

# 요로결석이 신장 합병증 및 사망에 미치는 장기적 영향 분석

김재영 · 장태익 · 이재광 · 최윤경

국민건강보험

National Health  
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

연구보고서

NHIMC-2021-PR-028

# 요로결석이 신장 합병증 및 사망에 미치는 장기적 영향 분석

김재영 · 장태익 · 이재광 · 최윤경

국민건강보험  
일산병원

National Health  
Insurance Service  
Ilsan Hospital

연구소

Research Institute

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 내과	김재영
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 일산병원 내과	장태익
	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석부	이재광
	국민건강보험공단 빅데이터실	최윤경

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2021-1-859

NHIMC 2021-07-011

# 머리말

일차 진료에서 흔하게 접할 수 있는 질환으로 국내뿐만 아니라 전세계적으로 발병률이 증가 추세에 있는 한편 그동안 빠른 진단과 적절한 치료에 관해서는 다양한 연구들이 이루어져 왔으나, 결석 발생이 장기간에 걸쳐 건강에 미치는 영향에 관해서는 추가적인 연구들이 필요한 실정이다. 요로결석 발생에 관련된 위험 인자 가운데 일부가 여러 대사성 질환들과 심혈관계 질환 발병에 있어 공통된 위험 인자로 알려지고 있어, 국내에서도 3대 사망 원인 중 하나로 지목되는 심혈관계 질환과 요로결석 발생 사이의 연관성에 관한 연구들이 필요하다.

본 연구에서는 국민건강보험공단 자료를 활용하여 치료를 요하는 요로결석을 경험한 환자들을 대상으로 심혈관계 질환 발생의 위험도가 일반 인구에 비해 달라지는지를 확인하고자 하였다. 결과적으로 요로결석의 발생은 장기적으로 심뇌혈관 질환 발생에 있어 대조군에 비해 약 10% 이상의 위험도 상승과 연관성을 보이는 것이 확인되었다. 이러한 위험도 상승은 나이, 성별, 거주지, 보험료 분위와 동반질환 유무를 보정한 이후에도 일관되게 유지되었다. 관찰 연구의 한계로 인과관계 혹은 발병 기전에 관한 규명에는 어려움이 있으나, 본 연구를 통해 한국인에서 요로결석의 발생이 향후 심혈관계 질환 발생에 있어 독립적 위험 인자임을 대규모 역학연구를 통해 확인하였다는데 의미가 있다. 본 연구 결과를 바탕으로 요로결석 환자들이 잠재적인 심혈관계 질환 발병의 고위험군으로서 조기 평가와 맞춤 치료가 필요할 수 있음을 제시하는 기초자료로서 활용될 것으로 기대된다.

끝으로 이 보고서의 내용은 연구진의 개인적 의견이며 국민건강보험 일산병원의 공식적 견해가 아님을 밝혀둔다.

2022 4

국민건강보험 일산병원장

김성우

일산병원 연구소장

이천준

# 목차

요약 .....	1
제1장 연구의 배경 및 목적 .....	5
제1절 연구의 배경 및 필요성 .....	7
제2절 연구 목적 .....	9
제3절 기대되는 효과 .....	9
제2장 연구대상 및 방법 .....	11
제1절 연구 대상 .....	13
제2절 연구 자료 .....	14
제3절 결과변수 및 관심변수 .....	16
제4절 통계학적 분석방법 .....	16
제3장 연구대상자들의 일반적 특성 .....	19
제1절 전체 대상자들의 일반적 특성 및 환자군과 대조군 특성의 차이 .....	21
제4장 요로결석과 심혈관계 질환 발생 .....	23
제1절 전체대상자에서 요로결석이 심혈관계 질환 발생에 미치는 위험도 .....	25
제5장 하위분석 .....	27
제1절 하위분석에 따른 요로결석과 심혈관계 질환 발생 연관성 .....	29
제6장 고찰 및 결론 .....	35
제1절 선행연구 고찰 .....	37
제2절 요로결석과 심혈관계 질환 발생 사이의 연관관계 .....	40
제3절 결론 및 제언 .....	42
참고문헌 .....	43

## 표목차

<표 2-1> 환자군 선정에 사용된 요로결석 치료 관련 처치 코드 .....	14
<표 2-2> 대상자 선정 및 결과변수에 사용된 ICD-10 코드 .....	14
<표 2-3> 동반질환 상병내역에 사용된 ICD-10 코드 .....	15
<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특성 .....	22
<표 4-1> 환자군 및 대조군에서 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도 .....	26
<표 5-1> 나이에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도 .....	30
<표 5-2> 성별에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도 .....	30
<표 5-3> 보험료 분위에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도 .....	31
<표 5-4> 거주지에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도 .....	31
<표 5-5> 고혈압 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도 .....	32
<표 5-6> 당뇨 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도 .....	32
<표 5-7> 만성 신질환 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도 .....	33
<표 5-8> 통풍 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도 .....	33

## 그림목차

[그림 2-1] 연구 방법 개요 .....	18
[그림 4-1] 심혈관계 질환 누적 발생에 관한 카플란-마이어 곡선 .....	26
[그림 5-1] Forest plot for subgroup analysis .....	34

요 약







## 요약

### 1. 연구 배경 및 목적

요로결석은 일차진료 영역에서 흔한 질환으로 최근 40년 이상 요로결석의 유병률은 국내뿐만 아니라 전세계적으로 증가 추세에 있다. 요로결석은 갑작스럽게 발생하는 극심한 통증을 유발하는 질환으로 빠른 진단과 적절한 치료에 관해서는 기존에 다양한 연구들이 이루어져 왔으나, 요로결석의 발생이 장기간에 걸쳐 건강에 미치는 영향에 관해서는 추가적인 연구들이 필요한 실정이다. 그 가운데 나이, 성별, 소득 수준 등의 요인 이외에 대사성 질환과 관련된 전신 상태가 요로결석 발생의 예측 인자로 주목받고 있는 한편 해당 요소들은 심혈관계 질환의 공통된 위험인자들로 알려져 있다. 심혈관계 질환은 심뇌혈관의 죽상 동맥경화 등으로 인한 혈관 병증의 악화에 흔히 기인하며, 인구의 고령화와 함께 서구화된 생활 습관의 확산 등으로 발생 빈도가 증가하고 있어 국내에서도 3대 사망 원인 중 하나로 지목되고 있다. 심혈관계 질환의 치료와 일반 인구에서 예방을 위한 직, 간접적 사회 의료비용 지출은 지속적으로 상승하여 국가 보건정책의 주요 관심사가 되어 왔으며, 질병 부담을 줄이기 위한 가장 효과적인 방법으로 위험인자들을 다수 가진 고위험군을 사회 전반적으로 조기에 발견하여 적극적인 관리와 예방을 실시하는 것이 중요하다는 인식이 대두되고 있다. 그러나 요로결석의 발생이 심혈관계 질환 발생에 미치는 영향에 관한 뚜렷한 증거는 아직까지는 부족한 실정이며 특히 국내에서는 일반 인구집단에서 요로결석 발생이 장기간에 걸쳐 심혈관계 합병증 발생에 미치는 영향에 관한 연관성을 규명하고자 이루어진 대규모 연구는 부재한 실정이다.

이에 본 연구에서는 치료를 요하는 요로결석을 경험한 환자들을 대상으로 국민건강보험공단 청구자료를 활용하여 심혈관계 질환 발생과의 연관성에 관해 분석하고자 한다.

## 2. 연구 방법 및 결과

국민건강보험공단 자료를 활용하여 2009년 1월 1일부터 2014년 12월 31일 사이의 기간 중 치료를 요하는 요로결석을 경험한 환자군 697,792명과 나이, 성별을 기준으로 1대2로 매칭한 요로결석 이력이 없는 대조군 1,395,584명을 대상으로 하여 분석을 진행하였다. 기저 심혈관계 질환이 없는 대상자들 가운데 새롭게 발생한 허혈성 심혈관계 질환을 결과변수로 하여 콕스 비례위험모형을 활용한 생존분석을 시행하였다.

결과적으로 요로결석의 발생은 향후 심뇌혈관 질환 발생에 있어 대조군에 비해 약 10% 이상의 위험도 상승과 연관성을 보이는 것이 확인되었다. 이러한 위험도 상승은 나이, 성별, 거주지, 보험료 분위와 동반질환 유무를 보정한 이후에도 일관되게 유지되었다. 하위분석에서는 고령보다 50세 미만의 연령에서, 그리고 여성과 당뇨 및 통풍과 같은 동반 질환이 없는 경우 위험도 상승의 크기가 증가하는 것으로 나타났다.

## 3. 결론 및 제언

본 연구를 통해 한국인에서 치료를 요하는 요로결석의 발생이 장기적으로 심혈관계 질환 발생에 있어 독립적 위험인자임을 확인하였다. 직접적 인과관계에 관한 분석에는 한계가 있으나, 국내에서 시행된 대규모 역학 연구라는 점에서 의미를 지니며 본 연구 결과를 바탕으로 요로결석 환자들이 잠재적인 심혈관계 질환 발병의 고위험군으로서 조기 평가와 맞춤 치료가 필요할 수 있음을 제시하는 기초자료로서 활용될 것으로 기대된다. 향후 추가적인 연구를 통해 심혈관계 사망이나 심혈관계 질환 이외의 기타 질환들을 결과 변수로 하는 요로결석이 미치는 계통적 분석들이 필요할 것으로 생각된다.

# 제 1 장

## 연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성	7
제2절 연구 목적	9
제3절 기대되는 효과	9



# 제 1 장

## 연구의 배경 및 목적

### 제1절 연구의 배경 및 필요성

요로결석은 일차진료 영역에서 흔한 질환으로 최근 40년 이상 요로결석의 유병률은 점차적으로 증가하는 추세이다.<sup>1,2</sup> 미국 통계에서 1992년부터 1994년까지는 10만명당 연간 178회의 요로결석으로 인한 응급실 방문이 있었으나 2007년부터 2009년 까지는 10만명당 연간 340회로 증가하였다는 보고가 있고, 전체 남성의 10.6% 및 여성의 7.1%에서 일생에 요로결석을 한 번 이상 경험하는 것으로 확인되었다. 요로결석 환자의 지속적인 증가 양상은 국내에서도 동일하게 관찰되고 있으며, 요로결석의 유병률은 약 5.0%, 최근 연간 발생률은 인구 10만명당 약 457명에 달하는 것으로 추정되고 있다.<sup>3,4</sup> 이로 인한 직·간접적 의료비 지출 역시 증가하고 있어, 미국의 경우 2030년에는 요로결석으로 인한 사회경제적 부담이 약 4.7조 불에 달할 것으로 추정되고 있다.<sup>5,6</sup>

나이, 성별, 소득 수준 등의 요인 이외에 대사성 질환과 관련된 전신 상태가 요로결석 발생의 예측 인자로 주목받고 있다.<sup>2</sup> 미국의 HPFS (The Health Professionals Follow-Up Study) 코호트를 활용하여 분석한 경우 100kg (220lb) 이상의 과체중 남성들이 68.2kg (150lb) 이하의 남성들에 비해 요로결석의 발생 위험도가 약 44% 이상 높은 것으로 확인되었다.<sup>7</sup> 동일한 연구에서 NHS (Nurses' Health Study) I & II 코호트를 활용한 분석에서는 마찬가지로 100kg 이상의 여성들이 약 90% 이상의 위험도 상승과 연관성을 보이는 것으로 나타났다. 국내 환자들을 대상으로 한 국민건강보험공단 표준 코호트 자료에서도 체질량 지수(Body mass index, BMI) 25를 초과하는 군에서 요로결석 발생의 위험도에 있어 대조군에 비해 odds ratio (OR) 1.36으로 더 높은 위험도와 연관성을 보이는 것으로 확인된 바 있다.<sup>8</sup> 당뇨병 역시 요로결석 발생의 위험인자 중 하나로 알려진 바 있어, 마찬가지로 상기 언급된 미국의 대규모 코호트 연구에서 여성 당뇨 환자의 경우 요로결석 발생의 위험도 상승이 연령에 따라 약 29~60% 가량 증가하는 것으로 확인되었다.<sup>9</sup> 역으로 요로결석 환자들에서 당뇨 발생의 위험성이 대조군에 비해

더 높은 것으로 확인된 보고가 역시 존재하며, 국내 연구에서도 동일한 양상이 확인되었다.<sup>8,10</sup> 통풍을 기저질환으로 가진 환자들에서 병태생리에 따라 요로결석 발생 위험도가 일반 인구집단에 비해 상승하는 것으로 확인된 바 있으며, 요산석의 발생 위험도가 높아짐이 보고되었다.<sup>11</sup> 또한 요로결석 환자의 과반 이상에서 확인되는 칼슘옥살산염결석의 경우 고염분 식이와 동물성 단백질의 과도한 섭취와의 연관성이 확인되기도 하였다.<sup>12,13</sup> 서구화된 생활 습관의 확산과 함께 만성 대사성 질환들이 만연해가는 국내에서도 따라서 요로결석의 발생과 이로 인한 관련 합병증들의 발생 위험에 주목해야 할 필요성이 있다.

상기 언급된 여러 대사 장애들은 요로결석의 발생 외에도 심혈관계 질환의 발병에도 밀접한 연관이 있다. 심혈관계 질환은 심뇌혈관의 죽상 동맥경화 등으로 인한 혈관 협착과 이로 인한 유효 혈류의 감소에 뒤따르는 염증 반응과 조직 손상, 섬유화 등의 기전에 기인하며, 인구의 고령화와 함께 서구화된 생활 습관의 확산으로 발생 빈도가 증가하고 있어 국내에서도 3대 사망 원인 중 하나로 지목되고 있다.<sup>14</sup> 2014년 기준 국내에서 심뇌혈관 질환으로 인한 사망률은 전체 사망원인 중 약 19%에 달하는 것으로 확인된 바 있으며, 전세계적으로도 약 17만 명 이상이 매년 심혈관계 질환으로 인해 사망하는 것으로 알려진 바 있다.<sup>15</sup> 따라서 심혈관계 질환을 경험한 환자들의 치료 외에도 일반 인구에서 예방을 위한 사회 직, 간접적 지출은 지속적으로 상승하여 국가 보건정책의 주요 관심사가 되어 왔다. 높은 사망률과 막대한 기능 손실을 야기할 수 있는 합병증 발생의 위험을 감안할 때 심혈관계 질환은 발생시 적절한 치료가 빠르게 이루어지도록 하는 것이 가장 중요하다고 할 수 있겠으나, 사회 전반적으로 질병 부담을 줄이기 위한 가장 효과적인 방법으로는 위험 인자들을 다수 가진 고위험군을 조기에 발견하여 적극적인 관리와 예방을 실시하는 것이 중요하다고도 볼 수 있다. 개개인의 유전적 요인 이외에도 생활 습관 조절을 통해 관리가 가능한 영역인 정적인 생활방식, 비만, 부적절한 식습관, 흡연 등의 요인과 함께 고혈압과 당뇨, 고지혈증 등의 기저 질환의 적극적 관리가 강조되는데,<sup>16-22</sup> 언급된 상기 위험 인자들은 요로결석과 심혈관계 질환, 그 외에도 신장 질환을 포함한 대사성 질환들의 발병의 위험 요소로 공통적으로 지적되기도 한다.

그러나 요로결석의 발생이 심혈관계 질환 발생에 미치는 직접적인 영향에 관한 뚜렷한 증거는 아직까지 부족한 실정이다. 단순한 연관성을 확인한 일부 단면 연구들이 존재하는 한편 기타 선행 연구에서는 잠재적 교란변수들의 통제가 부족하였다는 지적이 있

다.<sup>23-25</sup> 미국에서 시행된 중단연구에서 요로결석의 발생을 경험한 환자들에서 심근경색 발생의 위험도가 약 31% 이상 상승하는 것으로 확인되기도 하였으나,<sup>26</sup> 앞서 언급된 바와 같이 질환간 공유되는 위험 인자들의 영향을 감안할 때 인과 관계에 대한 평가가 쉽지 않다는 한계가 지적되기도 하였다. 한편 해당 연관성에 관한 기전으로는 요로결석 환자들에서 발생한 신기능 저하가 궁극적으로 심혈관계 질환 발생의 위험 요소로 작용하였을 가능성,<sup>27</sup> 혹은 체내 달라진 칼슘 대사의 영향 등에 기인하였을 가능성 등이 주장되기도 하였다.<sup>28</sup>

이처럼 요로결석이 심혈관계 합병증의 발생에 미치는 영향에 관한 일부 선행연구들은 포함된 연구 대상들의 이질성이나 직접적 연관성에 관한 분석이 어려운 연구 설계 등이 한계점으로 지적된 한편, 특히 국내에서 요로결석 발생이 장기간에 걸쳐 일반 인구집단에서 심혈관계 질환 발생에 미치는 영향에 관한 연관성을 규명하고자 이루어진 대규모 연구는 아직까지 부재한 실정이다.

## 제2절 연구 목적

이에 본 연구에서는 국내에서 2009-2014년까지 요로결석이 진단되어 치료받은 환자들을 대상으로 2019년까지 축적된 국민건강보험공단 청구 자료를 활용하여 치료를 요하는 요로결석의 발생과 심혈관계 질환 발생의 위험도 사이의 연관 관계를 밝히고자 한다.

## 제3절 기대되는 효과

본 연구를 통해 한국인에서 요로결석의 발병이 심혈관계 질환 발생에 관한 새로운 위험 인자로 규명될 경우 고위험군들에 대한 조기 평가와 각 환자들에게 맞춤 정보를 제공하는 데 중요한 기초 자료로 활용될 수 있을 뿐 아니라, 한국인에서 요로결석 발생 이후의 잠재적 심혈관계 질환의 예방을 위한 권고안 제시의 근거를 마련하는 기반이 될 수 있을 것으로 기대된다.





# 제2장

## 연구대상 및 방법

제1절 연구 대상	13
제2절 연구 자료	14
제3절 결과변수 및 관심변수	16
제4절 통계학적 분석방법	16



## 제2장 연구대상 및 방법

### 제1절 연구 대상

본 연구를 위해 국민건강보험공단 자료를 활용하여 2002년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 17년의 기간 중 청구자료를 활용하여 추출 가능한 대상자 가운데 실험군과 대조군을 선정하였다. 국민건강보험공단의 진료 데이터(상병 내역 및 처치 내역, 처방전 교부 상세 내역) 자료에 기반하여 환자군으로 2009년에서 2014년 사이 기간 동안 the International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10) 코드를 기반으로 요로결석 관련 상병 코드(ICD-10 codes: N200, N201, N202, N209, N210, N211, N218, N219, N228)가 입원 혹은 외래 진료를 통해 확인된 환자들 가운데 역행성 신요관 결석제거술(retrograde intrarenal surgery, RIRS) 혹은 체외충격파쇄석술(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)과 같은 치료를 받은 환자들을 분석 대상으로 하였다.

추출된 대상자들 가운데 19세 미만의 대상자들이 분석에서 우선적으로 제외되었으며, 최초의 요로결석이 질병 발생에 미치는 위험도를 평가하기 위해 2004-2008년 기간(wash-out period) 동안 요로결석 관련 상병 코드 입력이 기존에 존재하였던 환자들은 분석 대상에서 제외하였다. 남은 대상자들에서 요로결석 관련 진단 코드를 처음 부여받은 날짜를 index date로 정의하였으며, 해당 요로결석 진단 시점에서의 연령, 성별을 기준으로 하여 대조군을 1:2로 매칭하여 선정하였다. 한편 index date로부터 추적 관찰 기간이 90일 미만인 대상자들이 제외되었고, 이어 새로운 심혈관계 질환 발생에 대한 위험도 분석을 위해 각 대상자의 index date 이전 2년 전부터 index date로부터 90일 이후까지 ischemic heart disease, heart failure, 및 cerebrovascular disease를 포함하는 기저 심혈관계 질환의 과거력을 가진 대상자들을 모두 제외하였다. 이를 위해 각 상병 관련 진단 코드가 해당 기간 내 부여된 이력이 확인된 대상자들이 제외되었고, 최종적으로 1:2 matching을 유지하여 697,792 명의 요로결석 환자군과 1,395,584 명의 대조군이

분석에 포함되었다.

<표 2-1> 환자군 선정에 사용된 요로결석 치료 관련 처치 코드

Treatment	Code
Flexible ureterorenoscopic stone removal (kidney)	8546110, 8046120, 8546130, 8546140, 8546150
Ureteroscopic stone removal	8039100, 8039101, 8039102, 8039103, 8039000, 8039001, 8039002, 8039003, 8038900, 8038901, 8038902, 8038903
Cystoscopic bladder stone removal	8044700
Percutaneous nephroscopic stone removal	8548600
Removal of urethral stone or foreign body	8747500, 8747600
ESWL	8063800, 8063810, 8063900, 8064000, 8064100, 8064200, 8064300, 8064400, 8064500, 8064600, 8064700, 8065800, 8065900, 8066000, 8066100, 8066200, 8066300, 8066400, 8066500, 8066600, 8066700, 8068800, 8068810, 8068900, 8069000, 8069100, 8069200, 8069300, 8069400, 8069500, 8069600, 8069700

Abbreviations: ESWL, extracorporeal shock wave lithotripsy.

<표 2-2> 대상자 선정 및 결과변수에 사용된 ICD-10 코드

대상 질환	ICD-10 코드
Myocardial infarction	I21-I23
Ischemic heart disease	I20-I25
Heart failure	I50
Cerebral infarction	I63-64
Cerebrovascular disease	I60-69

## 제2절 연구 자료

대상자 선정 이외에도 본 연구에서 활용된 역학자료(나이, 성별, 거주지, 보험료 분위) 및 동반질환 여부와 의료이용현황은 국민건강보험공단 데이터를 이용하여 조사하였다. 상병 내역과 요로결석 치료 관련 정보 등이 활용되었다.

- 1. 기본 정보:** Index date를 기준으로 해당 시점에서의 나이, 성별, 거주지 (수도권(i.e. 서울특별시, 경기도), 광역시, 기타 지역) 및 보험료 분위(4분위) 관련 정보를 이용하였다.
- 2. 동반질환:** 요로결석 및 심혈관계 질환 발생과의 연관성이 기존에 확인되었거나 위험인자로 알려진 바 있는 고혈압, 당뇨병, 만성 신부전, 통풍 등의 기저질환의 동반 여부는 국민건강보험공단의 진료 데이터의 상병 내역(입원 및 외래)을 이용하였으며, ICD-10 코드를 통해 진단명(주진단명 + 부진단명 4개)을 확인하였다. Index date 이전 2년부터 index date 이후 90일까지의 기간 동안 입원 시 1회 혹은 외래에서 2회 이상 진단된 경우 해당 질환을 동반한 것으로 간주하였다. 동반질환 측정 및 중증도 평가 도구의 일환으로 Charlson comorbidity index (CCI) score를 상병 유무에 따라 계산하였다.<sup>29</sup>

<표 2-3> 동반질환 상병내역에 사용된 ICD-10 코드

Comorbid condition	ICD-10 code
Chronic kidney disease	N18
Hypertension	I10-13, I15
Diabetes	E10-14
Ischemic heart disease	I20-25
Cerebrovascular disease	I60-69
Gout	M10
Dyslipidemia	E78.0-78.5
Acute myocardial infarction	I21, I25.2
Heart failure	I50
Peripheral vascular disease	I702, I73
Dementia	F00, F01, F03, G30
Chronic pulmonary disease	J42-J47, J60-67, J70.1, J70.3
Connective tissue disease	M05, M06, M30-36, M45
Peptic ulcer	K25-28
Mild liver disease	B18, K70.4, K71.1, K71.3, K71.4, K71.5, K73, Z94.4

Comorbid condition	ICD-10 code
Severe liver disease	K70.3, K71.7, K72.1, K72.9, K74.3-6, I85, I86.4, I98.2
Hemiplegia	G04.1, G11.4, G80.1, G81, G82, G83.0-4, G83.9
Malignancy	C00-97
Acquired immune deficiency syndrome	B20-22, B24

### 제3절 결과변수 및 관심변수

#### 1. 결과변수 (Outcome variable, 종속변수)

본 연구의 일차 결과변수(일차사건)는 허혈성 심혈관계 질환의 발생 여부였다. 이는 각 대상자의 추적관찰 시작일(index date)로부터 사건 발생 혹은 연구 종료일(2019년 12월 31일) 중 더 빠른 시점까지 추적관찰하는 가운데, 급성 심근경색(ICD-10 codes: I21-I23) 혹은 허혈성 뇌졸중(ICD-10 codes: I63-64)과 관련된 진단 코드가 입원 시 주진단명으로 새롭게 부여되는 경우로 정의하였고 해당 진단 코드 부여 일시를 사건 발생일로 정의하였다.

#### 2. 관심변수 (Exposure variable, 노출변수)

본 연구의 주요 관심변수로 치료를 요하는 요로결석의 발생 여부를 범주형 변수로 처리하여 분석을 진행하였다.

### 제4절 통계학적 분석방법

#### 1. 연구대상자의 일반적 특징

범주형 자료는 퍼센트(%)로, 연속형 자료는 평균 ± 표준편차로 기술하였으며, 전 대상, 환자군 및 대조군 별로 나누어 분석하였다.

#### 2. 사건 발생률

결과변수에 대한 각 사건 발생률은 1,000 인-년(person-year)당 발생건수로 계산하였으며, 전 대상 및 각 군별로 나누어 분석하였다.

### 3. 심혈관계 질환 발생 여부

치료를 요하는 요로결석의 발생이 심혈관계 질환 발생에 미치는 영향을 분석하기 위해 Cox 비례위험모형을 활용한 생존분석을 시행하였다. 발생 위험에 대한 평가는 교란변수의 통제를 위해 아래와 같은 3단계의 순차적 보정 모형을 사용하였다.

- (1) Model 1: 나이, 성별
- (2) Model 2: Model 1에 포함된 변수들 + 거주지역, 보험료 분위
- (3) Model 3: Model 2에 포함된 변수들 + 동반 질환(고혈압, 당뇨병, 만성 신부전, 통풍)

본 연구에 사용된 모든 생존분석 자료의 결과는 보정된 위험비(adjusted hazards ratio, HR) 및 95% 신뢰구간으로 기술하였으며, P값 <0.05를 통계학적으로 유의한 것으로 간주 하였다.

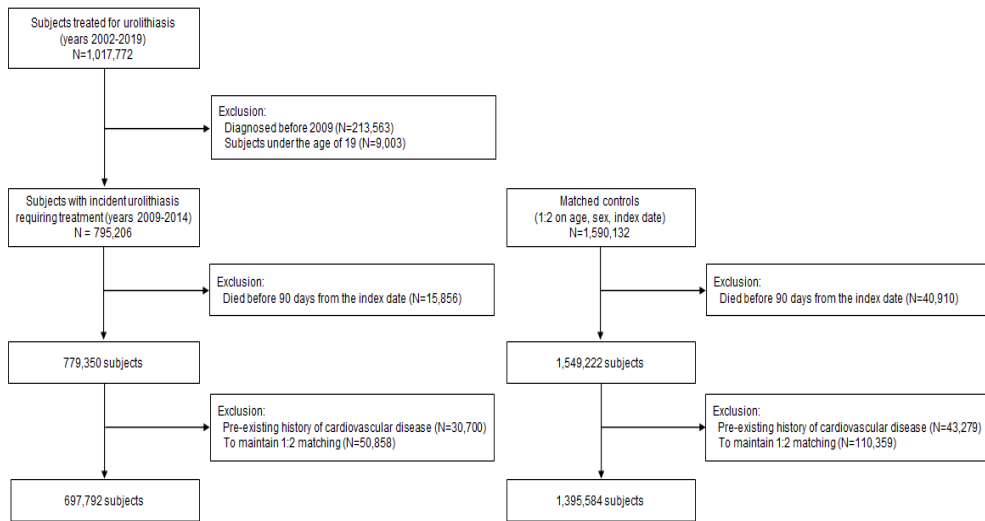
### 4. 하위분석

요로결석 발생이 심혈관계 질환 발생에 미치는 영향이 대상자 내부 여러 하위그룹에서 달라지는지를 확인하고자 하위분석을 시행하였다. 나이(50세 미만 혹은 50세 이상), 성별, 보험료 분위(1-2 분위 혹은 3-4분위), 거주지(수도권 및 대도시 혹은 기타 지역) 및 동반질환 유무(고혈압, 당뇨, 만성 신부전, 통풍)에 따라 각각 하위그룹을 설정한 뒤, 각 그룹 내부에서 주 분석 모델인 Cox 비례위험모형을 활용하여 생존분석을 시행하였다. 발생 위험에 대한 평가는 교란변수의 통제를 위해 상기 주 분석과 동일한 보정 변수들을 포함한 modeling을 사용하여 분석을 시행하였다.

### 5. 통계 분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS 9.4 version (SAS institute, Cary, NC, USA) 프로그램을 활용하여 진행하였다.





[그림 2-1] 연구 방법 개요

# 제3장

## 연구대상자들의 일반적 특성

---

제1절 전체 대상자들의 일반적 특성 및 환  
자군과 대조군 특성의 차이 21

---



## 제3장

# 연구대상자들의 일반적 특성

### 제1절 전체 대상자들의 일반적 특성 및 환자군과 대조군 특성의 차이

치료를 요하는 요로결석을 경험한 환자 697,792명(환자군)과 index date에서 연령과 성별에 따라 1:2로 매칭한 1,395,584명(대조군)을 포함하여 총 2,093,376명이 최종 분석에 포함되었다. 전체 대상자의 평균 나이는 47.3세였으며, 대상자 가운데 68.9%가 남성이었다. 요로결석을 경험한 환자 가운데 수도권에 거주하는 대상자는 총 33.0%, 광역시에 거주하는 대상자는 21.7%, 기타 지역에 거주하는 대상자는 45.3%로 확인되었다. 한편 대조군에서 수도권에 거주하는 대상자는 30.3%로 확인되었고 광역시에 거주하는 대상자는 19.9%, 기타 지역에 거주하는 대상자는 49.8%로 확인되었다. 보험료 분위에 관해서는 요로결석을 경험한 대상자들 중 1분위는 9.7%, 4분위는 22.8%로 확인된 반면 대조군은 각각 19.7%, 16.4%로 확인되었다. 동반 질환에 관해서는 요로결석을 경험한 환자들 가운데 5.1%에서 고혈압을 동반하였으며, 5.0%에서는 당뇨병을, 0.4%는 만성 신질환을, 1.5%는 통풍의 기저 질환을 가진 한편, 대조군에서는 각 질환에 대해 3.3%, 3.1%, 0.2%, 그리고 1.0%가 동반하는 것으로 확인되었다. Charlson comorbidity index 점수를 기반으로 동반 질환들의 중증도를 확인하였을 때 요로결석을 경험한 환자군에서 대조군에 비해 더 높은 총점을 가지는 경향이 확인되었다. 결과적으로 여성에 비해 남성에서 요로결석을 경험하는 경우가 더 흔하며, 요로결석을 경험한 환자군이 그렇지 않은 대조군에 비해 고소득층이 더 많은 것으로 추정되는 한편 수도권 및 대도시에 거주하는 비율이 높은 것으로 나타났다. 요로결석 환자군이 대조군에 비해 고혈압, 당뇨, 만성 신부전, 통풍과 같은 동반 질환을 더욱 흔하게 이환하는 가운데 동반 질환들의 종합적인 중증도 역시 상대적으로 높은 것으로 확인되었다.

<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특성

Characteristics	Overall (N= 2,093,376)	Study Participants	
		Stone formers (N=697,792)	Matched Controls (N= 1,395,584)
Age, mean ± SD, years	47.3 ± 13.9	47.3 ± 13.9	47.3 ± 13.9
Sex, number (%)			
Male	1,442,115 (68.9)	480,705 (68.9)	961,410 (68.9)
Residential area, number (%)			
Capital area	652,634 (31.2)	230,206 (33.0)	422,428 (30.3)
Metropolis	429,262 (20.5)	151,626 (21.7)	277,636 (19.9)
Other regions	1,011,480 (48.3)	315,960 (45.3)	695,520 (49.8)
Income quartiles, number (%)			
First quartile (lowest)	342,194 (16.3)	67,550 (9.7)	274,644 (19.7)
Second quartile	967,324 (46.2)	320,355 (45.9)	646,969 (46.4)
Third quartile	395,797 (18.9)	150,769 (21.6)	245,028 (17.6)
Fourth quartile (highest)	388,061 (18.5)	159,118 (22.8)	228,943 (16.4)
Comorbidities, number (%)			
Hypertension	81,552 (3.9)	35,608 (5.1)	45,944 (3.3)
Diabetes	78,149 (3.7)	34,804 (5.0)	43,345 (3.1)
Chronic kidney disease	5,678 (0.3)	3,103 (0.4)	2,575 (0.2)
Gout	24,387 (1.2)	10,474 (1.5)	13,913 (1.0)
CCI score			
0	342,194 (16.3)	67,550 (9.7)	274,644 (19.7)
1	967,324 (46.2)	320,355 (45.9)	646,969 (46.4)
2	395,797 (18.9)	150,769 (21.6)	245,028 (17.6)
≥3	388,061 (18.5)	159,118 (22.8)	228,943 (16.4)

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

Abbreviations: SD, standard deviation.

# 제4장

## 요로결석과 심혈관계 질환 발생

---

제1절 전체대상자에서 요로결석이 심혈관계  
질환 발생에 미치는 위험도 25

---



## 제4장

# 요로결석과 심혈관계 질환 발생

### 제1절 전체대상자에서 요로결석이 심혈관계 질환 발생에 미치는 위험도

치료를 요하는 요로결석을 경험한 환자군과 대조군에서 발생한 결과변수의 발생률을 우선적으로 확인하였다. 평균 6.1년의 추적 관찰 기간 동안 요로결석 발생 환자군에서는 20,221건의 급성 심근경색 혹은 허혈성 뇌졸중으로 정의된 결과변수의 발생이 확인된 반면 대조군에서는 11,671건의 심혈관계 질환 발생이 확인되었다. 1,000인년당의 incidence rate은 요로결석 환자군이 4.7, 대조군이 1.4로 확인되었다.

요로결석의 발생이 장기적으로 심혈관계 질환 발생의 위험 인자인지의 여부를 확인하기 위해 Cox 생존 분석을 시행하였다. 나이, 성별에 대해 보정한 생존 분석에서 요로결석을 경험한 환자군은 대조군에 비해 심혈관계 질환이 발생할 위험이 11% 높은 것으로 확인되었다 (hazard ratio 1.11, 95% confidence intervals 1.09-1.14). 추가적으로 거주 지역 및 보험료 분위에 관해 보정하였을 때에도 결과는 동일하게 유지되었으며 (hazard ratio 1.11, 95% confidence intervals 1.09-1.14), 고혈압, 당뇨병, 만성 신부전, 그리고 통풍의 동반질환 유무까지 포함하여 보정한 분석에서도 10% 이상의 위험도 상승이 관찰되었다 (hazard ratio 1.10, 95% confidence intervals 1.08-1.13).



<표 4-1> 환자군 및 대조군에서 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도

	Stone formers	Controls
Events (%)	20,221 (2.9)	11,671 (0.8)
Person-years	4,262,750.9	8,444,973.4
Incidence rate <sup>a</sup>	4.7	1.4
Age and sex adjusted HR	1.11 [1.09-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.11 [1.09-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.10 [1.08-1.13]	1.00 [Reference]

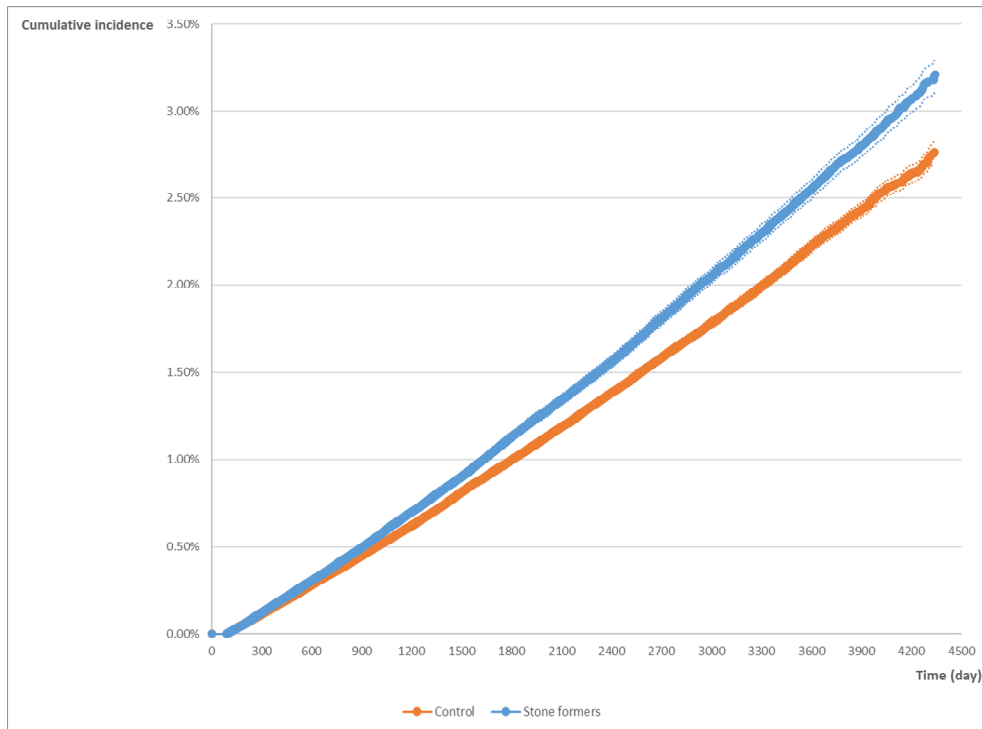
Note: a Incidence rate expressed as number of events per 1,000 person-years.

b Multivariable 2 model further adjusted for income levels and residential area.

c Multivariable 3 model further adjusted for comorbidities (hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and gout).

All exposure-event associations are expressed as HRs and 95% CIs.

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval.



[그림 4-1] 심혈관계 질환 누적 발생에 관한 카플란-마이어 곡선

# 제5장

## 하위분석

.....  
제1절 하위분석에 따른 요로결석과 심혈관계 질환 발생 연관성 29  
-----



## 제5장 하위분석

### 제1절 하위분석에 따른 요로결석과 심혈관계 질환 발생 연관성

치료를 요하는 요로결석의 발생이 심혈관계 질환 발생에 미치는 영향이 다양한 하위그룹에서 달라지는지를 확인하고자 하위분석을 진행하였다. 나이(50세 미만 혹은 50세 이상), 성별(남성 혹은 여성), 거주지(수도권 및 대도시 혹은 기타 지역), 보험료 분위(1-2분위 혹은 3-4분위) 및 동반질환 유무에 따라 하위그룹을 분류한 뒤 분석을 진행하였다. 하위분석은 나이, 성별, 거주지, 보험료 분위, 그리고 동반질환 유무를 보정한 주 분석 모델과 동일하게 분석을 진행하였다.

결과적으로 50세 미만의 대상자들과 여성, 그리고 당뇨와 통풍의 동반질환을 갖고 있지 않은 대상자들에서 통계적으로 유의한 범위에서 심혈관계 질환 발병의 위험도 상승의 폭이 더 큰 것으로 확인되었다. 이는 기타 교란변수의 보정 이후에도 일관되게 유지되었다. 당뇨와 통풍과 같은 기저 질환을 가진 경우 위험도 상승의 크기가 다소 감소하는 것으로 보였으나, 여성과 50세 미만의 대상자들에서는 각 하위그룹 사이에 위험도 상승의 크기 차이가 관찰되기는 하였으나 여전히 모든 하위그룹에서 요로결석의 발생이 심혈관계 질환 발생에 관한 위험도 상승과 연관되는 것으로 관찰되었다. 그 외 거주지나 보험료 분위, 고혈압과 만성 신부전의 유무는 심혈관계 질환 발병의 위험도에 유의미한 영향을 미치는 것으로 관찰되지는 않았다.

<표 5-1> 나이에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도

	Stone formers	Controls
Age < 50 yrs	391,910	783,820
Events (%)	2,429 (0.6%)	3,672 (0.5%)
Person-years	2,523,900	5,032,124
Incidence rate <sup>a</sup>	1.0	0.7
Age and sex adjusted HR	1.32 [1.25-1.38]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.32 [1.25-1.39]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.29 [1.22-1.35]	1.00 [Reference]
Age ≥ 50 yrs	305,882	611,764
Events (%)	8,142 (2.7%)	14,612 (2.4%)
Person-years	1,743,527	3,425,878
Incidence rate <sup>a</sup>	4.7	4.3
Age and sex adjusted HR	1.07 [1.04-1.10]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.07 [1.04-1.10]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.06 [1.03-1.09]	1.00 [Reference]

Note: a Incidence rate expressed as number of events per 1,000 person-years.

b Multivariable 2 model further adjusted for income levels and residential area.

c Multivariable 3 model further adjusted for comorbidities (hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and gout).

All exposure-event associations are expressed as HRs and 95% CIs.

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

<표 5-2> 성별에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도

	Stone formers	Controls
Male	480,705	961,410
Events (%)	7,898 (1.6%)	13,826 (1.4%)
Person-years	2,941,915	5,816,531
Incidence rate <sup>a</sup>	2.7	2.4
Age and sex adjusted HR	1.10 [1.07-1.13]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.10 [1.07-1.13]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.09 [1.06-1.12]	1.00 [Reference]
Female	217,087	434,174
Events (%)	2,673 (1.2%)	4,458 (1.0%)
Person-years	1,326,402	2,644,120
Incidence rate <sup>a</sup>	2.0	1.7
Age and sex adjusted HR	1.17 [1.12-1.23]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.16 [1.11-1.22]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.15 [1.10-1.21]	1.00 [Reference]

Note: a Incidence rate expressed as number of events per 1,000 person-years.

b Multivariable 2 model further adjusted for income levels and residential area.

c Multivariable 3 model further adjusted for comorbidities (hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and gout).

All exposure-event associations are expressed as HRs and 95% CIs.

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

<표 5-3> 보험료 분위에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도

	Stone formers	Controls
1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> quartiles	289,516	595,375
Events (%)	4,545 (1.6%)	8,463 (1.4%)
Person-years	1,768,943	3,607,973
Incidence rate <sup>a</sup>	2.6	2.3
Age and sex adjusted HR	1.10 [1.06-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.10 [1.06-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.08 [1.04-1.12]	1.00 [Reference]
3 <sup>rd</sup> and 4 <sup>th</sup> quartiles	408,276	800,209
Events (%)	6,026 (1.5%)	9,821 (1.2%)
Person-years	2,498,649	4,857,269
Incidence rate <sup>a</sup>	2.4	2.0
Age and sex adjusted HR	1.14 [1.10-1.18]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.13 [1.10-1.17]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.12 [1.08-1.16]	1.00 [Reference]

Note: a Incidence rate expressed as number of events per 1,000 person-years.

b Multivariable 2 model further adjusted for income levels and residential area.

c Multivariable 3 model further adjusted for comorbidities (hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and gout).

All exposure-event associations are expressed as HRs and 95% CIs.

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

<표 5-4> 거주지에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도

	Stone formers	Controls
Capital area and metropolis	467,586	973,156
Events (%)	6,473 (1.4%)	11,627 (1.2%)
Person-years	2,875,654	5,926,520
Incidence rate <sup>a</sup>	2.3	2.0
Age and sex adjusted HR	1.13 [1.10-1.16]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.13 [1.10-1.17]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.12 [1.09-1.16]	1.00 [Reference]
Other regions	230,206	422,428
Events (%)	4,098 (1.8%)	6,657 (1.6%)
Person-years	1,390,444	2,530,344
Incidence rate <sup>a</sup>	2.9	2.6
Age and sex adjusted HR	1.11 [1.09-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.11 [1.09-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.10 [1.08-1.13]	1.00 [Reference]

Note: a Incidence rate expressed as number of events per 1,000 person-years.

b Multivariable 2 model further adjusted for income levels and residential area.

c Multivariable 3 model further adjusted for comorbidities (hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and gout).

All exposure-event associations are expressed as HRs and 95% CIs.

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

<표 5-5> 고혈압 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도

	Stone formers	Controls
Without hypertension	662,184	1,349,640
Events (%)	9,734 (1.5%)	17,240 (1.3%)
Person-years	4,052,566	8,178,818
Incidence rate <sup>a</sup>	2.4	2.1
Age and sex adjusted HR	1.11 [1.08-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.11 [1.08-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.10 [1.08-1.13]	1.00 [Reference]
With hypertension	35,608	45,944
Events (%)	837 (2.4%)	1,044 (2.3%)
Person-years	217,565	276,123
Incidence rate <sup>a</sup>	3.8	3.8
Age and sex adjusted HR	1.11 [1.09-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.11 [1.09-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.10 [1.08-1.13]	1.00 [Reference]

Note: a Incidence rate expressed as number of events per 1,000 person-years.

b Multivariable 2 model further adjusted for income levels and residential area.

c Multivariable 3 model further adjusted for comorbidities (hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and gout).

All exposure-event associations are expressed as HRs and 95% CIs.

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

<표 5-6> 당뇨 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도

	Stone formers	Controls
Without diabetes	662,988	1,352,239
Events (%)	9,717 (1.5%)	17,176 (1.3%)
Person-years	4,064,116	8,208,091
Incidence rate <sup>a</sup>	2.4	2.1
Age and sex adjusted HR	1.12 [1.09-1.15]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.12 [1.09-1.15]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.11 [1.09-1.14]	1.00 [Reference]
With diabetes	34,804	43,345
Events (%)	854 (2.5%)	1,108 (2.6%)
Person-years	200,471	244,899
Incidence rate <sup>a</sup>	4.3	4.5
Age and sex adjusted HR	0.99 [0.91-1.08]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	0.99 [0.90-1.08]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	0.98 [0.90-1.08]	1.00 [Reference]

Note: a Incidence rate expressed as number of events per 1,000 person-years.

b Multivariable 2 model further adjusted for income levels and residential area.

c Multivariable 3 model further adjusted for comorbidities (hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and gout).

All exposure-event associations are expressed as HRs and 95% CIs.

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

<표 5-7> 만성 신질환 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도

	Stone formers	Controls
Without CKD	694,689	1,393,009
Events (%)	10,440 (1.5%)	18,189 (1.3%)
Person-years	4,251,497	8,441,635
Incidence rate <sup>a</sup>	2.5	2.2
Age and sex adjusted HR	1.12 [1.09-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.11 [1.09-1.14]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.11 [1.08-1.13]	1.00 [Reference]
With CKD	3,103	2,575
Events (%)	131 (4.2%)	95 (3.7%)
Person-years	14,181	10,995
Incidence rate <sup>a</sup>	9.2	8.6
Age and sex adjusted HR	0.99 [0.76-1.29]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	0.99 [0.76-1.30]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	0.98 [0.75-1.28]	1.00 [Reference]

Note: a Incidence rate expressed as number of events per 1,000 person-years.

b Multivariable 2 model further adjusted for income levels and residential area.

c Multivariable 3 model further adjusted for comorbidities (hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and gout).

All exposure-event associations are expressed as HRs and 95% CIs.

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

<표 5-8> 통풍 유무에 따른 심혈관계 질환 발생 비율과 위험도

	Stone formers	Controls
Without gout	687,318	1,381,671
Events (%)	10,399 (1.5%)	18,032 (1.3%)
Person-years	4,213,259	8,386,743
Incidence rate <sup>a</sup>	2.5	2.2
Age and sex adjusted HR	1.12 [1.09-1.15]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	1.12 [1.09-1.15]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	1.11 [1.08-1.13]	1.00 [Reference]
With gout	10,474	13,913
Events (%)	172 (1.6%)	252 (1.8%)
Person-years	53,208	67,478
Incidence rate <sup>a</sup>	3.2	3.7
Age and sex adjusted HR	0.88 [0.72-1.07]	1.00 [Reference]
Multivariable 1 HR <sup>b</sup>	0.87 [0.72-1.06]	1.00 [Reference]
Multivariable 2 HR <sup>c</sup>	0.88 [0.72-1.07]	1.00 [Reference]

Note: a Incidence rate expressed as number of events per 1,000 person-years.

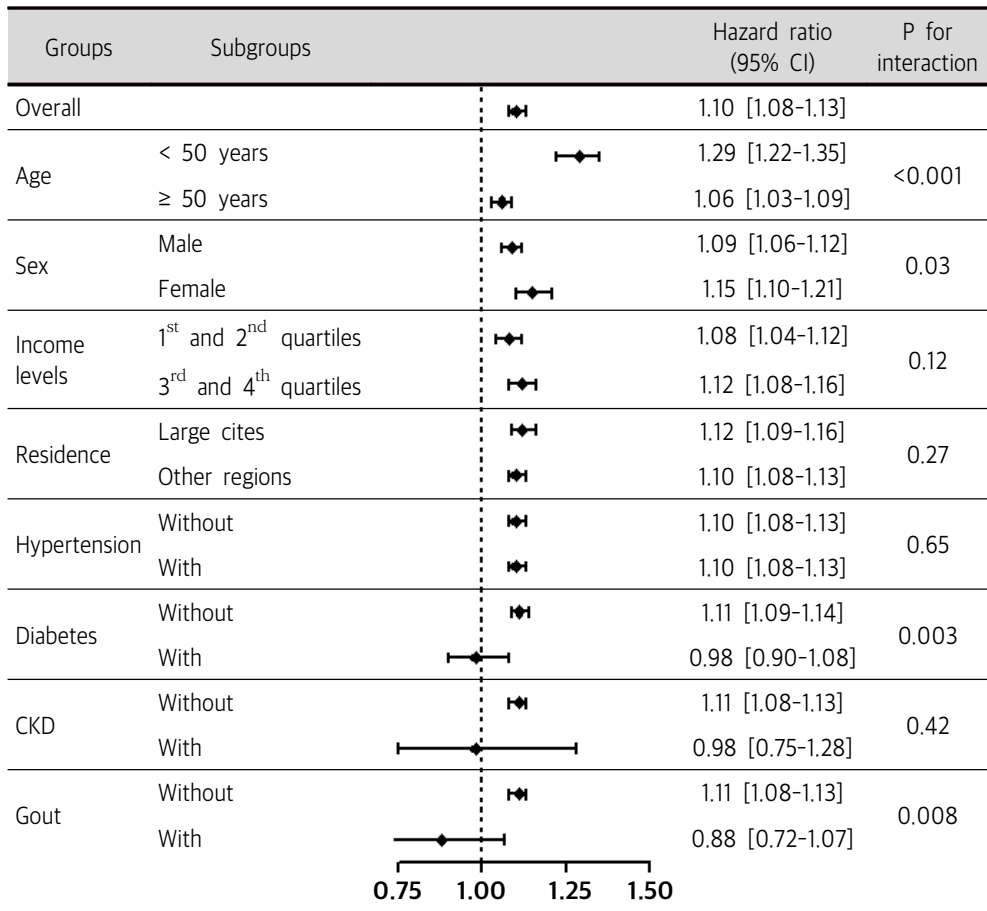
b Multivariable 2 model further adjusted for income levels and residential area.

c Multivariable 3 model further adjusted for comorbidities (hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and gout).

All exposure-event associations are expressed as HRs and 95% CIs.

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval.





[그림 5-1] Forest plot for subgroup analysis

# 제6장

## 고찰 및 결론

제1절 선행연구 고찰	37
제2절 요로결석과 심혈관계 질환 발생 사이의 연관관계	40
제3절 결론 및 제언	42



## 제6장 고찰 및 결론

본 연구를 통해 국민건강보험공단 자료를 활용하여 치료를 요하는 요로결석과 심혈관계 질환 발생 사이의 연관성에 대해 분석하고자 하였다. 결과적으로 요로결석의 발생이 급성 심근경색 혹은 허혈성 뇌졸중으로 정의된 심혈관계 질환 발생의 독립적 위험 인자로 확인되었다. 관찰 연구의 한계로 요로결석과 심혈관계 질환 발생 사이의 인과 관계나 발생 이전에 관한 분석에는 어려움이 있으나, 요로결석의 발생이 향후 발생 가능한 심혈관계 질환의 위험 인자로 인식되어 고위험군 환자들에게 개별화된 치료와 예방을 위한 정보 제공이 필요할 수 있음을 제시하는 기초자료로서 의미가 있다.

### 제1절 선행연구 고찰

요로결석과 다양한 만성 질환들 사이의 연관성에 관한 연구들이 이루어진 바 있다. 고혈압을 이환하는 환자들에서 대조군에 비해 요로결석의 발생에 관한 위험도 상승이 확인된 한편,<sup>30</sup> Nurses' Health Study 코호트를 활용한 연구에서 89,376명의 여성을 대상으로 요로결석의 과거력과 이후의 고혈압 발병 사이의 연관성이 확인된 바 있다.<sup>31</sup> 마찬가지로 Nurses' Health Study와 함께 the Health Professionals Follow-up Study를 포함하는 연구에서 요로결석의 발생이 남성과 여성 모두에서 새로운 당뇨병의 발생에 관한 위험도 상승과 연관성을 보이는 것이 확인되었다.<sup>9</sup> 23,569명의 요로결석이 확인된 대상자들에서 70,707명의 matched cohort 대상자들과 비교하였을 때 5년간의 추적관찰 기간 동안 소득 수준, 거주지, 고혈압, 고지혈증, 비만 등의 변수들을 보정한 이후에도 당뇨병 발병에 있어 약 32% 이상 위험도 상승과 연관성을 보이는 연구 결과 역시 보고된 바 있다.<sup>10</sup> The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)를 활용한 단면 연구에서는 요로결석의 과거력과 대사 증후군 사이의 연관성이 확인되기도 하였다.<sup>32</sup>

위와 같은 다양한 대사 장애 이외에도, 심혈관계 질환을 결과 변수로 하여 진행한 연구로 The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study는 요로결석의 과거력과 무증상의 죽상동맥경화증 사이의 연관성에 관해 보고한 바 있다.<sup>33</sup> 해당 연구에서 증상을 유발한 요로결석을 경험한 대상자들에서 다른 동맥경화와 관련된 요인들을 보정한 이후에도 유의미한 carotid wall thickness의 증가가 확인되었으나, 다만 해당 연구에서는 급성 심근경색과 같은 임상적 결과 변수에 대한 분석이 포함되지 못하였다. 실질적으로 심혈관계 질환에 관한 요로결석의 영향을 분석한 초기의 연구 중 하나는 스웨덴에서 299명의 심근경색을 경험한 대상자들에서 과거 요로결석 발병 이력에 관한 설문을 토대로 한 연구로, 대조군에서 7.8%의 빈도를 보였던 데 비해 심근경색 환자들에서 요로결석은 16.1%로 유의하게 더 높은 비율이 확인되었다.<sup>24</sup> 다만 해당 결과는 보정변수로서 나이의 영향만을 포함하였던 부분이 한계로 지적된 바 있으며, 비슷한 시점에서 이루어진 다른 연구들은 일관된 결과를 보이지는 못하였다.<sup>34,35</sup> 좀 더 최근에 이루어진 포르투갈의 단면 연구는 약 2만 3천여명의 15세 이상의 대상자들에게 설문을 시행하여 과거 요로결석의 경험과 심혈관계 질환의 발병 사이의 연관성을 분석하고자 하였는데 나이와 BMI의 영향을 보정한 이후에도 심근경색에 있어서는 약 34% 이상의 odds ratio의 상승이 관찰되었고, 뇌졸중에 관하여서는 33%의 odds ratio의 상승을 확인하였다.<sup>23</sup> 그러나 해당 연관성은 그 외의 교란변수들에 관한 보정 이후에는 심근경색에 관해서 여성에서만 유의하게 확인되었다. Framingham and Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) risk 점수를 활용한 연구에서는 옥살산칼슘 결석을 경험한 200명의 환자와 나이, 성별을 기준으로 매칭된 대조군 사이에 10년간의 심혈관계 질환 및 사망에의 위험성에 대한 분석을 진행하였는데, 요로결석을 경험한 대상자들에서 해당 결과변수들에 관해 통계적으로 유의한 위험도의 상승이 확인되었다. (OR 8.36 [95% CI, 3.81-18.65) for cardiovascular disease and OR 3.02 [95% CI, 1.30-7.02] for mortality)<sup>36</sup>

다만 위의 연구들은 종단연구가 아니었던 연구 설계상의 한계가 지적되는데, 미국의 Olmsted County에서 4,564명의 요로결석을 경험하였던 환자들과 연령 및 성별을 기준으로 매칭된 10,860명의 대조군을 대상으로 한 종단연구에서 약 9년간의 추적 관찰 기간 동안 만성 신부전과 기타 동반 질환의 유무를 보정한 이후에도 요로결석을 경험한 경우 심근경색의 발생에 관해 31% 이상의 위험도의 상승이 보고된 바 있다.<sup>26</sup> 한편

미국의 The Health Professionals Follow-up Study 코호트를 활용한 다른 연구에서는 총 45,748명의 남성과 196,357명의 여성을 대상으로 포함한 전향적 연구에서 총 19,678명의 대상자에서 요로결석의 과거력이 확인되었는데 잠재적 교란변수들을 보정한 이후 여성에서 요로결석의 과거력이 관상동맥 심질환에 있어 위험도 상승과 연관성을 보임이 확인되었다.<sup>37</sup>

그러나 위 연구들에서 확인된 여러 대사 장애들과 만성 질환, 심혈관계 질환 및 요로결석 사이의 연관성에 관하여 인과 관계에 대해서는 여전히 판단에 어려움이 존재한다. 그 가운데 최근 UK Biobank 및 FinnGen Biobank를 대상으로 하여 two-sample Mendelian randomization 분석을 진행한 연구 결과에서 요로결석의 발병에 영향을 미치는 genetic predisposition이 관상동맥의 죽상동맥경화증과 심근병증의 위험도 상승과 연관성이 확인되는 한편, 고혈압이 요로결석의 위험도 상승에 영향을 미친다는 연구 결과가 발표되기도 하였다.<sup>38</sup>

일부 선행 연구들에서 체외충격파쇄석술이나 내시경적 제거술과 같은 요로결석의 치료법의 종류에 따라 심혈관계 질환이나 신질환의 발병에 미치는 영향이 달라지는지에 관해 분석들이 시도되었으나 현재까지 명확한 연관성이 일관되게 확인되었다고 보기에 는 무리가 있다.

한편 요로결석의 발생과 심혈관계 질환 발병 사이의 연관성에 관해 설명 가능한 병리생태학적 기전으로서 하나의 가설은 요산결석 발생의 분명한 위험 인자인 고요산혈증이 또한 혈관병증을 조장할 수 있다는 것이다. 그러나 요로결석 환자의 다수는 요산결석보다는 칼슘결석을 경험하게 되며 따라서 요로결석 발병에 있어 더욱 중요한 위험인자는 고요산혈증보다는 고칼슘뇨증으로 생각된다. 신세관 내부의 칼슘 침착을 유발하는 병태생리학적 기전이 체내 다른 부위들, 특히 심뇌혈관 내부에서 비슷한 기전을 통해 칼슘 침착을 유도할 가능성이 있고, 결과적으로 심근경색이나 뇌졸중과 같은 질환의 발병으로 이어질 수 있다. 이러한 가설을 뒷받침하는 근거로 요로결석 발생의 초기 단계 중 하나로 여겨지는 신장 조직 내 Randall plaque 발생 과정이 혈관 내부의 죽상반(plaque) 형성 과정과 유사하다는 보고가 이루어진 바 있다.<sup>39</sup> 그 외 혈액과 소변 내에서 석회화의 억제 역할을 담당하는 pyrophosphates와 같은 물질들이 부족한 경우 요로결석과 관상동

맥 질환과 같은 칼슘 침착에 기인한 질병들이 호발할 가능성도 존재한다.<sup>40</sup> 그러나 위와 같은 가능성 이외의 잠재적 교란 인자들의 영향이나 기타 병태 생리학적 기전들에 관하여서는 추가적인 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

## 제2절 요로결석과 심혈관계 질환 발생 사이의 연관관계

본 연구를 통해 한국인에서 요로결석의 발생이 심혈관계 질환 발생의 위험도 상승과 유의미한 연관 관계를 보임을 규명하였다. 특히 일부 선행 연구들에서와 다르게 설문을 통한 요로결석의 발생이나 동반 질환 유무에 관한 정보 수집 대신 국민건강보험공단의 청구 자료에 기반한 의료 이용 현황 데이터를 토대로 대상자 선정과 분석 자료 구축을 진행하였으며 특히 치료를 요하는 요로결석의 발생에 관해 신요관 결석제거술(RIRS) 혹은 체외충격파쇄석술(ESWL) 등의 비뇨기과적 시술 혹은 처치가 실제로 이루어진 대상자들을 파악하여 분석을 진행하였기에 국내에서 치료를 필요로 한 요로결석 대상자를 빠짐 없이 대규모로 포함할 수 있었다는 점에서 강점을 지닌다. 결과적으로 요로결석을 경험한 환자들은 그렇지 않은 대조군에 비해 심혈관계 질환 발생에 관해 약 10% 이상 위험도 상승과 연관이 있음이 확인되었으며, 이러한 결과는 심혈관계 질환 발병에 관련된 전통적 위험인자들인 고령, 그리고 고혈압, 당뇨 혹은 만성 신질환 등과 같은 동반 질환의 유무를 교란변수로 하여 보정한 후에도 일관되게 유지되는 것을 확인하였다. 앞선 문단에서 언급되었던 요로결석과 여러 대사성 질환, 그리고 심혈관계 질환 사이의 연관성에 관해 보고한 여러 선행연구들과 일관된 결과를 확인할 수 있었던 한편, 일부 선행연구에서 특정 성별 혹은 특정 성분의 요로결석에 대해서만 심혈관계 질환과의 연관성을 확인하였던 반면에 본 연구에서는 전체 요로결석 발생 환자들을 대상으로 하였을 때에도 유의미한 위험도의 상승을 확인할 수 있었다. 또한 죽상동맥경화증이나 고혈압과 같은 질환에 대한 연관성을 확인하였던 기존의 연구들에 비해 급성 심근경색 및 허혈성 뇌졸중을 결과 변수로 정의함에 따라 임상적으로 유의미한 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환과 요로결석 사이의 연관성을 확인할 수 있었다는 데 추가적인 의미가 있다.

추가 분석을 통해 요로결석과 심혈관계 질환 사이의 연관 관계에 있어 대상자 내부에서 하위그룹 사이에 위험도가 달라지는지를 확인하였다. 선행연구에서는 요로결석의 심혈관계 질환 발생에 미치는 영향이 여성, 더 젊은 나이, 그리고 당뇨, 고혈압, 만성

신질환 등의 기저 질환이 없는 대상자들에서 더욱 가중되는 것이 확인된 바 있다.<sup>37,41</sup> 본 연구에서도 비슷한 양상으로 여성, 50세 미만의 대상자들, 그리고 당뇨병과 통풍을 기저질환으로 이환하지 않은 대상자들에서 위험도 상승의 폭이 더 커지는 부분을 관찰할 수 있었다. 이러한 하위그룹간 위험도에 차이가 발생하는 부분에 있어 본 연구에서 뚜렷한 기전을 제시하기에는 어려움이 있으나, 기저 질환을 좀 더 많이 갖고 있을 것으로 추정되는 고령이나 실제 동반 질환을 이환하고 있는 환자들에서 심혈관계 질환에 미치는 요로결석의 영향과 상승되는 기타 질환이나 신체 상태에 기인한 competing risk가 존재할 수 있는데 상대적으로 건강한 해당 하위그룹들에서는 이러한 요인이 더 적을 것이기에 발생한 결과일 가능성을 생각해볼 수 있다. 한편 본 연구에서도 기존의 역학 연구들에서와 동일하게 남성에서 요로결석이 더욱 호발하는 것으로 관찰되기는 하였지만, 남성과 여성 사이의 해부학적 구조의 차이가 요로 폐쇄성 합병증에 대한 protective effect 외에도 심혈관계 질환에 관해서도 일부 다른 영향을 미치는 것은 아닐지 추정되나, 이와 같은 추론들에 관해서는 추가적인 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 현재까지 국내에서 진행된 요로결석이 장기적으로 심혈관계 질환에 미치는 영향에 관한 분석 중 가장 대규모의 연구라는 데 의의가 있으나, 본 연구 결과를 해석함에 있어 몇가지 주의할 부분들이 존재한다. 가장 우선적으로 관찰 연구의 태생적 한계로 요로결석이 급성 심근경색이나 허혈성 뇌졸중의 발생의 직접적 원인이라 판단하는 데 어려움이 있다. 둘째, 요로결석의 성상에 따른 임상 경과나 예후가 달라질 가능성이 존재하나 해당 정보에 관해서는 분석이 이루어지지 못하여 요로결석 종류에 따른 위험도의 차이를 확인하지 못하였다. 셋째, 본 연구에서 최초로 발생한 요로결석 발생에 관한 정의를 위해 활용한 wash-out period 이전에 발생하였던 요로결석에 관해서는 분석이 어려웠던 이유로 incident stone former의 정의에 오류가 존재하였을 수 있다. 넷째, 무증상 요로결석이나 시술적 치료를 요하지 않는 요로결석이 결과변수에 미치는 영향은 분석에 포함되지 못하였다. 다섯째, 본 연구에서 교란변수의 통제를 위해 생존분석시 다변수 보정을 시도하였으나, 심혈관계 질환 발생에 영향을 미치는 전통적 위험인자로서 체질량지수 등으로 대변되는 비만 여부, 주간 활동량이나 식습관, 흡연력과 음주력과 같은 정보와 더불어 항혈소관제, renin-angiotensin system blockade 혹은 statin과 같은 심혈관계 질환 발생에 영향을 주는 것으로 알려진 약제 사용력 등이 결과변수에 미치는 영향에 대한 추가 분석이 필요하다.



### 제3절 결론 및 제언

본 연구를 통해 한국인에서 치료를 요하는 요로결석의 발생을 경험한 개인에서 장기적으로 심혈관계 질환 발생에 관한 위험이 높을 수 있음을 확인하였다. 요로결석은 극심한 통증을 유발하는 비뇨기과적 질환으로 그동안 임상 현장에서는 빠른 진단과 치료에 집중하였으나, 본 연구 결과를 토대로 해당 환자들이 잠재적인 심혈관계 질환 발병의 고위험군일 수 있음을 확인함으로써 급성 심근경색이나 뇌졸중과 같은 치명적 질환의 실제 발병 전에 선제적인 조기 평가를 도모할 수 있을 것으로 생각된다. 한편 요로결석의 발생과 심혈관계 질환의 발생 사이에 공유되는 것으로 추정되는 발병 기전들, 다시 말해 서구화된 생활 습관이나 그와 연관되어 발생하는 비만 혹은 다양한 대사 장애 등을 고려할 때 해당 위험 인자들의 일부는 식습관 개선, 운동 요법 등과 같은 구체적 예방법이 존재하므로 이를 통해 환자들에게 개별화된 정보 제공과 맞춤 치료, 그리고 질병 발생 예방을 가능하게 하는 기초 자료로서 본 연구의 결과가 활용될 수 있을 것으로 기대한다. 추가적인 연구를 통해 요로결석이 심혈관계 사망이나 심혈관계 질환 이외의 기타 만성 질환 등에 미치는 영향에 관한 계통적 분석들이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌



## 참고문헌

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003;63(5):1817-23. Epub 2003/04/05. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x. PubMed PMID: 12675858.
2. Scales CD, Jr., Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160-5. Epub 2012/04/14. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052. PubMed PMID: 22498635; PubMed Central PMCID: PMC3362665.
3. Lee HN, Yoon HN, Shim BS. The trend change of incidence and treatment of urolithiasis between the 1980s and 2000s. *Korean Journal of Urology.* 2007;48(1):40-4.
4. Bae SR, Seong JM, Kim LY, Paick SH, Kim HG, Lho YS, et al. The epidemiology of reno-ureteral stone disease in Koreans: a nationwide population-based study. *Urolithiasis.* 2014;42(2):109-14. Epub 2014/02/15. doi: 10.1007/s00240-014-0643-6. PubMed PMID: 24526235.
5. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int.* 1994;46(3):893-9. Epub 1994/09/01. doi: 10.1038/ki.1994.347. PubMed PMID: 7996811.
6. Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Urol.* 2014;66(4):724-9. Epub 2014/07/13. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.036. PubMed PMID: 25015037; PubMed Central PMCID: PMC4227394.
7. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *Jama.* 2005;293(4):455-62. Epub 2005/01/27. doi: 10.1001/jama.293.4.455. PubMed PMID: 15671430.
8. Tae BS, Balpukov U, Cho SY, Jeong CW. Eleven-year Cumulative Incidence and Estimated Lifetime Prevalence of Urolithiasis in Korea: a National Health Insurance Service-National Sample Cohort Based Study. *J Korean Med Sci.* 2018;33(2):e13. Epub

- 2017/12/08. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e13. PubMed PMID: 29215822; PubMed Central PMCID: PMC5729654.
9. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005;68(3):1230-5. Epub 2005/08/18. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00516.x. PubMed PMID: 16105055.
  10. Chung SD, Chen YK, Lin HC. Increased risk of diabetes in patients with urinary calculi: a 5-year followup study. *J Urol.* 2011;186(5):1888-93. Epub 2011/09/29. doi: 10.1016/j.juro.2011.07.011. PubMed PMID: 21944094.
  11. Kramer HJ, Choi HK, Atkinson K, Stampfer M, Curhan GC. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study. *Kidney Int.* 2003;64(3):1022-6. Epub 2003/08/13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.t01-2-00171.x. PubMed PMID: 12911552.
  12. Sakhaee K, Capolongo G, Maalouf NM, Pasch A, Moe OW, Poindexter J, et al. Metabolic syndrome and the risk of calcium stones. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(8):3201-9. Epub 2012/01/17. doi: 10.1093/ndt/gfr703. PubMed PMID: 22247230; PubMed Central PMCID: PMC3408934.
  13. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(6):905-15. Epub 2006/12/13. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.09.004. PubMed PMID: 17162145.
  14. 통계청. 2014년 사망원인 통계. 2014.
  15. Organization WH. World health statistics 2008: World Health Organization; 2008.
  16. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;115(12):1544-50. Epub 2007/03/14. doi: 10.1161/circulationaha.106.658948. PubMed PMID: 17353438.
  17. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation.* 2007;116(2):151-7.
  18. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the

- Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77. Epub 1983/05/01. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968. PubMed PMID: 6219830.
19. Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. *Ann Intern Med*. 2017;167(11):Itc81-itc96. Epub 2017/12/06. doi: 10.7326/aitc201712050. PubMed PMID: 29204622.
  20. Erhardt L. Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):23-32. Epub 2009/02/17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.007. PubMed PMID: 19217623.
  21. Stokes J, 3rd, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study--30 years of follow-up. *Hypertension*. 1989;13(5 Suppl):I13-8. Epub 1989/05/01. doi: 10.1161/01.hyp.13.5\_suppl.i13. PubMed PMID: 2535213.
  22. Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(23):3031-8. Epub 2008/06/11. doi: 10.1161/circulationaha.107.738732. PubMed PMID: 18541753.
  23. Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):864-8. Epub 2010/08/17. doi: 10.1093/ndt/gfq501. PubMed PMID: 20709737.
  24. Elmfeldt D, Vedin A, Wilhelmsson C, Tibblin G, Wilhelmsen L. Morbidity in representative male survivors of myocardial infarction compared to representative population samples. *J Chronic Dis*. 1976;29(4):221-31. Epub 1976/04/01. doi: 10.1016/0021-9681(76)90076-x. PubMed PMID: 1270570.
  25. Hamano S, Nakatsu H, Suzuki N, Tomioka S, Tanaka M, Murakami S. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease. *Int J Urol*. 2005;12(10):859-63. Epub 2005/12/06. doi: 10.1111/j.1442-2042.2005.01160.x. PubMed PMID: 16323977.
  26. Rule AD, Roger VL, Melton LJ, 3rd, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1641-4. Epub 2010/07/10. doi: 10.1681/asn.2010030253. PubMed PMID: 20616170; PubMed Central PMCID: PMC3013539.
  27. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly

- individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1364-72. Epub 2003/04/23. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00163-3. PubMed PMID: 12706933.
28. Yasui T, Fujita K, Hayashi Y, Ueda K, Kon S, Maeda M, et al. Quantification of osteopontin in the urine of healthy and stone-forming men. *Urol Res*. 1999;27(4):225-30. Epub 1999/08/26. doi: 10.1007/s002400050114. PubMed PMID: 10460890.
29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. Epub 1987/01/01. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PubMed PMID: 3558716.
30. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Briganti A, Schianchi T, Allegri F, et al. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int*. 1999;55(6):2397-406. Epub 1999/06/03. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00483.x. PubMed PMID: 10354288.
31. Madore F, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):802-7. Epub 1998/11/20. doi: 10.1016/s0272-6386(98)70136-2. PubMed PMID: 9820450.
32. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):741-7. Epub 2008/04/26. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.030. PubMed PMID: 18436084.
33. Reiner AP, Kahn A, Eisner BH, Pletcher MJ, Sadetsky N, Williams OD, et al. Kidney stones and subclinical atherosclerosis in young adults: the CARDIA study. *J Urol*. 2011;185(3):920-5. Epub 2011/01/22. doi: 10.1016/j.juro.2010.10.086. PubMed PMID: 21251678; PubMed Central PMCID: PMC3827917.
34. Westlund K. Urolithiasis and coronary heart disease: a note on association. *Am J Epidemiol*. 1973;97(3):167-72. Epub 1973/03/01. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121497. PubMed PMID: 4692992.
35. Ljunghall S, Hedstrand H. Renal stones and coronary heart disease. *Acta Med Scand*. 1976;199(6):481-5. Epub 1976/01/01. doi: 10.1111/j.0954-6820.1976.tb06767.x. PubMed PMID: 937074.

36. Aydin H, Yencilek F, Erihan IB, Okan B, Sarica K. Increased 10-year cardiovascular disease and mortality risk scores in asymptomatic patients with calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res.* 2011;39(6):451-8. Epub 2011/05/14. doi: 10.1007/s00240-011-0383-9. PubMed PMID: 21567159.
37. Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH, Gambaro G, Rimm EB, Mukamal KJ, et al. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *Jama.* 2013;310(4):408-15. Epub 2013/08/07. doi: 10.1001/jama.2013.8780. PubMed PMID: 23917291; PubMed Central PMCID: PMC4019927.
38. Zhao Y, Fan Y, Wang M, Yu C, Zhou M, Jiang D, et al. Kidney stone disease and cardiovascular events: a study on bidirectional causality based on mendelian randomization. *Transl Androl Urol.* 2021;10(12):4344-52. Epub 2022/01/25. doi: 10.21037/tau-21-899. PubMed PMID: 35070816; PubMed Central PMCID: PMC8749067.
39. Khan SR, Rodriguez DE, Gower LB, Monga M. Association of Randall plaque with collagen fibers and membrane vesicles. *J Urol.* 2012;187(3):1094-100. Epub 2012/01/24. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.125. PubMed PMID: 22266007; PubMed Central PMCID: PMC3625933.
40. Schlieper G, Westenfeld R, Brandenburg V, Ketteler M. Inhibitors of calcification in blood and urine. *Semin Dial.* 2007;20(2):113-21. Epub 2007/03/22. doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00257.x. PubMed PMID: 17374084.
41. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW, et al. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(3):506-12. Epub 2013/12/07. doi: 10.2215/cjn.04960513. PubMed PMID: 24311706; PubMed Central PMCID: PMC3944758.





연구보고서 NHIMC-2021-PR-028

## 요로결석이 신장 합병증 및 사망에 미치는 장기적 영향 분석

발행일	2022년 8월 31일
발행인	김성우
편집인	이천균
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6986, 6985
팩스	031) 900-6999
인쇄처	지성프린팅 (02-2278-2490)





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

## 요로결석이 신장 합병증 및 사망에 미치는 장기적 영향 분석