

한국인에서 만성신질환 가족력이 만성신질환 발생에 미치는 영향

장태익 · 김동욱 · 강이화 · 이창현 · 한승혁 · 전성연

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilisan Hospital

연구보고서

2019-20-032

한국인에서 만성신질환 가족력이 만성신질환 발생에 미치는 영향

장태익 · 김동욱 · 강이화 · 이창현 · 한승혁 · 전성연



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 내과	장태익
공동 연구원:	국민건강보험공단	김동욱
	국민건강보험 일산병원 내과	강이화
	국민건강보험 일산병원 내과	이창현
	연세대학교 신촌세브란스병원 내과	한승혁
	국민건강보험 일산병원 연구분석팀	전성연

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2020-1-345

NHIMC 2019-11-022

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

머리말

가족 내 질병 이환력 혹은 건강 이력은 많은 만성질환의 발생 위험을 예측하는 가장 단순하면서도 유용한 방법 중 하나이다. 하지만 실제 임상에서는 그 사용에 있어 어려움이 있어 환자마다 유용한 정보를 제공하는데 한계가 있다. 이는 환자들이 가족의 질환 이력에 대해 자세히 혹은 전혀 알고 있지 못할 뿐 아니라, 짧은 진료 시간에 많은 질환 중 어떤 특정 질환에 대한 가족력이 조사되어야 하는지에 대해서도 명확한 기준이 제시되지 않고 있기 때문으로 생각된다. 이런 점에서 가족력의 위험 인자로서의 역할에 관한 규명과 함께 그 적절한 활용 방법에 관해서도 추가적인 연구들이 필요한 실정이다.

본 연구는 국민건강보험공단에서 구축한 가족 데이터베이스를 이용하여 만성신질환의 가족력이 만성신질환 발생 및 악화 위험에 어떠한 연관 관계가 있는지 분석하였다. 만성신질환 가족력은 만성신질환 발생의 독립적 예후인자였을 뿐 아니라, 이미 만성신질환을 동반한 환자에서도 말기신질환 가족력은 말기신질환 발생의 높은 위험과 연관됨을 확인하였다. 관찰 연구의 한계로 가족력 자체가 만성신질환 발생 혹은 악화의 직접적 원인인지는 명확치 않으나, 향후 관련된 유전연구나 질병발생 연구 등이 필요할 수 있음을 제시하는 기초자료로서 의미가 있다. 특히, 국내에서 시행된 대규모 코호트 연구라는 점에서 한국인에서 다양한 만성질환 발생 및 악화에 가족력 연구가 유용할 수 있음을 확인하여 앞으로의 다양한 의학 또는 정책연구에 유용한 연구 방법이 될 수 있을 것으로 기대된다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2021년 7월

국민건강보험 일산병원장

김성우

일산병원 연구소장

이천준

목차

요약	1
제1장 연구의 배경 및 목적	5
제1절 연구의 배경 및 필요성	7
제2절 연구 목적	10
제3절 기대되는 효과	10
제2장 연구 대상 및 방법	11
제1절 연구 대상	13
제2절 연구 자료	13
제3절 결과변수 및 관심변수	14
제4절 통계학적 분석방법	15
제3장 연구 대상자들의 일반적 특성	17
제1절 전체 대상자들의 일반적 특성	19
제2절 환자군 및 대조군 특성의 차이	19
제4장 만성신질환 발생과 가족력	21
제1절 전체 대상자에서 만성신질환 가족력에 따른 만성신질환 발생 위험 ..	23
제2절 성별에 따른 만성신질환 가족력과 만성신질환 발생 사이의 연관관계 ..	25
제5장 말기신질환 발생과 가족력	29
제1절 전체 대상자에서 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 위험 ..	31
제2절 성별에 따른 말기신질환 가족력과 말기신질환 발생 사이의 연관관계 ..	33
제6장 고찰 및 결론	37
제1절 선행연구 고찰	39
제2절 만성신질환 가족력과 질환 발생 및 악화 사이의 연관관계	41
제3절 결론 및 제언	42
참고문헌	43

표목차

<표 2-1> 동반상병에 사용된 ICD-10 코드	14
<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특성	20
<표 4-1> 전체 대상자에서 만성신질환 가족력에 따른 만성신질환 발생 위험	24
<표 4-2> 남자에서 만성신질환 가족력에 따른 만성신질환 발생 위험	26
<표 4-3> 여자에서 만성신질환 가족력에 따른 만성신질환 발생 위험	27
<표 5-1> 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 빈도	31
<표 5-2> 전체 대상자에서 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 위험	32
<표 5-3> 남자에서 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 위험	34
<표 5-4> 여자에서 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 위험	35

그림목차

[그림 2-1] 연구 방법 개요	16
[그림 4-1] 전체 대상자에서 만성신질환 가족력과 만성신질환 발생의 연관관계	24
[그림 4-2] 남자에서 만성신질환 가족력과 만성신질환 발생의 연관관계	26
[그림 4-3] 여자에서 만성신질환 가족력과 만성신질환 발생의 연관관계	27
[그림 5-1] 전체 대상자에서 말기신질환 가족력과 말기신질환 발생의 연관관계	32
[그림 5-2] 남자에서 말기신질환 가족력과 말기신질환 발생의 연관관계	34
[그림 5-3] 여자에서 말기신질환 가족력과 말기신질환 발생의 연관관계	35

요약

요약

1. 연구 배경 및 목적

가족 내 질병 이환력 혹은 건강 이력은 다양한 만성질환의 발생 위험을 예측하는 가장 단순하면서도 유용한 방법 중 하나이다. 특히, 고혈압이나 당뇨병, 심혈관계질환이나 암 질환 등에서 가족력이 이들 질환 발생위험 증가와 밀접하게 연관됨이 밝혀졌다. 하지만 기존 연구들이 환자의 기억력에만 의존하여 가족력을 파악하였다는 점은 중요한 연구의 한계로 지적되었다. 실제로 임상에서는 가족력을 이용한 질환 위험 평가에는 여러 어려움이 있는데, 환자들이 가족의 질환 이력에 대해 자세히 혹은 전혀 알고 있지 못할 뿐 아니라, 짧은 진료 시간에 많은 질환 중 어떤 특정 질환에 대한 가족력이 조사되어야 하는지에 대해서도 명확한 기준이 제시되지 않고 있기 때문에 생각된다. 이런 점에서 이미 구축된 가족 정보 데이터를 이용하여 특정 질환의 가족 내 질병 이환 이력이 개개인의 질병 발생 위험과 연관됨을 규명할 수 있다면 다양한 만성질환의 발생위험을 미연에 예측하고 관리하는데 중요한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

특히, 만성신질환은 심혈관계 합병증이나 투석을 필요로 하는 말기 신부전증으로의 진행, 입원 및 사망의 증가와 연관되어 전 세계적으로 큰 사회 경제적 문제로 대두되고 있음에도 질환 발생과 악화와 관련하여 가족력에 연관된 연구가 매우 부족한 실정이다. 더욱이 국내 환자를 대상으로 한 연구는 전무한 실정이다.

이에 본 연구에서는 국민건강보험공단에서 구축한 가족 데이터베이스를 이용하여 한국인에서 만성신질환의 가족력이 만성신질환 발생 및 악화 (말기신질환으로의 진행) 위험에 어떠한 연관 관계가 있는지 규명하고자 한다.

2. 연구 방법 및 결과

본 연구는 2004년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 14년 기간 동안 만성신질환 (ICD-10 code: N18)을 처음 진단 받은 881,453명 (환자군)과 나이 및 성별을 기준으로

1대1로 매칭한 만성신질환 이력이 없는 대조군 881,453명을 대상으로 국민건강보험공단에서 구축한 가족 데이터베이스를 이용하여 만성신질환 가족력 (부모, 자식, 형제/자매 및 배우자)에 따른 만성신질환 발생 및 악화를 나이, 성별, 거주지역, 소득수준, 및 동반상병 (고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 뇌졸중, 및 이상지질혈증)으로 보정한 로지스틱 회귀 모형과 콕스 비례위험모형으로 분석하였다.

만성신질환의 가족력은 만성신질환 발생의 높은 위험과 연관되었다. 일차 직계 가족 (부모 또는 자식)이 만성신질환에 이환된 경우 그렇지 않은 경우보다 만성신질환이 발생할 위험은 1.46배 더 높았고, 형제나 자매가 있는 경우에도 만성신질환 발생 위험이 1.7배 증가하였다. 또한 배우자가 만성신질환에 이환된 경우 다른 배우자도 만성신질환이 있을 위험은 1.3배 증가하였다.

더욱이, 이미 만성신질환이 동반된 환자에서 말기신질환의 가족력이 있는 경우 기존 질환이 악화되어 말기신질환으로 진행될 위험이 더 높았는데, 일차 직계 가족 중 말기신질환이 있었던 경우 그 위험은 1.2배 더 높았고 형제나 자매의 경우 1.4배, 그리고 말기신질환 배우자가 있는 경우에도 1.6배 위험이 증가하였다.

이와 같은 만성신질환 가족력과 만성신질환 발생 혹은 악화간의 높은 연관관계는 성별에 무관하게 동일하였다.

3. 결론 및 제언

국민건강보험 가족 데이터베이스를 이용한 본 연구를 통해 한국인에서 만성신질환 가족력은 만성신질환 발생의 독립적 예후인자였을 뿐 아니라, 이미 만성신질환을 동반한 환자에서도 말기신질환 가족력은 말기신질환 발생의 높은 위험과 연관됨을 확인하였다. 관찰 연구의 한계로 가족력 자체가 만성신질환 발생 혹은 악화의 직접적 원인인지는 명확치 않으나, 향후 관련된 유전연구나 질병발생 연구 등이 필요할 수 있음을 제시하는 기초자료로서 의미가 있다. 특히, 국내에서 시행된 대규모 코호트 연구라는 점에서 한국인에서 다양한 만성질환 발생 및 악화에 가족력 연구가 유용할 수 있음을 확인하여 앞으로의 다양한 의학 또는 정책연구에 유용한 연구 방법이 될 수 있을 것으로 기대된다.

제 1 장

연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성	7
제2절 연구 목적	10
제3절 기대되는 효과	10

제 1 장

연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성

만성신질환 (chronic kidney disease)은 심혈관계 합병증이나 투석을 필요로 하는 말기 신부전증으로의 진행, 입원 및 사망의 증가와 연관되어 전 세계적으로 큰 사회경제학적 문제로 대두되고 있다.¹⁻³ 실제로 건강보험심사평가원의 연도별 통계를 보면 만성신질환으로 입원 및 외래치료를 받은 연간 환자수가 2012년 137,003명, 2013년 151,511명, 2014년 160,698명, 2015년 170,576명, 및 2016년 189,691명으로 해마다 증가하고 있으며, 이로 인한 의료비 지출도 급격히 증가하여 2016년 요양급여비용 총액은 1조 6,000억 원에 이르는 것으로 집계되었다.⁴ 하지만 이 통계는 만성신질환의 심각한 합병증인 심혈관계 질환 등에 들어가는 비용은 제외한 수치여서 이들의 치료에 지출되는 의료비용까지 고려한다면 그 부담은 훨씬 더 클 것으로 추측할 수 있다. 현재까지 이 환자들의 예후개선에 효과가 있다고 밝혀진 혈압 및 혈당 조절, 단백뇨 조절, 그리고 레닌-안지오텐신억제제 사용 등 여러 적극적인 치료에도 불구하고 환자들의 예후는 여전히 불량하여 새로운 위험 인자의 추가적 규명으로 미연에 만성신질환 발생을 예방하는 것은 중요한 보건 정책으로 생각된다.⁵

가족 내 질병 이환력 혹은 건강 이력은 많은 만성질환의 발생 위험을 예측하는 가장 단순하면서도 유용한 방법 중 하나이다.⁶ 가족 구성원들은 생물학적 요소들을 공유할 뿐만 아니라, 생활 습관 등과 같은 문화적 그리고 행동학적 요소들을 공유한다. 생물학적으로는 1촌 친족의 경우 50%, 2촌에서는 25%, 3촌에서는 12.5%에 달하는 유전적 요인을 공유하게 되며, 문화/행동학적 측면에서는 가족 구성원들간 영양 습관을 포함하여 일상 전반에서 비슷한 양식의 생활 방식을 공유하고 이러한 요소들은 생애 전 주기에 걸쳐 장기적인 영향을 미칠 수 있다. 전장 유전체 연관 분석 (Genome-wide association study, GWAS) 및 다중 유전자 위험 점수 (Polygenic risk score) 등과 같은 분석 기법의 상용화에도, 여전히 가족력에 관한 조사는 질병 발생의 예측에 관한 가장 강력한 예측 인자이자 다양한 표준 진료 지침에서 위험도 평가의 주요 구성 요소로 권장되고 있다.^{7,9}

아직까지 가족력의 조사와 다중 유전자 위험 점수 사이의 상보성에 관한 조사가 시행된 연구는 없다. 그러나 가족력 분석을 통해 다양한 만성 질환의 발병에 관해 높은 위험도를 지닌 개인들을 사전에 선별하고 증상 발현 전에 각 개인이 위험 요소들에 대한 조절이 가능하게 함으로써 예방 의학적 측면에서 공중 보건의 향상에 기여할 수 있는 잠재력이 대두되고 있다.¹⁰ 더 나아가 가족력 조사 결과를 바탕으로 이어지는 유전자 검사를 포함하여 각 개인에서 필요한 검사 항목의 선정과 질병의 조기 진단에 도움을 주며, 특정 상황에서는 적절한 시점에서의 치료 시작과 함께 개인화된 맞춤형 교육 역시 이어질 수 있다.

다양한 원인 요소간의 상호 작용 하 발생하는 여러 만성 질환들에서 가족력에 관한 정보를 활용하고자 하는 주요 목적은 몇 가지 간단한 가정을 전제하여 질병 발생과 이환에 관한 위험성을 평가하고자 함이다. 영향을 받은 가족 구성원의 수와 혈연 관계, 발병 연령 및 유전되는 요인들을 종합하여 위험도를 계산한다는 것은 간단한 작업은 아니다. 이러한 가족력을 활용한 만성 질환에 대한 위험도 예측에 있어 이분법적 분류 (양성 혹은 음성), 혹은 몇 가지 카테고리로의 분류 (예. 평균, 보통, 높음), 혹은 정교한 통계적 방법을 도입하여 개발된 점수화에 이르기까지 최근 방법론적으로 다양한 시도들이 행해지고 있다.^{11,12} 예측 방법의 종류를 불문하고 여러 연구들의 결과를 종합하여 볼 때 가족력의 위험 인자로서의 가치는 일관되게 입증된 바 있으며, 나이, 비만 등의 요소들에 비해서는 그 영향력이 더 강력하지는 못할 수 있겠으나, 여전히 단일 혹은 복합 유전 변이에 비해서는 보다 강력한 인자로 확인된 바 있다.^{13,14}

다수의 역학 프로젝트들을 통해 여러 다빈도 만성 질환들에 있어 가족력이 갖는 pooled risk estimates에 관한 분석들이 시도된 바 있다.¹⁵ 적지 않은 연구들의 관심 분야였던 전립선암, 대장암, 유방암 등과 같은 악성 질환들 이외에도 난소암을 포함한 좀 더 발병 빈도가 낮은 암종들에 대해서도 pooled relative risk estimates 추정이 시도된 바 있고, 결론적으로 종합하여 보았을 때 가족력에 관한 relative risk는 약 1.8에서 2.9 사이로 narrow confidence interval을 함께 보이는 결과가 확인된 바 있다. 이외에도 뇌혈관 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 심방 세동 등 악성 질환 이외의 다양한 질환 군에서도 가족력의 위험도 예측력이 검증된 바 있다.^{16,17}

대사성 질환으로 알려진 심혈관계 질환과 당뇨병에 관해서도 여러 대규모 역학 연구, 가족 기반 연구들이 이루어지거나 진행중에 있으며, 공통적으로 가족력을 주요한 위험 인자로 확인한 바 있다. 1,404쌍의 부부를 포함하는 5,209명의 28-62세 성인 남녀를

대상으로 시작하여 5,124명의 자녀들도 포함하는 가족 코호트를 구성하였던 The Framingham Heart Study and The Framingham Offspring Study를 통해 부모 세대의 심혈관계 질환은 중년의 자녀에서 발생할 심혈관계 사건에 관한 독립적 예측 인자로 규명된 바 있고, 또한 형제-자매에서의 심혈관계 질환은 대상자에서 미래의 심혈관계 사건에 관해 전통적 위험 인자들과 부모의 심혈관계 과거력 유무 이상으로 발병 위험성과 연관이 있음이 확인된 바 있다.^{18,19} 아울러 중년의 대상자들에서 부모의 당뇨병, 비만, 그리고 대사 증후군 유무가 자녀 세대에서의 2형 당뇨병의 발병을 효과적으로 예측한다는 것이 밝혀지기도 하였으며, 2형 당뇨병의 발병에 관한 위험은 부계/모계 양측으로부터 동일한 수준으로 확인되기도 하였다.^{20,21} 45-64세의 15,792명의 성인 남녀를 대상으로 한 The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study에서도 관상동맥 질환에 대한 Family History Score (FHS)가 body mass index, waist-hip ratio, 혈중 low-density lipoprotein cholesterol 그리고 triglycerides 농도와는 양의 상관 관계를, 반대로 혈중 high-density lipoprotein cholesterol 농도와는 음의 상관 관계를 보이는 것이 확인되었으며, FHS를 통해서도 2형 당뇨병의 발병 역시 예측 가능성이 확인되었다.²²⁻²⁴ 당뇨병과 고혈압과 같은 기저 질환은 만성신질환의 가장 흔한 발병 원인이며 만성신질환 환자의 가장 흔한 사망 원인이 심혈관계 질환임은 익히 잘 알려져 있기에, 만성신질환의 조기 진단과 맞춤형 치료 전략을 수립하는데 있어 가족력에 대한 철저한 조사는 따라서 필수적이라 할 수 있겠다.

위와 같이 가족력이 악성 질환, 심혈관 질환, 그리고 당뇨병과 같은 다양한 질환에서 발병의 독립적 위험 요소라는 점은 의심의 여지가 크지 않겠으나, 실제 임상에서는 그 사용에 어려움이 있어 환자 마다 유용한 정보를 제공하는데 한계가 있다. 이는 환자들이 가족의 질환 이력에 대해 자세히 혹은 전혀 알고 있지 못할 뿐 아니라, 짧은 진료 시간에 많은 질환 중 어떤 특정 질환에 대한 가족력이 조사되어야 하는지에 대해서도 명확한 기준이 제시되지 않고 있기 때문으로 생각된다.²⁵⁻²⁷ 그렇기에 가족력의 위험 인자로서의 역할에 관한 규명과 함께 그 적절한 활용 방법에 관해서도 추가적인 연구들이 필요한 실정이다. 특히, 국내에서 만성신질환 가족력의 예측 인자로서의 역할에 관련된 연구는 아직까지 전무한 실정임을 감안하면 국내 일반인들을 대상으로 하는 대규모 연구가 필요하다. 또한, 기존의 국내외 다양한 선행 연구들은 말기신질환에 집중되었던 바 보다 초기의 (낮은 기수)의 만성신질환에 관한 연구를 진행함으로써 신장 질환 내 유전성과 위험성의 계층화에 추가적인 의미를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

제2절 연구 목적

이에 본 연구에서는 국민건강보험공단 자료를 이용한 가족 DB를 이용하여 만성신질환의 가족력이 만성신질환 발생 및 악화 (말기신질환으로의 진행) 위험에 어떠한 연관 관계가 있는지 규명하고자 한다.

제3절 기대되는 효과

본 연구를 통해 한국인에서도 만성신질환 가족력이 이들 질환의 발생 및 악화의 새로운 위험인자로 규명된다면, 만성신질환의 고위험 개인들의 조기 평가와 맞춤 정보를 제공하는 데 중요한 기초 자료로 활용될 수 있을 뿐 아니라, 한국인을 대상으로 하는 만성신질환과 유전학적 연구의 필요성과 가능성을 함께 제시할 수 있을 것으로 기대된다.

제2장

연구 대상 및 방법

제1절 연구 대상	13
제2절 연구 자료	13
제3절 결과변수 및 관심변수	14
제4절 통계학적 분석방법	15

제2장 연구 대상 및 방법

제1절 연구 대상

본 연구를 위해 국민건강보험공단 자료를 통해 2004년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 14년 기간 동안 만성신질환 (ICD-10 code: N18)을 처음 진단 받은 881,453명을 먼저 선별하였다. 이를 위해 2002년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 2년 기간 (wash-out period) 동안 해당 진단코드를 한번이라도 부여 받은 대상자는 제외하였다. 만성신질환 환자 (환자군, case)의 만성신질환 진단코드를 처음 부여 받은 날짜 (index date로 정의함)에서 해당일까지 만성신질환 진단이 없었던 대조군 (control)을 실험군의 나이, 성별에 따라 1대1로 매칭하여 881,453명을 추가로 추출하였다. 이에 총 1,762,906명이 최종 분석에 포함되었다.

제2절 연구 자료

본 연구의 대상자 선정 및 역학자료 (나이, 성별, 거주지, 소득분위) 및 동반질환 여부는 국민건강보험공단 데이터를 이용하여 조사하였다. 만성신질환의 가족력 여부는 국민건강보험공단에서 구축한 가족데이터베이스를 이용하였다. 가족데이터베이스는 국민건강보험공단에서 건강보험 자격관리를 위해 확보한 세대주와 세대원 관계자료를 바탕으로 세대주와 세대원의 1대1 관계를 구축한 후 이관계의 역 혹은 확장관계를 반복하며 한 개인의 누적된 친족관계를 구성하는 방식으로 구축되었다.

1. 기본 정보:

Index date에서 나이, 성별, 거주지 (서울, 광역시, 중소도시) 및 소득분위 (4분위)를 이용하였다.

2. 동반질환:

만성신질환 발생의 위험인자로 알려진 고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 뇌졸중, 및 이상

지질혈증의 동반질환 여부는 국민건강보험공단의 진료 데이터의 상병 내역 (입원 및 외래)을 이용하였으며, ICD-10 코드를 통해 진단명 (주진단명 + 부진단명 5개)을 확인하였다. Index date 이전 2년동안 입원에서 한 번 혹은 외래에서 두 번 이상 진단된 경우 해당 질환을 동반한 것으로 간주하였다.

<표 2-1> 동반상병에 사용된 ICD-10 코드

Comorbid condition	ICD-10 code
Hypertension	I10-13, I15
Diabetes	E10-14
Ischemic heart disease	I20-25
Cerebrovascular disease	I60-69
Dyslipidemia	E78.0-78.5

3. 만성신질환 가족력:

국민건강보험공단에서 구축한 가족데이터베이스에 포함된 친족 (가족)범위에 한정하여, 각 대상자마다 만성신질환 (ICD-10 code: N18)에 이환 된 부모, 자식, 형제자매, 및 배우자 여부를 조사하였다. 대상자의 1차 직계 존속 (first-degree relatives)은 부모 및 자식으로 정의하였다.

제3절 결과변수 및 관심변수

1. 결과변수 (Outcome variable, 종속변수)

본 연구의 일차 결과변수 (일차사건)는 만성신질환의 이환/발생 여부였다. 만성신질환 환자만을 대상으로 추가로 시행한 이차분석에서는 말기신질환 발생까지의 시간을 결과 변수로 하였으며 각 대상자의 추적관찰 시작일 (index date)로 부터 사건 발생 혹은 연구 종료일 (2017년 12월 31일) 중 더 빠른 시점까지 추적관찰 하였다. 말기신질환의 발생은 산정특례상의 진단 확정일로 정의하였으며, 혈액투석 (V001), 복막투석 (V003) 혹은 신장이식 (V005)을 받은 경우로 간주하였다.

2. 관심변수 (Exposure variable, 노출변수)

본 연구의 주요 관심변수는 만성신질환 가족력 여부로 일차 직계 가족 (부모 혹은 자식)뿐 아니라 형제자매 및 배우자를 각각 분석하였다.

제4절 통계학적 분석방법

1. 연구대상자의 일반적 특징

범주형 자료는 퍼센트 (%)로, 연속형 자료는 평균 (표준편차)로 기술하였으며, 전 대상 및 각 군 (환자군 및 대조군)별로 나누어 분석하였다

2. 만성신질환 이환/발생여부

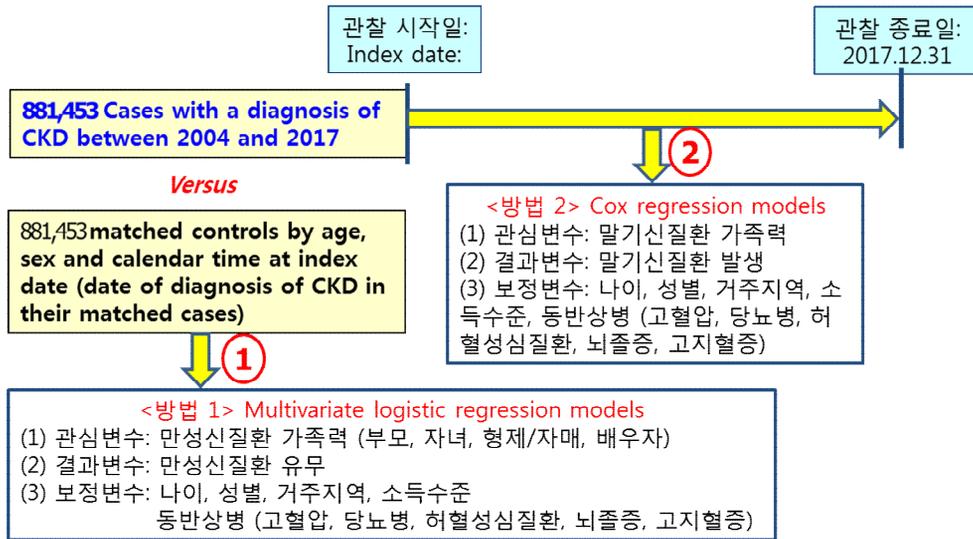
만성신질환 발생 (혹은 이환 여부)에 미치는 만성신질환 가족력의 연관관계를 분석하기 위해 multivariate logistic regression analysis를 시행하였다. 발생위험은 교란변수의 통제를 위해 나이, 성별, 거주지역, 소득수준, 및 동반상병 (고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 뇌졸중, 및 이상지질혈증)으로 보정한 adjusted odds ratio 및 95% 신뢰구간으로 기술하였다.

3. 만성신질환의 악화

만성신질환 환자에서 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생간의 연관관계를 분석하기 위해 Cox 비례위험모형을 사용하였다. 발생위험은 일차 분석과 동일한 보정변수들 (나이, 성별, 거주지역, 소득수준, 및 동반질환)을 이용하여 adjusted hazards ratio 및 95% 신뢰구간으로 기술하였다.

4. 통계분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS 9.4 version (SAS institute, Cary, NC, USA)을 이용하였다.



[그림 2-1] 연구 방법 개요

제3장

연구 대상자들의 일반적 특성

제1절 전체 대상자들의 일반적 특성	19
제2절 환자군 및 대조군 특성의 차이	19

제3장

연구 대상자들의 일반적 특성

제1절 전체 대상자들의 일반적 특성

만성신질환 환자 881,453명 (환자군)과 index date에서 연령과 성별에 따라 1:1로 매칭한 881,453명 (대조군)을 포함하여 1,762,906명이 최종분석에 포함되었다. 전체 대상자의 평균 나이는 64.0세였으며, 57.1%가 남자였다. 57.9%에서는 고혈압을 동반하였으며, 33.6%에서는 당뇨병을, 16.4%는 허혈성심질환을, 14.5%는 뇌졸중을, 그리고 38.7%에서는 고지혈증을 동반하였다. 이 중 135,353명 (7.7%)에서는 가족 내 만성신질환 환자가 있었으며, 55,334명 (3.1%)에서는 말기신질환에 이환 된 가족을 동반하였다.

제2절 환자군 및 대조군 특성의 차이

만성신질환 환자군은 대조군에 비해 저소득층이 더 많았고 (25.5% 대 22.2%), 고혈압 (74.7% 대 41.2%), 당뇨병 (48.4% 대 18.8%), 허혈성심질환 (23.4% 대 9.3%), 뇌졸중 (20.2% 대 8.7%), 고지혈증 (52.0% 대 25.3%)과 같은 동반질환이 더 많았다. 만성신질환 (9.2% 대 6.2%)과 말기신질환 (3.9% 대 2.4%)의 가족력도 더 빈번하였다. 반대로, 대조군은 환자군에 비해 소도시 및 시골에 더 많이 거주하였다 (36.1% 대 33.8%).

<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특성

Characteristics	Overall (n= 1,762,906)	Study Participants	
		Case Patients (n= 881,453)	Matched Controls (n= 881,453)
Age, mean (SD), years	64.0 (16.0)	64.2 (16.0)	64.2 (16.0)
Age intervals, number (%)			
<40 years	142,935 (8.1)	71,467 (8.1)	71,468 (8.1)
40-49 years	172,707 (9.8)	86,354 (9.8)	86,353 (9.8)
50-59 years	293,100 (16.6)	146,550 (16.6)	146,550 (16.6)
60-69 years	386,470 (21.9)	193,234 (21.9)	193,236 (21.9)
70-79 years	476,544 (27.1)	238,246 (27.1)	238,298 (27.1)
≥80 years	291,150 (16.5)	145,602 (16.5)	145,548 (16.5)
Sex, number (%)			
Men	1,006,266 (57.1)	503,177 (57.1)	503,089 (57.1)
Women	756,640 (42.9)	378,276 (42.9)	378,364 (42.9)
Residential area, number (%)			
Metropolitan	717,193 (40.7)	369,612 (41.9)	347,581 (39.4)
Large city	429,804 (24.4)	213,604 (24.3)	216,200 (24.5)
Small city and Rural area	615,909 (34.9)	298,237 (33.8)	317,672 (36.1)
Income quartiles, number (%)			
First quartile (lowest)	420,551 (23.9)	224,921 (25.5)	195,630 (22.2)
Second quartile	329,474 (18.7)	162,918 (18.5)	166,556 (18.9)
Third quartile	432,303 (24.5)	210,633 (23.9)	221,670 (25.1)
Fourth quartile (highest)	580,578 (32.9)	282,981 (32.1)	297,597 (33.8)
Comorbidities, number (%)			
Hypertension	1,021,250 (57.9)	658,096 (74.7)	363,154 (41.2)
Diabetes	592,795 (33.6)	426,989 (48.4)	165,806 (18.8)
Ischemic heart disease	288,602 (16.4)	206,601 (23.4)	82,001 (9.3)
Cerebrovascular disease	254,739 (14.5)	177,895 (20.2)	76,844 (8.7)
Dyslipidemia	681,790 (38.7)	458,702 (52.0)	223,088 (25.3)
Family history, number (%)			
Chronic kidney disease	135,353 (7.7)	80,666 (9.2)	54,687 (6.2)
End-stage kidney disease	55,334 (3.1)	34,299 (3.9)	21,035 (2.4)

Note: Data are presented as means (standard deviation) or numbers (percentages).

Abbreviations: SD, standard deviation.

제4장

만성신질환 발생과 가족력

제1절 전체 대상자에서 만성신질환 가족력에 따른 만성신질환 발생 위험	23
제2절 성별에 따른 만성신질환 가족력과 만성신질환 발생 사이의 연관관계	25

제4장

만성신질환 발생과 가족력

제1절 전체 대상자에서 만성신질환 가족력에 따른 만성신질환 발생 위험

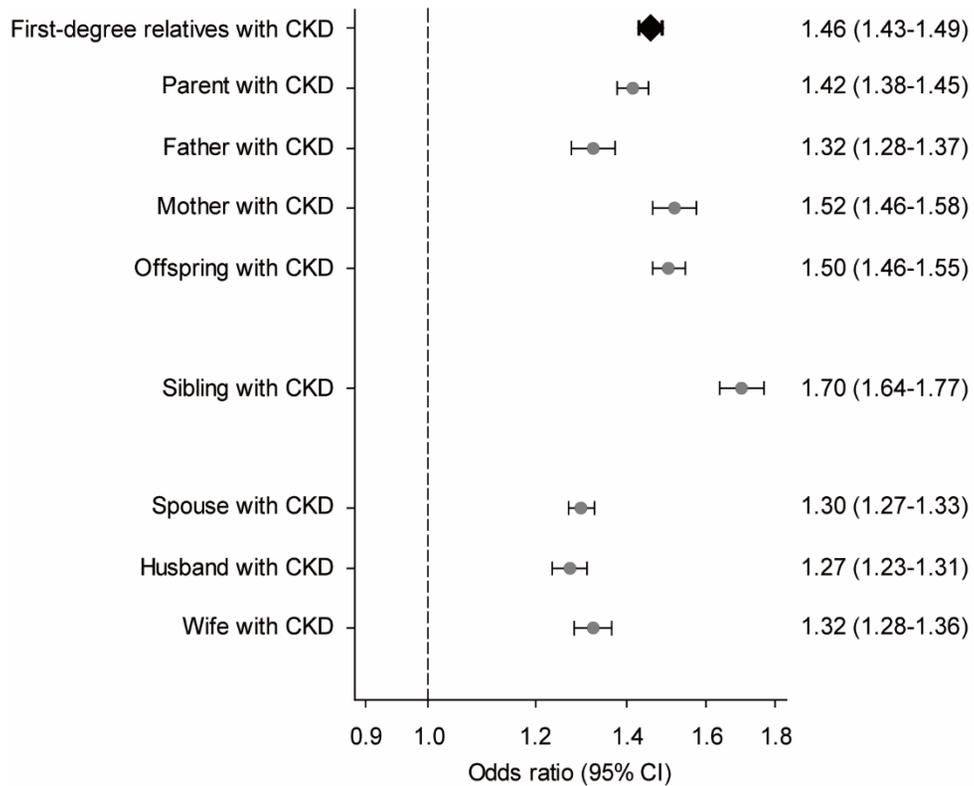
만성신질환 가족력이 만성신질환 발생의 위험인자임을 분석하기 위해 나이, 성별, 거주지역, 소득수준, 및 동반질환 (고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 뇌졸중, 및 이상지질혈증)으로 보정한 multivariate logistic regression analysis를 전체대상자에서 먼저 시행하였다. 가족력 여부는 일차 직계 가족 (부모 혹은 자식)뿐 아니라 형제자매 및 배우자로 나누어 분석하였다.

일차 직계 가족이 만성신질환에 이환된 경우 그렇지 않은 경우보다 만성신질환이 발생할 위험은 1.46배 더 높았고 (odds ratio 1.46, 95% confidence intervals 1.43-1.49), 이는 통계학적으로 유의하였다 ($P < 0.001$). 이 중 부모가 만성신질환인 경우는 1.42배 (odds ratio 1.42, 95% confidence intervals 1.38-1.45) 위험이 더 높았는데 특히 어머니가 만성신질환인 경우가 아버지가 만성신질환인 경우보다 더 높은 위험과 연관되었다 (odds ratio 1.32 대 1.52). 자녀가 만성신질환에 이환된 경우에도 위험이 50% 증가하였다 (odds ratio 1.50, 95% confidence intervals 1.46-1.55). 만성신질환인 형제나 자매가 있는 경우에도 만성신질환 발생 위험이 1.7배 증가하였다 (odds ratio 1.70, 95% confidence intervals 1.64-1.77). 혈연관계가 아닌 배우자가 만성신질환에 이환된 경우 다른 배우자도 만성신질환이 있을 위험은 30% 증가하였는데 (odds ratio 1.30, 95% confidence intervals 1.27-1.33), 남편이 만성신질환인 경우 부인의 만성신질환 위험의 odds ratio는 1.27 (95% confidence intervals 1.23-1.31)이었고 반대로 부인이 만성신질환인 경우의 odds ratio는 1.32 (95% confidence intervals 1.28-1.36)이었다.

<표 4-1> 전체 대상자에서 만성신질환 가족력에 따른 만성신질환 발생 위험

	Odds Ratio (95% CI)
First-degree relatives with CKD	1.46 (1.43-1.49)
Parent with CKD	1.42 (1.38-1.45)
Father with CKD	1.32 (1.28-1.37)
Mother with CKD	1.52 (1.46-1.58)
Offspring with CKD	1.50 (1.46-1.55)
Sibling with CKD	1.70 (1.64-1.77)
Spouse with CKD	1.30 (1.27-1.33)
Husband with CKD	1.27 (1.23-1.31)
Wife with CKD	1.32 (1.28-1.36)

Note: All models were adjusted for age, sex, residential area, income levels, and comorbidities (hypertension, diabetes, ischemic heart disease, stroke, and dyslipidemia).
Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CI, confidence interval.



[그림 4-1] 전체 대상자에서 만성신질환 가족력과 만성신질환 발생의 연관관계

제2절 성별에 따른 만성신질환 가족력과 만성신질환 발생 사이의 연관관계

전체대상자에서 확인된 만성신질환의 가족력에 따른 만성신질환 발생의 연관관계가 성별에 따라 동일하게 유지되는 지 확인하기 위해 대상자의 성별에 따라 하위분석을 시행하였다. 전체 대상자에서와 마찬가지로 나이, 성별, 거주지역, 소득수준, 및 동반질환(고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 뇌졸중, 및 이상지질혈증)으로 보정한 odds ratio와 95% 신뢰구간으로 위험을 평가하였다.

전체대상자의 57.1%인 1,006,266명의 남자(503,177명의 환자군 대 503,089명의 대조군)에서 먼저 분석하였다. 전체대상자에서와 마찬가지로 일차 직계 가족이 만성신질환에 이환된 경우 그렇지 않은 경우보다 만성신질환이 발생할 위험은 1.45배 더 높았다(odds ratio 1.45, 95% confidence intervals 1.41-1.49). 이 중 부모가 만성신질환인 경우는 1.44배(odds ratio 1.44, 95% confidence intervals 1.39-1.48) 위험이 더 높았는데 특히 어머니가 만성신질환인 경우가 아버지가 만성신질환인 경우보다 더 높은 위험과 연관되었다(odds ratio 1.38 대 1.50). 자녀가 만성신질환에 이환된 경우에도 위험이 47% 증가하였다(odds ratio 1.47, 95% confidence intervals 1.41-1.53). 만성신질환인 형제나 자매가 있는 경우에도 만성신질환 발생 위험이 1.66배 증가하였다(odds ratio 1.66, 95% confidence intervals 1.59-1.74).

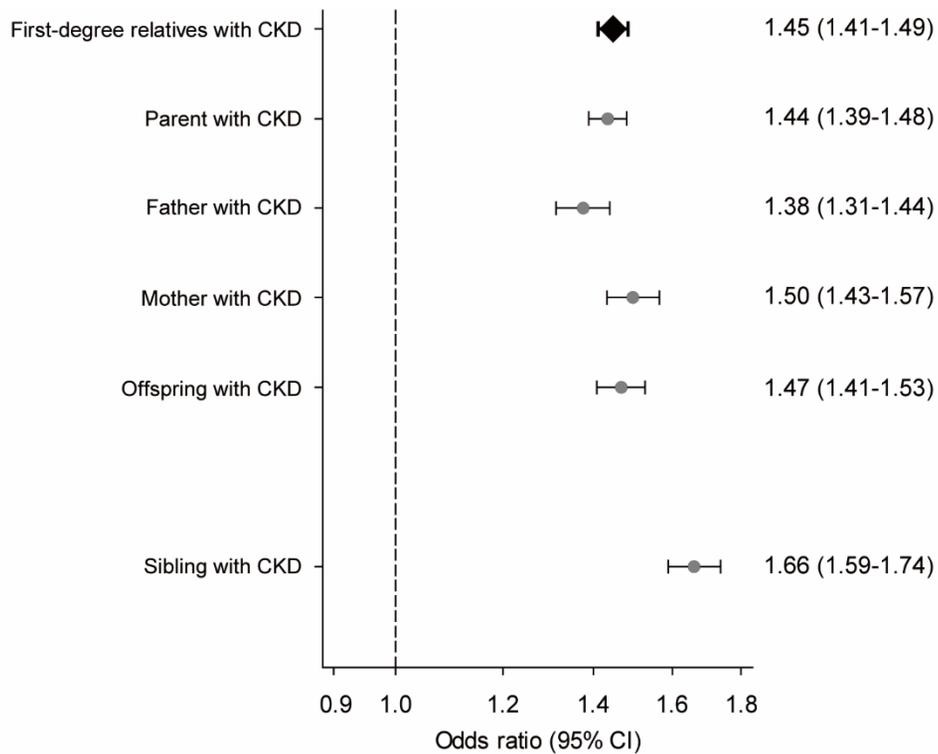
남자에서와 마찬가지로 756,640명의 여자(전체대상자의 42.9%)에서도 만성신질환의 가족력이 만성신질환 발생에 미치는 연관관계는 동일하게 관찰되었다.

<표 4-2> 남자에서 만성신질환 가족력에 따른 만성신질환 발생 위험

	Odds Ratio (95% CI)
First-degree relatives with CKD	1.45 (1.41-1.49)
Parent with CKD	1.44 (1.39-1.48)
Father with CKD	1.38 (1.31-1.44)
Mother with CKD	1.50 (1.43-1.57)
Offspring with CKD	1.47 (1.41-1.53)
Sibling with CKD	1.66 (1.59-1.74)

Note: All models were adjusted for age, sex, residential area, income levels, and comorbidities(hypertension, diabetes, ischemic heart disease, stroke, and dyslipidemia).

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CI, confidence interval.



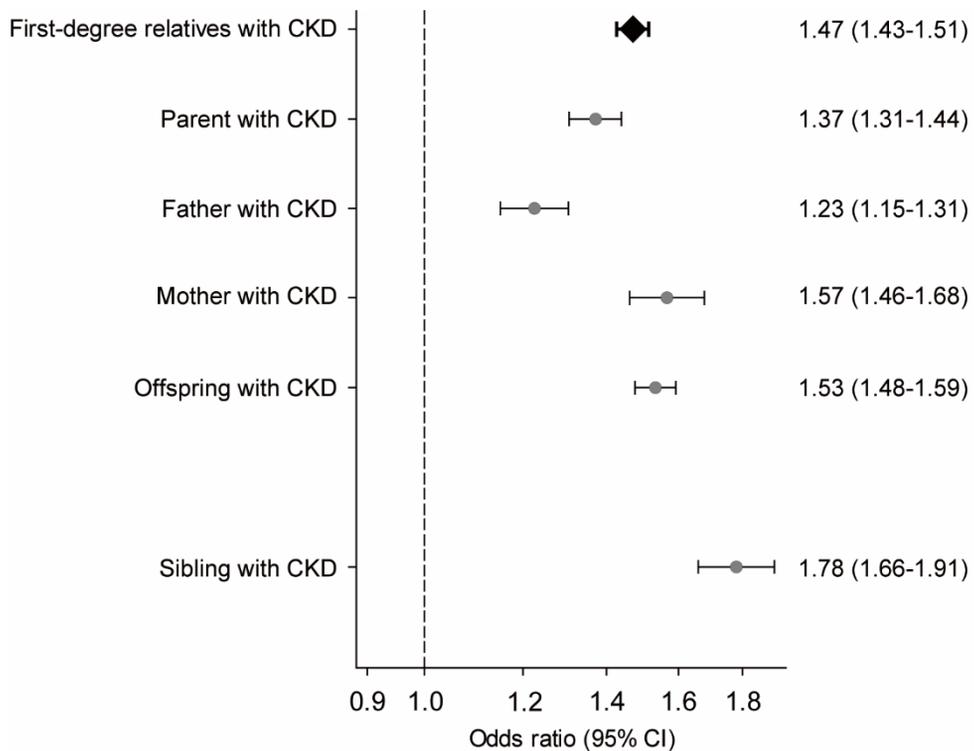
[그림 4-2] 남자에서 만성신질환 가족력과 만성신질환 발생의 연관관계

<표 4-3> 여자에서 만성신질환 가족력에 따른 만성신질환 발생 위험

	Odds Ratio (95% CI)
First-degree relatives with CKD	1.47 (1.43-1.51)
Parent with CKD	1.37 (1.31-1.44)
Father with CKD	1.23 (1.15-1.31)
Mother with CKD	1.57 (1.46-1.68)
Offspring with CKD	1.53 (1.48-1.59)
Sibling with CKD	1.78 (1.66-1.91)

Note: All models were adjusted for age, sex, residential area, income levels, and comorbidities (hypertension, diabetes, ischemic heart disease, stroke, and dyslipidemia).

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CI, confidence interval.



[그림 4-3] 여자에서 만성신질환 가족력과 만성신질환 발생의 연관관계

제5장

말기신질환 발생과 가족력

제1절 전체 대상자에서 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 위험 31

제2절 성별에 따른 말기신질환 가족력과 말기신질환 발생 사이의 연관관계 33

제5장

말기신질환 발생과 가족력

제1절 전체 대상자에서 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 위험

만성신질환 환자에서 말기신질환의 가족력이 만성신질환의 악화 (말기신질환으로의 진행)의 위험인자인지를 분석하기 위해 나이, 성별, 거주지역, 소득수준, 및 동반질환 (고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 뇌졸중, 및 이상지질혈증)으로 보정한 multivariate Cox regression analysis를 시행하였다. 이를 위해 만성신질환 환자군 881,453명 중 이미 말기신질환을 가지고 있었던 66,318명 (7.5%)을 제외하고 투석이나 이식 전 만성신질환 환자 815,135명만을 분석에 포함시켰다.

먼저, 투석이나 이식 전 만성신질환 환자 815,135명 전체대상자를 분석하였다. 평균 3.9년 (표준편차 3.6년)의 추적관찰 기간 (3,207,497 인-년)동안 총 126,483명에서 말기신질환으로 진행하였다 (15.5%). 말기신질환 가족력이 있는 경우 20.7%에서 말기신질환 가족력이 없는 경우에는 15.3%에서 말기신질환이 발생하였다.

<표 5-1> 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 빈도

	Affected relatives with ESRD	
	Presence	Absence
Progression to ESRD	(n= 31,512)	(n= 783,623)
Yes, number (%)	6,512 (20.7)	119,971 (15.3)
No, number (%)	25,000 (79.3)	663,652 (84.7)

Note: Data are presented as numbers (percentages). Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease.

부모나 자식 (일차 직계 가족)중 말기신질환이 있었던 경우는 그렇지 않은 경우보다 말기신질환으로 진행될 위험이 1.22배 더 높았고 (hazard ratio 1.22, 95% confidence intervals 1.17-1.26), 이는 통계학적으로 유의하였다 (P <0.001). 이중 부모가 말기신질환인 경우는 1.1배 (hazard ratio 1.10, 95% confidence intervals 1.05-1.15) 위험이 더 높았는데 어머니의 이환 여부에 더욱 연관되었다 (hazard ratio 1.15, 95% confidence

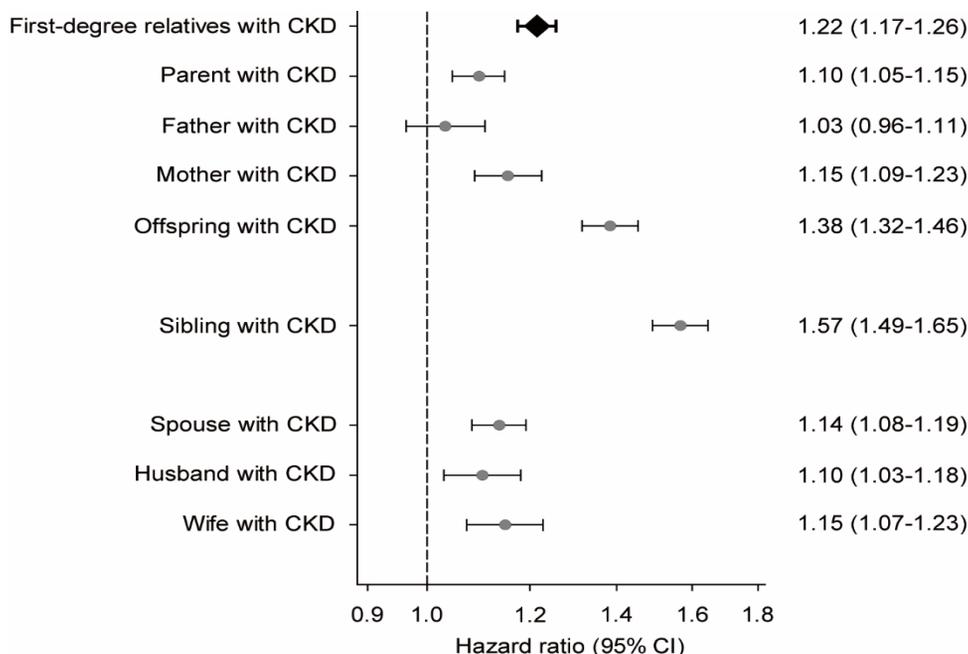
intervals 1.09-1.23). 자녀가 말기신질환이 있는 경우 말기신질환 발생 위험도는 38% 증가하였고 (hazard ratio 1.38, 95% confidence intervals 1.32-1.46) 형제나 자매가 말기신질환이 있는 경우에도 그 위험이 57 % 증가하였다 (hazard ratio 1.57, 95% confidence intervals 1.49-1.65). 또한, 배우자가 말기신질환에 이환된 경우에도 14% 위험이 증가하였다 (hazard ratio 1.14, 95% confidence intervals 1.08-1.19).

<표 5-2> 전체 대상자에서 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 위험

	Hazard Ratio (95% CI)
First-degree relatives with CKD	1.22 (1.17-1.26)
Parent with CKD	1.10 (1.05-1.15)
Father with CKD	1.03 (0.96-1.11)
Mother with CKD	1.15 (1.09-1.23)
Offspring with CKD	1.38 (1.32-1.46)
Sibling with CKD	1.57 (1.49-1.65)
Spouse with CKD	1.14 (1.08-1.19)
Husband with CKD	1.10 (1.03-1.18)
Wife with CKD	1.15 (1.07-1.23)

Note: All models were adjusted for age, sex, residential area, income levels, and comorbidities (hypertension, diabetes, ischemic heart disease, stroke, and dyslipidemia).

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CI, confidence interval.



[그림 5-1] 전체 대상자에서 말기신질환 가족력과 말기신질환 발생의 연관관계

제2절 성별에 따른 말기신질환 가족력과 말기신질환 발생 사이의 연관관계

전체 만성신질환 환자에서 확인된 말기신질환의 가족력에 따른 말기신질환 발생 사이의 연관관계가 성별에 따라 동일하게 유지되는지 확인하기 위해 대상자의 성별에 따라 하위분석을 시행하였다. 전체 대상자에서와 마찬가지로 나이, 성별, 거주지역, 소득수준, 및 동반질환 (고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 뇌졸중, 및 이상지질혈증)으로 보정한 hazard ratio와 95% 신뢰구간으로 위험을 평가하였다.

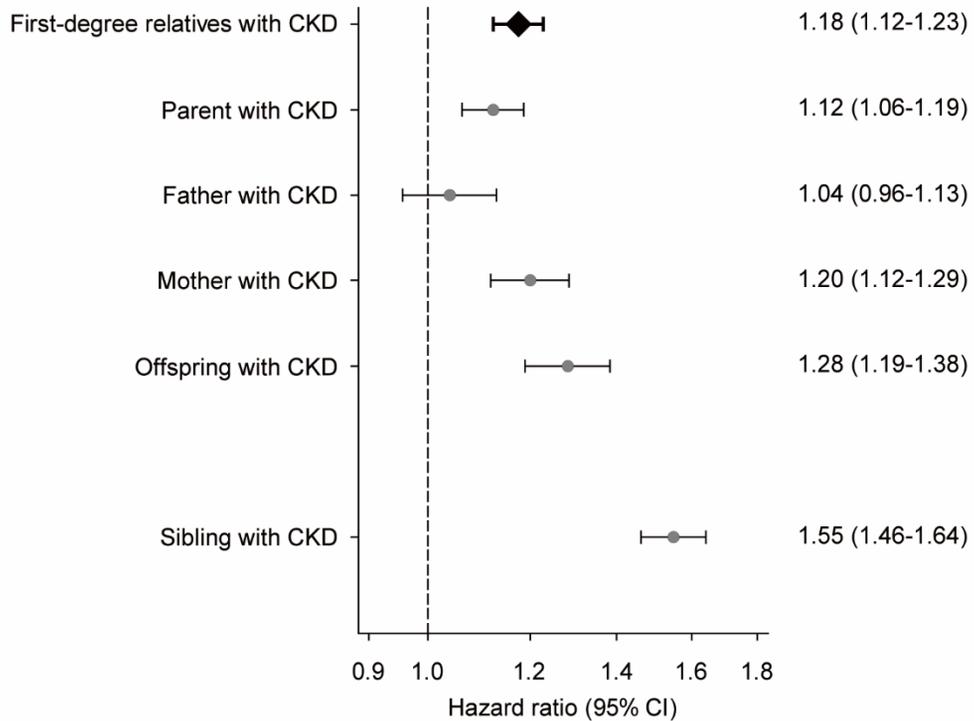
전체 만성신질환 환자에서와 마찬가지로 일차 직계가족의 말기신질환 가족력은 말기신질환으로 진행의 독립적 위험인자였는데, 남자의 경우 그 위험이 1.15배 (hazard ratio 1.15, 95% confidence intervals 1.11-1.20), 여자의 경우 1.24배 (hazard ratio 1.24, 95% confidence intervals 1.19-1.30) 위험이 더 높았다. 자식이 말기신질환에 이환된 경우에는 남자에서 29% (hazard ratio 1.29, 95% confidence intervals 1.20-1.38), 여자에서는 42% (hazard ratio 1.42, 95% confidence intervals 1.34-1.51) 그 위험이 더 높았다. 특히, 형제나 자매의 말기신질환 가족력이 만성신질환 악화에 강하게 연관되었는데, 남자의 경우 위험도가 1.56 (95% confidence intervals 1.49-1.64)이었고 여자의 경우에도 위험도는 1.64 (95% confidence intervals 1.52-1.78)로 관찰되었다.

<표 5-3> 남자에서 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 위험

	Hazard Ratio (95% CI)
First-degree relatives with CKD	1.18 (1.12-1.23)
Parent with CKD	1.12 (1.06-1.19)
Father with CKD	1.04 (0.96-1.13)
Mother with CKD	1.20 (1.12-1.29)
Offspring with CKD	1.28 (1.19-1.38)
Sibling with CKD	1.55 (1.46-1.64)

Note: All models were adjusted for age, sex, residential area, income levels, and comorbidities (hypertension, diabetes, ischemic heart disease, stroke, and dyslipidemia).

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CI, confidence interval.



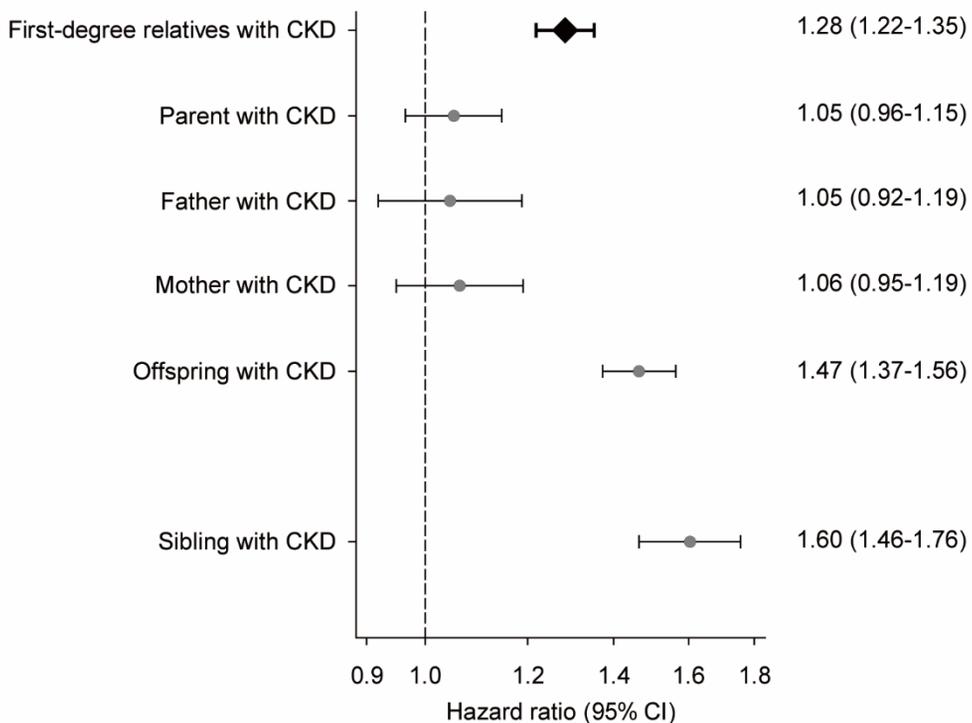
[그림 5-2] 남자에서 말기신질환 가족력과 말기신질환 발생의 연관관계

<표 5-4> 여자에서 말기신질환 가족력에 따른 말기신질환 발생 위험

	Hazard Ratio (95% CI)
First-degree relatives with CKD	1.28 (1.22-1.35)
Parent with CKD	1.05 (0.96-1.15)
Father with CKD	1.05 (0.92-1.19)
Mother with CKD	1.06 (0.95-1.19)
Offspring with CKD	1.47 (1.37-1.56)
Sibling with CKD	1.60 (1.46-1.76)

Note: All models were adjusted for age, sex, residential area, income levels, and comorbidities (hypertension, diabetes, ischemic heart disease, stroke, and dyslipidemia).

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CI, confidence interval.



[그림 5-3] 여자에서 말기신질환 가족력과 말기신질환 발생의 연관관계

제6장

고찰 및 결론

제1절 선행연구 고찰	39
제2절 만성신질환 가족력과 질환 발생 및 악화 사이의 연관관계	41
제3절 결론 및 제언	42

제6장 고찰 및 결론

본 연구는 국민건강보험공단에서 구축한 가족 데이터베이스를 이용하여 만성신질환의 가족력이 만성신질환 발생 및 악화 위험에 어떠한 연관 관계가 있는지 분석하였다. 만성신질환 가족력은 만성신질환 발생의 독립적 예후인자였을 뿐 아니라, 이미 만성신질환을 동반한 환자에서도 말기신질환 가족력은 말기신질환 발생의 높은 위험과 연관됨을 확인하였다. 관찰 연구의 한계로 가족력 자체가 만성신질환 발생 혹은 악화의 직접적 원인인지는 명확치 않으나, 향후 관련된 유전연구나 질병발생 연구 등이 필요할 수 있음을 제시하는 기초자료로서 의미가 있다. 특히, 국내에서 시행된 대규모 코호트 연구라는 점에서 한국인에서 다양한 만성질환 발생 및 악화에 가족력 연구가 유용할 수 있음을 확인하여 앞으로의 다양한 의학 또는 정책연구에 유용한 연구 방법이 될 수 있을 것으로 기대된다.

제1절 선행연구 고찰

심혈관계질환이나 당뇨병, 혹은 악성 질환들에서 잘 알려진 가족력과 질환 발생 위험과는 다르게 만성신질환의 발병에 있어 가족력의 역할에 관한 대규모 연구들은 많지 않은 실정이다. 말기신질환으로 흔히 이행하는 것으로 알려진 유전 질환들로 다낭성신질환, Alport 증후군, 그리고 유전성 신증후군 등이 알려져 있는 정도이다. 이와 같은 특별한 몇몇 유전질환 외 말기신질환 발병의 일반적 위험인자로서 가족력의 영향에 관해서는 일부 다기관 연구와 인구 기반 연구가 진행된 바 있다. 총 669명의 말기신질환 환자를 대상으로 한 연구에서 Mendelian pattern의 유전 질환을 제외한 경우 대조군에 비해 1촌 직계 가족 내 말기신질환의 가족력은 새로운 신부전 발병에 있어 odds ratio 3.0 (95% 신뢰도, 1.7-5.2)로 더 높은 위험도와 연관성을 가지는 것으로 생각되었다.²⁸ 또한 25,883명의 투석 환자들을 대상으로 한 다기관 연구에서는 대상자의 약 23%에 달하는 경우에서 말기신질환에 이환된 가족 구성원이 존재함이 확인되었고, 말기신질환

의 가족력은 대상자의 말기신질환 조기 발병과도 관련이 있었다.²⁹ 2012년 미국 환자들을 대상으로 발표된 REGARD 연구에서는 말기신질환의 가족력이 있는 경우 1촌 가족 내 말기신질환의 발생위험이 12% 더 높았으며,³⁰ 2017년 타이완 건강보험데이터를 이용한 분석에서는 부모의 말기신질환 가족력이 있는 경우 약 2배, 자녀와의 연관성은 약 3배, 그리고 형제-자매 내 가족력이 있는 경우 약 5배 이상 가족 내 말기신질환 유병률이 더 높았다.³¹ 다만 REGARD 연구에서는 가족력을 설문지에 의존하여 조사하였고, 타이완의 연구에서는 단면분석으로 유병률만을 분석한 것이어서 말기신질환 혹은 이전 단계인 만성신질환의 가족력이 말기신질환 발생에 미치는 영향을 분석하거나 인과 관계에 관한 설명에 있어서는 한계를 지닌다는 점이 지적된 바 있다.

이와는 별개로 말기신질환으로 이행되기 전 단계인 만성신질환에서의 가족력의 영향은 잘 알려져 있지 않다. 하지만, 몇몇 선행 연구들을 통해 만성신질환의 발병 기전에 있어 유전적 소인과 함께 환경적 요인이 모두 영향을 미친다는 가설이 제기된 바 있다.³²⁻³⁵ 다만 가족력과 같은 유전적 요소가 만성신질환 발병에 미치는 영향의 크기와 그 기전 등을 입증하고자 하는 연구들은 앞서 명시되었던 말기신질환 환자들에 관한 연구들에 비해서는 여전히 부족한 실정이다. 그렇지만 최근의 전장 유전체 연관 분석을 통해 다수의 유전 좌위 (genetic loci)들이 만성신질환 정의와 관련된 요소인 사구체 여과율과 알부민뇨와 간접적 연관성을 지님이 보고된 바 있다.^{36),37)} 아울러 신기능과 연관된 혈액 바이오마커 (biomarker), 예를 들어 혈중 요소 및 요산 농도와 신기능에 따라 조절되는 것으로 알려진 혈중 전해질 농도와 같은 요인들에서도 일부 유전성이 관찰됨이 확인되기도 하였다.^{32,35,36} 그러나 위와 같은 신기능 관련 유전적 요소들에 관한 연구들은 대개 쌍둥이를 대상으로 하거나 소규모 가족 연구 등을 통해 시도되었기에,^{35,39,40-43} 일반인을 대상으로 그 결론을 보편적으로 적용하기에는 표본 오차의 한계를 필연적으로 지닐 수밖에 없다.⁴⁴ 특히, 국내에서 만성신질환 가족력의 예측 인자로서의 역할에 관련된 연구는 아직까지 전무한 실정임을 감안하면 국내 일반인들을 대상으로 하는 대규모 연구가 필요하다. 또한, 기존의 국내외 다양한 선행 연구들은 말기신질환에 집중되었던 바 보다 초기의 (낮은 기수)의 만성신질환에 관한 연구를 진행함으로써 신장 질환 내 유전성과 위험성의 계층화에 추가적인 의미를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

제2절 만성신질환 가족력과 질환 발생 및 악화 사이의 연관관계

본 연구는 한국인에서 만성신질환 가족력이 만성신질환 발생의 높은 위험과 유의한 연관관계가 있으며 이미 만성신질환에 이환 된 환자에서 말기신질환의 가족력이 말기신질환으로의 진행에도 상관관계가 있음을 규명하였다. 특히 개인의 기억력에 의존한 설문 을 통한 가족력 파악이 아니라 국민건강보험공단에서 구축한 가족 데이터베이스를 이용 함으로써 가족 내 질환 이환 내역을 빠짐없이 추적할 수 있었다는 점에서 강점이 있다. 또한, 만성신질환에 연관된 가족력 연구로는 국내에서 처음 시도된 연구로 투석이나 이식 전의 비교적 초기 만성신질환 환자를 대상으로 하였다는 점에서 말기신질환에만 국한하였던 외국 연구와도 차별된다. 이를 통해 투석 전 혹은 투석 중인 전체 단계에서의 만성신질환 환자에서 만성신질환의 가족력이 해당 질환의 발생이나 악화에 유의한 연관 관계가 있음을 확인하였다.

흥미롭게도, 배우자의 만성신질환 여부도 상대의 만성신질환 발생 혹은 악화에 연관됨 을 관찰하였다. 배우자는 혈연관계가 아니라는 점에서 만성신질환 발생 및 악화에 공유 된 환경 요인 (shared environmental factor)이 유전요인과 더불어 주요한 역할을 할 수 있음을 시사한다. 즉, 가족 내에서 공유되는 식사 형태나 생활 패턴 등이 만성신질환 환자의 관리에 함께 고려되어야 함을 이해하는 것이 필요하다 하겠다. 이와 더불어 흡연 여부나, 키, 체중, 교육 정도 등 만성신질환에 영향을 미치는 여러 요소들을 비슷하게 공유하는 배우자를 만나게 되었을 가능성, 즉 “assortative mating”도 또 다른 원인으로 생각할 수 있다.^{45,46} 추후 배우자관련 연구에서는 이러한 가능성도 함께 염두에 둘 필요가 있겠다.

본 연구는 지금까지 진행된 만성신질환과 가족력에 관련된 연구 중 가장 대규모 연구 이고 한국인을 대상으로 한 첫 번째 연구라는 점에서 의의가 있으나, 본 연구를 해석함에 있어 주의할 점은 여전히 존재한다. 첫째, 관찰 연구의 한계로 가족력이 만성신질환의 발생 및 악화의 직접적 원인인지는 명백하지 않다. 둘째, 만성신질환을 진단명으로만 확인함으로써 사구체여과율이나 알부민뇨를 기반으로 정의되는 실제 만성신질환을 정확 히 반영하지 못하였을 제한점이 있어 해석에 주의를 요한다. 셋째, 구축된 가족력 데이터 베이스로는 해당 기간 동안 생존하였던 기간이 포함된 대상자의 질환 이력만을 파악할 수 있기 때문에 만성신질환과 같이 비교적 고령에서 발병하는 질환인 경우 부모의 질환 여부가 형제/자매 혹은 자식의 경우보다 덜 파악될 가능성이 존재한다. 본 연구에서도 2004년부터 2017년까지 만성신질환을 가진 88만명을 선별하였고, 이들의 평균 나이가

64세였던 점을 감안하면 이 기간 동안 이미 사망한 부모의 가족력 여부는 누락되었을 가능성이 크다. 이와 같은 가족력 데이터베이스의 특성이 부모나 자식보다는 비슷한 연령대인 형제/자매의 질환 여부가 환자의 만성신질환 발생과 더 강하게 연관되었던 본 연구의 결과를 일부 설명할 수 있을 것으로 생각된다. 추후 비슷한 연구에서도 이와 같은 데이터의 특성을 이해하는 것이 필요할 수 있겠다.

제3절 결론 및 제언

본 연구를 통해 한국인에서도 만성신질환 가족력이 있는 개인은 만성신질환 발생 혹은 악화에 위험이 더 높음을 규명하였다. 이는 가족력 분석을 통해 만성신질환의 높은 위험도를 지닌 개인들을 사전에 선별하고 증상 발현 전에 각 개인이 위험 요소들에 대한 조절이 가능하게 할 뿐 아니라 적절한 시점에서의 치료 시작과 함께 개인화된 맞춤형 교육 역시 중요할 수 있음을 시사한다. 본 연구 결과를 바탕으로 가족 내 만성신질환 발생 및 악화에 직접적으로 관련 있는 유전정보 규명 연구나 가족 내 추적 관찰 연구 등 다양한 의학 또는 정책연구가 필요할 것으로 사료된다. 이를 바탕으로 만성신질환 발병 원인으로 가족력이 중요한 인자로 밝혀진다면 만성신질환도 당뇨병, 고혈압, 심혈관계질환 및 암 등과 더불어 가족력과 연관된 주요한 만성질환에 포함되어 관리될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

참고문헌

1. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:104-14.
2. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, Atkins R, Badawi A, Ballew SH, Banerjee A, Barregård L, Barrett-Connor E, Basu S, Bello AK, Bensenor I, Bergstrom J, Bikbov B, Blosser C, Brenner H, Carrero JJ, Chadban S, Cirillo M, Cortinovis M, Courville K, Dandona L, Dandona R, Estep K, Fernandes J, Fischer F, Fox C, Gansevoort RT, Gona PN, Gutierrez OM, Hamidi S, Hanson SW, Himmelfarb J, Jassal SK, Jee SH, Jha V, Jimenez-Corona A, Jonas JB, Kengne AP, Khader Y, Khang YH, Kim YJ, Klein B, Klein R, Kokubo Y, Kolte D, Lee K, Levey AS, Li Y, Lotufo P, El Razek HMA, Mendoza W, Metoki H, Mok Y, Muraki I, Muntner PM, Noda H, Ohkubo T, Ortiz A, Perico N, Polkinghorne K, Al-Radaddi R, Remuzzi G, Roth G, Rothenbacher D, Satoh M, Saum KU, Sawhney M, Schöttker B, Shankar A, Shlipak M, Silva DAS, Toyoshima H, Ukwaja K, Umesawa M, Vollset SE, Warnock DG, Werdecker A, Yamagishi K, Yano Y, Yonemoto N, Zaki MES, Naghavi M, Forouzanfar MH, Murray CJL, Coresh J, Vos T; Global Burden of Disease 2013 GFR Collaborators; CKD Prognosis Consortium; Global Burden of Disease Genitourinary Expert Group. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2167-79.
3. Jager KJ, Fraser SDS. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(suppl2):ii121-8.
4. 2016 건강보험통계연보. Available at <https://www.hira.or.kr/>
5. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:713-35.
6. Ginsburg GS, Wu RR, Orlando LA. Family health history: underused for actionable risk assessment. *Lancet.* 2019;394:596-603.
7. Royal Australian College of General Practitioners. The fields of genetics and genomics have developed rapidly in the past decade. 2018 <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinicalguidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/genomics-in-general-practice/family-history>.

8. National Collaborating Centre for Cancer. Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer; 2013 (NICE Clinical Guidelines, No. 164.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247567/>.
9. NICE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. 2013 (updated 2017). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>.
10. Qureshi N, Armstrong S, Dhiman P, Saukko P, Middlemass J, Evans PH, Kai J; ADDFAM (Added Value of Family History in CVD Risk Assessment) Study Group. Effect of adding systematic family history enquiry to cardiovascular disease risk assessment in primary care: a matched-pair, cluster randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:253-62.
11. Murad H, Kalter-Leibovici O, Chetrit A, Freedman LS. A statistical comparison of different family history scores. *Stat Med.* 2007;26:2785-98.
12. Scheuner MT, Wang SJ, Raffel LJ, Larabell SK, Rotter JI. Family history: a comprehensive genetic risk assessment method for the chronic conditions of adulthood. *Am J Med Genet.* 1997;71:315-24.
13. Cornelis MC, Qi L, Zhang C, Kraft P, Manson J, Cai T, Hunter DJ, Hu FB. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in U.S. men and women of European ancestry. *Ann Intern Med.* 2009;150:541-50.
14. Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G, Adami HO, Hsu FC, Zhu Y, Bälter K, Kader AK, Turner AR, Liu W, Bleecker ER, Meyers DA, Duggan D, Carpten JD, Chang BL, Isaacs WB, Xu J, Grönberg H. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:910-19.
15. Butterworth, Adam, and P. Pharoah. "Family history as a risk factor for common, complex disease." An independent, epidemiologic assessment of the evidence for familial risk of disease. Cambridge, UK: Public Health Genetics Foundation (2007).
16. Cannon-Albright LA, Foster NL, Schliep K, Farnham JM, Teerlink CC, Kaddas H, Tschanz J, Corcoran C, Kauwe JSK. Relative risk for Alzheimer disease based on complete family history. *Neurology.* 2019;92:e1745-53.

17. Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Huang LH, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Kuo CT, Yeh YH. Association of a Family History of Atrial Fibrillation With Incidence and Outcomes of Atrial Fibrillation: A Population-Based Family Cohort Study. *JAMA Cardiol.* 2017;2:863-70.
18. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PW, O'Donnell CJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA.* 2004;291:2204-11.
19. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Wang TJ, Lloyd-Jones D, Wilson PW, O'Donnell CJ. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA.* 2005;294:3117-23.
20. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham offspring study. *Diabetes.* 2000;49:2201-7.
21. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham offspring study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1068-74.
22. Li R, Bensen JT, Hutchinson RG, Province MA, Hertz-Picciotto I, Sprafka JM, Tyroler HA. Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the NHLBI family heart study. *Genet Epidemiol.* 2000;18:236-50.
23. Pereira MA, Schreiner PJ, Pankow JS, Williams RR, Higgins M, Province MA, Rao DC. The Family Risk Score for coronary heart disease: associations with lipids, lipoproteins, and body habitus in a middle-aged bi-racial cohort: The ARIC study. *Ann Epidemiol.* 2000;10:239-45.
24. Yeung EH, Pankow JS, Astor BC, Powe NR, Saudek CD, Kao WH. Increased risk of type 2 diabetes from a family history of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:154-6.
25. Royal Australian College of General Practitioners. The fields of genetics and genomics have developed rapidly in the past decade. 2018. <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinicalguidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/genomics-in-general-practice/family-history>.

26. National Collaborating Centre for Cancer. Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer; 2013. (NICE Clinical Guidelines, No. 164.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247567>.
27. NICE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. 2013 (updated 2017). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>.
28. O'Dea DF, Murphy SW, Hefferton D, Parfrey PS. Higher risk for renal failure in first-degree relatives of white patients with end-stage renal disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:794-801.
29. Freedman BI, Volkova NV, Satko SG, Krisher J, Jurkovitz C, Soucie JM, McClellan WM. Population-based screening for family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2005;25:529-35.
30. McClellan WM, Warnock DG, Judd S, Muntner P, Patzer RE, Bradbury BD, McClure LA, Newsome BB, Howard G. Association of family history of ESRD, prevalent albuminuria, and reduced GFR with incident ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:25-31.
31. Wu HH, Kuo CF, Li IJ, Weng CH, Lee CC, Tu KH, Liu SH, Chen YC, Yang CW, Luo SF, See LC, Yu KH, Huang LH, Zhang W, Doherty M, Tian YC. Family Aggregation and Heritability of ESRD in Taiwan: A Population-Based Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:619-26.
32. Lei HH, Perneger TV, Klag MJ, Whelton PK, Coresh J. Familial aggregation of renal disease in a population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1270-6.
33. Queiroz Madeira EP, da Rosa Santos O, Ferreira Santos SF, Alonso da Silva L, MacIntyre Innocenzi A, Santoro-Lopes G. Familial aggregation of end-stage kidney disease in Brazil. *Nephron.* 2002;91:666-670.
34. Satko SG, Freedman BI. The familial clustering of renal disease and related phenotypes. *Med Clin North Am.* 2005;89:447-56.

35. C, Montagnana M, Burri P, Almgren P, Minuz P, Hulthén UL, Melander O. Determinants of kidney function in Swedish families: role of heritable factors. *J Hypertens*. 2008;26:1773-9.
36. Wuttke M, Li Y, Li M, Sieber KB, Feitosa MF, Gorski M, Tin A, Wang L, Chu AY, Hoppmann A, Kirsten H, Giri A, Chai JF, Sveinbjornsson G, Tayo BO, Nutile T, Fuchsberger C, Marten J, Cocca M, Ghasemi S, Xu Y, Horn K, Noce D, van der Most PJ, Sedaghat S, Yu Z, Akiyama M, Afaq S, Ahluwalia TS, Almgren P, Amin N, Ärnlöv J, Bakker SJL, Bansal N, Baptista D, Bergmann S, Biggs ML, Biino G, Boehnke M, Boerwinkle E, Boissel M, Bottinger EP, Boutin TS, Brenner H, Brumat M, Burkhardt R, Butterworth AS, Campana E, Campbell A, Campbell H, Canouil M, Carroll RJ, Catamo E, Chambers JC, Chee ML, Chee ML, Chen X, Cheng CY, Cheng Y, Christensen K, Cifkova R, Ciullo M, Concas MP, Cook JP, Coresh J, Corre T, Sala CF, Cusi D, Danesh J, Daw EW, de Borst MH, De Grandi A, de Mutsert R, de Vries APJ, Degenhardt F, Delgado G, Demirkan A, Di Angelantonio E, Dittrich K, Divers J, Dorajoo R, Eckardt KU, Ehret G, Elliott P, Endlich K, Evans MK, Felix JF, Foo VHX, Franco OH, Franke A, Freedman BI, Freitag-Wolf S, Friedlander Y, Froguel P, Gansevoort RT, Gao H, Gasparini P, Gaziano JM, Giedraitis V, Gieger C, Girotto G, Giulianini F, Gögele M, Gordon SD, Gudbjartsson DF, Gudnason V, Haller T, Hamet P, Harris TB, Hartman CA, Hayward C, Hellwege JN, Heng CK, Hicks AA, Hofer E, Huang W, Hutri-Kähönen N, Hwang SJ, Ikram MA, Indridason OS, Ingelsson E, Ising M, Jaddoe VWV, Jakobsdottir J, Jonas JB, Joshi PK, Josyula NS, Jung B, Kähönen M, Kamatani Y, Kammerer CM, Kanai M, Katarinen M, Kerr SM, Khor CC, Kiess W, Kleber ME, Koenig W, Kooner JS, Körner A, Kovacs P, Kraja AT, Krajevichova A, Kramer H, Krämer BK, Kronenberg F, Kubo M, Kühnel B, Kuokkanen M, Kuusisto J, La Bianca M, Laakso M, Lange LA, Langefeld CD, Lee JJ, Lehne B, Lehtimäki T, Lieb W; Lifelines Cohort Study, Lim SC, Lind L, Lindgren CM, Liu J, Liu J, Loeffler M, Loos RJJ, Lucae S, Lukas MA, Lyytikäinen LP, Mägi R, Magnusson PKE, Mahajan A, Martin NG, Martins J, März W, Mascalzoni D, Matsuda K, Meisinger C, Meitinger T, Melander O, Metspalu A, Mikaelsdottir EK, Milaneschi Y, Miliku K, Mishra PP; V. A. Million Veteran Program, Mohlke KL, Mononen N, Montgomery GW, Mook-Kanamori DO, Mychaleckyj JC, Nadkarni GN, Nalls MA, Nauck M, Nikus K, Ning B, Nolte IM, Noordam R, O'Connell J, O'Donoghue ML, Olafsson I, Oldehinkel AJ, Orho-Melander M, Ouwehand WH,

Padmanabhan S, Palmer ND, Palsson R, Penninx BWJH, Perls T, Perola M, Pirastu M, Pirastu N, Pistis G, Podgornaia AI, Polasek O, Ponte B, Porteous DJ, Poulain T, Pramstaller PP, Preuss MH, Prins BP, Province MA, Rabelink TJ, Raffield LM, Raitakari OT, Reilly DF, Rettig R, Rheinberger M, Rice KM, Ridker PM, Rivadeneira F, Rizzi F, Roberts DJ, Robino A, Rossing P, Rudan I, Rueedi R, Ruggiero D, Ryan KA, Saba Y, Sabanayagam C, Salomaa V, Salvi E, Saum KU, Schmidt H, Schmidt R, Schöttker B, Schulz CA, Schupf N, Shaffer CM, Shi Y, Smith AV, Smith BH, Soranzo N, Spracklen CN, Strauch K, Stringham HM, Stumvoll M, Svensson PO, Szymczak S, Tai ES, Tajuddin SM, Tan NYQ, Taylor KD, Teren A, Tham YC, Thiery J, Thio CHL, Thomsen H, Thorleifsson G, Toniolo D, Tönjes A, Tremblay J, Tzoulaki I, Uitterlinden AG, Vaccargiu S, van Dam RM, van der Harst P, van Duijn CM, Velez Edward DR, Verweij N, Vogelesang S, Völker U, Vollenweider P, Waeber G, Waldenberger M, Wallentin L, Wang YX, Wang C, Waterworth DM, Bin Wei W, White H, Whitfield JB, Wild SH, Wilson JF, Wojczynski MK, Wong C, Wong TY, Xu L, Yang Q, Yasuda M, Yerges-Armstrong LM, Zhang W, Zonderman AB, Rotter JI, Bochud M, Psaty BM, Vitart V, Wilson JG, Dehghan A, Parsa A, Chasman DI, Ho K, Morris AP, Devuyst O, Akilesh S, Pendergrass SA, Sim X, Böger CA, Okada Y, Edwards TL, Snieder H, Stefansson K, Hung AM, Heid IM, Scholz M, Teumer A, Köttgen A, Pattaro C. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet.* 2019;51:957-72.

37. Teumer A, Li Y, Ghasemi S, Prins BP, Wuttke M, Hermle T, Giri A, Sieber KB, Qiu C, Kirsten H, Tin A, Chu AY, Bansal N, Feitosa MF, Wang L, Chai JF, Cocca M, Fuchsberger C, Gorski M, Hoppmann A, Horn K, Li M, Marten J, Noce D, Nutile T, Sedaghat S, Sveinbjornsson G, Tayo BO, van der Most PJ, Xu Y, Yu Z, Gerstner L, Ärnlöv J, Bakker SJL, Baptista D, Biggs ML, Boerwinkle E, Brenner H, Burkhardt R, Carroll RJ, Chee ML, Chee ML, Chen M, Cheng CY, Cook JP, Coresh J, Corre T, Danesh J, de Borst MH, De Grandi A, de Mutsert R, de Vries APJ, Degenhardt F, Dittrich K, Divers J, Eckardt KU, Ehret G, Endlich K, Felix JF, Franco OH, Franke A, Freedman BI, Freitag-Wolf S, Gansevoort RT, Giedraitis V, Gögele M, Grundner-Culemann F, Gudbjartsson DF, Gudnason V, Hamet P, Harris TB, Hicks AA, Holm H, Foo VHX, Hwang SJ, Ikram MA, Ingelsson E, Jaddoe VWV, Jakobsdottir J, Josyula NS, Jung B, Kähönen M, Khor CC, Kiess W, Koenig W, Körner A, Kovacs P, Kramer H, Krämer BK, Kronenberg F, Lange LA, Langefeld

- CD, Lee JJ, Lehtimäki T, Lieb W, Lim SC, Lind L, Lindgren CM, Liu J, Loeffler M, Lyytikäinen LP, Mahajan A, Maranville JC, Mascalzoni D, McMullen B, Meisinger C, Meitinger T, Miliku K, Mook-Kanamori DO, Müller-Nurasyid M, Mychaleckyj JC, Nauck M, Nikus K, Ning B, Noordam R, Connell JO, Olafsson I, Palmer ND, Peters A, Podgornaia AI, Ponte B, Poulain T, Pramstaller PP, Rabelink TJ, Raffield LM, Reilly DF, Rettig R, Rheinberger M, Rice KM, Rivadeneira F, Runz H, Ryan KA, Sabanayagam C, Saum KU, Schöttker B, Shaffer CM, Shi Y, Smith AV, Strauch K, Stumvoll M, Sun BB, Szymczak S, Tai ES, Tan NYQ, Taylor KD, Teren A, Tham YC, Thiery J, Thio CHL, Thomsen H, Thorsteinsdottir U, Tönjes A, Tremblay J, Uitterlinden AG, van der Harst P, Verweij N, Vogelezang S, Völker U, Waldenberger M, Wang C, Wilson OD, Wong C, Wong TY, Yang Q, Yasuda M, Akilesh S, Bochud M, Böger CA, Devuyst O, Edwards TL, Ho K, Morris AP, Parsa A, Pendergrass SA, Psaty BM, Rotter JI, Stefansson K, Wilson JG, Susztak K, Snieder H, Heid IM, Scholz M, Butterworth AS, Hung AM, Pattaro C, Köttgen A. Genome-wide association meta-analyses and fine-mapping elucidate pathways influencing albuminuria. *Nat Commun.* 2019;10:4130.
38. Hunter DJ, Lange Md, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD. Genetic contribution to renal function and electrolyte balance: a twin study. *Clin Sci (Lond).* 2002;103:259-65.
39. Moulin F, Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Bouatou Y, Guessous I, Ehret G, Bonny O, Pechère-Bertschi A, Staessen JA, Paccaud F, Martin PY, Burnier M, Vogt B, Devuyst O, Bochud M. A population-based approach to assess the heritability and distribution of renal handling of electrolytes. *Kidney Int.* 2017;92:1536-43.
40. Whitfield J, Martin N. The effects of inheritance on constituents of plasma: A twin study on some biochemical variables. *Ann Clin Biochem.* 1984;21:176-83.
41. Bathum L, Fagnani C, Christiansen L, Christensen K. Heritability of biochemical kidney markers and relation to survival in the elderly—results from a Danish populationbased twin study. *Clinica Chimica Acta.* 2004;349:143-50.
42. Raggi P, Su S, Karohl C, Veledar E, Rojas-Campos E, Vaccarino V. Heritability of renal function and inflammatory markers in adult male twins. *Am J Nephrol.* 2010;32:317-23.

43. Arpegard J, Viktorin A, Chang Z, de Faire U, Magnusson PK, Svensson P. Comparison of heritability of cystatin C- and creatinine-based estimates of kidney function and their relation to heritability of cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001467.
44. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era - concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet.* 2008;9:255-66.
45. Agrawal A, Heath AC, Grant JD, Pergadia ML, Statham DJ, Bucholz KK, Martin NG, Madden PA. Assortative mating for cigarette smoking and for alcohol consumption in female Australian twins and their spouses. *Behav Genet.* 2006;36:553-66.
46. Yengo L, Robinson MR, Keller MC, Kemper KE, Yang Y, Trzaskowski M, Gratten J, Turley P, Cesarini D, Benjamin DJ, Wray NR, Goddard ME, Yang J, Visscher PM. Imprint of assortative mating on the human genome. *Nat Hum Behav.* 2018;2:948-54.

연구보고서 2019-20-032

한국인에서 만성신질환 가족력이 만성신질환 발생에 미치는 영향

발행일	2021년 7월 23일
발행인	김성우
편집인	이천균
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6977, 6985
팩스	0303-3448-7105~7
인쇄처	지성프린팅 (02-2278-2490)

(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(백석1동 1232번지)
대표전화 1577-0013 / 팩스 031-900-0049
www.nhmc.or.kr

한국인에서 만성신질환 가족력이 만성신질환 발생에 미치는 영향