 결핵발생률이 가장 높다. 질병관리본부의 발표에 따르면 2014년 신고된 결핵환자는 43000여 명이었고 결핵 신환자의 비율은 인구 10만 명 당 69명이었다.²

결핵의 위험요인으로 다양한 인자들이 알려져 있다. 대부분은 숙주의 면역반응을 약화시켜서 잠복감염되어 있던 결핵균을 재활성화시키는 데에 관여한다.³ 구체적으로 HIV 감염,⁴ 영양실조,⁵ 당뇨병,⁶ 흡연,⁷ 음주,⁸ 규폐증,⁹ 여러 전신질환 및 면역억제제 사용¹⁰ 등이 있다. 우울증 및 심각한 정신적 스트레스 등을 포함한 정신 장애 역시 결핵의 위험요인으로 논의되어 왔다. 우울증 및 스트레스는 세포매개 면역에 부정적인 영향을 미치기 때문에 이론적으로 결핵의 발생 위험을 높일 수 있다.¹¹ 하지만 현재까지 우울증이나 정신적 스트레스가 결핵 발생에 미치는 효과의 크기가 제대로 규명된 바 없다.

신경정신 장애는 세계 질병 부담의 약 14% 정도를 기여하는 것으로 추

정되는데 이 중에서 가장 많은 부분을 차지하는 질환이 우울증이다.¹² 실제로 우울증과 같은 정신 장애가 결핵 발생의 위험요인으로 영향을 미친다면 전 세계적으로 점점 질병부담이 증가하는 정신 장애가 결핵 퇴치 과정에서 장애물로 작용할 가능성이 있다. 따라서 우울증과 같은 정신 장애가 결핵 발생에 미치는 효과의 크기를 제대로 규명해야 앞으로 결핵 퇴치 전략을 수립하는 데에 있어서 고위험군에서의 결핵관리활동 강화 등 보다 효과적인 중재방안의 도입이 가능할 것이다.

2. 관련문헌 고찰

우울증과 면역체계의 변화

우울증은 여러 경로를 통해 면역 체계에 직·간접적 영향을 미친다. 특히 면역세포 분포의 변화, 림프구 생산의 감소, 바이러스 특이 T세포 반응 저하, 기억 T세포 반응 저하 등을 통해서 면역억제를 일으키는데 이는 감염병에 대한 방어기전에 영향을 끼칠 수 있다 (그림 1, Figure 1).¹³ 실제로 여러 연구들을 통해 우울증 환자에서 림프구의 수와 비율이 감소하고 NK세포의 수가 감소한다는 것과 림프구 생산이 감소한다는 것이 밝혀진 바 있다.¹⁴

Depression

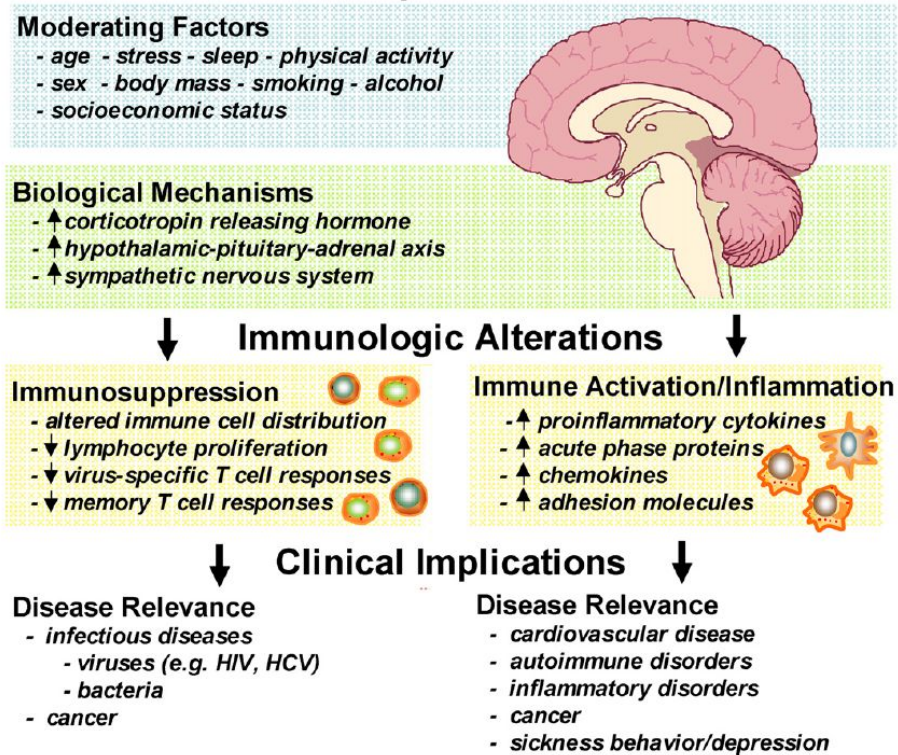


Figure 1. Brain-immune interactions in depression (Irwin MR, Miller AH. 2007)

우울증과 결핵 이외 감염병의 발생

우울증과 결핵 이외의 다른 감염병의 발생과 관련된 다양한 연구들이 진행된 바 있다. 미국의 대규모 코호트 연구에서는 남성 동성애자에서 우울증이 있는 경우 HIV 양성률이 더 높은 것으로 나타난 바 있다.¹⁵ HIV 감염과 동반된 우울증은 HIV 감염의 진행에도 직접적·간접적인 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 직접적으로는 글루코코르티코이드 호르몬의 분비를 촉진시켜 결과적으로 CD4 수치의 감소를 초래하며 간접적으로는 약물 사용, 사회적지지 부족, 약제순응도 감소, 위험 성행동 및 이차 감염 등을

통해 HIV 감염의 진행에 영향을 끼친다.¹⁶ 우울증과 인플루엔자 발생의 관련성을 분석한 체계적 문헌 고찰 논문에서는 우울증 환자에서의 인플루엔자의 발생위험에 대해 규명하기에는 과학적 근거가 부족하다고 결론내린 바 있다.¹⁷ 영국의 연구에서는 여러 병원의 의무기록을 기반으로 조사한 결과, 폐구균 폐렴에 대한 우울증의 상대위험도가 2.1 (95%CI 2.0-2.1)인 것으로 나타났다.¹⁸

우울증 이외 정신 장애와 결핵의 발생

우울증 이외의 여러 정신 질환과 결핵 발생과의 관련성을 조사한 연구들이 다양하게 진행되어 왔다. 일본 나가사키의 결핵 등록 자료를 통한 연구에서는 조현병 환자에서 결핵의 발생률이 높게 나타났고¹⁹ 미국 뉴욕의 낮 정신병원에서는 심각한 정신 장애환자에서 결핵감염률이 높은 것으로 나타났다.²⁰ 또한 알코올남용과 같은 정신 장애에서 결핵의 감염률 및 발생률 모두 높다는 것이 밝혀진 바 있다.^{8,21}

3. 연구의 목적

본 연구의 목적은 우울증이 결핵 발생에 미치는 효과 크기를 규명하는 것이다.

II. 연구 방법

1. 연구 윤리

보건복지부지정 공용기관생명윤리위원회에서 심의면제대상임을 확인 받았다 (P01-201604-21-008).

2. 연구 대상

본 연구는 국민건강보험공단 표본코호트 DB 대상자 100 만 명을 연구 대상으로 하였다. 본 DB 는 국민건강보험 가입자 모집단 5000 여 만 명에서 대표성 있게 표본 100 만 명을 추출하여 이들의 2002 년부터 2013 년까지의 사회경제적 자격 변수 및 사망자료, 의료서비스 이용 및 건강검진 자료 등을 포함하고 있다.

3. 표본 수집

표본코호트 DB 대상자 중에서 2002 년에 우울증 및 결핵을 상병 내역으로 하여 진료를 받은 자는 제외하였다. 나머지 대상자 중에서 2003 년부터 2013 년까지 상병 내역에 의해 우울증으로 진단된 자를 노출군으로 설정하였다. 우울증이 상병 내역에 나타난 시점 이전에 결핵을 상병내역으로 해서 진료를 받은 자는 노출군에서 제외하였다. 노출군 개개인에 대해 기분 (정동) 장애 (KCD 코드 F30-39)가 상병 내역에 없는 표본코호트 DB 대상자 중에서 연령 및 성별을 일대일로

매칭시켜 동 수의 대조군을 설정하였다. 두 군에서 2003 년부터 2013 년까지 결핵 발생 여부를 확인하였다.

4. 우울증 정의 및 분류

한국표준질병사인분류에 의해 경도의 우울증 에피소드 (KCD 코드 F32.0), 재발성 우울증 장애, 현존 경도 (KCD 코드 F33.0), 중등도의 우울증 에피소드 (KCD 코드 F32.1), 재발성 우울증 장애, 현존 중등도 (KCD 코드 F33.1), 정신병적 증상이 없는 중증의 우울증 에피소드 (KCD 코드 F32.2), 정신병적 증상이 있는 중증의 우울증 에피소드 (KCD 코드 F32.3), 재발성 우울증장애, 현존 정신병적 증상이 없는 중증 (KCD 코드 F33.2), 재발성 우울증장애, 현존 정신병적 증상이 있는 중증 (KCD 코드 F33.3) 중 하나 이상을 상병 내역으로 해서 진료를 받은 경우를 우울증으로 정의하였다.

위의 우울증 코드 중에서 결핵 발생 이전에 중등도의 우울증 에피소드 (KCD 코드 F32.1), 재발성 우울증 장애, 현존 중등도 (KCD 코드 F33.1), 정신병적 증상이 없는 중증의 우울증 에피소드 (KCD 코드 F32.2), 정신병적 증상이 있는 중증의 우울증 에피소드 (KCD 코드 F32.3), 재발성 우울증장애, 현존 정신병적 증상이 없는 중증 (KCD 코드 F33.2), 재발성 우울증장애, 현존 정신병적 증상이 있는 중증 (KCD 코드 F33.3) 중 하나 이상의 코드를 상병 내역으로 해서 진료를 받은 경우는 중증 우울증으로 분류하였고 나머지는 경증 우울증으로 분류하였다.

진단 기준의 타당성을 높이기 위해 정신의학전문의만 처방할 수 있는
상담처방코드인 NN011 (지지요법) NN012 (심층분석요법) NN013
(집중요법)이 없는 경우는 노출군에서 제외하였다.

5. 결핵 발생 정의

한국표준질병사인분류에 의해 세균학적 및 조직학적으로 확인된
호흡기결핵 (KCD 코드 A15), 세균학적으로나 조직학적으로 확인되지
않은 호흡기결핵 (KCD 코드 A16), 신경계통의 결핵 (KCD 코드 A17),
기타 기관의 결핵 (KCD 코드 A18), 좁쌀 결핵 (KCD 코드 A19) 중
하나 이상을 상병내역으로 하고 진료 내역에서 2 가지 이상의 항결핵제를
동시에 투약했고 처방한 일수가 30 일을 초과하는 경우를 결핵 발생으로
정의하였다. 항결핵제는 isoniazid, ethambutol, rifampin, pyrazinamide,
amikacin, kanamycin, streptomycin, ciprofloxacin, ofloxacin,
clarithromycin, prothionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid
등을 포함하였다.

6. 교란변수 확인

노출군 및 대조군 개개인의 소득분위를 확인하였다. 소득분위는
표본코호트DB 상에서 의료급여수급권자는 0 분위, 지역 및 직장가입자는
각각 10 분위로 그룹화되어 있으며 본 연구를 위해 가입자 구분 없이 0,
1, 2, 3 분위를 저소득, 4, 5, 6 분위를 중간소득, 7, 8, 9, 10 분위를
고소득으로 소득수준을 재분류하였다.

한편 노출군과 대조군으로 선정된 표본을 대상으로 결핵 발생에
교란변수로 작용할 수 있는 당뇨병 (KCD 코드 E10-14),
만성폐쇄성폐질환 (KCD 코드 J40-44), 알코올 사용에 의한 정신 및
행동장애 (KCD 코드 F10) 등의 유무를 각각 상병내역에서 확인하였다.

7. 통계 분석

노출군 및 대조군의 차이는 카이제곱 검정을 사용하여 통계적으로
검정하였다. 관찰기간에 따른 노출군 및 대조군의 결핵 발생 곡선은
카플란-마이어 방법을 사용하여 작성하였고 두 군 사이의 차이는 로그-
랭크 검정을 통해 통계적으로 검정하였다. 노출군 및 대조군의 결핵
발생률은 각각 1,000 인년 (person-years) 당 발생률로 표시하였고 두
군 사이의 발생률비 (incidence rate ratio, IRR)를 구하였다. 결핵 발생에
대한 우울증의 위험비 (hazard ratio, HR)를 구하기 위해 노출군과
대조군을 합쳐서 우울증과 연령, 성별, 소득수준, 당뇨병,
만성폐쇄성폐질환, 알코올 사용 장애 등을 포함하여 다변량 콕스
회귀분석을 시행하였다. 또한 우울증을 경증 및 중증으로 분류하여 같은
방식으로 다시 다변량 콕스 회귀분석을 시행하여 우울증의 정도에 따른
위험비 (hazard ratio, HR)의 변화를 관찰하였다. 한편, 우울증 환자군
내에서의 결핵 발생의 위험요인 분석을 위해 우울증 환자군만을 대상으로
하여 우울증을 제외한 다른 변수를 포함하여 다변량 콕스 회귀분석을
시행하였다. 모든 통계분석은 SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC,
USA)을 활용하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 정하였다.

III. 연구 결과

1. 대상자의 일반적 특성

전체 1,000,000 여 명의 대상자 중에서 2002년에 우울증 진료 내역이 있는 이들을 제외하고 2003년부터 2013년까지 정신건강의학과에서 우울증으로 진료받은 이는 모두 32396명이었다. 이 중에서 우울증 진료 내역 이전에 결핵으로 진단 받은 적이 있는 24명은 제외되어 우울증 환자군으로 수집된 대상자 수는 총 32372명이었다. 이에 대한 대조군으로 기분 장애가 없으면서 우울증 환자군 개개인에 대해 연령 및 성별이 일치하는 동 수의 대상자가 선정되었다. 두 군에서 2013년12월31일까지 결핵 발생의 정의에 부합하는 결핵 환자의 수를 추적하였고 각각 101명과 191명의 환자가 확인되었다 (그림 2, Figure 2).

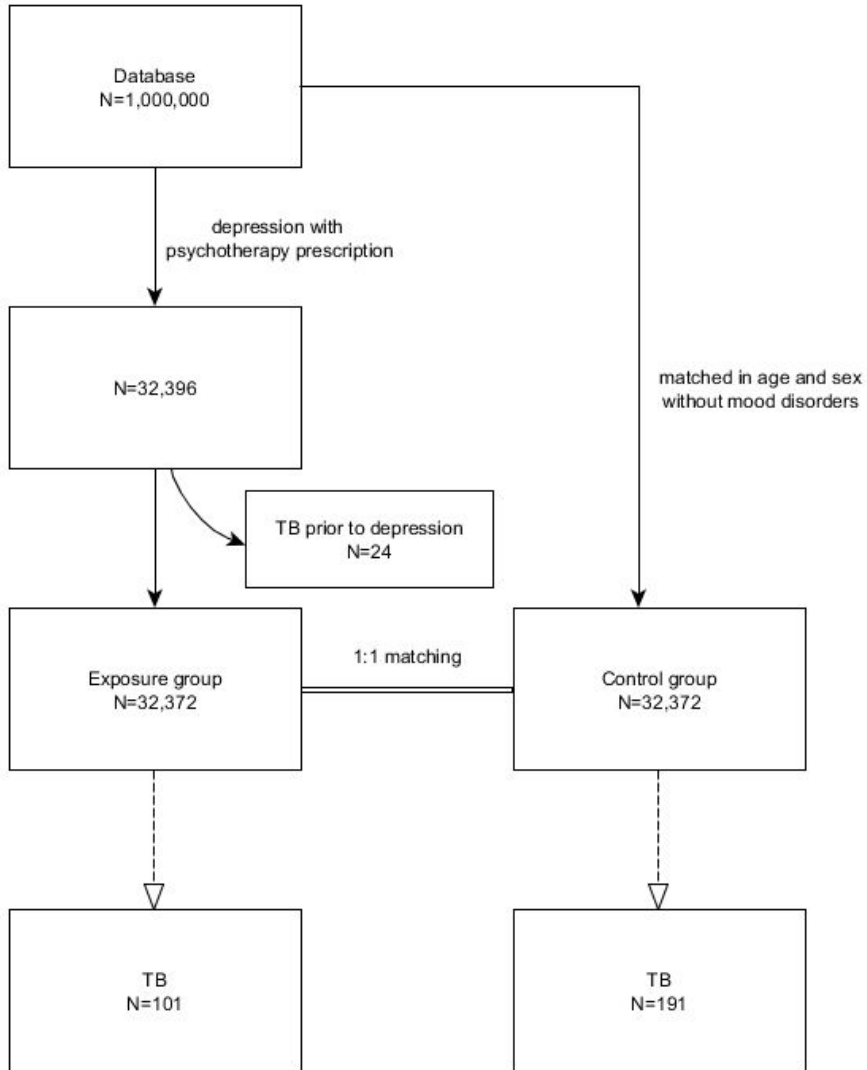


Figure 2. Flowchart of enrolment from the Korean National Health Insurance Service Sample Cohort Database

우울증 환자군의 일반적 특성을 살펴보면 여성이 더 많았고 (66.6%) 24세 이하가 14.5%, 65세 이상이 18.7%였다. 소득 수준은 고소득 계층이 우울증 환자군에서 대조군보다 더 많았다 (52.5% vs 48.4%, $p < 0.001$). 당뇨병의 경우 대조군에서 우울증 환자군보다 더 많았다

(0.6% vs 22.6%, $p<0.001$). 만성폐쇄성폐질환은 대조군에서 우울증 환자군보다 더 많이 확인되었다 (0.1% vs 40.4%, $p<0.001$). 알코올 사용 장애의 경우는 우울증 환자군에서 대조군보다 더 많이 발견되었다 (3.4% vs 0.6%, $p<0.001$) (표1, Table1).

Table 1. General characteristics between depression group and control group

Variables	Depression				P-value
	Yes (n=32372)		No (n=32372)		
	n	%	n	%	
Sex					1.000
Male	10813	33.4	10813	33.4	
Female	21559	66.6	21559	66.6	
Age, years					1.000
-24	4696	14.5	4696	14.5	
25-34	5004	15.5	5004	15.5	
35-44	5728	17.7	5728	17.7	
45-54	6148	19.0	6148	19.0	
55-64	4749	14.7	4749	14.7	
65-	6047	18.7	6047	18.7	
Income level					<0.001
High	17098	52.8	15671	48.4	
Middle	8019	24.8	8566	26.5	
Low	7255	22.4	8135	25.1	

Diabetes mellitus					<0.001
Yes	200	0.6	7324	22.6	
No	32172	99.4	25048	77.4	
COPD					<0.001
Yes	34	0.1	13069	40.4	
No	32338	99.9	19303	59.6	
Alcoholism					<0.001
Yes	1111	3.4	203	0.6	
No	31261	96.6	32169	99.4	

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

2. 노출군 및 대조군에서의 결핵 발생

카플란-마이어 방법에 의한 우울증 환자군의 누적 결핵 발생률은 대조군의 누적 결핵 발생률보다 더 높았고 이는 로크-랭크 검정에 의해 통계적으로 유의하였다 ($p < 0.001$) (그림 3. Figure 3).

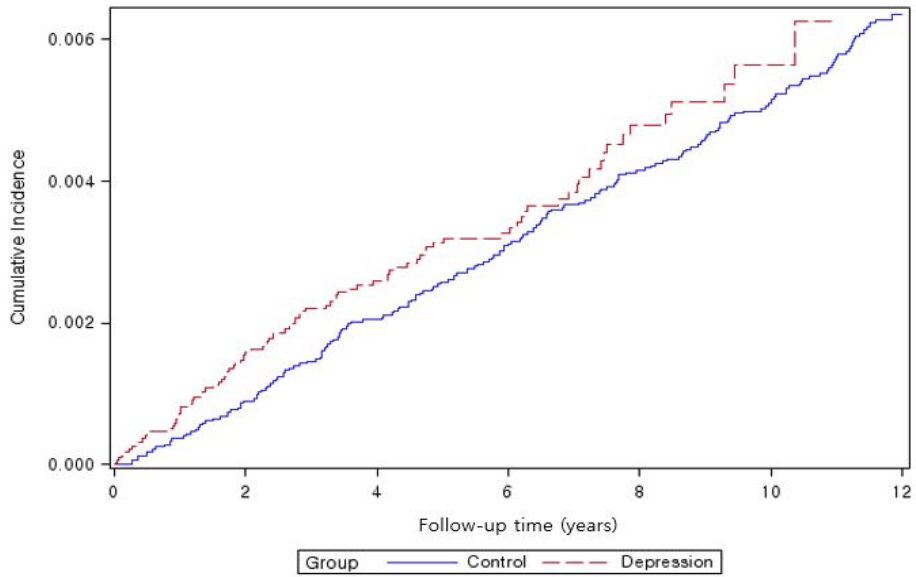


Figure 3. Cumulative incidence of tuberculosis between depression group and control group

우울증 환자군의 결핵 발생률은 1000 인년 (person-years) 당 0.60, 대조군의 결핵 발생률은 1000 인년 (person-years) 당 0.53으로 두 군 사이의 발생률비는 1.14 (95%CI 0.89-1.45)였다. 이 외에 각 변수 별로 층화된 결핵 발생자 수, 인년 (person-years), 발생률 및 발생률비 (incidence rate ratio, IRR)는 표2 (Table 2)와 같다.

Table 2. Incidence rate ratio between depression group and control group

Variables	Depression						IRR (95%CI)
	Yes (n=32372)			No (n=32372)			
	n	PYs	Rate †	N	PYs	Rate†	
All	101	167271	0.60	191	359265	0.53	1.14 (0.89-1.45)

Sex							
Male	46	54368	0.85	71	117400	0.60	1.40 (0.97–2.03)
Female	55	112904	0.49	120	241864	0.50	0.98 (0.71–1.35)
Age, years							
–24	6	22797	0.26	35	51712	0.68	0.39 (0.16–0.92)
25–34	17	25838	0.66	21	55816	0.38	1.75 (0.92–3.31)
35–44	14	31432	0.45	18	64084	0.28	1.56 (0.79–3.19)
45–54	16	32989	0.49	31	67736	0.46	1.06 (0.58–1.94)
55–64	17	24644	0.69	27	53339	0.51	1.36 (0.74–2.50)
65–	31	29572	1.05	59	66577	0.89	1.18 (0.77–1.83)
Income level							
High	52	89683	0.58	92	178075	0.52	1.12 (0.80–1.58)
Middle	31	41381	0.75	59	95587	0.62	1.21 (0.79–1.87)
Low	18	36207	0.50	40	85603	0.47	1.06 (0.61–1.86)
Diabetes mellitus							
Yes	1	1131	0.88	49	82574	0.59	1.49 (0.21–10.8)
No	100	166140	0.60	142	276691	0.51	1.17 (0.91–1.51)
COPD							
Yes	0	183	0	115	147967	0.78	0
No	101	167088	0.60	76	211298	0.36	1.68 (1.25–2.26)
Alcoholism							
Yes	7	5150	1.36	0	2125	0	–
No	94	162121	0.58	191	357139	0.53	1.08 (0.85–1.39)

PYs, person–years; IRR, incidence rate ratio; CI, confidence interval; COPD,

chronic obstructive pulmonary disease.

†Incidence rate per 1000 person-years

3. 전체 대상자에서의 결핵 발생의 위험요인

우울증 환자군과 대조군을 합하여 우울증, 성별, 연령, 소득수준, 당뇨병, 만성폐쇄성폐질환, 알코올 사용 장애 등의 변수를 모두 포함하여 다변량 콕스 회귀분석을 진행한 결과 우울증의 위험비 (hazard ratio, HR)는 2.63 (95%CI, 1.74–3.96; $p < 0.001$)으로 나타났다. 남성은 여성과 비교하여 위험비 (hazard ratio, HR)가 1.39 (95%CI, 1.09–1.76; $p = 0.007$)이었다. 65 세 이상의 연령은 24 세 이하의 연령에 대해 1.48 (95%CI, 1.01–2.16; $p = 0.045$)의 위험비 (hazard ratio, HR)를 보였다. 당뇨병의 경우 2.45 (95%CI, 1.55–3.88; $p < 0.001$), 만성폐쇄성폐질환의 경우 3.46 (95%CI, 2.31–5.18; $p < 0.001$)으로 나타나 통계적으로 유의한 위험비 (hazard ratio, HR)를 보였다 (표 3, Table3).

Table 3. Multivariable Cox regression analysis of factors associated with risk of tuberculosis among all the enrollees

Variables	HR (95%CI)*	<i>P</i> -value
Depression	2.63 (1.74–3.96)	<0.001
Male sex	1.39 (1.09–1.76)	0.007
Age, years		
25–34	0.82 (0.53–1.28)	0.382

35-44	0.57 (0.36-0.91)	0.019
45-54	0.75 (0.49-1.16)	0.193
55-64	0.88 (0.57-1.36)	0.560
65-	1.48 (1.01-2.16)	0.045
Income level		
Middle	1.30 (1.00-1.69)	0.054
Low	0.88 (0.65-1.20)	0.427
Diabetes mellitus	2.45 (1.55-3.88)	<0.001
COPD	3.46 (2.31-5.18)	<0.001
Alcoholism	1.99 (0.92-4.31)	0.080

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

*Adjusted for depression, sex, age, income level, diabetes mellitus, COPD and alcoholism

한편 그림 4에서 우울증 환자군과 대조군의 Log minus log (LML) curve 는 시간의 흐름에 따라 서로 교차하지 않고 평행을 이룬다. 따라서 본 코호트에는 Cox proportional hazard model의 적용이 합당하다고 할 수 있다.

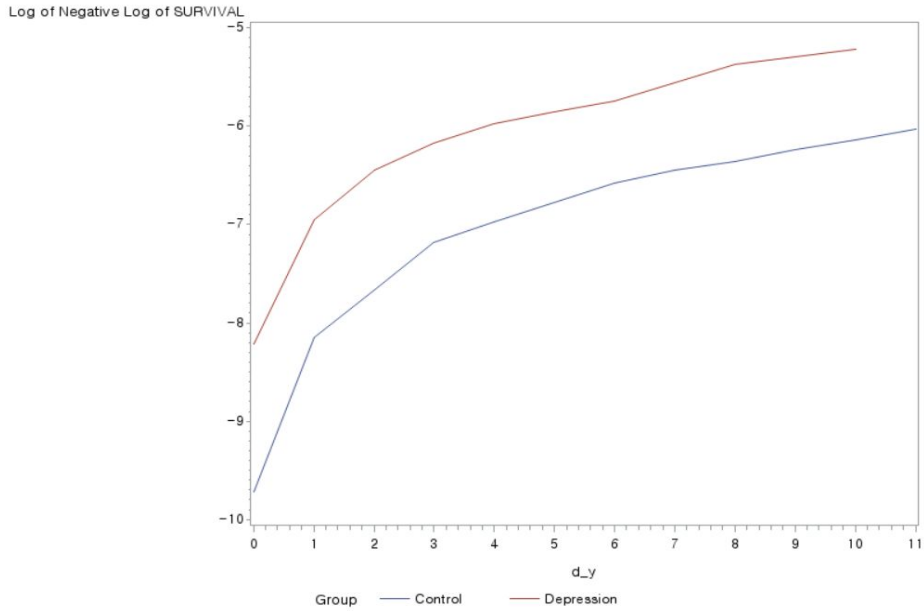


Figure 4. Log minus log (LML) curve between depression group and control group

위의 분석에서 우울증을 경증 및 중증으로 분류하여 대입하였을 때 경증 우울증의 위험비 (hazard ratio, HR)는 1.99 (95%CI, 1.21–3.28; $p=0.007$)이었고 중증 우울증의 위험비 (hazard ratio, HR)는 3.08 (95%CI, 2.00–4.73; $p<0.001$)이었다. 본 결과에 기반할 때 우울증의 중증도가 심해질수록 결핵 발생의 위험은 더욱 증가하며 이는 선형관계를 보여준다 (그림 5, Figure 5).

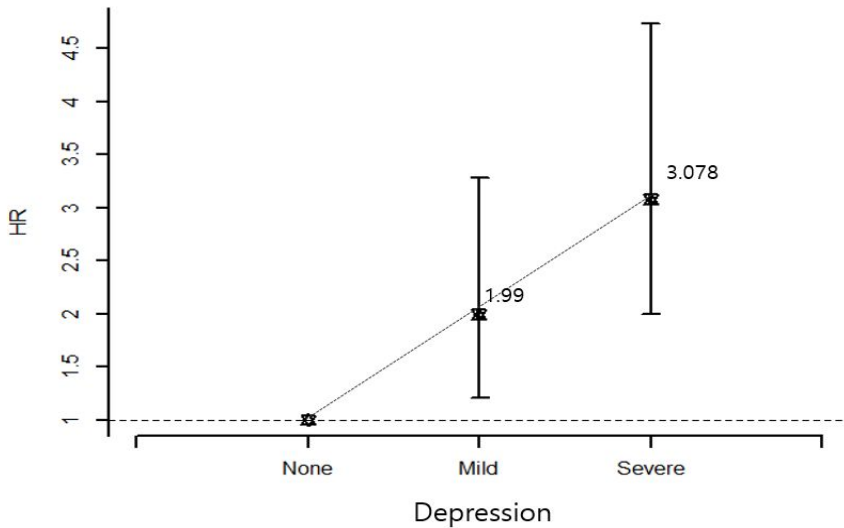


Figure 5. Hazard ratios (points) and 95% confidence intervals (error bars) according to severity of depression

4. 우울증 환자군에서의 결핵 발생의 위험요인

우울증 환자군에서 연령, 성별, 소득수준, 당뇨병, 알코올 사용 장애 등의 변수를 포함하여 다변량 콕스 회귀분석을 하여 결핵 발생의 위험요인을 확인하였다 (만성폐쇄성폐질환의 경우 만성폐쇄성폐질환이 있는 환자에서 결핵 발생이 없어서 변수에서 제외하였다.). 그 결과, 남성 (HR, 1.72; 95%CI, 1.15–2.57), 25–34세의 연령 (HR, 2.62; 95%CI, 1.03–6.68), 55–64세의 연령 (HR, 2.74; 95%CI, 1.08–6.99), 65세 이상의 연령 (HR, 4.30; 95%CI, 1.79–10.3) 등이 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (표4, Table4).

Table 4. Multivariable Cox regression analysis of factors associated with risk of tuberculosis in depression group

Variables†	HR (95%CI)*	P-value
Male sex	1.72 (1.15–2.57)	0.008
Age, years		
25–34	2.62 (1.03–6.68)	0.044
35–44	1.76 (0.67–4.60)	0.250
45–54	1.92 (0.75–4.93)	0.176
55–64	2.74 (1.08–6.99)	0.035
65–	4.30 (1.79–10.3)	0.001
Income level		
Middle	1.34 (0.86–2.10)	0.201
Low	0.87 (0.51–1.49)	0.616
Diabetes mellitus	1.24 (0.17–8.90)	0.834
Alcoholism	1.94 (0.88–4.29)	0.100

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

†COPD was excluded in the analysis because there was no TB case among depression patients with COPD

*Adjusted for sex, age, income level, diabetes mellitus and alcoholism

경증 우울증 환자군만을 대상으로 하여 다변량 콕스 회귀분석을 하여 결핵 발생의 위험요인을 확인하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보인 변수는 없었다. 다만 전체 우울증 환자군 내의 위험요인의 효과크기와

비교했을 때 남성, 65 세 이상의 연령, 알코올 사용 장애 등의 효과크기는 더욱 작게 나타났다 (표 5, Table5).

Table 5. Multivariable Cox regression analysis of factors associated with risk of tuberculosis in mild depression group

Variablest	HR (95%CI)*	P-value
Male sex	0.88 (0.41–1.89)	0.747
Age, years		
25–34	2.79 (0.73–10.6)	0.133
35–44	1.40 (0.33–5.88)	0.650
45–54	0.81 (0.16–4.05)	0.798
55–64	2.92 (0.77–11.1)	0.116
65–	1.41 (0.34–5.93)	0.640
Income level		
Middle	0.94 (0.41–2.19)	0.893
Low	0.85 (0.34–2.16)	0.736
Diabetes mellitus	0	0.987
Alcoholism	1.21 (0.16–9.17)	0.852

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

†COPD was excluded in the analysis because there was no TB case among depression patients with COPD

*Adjusted for sex, age, income level, diabetes mellitus and alcoholism

중증 우울증 환자군만을 대상으로 하여 다변량 콕스 회귀분석을 하여 결핵 발생의 위험요인을 확인하였을 때 65 세 이상의 연령 (HR, 6.87; 95%CI, 2.07–22.7)을 제외하고는 통계적으로 유의한 차이를 보인 변수는 없었다. 다만 전체 우울증 환자군 내의 위험요인의 효과크기와 비교했을 때 남성, 65 세 이상의 연령, 알코올 사용 장애 등의 효과크기는 더욱 크게 나타났다 (표 6, Table6).

Table 6. Multivariable Cox regression analysis of factors associated with risk of tuberculosis in severe depression group

Variables†	HR (95%CI)*	P-value
Male sex	2.35 (1.45–3.81)	0.001
Age, years		
25–34	2.51 (0.68–9.31)	0.170
35–44	2.03 (0.55–7.55)	0.290
45–54	2.83 (0.80–10.0)	0.106
55–64	2.58 (0.70–9.60)	0.156
65–	6.87 (2.07–22.7)	0.002
Income level		
Middle	1.54 (0.90–2.63)	0.115
Low	0.89 (0.46–1.73)	0.740
Diabetes mellitus	1.42 (0.20–10.3)	0.727
Alcoholism	2.12 (0.89–5.04)	0.090

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

†COPD was excluded in the analysis because there was no TB case among depression patients with COPD

*Adjusted for sex, age, income level, diabetes mellitus and alcoholism

IV. 고찰

이전부터 우울증을 비롯한 정신장애가 결핵의 발생에 영향을 끼칠 것이라는 추측은 있었지만 지금까지 우울증과 결핵 발생의 상관성을 규명한 연구는 출판된 바 없다. 본 전국인구기반 코호트 연구는 우울증이 결핵 발생에 미치는 효과 크기를 처음으로 규명했다는 데에서 의의를 찾을 수 있다. 본 연구를 통해 우울증 환자군에서 대조군에 비해 결핵이 2.63배 더 많이 발생하는 것으로 나타났다. 또한 우울증의 중증도가 심할수록 결핵 발생 위험이 증가하는 용량 반응 관계도 확인할 수 있었다.

본 연구에 활용된 국민건강보험공단 표본코호트DB는 2011년 학술연구 지원 목적으로 구축되었다. 미국의 NIS(Nationwide Inpatient Sample)나 대만의 NHIRD(National Health Insurance Research Database)와는 달리 모집단에서 인구 정보 및 소득 정보를 기반으로 층화하여 추출하였기에 대표성을 확보했다는 장점이 있다. 또한 2015년 기준으로 2002년부터 2013년까지의 월별 입원 및 외래 자료, 건강검진 자료 등을 포함하는 코호트 자료이다.²² 그리고 1,000,000명을 표본으로 하기 때문에 충분한 통계 검정력을 확보하고 있다는 장점도 있다. 본 연구 역시 표본코호트 DB를 활용함으로써 전국인구기반이라는 대표성을 얻고 큰 표본 수의 코호트 연구를 설계할 수 있었다.

본 연구 이전에는 우울증을 비롯한 정신 장애와 결핵 발생의 상관성을 규명한 연구가 드물었다. 우울증이 면역계에 미치는 영향에 기반해서¹³ 우울증이 감염성 질환의 발생에 미치는 영향을 규명하려는 연구는 계속 있어 왔다.¹⁵⁻¹⁸ 다만 본 연구처럼 전국인구기반의 큰 표본수를 가진 코호트 연구는 드물었다. 한편 우울증 이외의 정신장애와 결핵 발생의 상관성을

탐색한 연구 역시 드물었다. 특히, 우울증 외에도 정신적 스트레스 역시 세포매개 면역에 부정적 영향을 미치기 때문에 결핵 발생 위험을 증가시킬 수 있다.³ 전 세계적으로 정신 장애의 질병 부담은 더욱 중요해지고 있기 때문에 본 연구를 기점으로 해서 앞으로 다양한 정신 장애와 여러 감염성 질환의 상관성을 규명하는 연구가 더욱 필요하다고 볼 수 있다.

본 연구에서는 기존의 연구들에서 결핵 발생의 위험요인으로 규명되었던 남성 (HR, 1.39; 95%CI, 1.09–1.76), 65세 이상의 고령 (HR, 1.48; 95%CI, 1.01–2.16), 당뇨병 (HR, 2.45; 95%CI, 1.55–3.88), 만성폐쇄성폐질환 (HR, 3.46; 95%CI, 2.31–5.18) 등이 통계적으로 유의하게 결핵 발생에 영향을 끼치는 것으로 나타났다.^{6,10,23} 결핵에 대한 당뇨병의 상대위험도의 범위는 기존의 연구들에서 1.48에서 6.8까지 분포하는데 본 연구의 위험비 역시 기존의 범위 안에서 결정되었다.^{24–29} 만성폐쇄성폐질환의 경우, 스웨덴의 전국인구기반 코호트 연구에서 위험비가 3.0 (95%CI, 2.4–4.0)으로 나타난 바 있는데 본 연구의 결과 역시 비슷하게 형성되었다.²³ 알코올 사용장애 역시 통계적으로 유의하지는 않았지만 위험비가 1.99 (95%CI, 0.92–4.31)이고 *P* 값이 0.08로 기존의 문헌에서 밝혀진 바와 같이 결핵 발생의 위험요인으로 충분히 추정할 만한 결과로 볼 수 있다.⁸

한편, 우울증 환자군 내에서는 남성과 고령만이 통계적으로 유의한 위험요인이었는데 이는 결핵의 위험요인으로 작용할 수 있는 동반질환의 유병률이 필요한 통계적 검정력을 확보할 만큼 충분히 크지 않았기 때문으로 볼 수 있다. 또한 우울증 환자군을 경증과 중증으로 분류하여 각 환자군 내에서의 위험요인을 분석하였을 때 남성, 고령, 알코올 사용 장애 등은 경증 우울증 환자군에 비해서 중증 우울증 환자군 내에서 더욱 큰 효

과 크기를 보였는데 이는 우울증의 중증도가 심해질 때 결핵 발생에 대해 이러한 요인들과의 교호작용이 존재할 수 있다는 것을 시사한다. 기존의 문헌을 살펴보면 고령에서 우울증이 동반되는 경우, 젊은 연령에 비해 면역학적 저하 현상이 더욱 악화된다는 보고가 있었고³⁰⁻³¹ 우울증 여성과 비교해 우울증 남성에서 T림프구 및 NK세포가 더욱 감소한다는 연구 결과가 있었다³². 또한 우울증에 알코올 사용 장애가 동반되는 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 NK세포의 활동이 크게 감소하는 것으로 나타났다³³⁻³⁴.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 우울증의 진단 기준 및 분류가 한국표준질병사인분류에만 의존했다는 것이다. 또한, 우울증 진단 기준의 타당도를 높이기 위해 정신의학전문의를만 처방할 수 있는 상담처방코드를 진단 기준에 포함시켰는데 이는 진단의 특이도를 높이는 대신 민감도를 낮추었을 가능성이 있다. 그리고 KCD (ICD-10) 코드에 따라 우울증을 경증 및 중증을 분류하였는데 이는 임상주의 주관적 판단이 많이 개입되었을 수 있다. 다만 임상 현장에서는 경증 및 중증의 분류가 대개는 장기간의 관찰을 통해 이루어지기 때문에 어느 정도는 중증도의 구분이 가능할 수 있다. 한편, 항우울제의 처방 여부는 진단 기준 혹은 분류 기준에 포함시키지 않았는데 이는 임상현장에서 우울증으로 진단되면 대개 약물 치료가 이루어진다는 점과 약물치료가 필요함에도 거부하는 환자들이 있다는 점을 반영한 것이다. 다만 항우울제의 처방 여부를 반영하지 않았기 때문에 항우울제를 처방 받은 그룹이 더 증상이 감소될 수도 있다는 점은 전제하지 않았다.

둘째, 결핵 발생의 진단 기준이 객담검사 결과나 엑스선 판독에 의하지 않고 한국표준질병사인분류와 항결핵제 처방 여부, 약제 구성 및 기간이었다는 점이다. 표본코호트DB에서는 검사 결과가 포함되어 있지 않기 때

문에 본 연구에서와 같이 진단의 타당성을 높이기 위해서는 상병 내역과 처방 내역에 의존할 수밖에 없다. 다만 이러한 진단 기준은 특이도는 높일 수 있지만 상대적으로 민감도는 떨어질 수 있다. 실제 연령대가 고르게 분포하는 대조군에서의 결핵 발생률은 인구 10만 인년 (person-years) 당 53명이었는데 이는 2003년부터 2013년까지의 결핵 신환자 신고율보다 다소 낮은 수치이다.² 연령대를 층화하는 경우에도 대부분의 연령대에서 결핵 발생률은 신고자료보다 낮게 나타났다. 이러한 원인으로 생각해 볼 수 있는 것은 처방 내역의 기준이다. 우선 2가지 이상의 항결핵제 동시 복용을 기준으로 삼으면 단일제제로 치료하는 잠복결핵감염에 대한 예방화학치료는 배제할 수 있지만 진료지침과는 다르게 단일제제로 치료하는 활동성 결핵의 치료는 포함시킬 수 없다. 또한 처방일수 기준을 살펴보면 보통 배양검사로 확진될 때까지 대략 한 달 정도가 소요되기 때문에 처방일수가 30일을 초과하는 경우 결핵으로 확진하고 치료를 지속한다고 추정할 수 있는데 실제 결핵으로 진단되었어도 30일 이내만 항결핵제를 복용하고 치료를 중단하는 경우는 확인할 수 없다. 이러한 부분들로 인해 결핵발생률이 실제보다 과소평가되었을 수 있다.

셋째, 우울증으로 인해 발생할 수 있는 이차적인 변화들이 충분히 고려되지 못했다. 우울증은 체중을 변화시킬 수 있고 영양상태에 영향을 미치며 흡연, 음주 등의 생활습관에도 변화가 올 수 있다³⁵⁻³⁶. 문제는 우울증으로 인해 초래될 수 있는 저체중, 비타민D결핍, 흡연, 위험음주 등이 결핵의 위험요인으로도 알려져 있다는 것이다.^{5,7-8,37} 따라서 우울증으로 인한 결핵 발생의 증가가 주로 우울증에 의한 것인지, 아니면 우울증으로 인한 이차적인 변화가 더 큰 영향을 끼치는 지 명확하게 밝히기 어렵다. 이러한 점을 고려하여 본 연구에서는 우울증과 동반되어 양상이 변할 수

있는 여러 결핵 위험요인들을 분석에 포함시키려 했으나 현실적인 한계가 있었다. 표본코호트DB는 다른 국가들의 자료와 달리 건강검진 자료가 포함되어 있다. 실제 건강검진 자료에는 체질량지수, 흡연, 음주 등이 기록되어 있다. 다만 결측치가 많기 때문에 본 연구에 적용하기에는 무리가 따랐다. 대신 흡연이 중요한 위험요인인 만성폐쇄성폐질환과³⁸ 과다한 음주로 발생할 수 있는 알코올 사용 장애 여부를 분석에 포함시켜 흡연 및 음주와 같은 위험요인을 어느 정도는 보정하려고 했다.

V. 결론

본 연구는 우울증이 결핵의 발생 위험을 높일 수 있고 우울증의 중증도가 증가할수록 결핵의 발생 위험이 더욱 높아지는 용량 반응 관계가 있다는 것을 처음으로 밝혀내었다. 전 세계적으로 우울증의 질병 부담이 계속 늘어나고 있기 때문에 이에 발맞추어 우울증 환자에 대한 결핵 예방 및 관리에 더욱 많은 관심을 기울여야 할 것이다.

참고 문헌

1. WHO. Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
2. 질병관리본부. 2014 결핵환자 신고현황 연보. 2015.
3. WHO. Equity, social determinants and public health programmes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
4. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 3:S201-7.
5. Lonnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol* 2010;39:149-55.
6. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008;5:e152.
7. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007;4:e20.
8. Lonnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:289.
9. Barboza CE, Winter DH, Seiscento M, Santos Ude P, Terra Filho M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and

- chemoprophylaxis. *J Bras Pneumol* 2008;34:959–66.
10. Rieder. HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
 11. Prince M, Patel V, Saxena S, et al. No health without mental health. *Lancet* 2007;370:859–77.
 12. WHO. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
 13. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun* 2007;21:374–83.
 14. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001;15:199–226.
 15. Koblin BA, Husnik MJ, Colfax G, et al. Risk factors for HIV infection among men who have sex with men. *AIDS* 2006; 20: 731–39.
 16. Schuster R, Bornovalova M, Hunt E. The influence of depression on the progression of HIV: direct and indirect effects. *Behav Modif* 2012;36:123–45.
 17. Gharbawy D, Tadrous M, Suda K. Does depression lead to influenza? – A systematic literature analysis. *J Affect Disord* 2012;138:41–5.
 18. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of pneumonia and pneumococcal

disease in people with severe mental illness: English record linkage studies. *Thorax* 2013;68:171–6.

19. Ohta Y, Nakane Y, Mine M, et al. The epidemiological study of physical morbidity in schizophrenics–2. Association between schizophrenia and incidence of tuberculosis. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988; 42: 41–47.

20. McQuiston HL, Colson P, Yankowitz R, Susser E. Tuberculosis infection among people with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 1997; 48: 833–35.

21. Buskin SE, Gale JL, Weiss NS, Nolan CM. Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990. *Am J Public Health* 1994; 84: 1750–56.

22. 이준영, 김기환, 이지성. 국민건강정보 데이터베이스를 이용한 표본 코호트 DB 구축. 국민건강보험공단. 2014.

23. InghammarM, Ekblom A, Engstrom G, et al. COPD and the risk of tuberculosis—a population–based cohort study. *PLoS One* 2010; 5: e10138.

24. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis in Korean civil servants. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 534–539.

25. Baker MA, Lin HH, Chang HY, Murray MB. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 818–825.

26. Shetty N, Shemko M, Vaz M, D' Souza G. An epidemiological

evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 80–86.

27. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia MdMde L, Garcia-Sancho MC, et al. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care* 2004; 27: 1584–1590.

28. Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e000666.

29. Coker R, McKee M, Atun R, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ* 2006; 332: 85–87.

30. Schleifer SJ, Keller SE, Bond RN, Cohen J, Stein M. Major depressive disorder and immunity: role of age, sex, severity, and hospitalization. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 81–87.

31. Andreoli AV, Keller SE, Rabaeus M, Marin P, Bartlett JA, Taban C. Depression and immunity: age, severity, and clinical course. *Brain Behav Immun*. 1993; 7: 279–292.

32. Evans DL, Folds JD, Petitto JM, Golden RN, Pedersen CA, Corrigan M, Gilmore JH, Silva SG, Quade D, Ozer H. Circulating natural killer cell phenotypes in men and women with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 388–395.

33. Irwin M, Caldwell C, Smith TL, Brown S, Schuckit MA, Gillin JC. Major depressive disorder, alcoholism, and reduced natural killer cell cytotoxicity: role of severity of depressive symptoms and alcohol consumption. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 713–719.

34. Schleifer SJ, Keller SE, Czaja S. Major depression and immunity in alcohol-dependent persons. *Brain Behav Immun* 2006; 20: 80–91.
35. Stein M, Miller AH, Trestman RL. Depression, the immune system, and health and illness. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 171–177.
36. Jozefowicz O, Rabe-Jablonska J, Wozniacka A, Strzelecki D. Analysis of vitamin D status in major depression. *J Psychiatr Pract*. 2014; 20:329–37.
37. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:113–9.
38. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532–555.

Abstract

Depression and risk of tuberculosis: A nationwide population–based cohort study

Kyung Hyun Oh

Department of Epidemiology

The Graduate School of Public Health

Seoul National University

Background: It has been discussed that depression can increase the risk of tuberculosis (TB) since it can have a negative impact on the cell–mediated immunity. However, there has been little research on the association between depression and the risk of TB. The objective of this study was to determine the effect size of depression on the subsequent risk of TB.

Methods: From the Korean National Health Insurance Service Sample Cohort Database, patients with depression were collected as the exposure cohort between 2003 and 2013. The control cohort was

composed of the same number of subjects without any mood disorders matched to each patient according to age and sex. The incidence of TB was identified among the exposure cohort and the control cohort between 2003 and 2013. Cox proportional hazards model was used to estimate the association between depression and the subsequent risk of TB.

Results: A total of 32,372 patients with depression and 32,372 controls were included. The incidence rate of TB in the depression cohort was 2.63-fold (95% confidence interval, 1.74~3.96) higher than that of the control cohort. When the depression was classified into mild and severe sub-groups, the risk of TB was proportional to the severity of depression. In the depression cohort, the effect size of male sex, old age and alcohol abuse on the risk of TB became larger when depression was severer.

Conclusions: The findings from the study suggest that patients with depression are at a higher risk for TB and there is a dose-response relationship between depression and the subsequent risk of TB.

Keywords : depression, tuberculosis, cohort study

Student Number : 2014-23318