

연구보고서 2016-20-019

www.nhimc.or.kr

개인별 맞춤형 통합건강관리 프로그램 연구 및 개발

■ 조경희 · 이재우 · 김동욱 · 김진권 · 서용성
배철영 · 이준홍 · 송선옥 · 이한철 · 이용호

NHIS

2016 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서
2016-20-019

개인별 맞춤형 통합건강관리 프로그램 연구 및 개발

조경희 · 이재우 · 김동욱 · 김진권 · 서용성
배철영 · 이준홍 · 송선옥 · 이한철 · 이용호



국민건강보험 일산병원 연구소

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

머리말

지역단위를 대표하는 만성질환 관리지표에 대한 요구가 증가하고, 전 국민 건강검진 관련 정보를 보유한 건강정보 전문사이트 건강iN(hi.nhis.or.kr)의 강점을 살린 수요자 중심의 맞춤형서비스 제공이 필요하며, 인터넷, TV등 사회에 무분별하게 범람하는 많은 건강정보로부터 의료 이용자를 보호하기 위하여 신뢰할 수 있는 건강·질병정보 제공을 위한 사이트를 구축이 요망된다.

『2015년 개인별 맞춤형 통합 건강관리 프로그램 연구 및 개발』에서는 국가건강검진 DB를 통하여 개인별 맞춤형 건강 처방 메시지가 유기적으로 연계되도록 하여 세분화된 건강상태에 따라 적합한 처방메시지를 제공하고, 기존 건강 나이의 분석과 함께 몇몇 단위 질병별 예측 프로그램을 개발하여 맞춤형 개인건강기록(PHR)을 구성할 수 있도록 제시하였다.

본 연구는 『2014년, 2015년 개인별 맞춤형 통합 건강관리 프로그램 연구 및 개발』 연구에 이은 후속 3차년도 연구로써, 일반건강검진 DB를 통하여 유관학회와 공동으로 뇌졸중 질병 예측과 심장질환 예측 프로그램을 업데이트 하고, 당뇨 위험 예측 모델 개발 및 새로운 건강 나이를 제시를 통하여 질병 발생의 예방과 질병 관리에 도움이 되고자 하였다.

본 연구에서는 국민건강보험공단 일산병원 가정의학과 조경희교수, 일산병원 연구소 이재우 연구원, 김동욱 연구원을 중심으로 연구를 진행하였고, 당뇨학회, 뇌졸중 학회, 심장학회 연구진과 메디에이지 연구소와 같이 연구를 진행하였다.

끝으로 본 보고서의 내용은 저자들의 의견이며 보고서 내용상의 하자 역시 저자들의 책임이며 국민건강보험공단 일산병원 연구소의 공식적인 견해는 아님을 밝혀둔다.

2016년 12월

국민건강보험공단 일산병원장

강종구

일산병원 연구소 소장

장

장호별

목 차

요 약	3
제1장 서 론	11
제1절 연구 배경 및 필요성	13
제2절 연구의 목적	14
제2장 이론적 고찰	15
제1절 뇌졸중 질환 예측	17
제2절 심장 질환 예측	20
제3절 당뇨 질환 예측	23
제4절 건강나이	29
제3장 연구 내용 및 방법	35
제1절 연구 내용	37
제2절 연구 방법	38
제3절 각 세부 과제별 연구 방법	41
제4장 분석 결과	53
제1절 뇌졸중 위험 예측 연구	55
제2절 심장질환 위험 예측 연구	63
제3절 당뇨 위험 예측 연구	75
제4절 건강노화나이 개발 연구	79

제5장 고찰 및 제언	85
제1절 결 론	87
제2절 제 언	90
참고문헌	93

표목차

〈표 2-1〉 Models for predicting risk of incident diabetes	24
〈표 2-2〉 Models for predicting risk of prevalent diabetes	26
〈표 3-1〉 표본코호트DB 세부특성	39
〈표 3-2〉 건강검진 코호트 DB 보유 정보 주요 내용	40
〈표 3-3〉 예측 모델 구축시 Outlier 제거 기준	41
〈표 3-4〉 건강검진DB 일반건강검진(2002~2008): 33개 변수	43
〈표 3-5〉 연구 대상자 Lower limit & upper limit	50
〈표 4-1〉 남자 뇌졸중 위험인자들이 포함된 다변량 Cox 모델 분석결과	56
〈표 4-2〉 여자 뇌졸중 위험인자들이 포함된 다변량 Cox 모델 분석결과	57
〈표 4-3〉 뇌졸중 예측 모델 C index	58
〈표 4-4〉 남자 뇌졸중 다변량 Cox 모델 분석결과	59
〈표 4-5〉 여자 뇌졸중 다변량 Cox 모델 분석결과	60
〈표 4-6〉 여성 뇌졸중 예측 모델 C index	61
〈표 4-7〉 남성의 심근경색 예측인자	72
〈표 4-8〉 여성의 심근경색 예측인자	73
〈표 4-9〉 남성 위험 예측 모델	74
〈표 4-10〉 여성 위험 예측 모델	75
〈표 4-11〉 Baseline characteristic of participants by incident of diabetes	76
〈표 4-12〉 Hazard ratio for related factors for incidence diabetes	77
〈표 4-13〉 General characteristics - 건강노화나이 개발	79
〈표 4-14〉 건강노화 나이 공식	80
〈표 4-15〉 건강노화나이와 사망률	81
〈표 4-16〉 건강노화나이와 HTN	81
〈표 4-17〉 건강노화나이와 DM	82
〈표 4-18〉 건강노화나이와 심장질환	82
〈표 4-19〉 건강노화나이와 뇌졸중	83

그림목차

[그림 2-1] Chien 등의 중국 뇌졸중 예측 모델 - 뇌졸중 위험 scoring	18
[그림 2-2] Yatsuya 등의 일본 뇌졸중 예측 모델	19
[그림 2-3] 일본 뇌졸중 모델의 Risk scoring	20
[그림 2-4] KHS(Korean Heart study) 모형 - 남자	22
[그림 2-5] 한국인 당뇨병 자가 측정 설문	27
[그림 2-6] 당뇨병 발생 예측 모형	28
[그림 2-7] 생체나이 - 노화 정도의 표현	30
[그림 2-8] Allostatic load as a marker of cumulative biological risk	31
[그림 2-9] 미국 NHNES III 데이터를 이용한 KDM 생체나이의 사망률 예측 유용성	31
[그림 2-10] Dunedin study의 생체나이와 노화속도	32
[그림 2-11] 국내 생체나이 모델 - 남자	34
[그림 3-1] 뇌졸중 위험 예측 모델 1 연구 설정	45
[그림 3-2] 뇌졸중 위험 예측 모델 2 연구설정	45
[그림 3-3] 10년 예측 확률 모형식	48
[그림 3-4] Study population	49
[그림 3-5] 당뇨병 발생 정의	49
[그림 4-1] 뇌졸중 위험 요인의 위험점수	62
[그림 4-2] 예시의 뇌졸중 위험점수에 따른 생존률	62
[그림 4-3] 성별과 나이에 따른 심근경색 발생 상대 위험도	64
[그림 4-4] 성별에 따른 체질량 지수와 심근경색 발생의 상대 위험도	65
[그림 4-5] 성별에 따른 흡연력과 심근경색 발생의 상대 위험도	66
[그림 4-6] 성별에 따른 운동 횟수와 심근경색 발생의 상대 위험도	66
[그림 4-7] 성별에 따른 음주 습관과 심근경색 발생의 상대 위험도	67
[그림 4-8] 고혈압의 과거력에 따른 심근경색의 위험도	67
[그림 4-9] 수축기 혈압에 따른 심근경색의 위험도	68
[그림 4-10] 이완기 혈압에 따른 심근경색의 위험도	69
[그림 4-11] 맥압에 따른 심근경색의 위험도	69
[그림 4-12] 당뇨에 따른 심근경색의 위험도	70
[그림 4-13] 혈중 콜레스테롤에 따른 심근경색 위험도	71
[그림 4-14] Biomarker의 상관계수	80

요약

제1절 서론

- 『2014년 개인별 맞춤형 통합 건강관리 프로그램 연구 및 개발』에서는 과거 건강iN 서비스의 여러 문제점들을 제시하였고, 이를 바탕으로 『2015년 개인별 맞춤형 통합 건강관리 프로그램 연구 및 개발』에서는 의료 이용자들에게 개인의 건강검진 정보를 통한 통합 처방 처방메세지를 제공함으로써 통합된 개인 건강기록서비스(PHR, personal health record)를 구축하였고 또한 새롭게 뇌졸중 위험 예측 모델 과 심장질환 위험 예측 모델을 개발하여 건강iN 서비스의 ‘My Health Bank’의 이름으로 탑재하여, 의료 이용자들의 건강위험요소를 파악하여 생활습관을 교정할 수 있도록 하였음.
- 본 연구는 『2014년 개인별 맞춤형 통합 건강관리 프로그램 연구 및 개발』 연구에 이은 후속 3차년도 연구로써, 일반건강검진 DB를 통하여 유관학회와 공동으로 뇌졸중 질병 예측 과 심장질환 예측 프로그램을 업데이트 하고, 당뇨 위험 예측 모델 개발 및 새로운 건강나이를 제시를 통하여 질병 발생의 예방과 질병 관리에 도움이 되 고자 하였음.

제2절 이론적 고찰

- 국내인구를 대상으로 한 뇌졸중 예측모델은 2008년에 발표된 KCPS연구 (Atherosclerosis 2008:318-325) 이 있음. 해당 연구는 1992-1995년까지 건강검진을 받은 1,223,740명의 성인을 대상으로 10년 뇌졸중 예측모델을 구축함. 그러나 해당 연구 이후로 아직 까지 국내인구를 대상으로 한 뇌졸중 예측모델에 관한 연구가 부재하여 계속적으로 변화하는 인구구조 및 보건학적 제반사항을 반영한 예측모델의 정립이 필요함.

- 심장질환 10년 위험 예측 모델 개발의 필요성
 - 현재 건강 검진의 결과 보고는 이상치에 대한 단순 경고와 일차 진료기관에 대한 방문 권고에 그치고 있는 실정으로 검사 결과 보고의 효율성과 활용도 측면에서 최근의 국제적인 진료 경향을 따라가지 못하고 있는 실정임. 또한 2015년 발표된 대한지질동맥학회의 고지혈증 치료 지침에 따르면 심혈관계 질환의 위험도를 위험 요인의 개수에 따라 분류하고 있는데 이것은 우리나라 인구의 10년 심혈관계 질환 발생 위험도를 예측할만한 근거가 될 자료와 모델의 부족에 기인한 것으로 밝히고 있음. 또한 기존에 발표된 미국이나 유럽의 예측모델을 우리나라 인구에 그대로 적용하였을 때 실제보다 위험도를 과대추정하는 것으로 알려져 있어 외국의 모델을 국내에 적용하기 어려운 한계가 있음. 따라서, 국내 실정에 맞는 10년 심혈관계 질환 발생 위험도 예측모델의 개발 필요성이 대두되고 있음.
- 한국인에서의 당뇨 위험 예측의 기존 연구는 단면연구를 활용하거나 일반 지역을 토대로 진행되어 우리나라 전체로 일반화하기에는 어려움이 있음. 따라서 건강보험 가입자 및 의료급여수급권자 중 2002~2003년 40-79세 일반건강검진 수검자로 구성된 건강검진코호트 DB를 활용하여 예측모형을 개발이 필요함.
- 국내에서 생체나이 연구는 작은 수의 소규모 연구로만 진행되어, 한국 국민의 전체에 일반화시에는 오류를 범할 수 있으므로, 국민의 건강검진 자료를 이용한 코호트 DB를 통한 정확한 생체나이 모델을 정립할 필요가 있음. 이러한 국민의 건강검진 자료를 이용하여 개발한 생체나이를 본 연구에서는 “건강노화나이”로 명명하였음.

제3절 연구 내용

- 질병 예측 프로그램 신규개발 및 타당성 검증
 - 당뇨질환 예측모형 신규 개발
 - 뇌졸중 위험 예측 프로그램 타당도 검증 및 업데이트
 - 심장질환 예측 모형 개발 타당도 검증 및 업데이트
- 건강나이 및 생체나이 새로운 모델 제시
 - 건강노화나이 모델 개발
 - 건강노화나이 모델 검증

제4절 각 세부 과제별 연구 방법

1. 뇌졸중 위험 예측 연구

가. 뇌졸중 위험 예측 모델 1 (Model 1)

- 연구대상자는 건강보험공단에서 연구목적으로 공개한 ‘건강보험코호트DB’를 기반으로 하여 제외조건으로는 1) 건강검진시 문진표에 뇌졸중 과거력에 체크한 경우, 2) 최초 건강검진일 이전에 입원/외래 상관없이 주상병/부상병중 뇌졸중 관련 진단코드 (I60, I61, I62, I63, I64, I69) 기록이 한번이라도 있는 경우, 3) 연구에 사용된 검진 자료상 누락된 자료 혹은 극단값(outlier)을 가진 경우, 4) 주요 변수 결측치를 가진 경우임. 주요 변수에서 결측치를 포함하고 있어 제외된 대상자수는 30,245명임. 최종적으로 모델 구축 및 검증에 포함된 연구 대상자는 477,333 명이었음. 이 대상자에 대해 최초 건강검진일자부터 2013년까지 진료 청구내역서를 기반으로 뇌졸중 발생여부를 추적 관찰하여 코호트 자료를 생성함.
- 연구의 main outcome으로서 뇌졸중의 진단은 “추적 관찰기간 중 뇌졸중 (I60-I63)을 주진단으로 하여 입원하였으며 입원기준일 이전 1주일 및 해당 입원기간 중 Brain CT 또는 Brain MRI를 촬영한 경우”로 정의하였음. 뇌졸중으로 여러 차례 입원한 경우 최초 입원일을 기준으로 사용함.
- 기존 과거 뇌졸중 예측 연구를 참고하여 2002-2003년에 이루어진 건강검진자료에서 얻을 수 있는 인자들이 추적기간의 뇌졸중 발생 위험과 연관성을 지니는지 Cox regression model을 통하여 확인함. 연속형 변수 및 범주형 변수의 정의는 기존 뇌졸중 위험모델 연구결과 등에서 사용된 정의 및 실제 뇌졸중 발생 위험을 보다 잘 설명하는 형태를 반영하여 선정함.

나. 뇌졸중 위험 예측 모델 2 (Model 2)

- 모델 1과 1) 2002. 6월 이전 검진환자 제외, 2) 질환력 고혈압과 당뇨는 문진 설문지에 체크한 경우만 반영의 2가지 사항만 빼고 같게 설정함

2. 심장질환 위험 예측 연구

가. 연구 대상자의 정의

- 기존 모델과 같이 일반적으로 2년에 한번 건강 검진을 시행하므로 건강검진 코호트 내의 대상자 중 2002년과 2003년 건강검진 수검자를 대상으로 하였으며 2002년과 2003년에 모두 검진을 받은 대상자의 경우 2003년의 결과를 기준으로 대상자에 포함 하였음. 연구 대상자의 포함 기준은 40세에서 79세 사이의 수검자로서 다음과 같은 기준에 해당하는 경우는 제외함. 구체적인 제외 기준은 다음과 같음. 1) 검진의 문진 내역 상 심장질환의 과거력이 있거나 검진 전청구 데이터 상 협심증이나 심근경색 (I20, I21~23, I259)의 과거력이 있는 경우, 2) 검진 시행 후 6개월 내에 심근 경색이 발생하거나 사망한 경우, 3) 흡연력, 음주력, 운동 습관 등의 주요 변수의 결측이 있는 경우, 4) 검진 결과에 이상치에 해당하는 경우.

나. 유효성 평가 변수의 정의

- 유효성 평가 변수는 건진 6개월 이후부터 측정하였으며 심근경색의 경우 I21, I22, I23의 진단 코드를 가지고 입원한 경우로 정의하였다. 급성 심장사는 입원 여부와 관계없이 I461이 최초 입력된 경우로 정의하였음.

3. 당뇨 위험 예측 연구

- 2002년 건강 검진 수검자 및 2003년 건강 검진 수검자 514,866명 중 2002-2003년 당뇨병 과거력이 있거나, 공복혈당이 126mg/dL이상이거나 당뇨병 상병내역(ICD-10, E10-14)이 존재하는 경우를 제외한 후 연령, 성별 분포를 고려하여 development D B(n=180,273)와 validation DB(n=180,269)를 구축함
- 당뇨병 발생은 2004년부터 2013년까지 건강 검진 시 공복혈당 126mg/dL이상이거나 당뇨병 약제를 사용한 경우로 정의하였음.
- 기존 위험 요인과 당뇨병 발생과의 관련성을 확인하기 위하여 Cox 회귀분석을 활용함. Cox 회귀분석은 예측변수의 주어진 값에 대해 특정 시간 t에 중요 이벤트가 발생했을 확률을 예측하는 생존 함수를 생성하여 시간 - 이벤트 데이터의 예측 모형을 작성함.

4. 건강노화나이 개발 연구

- 1-step : 실제나이와 각 검사항목(Biomarker)과의 상관관계를 분석을 통하여 각 검사항목 중 일부를 건강노화나이 예측에 사용되는 항목 선정함.
- 2-step : 상관관계가 높은 선정된 검사항목(Biomarker)들을 주성분 분석 대상 변수로서 포함하고 생체나이 연산 모델(메디에이지)의 주성분 순석을 수행한 결과를 이용하여 연산된 생체 노화나이와 실제 나이 사이의 결정계수(R^2)가 최대화 되도록 선정하여 건강노화나이 산출식을 생성함.
- 건강노화나이 모델 검증으로, 사고, 자살로 인한 사망원인은 제외한 후 추적기간 동안의 사망률을 Cox regression model을 통하여 확인하였음. 만성질환과 건강노화나이의 상관관계를 알아보기 위하여 Logistic regression 방법을 사용하여 분석하였음. 아래와 같은 지표에 대하여 검증하였음.
 - Diff : 건강노화나이와 실제 나이의 차이, 건강노화나이(BA) - 실제 나이(CA)
 - Ratio : 건강노화나이 지수, 건강노화나이(BA) / 실제 나이(CA)
 - Pacing : 노화속도, $\Delta BA / \Delta CA =$ 건강노화나이 변화량 / 실제나이 변화량

제5절 분석결과

1. 뇌졸중 위험 예측 연구

가. 뇌졸중 위험 예측 모델 1 (Model 1)

- 최종적으로 남자 뇌졸중 예측모델에 포함된 변수는 나이, 수축기혈압, BMI, 혈당, 혈색소, 혈중 콜레스테롤, 단백뇨, 흡연력, 음주력, 육체활동, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심혈관질환이었음. 여자의 경우 나이, 수축기혈압, BMI, 혈당, 혈중 콜레스테롤, gamma-GTP, 단백뇨, 흡연력, 육체활동, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심혈관질환이 예측모델에 포함됨
- 상기 기준에 따라 추적기간 12년간 뇌졸중 발생을 확인한 결과 전체 연구대상자 477,333 명중 18,145명에서 뇌졸중 발생이 확인되었으며, 1,000 person-year는 2.937명 이었음.

■ 외부검정 (external validation)

- 남성 : 모형 추정에 포함되지 않은 남자 129,010명을 대상으로 앞서 확립한 뇌졸중 예측 모델의 판별력 (Discrimination) 및 적합도 (Calibration)을 확인함. 외부 자료에서 확인된 AUC(Area Under the Curve)는 0.681임.
- 여성 : 모형 추정에 사용하지 않은 여자 109,656명을 대상으로 이미 확립한 뇌졸중 예측 모델의 판별력 (Discrimination) 및 적합도 (Calibration)을 확인함. 외부 자료에서 확인된 AUC는 0.686임.

나. 뇌졸중 위험 예측 모델 2 (Model 2)

- 최종적으로 뇌졸중 예측모델에 포함된 변수는 남/여 모두 모델1과 같았음.
- 추적기간 11.5년간 뇌졸중 발생을 확인한 결과 전체 연구대상자 436,538 명중 17,161명에서 뇌졸중 발생이 확인되었으며, 1,000 person-year는 2,898 명이었음.
- 외부검정 (external validation)
 - 남성 : 모형 추정에 포함되지 않은 남자 113,957명을 대상으로 앞서 확립한 뇌졸중 예측 모델의 판별력 (Discrimination) 및 적합도 (Calibration)을 확인함. 외부 자료에서 확인된 AUC는 0.690임.
 - 여성 : 모형 추정에 사용하지 않은 여자 104,311명을 대상으로 이미 확립한 뇌졸중 예측 모델의 판별력 (Discrimination) 및 적합도 (Calibration)을 확인함. 외부 자료에서 확인된 AUC는 0.693임.

2. 심장질환 위험 예측 연구

- 본 연구에서는 기존 제공되고 있는 건강iN 서비스의 문제점을 고찰하고 새로운 예측 모델을 제시하였음. 건강 검진 이용자들의 개인 결과를 토대로 하여 일반인을 위한 심근 경색 예측 모델을 구축, 제시하는 건강iN 서비스는 의료서비스 이용자로 하여금 건강 위험요소를 파악하고 건강한 생활습관의 변화를 유도할 수 있도록 하는데 그 의의가 있다고 할 수 있음. 하지만, 서론에서 기술한 바와 같이 현재의 건강iN 서비스는 그 역할이 단순히 일반인을 위한 건강 정보 제공에 국한되어 있으나 향후 의료 제공자에게 환자의 심혈관계 질환 위험도를 파악하고 의사결정에 도움을 줄 수 있는 예측 도구로 발전시킬 필요성이 있음. 따라서, 본 연구에서는 기존 연구의

심장질환 예측이라는 다소 모호한 질환보다는 임상에서의 중요성이 높은 심근경색의 발생 위험을 예측하도록 하여 보다 객관적인 질환 예측 도구로서 건강iN 예측 모델을 개발하고자 하였음. 본 연구에서는 기존의 연구와 비슷하게 고령, 과거력상의 고혈압과 높은 수축기 혈압, 당뇨, 저체중 혹은 비만, 고위험 음주, 운동을 하지 않거나 과도한 운동 횟수 등을 심근 경색의 위험인자로 제시하였으며 이는 향후 건강iN 서비스에 반영되어 개인의 생활 습관 교정을 위한 지침으로 활용될 수 있을 것으로 기대됨. 또한 본 연구에서는 기존의 모델이 가진 심혈관계 질환의 위험도를 과다 추정하는 문제를 해결하여 보다 현실적인 모델을 구축하였음.

3. 당뇨 위험 예측 연구

- 전체에서 연령, 연령 제곱, 당뇨병 가족력 여부, 비만도, 고혈압 여부, 음주 상태, 흡연 상태, 운동 상태, 총 콜레스테롤, 공복혈당, 이상지질혈증 약 복용 여부로 모형을 개발하였을 때, development set에서의 AUC는 0.702(95% CI= 0.699-0.705)이었으며, validation set에서의 AUC는 0.699(95% CI=0.696-0.702)이었음.
- 남자에서 연령, 연령 제곱, 당뇨병 가족력 여부, 비만도, 고혈압 여부, 음주 상태, 흡연 상태, 운동 상태, 총 콜레스테롤, 공복혈당, 이상지질혈증 약 복용 여부로 모형을 개발하였을 때, development set에서의 AUC는 0.673(95% CI= 0.669-0.677)이었으며, validation set에서의 AUC는 0.668(95% CI=0.663-0.672)이었음.
- 여자에서 연령, 연령 제곱, 당뇨병 가족력 여부, 비만도, 고혈압 여부, 흡연 상태, 운동 상태, 총 콜레스테롤, 공복혈당, 이상지질혈증 약 복용 여부, GGT로 모형을 개발하였을 때, development set에서의 AUC는 0.731(95% CI=0.726-0.736)이었으며, validation set에서의 AUC는 0.733(95% CI=0.729-0.738)이었음.

4. 건강노화나이 모델 개발 연구

- 건강검진 검사 결과상 Age(실제나이)와 상관관계 높은 생체지표(biomarker)는 남자의 경우 키, 허리둘레, 수축기혈압, 혈당, 헤모글로빈, eGFR, GOT으로 나타났고, 여자의 경우 키, 허리둘레, 수축기혈압, 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL콜레스테롤, eGFR, GOT, GTP으로 나타났음.

- 건강노화나이의 사망률의 관계분석결과에서는 Diff값(건강노화나이의 실제나이의 차이), BA index(건강노화나이의 실제나이의 비율), 노화속도(건강노화나이의 변화량과 실제나이의 변화량의 비율)등의 모든 지표에서 유의하게 사망률을 높이는 결과를 보였음. (Diff : HR 1.017 (1.016-1.018), BA index : 3.080 (2.898-3.274), 노화속도 : 1.019 (1.014-1.023))
- 건강노화나이의 만성질환 유병여부의 관계 분석에서 Diff, BA index, 노화속도의 3가지 지표 모두 남자, 여자에서 모두 통계적으로 유의하게 HTN, DM, 심장질환, 뇌졸중등의 만성질환이 있는 경우 OR값이 높았음.

제6절 결론 및 제언

- 향후 건강인 사이트 추가적 업데이트를 위하여서는 현재 시급한 암질환 위험 예측 프로그램 고도화 및 신규개발을 위하여, 국립암센터의 암등록 자료와 연계한 데이터 세트를 구축을 하여 진행하는 지속연구가 필요함.
- 당뇨 위험 예측 모델은 공단의 전수 자료를 통하여 검증하고, 건강iN의 마이헬스뱅크에 신규 모델로 탑재하는 알고리즘 구현이 요망됨.
- 건강노화나이 모델의 정합성에 대한 후속연구와 더불어, 향후 건강노화나이의 만성질환 발생률에 대한 공단의 전수조사 분석이 요망됨. 추후 개발되는 모델을 적용한 시범테스트를 통해 실제 임상적용과 활용에 대한 연구가 필요할 것으로 사료됨.
- 기존 개발되어 있는 질환 예측 모델 외에 추가적으로 국민건강증진을 위한 우선적인 모델 개발이 필요할 것으로 사료되며, 향후 지속적으로 업데이트 및 신규 개발이 필요할 것으로 사료됨.
- 본 연구는 건강검진결과를 바탕으로 한 개인별 맞춤형 프로그램을 통해 의료 이용자에게 보다 효과적인 건강관리 동기를 부여하고 건강 생활 실천을 유도할 수 있게 하는 의의를 가지며, 국민건강보험공단 일산병원을 건강위험평가 및 질병 예측프로그램 개발의 중추적 역할을 할 수 있는 센터화가 가능할 것으로 예측됨.

제1장

서론

제1절 연구 배경 및 필요성	13
제2절 연구 목적	14

제1장

서론

제1절 연구 배경 및 필요성

의료 이용자들이 건강에 대한 관심은 점차 증가하고 있으며 자신의 건강과 관련된 요인들을 스스로 결정하고자 하는 욕구가 증가하고 있다. 또한 의료 이용자들의 생활수준이 향상되고 의학기술이 급속하게 발달함에 따라 질병의 예방중심의 의료로의 보건 의료 패러다임이 전환되고 있다.

지역단위를 대표하는 만성질환 관리지표에 대한 요구 증가하고, 전 국민 건강검진 관련 정보를 보유한 건강정보 전문사이트 건강iN(hi.nhis.or.kr) 의 강점을 살린 수요자 중심의 맞춤형 서비스 제공 필요하며, 인터넷, TV등 사회에 무분별하게 범람하는 많은 건강정보로부터 의료 이용자를 보호하기 위하여 신뢰할 수 있는 건강·질병정보 제공을 위한 사이트를 구축해야할 필요성이 제기되고 있다.

『2014년 개인별 맞춤형 통합 건강관리 프로그램 연구 및 개발』에서는 과거 건강iN 서비스의 여러 문제점들을 제시하였고, 이를 바탕으로 『2015년 개인별 맞춤형 통합 건강관리 프로그램 연구 및 개발』에서는 의료 이용자들에게 개인의 건강검진 정보를 통한 통합 처방 처방메세지를 제공함으로써 통합된 개인 건강기록서비스(PHR, personal health record)를 구축하였고 또한 새롭게 뇌졸중 위험 예측 모델 과 심장질환 위험 예측 모델을 개발하여 건강iN 서비스의 'My Health Bank'의 이름으로 탑재하여, 의료 이용자들의 건강위험요소를 파악하여 생활습관을 교정할 수 있도록 하였다.

개인건강기록 서비스(PHR)을 통하여 능동적으로 개인의 건강정보를 보고 행동변화를 유도할 수 있을 것이다. 국민 개개인의 행동변화를 유도함으로써 예방중심의 의학 패러다임으로 유도를 하며, 궁극적으로는 전체 의료비 절감 효과를 볼 수 있을 것이다.

제2절 연구의 목적

본 연구는 『2014년 개인별 맞춤형 통합 건강관리 프로그램 연구 및 개발』 연구에 이은 후속 3차년도 연구로써, 일반건강검진 DB를 통하여 질병 예측 프로그램을 추가 업데이트 및 새로운 건강나이를 제시를 통하여 질병 발생의 예방과 질병 관리에 도움이 되고자 한다.

- 1) 건강iN의 질병 예측 프로그램 다양화 및 고도화
- 2) 의료이용자들의 미래지향적 건강정보 획득을 가능하게 하여 의료 이용자에게 보다 효과적인 건강관리 동기를 부여하고 건강생활 실천을 유도함,
- 3) 예방적 관리 강화로 건강보험 진료비 절감 효과

제2장

이론적 고찰

제1절 뇌졸중 질환 예측	17
제2절 심장 질환 예측	20
제3절 당뇨 질환 예측	23
제4절 건강나이	29

제2장

이론적 고찰

제1절 뇌졸중 질환 예측

1. 뇌졸중 예측 모형의 발전

프레밍햄 연구로부터 뇌졸중 발생에 대한 데이터를 수집하여 나이, 수축기혈압, 고혈압치료여부, 당뇨병, 흡연, 심혈관질환, 심방세동, 좌심실비대를 예측인자로 해서 뇌졸중예측모형을 구축하여 1991년에 발표함. 하지만 이 모형역시 심장질환에 대한 모형과 마찬가지로 미국인에게만 적용할 수 있다는 한계가 있었다. (Stroke 22,3 (1991): 312-318.)

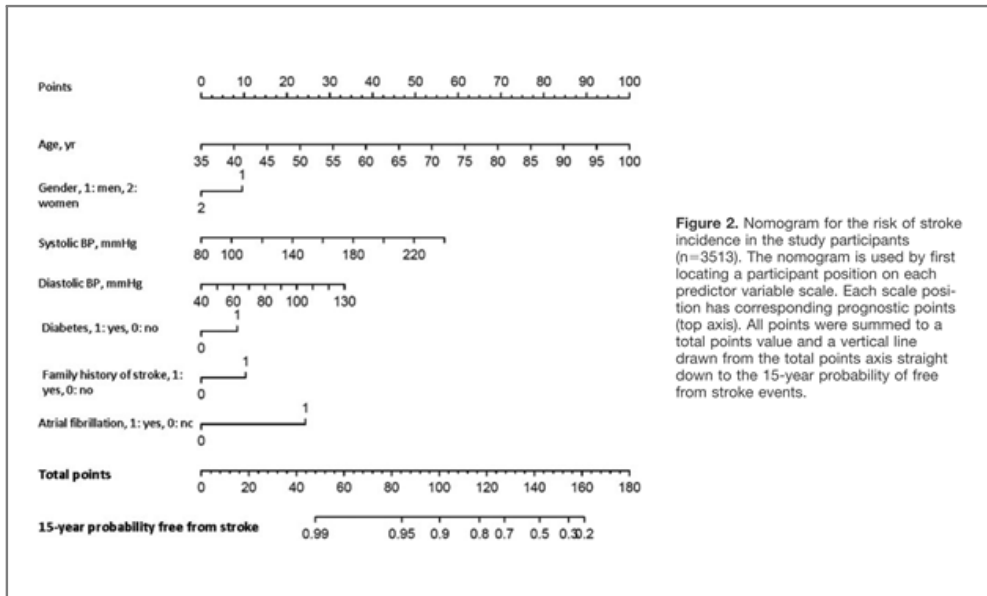
Score 및 PROCAM 모형에서는 심장질환 외에도 뇌졸중에 대한 예측모형도 함께 제시함. 그 외에도 핀란드 네덜란드 영국 다양한 코호트 자료로부터 나온 700여명의 자료로부터 뇌출혈 뇌경색에 대한 각각의 예측 모형을 구축하였음. 특히 해당 모형에서는 다른 연구와는 달리 일반적인 예측인자 외에 fibrinogen level를 예측인자로 사용했다는 특징을 가지고 있다. (J. Epidemiol Community Health, 2002;56 :i30-6)

Zhang 등은 4,400명의 남성을 대상으로 하여 평균 13.5년간 추적 관찰한 결과를 가지고 구축한 모형으로 나이, 수축기혈압, 이완기혈압, 총콜레스테롤, 체질량지수, 흡연 여부만을 예측인자로 하여 심장질환, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중에 대해서 각각 0.76, 0.78, 0.82 의 AUC를 보여주는 좋은 설명력을 보여 주었다. (Journal of Clinical Epidemiology 58 (2005) 951-958)

국민건강보험에서 초기에 공무원 교직원들에게 시행하던 검진자료로부터 1992년부터 1995년까지 검진을 시행 받은 1,223,740명의 성인에 대해서 13년간 추적 관찰하여 얻은 자료를 바탕으로 모형을 구축함. 나이, 수축기혈압, 당뇨병여부, 총콜레스테롤, 흡

연여부, 운동여부, 체질량지수, 음주량이 예측인자로 활용되어서 남자 여자에서 각각 AUC 0.82, 0.81로 좋은 설명력을 보여주었다. (korean Cancer Prevention Study) (Atherosclerosis 2008:318-325)

전체 3513명의 10년 뇌졸중 발생을 관찰함. 나이, 성별, 수축기혈압, 이완기혈압, 뇌졸중 가족력, 심방세동, 당뇨병 유무에 각기 뇌졸중 위험도와 연관된 점수를 배분하여 총점을 기반으로 한 예측모델을 구축하였다. (Stroke. 2010 Sep 1;41(9):1858-64.)



[그림 2-1] Chien 등의 중국 뇌졸중 예측 모델 - 뇌졸중 위험 scoring

1993-1994년도에 Japan Public Health Center-based prospective study cohort II 에 참가한 전체 15,672명의 일본인을 대상으로 14년의 추적관찰을 통해 10년 뇌졸중 위험도 예측 모델을 정립함. 해당 예측모델에는 연령, 성별, 흡연, 체질량지수, 혈압, 고혈압약 복용여부, 당뇨병이 포함됨. Chien 중국모델과 같이 각 변수별로 점수를 부과하여 총점에 따라 뇌졸중 위험도 예측이 가능한 모델을 도출하였다. (Stroke. 2013 May 1;44(5):1295-302.)

**Table 2. Points Assigned to Stroke Risk Factor Categories
Japan Public Health Center Study Cohort II, 1993 to 2007**

Risk Factor	Points
Age group, y	
40–44	0
45–49	5
50–54	6
55–59	12
60–64	16
65–69	19
Sex	
Men	6
Women	0
Current smoking	
Men	4
Women	8
Body mass index, kg/m ²	
<25	0
25 to <30	2
30–	3
Blood pressure, mm Hg	
No antihypertensive medication	
<120/80	0
120–129/80–84	3
130–139/85–89	6
140–159/90–99	8
160–179/100–109	11
>180-/110	13
On antihypertensive medication	
<120/80	10
120–129/80–84	10
130–139/85–89	10
140–159/90–99	11
160–179/100–109	11
>180-/110	15
Diabetes mellitus	
Yes	7
No	0

[그림 2-2] Yatsuya등의 일본 뇌졸중 예측 모델

Table 3. Predicted 10-Year Risk of Stroke by Risk Score and Corresponding Vascular Age, Japan Public Health Center Study Cohort II, 1993 to 2007

Score	Predicted Risk (%)	Vascular Age, y	
		Men	Women
≤10	<1	42	47
11-17	1 to <2	53	60
18-22	2 to <3	59	67
23-25	3 to <4	64	72
26-27	4 to <5	67	76
28-29	5 to <6	70	80
30	6 to <7	73	83
31-32	7 to <8	75	85
33	8 to <9	77	>90
34	9 to <10	79	>90
35-36	10 to <12	82	>90
37-39	12 to <15	85	>90
40-42	15 to <20	>90	>90
43-	20-	>90	>90

[그림 2-3] 일본 뇌졸중 모델의 Risk scoring

2. 최근 예측모형과 국내 연구 필요성

국내인구를 대상으로 한 뇌졸중 예측모델은 2008년에 발표된 KCPS연구 (Atherosclerosis 2008:318-325) 이 있음. 해당 연구는 1992-1995년까지 건강검진을 받은 1,223,740명의 성인을 대상으로 10년 뇌졸중 예측모델을 구축함. 그러나 해당 연구 이후로 아직까지 국내인구를 대상으로 한 뇌졸중 예측모델에 관한 연구가 부재하여 계속적으로 변화하는 인구구조 및 보건학적 제반사항을 반영한 예측모델의 정립이 필요하다.

제2절 심장 질환 예측

1. 심혈관 질환의 위험성

2008년 전 세계 사망의 30%인 1730만 명이 심혈관질환으로 사망하는 것으로 알려져 있음. 또한 2030년까지 2,330만 명으로 증가될 것으로 예측됨. 실제 우리나라에서도 2013년 사망통계에서 보면 암 다음으로 심혈관질환은 사망원인의 21%를 차지하는 원인이 되고 있음(2013년 사망원인통계). 반면에, 미국심장협회에서는 흡연, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 등의 위험인자들을 개선함으로써 죽상동맥경화성 심혈관질환 위험을

80%가량 개선할 수 있다고 보고하였다. 특히 단일위험요인보다는 여러 가지 위험요인을 통합한 예측모형을 통해 고위험군을 사전에 예측하고 예방 관리하는 것이 매우 중요하다. (Jama 286,2 (2001): 180-187.)

2. 심장질환 예측 모형의 발전

2003년에 발표된 Score 모형은 12개의 유럽 일반인 대상으로 한 코호트 연구로부터 구축한 예측모형으로 205,178명의 대상으로 하였다. 이모형에서는 각각의 코호트로부터 얻은 자료를 통해서 유럽의 여러 나라들을 높은 위험도를 가진 나라와 낮은 위험도를 가진 나라로 나누고 각각에 적용할 수 있는 차트를 별도로 구성한 것을 특징으로 하였다. (European Heart Journal (2003) 24, 987-1003)

PROCAM(prostective Cardiovascular Munster) 모형은 1979년부터 1985년까지 20060명의 남성 근로자를 대상으로 한 연구를 바탕으로 하는 심혈관질환 예측 모형으로 나이, 중성지방, 저밀도지단백콜레스테롤, 수축기혈압, 흡연, 가족력과 함께 다른 연구들과 달리 γ -GT를 변수로 하여 만들었다. (Int. J. Epidemiol. 2002 ;31(6):1253-62)

중국의 여러 지방의 대상자를 토대로한 코호트 연구(hinese Multi-provincial Cohort Study) 통해서 만든 모형으로 연령, 수축기혈압, 총콜레스테롤, 고밀도 지단백콜레스테롤, 당뇨병여부, 흡연 등을 예측인자로 사용하였다. (JAMA 2004 : 2591-2599)

한국에서도 프레밍햄 방식을 이용한 심장질환에 대한 예측모형이 개발되었다. 지선하 등이 2014년에 발표한 연구로, 1996년부터 2001년까지 전국 18개의 종합검진 센터로부터 종합검진을 받은 30-74세의 성인 268315명을 대상으로 하여 2011년까지 추적 관찰하였고, 질병의 발생여부는 국민건강보험 청구 자료를 활용하였다. 이 연구를 통해서 나이, 혈압, 총콜레스테롤, 흡연, 당뇨병여부를 기본적인 예측인자로 삼고 모형구축에 있어 고밀도 또는 저밀도콜레스테롤과 중성지방을 남녀에서 각각 포함시킴으로써 ROC 80% 이상의 설명력을 보여주고 있다. (Korean Heart study, BMJ open 2014)

Table 3 HRs for CHD risk factors in men in the Korean Heart Study, aged 30-74, 1996-2011

	Basic model HR (95% CI)	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)	Model 3 HR (95% CI)
Age	1.13 (1.09 to 1.18)	1.13 (1.08 to 1.18)	1.13 (1.08 to 1.18)	1.13 (1.08 to 1.18)
Blood pressure				
Normal	1.00	1.00	1.00	1.00
Prehypertension	1.30 (1.16 to 1.46)	1.29 (1.15 to 1.45)	1.32 (1.17 to 1.48)	1.28 (1.14 to 1.43)
Stage-1 hypertension	1.74 (1.53 to 1.97)	1.72 (1.52 to 1.96)	1.78 (1.57 to 2.02)	1.68 (1.48 to 1.91)
Stage-2 hypertension	2.22 (1.91 to 2.57)	2.20 (1.90 to 2.56)	2.28 (1.97 to 2.65)	2.13 (1.84 to 2.48)
Total cholesterol, mg/dL				
<160	1.00	1.00	1.00	1.00
160-199	1.26 (1.07 to 1.49)	1.34 (1.14 to 1.59)	1.09 (0.90 to 1.32)	1.21 (1.02 to 1.43)
200-239	1.81 (1.53 to 2.13)	2.02 (1.71 to 2.38)	1.23 (0.99 to 1.53)	1.67 (1.42 to 1.98)
240-279	2.42 (2.01 to 2.92)	2.77 (2.30 to 3.34)	1.34 (1.04 to 1.73)	2.19 (1.81 to 2.65)
≥280	3.79 (2.93 to 4.91)	4.45 (3.44 to 5.76)	2.02 (1.47 to 2.77)	3.37 (2.59 to 4.38)
Smoking				
Never	1.00	1.00	1.00	1.00
Former	1.01 (0.88 to 1.16)	1.02 (0.89 to 1.17)	1.02 (0.89 to 1.17)	1.00 (0.87 to 1.15)
Current	1.93 (1.72 to 2.17)	1.86 (1.65 to 2.09)	1.96 (1.75 to 2.21)	1.87 (1.66 to 2.11)
Diabetes				
No	1.00	1.00	1.00	1.00
Yes	1.69 (1.51 to 1.89)	1.63 (1.46 to 1.82)	1.72 (1.53 to 1.92)	1.65 (1.48 to 1.85)
HDL-cholesterol, mg/dL				
<35		1.00		
35-44		0.66 (0.57 to 0.75)		
45-49		0.56 (0.48 to 0.65)		
50-59		0.45 (0.39 to 0.52)		
≥60		0.34 (0.28 to 0.41)		
LDL-cholesterol, mg/dL				
<100			1.00	
100-129			1.23 (1.06 to 1.43)	
130-149			1.50 (1.25 to 1.80)	
≥150			1.97 (1.61 to 2.40)	
Triglycerides, mg/dL				
<100				1.00
100-149				1.21 (1.07 to 1.37)
150-199				1.35 (1.18 to 1.54)
200-249				1.39 (1.19 to 1.63)
≥250				1.30 (1.11 to 1.52)
ROC (95% CI)	0.756 (0.745 to 0.766)	0.764 (0.752 to 0.774)	0.758 (0.747 to 0.769)	0.757 (0.746 to 0.768)
Continuous NRI (95% CI)	Referent model	0.284 (0.231 to 0.339)	0.185 (0.124 to 0.246)	0.109 (0.051 to 0.162)

SI conversions: to convert HDL-C and TC to mmol/L, multiply by 0.0259.
 CHD, coronary heart disease; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; NRI, net reclassification index; ROC, receiver operating characteristic; TC, total cholesterol.

[그림 2-4] KHS(Korean Heart study) 모형 - 남자

3. 국내 심장질환 예측 연구 필요성

최근에 2013년 미국심장학회 및 미국심장협회에서 지금까지의 많은 연구결과를 바탕으로 소위 “Pooled equation” 이라는 심혈관질환 예측모형을 선보였다. 이 예측모형을 기반으로 이상지질혈증치료제인 스타틴의 사용법에도 획기적인 변화가 나타났다. 하지만, 이 예측모형이 나온 이후에 곧바로 프레밍햄 모형과 마찬가지로 다른 나라에서 다양한 검증을 위한 연구가 진행되었으며 대부분의 연구결과는 프레밍햄모형과 비슷하게 적절한 예측을 못한다는 것이었다. 특히 아시아인에서 적용 가능성여부는 큰 문제로 대두되는 상황이었다. 결국 우리나라에서는 우리나라 사람들의 자료를 활용한 예측모형을 필요할 수밖에 없다.

제3절 당뇨 질환 예측

1. 당뇨병의 위험성

2010년 당뇨병으로 인해 130만 명이 사망했으며 이는 1990년 당뇨병으로 인한 사망률과 비교하여 두 배 이상 증가하였다. (Lozano R 등, Lancet 2012) 게다가 당뇨병은 신장, 망막, 신경 등 다양한 미세혈관 합병증과 관상동맥 질환, 뇌졸중 등 대혈관 합병증을 유발한다.

전 세계적으로 당뇨병 유병률은 지속적으로 증가하고 있는데, 2015년 41,500만 명에서 2040년 64,200만 명으로 증가할 것으로 예측되어지고 있다. (IDF, IDF diabetes atlas 2015) 우리나라 당뇨병 유병률 또한 2001년 8.6%에서 2013년 11.0%로 증가하였으며 (KH Ha & DJ Kim, Endocrinol Metab 2015), 당뇨병 청구 인원 규모는 2015년 약 30만 명에서 2020년 약 36만 명으로 증가할 것으로 예상된다. (SO Song 등, Endocrinol Metab 2016)

당뇨병의 치료와 합병증의 예방 및 치료에 드는 비용의 증가와 합병증 등으로 인한 경제적 손실로 세계보건기구(WHO)가 중심이 되어 선진국을 비롯한 세계 여러 나라에서 당뇨병 예방에 노력을 기울이고 있으며, 특히 당뇨병 환자의 조기 선별을 통한 일차 예방의 중요성이 높아지고 있다.

2. 당뇨병 예측 모형의 발전

당뇨병 발생 자료를 기반으로 구축된 모형의 경우 당뇨병 위험요인으로 잘 알려진 연령, 비만, 당뇨병 가족력, 고혈압 여부, 생활습관 등을 바탕으로 개발하였으며, 기본 모형을 바탕으로 혈액 검사 자료(중성지방, 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 공복혈당 등)를 추가하여 모형의 정확도를 높이고자 하였다.

당뇨병 유병 자료를 기반으로 구축된 모형의 경우도 위의 연구들과 유사하게 연령, 비만, 당뇨병 가족력, 고혈압 여부, 생활습관 등을 바탕으로 개발하였으며, 기본 모형을 바탕으로 혈액 검사 자료(중성지방, HDL 콜레스테롤, 공복혈당, 당화혈색소 등)를 추가하여 모형의 정확도를 높였다.

〈표 2-1〉 Models for predicting risk of incident diabetes

Reference	Country	Risk predictors
Von Eckardstein et al. (2000)	Germany	Age, BMI, hypertension, glucose, family history of diabetes, TG, HDL-C, uric acid
Stern et al. (2002)	United States	Age, sex, ethnicity, FPG, SBP, HDL-C, BMI, family history of diabetes
Lindstrom and Tuomilehto (2003):Finnish risk score	Finland	Age, BMI, WC, use of BP medication, history of high blood glucose, physical activity, daily consumption of vegetables
Schmidt et al. (2005)	United States	Age, ethnicity, parental history of diabetes, FPG, SBP, WC, height, HDL-C, TG
Aekplakorn et al. (2006): Thai risk score	Thailand	Age, BMI, WC, hypertension, family history of diabetes
Schulze et al. (2007)	Germany	Age, WC, height, history of hypertension, red meat consumption, whole-grain bread consumption, coffee consumption, moderate alcohol drinking(10-40g/day), physical activity, smoking
Simmons et al. (2007)	United Kingdom	Age, sex, Use of BP medication, BMI, family history of diabetes, fruit consumption, physical activity, whole meal/brown bread consumption, vegetable consumption
Wilson et al. (2007)	United States	FPG, BMI, HDL-C, parental history of diabetes, TG, BP
Balkau et al. (2008): DESIR risk score	France	Men: WC, smoking status, hypertension Women: WC, family history of diabetes, hypertension
Gupta et al. (2008)	United Kingdom, Ireland, Sweden, Denmark, Iceland, Norway, Finland	Age, sex, FPG, BMI, TG, SBP, total cholesterol, use of non-coronary artery disease medication, HDL-C, alcohol consumption
Chien et al. (2009)	Taiwan	Age, BMI, WBC count, TG, HDL-C, FPG
Gao et al. (2009)	Mauritius	Age, sex, BMI, WC, family history of diabetes
Hippisley-Cox et al. (2009): QDScore	United Kingdom	Age, sex, BMI, family history of diabetes, smoking, treated hypertension, current use of corticosteroids, diagnosis of CVD, social deprivation, ethnicity
Kahn et al. (2009)	United States	Basic model: diabetic mother, diabetic father, hypertension, ethnicity, age, smoking, WC, height, resting pulse, weight Enhanced model: basic model+glucose, TG, HDL-C, uric acid
Kolberg et al. (2009)	Denmark	adiponectin, CRP, ferritin, interleukin 2 receptor A, glucose, insulin
Chen et al. (2010)	Australia	Age, sex, ethnicity, parental history of diabetes, history of high blood glucose, use of hypertension medication, smoking, physical activity, WC

Reference	Country	Risk predictors
Joseph et al. (2010)	Norway	Age, BMI, Total cholesterol, TG, HDL-C, hypertension, family history of diabetes, education, leisure-time physical activity, smoking
Rathmann et al. (2010)	Germany	Age, BMI, sex, smoking, parental history of diabetes, fasting glucose, HbA1c, Uric acid, 2-h PG
Tuomilehto et al. (2010)	Canada, Germany, Austria, Norway, Denmark, Sweden, Finland, Israel, Spain	Acarbose treatment, sex, TG, WC, FPG, height, history of CVD, hypertension
Alssema et al. (2011)	Netherlands	Age, BMI, WC, use of hypertension medication, history of gestational diabetes, sex, smoking, family history of diabetes
Liu et al. (2011)	China	Age, hypertension, history of high blood glucose, BMI, FPG, TG, HDL-C
Rosella et al. (2011)	Canada	BMI, age, ethnicity, hypertension, immigrant, smoking, education, heart disease
Wannamethee et al. (2011)	United Kingdom	Simple: sex, age, family history of diabetes, smoking, BMI, hypertension, WC, pre-existing CHD Fasting bio: simple model + HDL-C, TG, glucose Non-fasting bio: simple model + GGT, HbA1c
Doi et al. (2012)	Japan	Non-invasive model: Age, sex, family history of diabetes, central obesity, BMI, hypertension, smoking, alcohol intake, exercise Non-invasive model + FPG
Guasch-Ferré et al. (2012)	Spain	Personal: BMI, smoking, hypertension, alcohol family history of diabetes Clinical: personal model + FPG Non-laboratory assessment (NLA): age, sex, family history of diabetes, smoking, BMI
Heianza et al. (2012)	Japan	NLA model + FPG NLA model + FPG + HbA1c
Lim et al. (2012)	Korea	Age, family history of diabetes, smoking, BMI, hypertension, FPG, HDL-C, TG, HbA1c
Gray et al. (2013)	Portugal	Age, sex, BMI, hypertension

〈표 2-2〉 Models for predicting risk of prevalent diabetes

Reference	Country	Risk predictors
Baan et al. (1999): the Rotterdam study	The Netherlands	Age, sex, use of antihypertensive medication, obesity
Tabaei and Herman (2002)	Egypt	Age, random plasma glucose, postprandial time, sex, BMI
Glumer et al. (2004): Danish risk score	Denmark	Age, BMI, sex, known hypertension, physical activity, family history of diabetes
Mohan et al. (2005)	India	Age, WC, physical activity, family history of diabetes
Ramachandran et al. (2005): Indian risk score	India	Age, family history of diabetes, BMI, WC, physical activity
Al-Lawati et al. (2007)	Oman	Age, WC, BMI, family history of diabetes, hypertension
Borrell et al. (2007)	United States	Age, sex, ethnicity, family history of diabetes, self-reported hypertension, hypercholesterolaemia, periodontal disease
Keesukphan et al. (2007)	Thailand	Age, BMI, history of hypertension
Chaturvedi et al. (2008)	India	Age, BP, WC, family history of diabetes
Heikes et al. (2008): Diabetesriskcalculator	United States	Age, WC, gestational diabetes, height, race/ethnicity, hypertension, family history, exercise
Bang et al. (2009)	United States	Age, sex, family history of diabetes, history of hypertension, obesity (BMI or WC), physical activity
Pires de Sousa et al. (2009)	Brazil	Age, BMI, hypertension
Gao et al. (2010): Qingdao diabetes risk score	China	Age, WC, family history of diabetes
Gray et al. (2010)	United Kingdom	Age, ethnicity, sex, family history of diabetes, history of hypertension or antihypertensive therapy, WC, BMI
Ko et al. (2010)	China	Age, sex, BMI, hypertension, dyslipidaemia, family history of diabetes, gestational diabetes
Lee et al. (2012)	Korea	Age, family history of diabetes, hypertension, WC, smoking, alcohol intake
Riaz et al. (2012)	Pakistan	Age, WC, family history of diabetes

3. 국내 당뇨병 예측 연구 필요성

Lee 등은 국민건강영양조사를 바탕으로 일반인 누구나 자신의 상태를 평가하여 당뇨병 위험도를 계산할 수 있도록 하는 당뇨병 위험도를 개발하였고, 인구학적 요인, 당뇨병 가족력, 개인의 질병력, 신체계측 자료, 생활습관 요인을 포함하여 다중회귀분석을 실시하였고 이를 토대로 각 범주별 스코어를 할당하였다.

Question	Answer (Score)	Enter your Score (Enter 0 if you don't know)
1. Your age group?	< 35 y (0 point) 35-44 y (2 points) ≥ 45 y (3 points)	
2. Have either of your parents or siblings been diagnosed with diabetes?	No (0 point) Yes (1 point)	
3. Are you currently taking medication for hypertension or do you have hypertension (i.e.g. blood pressures greater than 140/90 mmHg)?	No (0 point) Yes (1 point)	
4. What is your waist circumference (taken below the ribs, usually at the level of the navel) ?	Men < 84 cm (33 inch) (0 point) 84-89.9 cm (33-34.9 inch) (2 points) ≥ 90 cm (35 inch) (3 points)	Women < 77 cm (30 inch) (0 point) 77-83.9 cm (30-32.9 inch) (2 points) ≥ 84 cm (33 inch) (3 points)
5. Do you currently smoke cigarettes on a daily basis?	Never or Ex-smoker (0 point) Current smoker (1 point)	
6. How much alcohol do you drink on a daily basis? (regardless of types of alcohols)	Never or less than 1 drink / day (0 point) 1-4.9 drinks /day (1 point) ≥ 5 drinks /day (2 points)	
TOTAL SCORE (add points from questions 1-6)		
If the TOTAL SCORE is ≥5, you are at high risk for diabetes, so see your doctor for a blood test.		

Your total score from questionnaire	Probability of having diabetes now
≤ 4	2%
5-7	6%
8-9	12%
≥ 10	19%

Figure 1—Self-assessment screening questionnaire for undiagnosed participants, recommended for use by health care providers and laypersons. y, years.

[그림 2-5] 한국인 당뇨병 자가 측정 설문

Lim 등은 한국인유전체역학조사사업(KoGES) 자료를 바탕으로 연령, 당뇨병 가족력, 개인의 질병력, 신체계측 자료, 생활습관 요인에 혈액 검사 자료를 추가하여 당뇨병 위험도를 개발하였다. 성인 6,342명을 4년간 추적 조사하였으며, 공복혈당, HDL 콜레스테롤, 중성지방, 당화혈색소를 포함시켜 모형의 정확도를 높였다(AUC=0.77).

Table 4. Calculation of Risk Scores to Predict a 4-Year Risk for Type 2 Diabetes				
Step 1. Summed points for risk factors A through I			Step 2. Estimate the risk from the points total	
Variable	Points	Total Points	4-Year Risk, %	
A) Age (years)		-0	2	
40-44	0	1	2	
45-49	1	6	3	
50-54	2	10	4	
55-59	3	14	5	
60-64	4	17	6	
65-69	5	19	7	
B) Parental or Sibling History of Diabetes		21	8	
No	0	23	9	
Yes	9	25	10	
C) Current Smoking		26	11	
No	0	28	12	
Yes	4	29	13	
D) BMI (kg/m²)		31	14	
<23	0	32	15	
23-24.9	3	33	16	
25-29.9	4	34	17	
≥30	9	35	18	
E) Hypertension		36	19	
No	0	37	20	
Yes	6	38	21	
F) FPG (mg/dl)		39	22	
<90	-14	40	23	
90-99	0	41	24	
≥100	18	42	25	
G) HDL-C (mg/dl)		43	27	
<35	6	44	28	
35-49	0	45	29	
≥50	-3	46	31	
H) TG (mg/dl)		47	32	
<120	0	48	33	
120-149	5	49	35	
≥150	11	50	36	
I) HbA_{1c} (%)		51	38	
<5.5 (37 mmol/mol)	0	52	39	
5.5-6.4 (37-46 mmol/mol)	15	53	41	
		54	42	
		55	44	
		56	46	
		57	47	
		58	49	
		59-	≥50	

[그림 2-6] 당뇨병 발생 예측 모형

Han 등은 한국인유전체역학조사사업(KoGES) 자료를 바탕으로 성인 7,688명을 12년간 추적조사하여 연령, 당뇨병 가족력, 개인의 질병력, 신체계측 자료, 생활습관 요인, 중성지방에 공복혈당장애와 내당능장애를 추가하여 당뇨병 위험도를 개발하였다.

하지만 기존 연구는 단면연구를 활용하거나 일반 지역을 토대로 진행되어 우리나라

전체로 일반화하기에는 어려움이 있음. 따라서 건강보험가입자 및 의료급여수급권자 중 2002~2003년 40-79세 일반건강검진 수검자로 구성된 건강검진코호트 DB를 활용하여 예측모형을 개발하고자 한다.

제4절 건강나이

1. 건강위험평가

Lewis C. Robbins : 1940년대 후반, '건강위험차트'를 통하여 자궁경부암과 심장질환 예측에 사용한 것부터 시작하였고, 1970년 <How to Practice Prospective Medicine>을 출간하여 건강위험평가 도구를 임상 의사에게 제공한다.

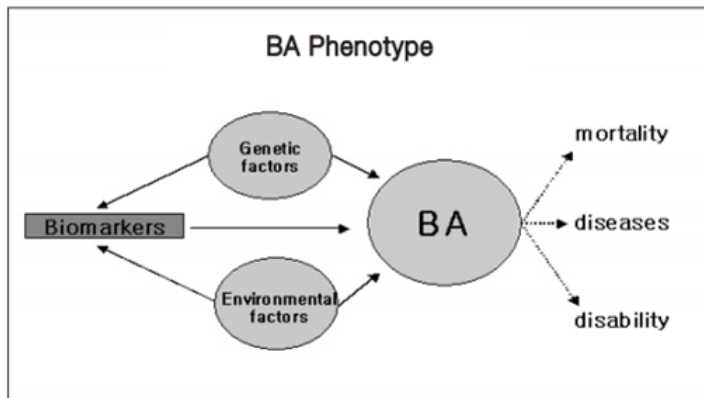
건강위험평가(HRA; Health Risk Appraisal) : 현재의 '건강위험요인'으로 각 개인의 미래 질병, 사망위험도와 같은 건강의 정도를 예측 또는 평가하는 방법이다. 위험요인은 사망 또는 건강의 정도에 미치는 영향이 큰 요인부터 우선적으로 선택하고 사망의 위험은 주로 10년간의 사망확률을 계산하여 평가한다. 위험요인의 사망에 미치는 영향은 개인이 속한 집단의 사망 통계 및 역학적 자료를 바탕으로 산출하게 되며, 그 집단의 평균 위험도를 기준으로 한 '표준위험도'를 재산출하여 계산한다.

국민건강보험공단에서 제공하고 있는 건강나이는 2002년 대한가정의학회에서 개발한 '한국형 건강위험평가 도구'를 기반으로 서울대학교 의과대학 가정의학교실과 공동으로 개발한 건강위험평가를 제공하고 있다. 건강위험평가는 대체로 비용이 적게 들어가는 건강위험요인을 평가하는 것이므로 예방적인 건강정보를 유기적으로 결합하여 수정 가능한 위험요인을 강조하는 체계적 접근이 가능하여 그 자체로도 순응도를 높일 수 있으며, 광범위한 건강증진 프로그램과 통합하여 긍정적인 행동변화를 일으킬 수 있다.

2. 생체나이

사망자료를 가지고 건강위험평가를 하고 있는 현재 서비스되고 있는 건강나이와는 다르게, 생체나이란 Biological age로서 개인의 건강정보 및 검사결과 수치를 가지고, 전체 인구 대비하여 어느 정도 위치에 있는지 제시하는 나이를 말하는 것으로 써, 주민 등록상의 나이가 아닌 개인의 전반적인 생리·기능적 건강상태와 노화진행 정도를 수치화한 생물학적 나이이다.

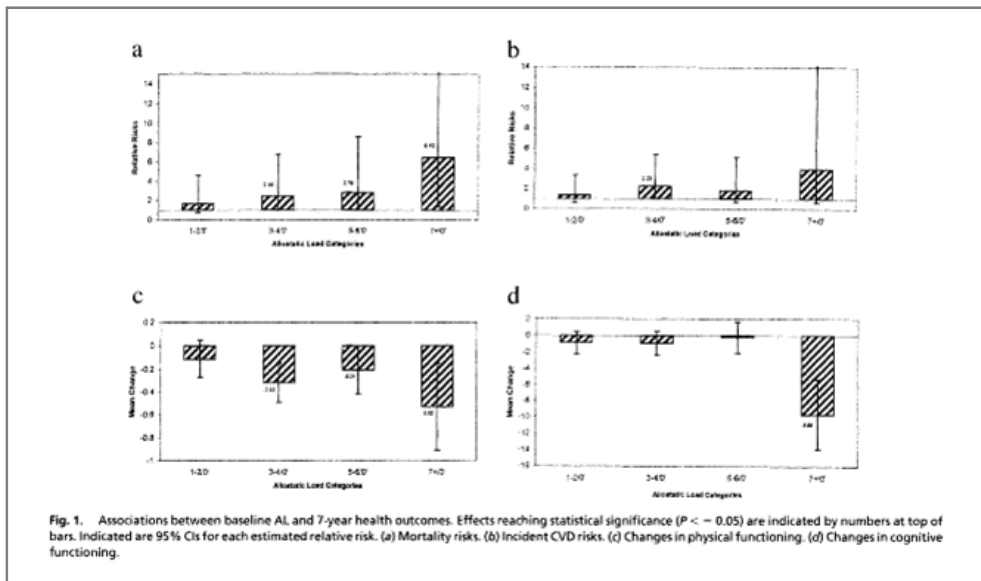
생체나이란 각 개체의 전체적인 생리 혹은 기능적 노화 정도를 표현한 것으로 유전적 요인과 환경적 요인에 의한 개체의 건강상태를 종합적으로 판단한다는 것을 의미한다. 각 개체의 질병 상태, 기능저하 정도 등을 현 시점에서 객관적으로 평가할 수 있는 수단으로 이용 가능하다.



[그림 2-7] 생체나이 - 노화 정도의 표현

가. 생체 나이 연구의 발전

Allostatic load를 이용한 biological burden을 평가한 연구로, 1,189명의 70-79세 대상으로 7년 추적관찰하여, 7년 사망률 및 인지능력과 신체기능 등 관찰하였다. 결과로 10개의 AL이 높은 군에서 사망률 및 인지능력과 신체기능저하가 보였다. (Academy of Sciences 98.8 (2001): 4770-4775.)



[그림 2-8] Allostatic load as a marker of cumulative biological risk

생체나이(Biological Age)가 노화속도의 차이를 조사하는데 유용함을 알기 위한 연구로 BA를 계산하는 어떠한 방법이 유용한 것인지 조사하였다. 미국의 NHNES III 데이터를 이용하여 30세~75세의 9,389명의 대상자를 통하여 18년을 추적 관찰하였고, 이 중 1,843명이 사망하였다. 결과로 10개의 biomarker를 통하여 계산한 Klemera and Doubal 방법으로 이용한 나이, 즉 생체나이가 실제나이보다도 mortality의 정확한 (reliable) predictor를 볼 수 있었다. (J. Gerontol A Biol Sci Med Sci 68(6):667-674.)

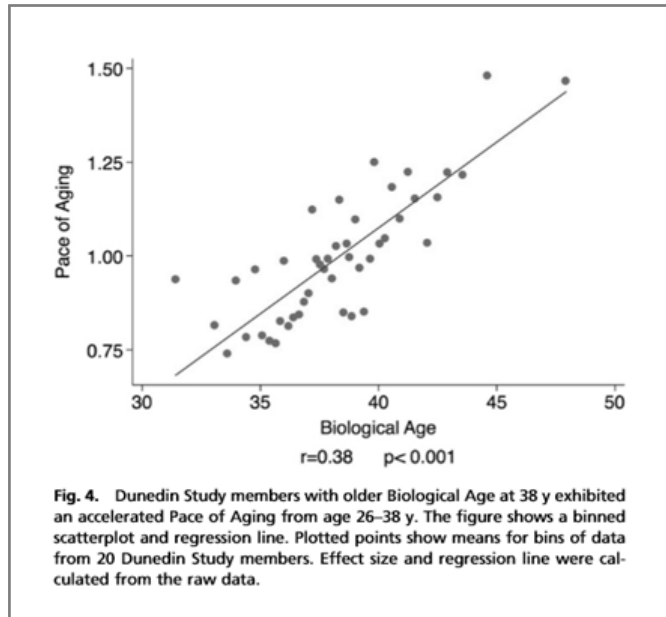
Table 4. ROC Curve Comparisons Between Chronological Age (CA) and Estimates of Biological Age (BA) for the Full Sample and by Age Group

	Full Sample		Aged 30-59 years		Aged 60-75 years	
	AUC (SE)	p Value	AUC (SE)	p Value	AUC (SE)	p Value
CA	0.827 (0.0052)	Reference	0.731 (0.0108)	Reference	0.670 (0.0067)	Reference
PCA	0.840 (0.0050)	<.0001	0.773 (0.0105)	<.0001	0.712 (0.0062)	<.0001
MLR1	0.847 (0.0050)	<.0001	0.762 (0.0106)	<.0001	0.727 (0.0061)	<.0001
MLR2	0.849 (0.0049)	<.0001	0.772 (0.0105)	<.0001	0.727 (0.0077)	<.0001
KDM1	0.853 (0.0049)	<.0001	0.774 (0.0104)	<.0001	0.743 (0.0059)	<.0001
KDM2	0.854 (0.0049)	<.0001	0.779 (0.0103)	<.0001	0.737 (0.0077)	<.0001

Note: AUC = area under the ROC curve; PCA = principal component analysis; MLR1 = multiple linear regression with 10 variables; MLR2 = multiple linear regression with 7 variables; KDM1 = Klemera and Doubal method with 10 variables; and KDM2 = Klemera and Doubal method with 7 variables.

[그림 2-9] 미국 NHNES III 데이터를 이용한 KDM 생체나이의 사망률 예측 유용성

뉴질랜드 Dunedin에서 태어난 1,037명 대상으로 한 연구로서, Crosssectional & longitudinal study이며, 대상자의 38세 때 Klemera-Doubal 의 생체나이 공식으로 생체나이를 계산하였고, 동시에 18개의 biomarker를 통하여 26세, 32세, 38세의 12년간 추적관찰하여 노화속도를 계산하였다. 생체나이 1살 증가시 0.05년의 노화속도 증가를 보여, 생체나이가 높을수록 노화속도가 빠르다는 결과를 보여주었다, (PNAS Published online July 6, 2015 E4104-E4110)



[그림 2-10] Dunedin study의 생체나이와 노화속도

나. 해외 생체나이 측정시스템

1) Realage®

총 7가지 설문지(General Health, Medical History, Medications, Lifestyle & Safety, Stress & Social Support, Nutrition, Physical Activities)를 이용하여 생체나이를 측정하였다. 일반인들이 손쉽게 이용할 수 있으며, 특별한 검사가 필요하지 않다는 장점이 있으나 단순히 설문지만을 이용하여 측정하였다.

2) H-Scan[®] /AGE Scan[®]

총 12-13가지의 검사(Sensory Skills, Vigilance & Reaction, Memory, Muscle Speed & Coordination, Lung Function, Complex Perception 항목)를 이용하여 신체기능 나이를 측정하였다. 노인들에게 신체기능 나이를 측정하기에 적합하며, 특별한 혈액검사가 필요하지 않고 검사 후 결과를 바로 알 수 있다는 장점이 있다.

3) Bioaging[®]

독일어권에서 현재 사용되고 있는 노화 측정시스템으로 각 검사 항목별 생체나이가 측정되고 이를 종합하여 전체 생체나이가 측정된다. 새로운 항목이 추가되거나 제거하는데 용의하나 각각의 검사 주체가 다르며, 각 항목의 참고치 역시 같은 그룹에서 얻어진 것이 아니기에 전체 생체나이를 측정하는데 있어 각 항목의 관련성이 떨어질 수 있다.

4) Inner-age[®]

미국에서 개발되어 사용되는 노화 측정시스템으로 각 검사 항목별 생체나이가 측정되고 이것이 그림으로 표시되어 쉽게 인지할 수 있다. 또한 각 항목의 생체나이를 종합하여 전체 생체나이가 측정된다. 새로운 항목이 추가되거나 제거하는 데 용이하며 영어로 서비스되기에 접근하기 쉽다는 장점이 있으나 각각의 검사 주체가 다르며, 각 항목의 참고치 역시 같은 그룹에서 얻어진 것이 아니기에 전체 생체나이를 측정하는데 있어 각 항목의 관련성이 떨어지는 단점이 있고, 검사비용 자체가 고가이다.

다. 국내 연구 현황

1) Development of models for predicting biological age (BA) with physical, biochemical, and hormonal parameters

국내 대상자로 한 생체나이에 관한 첫 연구결과로서, 2001~2005년 건강검진 센터에 방문한 사람 대상으로한 Community-based cross-sectional study이다. 3575명(1302남자, 2273 여자)대상으로 하여 Biomarker를 이용하여 PCA 분석을 통하여 나이와의 상관관계를 분석 후, 생체나이를 계산한다. (남자 R2 : 0.62, 여자 R2 : 0.66)

Table 3.1
The BA prediction model in males ($R^2 = 0.62$)

Variable	PRC ± S.E.M.	Stand. PRC	<i>t</i>	<i>p</i> ≤
BFM%	0.3114 ± 0.0464	0.1531	6.71	0.0001
WHR	14.5606 ± 3.5666	0.0825	4.08	0.0001
BMI	-0.4492 ± 0.0713	-0.1592	-6.30	0.0001
SBP (mmHg)	0.0815 ± 0.0125	0.1875	6.50	0.0001
DBP (mmHg)	-0.0789 ± 0.0185	-0.1223	-4.26	0.0001
FEV1 (ml)	-0.0028 ± 0.0002	-0.2258	-11.21	0.0001
ALC	-0.0010 ± 0.0002	-0.0764	-4.12	0.0001
TAS (mmol/l)	-12.2030 ± 0.8580	-0.2974	-15.39	0.0001
CR (mg/dl)	1.8770 ± 0.8325	0.0409	2.25	0.0243
ESR (mm/h)	0.0509 ± 0.0120	0.0780	4.23	0.0001
PSA (ng/ml)	0.3333 ± 0.1004	0.0607	3.32	0.0009
DHEA-S (μg/dl)	-0.0420 ± 0.0025	-0.3278	-16.95	0.0001
IGF-1 (ng/ml)	-0.0042 ± 0.0018	-0.0442	-2.36	0.0184
SHBG (nmol/l)	0.0383 ± 0.0063	0.1181	6.08	0.0001
TTS (ng/ml)	-0.1805 ± 0.0823	-0.0418	-2.19	0.0284

[그림 2-11] 국내 생체나이 모델 - 남자

2) A model for estimating body shape biological age based on clinical parameters associated with body composition

243,778명 (20~90세) 의 검진 수검대상(2004~2011년)대상으로 Body shape와 관계된 marker를 통하여 생체 체형 나이를 계산한다. 남자 생체 체형나이는 ($R^2 : 0.71$) = $-16.958 + 281.419$ (WHR) - 1.595 (HC) - 0.149 (Ht) - 0.112 (LBM%) - 0.052 (Wt)로 정의하였고, 여자 생체 체형나이는 ($R^2 : 0.76$) = $-137.388 + 224.964$ (WHR) - 0.245 (Ht) + 0.631 (HC) - 0.2 (LBM%) - 0.123 (WC)으로 정의하였다.

3) Models for estimating the biological age of five organs using clinical biomarkers that are commonly measured in clinical practice settings

2004~2010년, 121,189명 대상(남자 66,168, 55021여자)으로 남자와 여자의 각 장기 나이(심장, 폐, 간, 췌장, 신장)를 계산한 연구이다.

라. 건강노화나이 연구 필요성

국내에서 생체나이 연구는 작은 수의 소규모 연구로만 진행되어, 한국 국민의 전체에 일반화시에는 오류를 범할수 있으므로, 국민의 건강검진 자료를 이용한 코호트 DB를 통한 정확한 생체나이 모델을 정립할 필요가 있다. 이러한 국민의 건강검진 자료를 이용하여 개발한 생체나이를 본 연구에서는 “건강노화나이”로 명명하였다.

제3장

연구 내용 및 방법

제1절 연구 내용	37
제2절 연구 방법	38
제3절 각 세부 과제별 연구 방법	41

제3장

연구 내용 및 방법

제1절 연구 내용

1. 질병 예측 프로그램 신규개발 및 타당성 검정

가. 당뇨질환 예측모형 개발

당뇨질환 예측 모형에 대한 기존 연구 분석을 통해 당뇨질환 위험군 관리를 위하여 당뇨 예측모형 개발하였다. 그리고 정확성을 확인하기 위해 당뇨질환 예측 프로그램 타당도 분석을 실시하였다.

나. 뇌졸중 위험 예측 프로그램

뇌졸중 학회와 공동으로 개발 하였다. 기존 뇌졸중 예측 프로그램 타당도를 검증하고 부족한 부분이나 새롭게 업데이트되어야 할 부분을 검토하였다.

다. 심장질환 예측 모형 개발

심장 학회와 공동으로 개발 하였다. 기존 심장질환 프로그램 타당도를 검증하고 부족한 부분이나 새롭게 업데이트되어야 할 부분을 검토하였다.

2. 건강나이 및 생체나이 새로운 모델 제시

올해 새롭게 진행하는 연구로서 건강검진결과를 통해 건강나이를 예측할 수 있는 모형을 만들어 실제 나이 외에 건강나이를 제시해 줌으로서 본인의 건강관리를 집중화 시킬 수 있는 방안을 제시해 주고자 한다. 건강검진 데이터를 활용한 모형으로 모형의 정확성을 확인하기 위해 일반 나이와 건강나이간의 사망률 그리고 만성질환 유병에 따른 차이를 보여 정확성을 입증하고자 한다.

제2절 연구 방법

1. 자료 개요

가. 표본 코호트 DB

건강검진 코호트의 경우 40세 이상의 대상자를 조사한 결과이기 때문에 20~30대의 결과를 반영하기 위해 표본코호트를 활용하였다.

- 1) 기준 : 2002년 자격 대상자(약 100만 명)
- 2) 연도 : 2002~2010년(9개년)

《(참고) 구축 기준 : 2002년 자격 대상자(약 100만 명)》

- ◆ 표본 추출 : 총 1,476개층(2*18*41)
 - 성별(2) : 남자, 여자
 - 연령별(18) : 0세, 1~79세(5세 단위), 80+
 - 소득수준별(41) : 지역 및 직장가입자 각 20분위, 의료급여수급권자 0분위
- ◆ 코호트 구축
 - 연도별 자격 상실자(사망 등)는 코호트에서 자연 탈락
 - 연도별 모집단 신생아 대표 표본은 신규 추가

- 3) 내용 : 사회경제적 자격 변수(장애 및 사망 포함), 의료이용(진료 및 건강검진) 현황, 영양기관 현황

나. 건강검진 코호트 DB

건강검진 수검자 중심의 의료이용 및 건강결과 분석을 위해 2002~2003년 일반 건강검진 수검자 중 2002.12월말 기준 40세 ~ 79세의 건강보험 자격유지자 515만 명의 10%인 약 51만 명에 대한 2002~2013(12년간)의 자격 및 소득정보(사회경제적 변수), 병·의원 이용 내역 및 건강검진결과, 영양기관 정보를 코호트(Cohort) 형식으로 구축한 개인식별이 불가능한 연구용DB이다.

1) 건강검진코호트DB 표본설계

2002~2003년 일반건강검진 수검자 중 2002.12월말 기준 40세~79세의 건강보험 자격유지자 515만 명 중 10% 단순무작위추출을 통해 2002년 자격유지자 중 514,868명을

추출하였다. 이 대상자들을 2013년까지 추적 관찰한 코호트 형식의 자료이다.

- ※ 2002년 의료급여수급자는 일반건강검진 수검 대상이 아니었으므로(2012년부터 공단에 위탁)2002년 대상자에서 제외, 이후 연도에는 자격 변동에 따라 가입자 구분이 달라질 수 있다.
- ※ 만40세미만 수검자는 지역 세대주 및 직장가입자만 검진대상자가 될 수 있다. 전 국민이 건강검진 대상자가 될 수 있는 시기인 만40세 수검자를 기준으로 표본을 추출한다.

〈표 3-1〉 표본코호트DB 세부특성

구분	세부 특성
자격DB	<ul style="list-style-type: none"> • 대상 : 건강보험가입자 및 의료급여수급권자(외국인 제외) • 변수 : 성, 연령대, 지역, 가입자 구분, 소득분위 등 대상자의 사회경제적 변수 및 장애, 사망 관련 총 14개 변수로 구성 • 추가자료(2종) : 통계청 사망원인(세분류, 중분류), 시군구자료 → 필요시 검토 후 제공, 통계청 사망자료는 통계청에 제공 내역 통보
진료DB	<ul style="list-style-type: none"> • 내용 : 대상자가 요양기관에 방문하여 진료 등을 받은 내역에 대해 요양기관으로부터 요양급여가 청구된 자료 • 구성 : 의과_보건기관(T1), 치과_한방(T2), 약국(T3)자료에 대한 명세서(20t), 진료내역(30t), 상병내역(40t), 처방전교부상세내역(60t)의 10개 세부DB로 구성 • 변수 : 명세서 공통, 진료, 상병, 처방 관련 총 56개 변수로 구성 ... (20t) 27개, (30t) 13개, (40t) 5개, (60t) 11개 변수 • 의료급여수급권자 2008년 이전 진료상세자료 없음
건강검진DB	<ul style="list-style-type: none"> • 내용 : 건강검진 주요 결과 및 문진에 의한 생활습관 및 행태관련 자료 ... 1차 일반건강검진 자료, 2008년부터 생애전환기건강진단 자료 포함 • 구성 : 2002~2008년, 2009~2010년 건강검진DB 별도 구성 ... 검진제도 개편(2009년)으로 주요 검진 및 문진항목 변경 • 변수 : (2002~2008) 37개 변수, (2009~2010) 41개 변수로 구성
요양기관DB	<ul style="list-style-type: none"> • 내용 : 요양기관의 종별, 설립구분별, 지역(시도)별 현황 및 시설, 장비, 인력관련 자료 • 변수 : 총 10개 변수로 구성

〈표 3-2〉 건강검진 코호트 DB 보유 정보 주요 내용

구분	세부 특성
자격DB	<ul style="list-style-type: none"> ○ 건강보험가입자 및 의료급여수급권자의 건강보장 자격 정보(외국인 제외) <ul style="list-style-type: none"> - 인구사회학적 정보(성, 연령, 거주지역) - 사망관련 정보(사망일자, 사망원인) - 건강보장 유형(건강보험 가입자 구분/의료급여) - 사회경제적 수준 및 기타 정보 (소득분위, 장애등록정보) ※ 사망 관련 정보의 경우 외부(통계청) 연계 자료 제공
진료DB	<ul style="list-style-type: none"> ○ 요양급여비용명세서 상의 의료이용 내역 및 의료비 발생 내역 <ul style="list-style-type: none"> ※ 대상자가 요양기관에 방문, 진료 받은 내역에 대하여 요양기관이 청구하여 심사가 결정된 요양급여 내역 자료 - 의료기관 이용 정보 - 요양급여비용(심사평가원 심사결정요양급여비용) - 진료과목 및 진료 상병 정보 - 진찰, 처치, 수술 및 기타 행위 급여 내역, 치료 재료 등 (행위/수가코드) 상세 진료내역 - 원내/원외 처방전 의약품 처방내역 <ul style="list-style-type: none"> ※ 요양급여비용명세서 서식 및 유형에 따라 10개 세부DB로 구성 ※ 의료급여수급권자의 경우, 2006년 이전 진료(청구분) 상세자료 없음
건강검진DB	<ul style="list-style-type: none"> ○ 건강검진 주요 결과 및 문진응답 자료 <ul style="list-style-type: none"> - 일반건강검진 1차, 생애전환기건강진단 1차 검진 결과 및 문진, 구강검진 검진 결과 및 문진 · 신체계측, 혈액 검사 등 주요 검사 결과 · 과거력, 생활습관에 관한 문진 결과 · 평형성, 골밀도 검사, 우울증, 인지기능 검사 결과 등 ※ 의료급여수급권자 일반건강검진 자료는 2012년부터 구축
요양기관DB	<ul style="list-style-type: none"> ○ 요양기관 정보 <ul style="list-style-type: none"> - 의료이용 요양기관 종별 및 설립구분, 요양기관 지역정보 - 병상 수, 의사 수, 장비 보유 등 요양기관 현황 정보 ※ 대상자가 이용한 의료기관에 대하여 자료 구축

2. 연구대상자

가. 선정·제외 기준

표본코호트DB와 건강검진코호트 DB에서 대부분의 대상자들은 2년에 1회 일반건강검진을 시행하므로 2002년도 및 2003년도에 검진 및 문진 내역이 있는 20세 이상의 검진 대상자로 함. 후향적으로 진행되는 탐색적인 연구로 연구대상자 수에 대한 통계적 근거를 두지 않았다.

제3절 각 세부 과제별 연구 방법

1. 뇌졸중 위험 예측 연구

가. 뇌졸중 위험 예측 모델 1 (Model 1)

1) 대상자

연구대상자는 건강보험공단에서 연구목적으로 공개한 '건강보험코호트DB'를 기반으로 한다. 해당 '건강보험코호트DB'는 2002년 건강보험 자격유지자 중 2002~2003년에 일반 건강검진을 받은 40-79세 수검자 (약 515만명)에서 10%인 약 51만명을 단순 무작위 추출 한 뒤 코호트 형식으로 구축한 연구용 데이터베이스이다.

제외조건으로는 1) 건강검진시 문진표에 뇌졸중 과거력에 체크한 경우, 2) 최초 건강검진일 이전에 입원/외래 상관없이 주상병/부상병중 뇌졸중 관련 진단코드 (I60, I61, I62, I63, I64, I69) 기록이 한번이라도 있는 경우, 3) 연구에 사용된 검진자료상 누락된 자료 혹은 극단값(outlier)을 가진 경우, 4) 주요 변수 결측치를 가진 경우이다.

검진자료상의 극단값은 표본코호트DB의 전체자료를 참고하여 설정하였으며 그 기준은 <표 3-3>과 같다. outlier는 1982 명(0.38 %)이었다.

<표 3-3> 예측 모델 구축시 Outlier 제거 기준

	인정 범위
BMI	10-50
Systolic blood pressure	60-300
Diastolic blood pressure	30-200, <systolic blood pressure
Glucose	10-900
Cholesterol	10-900

주요 변수에서 결측치를 포함하고 있어 제외된 대상자수는 30245명이다. 상기 기준에 따라 최종적으로 모델 구축 및 검정에 포함된 연구 대상자는 477333 명이었다. 이 대상자에 대해 최초 건강검진일자부터 2013년까지 진료 청구내역서를 기반으로 뇌졸중 발생여부를 추적 관찰하여 코호트 자료를 생성하였다.

2) 뇌졸중 진단

연구의 main outcome으로서 뇌졸중의 진단은 “추적 관찰기간 중 뇌졸중 (I60-I63)을 주진단으로 하여 입원하였으며 입원기준일 이전 1주일 및 해당 입원기간중 Brain CT 또는 Brain MRI를 촬영한 경우”로 정의하였다. 뇌졸중으로 여러 차례 입원한 경우 최초 입원일을 기준으로 사용하였다. 국내 건강보험공단 청구자료를 기반으로 급성 뇌졸중 진단의 정확도에 관한 기존 연구로는 (1) Park JK, Kim KS, Kim CB, Lee TY, Lee KS, Lee DH, et al. The Accuracy of ICD codes for Cerebrovascular Diseases in Medical Insurance Claims. Korean Journal of Preventive Medicine. 2000 Mar 1;33(1):76-82., (2) Park TH, Choi JC. Validation of Stroke and Thrombolytic Therapy in Korean National Health Insurance Claim Data. Journal of Clinical Neurology. 2016;12(1):42. (3) Park BJ, Sung JH, Park KD, Seo SW, Kim SW. Report of the evaluation for validity of discharged diagnoses in Korean Health Insurance database. Seoul: Seoul National University. 2003;19-52. 가 발표된 바 있으며 청구자료상 I60-63 코드를 주진단으로 하는 입원 환자의 경우 급성 뇌졸중 진단의 정확도는 >70%이상으로 알려져 있다. 상기 기준에 따라 추적기간 뇌졸중 발생을 확인한 결과 전체 연구대상자 477333명중 18145명에서 뇌졸중 발생이 확인된다.

3) 위험인자 선택

기존 과거 뇌졸중 예측 연구를 참고하여 2002-2003년에 이루어진 건강검진자료에서 얻을 수 있는 인자들이 추적기간의 뇌졸중 발생 위험과 연관성을 지니는지 Cox regression model을 통하여 확인한다. 연속형 변수 및 범주형 변수의 정의는 기존 뇌졸중 위험모델 연구결과 등에서 사용된 정의 및 실제 뇌졸중 발생 위험을 보다 잘 설명하는 형태를 반영하여 선정한다.

〈표 3-4〉 건강검진DB 일반건강검진(2002~2008): 33개 변수

연번	변수명	영문명	변수유형	비고
1	검진년도	HCHK_YEAR	CHR(4)	2002~2013년
2	개인일련번호	PERSON_ID	NUM(8)	주민등록번호의 대체식별번호 조인키
3	검진기관종별코드	YKIHO_GUBUN_CD	CHR(2)	종합병원, 병원, 의원, 보건기관, 약국 등 코드표 참고
4	검진일자	HME_DT	CHR(8)	건강검진일자
5	체질량지수	BMI	NUM(3)	체중(kg) / (신장 * 신장)m 반올림하여 소숫점 둘째자리까지 표시
6	허리둘레	WAIST	NUM(3)	2008년~
7	수축기혈압	BP_HIGH	NUM(3)	
8	이완기혈압	BP_LWST	NUM(3)	
9	식전혈당(공복혈당)	BLDS	NUM(3)	
10	총콜레스테롤	TOT_CHOLE	NUM(3)	
11	혈색소	HMG	NUM(3)	
12	요당	GLY_CD	CHR(1)	1 : 음성(-) 2 : 약약성(±) 3 : 양성(+1) 4 : 양성(+2)
13	요잠혈	OLIG_OCCU_CD	CHR(1)	5 : 양성(+3) 6 : 양성(+4)
14	요PH	OLIG_PH	NUM(3)	
15	요단백	OLIG_PROTE_CD	CHR(1)	1 : 음성(-) 2 : 약약성(±) 3 : 양성(+1) 4 : 양성(+2) 5 : 양성(+3) 6 : 양성(+4)
16	(혈청지오티)AST	SGOT_AST	NUM(3)	
17	(혈청지피티)ALT	SGPT_ALT	NUM(3)	
18	감마지티피	GAMMA_GTP	NUM(3)	
19	(본인)과거병력코드1	HCHK_PMH_CD1	CHR(1)	과거병력을 3개 까지 기입 가능 1 : 결핵 2 : 간염 3 : 간장질환
20	(본인)과거병력코드2	HCHK_PMH_CD2	CHR(1)	4 : 고혈압 5 : 심장병

연번	변수명	영문명	변수유형	비고
21	(본인)과거병력코드3	HCHK_PMH_CD3	CHR(1)	6 : 뇌졸중 7 : 당뇨병 8 : 암 9 : 기타질환
22	(가족력)간장질환유무	FMLY_LIVER_DISE_PATIEN_YN	CHR(1)	1 : 없음
23	(가족력)고혈압유무	FMLY_HPRTS_PATIEN_YN	CHR(1)	2 : 있음
24	(가족력)뇌졸중유무	FMLY_APOP_PATIEN_YN	CHR(1)	
25	(가족력)심장병유무	FMLY_HDISE_PATIEN_YN	CHR(1)	
26	(가족력)당뇨병유무	FMLY_DIABML_PATIEN_YN	CHR(1)	
27	(가족력)암유무	FMLY_CANCER_PATIEN_YN	CHR(1)	
28	흡연상태	SMK_STAT_TYPE_RSPS_CD	CHR(1)	1 : 피우지 않는다 2 : 과거에 피웠으나 지금은 끊었다 3 : 현재도 피운다
29	(과거,현재)흡연기간	SMK_TERM_RSPS_CD	CHR(1)	1 : 5년 미만 2 : 5~9년 3 : 10~19년 4 : 20~29년 5 : 30년 이상
30	(현재)하루흡연량	DSQTY_RSPS_CD	CHR(1)	1 : 반갑미만 2 : 반갑이상~한갑미만 3 : 한갑이상~두갑미만 4 : 두갑이상
31	음주습관	DRNK_HABIT_RSPS_CD	CHR(1)	1 : (거의)마시지 않는다 2 : 월2~3회정도 마신다 3 : 일주일에 1~2회 마신다 4 : 일주일에 3~4회 마신다 5 : 거의 매일 마신다
32	1회 음주량	TM1_DRKQTY_RSPS_CD	CHR(1)	1 : 소주 반 병 이하 2 : 소주 한 병 3 : 소주 1병 반 4 : 소주 2병 이상
33	1주 운동횟수	EXERCI_FREQ_RSPS_CD	CHR(1)	1 : 안한다 2 : 1~2회 3 : 3~4회 4 : 5~6회 5 : 거의 매일



[그림 3-1] 뇌졸중 위험 예측 모델 1 연구 설정

나. 뇌졸중 위험 예측 모델 2 (Model 2)

모델 1과 몇 가지 사항만 빼고 같게 설정하였다. 차이가 나는 부분은 2002년 6월 이전 검진자는 제외하였다. 그리고 질환이력을 살펴봤을 때 고혈압과 당뇨는 문진 설문지에 체크한 경우만 반영하는 것으로 한정하였다.



[그림 3-2] 뇌졸중 위험 예측 모델 2 연구설정

2. 심장질환 위험 예측 연구

가. 연구 대상자의 정의

기존 텔과 같이 일반적으로 2년에 한번 건강 검진을 시행하므로 건강검진 코호트 내의 대상자 중 2002년과 2003년 건강검진 수검자를 대상으로 하였으며 2002년과 2003년에 모두 검진을 받은 대상자의 경우 2003년의 결과를 기준으로 대상자에 포함하였다. 연구 대상자의 포함 기준은 40세에서 79세 사이의 수검자로서 다음과 같은 기준에 해당하는 경우는 제외하였다. 구체적인 제외 기준은 다음과 같다.

- 1) 검진의 문진 내역 상 심장질환의 과거력이 있거나 검진 전청구 데이터 상 협심증이나 심근경색(I20, I21~23, I259)의 과거력이 있는 경우
- 2) 검진 시행 후 6개월 내에 심근 경색이 발생하거나 사망한 경우
- 3) 흡연력, 음주력, 운동 습관 등의 주요 변수의 결측이 있는 경우,
- 4) 검진 결과에 이상치에 해당하는 경우.

상기의 경우를 제외한 후 도합 228,644 명의 남성대상자와 192,445 명의 여성대상자가 각각 선정되었다. 1:1 비율로 비반복 단순 무작위 추출을 통하여 성별에 따라 모델개발 코호트와 동수의 모델검증 코호트를 구성하였다. 남성의 모델개발 및 검증 코호트는 각각 114,322 명이었으며 여성의 경우 각각 96,222 명이었다.

나. 유효성 평가 변수의 정의

일차성 유효성 평가 변수는 기존 연구에서는 심장질환으로 정의하여 KCD 7 진단 코드를 기준으로 I20, I21~24가 최초로 진단받은 시점으로 정의하였다. 하지만 협심증(I20)의 경우 확진이 아닌 의심진단이 입력되는 경우가 임상에서 매우 흔하여 그 신뢰도가 떨어지고 임상적인 심각성이 심근 경색에 비하여 낮으며 기존 선진국의 모델에서는 심근경색만을 유효성 평가 변수로 사용하고 있어 새로운 모델에서는 심근경색을 일차성 유효성 평가 변수로 사용하였다. 또한 현재 임상에서 알려진 급성 심장사의 주된 원인이 급성 심근경색임을 감안하여 최종적으로 유효성 평가 변수는 심근경색과 급성 심장사의 합으로 정의하였다. 유효성 평가 변수는 건진 6개월 이후부터 측정하였으며 심근경색의 경우 I21, I22, I23의 진단 코드를 가지고 입원한 경우로 정의하였다. 급성 심장사는 입원 여부와 관계없이 I461이 최초 입력된 경우로 정의하였다.

다. 위험 예측 인자의 정의

기존 건강인 연구에서는 연령, 성별, 총콜레스테롤, 흡연력, 과거 당뇨병, 과거 고혈압, 과거 심장질환, 수축기 혈압, 검진 당시의 항고혈압약제 복용 여부 등을 위험 예측 인자로 사용하였다. 전술한 바와 같이 일차예방에 사용할 목적의 모델을 개발할 예정이므로 과거 심장질환자는 모델 구축에서 배제 되어 예측인자에서 제외하였다. 과거 고혈압의 경우 약물 복용력과 혈압 조합으로 모델 반영이 가능하여 기존 위험 예측인자에서 제외할지 여부를 통계적으로 검증하였으며 추가적으로 맥압(수축기 혈압과 이완기 혈압의 차이)과 과거 뇌졸중 질환의 과거력을 모델에 새로 추가할 가능성이 있는 위험 예측 변수로 선정하여 변수 포함 여부에 따른 예측도의 변화를 측정하였다. 각 변수의 정의는 기존 모델의 경우 고혈압, 심장병, 뇌졸중의 과거력 및 가족력은 건강검진 문진의 설문항목 중 “해당 질환력에 답한 경우”를 있음으로 분류하였다. 신체활동의 분류는 2002년 검진 설문지의 ‘안한다’로 답한 경우 저강도활동군, 1주일에 1회~4회로 답한 경우는 중등도신체활동, 1주일에 5~7회는 고강도신체활동으로 분류하였다. 흡연상태는 검진 설문지의 7번 문항에 따라 비흡연자(7.①), 과거흡연자(7.②), 현재흡연자(7.③)으로 분류하고, 현재흡연자에 흡연강도를 넣어 하루에 0.5팩 미만인 경우, 0.5~1팩 미만, 1팩 이상인 경우로 나누어 총 5단계로 분류하였다. 음주 습관 분류는 검진 설문지의 음주 빈도 문항에서 ① 0회/일 ② 0.08회/일 ③ 0.21회/일 ④ 0.5회/일 ⑤ 1회/일환산하였으며 섭취량의 경우 ① 36g ② 72g ③ 108g ④ 144g 으로 환산하였고, 음주 문항의 환산된 값을 빈도 x 섭취량 하여 1일 섭취 알코올 함량을 구하였다. 이후 1일 섭취 알코올 함량을 WHO 1일 알코올 기준(WHO-Criteria for risk of chronic harm)에 따라 안마십, 저위험음주, 중위험 음주, 고위험음주로 4분류로 나누어 분석하였다. 총콜레스테롤 분류는 대한 지질동맥경화학회의 고지혈증 분류기준에 따라 5단계로 (160mg/dL 미만, 160mg/dL이상 200mg/dL미만, 200mg/dL이상 240mg/dL미만, 240mg/dL이상 280mg/dL미만, 280mg/dL이상)으로 분류하였다. 체질량 지수(BMI)에 따른 비만도 분류는 대한비만학회에서 제시하고 있는 비만 분류기준을 따라 저체중(BMI < 18.5 kg/m²), 정상(18.5 kg/m² ≤ BMI < 23kg/m²), 과체중(23kg/m² ≤ BMI < 25kg/m²), 비만(25kg /m² ≤ BMI < 30kg/m²), 고도비만(30kg/m² ≤ BMI)으로 분류하였다. 공복혈당의 경우 126mg/dL보다 크거나 당뇨에 질환력 설문에 응답한경우로 분류하였다. 본 연구에서는 각 위험 예측인자에 대하여 기존 연구와 같은 정의와 분류를 사용하는 것이 타당할지에 대하여 각각 예측인자와 유효성 평가 변수 발생과의 관계를 탐색하여 알아보았다.

라. 분석 방법 및 통계

10년 발생 예측모형은 Cox's proportional hazard model을 사용하였고 10년 예측 확률(P)은 다음과 같이 구하였다.

$$P = 1 - S(t) \exp^{f(x,M)}$$

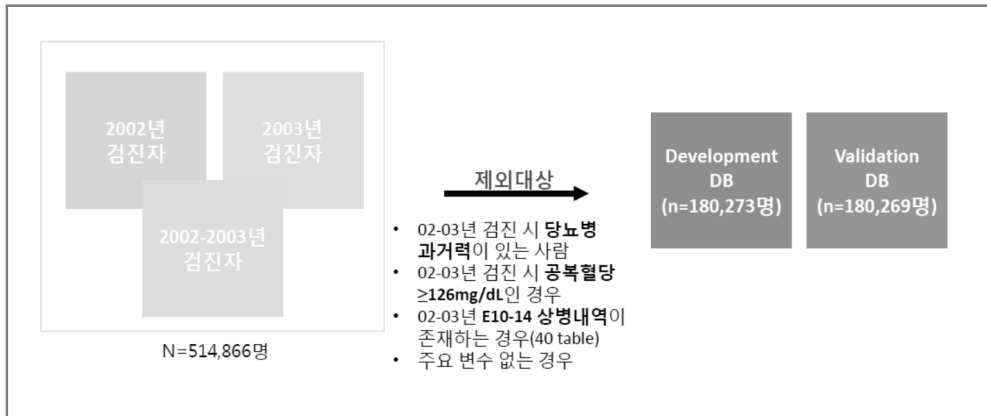
$$f(x,M) = \beta_1(x_1 - M_1) + \dots + \beta_p(x_p - M_p)$$

[그림 3-3] 10년 예측 확률 모형식

여기서, β 는 각 위험요소의 회귀계수, M 은 위험요소의 평균이고 t 는 시간이 10년일 때 심근경색의 생존 확률이다. 모형 구축과 예측력 검토에 사용하는 자료는 각 50%씩 나누었고 모형 구축 자료로 모형 추정 및 내부타당성 검정을 실시하고 구축된 모형을 가지고 검정 자료에서 외부타당성 검정을 실시하였다. 예측력 중 판별력을 측정하는 방법으로 Cox's proportional hazard model의 Harrel's C index를 계산하였으며 예측력 중 모형 적합도를 측정하는 방법으로 관찰 생존확률이라고 여겨지는 Kaplan-Meier estimator의 생존확률과 Cox's proportional hazard model에서 추정한 예측 생존확률을 정렬 후 10등분으로 나누어 비교하는 Hosmer and Lemeshow's χ^2 test를 이용하였다.

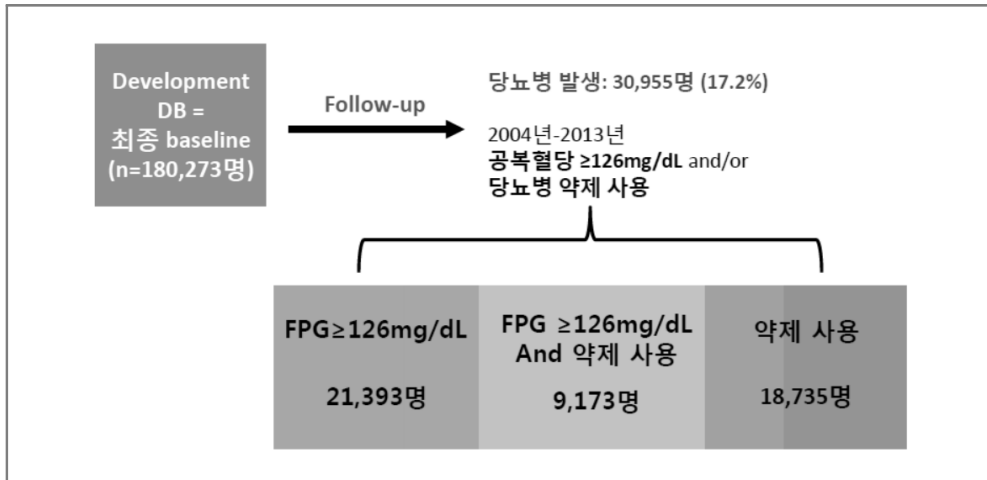
3. 당뇨 위험 예측 연구

2002년 건강 검진 수검자 및 2003년 건강 검진 수검자 514,866명 중 2002-2003년 당뇨병 과거력이 있거나, 공복혈당이 126mg/dL이상이거나 당뇨병 상병내역(ICD-10, E10-14)이 존재하는 경우를 제외한 후 연령, 성별 분포를 고려하여 development DB (n=180,273)와 validation DB(n=180,269)를 구축하였다.



[그림 3-4] Study population

당뇨병 발생은 2004년부터 2013년까지 건강 검진 시 공복혈당 126mg/dL 이상이거나 당뇨병 약제를 사용한 경우로 정의하였음. 180,273명 중 30,955명(17.2%)이 당뇨병이 발생하였음.



[그림 3-5] 당뇨병 발생 정의

기존 위험 요인과 당뇨병 발생과의 관련성을 확인하기 위하여 Cox 회귀분석을 활용하였다. Cox 회귀분석은 예측변수의 주어진 값에 대해 특정 시간 t에 중요 이벤트가 발생했을 확률을 예측하는 생존 함수를 생성하여 시간-이벤트 데이터의 예측 모형을 작성하였다.

4. 건강노화나이 개발 연구

가. 건강노화나이 모델 개발

1) 연구 대상

표본 코호트 DB(20~30대) 와 건강검진 코호트 DB(40~79세)를 합쳐 총 68만 건의 대상자를 산출하였다.

〈표 3-5〉 연구 대상자 Lower limit & upper limit

Lower Limit(≤)	검사항목	Upper Limit(<)
15.00	BMI	30.00
60	WC	105
80.00	BP_HIGH	160.00
50.00	BP_LWST	100.00
50.00	BLDS	140.00
50.00	TOT_CHOLE	260.00
50.00	TRIGLYCERIDE	400.00
20.00	HDL_CHOLE	90.00
-	LDL_CHOLE	190.00
10.00	HMG	18.00
-	OLIG_PROTE_CD	4.00
0.40	CREATININE	2.00
-	SGOT_AST	60.00
-	SGPT_ALT	80.00
-	GAMMA_GTP	150.00

2) 건강노화나이 개발 방법

우선 실제나이와 각 검사항목(Biomarker)와의 상관관계를 분석을 통하여 각 검사항목 중 일부를 건강노화나이 예측에 사용되는 항목 선정하였다. 그 다음으로 상관관계가 높은 선정된 검사항목(Biomarker)들을 주성분 분석 대상 변수로서 포함하고 생체나이 연산 모델(매디에이지)의 주성분 순서를 수행한 결과를 이용하여 연산된 생체 노화나이와 실제 나이 사이의 결정계수(R²)가 최대화 되도록 선정하여 건강노화 나이 산출식을 생성하였다.

3) 건강노화나이 모델 검증

가) 연구 자료

표본 코호트 DB(20~30대)와 건강검진 코호트 DB(40~79세)를 연결하여 10년간 추적 관찰하여 실제나이와 건강나이를 계산하고 각종 질병과 사망 등 주요 결과들의 발생 여부를 파악하였다.

나) 사망률 및 만성질환

사망률을 조사하기 위해 사고, 자살로 인한 사망원인은 제외하였고 그 외 사망으로 입력된 경우만 포함하였다. 만성질환의 대표 질병으로 논의되는 당뇨, 고혈압, 심장병, 뇌졸중을 분석하였고 각 변수의 코드는 다음의 범위 내에서 설정하였다.

당뇨 : E10~14

고혈압 : I10~15

심장병 : I21~25

뇌졸중 : I60~63 in 입원시, 주진단 + CT, MRI

다) 결과 변수 정의

건강노화나이와 실제나이와의 비교를 위해 다음의 결과 변수를 정의하였다.

Diff : 건강노화나이와 실제 나이의 차이, 건강노화나이(BA) - 실제 나이(CA)

Ratio : 건강노화나이 지수, 건강노화나이(BA) / 실제 나이(CA)

Pacing : 노화속도, $\Delta BA / \Delta CA =$ 건강노화나이 변화량 / 실제나이 변화량

제4장

분석 결과

제1절 뇌졸중 위험 예측 연구	55
제2절 심장질환 위험 예측 연구	63
제3절 당뇨 위험 예측 연구	75
제4절 건강노화나이 개발 연구	79

제4장

분석 결과

제1절 뇌졸중 위험 예측 연구

1. 뇌졸중 위험 예측 모델 1 (Model 1)

최종적으로 남자 뇌졸중 예측모델에 포함된 변수는 나이, 수축기혈압, BMI, 혈당, 혈색소, 혈중 콜레스테롤, 단백뇨, 흡연력, 음주력, 육체활동, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심혈관질환이었습니다. 여자의 경우 나이, 수축기혈압, BMI, 혈당, 혈중 콜레스테롤, gamma-GTP, 단백뇨, 흡연력, 육체활동, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심혈관질환이 예측모델에 포함되었다. 상기 기준에 따라 추적기간 12년간 뇌졸중 발생을 확인한 결과 전체 연구대상자 477,333 명중 18,145명에서 뇌졸중 발생이 확인되었으며, 1000 person-year는 2.937명이었다.

가. 남자 뇌졸중 예측 모델

뇌졸중 발생과 연관성을 보이는 변수들을 토대로 다변량 Cox proportional hazard regression 모델을 구축함. 다변량 Cox 모델에서 각 위험인자들의 위험비값은 <표 4-1>와 같았다. 분석결과상 나이, 혈당, 수축기혈압, 혈색소, 콜레스테롤, BMI, 흡연력, 음주력, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심장질환이 남자에서의 뇌졸중 위험을 증가시켰으며, 신체활동의 경우 뇌졸중 위험도와 음의 연관성을 보였다.

〈표 4-1〉 남자 뇌졸중 위험인자들이 포함된 다변량 Cox 모델 분석결과

Parameter	HR	95%CI		p-value	
AGE	1.074	1.072	1.077	<.0001	
Glucose	1.002	1.002	1.003	<.0001	
SBP	1.014	1.013	1.015	<.0001	
Hb	1.03	1.013	1.047	0.0006	
	18.5미만	0.917	0.817	1.029	0.1386
	18.5~23	ref	ref	ref	ref
BMI	23~25	0.989	0.94	1.04	0.6544
	25~30	1.038	0.988	1.091	0.1346
	30~	1.029	0.896	1.181	0.6847
	160미만	ref	ref	ref	ref
	160~200	1.009	0.95	1.071	0.7819
Cholesterol	200~240	1.083	1.018	1.152	0.0121
	240~280	1.213	1.123	1.31	<.0001
	280~	1.36	1.205	1.534	<.0001
단백뇨 (ref=0 ~ trace(+/-))		1.355	1.225	1.498	<.0001
	None	ref	ref	ref	ref
흡연	Past	0.941	0.884	1.002	0.0562
	Current	1.388	1.328	1.45	<.0001
	None	ref	ref	ref	ref
	월 2~3회	0.906	0.852	0.964	0.0017
음주	주 1~2회	0.955	0.905	1.009	0.1001
	주 3~4회	1.049	0.983	1.119	0.1459
	거의 매일	1.126	1.055	1.201	0.0003
	안한다	ref	ref	ref	ref
신체활동	1~4회	0.817	0.781	0.855	<.0001
	5회 이상	0.913	0.859	0.971	0.0039
고혈압		1.261	1.194	1.33	<.0001
당뇨		1.49	1.388	1.599	<.0001
고지혈증 투약		1.164	1.065	1.273	0.0009
심장질환		1.241	1.099	1.401	0.0005

나. 여자 뇌졸중 예측 모델

여자에서의 뇌졸중 발생과 연관된 변수들을 포함하여 구축한 다변량 Cox 모델에서 각 위험인자들의 위험비값은 〈표 4-2〉와 같았다. 분석결과를 살펴보면 나이, 혈당, 수축기혈압, 단백질, 흡연력, 고혈압, 당뇨병, 심장질환, gamma-gtp등 이 뇌졸중 위험을 증가시켰으며, 신체혈당은 뇌졸중 위험 감소와 연관성을 보였다.

〈표 4-2〉 여자 뇌졸중 위험인자들이 포함된 다변량 Cox 모델 분석결과

Parameter		HR	95%CI		p-value
AGE		1.084	1.081	1.087	<.0001
Glucose		1.002	1.002	1.003	<.0001
SBP		1.012	1.011	1.013	<.0001
	18.5미만	0.944	0.819	1.087	0.4233
	18.5~23	ref	ref	ref	ref
BMI	23~25	1.007	0.949	1.068	0.8193
	25~30	0.982	0.929	1.037	0.5087
	30~	1.054	0.947	1.173	0.3357
	160미만	ref	ref	ref	ref
	160~200	0.969	0.893	1.052	0.4539
콜레스테롤	200~240	0.983	0.907	1.067	0.6885
	240~280	0.996	0.909	1.093	0.9394
	280~	1.064	0.941	1.203	0.3219
단백뇨 (ref=0 ~ trace(+/-))		1.161	1.024	1.317	0.0201
	None	ref	ref	ref	ref
흡연	Past	1.033	0.828	1.288	0.775
	Current	1.365	1.231	1.512	<.0001
	안한다	ref	ref	ref	ref
신체활동	1~4회	0.84	0.79	0.894	<.0001
	5회 이상	0.914	0.846	0.987	0.0215
GTP		1.001	1	1.002	0.0007
고혈압		1.35	1.273	1.433	<.0001
당뇨		1.425	1.317	1.541	<.0001
고지혈증 투약		1.047	0.957	1.146	0.3165
심장질환		1.399	1.258	1.556	<.0001

다. 뇌졸중 예측 모형 예측력 검증

1) 내부검정 (internal validation)

가) 남성 : 예측모델 구축에 포함되었던 남성 129,010명을 bootstrap방식을 통하여 internal validation을 시행한 결과 뇌졸중 발생 예측 모델의 AUC는 0.757 이었다.

나) 여성 : 예측모델 구축에 포함되었던 여성 109,657명을 bootstrap방식을 통하여 internal validation을 시행한 결과 뇌졸중 발생 예측 모델의 AUC는 0.783 이었다.

2) 외부검정 (external validation)

- 가) 남성 : 모형 추정에 포함되지 않은 남자 129,010명을 대상으로 앞서 확립한 뇌졸중 예측 모델의 판별력 (Discrimination) 및 적합도 (Calibration)을 확인함. 외부자료에서 확인된 AUC는 0.681이었다.
- 나) 여성 : 모형 추정에 사용하지 않은 여자 109,656명을 대상으로 이미 확립한 뇌졸중 예측 모델의 판별력 (Discrimination) 및 적합도 (Calibration)을 확인함. 외부자료에서 확인된 AUC는 0.686이었다.

〈표 4-3〉 뇌졸중 예측 모델 C index

	남성	여성
internal validation	0.757(se=0.003)	0.783(se=0.003)
external validation	0.681(se=0.006)	0.686(se=0.009)

2. 뇌졸중 위험 예측 모델 2 (Model 2)

최종적으로 뇌졸중 예측모델에 포함된 변수는 남/여 모두 모델1과 같았다. 추적기간 11.5년간 뇌졸중 발생을 확인한 결과 전체 연구대상자 436,538 명중 17,161명에서 뇌졸중 발생이 확인되었으며, 1,000 person-year는 2,898명 이었다.

가. 남자 뇌졸중 예측 모델

다변량 Cox 모델에서 각 위험인자들의 위험비값은 〈표 4-4〉와 같으며, 나이, 혈당, 수축기혈압, 혈색소, 콜레스테롤, BMI, 흡연력, 음주력, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심장 질환이 남자에서의 뇌졸중 위험을 증가시켰으며, 신체활동의 경우 뇌졸중 위험도와 음의 연관성을 보였다

〈표 4-4〉 남자 뇌졸중 다변량 Cox 모델 분석결과

Parameter		HR	95%CI		p-value
AGE		1.074	1.071	1.076	<.0001
Glucose		1.002	1.002	1.003	<.0001
SBP		1.013	1.012	1.014	<.0001
Hb		1.017	1	1.035	0.0553
	18.5미만	0.94	0.834	1.058	0.3037
	18.5~23	ref	ref	ref	ref
BMI	23~25	0.979	0.929	1.032	0.426
	25~30	1.02	0.969	1.074	0.4447
	30~	0.958	0.829	1.107	0.563
Cholesterol	160미만	ref	ref	ref	ref
	160~200	0.999	0.939	1.064	0.9873
	200~240	1.075	1.008	1.147	0.0267
	240~280	1.176	1.086	1.274	<.0001
	280~	1.353	1.194	1.532	<.0001
단백뇨 (ref=0 ~ trace(+/-))		1.393	1.257	1.544	<.0001
	None	ref	ref	ref	ref
흡연	Past	0.929	0.871	0.992	0.0279
	Current	1.378	1.316	1.442	<.0001
음주	None	ref	ref	ref	ref
	월 2~3회	0.906	0.849	0.966	0.0026
	주 1~2회	0.946	0.894	1.001	0.0552
	주 3~4회	1.023	0.957	1.093	0.5109
신체활동	거의 매일	1.093	1.023	1.168	0.0085
	안한다	ref	ref	ref	ref
	1~4회	0.815	0.777	0.854	<.0001
	5회 이상	0.91	0.855	0.97	0.0035
고혈압		1.274	1.218	1.332	<.0001
당뇨		1.197	1.135	1.263	<.0001
고지혈증 투약		1.258	1.149	1.377	<.0001
심장질환		1.32	1.166	1.493	<.0001

나. 여자 뇌졸중 예측 모델

여자에서의 뇌졸중 발생과 연관된 변수들을 포함하여 구축한 다변량 Cox 모델에서 각 위험인자들의 위험비값은 〈표 4-5〉와 같으며, 나이, 혈당, 수축기혈압, 단백뇨, 흡연력, 고혈압, 당뇨병, 심장질환, gamma-gtp등 이 뇌졸중 위험을 증가시켰다.

〈표 4-5〉 여자 뇌졸중 다변량 Cox 모델 분석결과

Parameter		HR	95%CI		p-value
AGE		1.085	1.082	1.087	<.0001
Glucose		1.002	1.002	1.003	<.0001
SBP		1.012	1.01	1.013	<.0001
	18.5미만	0.932	0.806	1.077	0.3394
	18.5~23	ref	ref	ref	ref
BMI	23~25	0.997	0.938	1.059	0.9113
	25~30	0.967	0.914	1.023	0.2418
	30~	1.055	0.946	1.176	0.3363
	160미만	ref	ref	ref	ref
콜레스테롤	160~200	0.964	0.887	1.048	0.3906
	200~240	0.959	0.883	1.042	0.3276
콜레스테롤	240~280	0.974	0.887	1.069	0.5781
	280~	1.012	0.893	1.147	0.8552
	단백뇨 (ref=0 ~ trace(+/-))	1.166	1.025	1.327	0.0192
흡연	None	ref	ref	ref	ref
	Past	0.989	0.786	1.244	0.9252
	Current	1.382	1.245	1.533	<.0001
신체활동	안한다	ref	ref	ref	ref
	1~4회	0.84	0.789	0.895	<.0001
	5회 이상	0.913	0.845	0.988	0.0232
GTP		1.001	1	1.002	0.0013
고혈압		1.182	1.124	1.243	<.0001
당뇨		1.225	1.153	1.3	<.0001
고지혈증 투약		1.144	1.046	1.251	0.0032
심장질환		1.475	1.324	1.643	<.0001

다. 뇌졸중 예측 모형 예측력 검정

1) 내부검정 (internal validation)

가) 남성 : 예측모델 구축에 포함되었던 남성 113,958명을 bootstrap방식을 통하여 internal validation을 시행한 결과 뇌졸중 발생 예측 모델의 AUC는 0.7558 이었다.

나) 여성 : 예측모델 구축에 포함되었던 여성 104,312명을 bootstrap방식을 통하여 internal validation을 시행한 결과 뇌졸중 발생 예측 모델의 AUC는 0.7815 이었다.

2) 외부검정 (external validation)

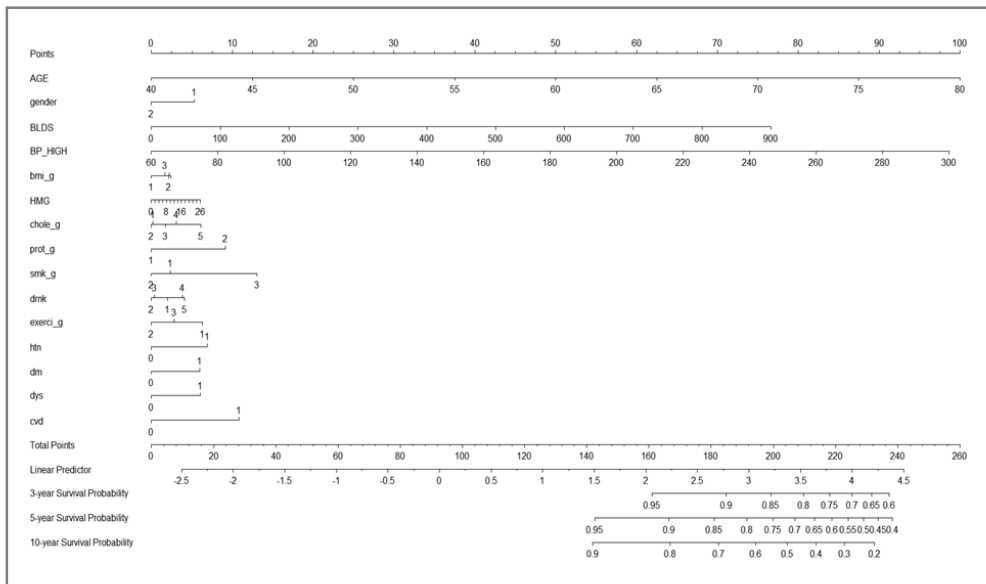
- 가) 남성 : 모형 추정에 포함되지 않은 남자 113,957명을 대상으로 앞서 확립한 뇌졸중 예측 모델의 판별력 (Discrimination) 및 적합도 (Calibration)을 확인함. 외부자료에서 확인된 AUC는 0.690이었다.
- 나) 여성 : 모형 추정에 사용하지 않은 여자 104,311명을 대상으로 이미 확립한 뇌졸중 예측 모델의 판별력 (Discrimination) 및 적합도 (Calibration)을 확인함. 외부자료에서 확인된 AUC는 0.693이었다.

〈표 4-6〉 여성 뇌졸중 예측 모델 C index

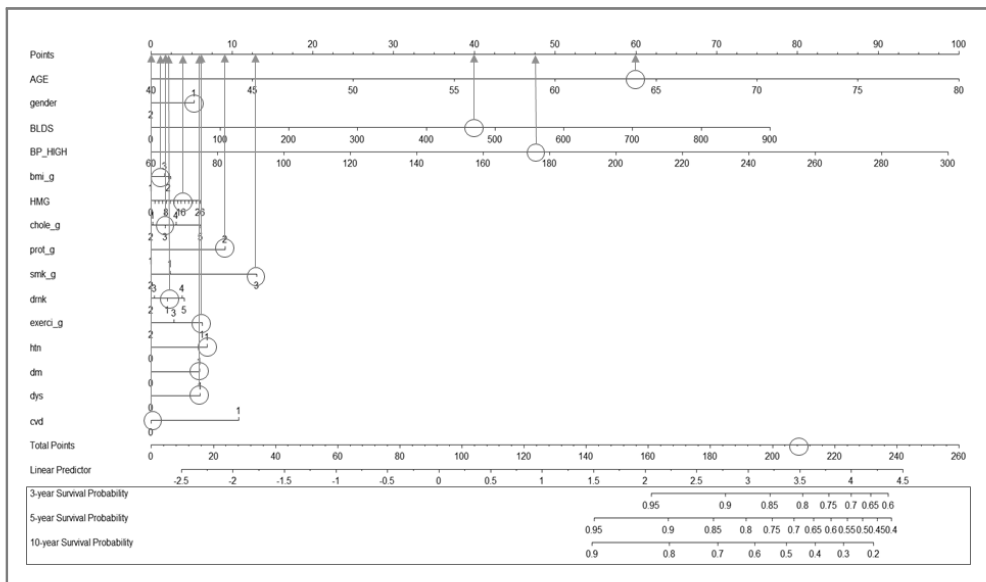
	남성	여성
internal validation	0.7558(0.003)	0.7815(0.003)
external validation	0.6900(0.007)	0.6930(0.009)

3. 뇌졸중 위험 모델 활용 예제

- 뇌졸중 발생과 연관된 변수들을 포함하여 구축한 다변량 Cox 모델을 통하여 활용하기 위하여 위험점수를 각 위험 요인별로 [그림 4-1]과 같이 제시하였다.
- 이를 활용하기 위한 예시로, 64세 남자로 Hb 16, 총콜레스테롤 220, 혈당 350, SBP 175, BMI 정상, 요단백 2+, 현재흡연자, 음주는 안마심, 운동은 안함, 고혈압, 당뇨, 고지혈증 병력이 있는 경우는 제시한 그림 4-1의 위험점수에 따른 각 변수별 포인트를 [그림 4-2] 처럼 계산하면 총 위험점수 210점으로 계산된다. 이를 3년, 5년, 10년 생존 예측을 막대에 점수를 대입하면 3년 발생률 20%, 5년 발생률 32%, 10년 발생률 55%로 제시가 가능하다.



[그림 4-1] 뇌졸중 위험 요인의 위험점수



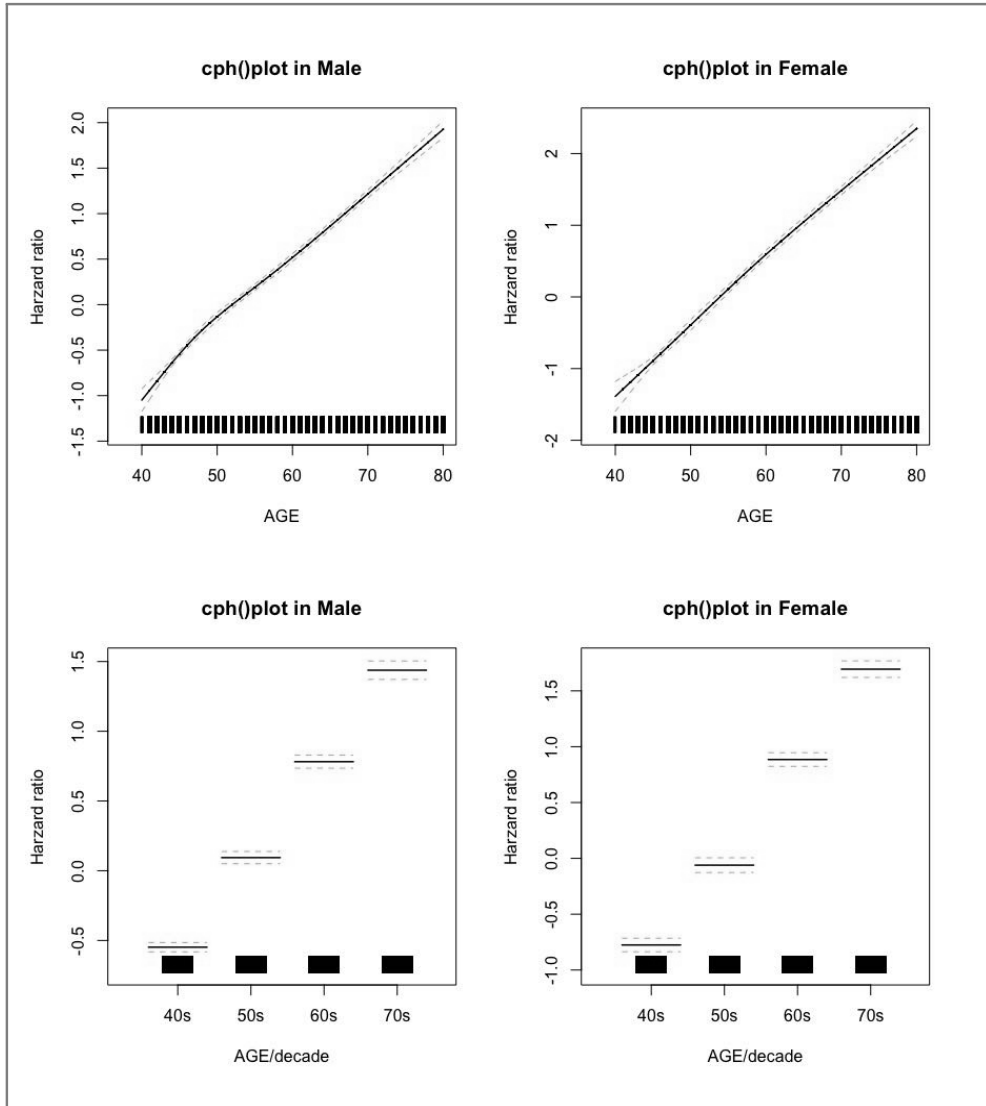
[그림 4-2] 예시의 뇌졸중 위험점수에 따른 생존률

제2절 심장질환 위험 예측 연구

1. 요인 별 심근 경색의 위험 수준

각각의 위험 요인이 성별에 따라 심근 경색의 발생에 미치는 영향이 다를 수 있음을 기존 연구에서 보고한 바 있으며 성별에 따라 각각 심근경색 예측 모델을 개발하기로 하였다. 따라서 성별을 제외한 모든 위험 예측 요인과 심근 경색의 발생과의 관계는 성별에 따라서 각각 제시하였다.

가. 나이

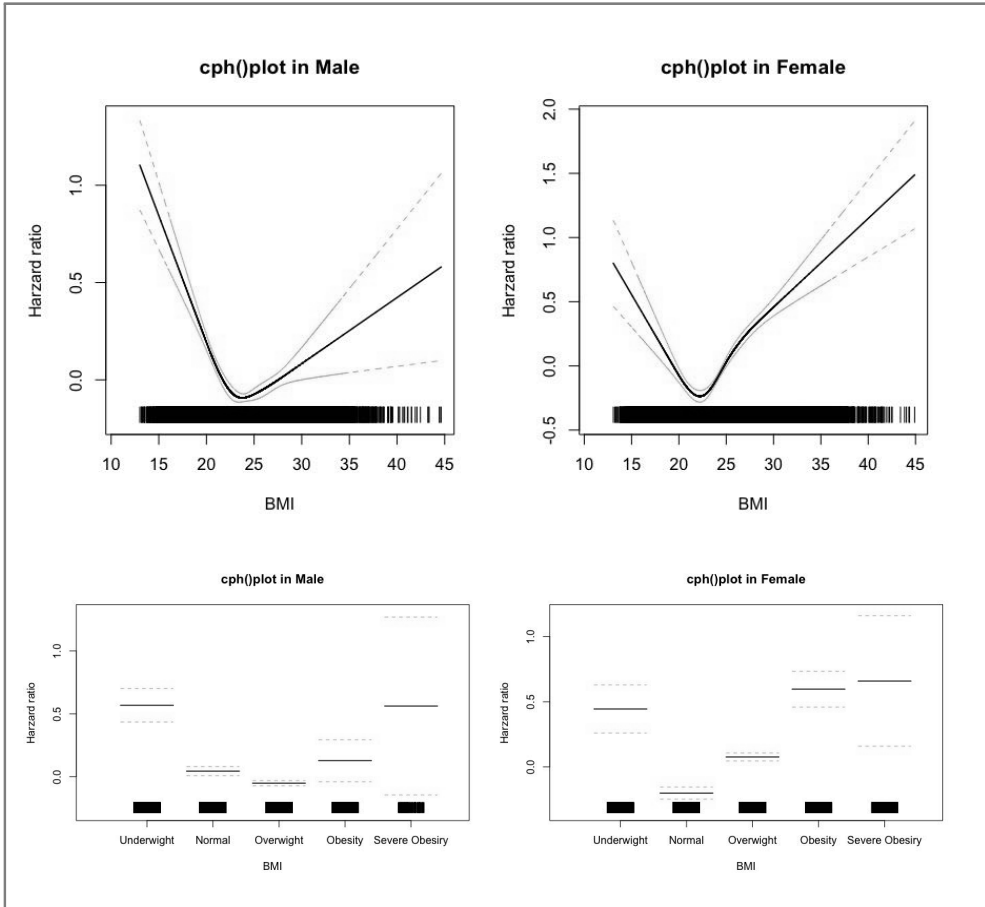


[그림 4-3] 성별과 나이에 따른 심근경색 발생 상대 위험도

성별에 따른 나이와 심근경색 발생의 상대 위험도는 [그림 4-3]과 같이 남녀 동일하게 나이의 증가에 따라 심근경색의 위험도가 증가하는 것으로 나타났으며 이는 비교적 선형관계와 일치하는 양상이었다.

나. 체질량 지수 (BMI)

성별에 따른 체질량 지수와 심근경색 발생의 상대 위험도는 [그림 4-4] 와 같이 남성의 경우 과체중이 가장 상대위험도가 낮았으며 여성의 경우는 정상체중인 경우 상대 위험도가 가장 낮았다. 남녀 모두 저체중과 비만의 심근경색에 대한 상대 위험도가 높은 양상을 나타내었다.

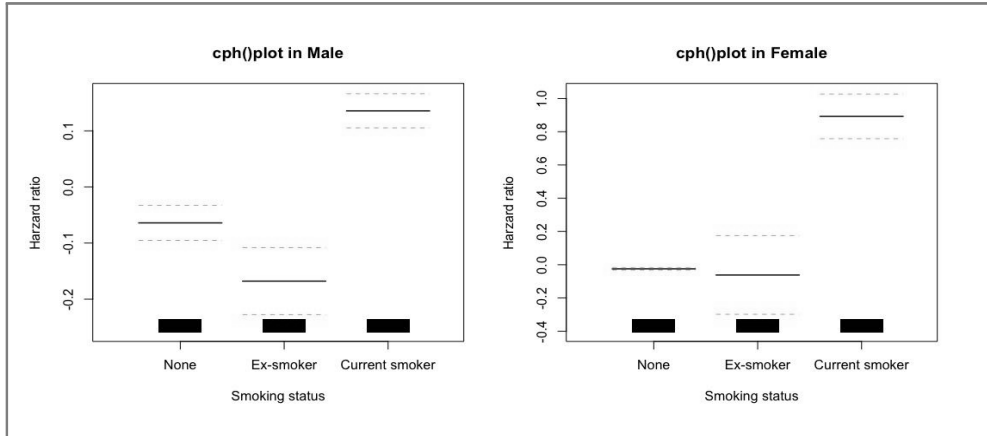


[그림 4-4] 성별에 따른 체질량 지수와 심근경색 발생의 상대 위험도

다. 흡연력

성별에 따른 흡연력과 심근경색 발생의 상대 위험도는 [그림 4-5]과 같이 남성의 경우 과거 흡연자의 상대 위험도가 가장 낮았으며 여성의 경우 과거 흡연자 혹은 비흡연자의 위험도가 상대적으로 현재 흡연자에 비하여 낮게 측정되었다. 남성의 경우 비흡연

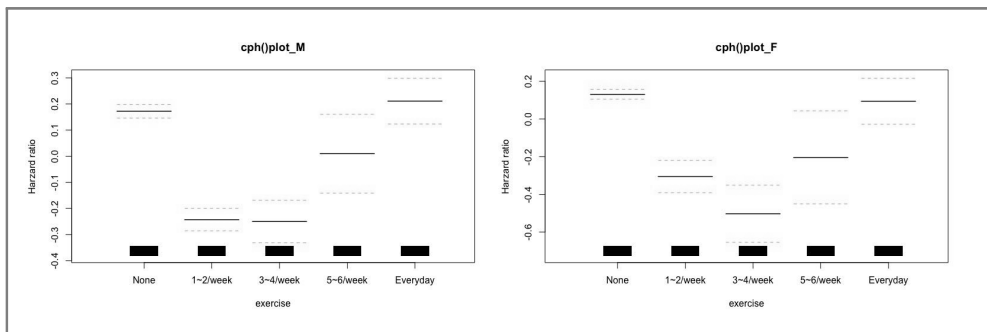
자의 위험도에 비하여 과거 흡연자의 상대위험도가 높은 것으로 측정 되었는데 이것은 비흡연자 응답자 중 일부에서 실제 흡연을 감추는 경우가 있거나 흡연을 중단한 사람들의 흡연 외의 상대적인 생활 습관이 다른 그룹에 비하여 더 좋을 가능성 등을 고려해 볼 수 있으며 이에 대한 향후 추가적인 연구가 필요할 수 있을 것으로 생각된다.



[그림 4-5] 성별에 따른 흡연력과 심근경색 발생의 상대 위험도

라. 운동 습관

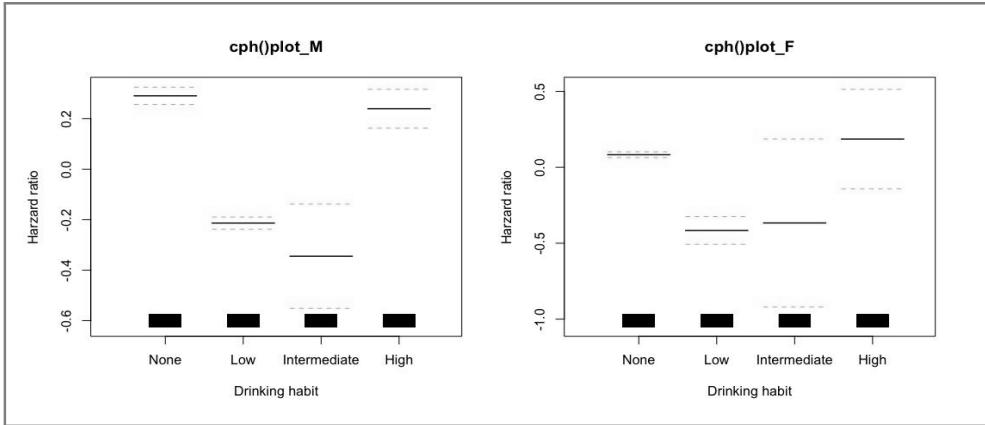
성별에 따른 운동 횟수와 심근경색 발생의 상대 위험도는 [그림 4-6]과 같았다. 남녀 모두 운동을 전혀 하지 않거나 매일 운동하는 경우 심근경색의 발생 위험도가 가장 높았으며 일주일에 3~4회 정도의 운동 횟수를 보고한 경우 가장 낮은 상대 위험도를 나타내었다. 본 연구 대상의 경우 운동 시간, 종류나 강도에 대한 자료는 보고되어 있지 않아 이에 대한 고려는 이루어지지 않은 한계가 있다.



[그림 4-6] 성별에 따른 운동 횟수와 심근경색 발생의 상대 위험도

마. 음주 습관

성별에 따른 음주 습관과 심근경색 발생의 상대 위험도는 [그림 4-7]과 같았다. 남녀 모두 음주를 하지 않는 경우와 고위험음주를 하는 경우 심근경색의 발생 위험도가 높은 것으로 나타났다. 저위험 / 중위험 음주의 경우 심근경색 발생의 위험도와의 연관성은 뚜렷하지 않았다.

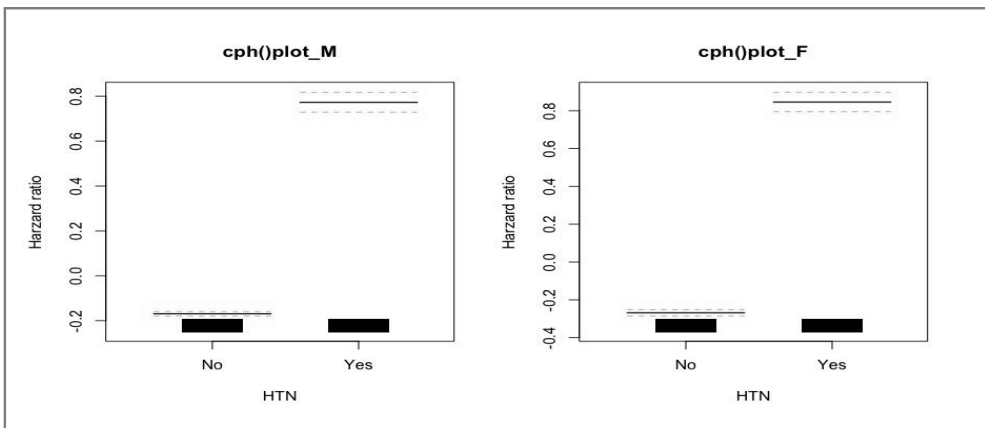


[그림 4-7] 성별에 따른 음주 습관과 심근경색 발생의 상대 위험도

바. 혈압

1) 고혈압의 과거력

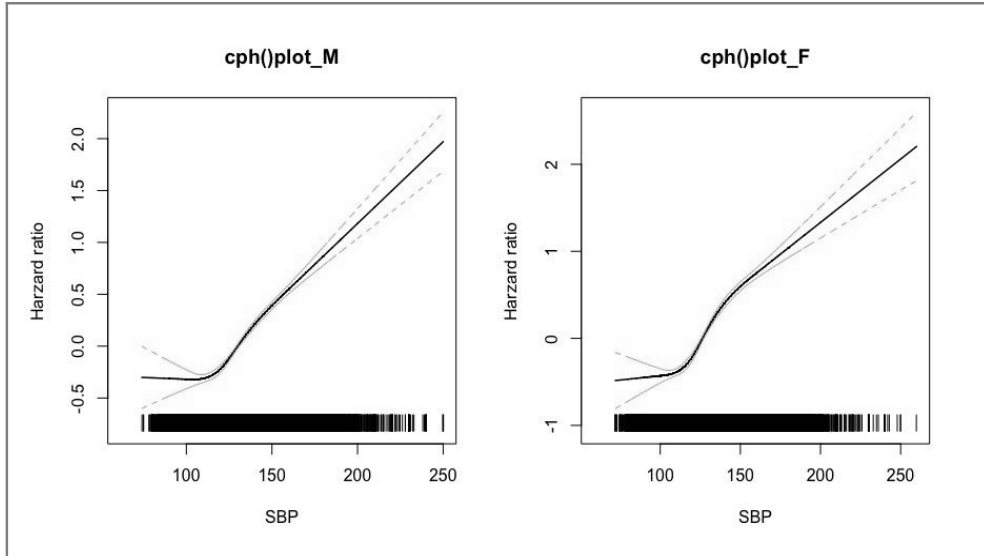
고혈압의 과거력에 따른 심근경색의 위험도는 [그림 4-8]과 같이 고혈압의 과거력이 있는 경우 위험도가 높게 측정되었다.



[그림 4-8] 고혈압의 과거력에 따른 심근경색의 위험도

2) 수축기 혈압

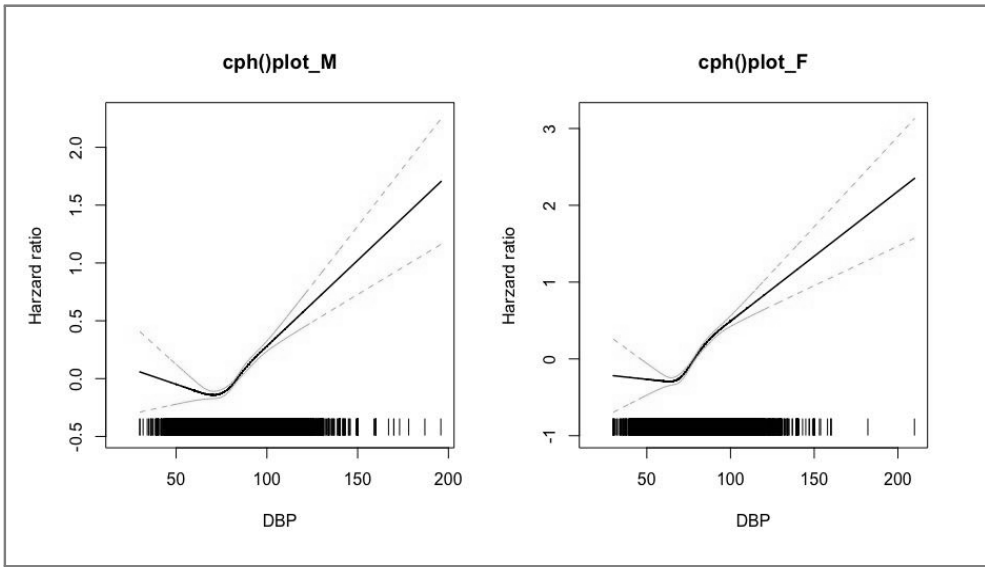
수축기 혈압에 따른 심근경색의 위험도는 [그림 4-9]과 같았다. 남녀 모두 혈압이 증가함에 따라 위험도가 증가하는 양상을 보였으나 120 이하의 낮은 혈압의 경우 위험도의 유의한 변화를 보이지 않았다.



[그림 4-9] 수축기 혈압에 따른 심근경색의 위험도

3) 이완기 혈압

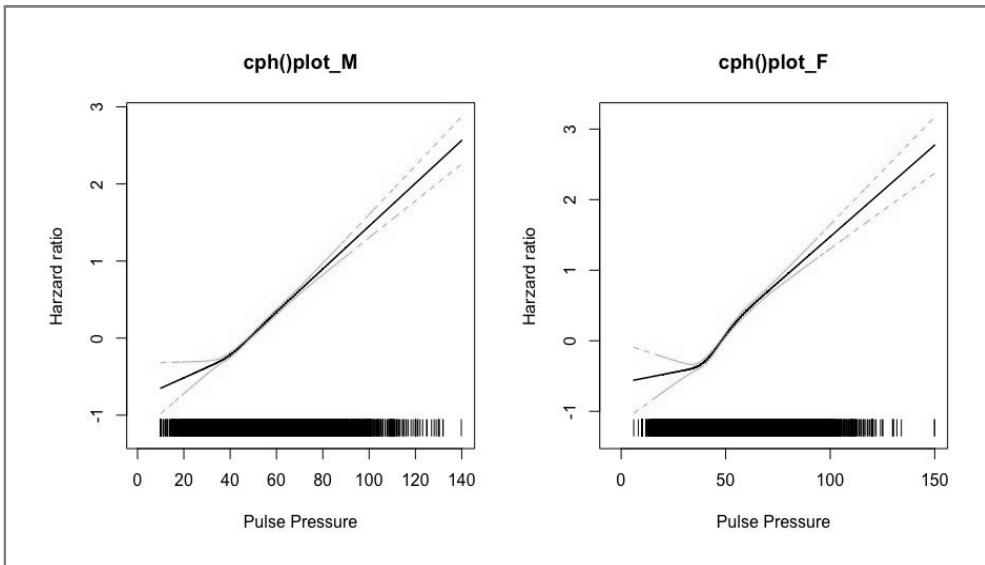
이완기 혈압에 따른 심근경색의 위험도는 [그림 4-10]과 같았으며 수축기 혈압과 비슷한 관계를 보여주었다.



[그림 4-10] 이완기 혈압에 따른 심근경색의 위험도

4) 맥압

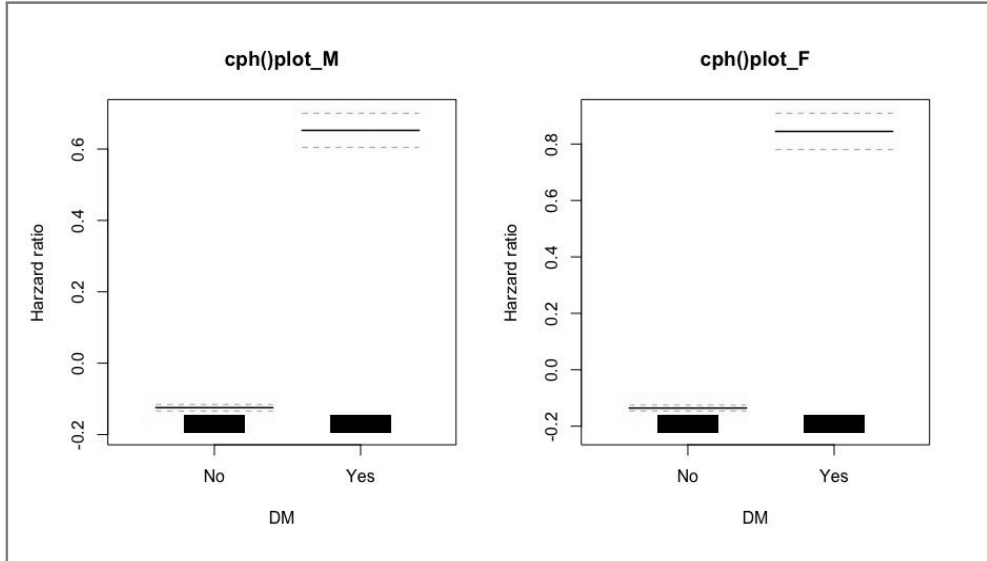
맥압에 따른 심근경색의 위험도는 [그림 4-11]과 같았으며 수축기 혈압과 비슷한 관계를 보여주었다.



[그림 4-11] 맥압에 따른 심근경색의 위험도

사. 당뇨

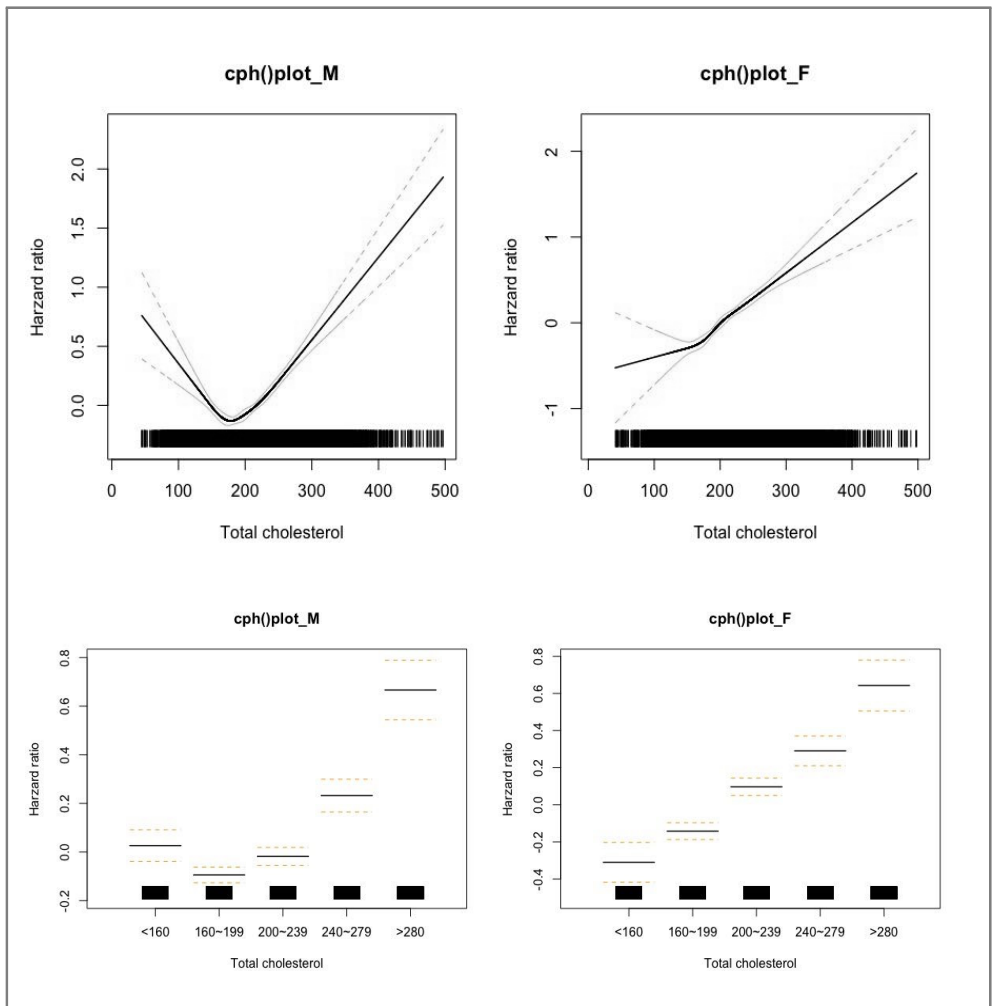
당뇨에 따른 심근경색의 위험도는 [그림 4-12]과 같았으며 당뇨의 과거력이 있는 사람이 위험도가 높게 측정되었다.



[그림 4-12] 당뇨에 따른 심근경색의 위험도

아. 고지혈증

혈중 콜레스테롤의 경우 [그림 4-13]과 같이 남성의 경우 낮은 콜레스테롤 농도가 심근경색의 위험도와 상관을 보였으나 여성의 경우 비교적 선형에 가까운 관계를 보였다.



[그림 4-13] 혈중 콜레스테롤에 따른 심근경색 위험도

자. 단변량 및 다변량 분석

각 인자에 대하여 심근경색의 위험도에 대하여 단변량 및 다변량 분석을 시행한 결과는 다음과 같다.

〈표 4-7〉 남성의 심근경색 예측인자

Predictors	Univariate		Multivariate	
	HR	P	aHR	P
Age	1.07 (1.07~1.08)	<0.001	1.06 (1.06~1.07)	<0.001
BMI				
Low	1	—	1	—
Normal	0.59 (0.52~0.68)	<0.001	0.78 (0.67~0.89)	0.003
Overweight	0.54 (0.47~0.62)	<0.001	0.74 (0.64~0.85)	<0.001
Obesity	0.64 (0.52~0.79)	<0.001	0.82 (0.66~1.02)	0.075
Severe obesity	0.99 (0.83~0.97)	0.986	1.28 (0.63~2.60)	0.49
Smoking				
none	1	—	1	—
Ex	0.90 (0.83~0.97)	0.008	1.12 (1.04~1.22)	0.003
Current	1.22 (1.16~1.29)	<0.001	1.75 (1.65~1.85)	<0.001
Exercise per week				
None	1	—	1	—
1~2	0.66 (0.62~0.70)	<0.001	0.88 (0.82~0.93)	<0.001
3~4	0.66 (0.60~0.72)	<0.001	0.83 (0.75~0.91)	<0.001
5~6	0.85 (0.73~0.99)	0.038	0.97 (0.83~1.13)	0.715
Everyday	1.04 (0.95~1.14)	0.421	0.84 (0.76~0.92)	<0.001
Drinking				
None	1	—	1	—
Low risk	0.60 (0.57~0.64)	<0.001	0.72 (0.68~0.76)	<0.001
Intermediate risk	0.53 (0.43~0.65)	<0.001	0.68 (0.55~0.84)	<0.001
High risk	0.95 (0.87~1.04)	0.248	0.76 (0.70~0.83)	<0.001
SBP	1.02 (1.02~1.02)	<0.001	1.01 (1.00~1.01)	<0.001
DBP	1.01 (1.01~1.02)	<0.001	—	—
Pulse pressure	1.03 (1.03~1.03)	<0.001	1.01 (0.99~1.01)	0.634
HTN history	2.57 (2.43~2.71)	<0.001	1.56 (1.47~1.66)	<0.001
DM history	2.17 (2.06~2.30)	<0.001	1.52 (1.44~1.62)	<0.001
Total cholesterol				
<160	1	—	1	—
160~200	0.89 (0.82~0.96)	<0.003	0.98 (0.91~1.07)	0.701
200~240	0.96 (0.88~1.04)	0.285	1.10 (0.91~1.02)	0.020
240~280	1.23 (1.11~1.35)	<0.001	1.39 (1.26~1.53)	<0.001
>280	1.90 (1.65~2.18)	<0.001	2.05 (1.78~2.35)	<0.001

〈표 4-8〉 여성의 심근경색 예측인자

Predictors	Univariate		Multivariate	
	HR	P	aHR	P
Age	1.10 (1.09~1.10)	<0.001	1.08 (1.07~1.09)	<0.001
BMI				
Low	1	—	1	
Normal	0.52 (0.43~0.64)	<0.001	0.74 (0.61~0.89)	0.002
Overweight	0.69 (0.57~0.83)	<0.001	0.78 (0.65~0.89)	0.012
Obesity	1.16 (0.93~1.46)	0.188	1.10 (0.87~1.39)	0.397
Severe obesity	1.24 (0.73~2.09)	0.421	1.25 (0.74~2.12)	0.373
Smoking				
none	1	—	1	
Ex	0.96 (0.76~1.22)	0.758	1.13 (0.89~1.43)	0.338
Current	2.50 (2.19~2.86)	<0.001	1.94 (1.69~2.23)	<0.001
Exercise per week				
None	1		1	—
1~2	0.65 (0.58~0.72)	<0.001	0.90 (0.81~0.99)	0.039
3~4	0.53 (0.45~0.62)	<0.001	0.78 (0.67~0.92)	0.003
5~6	0.72 (0.56~0.92)	0.008	0.99 (0.78~1.28)	0.972
Everyday	0.96 (0.85~1.10)	0.577	0.88 (0.77~1.01)	0.052
Drinking				
None	1	—	1	
Low risk	0.61 (0.55~0.68)	<0.001	0.90 (0.80~1.00)	0.049
Intermediate risk	0.64 (0.37~1.10)	0.106	1.07 (0.62~1.86)	0.800
High risk	1.11 (0.80~1.53)	0.533	1.05 (0.76~1.46)	0.755
SBP	1.02 (1.02~1.02)	<0.001	1.01 (0.99~1.01)	0.055
DBP	1.02 (1.02~1.02)	<0.001	—	
Pulse pressure	1.03 (1.03~1.03)	<0.001	1.00 (0.99~1.01)	0.422
HTN history	3.05 (2.85~3.26)	<0.001	1.54 (1.43~1.66)	<0.001
DM history	2.67 (2.48~2.87)	<0.001	1.50 (1.39~1.62)	<0.001
Total cholesterol				
<160	1		1	—
160~200	1.18 (1.04~1.34)	0.010	1.00 (0.92~1.19)	0.984
200~240	1.50 (1.32~1.70)	<0.001	1.05 (0.92~1.28)	0.479
240~280	1.82 (1.58~2.10)	<0.001	1.11 (0.96~1.28)	0.144
>280	2.59 (2.17~3.09)	<0.001	1.40 (1.17~1.67)	<0.001

2. 위험 예측 모델

가. 남성 위험 예측 모델

남성에서의 심근경색 예측모델에 사용된 변수는 다음과 같다. 모델 개발군에서의 내부 검정의 C index는 0.724 (SE 0.007)로 측정되었으며 모델 개발에 사용하지 않은 남성 모델 검증군에서 개발된 모델을 검증한 결과 C index는 C index 5.128 (SE 0.008)로 측정되었다.

〈표 4-9〉 남성 위험 예측 모델

Predictors	Multivariate	
	Coefficient (SE)	P
Log (Age)	3.414 (0.114)	<0.001
Low BMI or severe obesity	0.327 (0.098)	<0.001
Current smoking	0.523 (0.037)	<0.001
5~6 Exercise per week	-0.107 (0.064)	0.097
None or everyday Exercise	0.118 (0.106)	0.269
No or high risk drinking	0.292 (0.038)	<0.001
Log (Untreated SBP)	1.104 (0.136)	<0.001
Log (Treated SBP)	1.022 (0.137)	<0.001
DM	0.474 (0.041)	<0.001
Total cholesterol	0.004 (0.001)	<0.001

나. 여성 위험 예측 모델

모델 개발군에서의 내부 검정의 C index는 0.768 (SE 0.007) 로 비교적 높은 검정력을 나타내었다. 모델 개발에 사용하지 않은 여성 모델 검증군에서 개발된 모델을 검증한 결과 C index 5.268 (SE 0.013) 로 측정되었다.

〈표 4-10〉 여성 위험 예측 모델

Predictors	Multivariate	
	Coefficient (SE)	P
Log (Age)	4.853 (0.162)	<0.001
Low BMI or obesity/severe obesity	0.048 (0.139)	0.726
Current smoking	0.071 (0.098)	<0.001
None or everyday Exercise	0.173 (0.175)	0.921
No or intermediate/high risk drinking	0.127 (0.077)	0.100
Log (Untreated SBP)	0.467 (0.167)	0.005
Log (Treated SBP)	0.395 (0.169)	0.019
DM	0.434(0.054)	<0.001
Total cholesterol	0.002 (0.001)	0.009

제3절 당뇨 위험 예측 연구

당뇨병이 발생한 집단과 당뇨병이 발생하지 않은 집단 간에 연령, 성별, 비만도, 수축기혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, 공복혈당, GGT, 당뇨병 가족력, 흡연 상태, 음주 상태, 고혈압 약 복용 여부, 이상지질혈증 약 복용 여부에는 유의한 차이를 보였다.

전체에서 연령, 연령 제곱, 당뇨병 가족력 여부, 비만도, 고혈압 여부, 음주 상태, 흡연 상태, 운동 상태, 총 콜레스테롤, 공복혈당, 이상지질혈증 약 복용 여부로 모형을 개발하였을 때, development set에서의 AUC는 0.702(95% CI=0.699-0.705)였으며, validation set에서의 AUC는 0.699(95% CI=0.696-0.702)였다.

남자에서 연령, 연령 제곱, 당뇨병 가족력 여부, 비만도, 고혈압 여부, 음주 상태, 흡연 상태, 운동 상태, 총 콜레스테롤, 공복혈당, 이상지질혈증 약 복용 여부로 모형을 개발하였을 때, development set에서의 AUC는 0.673(95% CI=0.669-0.677)였으며, validation set에서의 AUC는 0.668(95% CI=0.663-0.672)였다.

여자에서 연령, 연령 제곱, 당뇨병 가족력 여부, 비만도, 고혈압 여부, 흡연 상태, 운동 상태, 총 콜레스테롤, 공복혈당, 이상지질혈증 약 복용 여부, GGT로 모형을 개발하였을 때, development set에서의 AUC는 0.731(95% CI=0.726-0.736)였으며, validation set에서의 AUC는 0.733(95% CI=0.729-0.738)이었다.

〈표 4-11〉 Baseline characteristic of participants by incident of diabetes

Variables	Yes (n=30,955)		No (n=149,318)		P value
Age, years	53.6	(9.6)	51.4	(9.3)	<.001
Men, n (%)	19,618	(63.4)	76,295	(51.1)	<.001
Body mass index, kg/m ²	24.7	(3.1)	23.7	(2.9)	<.001
Body mass index, n (%)					
<18.5	582	(1.9)	3,770	(2.5)	
18.5–23	8,262	(26.7)	58,004	(38.9)	
23–25	8,116	(26.2)	41,021	(27.5)	<.001
25–30	12,480	(40.3)	43,529	(29.2)	
30+	1,515	(4.9)	2,994	(2.0)	
Systolic BP, mmHg	131.4	(18.6)	125.1	(17.6)	<.001
Diastolic BP, mmHg	82.1	(11.9)	78.7	(11.6)	<.001
Total cholesterol, mg/dL	205.4	(39.3)	198.4	(37.2)	<.001
Fasting glucose, mg/dL	96.5	(14.0)	89.8	(12.1)	<.001
GGT, U/L	30.0	(19.0–54.0)	21.0	(14.0–35.0)	<.001
Family history of diabetes, n(%)	2,195	(7.1)	8,565	(5.7)	<.001
Current smoker, n(%)	9,741	(31.5)	33,744	(22.6)	<.001
Alcohol drinking status, n(%)					
Abstinent	15,704	(50.7)	86,535	(58.0)	
Low–medium	13,535	(43.7)	58,057	(38.9)	<.001
High	1,716	(5.5)	4,726	(3.2)	
Physically active, n(%)					
Low	18,142	(58.6)	86,552	(58.0)	
Medium	10,037	(32.4)	49,351	(33.1)	0.087
High	2,776	(9.0)	13,415	(9.0)	
Using antihypertensive medication, n(%)	6,628	(21.4)	18,639	(12.5)	<.001
Using dyslipidemia medication, n(%)	1,803	(5.8)	4,554	(3.1)	<.001

Data are means (SD) or median (25th–75th percentile) unless otherwise indicated.
BP, blood pressure; GGT, glutamyltranspeptidase

〈표 4-12〉 Hazard ratio for related factors for incidence diabetes

	Total			Men			Women					
	HR	(95% CI)		HR	(95% CI)		HR	(95% CI)				
Age, years	1.08	(1.06	–	1.09)	1.06	(1.05	–	1.08)	1.11	(1.09	–	1.14)
Age squared	1.00	(1.00	–	1.00)	1.00	(1.00	–	1.00)	1.00	(1.00	–	1.00)
Family history of diabetes	1.32	(1.27	–	1.38)	1.33	(1.26	–	1.41)	1.34	(1.25	–	1.45)
Body mass index												
<18.5	1.01	(0.92	–	1.09)	1.04	(0.94	–	1.15)	0.92	(0.79	–	1.08)
18.5–23		Ref.			Ref.			Ref.				
23–25	1.27	(1.16	–	1.38)	1.19	(1.08	–	1.32)	1.35	(1.16	–	1.57)
25–30	1.64	(1.51	–	1.79)	1.48	(1.33	–	1.63)	1.81	(1.56	–	2.11)
30+	2.47	(2.25	–	2.73)	2.28	(2.01	–	2.58)	2.58	(2.19	–	3.05)
Hypertension (≥140/90 mmHg and/or using antihypertensive medication)	1.40	(1.37	–	1.44)	1.32	(1.28	–	1.36)	1.45	(1.39	–	1.51)
Alcohol intake, g/day												
Abstinent		Ref.			Ref.			–				
Low–medium	1.09	(1.07	–	1.12)	1.03	(1.00	–	1.06)				
High	1.30	(1.23	–	1.37)	1.23	(1.16	–	1.30)				
Smoking status												
Non		Ref.			Ref.			Ref.				
Former	1.21	(1.16	–	1.25)	1.04	(1.00	–	1.09)	1.40	(1.19	–	1.65)
Current	1.55	(1.51	–	1.59)	1.33	(1.29	–	1.38)	1.32	(1.20	–	1.45)

	Total			Men			Women		
	HR	(95% CI)		HR	(95% CI)		HR	(95% CI)	
Physically active									
Low		Ref.			Ref.			Ref.	
Medium	0.94	(0.92	– 0.97)	0.92	(0.89	– 0.95)	0.92	(0.88	– 0.97)
High	0.91	(0.88	– 0.95)	0.89	(0.85	– 0.94)	0.93	(0.87	– 0.99)
Total cholesterol ≥240 mg/dL	1.14	(1.11	– 1.18)	1.13	(1.09	– 1.18)	1.09	(1.04	– 1.14)
Fasting glucose, mg/dL									
<70	0.99	(0.89	– 1.09)	0.97	(0.86	– 1.10)	0.98	(0.83	– 1.16)
70–85		Ref.			Ref.			Ref.	
85–100	1.22	(1.18	– 1.25)	1.21	(1.17	– 1.26)	1.20	(1.14	– 1.26)
100–110	2.04	(1.97	– 2.11)	1.93	(1.85	– 2.01)	2.12	(2.00	– 2.24)
110+	3.49	(3.37	– 3.62)	3.29	(3.14	– 3.43)	3.57	(3.36	– 3.79)
Using dyslipidemia medication	1.34	(1.28	– 1.41)	1.30	(1.22	– 1.39)	1.33	(1.24	– 1.44)
GGT, U/L		–			–		1.46	(1.42	– 1.50)
Development set AUC (95% CI)	0.702	(0.699	– 0.705)	0.673	(0.669	– 0.677)	0.731	(0.726	– 0.736)
Validation set AUC (95% CI)	0.699	(0.696	– 0.702)	0.668	(0.663	– 0.672)	0.733	(0.729	– 0.738)

GGT, glutamyltranspeptidase; AUC, area under the curve.

제4절 건강노화나이 개발 연구

1. 건강노화나이 모델 개발

가. 일반적 특성

모델 development data set의 일반적 특성은 아래의 <표 4-13>와 같다.

<표 4-13> General characteristics - 건강노화나이 개발

	Male (n= 260,315)			Female (n= 224,409)			All (n= 484,724)		
AGE	50.12	±	13.92	51.48	±	14.29	50.75	±	14.11
HEIGHT	169.37	±	6.39	156.15	±	6.19	163.25	±	9.12
WEIGHT	68.36	±	9.16	56.26	±	7.38	62.76	±	10.33
BMI	23.79	±	2.60	23.09	±	2.81	23.47	±	2.72
WAIST	83.14	±	7.08	76.39	±	7.89	80.02	±	8.19
BP_HIGH	123.00	±	12.29	119.05	±	13.85	121.18	±	13.18
BP_LWST	76.74	±	8.40	73.72	±	9.00	75.34	±	8.81
BLDS	95.57	±	13.26	92.98	±	12.12	94.37	±	12.81
TOT_CHOLE	190.03	±	30.72	193.40	±	30.76	191.59	±	30.79
TRIGLYCERIDE	135.54	±	67.78	113.52	±	56.81	125.34	±	63.89
HDL_CHOLE	51.42	±	11.63	56.55	±	12.22	53.80	±	12.18
LDL_CHOLE	111.40	±	28.93	113.88	±	28.86	112.55	±	28.92
HMG	14.84	±	1.16	12.86	±	1.01	13.92	±	1.47
OLIG_PROTE_CD	1.05	±	0.27	1.05	±	0.27	1.05	±	0.27
CREATININE	1.01	±	0.17	0.78	±	0.15	0.90	±	0.20
eGFR	87.69	±	19.76	119.20	±	29.57	102.27	±	29.35
SGOT_AST	24.64	±	7.29	22.19	±	6.72	23.51	±	7.14
SGPT_ALT	25.00	±	11.92	18.77	±	9.21	22.11	±	11.19
GAMMA_GTP	36.93	±	24.60	20.28	±	13.89	29.22	±	21.98

나. 상관계수

각 Biomarker와 실제나이와의 상관계수는 아래의 [그림 4-14]와 같다.

	Male (n= 260,315)	Female (n= 224,409)	All (n= 484,724)
HEIGHT	-.478**	-.549**	-.387**
WEIGHT	-.276**	-.050**	-.175**
BMI	-.014**	.293**	.129**
WAIST	.169**	.435**	.254**
BP_HIGH	.175**	.391**	.272**
BP_LWST	.076**	.258**	.154**
BLDS	.212**	.249**	.222**
TOT_CHOLE	.030**	.229**	.126**
TRIGLYCERIDE	.006**	.285**	.114**
HDL_CHOLE	-.068**	-.214**	-.125**
LDL_CHOLE	.052**	.223**	.134**
HMG	-.321**	-.042**	-.180**
OLIG_PROTE_CD	.040**	.012**	.027**
CREATININE	.005**	.088**	.007**
eGFR	-.243**	-.309**	-.207**
SGOT_AST	.116**	.297**	.186**
SGPT_ALT	-.073**	.201**	.023**
GAMMA_GTP	.006**	.125**	.023**

[그림 4-14] Biomarker의 상관계수

다. 건강노화나이 공식

각 Biomarker와의 상관관계가 높은 Biomarker들의 주성분분석을 통하여 계산한 BA 공식은 아래의 <표 4-14>와 같다.

<표 4-14> 건강노화 나이 공식

남	127.597 - 0.192*키 + 0.883*허리둘레 + 0.464*수축기혈압 + 0.400*공복혈당 + 0.572*혈색소 - 0.168*eGFR + 0.620*혈청지오티 + 0.649*연령
여	-0.010 - 0.451*키 + 0.489*허리둘레 + 0.242*수축기혈압 + 0.222*공복혈당 + 0.073*총콜레스테롤 + 0.067*트리글리세라이드 - 0.179*HDL - 0.068*eGFR + 0.436*혈청지오티 + 0.200*감마지티피 + 0.363*연령

2. 건강노화나이 모델 검증

가. 건강노화나이와 사망률

Diff, BA index, 노화속도의 3가지 지표 남자, 여자 모두 통계적으로 유의하게 사망률을 높이는 것으로 분석되었다.

〈표 4-15〉 건강노화나이와 사망률

	Parameter	HR	95% HR		p-value
BA-CA	total	1.017	1.016	1.018	<.0001
	Male	1.012	1.011	1.013	<.0001
	Female	1.016	1.014	1.019	<.0001
BA index	total	3.080	2.898	3.274	<.0001
	Male	2.250	2.092	2.420	<.0001
	Female	3.139	2.739	3.598	<.0001
노화속도(1st ~ last)	total	1.019	1.014	1.023	<.0001
	Male	1.017	1.011	1.022	<.0001
	Female	1.061	1.055	1.067	<.0001

나. 건강노화나이와 만성질환

Diff, BA index, 노화속도의 3가지 지표 남자, 여자 모두 통계적으로 유의하게 HTN 유무 OR이 높았다.

〈표 4-16〉 건강노화나이와 HTN

	Parameter	OR	95% OR		p-value
BA-CA	total	1.034	1.034	1.034	<.0001
	Male	1.036	1.035	1.036	<.0001
	Female	1.031	1.03	1.032	<.0001
BA index	total	4.228	4.156	4.3	<.0001
	Male	4.338	4.249	4.43	<.0001
	Female	3.964	3.849	4.083	<.0001
노화속도(1st ~ last)	total	1.013	1.012	1.015	<.0001
	Male	1.009	1.008	1.011	<.0001
	Female	1.019	1.016	1.021	<.0001

Diff, BA index, 노화속도의 3가지 지표 남자, 여자 모두 통계적으로 유의하게 DM 유무 OR이 높았다.

〈표 4-17〉 건강노화나이와 DM

	Parameter	OR	95% OR		p-value
BA-CA	total	1.029	1.029	1.029	<.0001
	Male	1.032	1.032	1.033	<.0001
	Female	1.024	1.023	1.024	<.0001
BA index	total	3.530	3.473	3.587	<.0001
	Male	3.894	3.816	3.973	<.0001
	Female	2.966	2.886	3.049	<.0001
노화속도(1st ~ last)	total	1.011	1.010	1.012	<.0001
	Male	1.009	1.008	1.010	<.0001
	Female	1.013	1.011	1.015	<.0001

Diff, BA index, 노화속도의 3가지 지표 남자, 여자 모두 통계적으로 유의하게 심장 질환 유무 OR이 높았다.

〈표 4-18〉 건강노화나이와 심장질환

	Parameter	OR	95% OR		p-value
BA-CA	total	1.008	1.008	1.009	<.0001
	Male	1.009	1.008	1.009	<.0001
	Female	1.008	1.007	1.008	<.0001
BA index	total	1.517	1.486	1.547	<.0001
	Male	1.533	1.496	1.571	<.0001
	Female	1.474	1.423	1.527	<.0001
노화속도(1st ~ last)	total	1.011	1.01	1.013	<.0001
	Male	1.010	1.008	1.011	<.0001
	Female	1.013	1.011	1.015	<.0001

Diff, BA index, 노화속도의 3가지 지표 남자, 여자 모두 통계적으로 유의하게 뇌졸 중 유무 OR이 높았다.

〈표 4-19〉 건강노화나이와 뇌졸중

	Parameter	OR	95% OR		p-value
BA-CA	total	1.006	1.005	1.006	<.0001
	Male	1.007	1.007	1.008	<.0001
	Female	1.005	1.004	1.006	<.0001
BA index	total	1.384	1.350	1.419	<.0001
	Male	1.504	1.458	1.552	<.0001
	Female	1.303	1.250	1.358	<.0001
노화속도(1st ~ last)	total	1.014	1.013	1.016	<.0001
	Male	1.009	1.007	1.011	<.0001
	Female	1.019	1.016	1.021	<.0001

제5장

결론 및 제언

.....
제1절 결론 87

.....
제2절 제언 90

제5장

결론 및 제언

제1절 결론

본 연구에서는 2015년 건강iN에 탑재된 뇌졸중 예측 프로그램을 고도화하기 위하여 뇌졸중 학회와 공동으로 연구하였다. 연구에서 개발한 뇌졸중 위험 예측 모델에서 남자의 경우 나이, 혈당, 수축기혈압, 혈색소, 콜레스테롤, BMI, 흡연력, 음주력, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심장질환이 남자에서의 뇌졸중 위험을 증가시켰으며, 신체활동의 경우 뇌졸중 위험도와 음의 연관성을 보였음. 여자의 경우 나이, 혈당, 수축기혈압, 단백뇨, 흡연력, 고혈압, 당뇨병, 심장질환, GAMMA-GTP등 이 뇌졸중 위험을 증가시켰음. 외부 검정 시 뇌졸중 예측 모델의 판별력 (Discrimination)인 AUC는 남성은 0.690, 여성은 0.693으로 확인되었다.

1. 심장질환 위험 예측 연구

가. 연구 결과의 의의 및 그 활용도

본 연구에서는 기존 제공되고 있는 건강iN 서비스의 문제점을 고찰하고 새로운 예측 모델을 제시하였다. 건강 검진 이용자들의 개인 결과를 토대로 하여 일반인을 위한 심근 경색 예측 모델을 구축, 제시하는 건강iN 서비스는 의료서비스 이용자로 하여금 건강 위험요소를 파악하고 건강한 생활습관의 변화를 유도할 수 있도록 하는데 그 의의가 있다고 할 수 있다. 하지만, 서론에서 기술한 바와 같이 현재의 건강iN 서비스는 그 역할이 단순히 일반인을 위한 건강 정보 제공에 국한되어 있으나 향후 의료 제공자에게 환자의 심혈관계 질환 위험도를 파악하고 의사결정에 도움을 줄 수 있는 예측 도구로 발전시킬 필요성이 있다. 따라서, 본 연구에서는 기존 연구의 심장질환 예측이라는 다소 모호한 질환보다는 임상에서의 중요성이 높은 심근경색의 발생 위험을 예측하도록 하여 보다 객관적인 질환 예측 도구로서 건강iN 예측 모델을 개발하고자 하였다. 본 연구에서는 기존의 연구와 비슷하게 고령, 과거력상의 고혈압과 높은 수축기 혈압,

당뇨, 저체중 혹은 비만, 고위험 음주, 운동을 하지 않거나 과도한 운동 횟수 등을 심근경색의 위험인자로 제시하였으며 이는 향후 건강iN 서비스에 반영되어 개인의 생활 습관 교정을 위한 지침으로 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 본 연구에서는 기존의 모델이 가진 심혈관계 질환의 위험도를 과다 추정하는 문제를 해결하여 보다 현실적인 모델을 구축하였다.

나. 연구의 한계 및 향후 연구 방향

본 연구는 내부검정에서 높은 검정력을 보인 것과는 달리 과거 발표된 연구에 비하여 외부검정에서의 낮은 예측력을 보이는 한계를 가지고 있다. 낮은 검정력의 원인으로 본 연구의 데이터에서 콜레스테롤 분율과 같은 주요 예측 변수가 빠져 있는 점이나 기존 모델들이 심근경색과 뇌졸중을 동시에 합산하여 심뇌혈관계 질환을 예측하고 있는 것과 달리 본 연구가 심근경색에 국한하여 예측 모델을 제시하고 있어 데이터 베이스 내의 질환 발생률이 낮은 점을 들 수 있다. 향후 이러한 점을 보완하기 위한 후속 연구가 필요할 것으로 사료되며 향후 건강 iN 서비스에서는 심뇌혈관 질환을 통합하여 예측모델을 제시하는 것인 국민 혈관건강을 위한 것으로 사료된다. 또한 모델이 인터넷 사이트를 통하여 접근하도록 되어 있어 실제 진료실에서 사용하기 어려운 낮은 접근성 등의 문제를 해결하기 위해 단순화된 점수모델을 개발하여 고위험군의 스크리닝에 활용하는 것도 향후 연구에 반영되어야 할 것으로 사료된다.

다. 심장질환 위험 예측 연구의 결론

본 연구를 통하여 40~79세 사이의 심장 질환의 과거력이 없는 국내 건강진진 수검자 자료를 바탕으로 심근경색의 위험과 관련된 요인들을 분석하였다. 본 연구의 모델은 기존에 제공되고 있는 건강 iN 모델의 위험도 과다추정문제를 해결하고 임상에서의 요구에 부합할 수 있는 모델 개발을 목적으로 하였으며 기존 연구에서 알려진 심근경색의 위험요인을 이용하여 10년 심근경색 발생의 위험도를 측정하는 모델을 개발하였다. 하지만, 본 연구는 기존 모델에 비하여 외부검정에 있어서 비교적 낮은 적합도를 나타내어 이에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

2. 당뇨 위험 예측 모델 개발 연구

본 연구를 통하여 향후 건강iN의 마이헬스뱅크에 탑재하기 위한 기초 분석 자료 및 모델 개발을 하였다. 본 연구에서 개발한 당뇨 위험 예측 모델에서 남자의 경우 연령,

연령, 제공, 당뇨병 가족력 여부, 비만도, 고혈압 여부, 음주 상태, 흡연 상태, 운동 상태, 총 콜레스테롤, 공복혈당, 이상지질혈증 약 복용 여부 등이 위험인자로 포함하여 모형을 개발하였을 때 외부 검정 data set의 판별력은 AUC 0.668으로 나타났다. 본 연구에서 개발한 당뇨 위험 예측 모델에서 여자의 경우 연령, 연령 제공, 당뇨병 가족력 여부, 비만도, 고혈압 여부, 흡연 상태, 운동 상태, 총 콜레스테롤, 공복혈당, 이상지질혈증 약 복용 여부, GGT등이 위험인자로 포함하여 모형을 개발하였을 때 외부 검정 data set의 판별력은 AUC 0.733으로 나타났다.

3. 건강노화나이 개발 연구

가. 건강노화 나이 개발 연구 결론

본연구에서는 기존의 국가 일반 건강검진에서 제공하고 있는 건강나이 모델 이외에, 건강검진의 검사결과항목을 이용하여, 생체지표(biomarker)를 통하여 사람의 노화상태를 제시하는 새로운 건강나이 모델인 건강노화나이 모델을 제시하였다. 건강검진 검사 결과상 Age(실제나이)와 상관관계 높은 생체지표(biomarker)는 남자의 경우 키, 허리둘레, 수축기혈압, 혈당, 헤모글로빈, eGFR, GOT으로 나타났고, 여자의 경우 키, 허리둘레, 수축기혈압, 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL콜레스테롤, eGFR, GOT, GTP으로 나타났다. 건강노화나이와 사망률의 관계분석결과에서는 Diff값(건강노화나이와 실제나이의 차이), BA index(건강노화나이와 실제나이의 비율), 노화속도(건강노화나이의 변화량과 실제나이의 변화량의 비율)등의 모든 지표에서 유의하게 사망률을 높이는 결과를 보였다. (Diff : HR 1.017 (1.016-1.018), BA index : 3.080 (2.898-3.274), 노화속도 : 1.019 (1.014-1.023)) 건강노화나이와 만성질환 유병여부의 관계 분석에서 Diff, BA index, 노화속도의 3가지 지표 모두 남자, 여자에서 모두 통계적으로 유의하게 HTN, DM, 심장질환, 뇌졸중등의 만성질환이 있는 경우 OR값이 높았다.

나. 건강노화나이 개발 연구 결과의 의의

건강노화나이는 임상유용성 평가(사망률, 만성질환 유병율)를 통해 다음과 같은 지표로 활용할 수 있는 객관적 근거가 제시되었다.

- 1) 검진자들의 실제 임상지표를 바탕으로 건강노화상태를 추정할 수 있기에 보다 실제적 평가지표로 활용 개별 건강노화 상태의 개선이나 악화에 따른 직접적인 관리지표로 활용

- 2) 동년배와 비교하여 건강노화나이가 몇 살 많고 적음으로 제시되어 쉽게 비교, 이해할 수 있는 소통지표로 활용
- 3) 건강노화 개별 임상지표들의 호전과 악화를 종합적으로 평가, 제시하는 종합지표로 활용

제2절 제언

향후 건강인 사이트 추가적 업데이트를 위하여서는 현재 시급한 암질환 위험 예측 프로그램 고도화 및 신규개발을 위하여, 국립암센터의 암등록 자료와 연계한 데이터 세트를 구축을 하여 진행하는 지속연구가 필요하다.

당뇨 위험 예측 모델은 공단의 전수 자료를 통하여 검정하고, 건강iN의 마이헬스뱅크에 신규 모델로 탑재하는 알고리즘 구현이 요망된다. 또한 이를 확장하여 대사증후군에 대한 예측 모델 개발도 고려해볼 수 있을 것이다.

건강노화나이 모델의 적합성에 대한 후속연구와 더불어, 향후 건강노화나이와 만성질환 발생률에 대한 공단의 전수조사 분석이 요망된다. 추후 개발되는 모델을 적용한 시범테스트를 통해 실제 임상적용과 활용에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 국가 전체 데이터를 바탕으로 한 건강노화나이 모델을 고도화 작업이 필요할 것으로 사료된다.

기존 개발되어 있는 질환 예측 모델 외에 추가적으로 국민건강증진을 위한 우선적인 모델 개발이 필요할 것으로 사료되며, 향후 지속적으로 업데이트 및 신규 개발이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 건강검진결과를 바탕으로 한 개인별 맞춤형 프로그램을 통해 의료 이용자에게 보다 효과적인 건강관리 동기를 부여하고 건강 생활 실천을 유도할 수 있게 하는 의의를 가지며, 국민건강보험공단 일산병원을 건강위험평가 및 질병 예측프로그램 개발의 중추적 역할을 할 수 있는 센터화가 가능할 것으로 예측된다.

참고문헌



참고문헌

1. Assmann G, Schulte H, Cullen P, et al. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007;37(12):925-32.
2. Atlas ID. International Diabetes Federation, Brussels, 2015. Available from:[Last accessed: 5 March 2014] 2015.
3. Bae CY, Kang YG, Kim S, et al. Development of models for predicting biological age (BA) with physical, biochemical, and hormonal parameters. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47(2):253-65.
4. Bae CY, Kang YG, Piao MH, et al. Models for estimating the biological age of five organs using clinical biomarkers that are commonly measured in clinical practice settings. *Maturitas* 2013;75(3):253-60.
5. Bae CY, Kang YG, Suh YS, et al. A model for estimating body shape biological age based on clinical parameters associated with body composition. *Clin Interv Aging* 2013;8:11-8.
6. Belsky DW, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015;112(30):E4104-E10.
7. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tobacco Control* 1999;8(2):156-60.
8. Borkan GA, Norris AH. Biological age in adulthood: comparison of active and inactive US males. *Human Biology* 1980;787-802.
9. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003;24(11):987-1003.
10. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation* 2012;125(14):1748-56, S1-11.
11. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, et al. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. *The Framingham Study. Stroke* 1994;25(1):40-43.
12. Ha KH, Kim DJ. Trends in the diabetes epidemic in Korea. *Endocrinology and Metabolism* 2015;30(2):142-46.
13. Hughes M, Lip GY, Guideline Development Group NCGfMoAFiP, et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99(2):295-304.
14. Iso H, Sato S, Kitamura A, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart

- disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38(6):1744-51.
15. Jee SH, Batty GD, Jang Y, et al. The Korean Heart Study: rationale, objectives, protocol, and preliminary results for a new prospective cohort study of 430,920 men and women. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(12):1484-92.
 16. Jee SH, Jang Y, Oh DJ, et al. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ Open* 2014;4(5):e005025.
 17. Jee SH, Park JW, Lee SY, et al. Stroke risk prediction model: a risk profile from the Korean study. *Atherosclerosis* 2008;197(1):318-25.
 18. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *The Lancet* 2007;369(9558):283-92.
 19. Jorstad HT, Colkesen EB, Minneboo M, et al. The Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) in a large UK population: 10-year follow-up in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(1):119-26.
 20. Kamouchi M, Kumagai N, Okada Y, et al. Risk score for predicting recurrence in patients with ischemic stroke: the Fukuoka stroke risk score for Japanese. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(5-6):351-7.
 21. Lee YH, Bang H, Kim HC, et al. A simple screening score for diabetes for the Korean population: development, validation, and comparison with other scores. *Diabetes Care* 2012;35(8):1723-30.
 22. Lee Y-h, Kim DJ. Diabetes Risk Score for Korean Adults. *The Journal of Korean Diabetes* 2013;14(1):6.
 23. Levine ME. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68(6):667-74.
 24. Lim N-K, Park S-H, Choi S-J, et al. A Risk Score for Predicting the Incidence of Type 2 Diabetes in a Middle-Aged Korean Cohort. *Circulation Journal* 2012;76(8):1904-10.
 25. Liu J, Hong Y, D'Agostino Sr RB, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *Jama* 2004;291(21):2591-99.
 26. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2013;380(9859):2095-128.
 27. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry. *Neurology* 1978;28(8):754-54.
 28. Nakamura E, Kimura M, Nagata H, et al. [Evaluation of the progress of aging based on specific biological age as estimated by various physiological functions (author's

- transl)]. *Nihon eiseigaku zasshi Japanese journal of hygiene* 1982;36(6):853-62.
29. Nishino Y, Tsuji I, Tanaka H, et al. Stroke mortality associated with environmental tobacco smoke among never-smoking Japanese women: a prospective cohort study. *Prev Med* 2014;67:41-5.
 30. Park S, Nam BH, Yang HR, et al. Individualized risk prediction model for lung cancer in Korean men. *PLoS One* 2013;8(2):e54823.
 31. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama* 2007;297(6):611-19.
 32. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, et al. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001;98(8):4770-75.
 33. Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, et al. Price of adaptation—allostatic load and its health consequences: MacArthur studies of successful aging. *Archives of internal medicine* 1997;157(19):2259-68.
 34. Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, et al. Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 1989;79(3):503-15.
 35. Shin A, Joo J, Yang HR, et al. Risk prediction model for colorectal cancer: National Health Insurance Corporation study, Korea. *PLoS One* 2014;9(2):e88079.
 36. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(3):312-18.
 37. Wu Y, Liu X, Li X, et al. Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese adults. *Circulation* 2006;114(21):2217-25.
 38. Yatsuya H, Iso H, Yamagishi K, et al. Development of a point-based prediction model for the incidence of total stroke: Japan public health center study. *Stroke* 2013;44(5):1295-302.
 39. Zhang XF, Attia J, D'Este C, et al. A risk score predicted coronary heart disease and stroke in a Chinese cohort. *J Clin Epidemiol* 2005;58(9):951-8.

연구보고서 2016-20-019

개인별 맞춤형 통합 건강관리 프로그램 연구 및 개발

발행일 2016년 12월 30일
발행인 강 중 구
편집인 장 호 열
발행처 국민건강보험공단 일산병원 연구소
주 소 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전 화 031) 900 - 6982 ~ 6987
팩 스 031) 900 - 6999
인쇄처 지성프린팅 (02 - 2278 - 2493)

〈비매품〉



국민건강보험 일산병원 연구소



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100 (백석1동 1232번지)
대표전화 031-900-0114 / 팩스 031-900-6999
www.nhimc.or.kr

2016 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l