creative commons

COMMONS DEED

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

dCollection

보건학 석사 학위논문

국민건강보험 청구 자료를 활용한 신증후군 출혈열 환자의 급성기 이후 합병증 발생과 인구사회학적 요인 분석: 성향 점수 매칭 생존분석 연구

2020 년 8 월

서울대학교 보건대학원

보건학과 보건정책관리전공

이 용 진

국민건강보험 청구 자료를 활용한 신증후군 출혈열 환자의 급성기 이후 합병증 발생과 인구사회학적 요인 분석: 성향 점수 매칭 생존분석 연구

지도교수 김 창 엽

이 논문을 보건학 석사 학위논문으로 제출함

2020 년 6 월

서울대학교 보건대학원

보건학과 보건정책관리전공

이 용 진

○○○의 석사 학위논문을 인준함

20 년 월

위 원 장 _____ **(인)**

부 위 원 장 _____ **(인)**

위 원 _____ **(인)**

요약(국문초록)

연구 배경: 인구사회학적 지위는 건강 수준 이외에 만성 질병의 발생에도 영향을 준다고 알려져 있다. 만성 질병 발생의 인과관계 소명은 장기간의 코호트 연구가 필요하며, 특정 상황에서 사회경제적 요인 등이 질병 발생에 미치는 영향에 대한 연구는 부족한 실정이다. 신증후군 출혈열은 급성 경과를 갖는 바이러스 감염에 의한 임상 증후군으로, 최근 혈액암, 만성 심혈관계 질환 등의 합병증에 대한 증거가 제시되고 있다.

연구 목적: 본 연구는 국민건강보험 데이터베이스를 활용하여 신증후군 출혈열 발생 환자와 일반 인구에서 질병 발생을 관찰하고 질병 발생의 원인을 규명하기 위해 계획되었다.

연구 내용 및 방법: 국민건강보험 데이터베이스에서 2002년부터 2017년 까지 새로 진단되고 입원 치료를 받은 신증후군 출혈열 환자 5,726명과 표본 코호트 5,056,345명을 대상으로 성향점수매칭을 시행하였다. 연령, 성별, Charlson comorbidity index score, 진단 연도, 보험 종별, 소득수준, 거주 지역에 따라 1:5 성향점수매칭을 수행하여 환자-대조군의 비뚤림을 보정하였다. 관찰기간동안 혈액암, 고형암, 만성 콩팥병에 발생에 대한 Cox 비례위험모델을 통해 위험비를 구하였고, 설명 변수에 대해 다변량 분석을 시행하였다.

결과: 성향점수매칭 후 신증후군 출혈열 환자군은 표본 코호트 대조군에 비해 백혈병(HR 44.77, p-value=0.0002), 비호치킨 림프종(HR 6.20, p-value<0.0001), 전체 고형암 (HR 2.44, p-value=0.0002), 비뇨

기계 고형암(HR 2.67, *p*-value=0.0092), 만성 콩팥병 (HR 6.56, *p*-value<0.0001) 및 말기 신부전 발생 (HR 1.89, *p*-value=0.0072) 의 위험이 통계적으로 유의하게 높았다. 다변량 분석 중 혈액암과 고형암에서는 사회인구학적 요인이 질병 발생과 연관이 없는 것으로 나타났으며, 만성 콩팥병은 반대로 의료급여 수급(HR 5.97, *p*-value=0.0120) 및 상위 20% 소득 수준(HR 0.65, *p*-value=0.0051), 광역시 도시 거주(HR 0.83, *p*-value<0.0001), 에서 유의한 질병 발생 위험과의 연관성이 관찰되었다.

결론: 본 연구에서 신증후군 출혈열 환자군에서 혈액암, 고형암, 만성 콩팥병과 같은 만성 합병증의 증가가 확인되었다. 이 중 만성 콩팥병의 발생 위험은 취약한 사회경제적 요인과 연관이 있었으며 혈액암과 고형암에서는 사회경제학적 요인과의 뚜렷한 연관성이 관찰되지 않았다. 결론적으로 신증후군 출혈열은 악성 신생물 발생과 만성 콩팥병 발생의 증가와 연관이 있을 것으로 사료되며, 만성 심혈관계 질환의 일종인 만성 콩팥병은 취약한 사회경제적 요인을 가지고 있는 경우 추가적으로 위험이 높아질 것으로 사료된다.

주요어: 신증후군 출혈열, 사회경제적 지위, 국민건강보험, 합병증, 성향점수

주요어(영문): hemorrhagic fever with renal syndrome, socioeconomic status, national health insurance, complication, propensity score

<제목 차례>

I. 서론 5
1. 연구배경 5
1) 질병의 발생과 인구사회학적 지위 5
2) 신증후군 출혈열과 만성 질환 발생 7
3) 국민건강보험 데이터베이스 활용 연구 9
2. 연구 목적 10
II. 이론적 배경 12
1. 질병의 결정요인 12
2. 건강불공평의 정의 13
3. 인구사회학적 요인에 따른 질병 발생 차이의 현황 및 기전 14
III. 연구 대상 및 방법 17
1. 연구 방법 17
1) 국민건강보험 청구 자료 17
2) 연구 대상 17
3) 결과 정의 18
4) 인구사회학적 변수 정의 19
5) 임상 변수 정의 19
2. 통계 분석 20
IV. 연구 결과 23
1. 성향점수매칭 전 연구 대상의 기술 통계 23
2. 혈액암 발생 관찰 연구 결과 27
1) 성향점수매칭 후 인구사회학적 변수의 기술 통계 27
2) 환자-대조군의 혈액암 발생 비교 분석 29
3) 다변량 위험 요인 분석 30
3. 고형암 발생 관찰 연구 결과 33
1) 성향점수매칭 후 인구사회학적 변수의 기술 통계 33
2) 환자-대조군의 고형암 발생 비교 분석 34
3) 다변량 위험 요인 분석 37
4. 만성 콩팥병 발생 관찰 연구 결과 39
1) 성향점수매칭 후 인구사회학적 변수의 기술 통계 39
2) 환자-대조군의 만성 콩팥병 발생 비교 분석 42
3) 다변량 위험 요인 분석 42
V. 고찰 47

1. 연구 결과 고찰 47
2. 연구의 한계점 53
3. 결론 55
VI. 참고문헌 57

<표 차례>

표 1 결과 질환군과 ICD-10 코드 정의 19
표 2 성향점수매칭 전 환자-대조군의 임상 변수 특성 25
표 3 성향점수매칭 전 환자-대조군의 사회경제학적 변수 특성 25
표 4 혈액암 발생 비교를 위한 성향점수매칭 후 환자-대조군 변수 특성 28
표 5 혈액암 발생 건수 및 누적 발생률 (100,000인년 당) 30
표 6 백혈병 발생 위험 요인의 다변량 분석 32
표 7 비호치킨 림프종 발생 위험 요인의 다변량 분석 33
표 8 고형암 발생 비교를 위한 성향점수매칭 후 환자-대조군 변수 특성 36
표 9 고형암 발생 건수 및 누적 발생률 (100,000인년 당) 37
표 10 고형암 발생 위험 요인의 다변량 분석 38
표 11 비뇨기계 기원 고형암 발생 위험 요인의 다변량 분석 39
표 12 만성 콩팥병 발생 비교를 위한 성향점수매칭 후 환자-대조군 변수 특성 41
표 13 만성 콩팥병 발생 건수 및 누적 발생률 (100,000인년 당) 42
표 14 만성 콩팥병 발생 위험 요인의 다변량 분석 45
표 15 말기 신부전 발생 위험 요인의 다변량 분석 46

<그림 차례>

그림 1 백혈병 누적 발생 카플란-마이어 그래프 29
그림 2 비호치킨 림프종 누적 발생 카플란-마이어 그래프 30
그림 3 비뇨기계 기원 고형암 누적 발생 카플란-마이어 그래프 35
그림 4 고형암 누적 발생 카플란-마이어 그래프 35
그림 5 만성 콩팥병 누적 발생 카플란-마이어 그래프 44
그림 6 말기 신부전 누적 발생 카플란-마이어 그래프 44
그림 7 신증후군 출혈열의 연간 발생 현황 (통계청) 48

I. 서론

1. 연구배경

1) 질병의 발생과 인구사회학적 지위

인구 및 사회경제적 요인에 따른 건강 수준의 차이는 보건관리학의 주된 관심사이다(C. Kim, 2013). 낮은 인구사회학적 지위가 건강 상태에 미치는 부정적인 영향은 여러 연구에서 일관되게 관찰되는 현상이다. 소득불평등에 따른 사망률의 증가, 소득불평등에 따른 기대 여명의 감소, 성별 및 교육 수준이 건강 수명에 미치는 영향 등은 다양한 실증 연구들을 통해 증명되었다. 인구 및 인구사회학적 요인이 건강에 영향을 미치는 기제는 건강실천 행위, 건강 지식, 의료 이용 등의 격차 등이 있다(이미숙, 2005).

건강 수준의 차이 뿐 아니라 질병의 발생률 또한 인구 및 인구사회학적 요인에 따라 영향을 받는다(김진영, 2007). 영국의 화이트홀 연구와 국내 국민 건강 영양 조사를 활용한 연구에서 여성, 낮은 고용등급 및 소득, 낮은 교육 수준은 급성 및 만성 질환의 높은 이환율과 연관이 있었다(H.-J. Kim & Ruger, 2010; Marmot et al., 1991). 소득수준, 교육 수준 및 거주 환경 등의 차이는 질병 위험 요인 노출 정도와 연관이 있으며, 개인의 낮은 면역 등에 의해 질병 감수성이 높아져 같은 질병 요인에 노출되더라도 질환 발생이 더 많이 발생할 수 있다(Evans & Kantrowitz, 2002; Owen et al., 2003).

감염병이 급성기 질환과 단기간의 사망과 이환에 영향을 줄 뿐 아니라, 장기적으로 만성 질환의 원인으로 작용할 수 있다는 가설은 광범위하게 주장되고 있다(Pawelec et al., 2014). 잘 알려진 급성 감염

병이 이어져 만성 질환으로 진행하는 경우로는 만성 간염 바이러스 감염과 만성 간염 및 간 경변, 인간면역결핍 바이러스 감염과 후천성 면역결핍증후군, 마이코플라즈마균 감염과 폐결핵 등이 있다(McNicholl et al., 2000). 전통적인 만성 감염에 의한 질환 외에도 다양한 감염병이 만성 장기 부전과 면역 관련 질환, 만성 염증 질환을 일으키는 것으로 밝혀지고 있으며 최근에는 병인론의 발전과 면역 및 염증 관련 질환뿐 아니라 고혈압, 심혈관계 사고 등 기존에는 내인 요인에 의해 발생하는 것으로 알려진 만성 질환과의 연관이 존재한다는 연구결과와 기전이 알려지고 있다(Choi et al., 2010; Grau et al., 1997; D. J. Kim et al., 2012).

질병의 발생은 다양한 위험요인의 작용으로 발생한다. 감염은 숙주와 병균, 환경 등의 상호작용이며 질병 발생에 미치는 환경 및 배경 요소로서 생활습관, 유전적 소인, 사회제도, 위생환경 등이 잘 알려져 있다(Hancock, 1986). 질병 발생 원인이 병균과 같은 한가지의 병인만으로 설명되지 않는다는 다요인설은 만성질환 뿐 아니라 급성 감염병과 같은 감염 질환에서도 유효하며 기존 의학연구에서 중요하게 다루는 연령, 유전형과 같은 개인적 요인과 함께 생활 양식, 사회경제적 요건, 위생, 의료 서비스와 거버넌스와 같은 사회적 위험요인도 영향을 미칠 것으로 생각된다(Egger, 2012; Göran & Whitehead, 1991).

감염병과 만성 질병 발생 발생 과정의 복잡성을 고려할 때, 질병 발생의 위험요인을 밝히기 위한 역학 연구는 여러가지 장애물이 존재한다. 연령, 성별, 기저 질환과 같은 고전적인 임상적 위험 요인을 고려한 연구 설계가 필요하며, 더불어 충분한 임상 자료가 조사되어야 하고, 다양한 변수를 아우를 수 있는 충분한 수의 대규모 코호트가 필요하기 때문이다. 또한 앞서 언급한 사회적 위험요인을 조사하기 위해서는 인구사회학적 정보가 포함되어야 하는데, 최근 국민건강보험

공단에서 공개하는 국민건강보험 코호트를 활용한 연구방법이 각광받고 있다. 본 연구에서는 국내에서 매년 일정한 발생률을 보이는 급성 감염병인 신증후군 출혈열을 대상으로 만성 질환 발생의 발생과 임상적, 인구사회학적 위험 요인을 분석하고자 한다.

2) 신증후군 출혈열과 만성 질환 발생

신증후군 출혈열(hemorrhagic fever with renal syndrome)은 발열, 저혈압, 핍뇨, 모세혈관 출혈, 신기능 저하 등으로 특징되는 급성 감염 증후군이다. 신증후군 출혈열은 감염에 의해 발생하는 급성기 질환으로 약 1/3에서 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 급성 신손상 기준 3기에 해당하는 중증 급성 신손상이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 5~10%까지로 사망률이 보고되는 급성기 중증도를 보인다(Muranyi et al., 2005). 신증후군 출혈열은 법정 감염병으로서 진단과 함께 감염병 관리프로그램에 등록되어야 한다. 2000년대 이후 국내에서 신고된 신증후군 출혈혈 건은 매년 300에서 500건 정도로 비교적 일정하게 유지되고 있으며, 가을철에서 초겨울까지 호발하는 계절성도 일정하게 보고되고 있다(Jung et al., 2019).

신증후군 출혈열은 설치류에 감염을 일으키는 한타바이러스(hantaviruses)속에 해당하는 한탄바이러스, 서울바이러스, 도브라바바이러스, 푸말라바이러스 등에 의해 발생하며, 상술한 바이러스는 주로 유라시아 지방에서 발견되고 있다(Hart & Bennett, 1999). 한타바이러스는 감염된 설치류의 배설물을 사람이 호흡기로 흡입함으로써 인체에 들어와서 감염되며, 사람간 전파는 일반적으로 발생하지 않는 것으로 알려져 있다(Zhenqiang Bi et al., 2008).

신증후군 출혈열의 발생 현황은 국내에서 2017년 598건이 보고되었으며, 매년 300~500건 대의 전국 발생건수를 보인다. 발생 지역으로는

경기, 전남, 충남 지역이 행정구역 상 호발 지역으로 보고되었으며 연령별로는 70대, 60대, 80대 순으로 고령에서 호발하는 경향을 보였다(질병관리본부, 공공데이터포털). 중국의 경우 인구수의 차이와 생활환경으로 인한 설치류와의 접촉으로 인해 높은 발생건수를 보이며, 매년 40,000~60,000건의 신증후군 출혈열 발생 건수를 보고하고 있으며, 전 세계적으로는 매년 100,000건의 한타바이러스 감염에 의한 임상 증후군이 발생할 것으로 추정되고 있다(Avšič-Županc et al., 2019). 한타바이러스 감염에 따른 사망률은 한탄바이러스 5~10%, 서울바이러스 1% 미만, Sin Nombre 바이러스 40% 등 감염원에 따라 다양하게 보고되어 있다(Jonsson et al., 2010).

신증후군 출혈열의 임상 경과는 비교적 잘 알려져 있다. 심한 발열을 주소로 감염병을 처음 인지하는 경우가 대부분이며, 발열기 이후 저혈압기, 핍뇨기, 이뇨기, 회복기의 경과를 거치게 된다. 신기능 저하 정도의 차이는 있지만 대부분의 신증후군 출혈 환자에서 가장 흔히 관찰되는 이상 소견은 급성 신손상이며, 이외 혈소판 감소증, 모세혈관 출혈, 간기능 손상, 염증세포 및 염증 물질 농도 증가 등의 증상 및 소견을 확인할 수 있다. 회복된 이후 임상 경과는 양호한 것으로 알려져 있으며, 대부분의 경우 후유증은 관찰되지 않는다(Jiang et al., 2016).

최근 몇몇 연구에서 신증후군 출혈열 이후 만성 질환으로 알려진 심혈관 및 혈액종양 질환의 발생이 증가함을 지적하고 있다. 질환 별로 고혈압, 만성 콩팥병, 급성 심혈관계 질환, 혈액암 등의 증가를 시사하는 임상 역학 연구가 보고되었다. 기전적으로 한타바이러스 감염은 지혈작용을 교란시키며 이는 혈소판 감소증, 혈소판의 기능 부전, 혈관 내피세포 손상, 혈관 내 파종성 응고 등에 의한 것으로 알려져 있다(Connolly-Andersen et al., 2014; Klingström et al., 2014;

Ledina et al., 2003). 이 중 내피세포 손상은 한타바이러스 감염에서 중요한 병태생리를 담당하고 있으며, 직접적인 내피세포 감염 외에도 다수의 면역학적 기전이 관여한다는 것이 알려져 있다(Cosgriff, 1990). 하지만 이와 같은 신증후군 출혈열 환자의 만성 합병증에 대한 임상연구는 전세계적으로 많지 않아 호발하는 질환에 대한 정보가 부족한 실정이다.

하지만 신증후군 출혈열의 경우, 급성 감염 질환으로서 급성기 합병증 없이 추적관찰이 종료되는 경우가 많아 일반적인 의료기관 주도의 후향적 임상연구로는 신증후군 출혈열의 합병증을 관찰하기 어렵다는 단점이 존재한다. 이와 같이 결과 질환이 잘 알려져 있지 않고 일반적인 임상 경과에서 관찰이 어려운 경우에는 모든 진단 병력과 추적관찰이 가능한 국민건강보험 데이터베이스 활용 연구가 이점을 가질 수 있다.

3) 국민건강보험 데이터베이스 활용 연구

한국에서는 1977년 500인 이상 사업장에서 의료보험이 처음 시작된 이후 1989년 전국민 건강보험 도입을 통해 보편적인 의료보장 및 의료보험 체계를 구축하였다. 2000년에 국민건강보험 공단이 출범하면서 단일 보험자에 의한 단일 청구 자료 데이터베이스를 구축하는 기반이 마련되었다(Song et al., 2014).

국민건강보험 청구 자료는 모든 의료기관에서 수행한 진료 행위, 처치, 시술, 검사, 약제 등의 급여를 청구하면서 생산되는 정보에 기인한다. 국민건강보험공단에서 운영하는 청구 자료 데이터베이스에는 진료 내용(진단, 시술, 처치, 검사, 약제 등)과 의료 비용, 그리고 개인의 인구사회학적 변수(성별, 연령, 의료보험/의료보장 종류, 소득분위, 지역) 정보를 포함하고 있다. 대한민국 전 국민은 3% 가량의 의료수

급자를 제외하고 당연지정으로 국민건강보험에 가입되어 있으며, 이 중 군 복무, 해외 체류 등 특수한 경우를 제외하고는 건강보험가입자와 의료수급자 모두 국민건강보험 데이터베이스의 자료에 의료이용 정보가 기록된다. 따라서 국민건강보험 데이터베이스는 전 국민을 대표할 수 있는 의료정보 데이터베이스로 인정받고 있으며, 이를 활용한 임상 역학 연구가 활발히 진행되고 있는 실정이다(Ryu, 2017).

국민건강보험공단에서는 전국민의 대표성을 보장하면서 임상 연구에 활용할 수 있는 표본 코호트를 구축하여 임상연구자들에게 제공하고 있다. 무작위 비례 할당을 통해 추출한 표본 인구 코호트를 상술한 진료 정보 및 개인 정보를 비식별 처리한 뒤 분석할 수 있도록 제공하며, 거주 지역, 질병 유병률 등에 대해 대표성이 있도록 배정되어 있음을 이전 연구들에서 검증한 바 있다(Lee et al., 2017).

본 연구는 국민건강보험공단 데이터베이스를 활용하여 신증후군 출혈열 환자 전수를 환자군으로 하고, 표본코호트를 대조군으로 설정하여 각각의 코호트에서 만성 질환의 발생이 어떤 인구사회학적 요인과 연관이 있는지를 장기간의 후향적 관찰 연구방법을 통해 규명하여, 다음과 같은 연구 목적을 달성하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구는 국민건강보험 청구 자료를 활용하여 신증후군 출혈열의 합병증에 의한 만성 질병 발생 위험을 비교 분석하고 위험 요인을 규명하기 위한 후향적, 성향점수매칭,환자-대조군 비교 분석 관찰 연구이다.

본 연구를 통해 다음 목적을 달성할 수 있을 것으로 기대한다.

1) 국민건강보험 청구 자료 분석을 통한 질병 발생 위험 비교 연구의 가능성을 확인하고 향후 급성 질환 또는 특정 처치, 약제 노출 등 특정 시점 이후 질병 발생에 대한 데이터 기반 역학 연구의 방법론을 수립한다.

2) 신증후군 출혈열 발생 환자군과 표본 코호트 대조군에서 만성 질병 발생 위험을 밝히고, 만성 합병증 발생에서 인구사회학적 위험 요인을 밝힌다.

II. 이론적 배경

1. 질병의 결정요인

질병 발생을 생의학적(biomedical) 정의에 따라 "생체의 생물학적 표준에서 벗어난 상태"로 규정한다면, 질병의 결정 요인은 생물학적 변화를 일으키는 원인이 될 것이다. 1882년 로베르트 코흐가 결핵균을 발견하여 폐결핵의 병원체(pathogen)을 밝힌 이래 질병을 일으키는 단일 병인으로 설명하고자 하는 시도는 인체 및 보건에 대한 이해가 발전함에 따라 불가능한 것으로 여겨지고 있다. 특히 주요 사망원인 질환이 감염병에서 고혈압, 당뇨병, 암 등의 만성질환으로 이행함에 따라 인간의 건강과 질병을 결정하는 요인은 한가지가 아닌 유전, 환경 등 다양한 요인이 관여한다는 다요인설(multicausalty)이 주된 질병 설명 이론이 되었다(Susser, 2001). 질병 발생 요인을 파악하는 모형 중 역학적 삼각형(epidemiological triangle)은 질병 발생을 병원체, 숙주, 환경이라는 3가지 요소의 상관관계로 나타낸다. 병원체는 최근 유행하는 코로나 바이러스 감염증-19의 병원체인 SARS-CoV-2처럼 감염력과 치사율이 높은 특정 균일 수도 있고, 담배와 같은 물질일 수도 있다. 숙주 인자는 질병 인자에 노출될 가능성 또는 노출 이후 질병이 발생하는 감수성을 결정하는 개인적 특성이며 유전 형질, 교육 수준, 직업, 건강 행태 등으로 구성된다. 병에 걸렸을 때 회복 및 후유증 발생에 관여하는 인자이기도 하다. 환경 요인은 기후, 대기, 물리적 환경 등 질병 발생에 영향을 줄 수 있는 외적 변수이다. 넓게 보면 환경 요소에는 날씨와 지역 등의 인자 뿐 아니라 경제, 치료 접근성과 건강보험 제도 등의 사회적 환경까지 넓은 영역을 포함

할 수 있다(Li & Baker, 2012). 병인론의 주요 요소 중 유전 형질, 개인의 특성과 같은 생의학적 요소 외에 사회적 결정요인도 건강에 중요한 영향을 미친다. 질병이라는 결과는 환경 내 병원체와 숙주의 상호작용에 의한 것이라는 생의학적 과정에 의한 것으로 보이지만 질병의 사회적 결정요인에 대한 많은 연구에서 사회적 맥락 속에 질병과 사망이 발생하고 있음을 지적하고 있다(Organization, 2003). 이러한 사회적 결정요인에 최근 관심이 주목되고 있는데, 전통적으로 보건의료진의 사회적 결정요인에 대한 무관심 또는 인식 부족이 미국의 보건 정책 실패와 기대 수명 감소 등의 원인으로 지적 받는 것도 같은 맥락이다(Berkman, 2009). 캐나다 온타리오 주 보건기구에서 실시한 질적 연구에서도 공중 보건에서 사회적 결정요인이 건강 불평등에 미치는 영향과 보건 의료인의 역할에 대한 인식의 부족을 지적하고 있다(Brassolotto et al., 2014).

2. 건강불공평의 정의

건강 불평등(inequality)은 집단 간의 건강 수준이 같지 않음을 기술하는 용어이며, 건강 불공평(inequity)은 이러한 불평등이 단순히 산술적으로 같지 않다는 것이 아니라 불평등의 기원이 불공정이나 부당함에서 비롯된 경우를 의미한다(Kawachi et al., 2002). 불공평의 기원이 부당하다는 것을 지칭하려면 양적 차이가 아닌 도덕적, 윤리적 차원의 개념이 포함되어야 한다. 따라서 필연적으로 논쟁의 소지를 내재하고 있으며 불평등과 불공평을 정의하는 이론적 판단 근거를 필요로 하게 된다. 건강은 개인으로 하여금 가치 있는 생산의 기반이 되는 가능성(capability)의 핵심 요소 중 하나이다. 건강함으로 인해 바람직

한 상태와 안녕을 유지하는 것 외에도 건강은 사람이 생산적이고 주체적인 일을 하게 해줌으로써 개인의 인권에도 영향을 준다(Anand et al., 2004). 건강 불평등이 정치적, 사회적 맥락에 의해 발생할 경우 불공정에 의한 인권 침해가 발생하는 것이며, 이러한 관점에서 볼 때 건강 불공평은 특정 인구 집단, 특정 인구사회학적 계급에서 발생하는 체계적이고 잠재적으로 개선이 필요한 차이 또는 차별이 존재하는 경우로 정의할 수 있다. 건강 불공평에 영향을 미치는 인구사회학적 차이와 차별은 다양하게 알려져 있다. 성별, 소득 수준, 직업, 교육 수준, 거주 지역 및 의료 접근성, 넓게 보자면 국가 간 부의 차이, 빈부 격차 등도 체계적으로 건강 수준에 영향을 미치는 요인으로 잘 알려져 있다(강영호 et al., 2004; 김진영, 2007; 심미영 et al., 2012; 이미숙, 2005; 이준오 et al., 2008). 다음으로 인구사회학적 요인에 따라 실제로 질병 발생의 차이가 있는지를 문헌 고찰하고 그 기전을 숙고해보고자 한다.

3. 인구사회학적 요인에 따른 질병 발생 차이의 현황 및 기전

같은 물리적 환경과 같은 병원체에 노출되었다면 인구사회학적 지위가 취약할수록 질병 발생의 위험도가 높아진다(Keller et al., 1994). 한 연구에서는 193명의 젊은 성인을 대상으로 시행한 임상 연구에서 주관적으로 느끼는 사회경제적 지위에 따라 바이러스성 호흡기 감염에 적게 걸린다는 것을 보고하였다(Cohen et al., 2008). 단일 연구들에서 인구사회학적 취약 계층의 질병 및 감염률이 높아지는 현상 외에도 세계질병부담 자료 활용 연구에서 세계적으로 middle income이

하의 국가에서 하부 호흡기 감염의 질병 부담이 높게 나타남을 통합적으로 보여준 바 있다(Troeger et al., 2019). 비감염성 만성 질환은 환경 요인과 건강 행태에 영향을 받는 만큼 사회적 결정요인과 인구사회학적 지위의 영향을 많이 받는 것으로 나타난다. 비만과 같은 건강 행태와 직접적으로 연관 있는 질환은 청소년기부터 사회경제적 지위와 연관성을 보이며, 만성 콩팥병과 같은 장기 부전 질환의 발병률과 말기 신부전으로의 진행이 낮은 사회경제적 지위에서 높아진다는 연구 결과 등이 만성 질병 발생과 인구사회학적 지위의 연관성을 확인시켜준다(Lowry et al., 1996; Patzer & McClellan, 2012). 대표적으로 REGARDS연구에서는 소득 수준을 보정하였을 때 흑인 대 백인의 만성 콩팥병 유병률의 차이가 줄어들었다(McClellan et al., 2010). 최근에 시행된 메타 분석에서는 같은 인종에서 소득 수준의 차이가 만성 콩팥병과 말기 신부전의 유병률 차이를 보였다(Vart et al., 2017).

관찰 연구 결과뿐 아니라 임상 연구와 생물학적 표지자를 통해 낮은 사회경제적 요인이 만성 질환을 일으키는 기전을 생의학적 관점에서 규명한 연구도 있다. 미국 국가건강영양 자료(NHANES)를 활용한 연구에서 인종과 사회경제적 지위는 헬리코박터 균, 거대세포 바이러스, 헤르페스 바이러스, 간염 바이러스의 감염률과 연관을 보였으며, 최근 인체의 미생물 군집 상태가 건강에 영향을 준다고 알려진 마이크로바이움 개념에도 건강 불평등이 관찰된다(Dowd et al., 2009). 유럽계 미국 여성은 아프리카계 미국 여성에 비해 질의 pH및 락토바실러스 계열 미생물 군집 분포의 차이가 관찰된다는 점을 지적했다(Fettweis et al., 2014).

인종, 소득 수준, 교육 수준과 같은 인구사회학적 요인은 다양한 방식으로 만성 콩팥병 발생에 기여할 수 있다. 예를 들어 소득 수준은

질병 발생 및 치료과정과 밀접한 관계를 갖는데, 보건의료서비스를 소비하는 데 재화가 필요할 뿐 아니라 건강과 관련된 환경 확보, 식품, 교통과 같은 건강 관련 상품의 구입에도 영향을 미치기 때문이다. 다른 예로 거주 지역의 차이는 의료기관 접근성과 지연된 신장내과 의사의 의뢰 등 치료 방식에 차이를 보이는 것으로 알려져 있다 (Patzer & McClellan, 2012).

이와 같이 인구사회학적 요인은 건강 증진 행태와 의료 자원 접근성 등과 밀접한 연관이 있어 질병 발생의 “기반 원인”으로서 작용한다. 또한 질병 발생과 빈곤은 단순히 원인과 결과로서 작용할 뿐 아니라 서로 상호 작용을 통해 빈곤 및 불건강 상태를 악화시키는 악순환의 관계도 갖고 있어 소득과 같은 인구사회학적 요인은 질병 발생과 치료를 방해하는 중요한 요인으로 작용하게 된다(Norris & Nissenson, 2008).

본 연구는 감염 이후 중증 경과를 보이는 임상 증후군인 신증후군 출혈열 발생을 대상으로 감염병 이후 만성 질환 발생을 질병 모형으로 하는 환자-대조군 연구를 진행하고자 한다. 신증후군 출혈열을 위험 요인으로 만성 질환 발생을 관찰하는 코호트 자료 기반 임상 관찰 연구에서 인구사회학적 특성이 질병 모형에 미치는 효과를 밝힘으로써 질병 발생의 형평성을 규명하고자 한다.

III. 연구 대상 및 방법

1. 연구 방법

1) 국민건강보험 청구 자료

본 연구는 국민건강보험 데이터베이스에서 추출한 청구 자료를 활용한다. 국민건강보험은 전국민 의무 가입 건강 보험 서비스로서 1989년에 모든 국민을 대상으로 보편적 건강보험을 제공하기 시작하였고, 2000년에는 단일 보험자 체계로 발전하였다. 국민건강보험공단에서는 임상 연구자에게 2014년에 표본 코호트 데이터베이스 공개를 시작으로, 청구 자료를 활용한 연구용 데이터베이스에 접속할 수 있는 기회를 마련하였다. 청구 자료란 병원, 의원 등 요양기관에서 환자에게 제공한 진료 서비스 전반을 보험자에게 청구하면서 발생하게 되는 모든 데이터를 일컫는다. 청구 자료에는 처치, 시술, 검사, 처방 등 진료 내역과 진단명, 보험자 지급 비용, 환자 부담금, 환자의 인구 특성, 요양기관 정보 등의 정보를 포함하고 있고 이 중 진단명은 국제표준 질병 분류를 기초로 한 한국 표준 질병사인분류 7판을 기준으로 조회가 가능하다. 청구 주기는 외래의 경우 일 단위이며 입원은 월 단위로 청구되며 입원 기간에 개월이 바뀔 경우 분리 청구될 위험이 상존한다(Ryu, 2017). 본 연구에서는 청구자료에서 신증후군 출혈열과 관찰 질환의 정의를 청구자료에서 첫 진단일만을 취함으로써 위와 같은 중복의 위험을 예방하였다.

2) 연구 대상

본 연구의 대상자는 2003.1.1일부터 2017.12.31일까지 전 국민 건강보험공단 데이터베이스 (2014년 기준 총 50,316,384 명)에서 신증후군 출혈열로 진단받은 환자로 정의하였다. 신증후군 출혈열로 진료 및 해당 진단을 받은 경우 질환 특성을 고려할 때 급성기 감염에 의한 임상증후군 발생으로 치료받았을 것으로 예상된다. 추가 선정 기준은 주상병이 신증후군 출혈열로 기록된 경우, 진단 시점이 외래가 아닌 입원 중인 경우이다. 제외 대상은 결과로 설정한 질환군이 연구에서 설정한 관찰기간 이전에 발생한 경우와 진단 시점으로부터 3개월의 wash-out 기간 동안 사망한 경우이다. 대조군은 건강보험공단 데이터베이스에서 임의로 추출한 5,074,913명을 대상으로 성향 점수 매칭 비교 분석을 위한 일반 인구 코호트를 구축하였다. 대조군의 제외 기준은 분석 대상 질환군 내 질병이 분석 시점 이전에 발생한 경우, 3개월의 wash-out 기간 동안 사망한 경우이다.

3) 결과 정의

신증후군 출혈열 사례에 해당하는 연구 대상은 국민건강보험 데이터베이스에서 주진단으로 신증후군 출혈열 진단을 받은 경우로 정의하였다. 신증후군 출혈열의 진단 코드는 ICD-10(International classification of disease 10threvision)의 A98.5이다. 대부분의 신증후군 출혈열 환자는 급성 발열 등 임상 증후군으로 입원하게 되며 급성기 치료 후 퇴원하는 임상 경과를 갖고 있기 때문에, 주진단만을 포함하는 것이 적합할 것으로 사료되었다. 합병증 확인을 위한 질병군은 이전 사전 조사에서 확인된 질환 중 임상적으로 유의하다고 판단된 혈액암(C91-95), 림프종(C82-85), 만성 신질환(N18), 말기 신부전

(N185)으로 설정하였다(표 1).

표 1 결과 질환군과 ICD-10 코드 정의

질환군	결과 질환군 분류	ICD-10 코드
혈액암	백혈병	C91-C96
	비호치킨 림프종	C82-C85
고형암	고형암 전체	C00-C97
	비뇨기계 기원 고형암	C64-C68
만성 콩팥병	CKD	N18.1-N18.5, N18.9
	ESRD	M18.5

4) 인구사회학적 변수 정의

본 연구에서 인구사회학적 지위를 나타내는 변수로는 연령 및 성별, 건강보험 가입 종류와 소득 수준 및 거주 지역 정보를 활용하였다. 연령은 관찰 시작 시점을 기준으로 0세에서 6세, 7세에서 19세, 20에서 44세, 45세에서 64세, 65세 이상으로 구분하였다. 그리고 건강보험 가입 종류에 따라 연구 대상을 지역보험자, 직장보험자, 의료급여자로 분류하였으며 소득에 따라 하위 (<20%), 중하위 (20-50%), 중상위 (50-80%), 상위 (≥80%)로 분류하였다. 거주지역은 보험 가입자의 행정 구역에 따라 서울특별시, 6개 광역시, 8개 도와 세종특별자치시 및 제주특별자치도로 구분하였다. 상기 인구사회학적 변수 정보는 연구 대상의 관찰 시작 시점에서 건강보험공단 데이터베이스에 조회되는 자료를 기반으로 하였다.

5) 임상 변수 정의

신증후군 출혈열 환자군과 표준 코호트 대조군에서 질환 발생의 위험 인자를 찾기 위해 설정한 임상 변수로는 Charlson comorbidity index와 현증 당뇨병, 현증 고혈압, 현증 심근경색 발생력, 현증 뇌졸중 발생력 및 현증 심부전 발생력으로 정의하였다. Charlson comorbidity index은 ICD-10코드 진단명에 대한 자동화 방법으로 구하였으며 0점과 1점, 2점 및 3점 이상으로 분류하였다. 당뇨병, 고혈압, 심근경색, 뇌졸중, 심부전의 현증 질환여부는 관찰 시작 시점 최근 1년 내에 ICD-10코드로 해당 질환력이 조회되는 경우로 정의하였다.

2. 통계 분석

본 연구는 성향 점수 매칭 분석 연구로서 비실험적으로 가장 적절한 비교집단을 인위적으로 구성하여 생존기간을 Cox-regression survival analysis을 통해 비교하였다. 분석은 제외 기준인 이전 질병 진단력을 일괄적으로 적용할 경우 다수의 서로 관계없는 질환 환자가 모두 탈락함에 의해 선택 비뚤림이 발생할 가능성이 있기 때문에, 연관 있는 질환군으로 묶어 3개의 성향 점수 매칭 비교 분석군을 각각 생성하여 통계 분석을 시행하였다. 본 연구에서는 후향적 연구임과 실제 질환 발생과 진단 시점의 차이 등을 고려하여 진단 시점으로부터 90일의 휴지기(wash-out period)를 두었다. 총 관찰시간은 진단 시점으로부터 2017년 12월 31일 까지로, 진단 시점에 따라 최대 15년의 관찰기간을 갖는다.

성향 점수 추정 및 배정은 다음과 같이 시행한다. 인구 특성과 진단 연도를 변수로 설정한 로짓 모형을 이용하여 성향점수를 추정하고 점

수에 따라 데이터를 분류한다.

통계 분석은 다음과 같이 시행한다. 우선 기초 인구 특성 및 각 질환별 포함된 사례군의 수를 제시하며 연속 변수의 경우 95% 신뢰구간을 제시한다. 인구 특성에는 나이, 성별, 보험자의 거주 지역, 의료보험 종별 분류, 소득수준이 포함된다. 성향 점수 추정을 위해 인구 특성과 진단 연도를 변수로 설정한 logit모형을 이용하여 성향점수를 추정하고 점수에 따라 데이터를 분류하여 환자군 1 대 대조군 5의 배수로 분석 세트를 구성한다(그림 1). 주요 결과는 기설정한 합병증 발생까지의 기간으로 하며, Cox 비례위험모형(Cox proportional hazards model)을 통한 생존 분석를 시행하고 이에 대한 hazard ratio값과 p값을 각 질환별로 제시한다. Cox의 비례위험모형은 특정 질환 발생에 영향을 주는 위험 인자를 규명하고, 생존에 미치는 영향 위험도를 계량하고 통계적으로 검정할 수 분석 모델이다. Cox 비례위험모형에 대한 기본 형태는 다음과 같다.

$$h(t) = h_0(t) * exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \cdots + \beta_i X_i)$$

h(t) : 위험함수

h0(t) : 모든 공변량이 0일 때의 기저 위험함수

âi : 회귀 모형 계수

Xi: i번 째 설명 변수

그리고 시점 t에서의 특정 두 집단의 위험비(hazard ratio)는 다음과 같이 표현되며,

$$\frac{h_i(t)}{h_j(t)} = exp\{\beta_1(X_{i1} - X_{j1}) + \cdots + \beta_k(X_{ik} - X_{jk})\}$$

도출된 식에 따라 시간에 관계없이 일정한 비율을 나타내는 특징을

가진다.

IV. 연구 결과

1. 성향점수매칭 전 연구 대상의 기술 통계

<표 2>와 <표 3>은 성향점수매칭 전 본 연구의 신증후군 출혈열 환자군과 표준 코호트 대조군의 기초 인구 및 임상 변수와 사회경제학적 변수의 기술 통계를 각각 요약한 것이다. 본 연구에서 선정 및 제외 조건에 따라 모집한 2002년부터 2017년까지 신증후군 출혈열이 진단된 환자는 총 5,888명이었으며 이 중 wash-out기간인 진단 시점으로부터 3개월 이내에 사망한 162명의 환자를 제외한 5,726명이 성향점수매칭 전 환자군으로 선정되었다. 일반 인구 대조군을 대표하는 표본 코호트에서는 같은 기간 총 5,074,913명이 조사되었고 이 중 관찰 시작 시점으로부터 wash-out 3개월동안 사망한 18,568명을 제외한 5,056,345명을 성향점수매칭 전 대조군으로 선정하였다.

환자군과 대조군의 인구학적 특성을 살펴보면, 환자군에서 여성이 2,452명(42.8%), 대조군에서 2,642,170명 (52.3%)로 양 군의 유의한 차이가 관찰된다. 환자군이 국내 2002년 이후의 신증후군 출혈열 환자를 대표한다는 점을 고려할 때, 신증후군 출혈열은 여성보다 남성에서 호발함을 설명하는 결과이다. 연령 집단은 환자군은 0-6세가 6명(0.1%)으로 가장 적고 7-19세 81명(1.4%), 20-44세 1,272명 (38.9%), 45-64세 2,228명(38.9%), 65세 이상이 2,139명(37.4%)로 분포하며 대조군은 0-6세 7.6%, 7-19세 16.2%, 20-44세 37.4%, 45-64세 27.0%, 65세 이상이 11.7%로 환자군에 비해 유의하게 분포의 차이를 보이며, 젊은 연령에 더 많이 분포되는 경향이 확인된다. 일반 인구에서 무작위 추출된 표폰 코호트의 연령 분포와 차이는 신증후군 출혈열이 성

인 이후의 환자에서 주로 발생한다는 점을 시사한다. Charlson comorbidity index 점수의 분포는 환자군에서 0점이 2,464명(43.0%), 1점 1,689명(29.5%), 2점 866명(15.1%), 3점 이상 707명(12.3%)로 확인되었다. 대조군에서는 0, 1, 2, 3점 이상이 각각 56.7%, 27.2%, 9.0%, 7.1%로 환자군에 비해 유의한 분포 차이를 보였고, 낮은 점수의 경향을 보였다. 이는 신증후군 출혈열 감염병에 걸린 환자들이 더 많은 기저질환을 가지고 있다는 점을 통합적으로 시사하는 결과로 판단된다. 심뇌혈관계 질환 등 만성 질환으로 이루어진 Charlson comorbidity index 대상 질환을 고려할 때 양 군의 연령과 성별 분포의 차이도 영향을 주었을 것으로 생각된다. 이 외에 현증 심혈관대사 질환 유병률에서도 당뇨병(16.2% 대 0.8%), 고혈압 (33.0% 대 0.8%), 심근경색 (1.2% 대 0.1%미만), 뇌졸중 (0.7% 대 0.1%미만), 심부전 (3.0% 대 0.1%)으로 확인되어 신증후군 출혈열 환자에서 현증 만성 질환을 가지고 있는 경우가 유의하게 많음을 알 수 있다.

표 2 성향점수매칭 전 환자-대조군의 임상 변수 특성

임상 변수	신증후군 출혈열 환자군	표본 코호트 대조군	*p*-value
N, 명	5,726	5,056,345	
성별			<.0001
남성	3,274 (57.2)	2,414,175 (47.7)	
여성	2,452 (42.8)	2,642,170 (52.3)	
연령군			<.0001
0-6 세	6 (0.1)	383,269 (7.6)	
7-19 세	81 (1.4)	821,412 (16.2)	
20-44 세	1,272 (22.2)	1,893,401 (37.4)	
45-64 세	2,228 (38.9)	1,364,324 (27.0)	
65 세 이상	2,139 (37.4)	593,939 (11.7)	
CCI 점수			<.0001
0 점	2,464 (43.0)	2,869,474 (56.7)	
1 점	1,689 (29.5)	1,374,304 (27.2)	
2 점	866 (15.1)	455,113 (9.0)	
≥3 점	707 (12.3)	357,454 (7.1)	
현증 당뇨병			<.0001
유	928 (16.2)	38,252 (0.8)	
무	4,798 (83.8)	5,018,093 (99.2)	
현증 고혈압			<.0001
유	1,891 (33.0)	79,525 (1.6)	
무	3,835 (67.0)	4,976,820 (98.4)	
현증 심근경색			<.0001
유	66 (1.2)	1,567 (0.0)	
무	5,660 (98.8)	5,054,778 (100.0)	
현증 뇌졸중			<.0001
유	38 (0.7)	1,897 (0.0)	
무	5,688 (99.3)	5,054,448 (100.0)	
현증 심부전			<.0001
유	170 (3.0)	5,543 (0.1)	
무	5,556 (97.0)	5,050,802 (99.9)	

표 3 성향점수매칭 전 환자-대조군의 사회경제학적 변수 특성

사회경제학적 변수	신증후군 출혈열 환자군	표본 코호트 대조군	*p*-value
N, 명	5,726	5,056,345	
건강보험 종류			<.0001
의료급여	257 (4.5)	138,895 (2.7)	
지역보험	2,203 (38.5)	1,755,949 (34.7)	
직장보험	3,266 (57.0)	3,161,501 (62.5)	
소득 수준			<.0001
결측	444 (7.8)	242,516 (4.8)	
하위 20%	718 (12.5)	672,047 (13.3)	
20-50%	1,255 (21.9)	1,167,472 (23.1)	
50-80%	1,842 (32.2)	1,631,221 (32.3)	
상위 20%	1,467 (25.6)	1,343,089 (26.6)	
거주 지역			<.0001
서울	385 (6.7)	1,025,652 (20.3)	
부산	100 (1.7)	354,808 (7.0)	
대구	45 (0.8)	252,977 (5.0)	
인천	158 (2.8)	273,247 (5.4)	
광주	127 (2.2)	145,746 (2.9)	
대전	80 (1.4)	150,403 (3.0)	
울산	44 (0.8)	113,459 (2.2)	
세종	8 (0.1)	5,734 (0.1)	
경기	1,044 (18.2)	1,147,113 (22.7)	
강원	389 (6.8)	154,407 (3.1)	
충북	333 (5.8)	158,303 (3.1)	
충남	842 (14.7)	207,587 (4.1)	
전북	569 (9.9)	192,727 (3.8)	
전남	858 (15.0)	202,483 (4.0)	
경북	499 (8.7)	280,787 (5.6)	
경남	236 (4.1)	331,913 (6.6)	
제주	9 (0.2)	58,999 (1.1)	

2. 혈액암 발생 관찰 연구 결과

1) 성향점수매칭 후 인구사회학적 변수의 기술 통계

신증후군 출혈열 환자군과 표본 코호트 대조군에서 혈액암 발생의 생존 비교 분석을 시행하기 전 임상 변수 및 인구사회학적 변수에 의한 교란을 최소화하기 위해 성향점수매칭을 시행하였다. 관찰 시점 이전 혈액암 진단 기록이 있는 경우를 분석에서 제외한 환자군5,702명과 대조군 5,055,370명을 대상으로 1:5 배정 성향점수매칭을 시행하였고, 최종적으로 환자군에서 4,740명과 대조군 15,832명이 매칭되었다. 매칭된 이후의 환자군과 대조군의 기술 통계량 분포는 <표 4>와 같다. 성향점수매칭이 잘 이루어졌는지를 평가하기 위해 카이제곱분포 검정을 시행하였고 매칭 전에는 유의한 차이를 보이던 성별, 연령그룹, Charlson comorbidity index 점수, 소득 수준 분포가 매칭 이후 0.05 유의수준에서 차이를 보이지 않음을 확인할 수 있었다. 환자군과 대조군에서 매칭 후에도 유의한 분포 차이를 보인 의료보험 가입 종류의 경우 의료급여 수급자 비율이 성향점수매칭 전(4.5% 대 2.7%)과 매칭 후(5.4% 대 5.0%) 차이가 감소하였고 거주 지역의 경우도 서울특별시 거주 비율이 매칭 전(6.7% 대 20.3%)과 매칭 후(7.4% 대 9.7%) 차이가 줄어드는 경향을 확인할 수 있었다.

표 4 혈액암 발생 비교를 위한 성향점수매칭 후 환자-대조군 변수 특성

변수	신증후군 출혈열 환자군	표본 코호트 대조군	*p*-value
N	4,740	15,832	
성별			0.0141
남성	2,753 (58.1)	9,511 (60.1)	
여성	1,987 (41.9)	6,321 (39.9)	
연령군			0.0665
0-6 세	4 (0.1)	26 (0.2)	
7-19 세	65 (1.4)	236 (1.5)	
20-44 세	1,049 (22.1)	4,567 (28.8)	
45-64 세	1,843 (38.9)	4,337 (27.4)	
65 세 이상	1,779 (37.5)	6,666 (42.1)	
CCI 점수			0.9198
0 점	2,013 (42.5)	6,849 (43.3)	
1 점	1,407 (29.7)	4,548 (28.7)	
2 점	709 (15)	2,267 (14.3)	
≥3 점	611 (12.9)	2,168 (13.7)	
건강보험 종류			<.0001
의료급여	254 (5.4)	790 (5)	
지역보험	2,036 (43)	8,253 (52.1)	
직장보험	2,450 (51.7)	6,789 (42.9)	
소득 수준			0.9229
결측	401 (8.5)	1,099 (6.9)	
하위 20%	625 (13.2)	2,298 (14.5)	
20-50%	1,077 (22.7)	3,839 (24.2)	
50-80%	1,476 (31.1)	4,746 (30)	
상위 20%	1,161 (24.5)	3,850 (24.3)	
거주지역			<.0001
서울	351 (7.4)	1,528 (9.7)	
부산	92 (1.9)	483 (3.1)	
대구	39 (0.8)	189 (1.2)	
인천	132 (2.8)	486 (3.1)	
광주	89 (1.9)	197 (1.2)	
대전	75 (1.6)	365 (2.3)	
울산	34 (0.7)	221 (1.4)	
세종	8 (0.2)	22 (0.1)	
경기	995 (21)	4,924 (31.1)	
강원	332 (7)	1,048 (6.6)	
충북	270 (5.7)	1,014 (6.4)	
충남	716 (15.1)	2,232 (14.1)	
전북	397 (8.4)	707 (4.5)	
전남	601 (12.7)	743 (4.7)	
경북	392 (8.3)	1,008 (6.4)	
경남	212 (4.5)	643 (4.1)	
제주	5 (0.1)	22 (0.1)	

2) 환자-대조군의 혈액암 발생 비교 분석

관찰 기간 동안 신증후군 출혈열 환자군과 표본 코호트 대조군에서 백혈병과 비호치킨 림프종의 발생을 비교한 결과는 <표 5>와 같았다.환자군에서 백혈병의 누적 발생률은 10만인년 당 58.2건이었으며 대조군에서 누적 발생률은 10만인년 당 5.6건이었다. 시간에 따른 누적 발생을 보여주는 카플란-마이어 곡선은 <그림 1>과 같다. 비례위험모델에 따라 구한 신증후군 출혈열 환자군의 백혈병 발생의 위험비는 44.77 (p=0.0002)로 확인되어 신증후군 출혈열 환자에서 백혈병 발생의 위험이 높음을 확인할 수 있었다.비호치킨 림프종의 환자군과 대조군에서 10만 인년당 누적 발생률은 각각 50.5건과 17.1건이었고, 위험비는 6.20 (p<0.0001)으로 확인되어 백혈병과 같이 유의한 수준의 위험도 증가를 보였다(그림 2).

그림 1 백혈병 누적 발생 카플란-마이어 그래프 (파랑: 환자군, 빨강: 대조군)

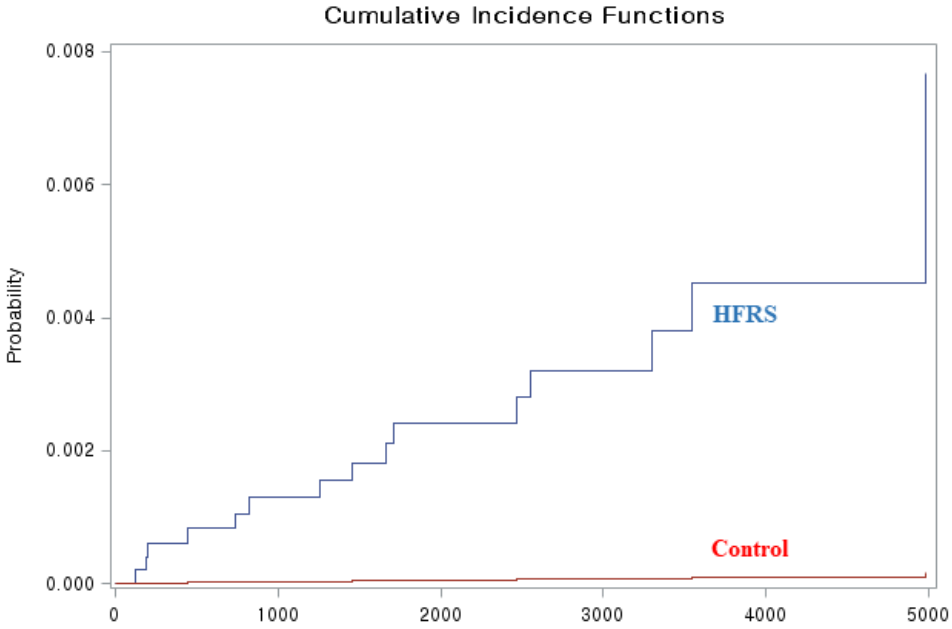


그림 2 비호치킨 림프종 누적 발생 카플란-마이어 그래프 (파랑: 환자군, 빨강: 대조군)

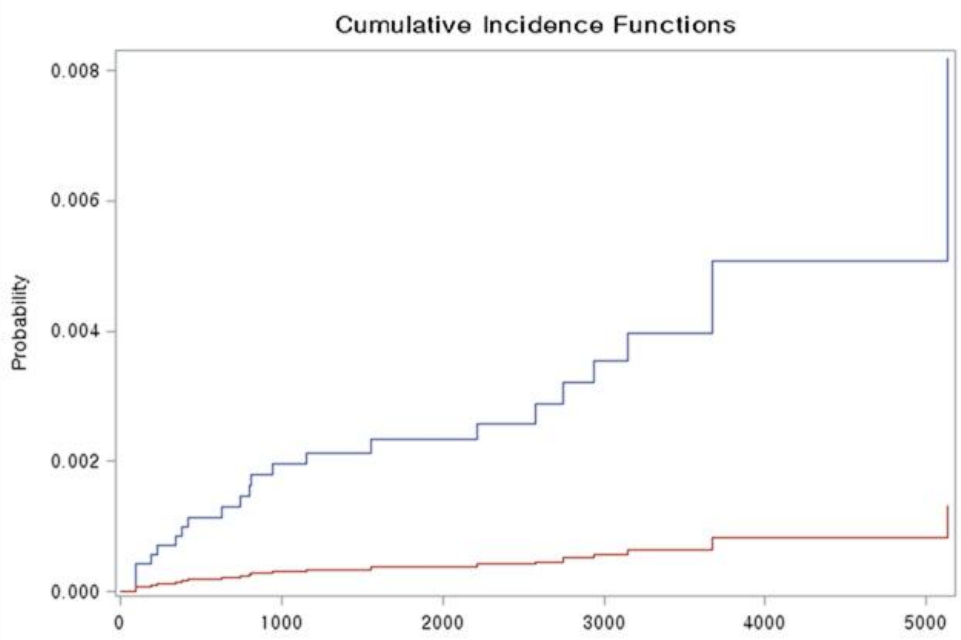


표 5 혈액암 발생 건수 및 누적 발생률 (100,000인년 당)

결과 질환군	신증후군 출혈열 환자군 (N=4,740)		표본 코호트 대조군 (N=15,832)	
	발생 건수	누적 발생률 [95% 신뢰구간]	발생 건수	누적 발생률 [95% 신뢰구간]
백혈병	14	58.2 [21.9, 131.1]	1	5.6 [0.6, 32.9]
비호치킨 림프종	15	50.5 [28.5, 84.6]	8	17.1 [4.7, 49.2]

3) 다변량 위험 요인 분석

혈액암 발생의 임상 및 인구사회학적 위험 요인을 평가하기 위해 조사된 변수를 포함한Cox 비례위험모델 분석을 시행하였다. 다변량 분석 모델에 포함된 설명 변수로는 신증후군 출혈열 발생력과 성별,

연령, Charlson comorbidity index 점수, 관찰 시작 연도, 국민건강보험 종류, 소득 수준 및 거주 지역을 선정하였다.

백혈병 발생의 비례위험모델에서 위험도의 유의한 영향을 주는 설명 변수는 연령이었다. 성별, Charlson comorbidity index 점수, 관찰 시작 연도, 국민건강보험 종류, 소득 수준 및 거주 지역은 백혈병 발생의 위험에 유의한 위험도 변화와 연관이 없었다. 다변량 분석에서 보정된 신증후군 출혈열 환자의 백혈병 발생 위험도는 45.16 (p=0.0003)이었다(표 6).

비호치킨 림프종 발생의 비례위험모델에서 위험도의 유의한 영향을 주는 설명 변수는 연령, Charlson comorbidity index 점수, 건강보험 가입자 종류, 소득 수준이었다. 성별, 거주 지역 및 관찰 시작 시점은 비호치킨 림프종 발생 위험을 유의하게 설명하지 않는 것으로 확인되었다. 다변량 분석에서 보정된 신증후군 출혈열 환자의 백혈병 발생 위험도는 23.09 ($p<0.0001$)였다(표 7).

표 6 백혈병 발생 위험 요인의 다변량 분석

설명 변수	adjusted HRs	*p*-value
성별		
여성	Reference.	
남성	1.26	0.6743
연령, 세	1.04	0.0413
CCI 점수, 점	0.96	0.8427
건강보험가입종류		
직장보험	Reference.	
지역보험	0.71	0.811
의료급여	0.63	0.497
소득수준		
하위 20%	Reference.	
20-50%	2.80	0.404
50-80%	0.00	<.0001
상위 20%	0.79	0.7771
결측	2.34	0.1739
관찰시작연도		
2010-2017	Reference.	
2002-2009	1.15	0.8682

표 7 비호치킨 림프종 발생 위험 요인의 다변량 분석

설명 변수	adjusted HRs	p-value
성별		
여성	Reference.	
남성	1.63	0.1794
연령, 세	1.06	0.0133
CCI 점수, 점	1.86	<.0001
건강보험가입종류		
직장보험	Reference.	
지역보험	0.50	0.1333
의료급여	0.11	<.0001
소득수준		
하위 20%	Reference.	
20-50%	0.00	<.0001
50-80%	1.00	0.9998
상위 20%	0.19	0.1228
결측	1.14	0.7598
관찰시작연도		
2010-2017	Reference.	
2002-2009	0.93	0.0069

3. 고형암 발생 관찰 연구 결과

1) 성향점수매칭 후 인구사회학적 변수의 기술 통계

신증후군 출혈열 환자군과 표본 코호트 대조군에서 고형암 발생의 생존 비교 분석 전 임상 변수 및 인구사회학적 변수를 대상으로 성향점수매칭을 시행하였다. 관찰 시점 이전 고형암 진단 기록이 있는 경우를 분석에서 제외한 환자군 5,072 명과 대조군 5,021,061명을 대상으로 1:5 배정 성향점수매칭을 시행하였고, 최종적으로 환자군에서

4,239명과 대조군 14,273명이 매칭되었다. 매칭된 이후의 환자군과 대조군의 기술 통계량 분포는 <표 8>과 같다. 성향점수매칭이 잘 이루어졌는지를 평가하기 위해 카이제곱분포 검정을 시행하였고 매칭 전에는 유의한 차이를 보이던 성별, 연령 그룹, Charlson comorbidity index 점수, 소득 수준 분포가 매칭 이후 0.05 유의수준에서 차이를 보이지 않음을 확인할 수 있었다. 환자군과 대조군에서 매칭 후에도 유의한 분포 차이를 보인 의료보험 가입 종류의 경우 의료급여 수급자 비율이 성향점수매칭 전(4.5% 대 2.7%)과 매칭 후(5.1% 대 5.1%) 차이가 감소하였고 거주 지역의 경우도 서울특별시 거주 비율이 매칭 전(6.7% 대 20.3%)과 매칭 후(7.7% 대 10.0%) 차이의 감소를 보였다.

2) 환자-대조군의 고형암 발생 비교 분석

관찰 기간 동안 신증후군 출혈열 환자군과 표본 코호트 대조군에서 고형암 전체와 비뇨기계 기원 고형암 발생을 비교한 결과는 <표 9>와 같다. 환자군에서 고형암의 누적 발생률은 10만 인년 당 1384.4건이었으며 대조군에서 누적 발생률은 10만 인년 당 721.8건이었다. 카플란-마이어 곡선은 <그림 3>와 같다. 비례위험모델에 따라 구한 신증후군 출혈열 환자군의 고형암 발생의 위험비는 2.44 ($p<0.0001$)로 확인되어 신증후군 출혈열 환자에서 고형암 발생의 위험이 유의하게 높음을 확인할 수 있었다. 비뇨기계 기원 고형암의 환자군과 대조군에서 10만 인년 당 누적 발생률은 각각 60.4건과 27.9건이었고, 위험비는 2.67 ($p=0.0092$)로 확인되어 전체 고형암과 비슷한 수준의 위험도 증가를 보였고 통계적으로 유의하였다<그림 4>.

그림 3 비뇨기계 기원 고형암 누적 발생 카플란-마이어 그래프 (파랑: 환자군, 빨강: 대조군)

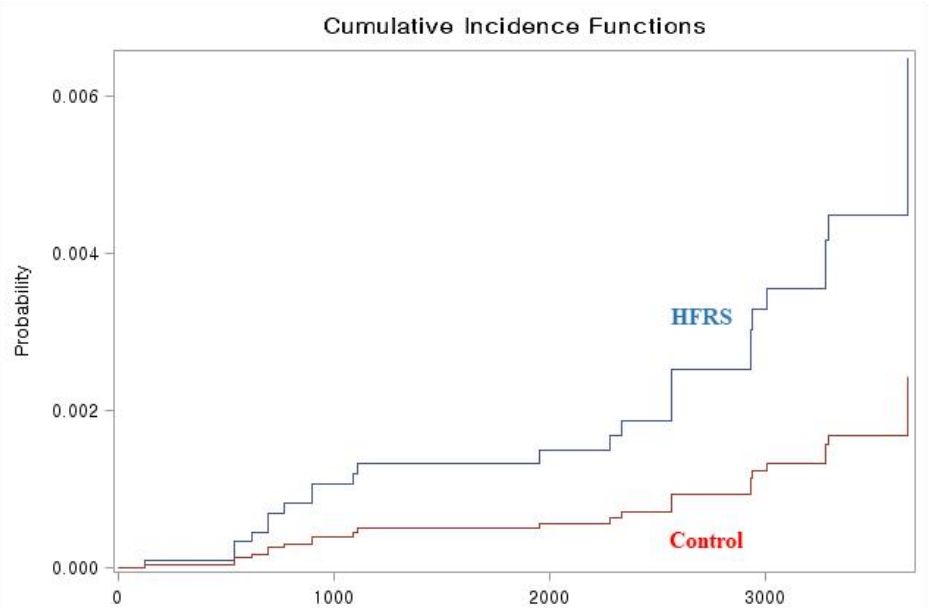


그림 4 고형암 누적 발생 카플란-마이어 그래프 (파랑: 환자군, 빨강: 대조군)

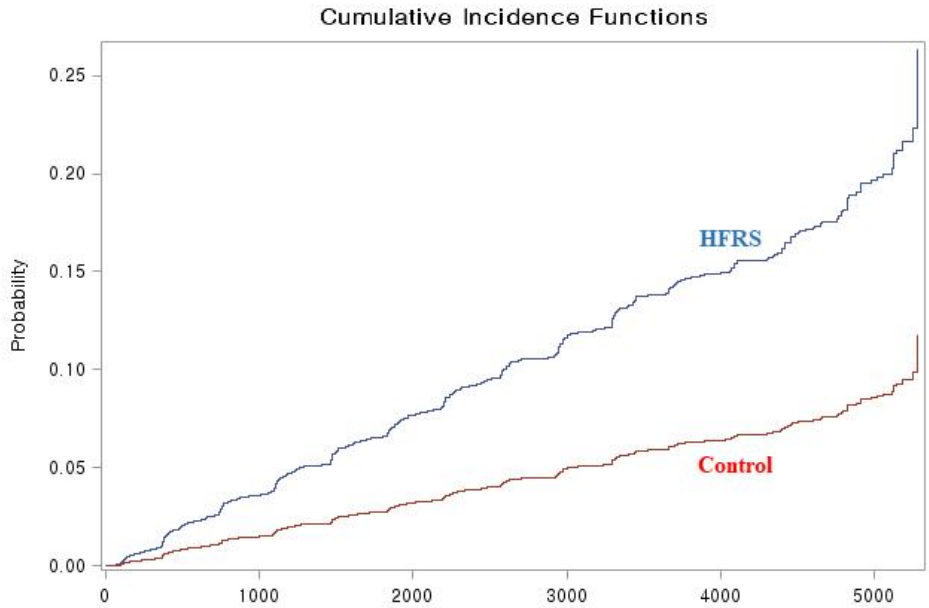


표 8 고형암 발생 비교를 위한 성향점수매칭 후 환자-대조군 변수 특성

변수	신증후군 출혈열 환자군	표본 코호트 대조군	*p*-value
N	4,239	14,273	
성별			0.0385
남성	2,455 (57.9)	8,520 (59.7)	
여성	1,784 (42.1)	5,753 (40.3)	
연령군			0.2747
0-6 세	4 (0.1)	29 (0.2)	
7-19 세	64 (1.5)	238 (1.7)	
20-44 세	1,034 (24.4)	4,334 (30.4)	
45-64 세	1,676 (39.5)	4,045 (28.3)	
65 세 이상	1,461 (34.5)	5,627 (39.4)	
CCI 점수			0.4811
0 점	1,941 (45.8)	6,518 (45.7)	
1 점	1,299 (30.6)	4,365 (30.6)	
2 점	614 (14.5)	1,964 (13.8)	
≥3 점	385 (9.1)	1,426 (10)	
건강보험 종류			<.0001
의료급여	215 (5.1)	733 (5.1)	
지역보험	1,850 (43.6)	7,480 (52.4)	
직장보험	2,174 (51.3)	6,060 (42.5)	
소득 수준			0.2644
결측	343 (8.1)	1,023 (7.2)	
하위 20%	571 (13.5)	2,165 (15.2)	
20-50%	975 (23)	3,432 (24)	
50-80%	1,324 (31.2)	4,297 (30.1)	
상위 20%	1,026 (24.2)	3,356 (23.5)	
거주지역			<.0001
서울	327 (7.7)	1,428 (10)	
부산	82 (1.9)	449 (3.1)	
대구	39 (0.9)	162 (1.1)	
인천	114 (2.7)	474 (3.3)	
광주	78 (1.8)	241 (1.7)	
대전	62 (1.5)	162 (1.1)	
울산	27 (0.6)	221 (1.5)	
세종	8 (0.2)	20 (0.1)	
경기	927 (21.9)	4,680 (32.8)	
강원	279 (6.6)	841 (5.9)	
충북	239 (5.6)	874 (6.1)	
충남	612 (14.4)	1,968 (13.8)	
전북	369 (8.7)	627 (4.4)	
전남	538 (12.7)	647 (4.5)	
경북	348 (8.2)	887 (6.2)	
경남	187 (4.4)	585 (4.1)	
제주	3 (0.1)	11 (0.1)	

표 9 고형암 발생 건수 및 누적 발생률 (100,000인년 당)

결과 질환군	신증후군 출혈열 환자군 (N=4,239)		표본 코호트 대조군 (N=14,273)	
	발생 건수	누적 발생률 [95% 신뢰구간]	발생 건수	누적 발생률 [95% 신뢰구간]
고형암 전체	426	1384.4 [1217.6, 1559.0]	618	721.8 [637.0, 812.8]
비뇨기계 기원 고형암	13	60.4 [32.6, 104.8]	16	27.9 [15.9, 46.5]

3) 다변량 위험 요인 분석

고형암 발생의 임상 및 인구사회학적 위험 요인을 평가하기 위해 조사된 변수를 포함한Cox 비례위험모델 분석을 시행하였다. 다변량 분석 모델에 포함된 설명 변수는 혈액암 설명 모델과 같은 신증후군 출혈열 발생력과 성별, 연령, Charlson comorbidity index 점수, 관찰 시작 연도, 국민건강보험 종류, 소득 수준 및 거주 지역을 선정하였다.

전체 고형암 발생의 비례위험모델에서 위험도의 유의한 영향을 주는 설명 변수는 성별, 연령, Charlson comorbidity index 점수, 관찰 시작 연도, 국민건강보험 종류, 거주 지역이었다. 소득 수준은 전체 고형암 발생의 위험에 유의한 위험도 변화와 연관이 없었다. 다변량 분석에서 보정된 신증후군 출혈열 환자의 고형암 발생 위험도는 3.24 ($p<0.0001$)였다(표 10).

비뇨기계 기원 고형암 발생의 비례위험모델에서 위험도의 유의한 영향을 주는 설명 변수는 성별, 연령, Charlson comorbidity index 점수, 건강보험 가입자 종류, 소득 수준, 관찰 시작 연도였다. 거주 지역은 비뇨기계 기원 고형암 발생 위험을 유의하게 설명하지 않는 것으로 확인되었다. 다변량 분석에서 보정된 신증후군 출혈열 환자의 비뇨기계 기원 고형암 발생 위험도는 4.82 ($p<0.0001$)였다(표 11).

표 10 고형암 발생 위험 요인의 다변량 분석

설명 변수	adjusted HRs	*p*-value
성별		
여성	Reference.	
남성	1.74	<.0001
연령, 세	1.04	<.0001
CCI 점수, 점	1.43	<.0001
건강보험가입종류		
직장보험	Reference.	
지역보험	0.73	<.0001
의료급여	1.21	0.4937
소득수준		
하위 20%	Reference.	
20-50%	1.03	0.8087
50-80%	0.98	0.8124
상위 20%	1.01	0.9005
결측	0.90	0.6777
관찰시작연도		
2010-2017	Reference.	
2002-2009	1.46	0.0054

표 11 비뇨기계 기원 고형암 발생 위험 요인의 다변량 분석

설명 변수	adjusted HRs	*p*-value
성별		
여성	Reference.	
남성	4.98	0.0006
연령, 세	1.04	0.0126
CCI 점수, 점	1.81	<.0001
건강보험가입종류		
직장보험	Reference.	
지역보험	0.00	<.0001
의료급여	0.21	0.0021
소득수준		
하위 20%	Reference.	
20-50%	1.80	0.3282
50-80%	0.56	0.4096
상위 20%	1.10	0.8446
결측	0.00	<.0001
관찰시작연도		
2010-2017	Reference.	
2002-2009	1.87	<.0001

4. 만성 콩팥병 발생 관찰 연구 결과

1) 성향점수매칭 후 인구사회학적 변수의 기술 통계

신증후군 출혈열 환자군과 표본 코호트 대조군에서 만성 콩팥병 발생의 생존 비교 분석 전 임상 변수 및 인구사회학적 변수를 대상으로 성향점수매칭을 시행하였다. 관찰 시점 이전 만성 콩팥병 진단 기록이 있는 경우를 분석에서 제외한 환자군 5,612 명과 대조군 5,054,516 명을 대상으로 1:5 배정 성향점수매칭을 시행하였고, 최종적으로 환자

군에서 4,638명과 대조군 15,501명이 매칭되었다. 매칭된 이후의 환자군과 대조군의 기술 통계량 분포는 <표 12>와 같다. 성향점수매칭이 잘 이루어졌는지를 평가하기 위해 카이제곱분포 검정을 시행하였고 매칭 전에는 유의한 차이를 보이던 성별, Charlson comorbidity index 점수, 소득 수준 분포가 매칭 이후 0.05 유의수준에서 차이를 보이지 않음을 확인할 수 있었다. 환자군과 대조군 성향점수매칭 후에도 유의한 분포 차이를 보인 변수들에서 분포 차이의 감소 경향을 보였다. 연령 그룹의 경우 매칭 전 0-6세 분포의 차이(0.1% 대 7.6%)가 매칭 후 감소(0.1% 대 0.2%)하였으며 7-19세 분포(매칭 전 1.4% 대 16.2%, 매칭 후 1.4% 대 1.5%), 20-44세(매칭 전 22.2% 대 37.4%, 매칭 후 22.3% 대 28.0%), 65세 이상(매칭 전 37.4% 대 11.7%, 매칭 후 31.4% 대 36.3%)에서 분포 차이가 줄어드는 경향을 보였다. 성향점수매칭 전 차이를 보인 현증 당뇨병, 고혈압, 심근경색, 뇌졸중, 심부전은 매칭 후에도 분포 차이가 유의하게 유지되었는데 이는 대조군에서 현증으로 의심할 만한 1년 내 해당 질환 진단력이 있는 경우가 대부분 1%대를 넘지 않는 수준으로 낮았기 때문에 매칭 후 배정을 통한 보정이 어렵다는 점에 기인한 것으로 보인다. 의료보험 가입 종류의 경우 의료급여 수급자 비율이 성향점수매칭 전(4.5% 대 2.7%)과 매칭 후(5.3% 대 5.3%) 차이가 감소하였고 거주 지역의 경우도 서울특별시 거주 비율이 매칭 전(6.7% 대 20.3%)과 매칭 후(7.5% 대 9.8%) 차이의 감소를 보였다.

표 12 만성 콩팥병 발생 비교를 위한 성향점수매칭 후 환자-대조군 변수 특성

변수	신증후군 출혈열 환자군	표본 코호트 대조군	*p*-value
N	4,646	15,501	
성별			0.0631
남성	2,722 (58.6)	9,318 (60.1)	
여성	1,924 (41.4)	6,183 (39.9)	
연령군			<.0001
0-6 세	4 (0.1)	29 (0.2)	
7-19 세	64 (1.4)	238 (1.5)	
20-44 세	1,034 (22.3)	4,334 (28.0)	
45-64 세	1,676 (36.1)	4,045 (26.1)	
65 세 이상	1,461 (31.4)	5,627 (36.3)	
CCI 점수			0.3005
0 점	2,002 (43.1)	6,662 (43.0)	
1 점	1,385 (29.8)	4,553 (29.4)	
2 점	692 (14.9)	2,216 (14.3)	
≥3 점	567 (12.2)	2,070 (13.4)	
현증당뇨병			<.0001
유	744 (16.0)	167 (1.1)	
무	3,902 (84.0)	15,334 (98.9)	
현증고혈압			<.0001
유	1,528 (32.9)	372 (2.4)	
무	3,118 (67.1)	15,129 (97.6)	
현증 심근경색			<.0001
유	53 (1.1)	6 (0.0)	
무	4,593 (98.9)	15,495 (100.0)	
현증뇌졸중			<.0001
유	29 (0.6)	6 (0.0)	
무	4,617 (99.4)	15,495 (100.0)	
현증심부전			<.0001
유	138 (3.0)	53 (0.3)	
무	4,508 (97.0)	15,448 (99.7)	
건강보험 종류			<.0001
의료급여	246 (5.3)	816 (5.3)	
지역보험	2,003 (43.1)	8,040 (51.9)	
직장보험	2,397 (51.6)	6,645 (42.9)	
소득 수준			0.3772
결측	394 (8.5)	1,132 (7.3)	
하위 20%	609 (13.1)	2,288 (14.8)	
20-50%	1,050 (22.6)	3,682 (23.8)	
50-80%	1,444 (31.1)	4,700 (30.3)	
상위 20%	1,149 (24.7)	3,699 (23.9)	
거주지역			<.0001
서울	349 (7.5)	1,522 (9.8)	
부산	89 (1.9)	483 (3.1)	
대구	40 (0.9)	203 (1.3)	
인천	129 (2.8)	439 (2.8)	
광주	88 (1.9)	173 (1.1)	
대전	75 (1.6)	347 (2.2)	
울산	34 (0.7)	194 (1.3)	
세종	8 (0.2)	16 (0.1)	
경기	980 (21.1)	4,892 (31.6)	
강원	306 (6.6)	1,022 (6.6)	
충북	265 (5.7)	970 (6.3)	
충남	703 (15.1)	2,218 (14.3)	
전북	386 (8.3)	695 (4.5)	
전남	592 (12.7)	724 (4.7)	
경북	388 (8.4)	959 (6.2)	
경남	208 (4.5)	620 (4.0)	
제주	6 (0.1)	24 (0.1)	

2) 환자-대조군의 만성 콩팥병 발생 비교 분석

관찰 기간 동안 신증후군 출혈열 환자군과 표본 코호트 대조군에서 만성 콩팥병과 말기 신부전 발생을 비교한 결과는 <표 13>과 같다. 환자군에서 만성 콩팥병의 누적 발생률은 10만인년 당 706.0건이었으며 대조군에서 누적 발생률은 10만인년 당 168.1건이었다. 카플란-마이어 곡선은 <그림 5>과 같다. 비례위험모델에 따라 구한 신증후군 출혈열 환자군의 만성 콩팥병 발생의 위험비는 6.56 ($p<0.0001$)으로 확인되어 신증후군 출혈열 환자에서 만성 콩팥병 발생의 위험이 유의하게 높음을 확인할 수 있었다. 말기 신부전은 환자군과 대조군에서 10만 인년당 누적 발생률이 각각 97.4건과 71.3건으로 확인되었고, 위험비는 1.89 ($p=0.0072$)였다. 말기 신부전도 신증후군 출혈열 환자군에서 통계적으로 유의하게 위험이 증가하였다(그림 6).

표 13 만성 콩팥병 발생 건수 및 누적 발생률 (100,000인년 당)

결과 질환군	신증후군 출혈열 환자군 (N=4,638)		표본 코호트 대조군 (N=15,501)	
	발생 건수	누적 발생률 [95% 신뢰구간]	발생 건수	누적 발생률 [95% 신뢰구간]
만성 콩팥병	193	706.0 [499.7, 952.3]	100	168.1 [118.5, 231.3]
말기 신부전	28	97.4 [55.9, 159.9]	49	71.3 [41.7, 116.3]

3) 다변량 위험 요인 분석

만성 콩팥병 발생의 임상 및 인구사회학적 위험 요인을 평가하기 위해 조사된 변수를 포함한 Cox 비례위험모델 분석을 시행하였다. 만성 콩팥병 다변량 분석 모델에서 설명 변수에는 신증후군 출혈열 발생력과 성별, 연령, Charlson comorbidity index 점수, 관찰 시작 연도, 국민건강보험 종류, 소득 수준 및 거주 지역과 함께 만성 콩팥병

그림 5 만성 콩팥병 누적 발생 카플란-마이어 그래프 (파랑: 환자군, 빨강: 대조군)

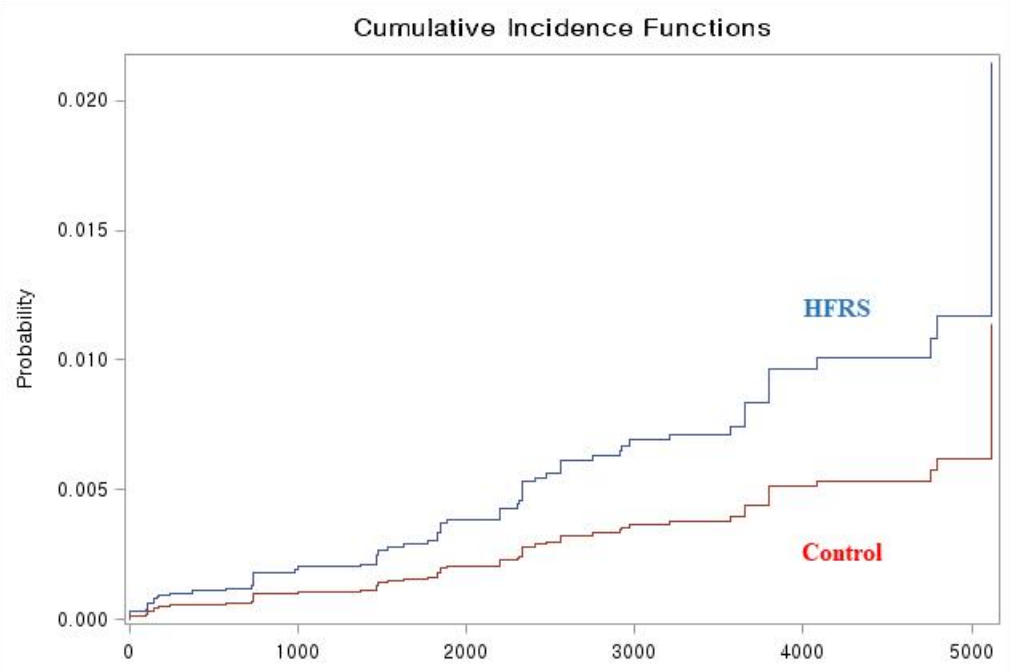
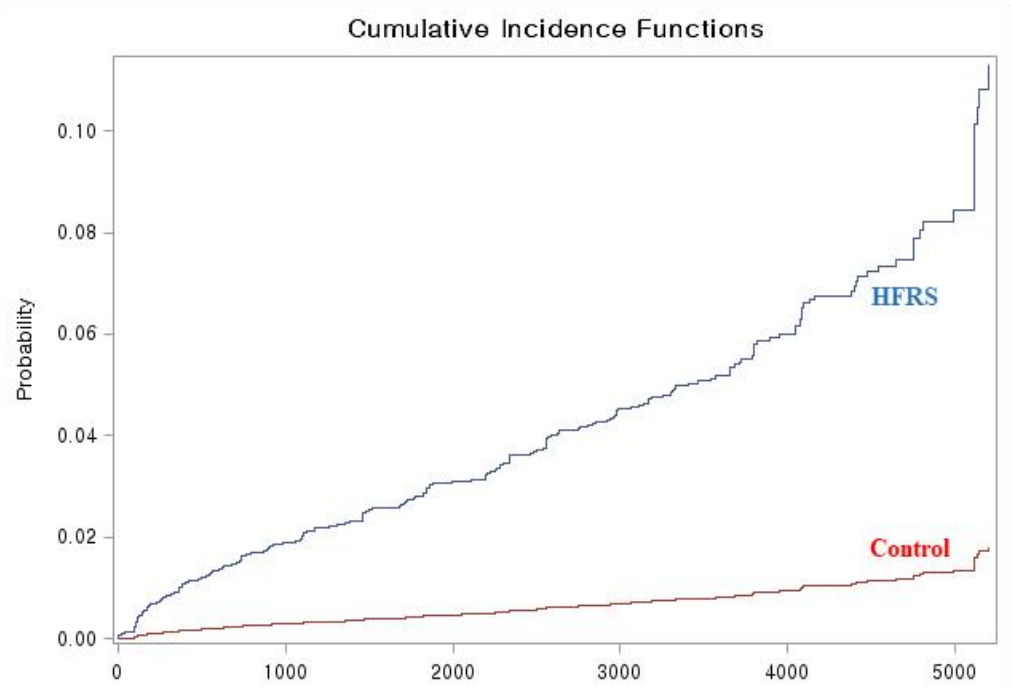


그림 6 말기 신부전 누적 발생 카플란-마이어 그래프 (파랑: 환자군, 빨강: 대조군)



과 역학 및 기전적으로 깊은 연관을 갖는 것이 알려진 현증 심혈관계 질환들 (당뇨, 고혈압, 심근경색, 뇌졸중, 심부전)을 포함하였다 (Gansevoort et al., 2013).

만성 콩팥병 발생의 비례위험모델에서 위험도의 유의한 영향을 주는 설명 변수는 성별,연령, Charlson comorbidity index 점수, 현증 당뇨병, 현증 고혈압, 국민건강보험 종류, 소득 수준과 거주 지역이었다. 관찰 시작 시점과 현증 심근경색, 뇌졸중, 심부전은 만성 콩팥병 발생 위험에 유의한 위험도 변화와 연관이 없었다. 다변량 분석에서 보정된 신증후군 출혈열 환자의 만성 콩팥병 발생 위험도는 4.57 ($p<0.0001$)였다<표 14>.

말기 신부전 발생의 비례위험모델에서 위험도의 유의한 영향을 주는 설명 변수는 성별, 연령, Charlson comorbidity index 점수와 현증 심부전 여부였다. 현증 당뇨병, 고혈압, 심근경색, 뇌졸중과 거주 지역, 소득 수준, 건강보험 가입자 종류, 관찰 시작 연도는 말기 신부전 발생 위험을 유의하게 설명하지 않는 것으로 확인되었다. 다변량 분석에서 유의한 설명 변수에 의해 보정된 신증후군 출혈열 환자의 말기 신부전 발생 위험도는 0.86 ($p=0.7030$)으로, 단변량 분석에서는 말기 신부전의 위험을 높이는 것으로 확인된 신증후군 출혈열 발생이 다변량 분석에서는 유의한 위험도 변화와 연관이 없는 것으로 나타났다<표 15>.

표 14 만성 콩팥병 발생 위험 요인의 다변량 분석

설명 변수	adjusted HRs	*p*-value
성별		
여성	Reference.	
남성	1.93	<.0001
연령, 세	1.03	<.0001
CCI 점수, 점	1.24	<.0001
건강보험가입종류		
직장보험	Reference.	
지역보험	1.03	0.8179
의료급여	5.97	0.012
소득수준		
하위 20%	Reference.	
20-50%	0.76	0.1655
50-80%	0.63	0.0099
상위 20%	0.65	0.0051
결측	0.26	0.0531
관찰시작연도		
2010-2017	Reference.	
2002-2009	1.35	0.2085
거주지역		
광역시 외 지역	Reference.	
광역시 및 특별시	0.83	<.0001
서울 특별시	0.69	<.0001
현증 당뇨병	2.33	<.0001
현증 고혈압	1.96	<.0001
현증 심근경색	0.75	0.5618
현증 뇌졸중	1.00	0.9972
현증 심부전	1.65	0.0868

표 15 말기 신부전 발생 위험 요인의 다변량 분석

설명 변수	adjusted HRs	*p*-value
성별		
여성	Reference.	
남성	2.14	0.0077
연령, 세	1.02	0.0421
CCI 점수, 점	1.29	<.0001
건강보험가입종류		
직장보험	Reference.	
지역보험	0.68	0.1829
의료급여	6.78	0.0613
소득수준		
하위 20%	Reference.	
20-50%	0.72	0.4195
50-80%	0.37	0.0304
상위 20%	0.80	0.491
결측	0.59	0.6259
관찰시작연도		
2010-2017	Reference.	
2002-2009	1.68	0.2861
거주지역		
시외지역	Reference.	
광역시및특별시	0.55	0.984
서울특별시	1.09	0.9849
현증 당뇨병	2.04	0.085
현증 고혈압	2.29	0.0954
현증 심근경색	0.63	0.6188
현증 뇌졸중	4.31	0.1128
현증 심부전	4.37	0.0011

V. 고찰

1. 연구 결과 고찰

본 연구는 급성 감염병인 신증후군 출혈열 진단 이후 만성 합병증 발생 차이와 영향을 미치는 인구사회적 요인을 조사하기 위한 양적 연구로서, 국민건강보험공단 데이터베이스를 활용한 성향 점수 매칭 생존 분석 연구 방법을 사용하여 혼란 변수를 보정한 뒤 인구학적 요인과 인구사회학적 요인이 질병 발생에 미치는 영향을 조사하여 질병 발생에 미치는 영향을 조사하기 위한 연구이다. 본 연구는 특정 시점에 발생하는 급성 감염병인 신증후군 출혈열을 대상으로 환자-대조군을 설정하여 인구사회학적 위험 요인을 밝힌 대규모 연구라는 점에 의의가 있다. 그 동안 고전적인 임상 연구 영역에서는 질병 발생의 위험 요인을 성별, 연령과 같은 기본 인구학적 요인 외에는 이전 질환력, 복용 약제, 수술력 등 임상에서 사용되는 변수를 통해 설명하고자 하는 노력이 주로 이루어졌다. 이와 같은 경향이 임상연구자의 사회경제학적 요인이 질환 발생에 미치는 영향을 대하는 과소평가에만 기인한 것은 아니다. 기존 임상 연구는 주로 일개 병원의 전자의무기록 데이터베이스 등 의료기관에서 생성된 자료를 위주로 진행되었다. 의료기관에 방문한 환자를 대상으로 작성된 전자의무기록을 포함하여 의료기관에서 생성된 임상 데이터는 교육 수준, 사회 계급, 소득 수준 등의 사회경제적 지위에 대한 정보가 없는 경우가 많다(Krieger, 1992). 최근 국민건강보험공단의 청구자료, 국민건강영양조사 등 인구사회학적 지위와 의료 정보를 결합한 데이터베이스를 활용하여 만성 질환의 발생과 질병 특성, 치료 경과에 미치는 영향을 조사하는 연구

들이 보고되고 있다(김창훈, 2015; 김희연 & 김혜숙, 2018). 이 중 국민건강보험공단에서 제공하는 국민건강보험 청구 자료 데이터베이스는 특징적으로 개인의 진단력과 처방 약제, 시술, 처치 등이 생애 전반에 걸쳐 조사되어 있다. 보험 청구를 위해 구축되었기 때문에 진단명의 부정확정이나 실제 임상 진료 및 처방과 일치하지 않을 가능성이 있으나, 기존 연구를 통해 심근경색의 진단 코드와 실제 진료 내용의 일치율이 70% 이상임을 확인한 연구 등을 통해 정확도가 여러 차례 검증된 바 있다(Kimm et al., 2012; I. Park et al., 2006). 따라서 본 연구에서도 국민건강보험 데이터베이스가 임상 지표와 질병 발생을 비교적 정확하게 조사 가능하면서 소득 수준과 보험 가입자 종류 등의 사회경제적 지위를 포함하는 자료라고 판단하였다.

본 연구에서는 조사된 바에 따르면, 신증후군 출혈열 환자는 연 평균 358명이 발생하였으며, 총 5,726명이 2002년부터2017년 까지 새로 발생한 신증후군 출혈열 환자로 조사되었다. 이와 같은 발생률은 또 다른 감염병 발생 추적 시스템인 국가 감염병 감시체계에서 신고를 통해 등록된 신증후군 출혈열 발생 통계에 비해 다소 적지만 비슷한 발생 건수를 보였다. 두 데이터베이스의 차이는 연구 방법에 따라 선정 및 제외 조건, 진단명 기반과 신고 기반의 차이, 건강보험 청구를 하지 않는 군대 인구에서 발생하는 경우 등에 기인할 것으로 사료된다(W.-K. Kim et al., 2019)(그림 7). 신증후군 출혈열 발생 환자군이 표본 코호트 및 일반 인구와 차이를 보이는 부분은 남성이 57.2%로 많았으며, 0-19세의 젊은 연령에서 1.5%의 낮은 발생을 보였고, 의료급여 수급자(4.5%) 및 지역보험 가입자(38.5%)가 표본 코호트에 비해 많았으며, 수도 및 광역시 거주비율이 16.4%로 낮았다. 이환 상태의 지표료 사용되는 Charlson comorbidity index 점수가 상대적으로 높다는 차이도 통계적으로 유의하게 관찰되었다.

그림 7 신증후군 출혈열의 연간 발생 현황 (통계청)

인구 및 사회경제적 변수를 성향점수매칭을 통해 보정한 뒤 시행한 분석 결과에서 신증후군 출혈열은 혈액암과 고형암, 만성 신부전의 발생 위험의 증가와 연관이 있었다. 다변량 분석 전 보정되지 않은 신증후군 출혈열 환자군의 백혈병과 비호치킨 림프종 발생 위험비는 44.77과 6.20이었고 통계적으로 유의한 비례위험 증가를 보였다. 이와 유사한 관찰 결과는 스웨덴의 암 등록 데이터베이스 활용 연구에서 확인된 바 있다. 1997년부터 2011년까지 6,582명의 신증후군 출혈열 발생 환자의 림프종 발생 위험을 확인한 경과 같은 기간 일반 인구에 비해 73% 증가한 발생률을 보인 것이다(Klingström et al., 2014). 이는 신증후군 출혈열을 일으키는 바이러스에 의해 악성 종양이 진행할 수 있다는 드문 관찰 연구로서, 이 외에도 엡스타인-바 바이러스, 인간면역결핍 바이러스, 간염 바이러스 등의 특별한 경우에서 바이러스 감염이 암의 생의학적 위험 요인이 될 수 있는 것으로 알려져 있다(Lyon, 1994). 인구사회학적 지위에 따른 위험 요인을 분석하기 위한 다변량 분석에서 백혈병은 연령이 1세 증가함에 따라 1.04의 비례위험 증가를 보였으나, 성별, 건강보험 가입 종류, 소득 수준, 거주 지역 등의 인구사회학적 요인은 유의한 위험 변화를 보이지 않았다. 비호치킨 림프종은 연령이 증가함에 따라 1.06의 비례위험 증가를 보였고

Charlson comorbidity index 점수가1점 증가함에 따라 1.86의 위험비를 보였다. 흥미롭게도 지역보험 가입자나 의료급여 수급자일 경우 직장보험 가입자에 비해 각각 0.50, 0.11의 낮은 위험도를 보였다. 소득 수준은 모형 분석에서는 유의한 설명인자로 보였지만, 하위 20%에서 상위 20%로 증가하는 동안 일정하지 않은 결과를 보여주었다. 낮은 발생률에 따라 특정 소득 수준인 하위 20~50% 환자에서 특별히 낮은 발생률이 보인 것에 기인하는 것으로 보인다. 혈액암인 백혈병과 비호치킨 림프종의 결과를 분석해보면, 연령에 따라 증가하는 경향은 일관되게 관찰되나, 사회경제학적 지위를 반영하는 보험 가입 구분, 소득 수준, 거주 지역은 위험요인으로 나타나지 않았다. 이는 혈액암이 다른 만성 질환, 고형암이나 만성 콩팥병에 비해 질병 발생이 사회적 결정요인보다는 생의학적 병인론 모형에 적합할 것임을 시사하는 결론으로 판단된다. 실제 최근 연구에서는 혈액암의 환경적 요인보다는 유전적 요인에 의한 기전이 다양하게 밝혀지고 있어 선별검사와 치료 반응에 활용되고 있다(Sud et al., 2017; Treviño et al., 2009).

고형암의 경우 신증후군 출혈열은 위험비 2.44로 확인되었으며 이 중 신장을 침범하는 바이러스의 특성을 파악하기 위해 비뇨기계 장기 기원의 원발 고형암을 세부 분석하였다. 비뇨기계 원발 고형암의 신증후군 출혈열 환자에서 발생 위험도는 2.67로 확인되어 고형암 전체와 비교할 때 큰 차이를 보이지 않았다. 설명 변수의 위험비를 본 다변량 비례위험모델 분석에서 고형암 전체는 남성(위험비 1.74), 연령 1세 증가(위험비 1.04), Charlson comorbidity index 점수(위험비 1.43) 및 관찰 시작 연도가 2010년 이전인 경우(위험비 1.46) 발생이 증가하였다. 지역 보험 가입자일 경우 직장 보험 가입자에 비해 0.73으로 낮은 위험도를 보였으며, 소득 수준과 연관이 있을것으로 생각되는 의

료급여 수급 여부와 보험료를 통한 소득 수준에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이외 거주 지역에서 의해서도 차이를 보이지 않았다. 비뇨기계 기원 고형암 발생의 설명 변수로는 남성(위험비 4.98), 연령 1세 증가(위험비 1.04), Charlson comorbidity index 점수(위험비 1.81) 및 관찰 시작 연도가 2010년 이전인 경우(위험비 1.87)로 전체 고형암과 유사한 결과를 보였다. 의료급여 수급자일 경우 발생 위험이 낮아지는 결과가 관찰되었으나(위험비 0.21), 소득 수준과 저주지역에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이와 같은 결과를 종합하면, 신증후군 출혈열은 혈액암과 마찬가지로 고형암의 위험 증가와 연관이 있는 것으로 사료된다. 하지만 위험도 증가는 혈액암에 비해 다소 낮은 수준이며, 이는 혈액암에 비해 발생까지 걸리는 시간이 일반적으로 더 길고 식이, 독성 물질 등 다양한 환경적 요인이 영향을 미치는 것으로 알려진 고형암의 차이를 보여주는 것으로 판단된다. 암 사망률이나 치료 행태는 낮은 사회경제적 지위에 영향을 받지만(Marcella & Miller, 2001; Singh et al., 2012), 기존 연구에서도 암 발생 자체는 차이가 없다는 대규모 연구 결과 또한 있어 고형암의 발생에는 사회경제적 지위 외에도 다양한 유전적 기전 등이 연관되어 있다는 점을 시사하고 있다(Baquet et al., 1991).

신증후군 출혈열은 신장 기능 저하를 특징적으로 일으키는 급성 임상 증후군으로 만성 콩팥병과의 연관성을 의심받았으나 그 실체가 정확히 규명된 연구 결과는 드물었다. 본 연구에서 이전 만성 콩팥병 진단을 받지 않았던 신증후군 출혈열 환자는 만성 콩팥병으로 새로 진행할 위험이 위험비 6.56로 증가함을 확인하였다. 하지만 일반적으로 만성 콩팥병이 가장 큰 생의학적 원인이자 질병의 경과로 알려진 말기 신부전으로 진행은 위험도 1.89로 오히려 낮아지는 결과를 보였다. 이는 만성 콩팥병의 증가가 신증후군 출혈열 치료에 의한 의료기

관 이용 증가를 일으키기 때문에 발생한 착시 현상으로 실제 질병 위험과 차이가 있을지도 모른다는 의심을 부르는 결과이다. 일반적으로 당뇨병, 알부민뇨와 같은 만성 콩팥병의 위험 인자는 만성 콩팥병 위험과 함께 말기 신부전 위험도도 많이 높이는 것으로 알려져 있다(Harjutsalo & Groop, 2014; Khan et al., 2016). 다만 이와 같은 결과는 관찰 기간의 분포가 넓은 본 연구의 특성에 기인한 관찰 기간 부족이 원인일 가능성이 있다. 만성 심혈관계 질환에 영향을 많이 받는 만성 콩팥병의 기전을 고려하여 설명 변수에 현증 당뇨병, 고혈압, 심근경색, 뇌졸중, 심부전을 추가하여 분석한 경과, 만성 콩팥병은 남성(위험비 1.93), 연령 1세 증가(위험비 1.03), Charlson comorbidity index 점수(위험비 1.24), 현증 당뇨병(위험비 2.33), 현증 고혈압(위험비 1.96)에서 위험도 증가가 확인되었다. 사회경제적 지위와 관련된 설명변수에서는 직장보험 가입자에 비해 의료급여 가입자에서 위험도가 증가하였고(위험비 5.97), 소득 수준 하위 20%에 비해 50-80%와 상위 20%일 경우 위험비 0.63, 0.65로 낮은 만성 콩팥병 발생 위험도를 보였다. 거주 지역 중에서는 서울과 광역시를 제외한 지역 거주자에 비해 광역시 등 도시에 거주할 경우 위험비 0.83, 서울시 거주자는 0.69로 위험도 감소를 보였다. 이와 같은 사회경제적 지위에 따른 만성 콩팥병 질환 발생 위험도 차이와 그 방향성을 고려할 때, 만성 대상성 질환이면서 관리 및 건강 행태에 영향을 받는 만성 질환의 특성이 악성 종양과 차이를 보이는 원인일 것으로 사료된다. 말기 콩팥병 발생과 설명 변수의 연관성을 확인하였을 때에는 남성(위험비 2.14), 연령 1세 증가(위험비 1.02), Charlson comorbidity index 점수(위험비 1.29), 현증 심부전(위험비 4.37)과 통계적으로 유의한 연관성을 보였다. 만성 콩팥병과 유사하게 의료급여 수급자는 직장보험 가입자에

비해 6.78로 높은 위험비를 보였으나, 소득 수준에서는 하위 20% 소득 수준에 비해 50-80% 구간에 해당할 경우 0.37의 위험비를 보인 것 외에 뚜렷한 소득 수준과의 위험 변화 경향을 관찰할 수는 없었다. 거주 지역 또한 수도 및 광역시 제외 지역과 유의한 말기 신부전 발생 차이를 보이지 않았다.

2. 연구의 한계점

본 연구에서 한계점은 다음과 같다. 우선, 국민건강보험 데이터베이스를 활용한 후향적 연구로서 감염병 발생 이후 질병 발생의 인구사회학적 요인을 규명하고자 하였으나, 후향적 연구의 한계로 인과 관계를 명확히 규명할 수 없다는 구조적 문제가 있었다. 이를 보완하기 위해 기존 임상 연구 방법인 환자-대조군 연구 방식을 활용하고 급성 감염병 발생이라는 명확한 시작 시점을 기준으로 종적 연구를 설계하였고, 2002년부터 2017년의 비교적 긴 관찰기간 동안 새롭게 발생한 질환을 결과 변수로 선정하였다.

두 번째 한계점으로는 인구사회학적 요인을 조사함에 있어 국민건강보험공단 데이터베이스에서 조사되는 변수만을 활용할 수 있었기 때문에 소득 수준의 산정 문제 및 주요 사회경제적 요인을 포함하지 못한 점이다. 소득 수준 산정 문제의 원인으로는 국민건강보험공단에서 제시하는 보험 가입자의 소득 수준 정보는 월 건강보험료를 기준으로 나타내며, 지역가입자와 직장가입자의 산정 방식이 다른 것으로 알려져 있다. 또한 피부양자의 경우 가입 당사자의 소득이 아닌 부양자의 소득으로 정보가 제시되며, 가족 수에 따른 보정을 하지 못하기 때문에 개개인의 소득 수준을 반영하기 어렵다. 실제로 본 연구에서

소득 수준은 건강보험 가입자 종류에 비해 적은 결과 질환에서 유의한 위험 요인으로 분석되었으며, 기존 연구 결과에서 주요 사회적 결정 요인으로 소득 수준을 제시한 것과 차이가 발생한 원인일 가능성이 있다. 또한 교육 수준, 직업 등 중요한 사회경제적 지위를 나타내는 지표는 데이터베이스의 한계로 조사하지 못하였다는 한계가 있다.

셋째, 연구 결과 질환 중 혈액암의 경우 전체 연구기간 동안 충분하지 못한 발생 건수로 인해 비례위험도와 위험 요인의 효과를 판정하는 데 어려움이 있었다. 주요 혈액암인 백혈병과 비호치킨 림프종의 경우 성인에서 10만 인년 당 10~40건 정도의 발생률이 국내에서 보고되고 있으나,본 연구에서 신증후군 출혈열 환자군에 비해 표본 코호트 대조군에서 매우 적은 수의 혈액암 발생률 보여 통계적 유의성을 보이는 데 실패하였다(H. J. Park et al., 2012). 신증후군 출혈열의 혈액학적 영향으로 큰 차이를 보인 것과, 성향점수매칭에서 제외된 대조군의 수가 많아 통계적 유의성을 확보하기 어려웠다는 점이 원인으로 사료된다.

마지막으로, 활용한 연구 자료의 관찰 기간의 문제이다. 본 연구에서는 2002년부터 2017년의 비교적 긴 관찰 기간을 확보하였지만, 매해 일정하게 발생하는 감염병의 특성 때문에 관찰 기간이 짧게는 수개월부터 15년 이상까지 고루 분포되어 있었다. 현재까지 진행된 국민건강보험 데이터베이스 연구들에 비해 긴 기간 동안 새로운 질병 발생을 관찰하였으나, 질병 위험 요인 노출로부터 수십 년의 생화학적 진행을 갖는다고 알려진 만성 질환을 보기에는 부족하였을 것으로 판단된다. 당뇨병성 콩팥병의 경우 5~10년의 비교적 짧은 말기신부전 진행 속도를 보이지만 3기 만성 콩팥병 환자의 10년 말기 신부전 이행률은 4% 정도로 비교적 낮은 점으로 미루어 볼 때, 일반 인구가 대

다수인 1:5 성향점수 매칭 후 코호트를 대상으로 만성 콩팥병과 말기 신부전 위험도를 분석한 본 연구에서 평균 6~7년의 관찰기간을 고려하면 선행 질환인 만성 콩팥병에서는 통계적으로 해석 가능한 결과를 보였으나 후행 질환인 말기 신부전에서는 다른 결과를 보인 원인이 느린 질병 진행 속도에 일부 기인한 것으로 보인다(Avšič-Županc et al., 2019).

3. 결론

본 연구는 국민건간보험 데이터베이스에서 2002년부터 2017년까지 신증후군 출혈열로 진단받은 환자와 일반 인구를 대표하는 표본 코호트를 성향점수매칭을 통해 교란을 줄인 환자-대조군 비교 연구로서, 만성 질환인 혈액암, 고형암 및 만성 콩팥병 발생의 차이를 비교하고, 인구사회학적 지위에 따른 질병 발생 변화를 확인하고자 하였다. 연구 기간동안 전수의 신증후군 출혈열 환자를 포함하는 환자-대조군 코호트를 만들었으며 이를 통해 특정 사건으로부터 새롭게 발생하는 만성 질환의 발생을 후향적으로 최대 15년까지 추적 관찰하여 질병 발생에 대한 양질의 양적 자료를 분석할 수 있었다. 신증후군 출혈열 발생이라는 위험 요인 노출은 기존에 널리 알려져 있는 것과 다르게 만성 질환인 혈액암, 고형암, 만성 콩팥병의 발생과 연관이 있는 것으로 확인되었고, 이는 신증후군 출혈열 발생과 한타바이러스 감염의 만성 합병증일 가능성이 시사하는 것으로 사료된다.

인구사회학적 위험 요인을 규명하기 위해 비례위험모형에서 다변량 콕스 비례위험 회귀 순석을 시행하였고, 혈액암에서는 사회경제적 지위가 새로운 질병 발생에 영향을 주지 않는 것으로 확인되었으며 고

형암에서도 발생과 기존 알려진 낮은 사회경제적 지위와의 뚜렷한 연관성은 관찰되지 않았다. 이에 반해 만성 콩팥병의 경우 다변량 분석에서 의료급여 수급권자 인 경우에서 높은 위험비를 보이며 높은 소득 수준과 도시지역 거주자에서 질병 발생 위험도가 낮아지는 결과를 보였다. 본 연구 결과에서 주목할 점은 만성 콩팥병에서 기존에 알려진 취약한 사회경제적 지위와 연관이 있으며, 악성 신생물 발생과는 뚜렷한 연관을 보이지 않았다는 점이다. 이는 질병의 병인론을 고려할 때 악성 신생물의 발생은 사회경제적 요인에 비해 생의학적 요인에 더 많은 영향을 받을 가능성이 있음을 시사하며, 반대로 만성 콩팥병의 경우 사회적 결정요인의 영향이 있을 것으로 생각된다. 결론적으로 신증후군 출혈열이 발생한 환자에서 특히 만성 콩팥병이 많이 발생하고 사회경제학적 요인이 영향을 줄 것으로 판단되므로, 신증후군 출혈열이 발생한 취약 사회 계층을 위한 만성 질환 추적이 필요할 수 있으리라 생각된다. 또한 만성 콩팥병의 결과에 비해 말기 신부전의 경우 사회경제적 요인에 의한 위험이 낮아지는 것을 확인되었는데, 이는 교란의 가능성과 부족한 관찰 기간 모두 원인의 가능성이 있다. 향후 추적 연구를 통해 말기 신부전으로 진행할 충분한 관찰 기간을 둔 뒤 분석을 시행한다면 말기 신부전 발생에 대한 새로운 관점을 확인할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구를 통해 임상적 위험 요인과 인구사회학적 취약 요인 한 쪽만으로는 만성 질병 발생의 위험을 설명할 수 없다는 점을 확인할 수 있다. 신증후군 출혈열과 같이 임상적으로 특수한 위험 인구에서 호발하는 만성 질병을 밝힌 것과 같이 만성 질환의 위험 요인을 발굴하고 취약한 위험 계층을 감별하여 궁극적으로는 질병 발생을 낮추고 건강 수준을 향상하는 진료 일선과 사회의 공통된 노력이 있어야 할 것으로 생각한다.

VI. 참고문헌

Anand, S., Peter, F., & Sen, A. (2004). *Public health, ethics, and equity*. OUP Oxford.

Avšič-Županc, T., Saksida, A., & Korva, M. (2019). Hantavirus infections. *Clinical Microbiology and Infection*, *21*, e6 - e16. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291

Baquet, C. R., Horm, J. W., Gibbs, T., & Greenwald, P. (1991). Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *83*(8), 551 - 557.

Berkman, L. F. (2009). Social Epidemiology: Social Determinants of Health in the United States: Are We Losing Ground? *Annual Review of Public Health*, *30*(1), 27 - 41. https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.031308.100310

Brassolotto, J., Raphael, D., & Baldeo, N. (2014). Epistemological barriers to addressing the social determinants of health among public health professionals in Ontario, Canada: A qualitative inquiry. *Critical Public Health*, *24*(3), 321 - 336. https://doi.org/10.1080/09581596.2013.820256

Choi, A. I., Li, Y., Deeks, S. G., Grunfeld, C., Volberding, P. A., & Shlipak, M. G. (2010). The Association Between Kidney Function and Albuminuria with Cardiovascular Events in HIV-Infected Persons. *Circulation*, *121*(5), 651.

Cohen, S., Alper, C. M., Doyle, W. J., Adler, N., Treanor, J. J., & Turner, R. B. (2008). Objective and Subjective Socioeconomic Status and Susceptibility to the Common Cold. *Health Psychology*, *27*(2), 268 - 274. https://doi.org/10.1037/0278-6133.27.2.268

Connolly-Andersen, A. M., Hammargren, E., Whitaker, H., Eliasson, M., Holmgren, L., Klingström, J., & Ahlm, C. (2014). Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: A self-controlled case series study. *Circulation*, *129*(12), 1295 - 1302. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001870

Cosgriff, T. M. (1990). Mechanisms of disease in hantavirus infection: Pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Reviews of Infectious Diseases*, *13*(1), 97 - 107. https://doi.org/10.1093/clinids/13.1.97

Dowd, J. B., Zajacova, A., & Aiello, A. (2009). Early origins of health disparities: Burden of infection, health, and socioeconomic status in U.S. children. *Social Science & Medicine*, *68*(4), 699 - 707. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2008.12.010

Egger, G. (2012). In search of a germ theory equivalent for chronic disease. *Preventing Chronic Disease*, *9*, E95. https://doi.org/10.5888/pcd9.110301

Eriksen, B. O., & Ingebretsen, O. C. (2006). The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the

effects of gender and age. *Kidney International*, *69*(2), 375 - 382. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000058

Evans, G. W., & Kantrowitz, E. (2002). Socioeconomic status and health: the potential role of environmental risk exposure. *Annual Review of Public Health*, *23*(1), 303 - 331.

Fettweis, J. M., Brooks, J. P., Serrano, M. G., Sheth, N. U., Girerd, P. H., Edwards, D. J., Strauss III, J. F., Jefferson, K. K., Buck, G. A., & Consortium, V. M. (2014). Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology*, *160*(Pt 10), 2272.

Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R., Jafar, T. H., Heerspink, H. J. L., Mann, J. F., Matsushita, K., & Wen, C. P. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*, *382*(9889), 339 - 352.

Göran, D., & Whitehead, M. (1991). *Policies and strategies to promote social equity in health.*

Grau, A. J., Buggle, F., Ziegler, C., Schwarz, W., Meuser, J., Tasman, A.-J., Bühler, A., Benesch, C., Becher, H., & Hacke, W. (1997). Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke*, *28*(9), 1724 - 1729.

Hancock, T. (1986). Lalonde and beyond: Looking back at "A New Perspective on the Health of Canadians." *Health Promotion International*, *1*(1), 93 - 100.

Harjutsalo, V., & Groop, P. H. (2014). Epidemiology and risk factors for diabetic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, *21*(3), 260 – 266. https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.03.009

Hart, C. A., & Bennett, M. (1999). Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. *Microbes and Infection*, *1*(14), 1229 – 1237. https://doi.org/10.1016/S1286-4579(99)00238-5

Jiang, H., Du, H., Wang, L. M., Wang, P. Z., & Bai, X. F. (2016). Hemorrhagic fever with renal syndrome: Pathogenesis and clinical picture. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *6*(FEB), 1 – 11. https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00001

Jonsson, C. B., Figueiredo, L. T. M., & Vapalahti, O. (2010). A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, *23*(2), 412 – 441. https://doi.org/10.1128/CMR.00062-09

Jung, J., Im, J. H., Ko, Y. J., Huh, K., Yoon, C. gyo, Rhee, C., Kim, Y. E., Go, D. S., Kim, A., Jung, Y., Radnaabaatar, M., & Yoon, S. J. (2019). Complementing conventional infectious disease surveillance with national health insurance claims data in the Republic of Korea. *Scientific Reports*, *9*(1), 1 – 9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-45409-3

Kawachi, I., Subramanian, S. V, & Almeida-Filho, N. (2002). A glossary for health inequalities. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *56*(9), 647 – 652. https://doi.org/10.1136/jech.56.9.647

Keller, S. E., Shiflett, S. C., Schleifer, S. J., & Bartlett, J. A. (1994). Stress, immunity, and health. In *Handbook of human stress and immunity* (pp. 217 - 244). Elsevier.

Khan, S., Hussain, T., Salahuddin, N., & Mehreen, S. (2016). Risk Factors of End Stage Renal Disease in Peshawar, Pakistan: Odds Ratio Analysis. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *4*(3), 381 - 387. https://doi.org/10.3889/oamjms.2016.068

Kim, C. (2013). 건강불평등 완화를 위한 의사의 역할. *56*(3), 213 - 219.

Kim, D. J., Westfall, A. O., Chamot, E., Willig, A. L., Mugavero, M.J., Ritchie, C., Burkholder, G. A., Crane, H. M., Raper, J. L., & Saag, M. S. (2012). Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, *61*(5), 600.

Kim, H.-J., & Ruger, J. P. (2010). Socioeconomic disparities in behavioral risk factors and health outcomes by gender in the Republic of Korea. *BMC Public Health*, *10*(1), 195.

Kim, W.-K., No, J. S., Lee, D., Jung, J., Park, H., Yi, Y., Kim, J.-A., Lee, S.-H., Kim, Y., Park, S., Cho, S., Lee, G.-Y., Song, D. H., Gu, S. H., Park, K., Kim, H.-C., Wiley, M. R., Chain, P. S. G., Jeong, S. T., Song, J.-W. (2019). Active Targeted Surveillance to Identify Sites of Emergence of Hantavirus. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. https://doi.org/10.1093/cid/ciz234

Kimm, H., Yun, J. E., Lee, S.-H., Jang, Y., & Jee, S. H. (2012).

Validity of the diagnosis of acute myocardial infarction in korean national medical health insurance claims data: the korean heart study (1). *Korean Circulation Journal*, *42*(1), 10 - 15.

Klingström, J., Granath, F., Ekbom, A., Björkström, N. K., & Ljunggren, H. G. (2014). Increased risk for lymphoma following hemorrhagic fever with renal syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, *59*(8), 1130 - 1132. https://doi.org/10.1093/cid/ciu488

Krieger, N. (1992). Overcoming the absence of socioeconomic data in medical records: Validation and application of a census-based methodology. *American Journal of Public Health*, *82*(5), 703 - 710. https://doi.org/10.2105/AJPH.82.5.703

Ledina, D., Bradariæ, N., Iviæ, I., Marasoviæ, D., Radoviæ, D., Ostojiæ-Bakotin, V., & Prgomet, S. (2003). [Is permanent renal function damage possible after hemorrhagic fever with renal syndrome?]. *Acta Medica Croatica : Casopis Hravatske Akademije Medicinskih Znanosti*, *57*(5), 365 - 368.

Lee, J., Lee, J. S., Park, S.-H., Shin, S. A., & Kim, K. (2017). Cohort Profile: The National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea. *International Journal of Epidemiology*, *46*(2), e15. https://doi.org/10.1093/ije/dyv319

Li, G., & Baker, S. P. (2012). Injury research: Theories, methods, and approaches. *Injury Research: Theories, Methods, and Approaches*, 1 - 676. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1599-2

Lowry, R., Kann, L., Collins, J. L., & Kolbe, L. J. (1996). The Effect

of Socioeconomic Status on Chronic Disease Risk Behaviors Among US Adolescents. *JAMA*, *276*(10), 792 - 797. https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540100036025

Lyon, F. (1994). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Some Industrial Chemicals*, *60*, 389 - 433.

Marcella, S., & Miller, J. E. (2001). Racial differences in colorectal cancer mortality: the importance of stage and socioeconomic status. *Journal of Clinical Epidemiology*, *54*(4), 359 - 366.

Marmot, M. G., Stansfeld, S., Patel, C., North, F., Head, J., White, I., Brunner, E., Feeney, A., & Smith, G. D. (1991). Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *The Lancet*, *337*(8754), 1387 - 1393.

McClellan, W. M., Newsome, B. B., McClure, L. A., Howard, G., Volkova, N., Audhya, P., & Warnock, D. G. (2010). Poverty and Racial Disparities in Kidney Disease: The REGARDS Study. *American Journal of Nephrology*, *32*(1), 38 - 46. https://doi.org/10.1159/000313883

McNicholl, J. M., Downer, M. V, Udhayakumar, V., Alper, C. A., & Swerdlow, D. L. (2000). Host-pathogen interactions in emerging and re-emerging infectious diseases: a genomic perspective of tuberculosis, malaria, human immunodeficiency virus infection, hepatitis B, and cholera. *Annual Review of Public Health*, *21*(1), 15 - 46.

Muranyi, W., Bahr, U., Zeier, M., & van der Woude, F. J. (2005).

Hantavirus infection. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *16*(12), 3669 - 3679. https://doi.org/10.1681/ASN.2005050561

Nicholas, S. B., Kalantar-Zadeh, K., & Norris, K. C. (2015). Socioeconomic Disparities in Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, *22*(1), 6 - 15. https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.07.002

Norris, K., & Nissenson, A. R. (2008). Race, gender, and socioeconomic disparities in CKD in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology*, *19*(7), 1261 - 1270. https://doi.org/10.1681/ASN.2008030276

Organization, W. H. (2003). *Social determinants of health: the solid facts*. World Health Organization. Regional Office for Europe.

Owen, N., Poulton, T., Hay, F. C., Mohamed-Ali, V., & Steptoe, A. (2003). Socioeconomic status, C-reactive protein, immune factors, and responses to acute mental stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, *17*(4), 286 - 295.

Park, H. J., Park, E.-H., Jung, K.-W., Kong, H.-J., Won, Y.-J., Lee, J. Y., Yoon, J. H., Park, B.-K., Lee, H., Eom, H.-S., & Park, S. (2012). Statistics of hematologic malignancies in Korea: incidence, prevalence and survival rates from 1999 to 2008. *Korean J Hematol*, *47*(1), 28 - 38. http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5045%2Fkjh.2012.47.1.28

Park, I., Kim, D. J., Kim, J., Kim, H., Kim, H., Min, K., Park, S. W., Park, J., Baik, S. H., Son, H.-S., Ahn, C., & Oh, J.-Y. (2006). Current Status of Aspirin User in Korean Diabetic Patients Using Korean Health Insurance Database. *The Journal of Korean Diabetes Association*, *30*. https://doi.org/10.4093/jkda.2006.30.5.363

Patzer, R. E., & McClellan, W. M. (2012). Influence of race, ethnicity and socioeconomic status on kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, *8*(9), 533 - 541. https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.117

Pawelec, G., Goldeck, D., & Derhovanessian, E. (2014). Inflammation, ageing and chronic disease. *Current Opinion in Immunology*, *29*, 23 - 28. https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.03.007

Ryu, D.-R. (2017). Introduction to the Medical Research Using National Health Insurance Claims Database. *The Ewha Medical Journal*, *40*(2), 66. https://doi.org/10.12771/emj.2017.40.2.66

Singh, G. K., Azuine, R. E., & Siahpush, M. (2012). Global inequalities in cervical cancer incidence and mortality are linked to deprivation, low socioeconomic status, and human development. *International Journal of MCH and AIDS*, *1*(1), 17.

Song, S. O., Jung, C. H., Song, Y. D., Park, C.-Y., Kwon, H.-S., Cha, B. S., Park, J.-Y., Lee, K.-U., Ko, K. S., & Lee, B.-W. (2014). Background and data configuration process of a nationwide population-based study using the korean national health insurance system. *Diabetes & Metabolism Journal*, *38*(5), 395 - 403. https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.5.395

Sud, A., Hemminki, K., & Houlston, R. S. (2017). Candidate gene association studies and risk of Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta analysis. *Hematological Oncology*, *35*(1), 34 - 50.

Susser, M. (2001). Glossary: causality in public health science. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *55*(6), 376 LP - 378. https://doi.org/10.1136/jech.55.6.376

Treviño, L. R., Yang, W., French, D., Hunger, S. P., Carroll, W. L., Devidas, M., Willman, C., Neale, G., Downing, J., & Raimondi, S. C. (2009). Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nature Genetics*, *41*(9), 1001.

Troeger, C. E., Blacker, B. F., Khalil, I. A., Zimsen, S. R. M., Albertson, S. B., Abate, D., Abdela, J., Adhikari, T. B., Aghayan, S. A., & Agrawal, S. (2019). Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*, *7*(1), 69 - 89.

Vart, P., van Zon, S. K. R., Gansevoort, R. T., Bültmann, U., & Reijneveld, S. A. (2017). SES, Chronic Kidney Disease, and Race in the U.S.: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, *53*(5), 730 - 739. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.06.036

Zhenqiang Bi, Formenty, P. B. H., & Roth, C. E. (2008). Hantavirus Infection: a review and global update. *J Infect Developing*

Countries, *2*(1), 3 - 23. https://doi.org/10.3855/jidc.317

강영호, 이상일, 이무송, & 조민우. (2004). 사회경제적 사망률 불평등: 한국노동패널 조사의 추적 결과. 보건행정학회지: 제, *14*(4).

김진영. (2007). 사회경제적 지위와 건강의 관계: 연령에 따른 변화를 중심으로. 한국사회학, *41*(3), 127 - 153.

김창훈. (2015). *국민건강보험 표본코호트 데이터베이스를 이용한 한국인 다빈도 복합만성질환 치료유병율의 변화양상과 유형*. 한양대학교.

김희연, & 김혜숙. (2018). 제 2 형 당뇨환자의 당화혈색소 (HbA1c) 수치 조절에 미치는 영향요인. 융합정보논문지, *8*(6), 75 - 84.

심미영, 염동문, 안성아, & 정백근. (2012). 건강취약지역 저소득층이 인식한 건강불평등 관련요인 연구. 비판사회정책, *37*, 155 - 201.

이미숙. (2005). 한국 성인의 건강불평등: 사회계층과 지역 차이를 중심으로. 한국사회학, *39*(6), 183 - 209.

이준오, 김세진, & 이선동. (2008). 성별, 연령별, 월소득차이에 따른 질병발생의 위험성 차이연구; 암, 고혈압, 중풍, 당뇨병, 관절염, 심장병을 중심으로. 대한예방한의학회지, *12*(1), 19 - 48.

Abstract

The effect of socioeconomic status for incidence of chronic complications after hemorrhagic fever with renal syndrome

Yongjin Yi

Department of Health Policy and Management

The Graduate School of Public Health

Seoul National University

Background

Socioeconomic status is known affecting incidence of chronic diseases, not only health status. Although hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute infectious disease which is known

having minimal long-term complications, there are several studies suggested that HFRS has potential risk for the CKD, cardiovascular event or lymphoma. To address effect of socioeconomic status for incidence of complications after HFRS, we conducted a propensity score (PS) matched, prospective patient-control study that compare incidence of diseases before with after HFRSdiagnosis using national health insurance service (NHIS) database.

Methods

A nationwide population-based cohort from the NHIS database of Korea was used for our study. A total of 5,888 newly diagnosed HFRS in-hospital patients between 2003 and 2017 were included as HFRS cohort. In comparison, a total of 5,074,913 general participants of NHIS database were included as comparative cohort. We analyzed the difference of four disease categories'incidence using the Cox-proportional hazard regression model in the 1:5 propensity score matching cohort.

Results

There were significantly higher hazard ratios of leukemia (HR 44.77, p-value=0.0002), non-Hodgkin lymphoma (HR 6.20, p-value<0.0001), solid cancer (HR 2.44, p-value=0.0002), urologic cancer (HR 2.67, p-value=0.0092), CKD (HR 6.56, p-value<0.0001) and ESRD (HR 1.89, p-value=0.0072) within HFRS patient group compare with the sample

cohort control group. In multivariate analyses, Incidence of malignancies did not associate with socioeconomic status. Incidence of CKD, meanwhile, had higher hazard ratios by fragile socioeconomic status as receiving medical aids (HR 5.97, p-value=0.0120), income (upper 20% group's HR 0.65 compared with lower 20%, p-value=0.0051) or residency (metropolitan group's HR 0.83 compared with rural area, p-value<0.0001).

Conclusion

There is increased risk for non-communicable disease as hematologic and solid malignancies or CKD in the PS matching, patient-control comparison study. Incidence of CKD associated with socioeconomic status as receiving medical aid and income. Otherwise, hematologic malignancy did not associate with socioeconomic status. Our findings suggest that careful monitoring after onset of HFRS which might associate with malignancy and CKD. Especially, Incidence of CKD was associated with fragile socioeconomic status.