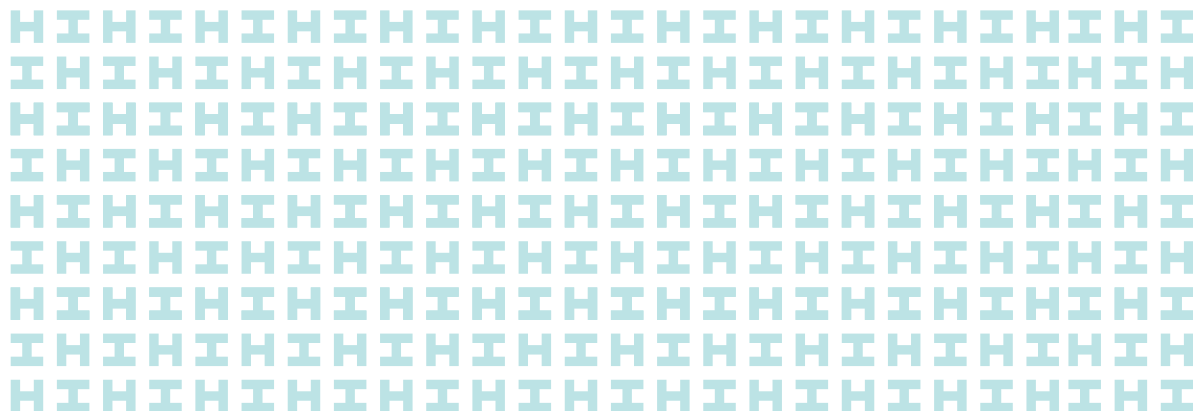


만성신질환 환자에서 혈중 요산 수치의 국가건강검진 항목으로서의 유용성 평가

장태익·김동욱·박해용
배세진·강이화·한승혁·조보금



h·well
국민건강보험



국민건강보험
National Health
Insurance Service

일산병원
Ilsan Hospital



공동연구보고서

2019-03-001

만성신질환 환자에서 혈중 요산 수치의 국가건강검진 항목으로서의 유용성 평가

장태익 · 김동욱 · 박해용
배세진 · 강이화 · 한승혁 · 조보금



[저 자]

공동 책임 연구자 :	국민건강보험 일산병원 내과	장태익
	국민건강보험공단 빅데이터실 건강지원센터	김동욱
공동 연구원 :	국민건강보험 일산병원 연구분석팀	박해용
	국민건강보험공단	배세진
	국민건강보험 일산병원 내과	강이화
	연세대학교 신촌세브란스병원 내과	한승혁
보조 연구원 :	연세대학교	조보금

연구관리번호	IRB 번호
NHIS-2019-1-344	NHIMC-2019-01-040

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

머리말

빠르게 변화하는 의료기술과 의학연구의 수요로 다양한 코호트 자료의 발굴이 요구된다. 특히 병원 자료는 일반인구를 대상으로 한 검진에는 포함되지 않은 여러 정보가 포함되어 있어 의학연구의 가장 기본적이고 중요한 자료이다. 하지만 환자의 예후 분석에 있어 중도탈락이 많고 타 병원으로 전원 된 경우에는 향후 어떤 관심 사건이 발생하였는지 알 수 없는 단점이 있다. 이런 점에서 병원에서의 정보 (예를 들면 특정 검사 소견)를 건강보험공단 (예를 들어 사망자료나 특정 질환 발생 정보)청구 자료에 연계하여 분석할 수 있다면 각 정보의 단점을 보완할 수 있는 중요한 연구 코호트로 사용될 수 있다.

본 연구는 2006년부터 2015년까지 10년간 본원에서 혈중 요산 수치 검사를 시행한 9만여명의 환자 정보를 건강보험공단 자료에 연계해 2017년까지 추적관찰하며 요산 수치에 따른 주요 심혈관계 질환 및 사망을 분석하였다. 평균 5년간의 추적관찰 동안 약 8000명에서 심혈관 질환 및 사망이 발생하였는데 기저 요산 수치가 높을수록 심혈관 질환과 연관된 합병증 위험이 높음을 확인하였다. 관찰 연구의 한계로 요산 검사가 검진 항목으로서 추가되어야 하는지에 대한 결론을 내리기에는 무리가 있으나 요산과 심혈관 질환 위험간의 연관성을 규명한 본 연구는 향후 관련된 전향적 임상연구나 검진항목으로서의 비용-효과 분석 등의 필요성을 제시하는 기초자료로서 의미가 있다. 무엇보다도, 병원-공단간의 자료 연계가 각각의 한계를 서로 보완할 수 있음을 확인하여 앞으로의 다양한 의학 혹은 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.

2020년 7월

국민건강보험공단 이사장

김 용 익

국민건강보험 일산병원장

김 성 우

국민건강보험공단 건강보험연구원장

이 용 감

국민건강보험 일산병원 연구소장

오 현 철

목차

요약	1
제1장 서론	5
제1절 연구의 배경 및 필요성	7
제2절 연구 목적	8
제3절 기대되는 효과	8
제2장 연구대상 및 방법	9
제1절 연구 대상	11
제2절 연구 자료	12
제3절 결과변수 및 관심변수	13
제4절 통계학적 분석방법	14
제3장 연구대상자들의 일반적 특성	17
제1절 연구 대상자들의 일반적 특성	19
제2절 심혈관계 질환 발생률 및 심혈관 사망률	20
제3절 전체 사망률	22
제4장 심혈관계 질환 및 사망의 위험성	23
제1절 범주형 분석에 따른 심혈관계 질환 및 사망 위험도	25
제2절 범주형 분석에 따른 심혈관계 질환, 심혈관 및 전체 사망 위험도	27
제3절 연속형 분석	31

목차

제5장 하위분석	33
제1절 하위분석에 따른 심혈관계 질환 및 사망 위험도	35
제2절 하위분석에 따른 심혈관계 질환, 심혈관 및 전체 사망 위험도	37
제6장 고찰 및 결론	41
제1절 요산과 심혈관 질환 위험에 관한 고찰	43
제2절 요산과 전체 사망 위험에 관한 고찰	45
제3절 본 연구의 강점과 제한점	45
제4절 결론 및 제언	46
참고문헌	49

표목차

<표 2-1> 동반상병에 사용된 ICD-10 코드	12
<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특성	20
<표 3-2> 심혈관계 질환 및 심혈관 사망 발생률	21
<표 3-3> 심혈관계 질환 발생률	21
<표 3-4> 심혈관 사망 발생률	21
<표 3-5> 전체 사망 발생률	22
<표 4-1> 요산 범주에 따른 심혈관계 질환 및 사망 위험도	26
<표 4-2> 요산 범주에 따른 심혈관계 질환 위험도	28
<표 4-3> 요산 범주에 따른 심혈관 사망 위험도	29
<표 4-4> 요산 범주에 따른 전체 사망 위험도	30

그림목차

[그림 2-1] 연구 대상자 선정의 기준	11
[그림 4-1] 요산 범주에 따른 심혈관계 질환 및 사망 위험도	26
[그림 4-2] 요산 범주에 따른 심혈관계 질환 위험도	28
[그림 4-3] 요산 범주에 따른 심혈관 사망 위험도	29
[그림 4-4] 요산 범주에 따른 전체 사망 위험도	30
[그림 4-5] 요산수치에 따른 심혈관계 질환, 심혈관 및 전체사망의 위험	31
[그림 5-1] 심혈관계 질환 및 심혈관 사망 위험도의 하위분석	36
[그림 5-2] 심혈관계 질환 발생 위험도의 하위분석	38
[그림 5-3] 심혈관 사망 위험도의 하위분석	39
[그림 5-4] 전체 사망 위험도의 하위분석	40

요약

요약

1. 연구 배경 및 목적

고요산혈증은 전통적으로 통풍의 위험인자로만 여겨졌으나, 최근 일반인을 대상으로 한 여러 연구들을 통해 고혈압이나 당뇨병 등 대사증후군을 야기하고 심혈관계 질환으로 인한 사망을 증가시키는 중요한 인자임이 밝혀지고 있다. 이는 요산이 내피세포의 기능 이상이나 안지오텐신계 항진 및 염증반응 증가 등을 일으키는 기전으로 생각되는데, 이러한 기전은 일반인에서뿐 아니라 만성염증성질환(만성성인병)을 동반한 환자에서 심혈관계 합병증을 포함한 불량한 예후 및 병의 진행에 특히 주요한 기전임을 고려하면 다양한 만성질환을 동반한 환자들에서 고요산혈증에 대한 검진 및 치료 필요성에 대한 연구가 더욱 요구된다. 한편, 국내에서는 혈중 요산 수치가 기존 2차 국가건강검진 항목에 포함되어 있었으나 2009년부터 개편되어 시행중인 검진부터는 제외되어 있는 상태이다. 이는 증상이 없는 성인에서 검진을 실시할 근거가 미흡해서였으나, 최근 심혈관계 합병증의 중요한 위험인자로서 요산의 역할이 다시 주목 받는 상황에서 국내 환자를 대상으로 한 요산과 심혈관 질환에 관한 연관성을 규명하는 것은 검진 항목으로서의 유용성 평가에 앞서 가장 시급하고 유용한 연구이다.

이에 본 연구에서는 2006년부터 2015년까지 국민건강보험공단 일산병원에서 요산 수치 검사를 받은 전체 환자들을 대상으로 2017년까지 축적된 국민건강보험공단 자료를 통해 추적 관찰하며 혈중 요산 수치와 심혈관계 질환, 심혈관 사망 및 전체 사망 위험에 어떠한 연관관계가 있는지 규명하고자 한다.

2. 연구 방법 및 결과

본 연구는 2006년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 10년 기간 동안 국민건강보험공단 일산병원에서 혈중 요산 농도 검사를 시행한 20세 이상 전체 환자 104,525명 중 검사 전 이미 통풍을 동반하였거나 첫 검사 후 6개월이내 심혈관계 질환 및 사망이

발생한 11,894명, 그리고 요산 수치의 이상 값을 가진 177명을 제외한 총 92,454명을 대상으로 2017년 12월 31일까지 평균 4.7년간 추적 관찰한 연구로 요산 수치에 따라 심혈관계 질환, 심혈관 사망, 전체 사망 위험도에 미치는 영향을 나이, 성별, 동반상병 및 요산 감소 약제를 보정한 Cox 비례위험모형을 이용해 분석하였다.

요산 농도와 심혈관계 질환 및 심혈관 사망 위험간에는 선형적 연관관계가 있었다. 6개월간의 평균 요산수치에 따라 5그룹 (<4, 4~<5, 5~<6, 6~<7, ≥7 mg/dL)으로 나누어 분석하였을 때, 기준범주인 4~<5 mg/dL와 비교하여 요산 수치가 5~<6 mg/dL, 6~<7 mg/dL, ≥7 mg/dL인 범주의 위험도는 10%, 20%, 그리고 36% 각각 증가하였다. 나이, 성별, 당뇨병 및 심혈관계 질환 동반 여부나 혈청 알부민 및 사구체여과율에 따른 다양한 하위분석에서나 심혈관계 질환과 심혈관 사망을 각각 따로 분석하였을 때에도 동일한 경향을 보였다.

반면에, 요산 농도와 전체 사망간에는 "U자형 연관관계"를 보여 7 mg/dL이상의 고요산혈증에서 뿐 아니라 4 mg/dL미만의 낮은 요산 수치에서도 전체 사망의 위험이 40%와 41% 각각 증가하였다.

3. 결론 및 제언

공단 검진 자료에 포함되지 않은 요산 농도를 병원 자료에서 추출하고 병원 자료에서 누락이 쉬운 질환과 사망을 공단 자료를 통해 수집함으로써 병원 및 공단 자료의 장/단점을 개선하고자 두 자료를 연계해 시행한 본 연구를 통해 국내 환자에서도 고요산혈증이 심혈관계 질환 및 사망의 위험인자임을 확인하였다. 관찰 연구의 한계로 요산 검사가 검진 항목으로서 추가 되어야 하는지에 대한 명확한 결론을 내리기에 한계가 있으나 요산과 심혈관 질환 위험간의 연관성을 규명한 본 연구를 통해 요산과 질환 사이의 단순한 연관이 아니라 이들 질환의 발생 및 악화에 직접적인 역할을 할 가능성에 대한 추가적 임상 연구나 국가 건강검진 항목으로서의 유용성을 밝히기 위한 비용-효과 분석의 필요성을 제시하는 근거를 마련하였다는 점에서 의미가 있다. 또한 병원과 공단 자료의 연계 연구의 가능성을 제시하였다는 면에서 추후 시행되는 여러 연계 연구 방법에 기초 자료로 사용될 수 있기를 기대한다.

제 1 장

서 론

제1절 연구의 배경 및 필요성	7
.....
제2절 연구 목적	8
.....
제 3절 기대되는 효과	8

제1장 서론

제1절 연구의 배경 및 필요성

요산 (uric acid)은 세포 대사 중 발생되거나 혹은 음식물로부터 섭취된 퓨린 (purine)이 xanthine oxidase나 xanthine dehydrogenase에 의해 생성되어, 하루 250~750 mg 정도로 대부분 신장을 통해 배설된다.¹ 따라서 요산 형성이 증가되거나 배설이 감소하는 상황에서는 혈중 요산 농도가 증가하게 되는데 통상적으로 7.0 mg/dL이상을 고요산혈증으로 정의한다 (여성에서는 조금 낮게 6~6.5mg/dL이상으로 정의하기도 한다).^{2,3} 요산 농도는 인종에 따라 차이가 있으며 식습관, 체지방 등에 의해서도 영향을 받기 때문에 지역에 따라 차이가 나는데 미국에서는 최근 전체 인구의 평균 요산 농도가 점차 증가되는 것으로 보고되고 있으며 주로 식습관의 변화에 기인한 것으로 해석되고 있다.⁴

과거에는 혈중 요산의 증가 (고요산혈증)는 결정을 이루어 여러 관절막에 침착되면서 염증반응을 일으키는 통풍의 원인으로만 간주되었으나, 통풍환자에서 다양한 형태의 신장질환이나 심혈관 질환이 동반됨이 보고된 이후 관절 이외의 장기에서의 요산의 역할에 대한 관심이 증가되었다. 특히 2000년대에 들어서면서 고요산혈증의 동물모델이 만들어지고 이 동물의 표현형들에 대한 연구가 활발히 진행되면서 요산이 요산 결정과는 무관하게 다양한 혈관질환들의 발생에 직접적인 원인이 될 수 있다는 가설들이 제시되었으나 학계의 관심을 받지는 못하였다. 이는 동물모델 및 세포배양실험에서 제시된 요산과 다양한 질환과의 뚜렷한 증거에도 불구하고 실제 인간에서 요산이 심장 및 혈관질환의 발생 혹은 악화에 원인적 역할을 한다는 증거가 미약할 뿐 아니라 고요산혈증이 있는 개인은 이미 고혈압, 당뇨병, 비만, 고지혈증 등 많은 위험인자를 동반하고 있기 때문에 요산 자체만의 영향을 분리하여 생각하기 어렵기 때문이었다. 이와 같은 이유로 국내에서도 증상이 없는 성인에서 요산 수치를 검진할 학문적 근거가 부족하다는 판단 하에 기존 2차 국가건강검진 항목에 포함되어 있던 요산 검사를 2009년부터 개편되어 시행중인 검진부터는 기준에서 제외하였다.

하지만 최근 요산이 신장병, 고혈압을 포함한 심혈관계 질환, 그리고 당뇨병과 같은 대사증후군 등의 여러 질환에서 질환 발생이나 악화의 위험인자라는 새로운 역학 또는 임상 연구가 속속 발표되면서 고요산혈증의 임상적 의의에 대한 재해석과 치료의 새로운 가이드 라인이 필요하다는 의견들이 제시되고 있다. 더욱이 국가 검진 항목으로서의 요산 수치에 대한 필요성을 재고할 때 우리나라 환자 혹은 일반인들을 대상으로 요산과 다양한 질환과의 연관성 연구는 필수적이나 아직 연구는 미미한 실정이다.

제2절 연구 목적

이에 본 연구에서는 2006년부터 2015년까지 국민건강보험공단 일산병원에서 혈중 요산수치 검사를 시행한 전체 환자를 대상으로 국민건강보험공단 자료에 연계한 임상 정보를 활용하여 요산 수치에 따른 심혈관 질환 발생 및 사망 위험에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

제3절 기대되는 효과

검진항목에 포함되지 않는 요산 수치의 병원 내 검사소견과 누락 없이 축적된 공단의 임상 정보를 연계하여 기존 연구의 한계를 극복하고자 진행된 본 연구를 통해 요산 수치와 심혈관 질환 위험과의 연관성이 규명된다면 요산 농도 조절에 대한 전향적 임상 연구나 치료적 가이드라인의 확립의 기초 자료로 활용될 수 있을 뿐 아니라 검진 항목으로서의 비용-효과분석의 필요성을 제시할 수 있을 것으로 기대 된다.

제2장

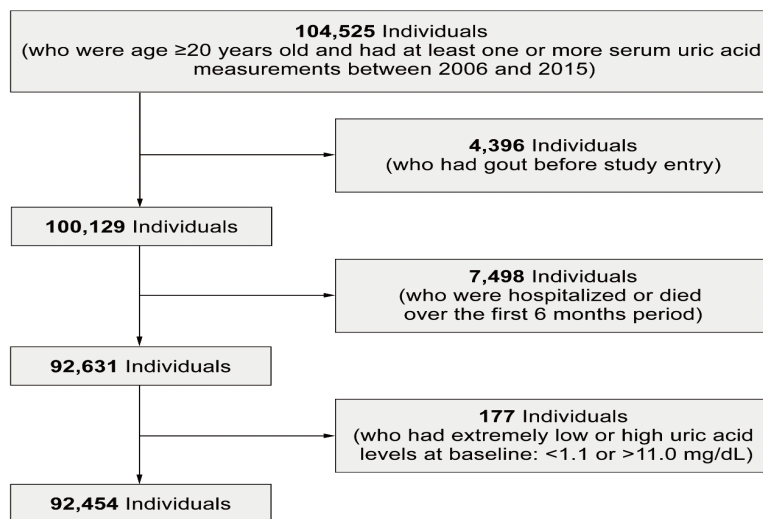
연구대상 및 방법

제1절 연구 대상	11
제2절 연구 자료	12
제3절 결과변수 및 관심변수	13
제4절 통계학적 분석방법	14

제2장 연구대상 및 방법

제1절 연구 대상

본 연구를 위해 2006년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 10년 기간 동안 국민건강 보험공단 일산병원에서 혈중 요산 농도 검사를 한번이라도 시행한 20세 이상 성인 104,525명을 먼저 선별하였다. 무증상적 고요산혈증과 질환 발생 위험을 검증하기 위해 첫 요산 검사일 (baseline date)로부터 5년이내에 통풍 (ICD-10 code: M10)을 진단받았던 4,396명을 제외하였다. 또 급성 질환에서 일시적으로 증가할 수 있는 요산 농도 변화의 영향을 최소화하고 만성적인 요산-질환 위험성을 연구하기 위해 첫 요산 검사일로부터 6개월 이내에 본 연구의 결과 변수인 심혈관 질환 (ICD-10 code: I20-25, I60-69)이 새로 발생하였거나 사망한 7,498명을 추가로 제거하였다. 마지막으로 요산 수치의 이상 값 (<1.1 또는 >11.0 mg/dL; <0.1 또는 >99.9 분위)을 가진 177명을 제외하여 총 92,454명이 최종 분석에 포함되었다.



[그림 2-1] 연구 대상자 선정의 기준

제2절 연구 자료

대상자의 기본 정보 (나이, 성별)나 검사실 소견(혈중 요산, 알부민, 총콜레스테롤 및 크레아티닌 농도)은 일산병원 자료가 사용되었으며 대상자의 동반질환 및 약제 사용 여부, 심혈관 질환 발생 및 사망에 관한 정보는 국민건강보험공단 및 통계청 자료에 연계된 데이터를 이용하였다.

1. 기본 정보: 나이, 성별

2. **혈액 검사** : 검사 결과의 변동성을 줄이기 위해 혈중 요산, 알부민, 총콜레스테롤, 크레아티닌 농도는 첫 요산 검사일 (baseline date)로부터 6개월동안 시행된 모든 검사의 평균치를 계산하여 이용하였다. 사구체여과율은 혈청 크레아티닌 농도와 나이, 성별, 인종을 고려한 CKD-EPI (CKD epidemiology Collaboration equation) 공식을 통해 산출하였다.⁵

3. **동반질환** : 고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 울혈성심부전, 뇌졸중, 이상지질혈증, 및 암의 동반질환 여부는 국민건강보험공단의 진료 데이터의 상병 내역 (입원 및 외래)을 이용하였으며, ICD-10 코드를 통해 진단명 (주진단명 + 부진단명 5개)을 확인 하였다. 첫 요산 측정일 이전 5년동안 입원에서 한 번 혹은 외래에서 두 번 이상 진단 된 경우 해당 질환을 동반 한 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
Congestive heart failure	I50
Cerebrovascular disease	I60-69
Dyslipidemia	E78.0-78.5
Malignancy	C00~97

4. **요산 감소 약제 사용:** 국내에 유통 중인 대표적 요산 감소 약물인 allopurinol, benzbromarone, 및 febuxostat 중 어느 한 가지라도 첫 요산 검사일로부터 5년 이내에 단 한번이라도 처방된 경우 요산 감소 약제를 사용한 것으로 정의하였다.

제3절 결과변수 및 관심변수

1. 결과변수 (Outcome variable, 종속변수)

본 연구의 일차 결과변수 (일차사건)는 심혈관계 질환 또는 심혈관 사망 발생까지의 시간이며 이중 어느 한 가지라도 발생한 경우 (복합사건, composite outcome)를 사건 발생으로 간주하였다. 추가적으로 시행한 이차분석에서는 심혈관계 질환과 심혈관 사망까지의 시간을 각각의 결과변수로 처리하였으며 전체 사망 (all-cause death)도 추가적으로 분석하였다. 각 대상자의 추적관찰 시작일 (baseline date)은 첫 요산 검진일이었으며, 사건 발생 혹은 연구 종료일 (2017년 12월 31일) 중 더 빠른 시점까지 추적관찰하였다. 심혈관계 질환 [cardiovascular disease: ischemic heart disease (ICD-10 code: I20-25) or cerebrovascular disease (ICD-10 code: I60-69)] 또는 심혈관 사망 (ICD-10 code: I00-99)은 미국심장학회 가이드라인에 따라 정의하였다. 6 심혈관계 질환 발생은 입원시의 해당 ICD-10 코드를 통해 주진단명 + 부진단명 5개로 확인 하였다.

2. 관심변수 (Exposure variable, 노출변수)

본 연구의 주요 관심변수는 혈중 요산 수치이다. 혈중 요산 농도의 검사 간 변동성을 최소화하기 위해 baseline date에서부터 6개월간의 평균치를 사용하였다.

(1) 범주형 자료분석

요산 수치와 사건 발생간에 선형적 연관성이 없을 가능성을 고려하여 요산 수치에 따라 5그룹 (<4, 4~<5, 5~<6, 6~<7, ≥7 mg/dL)으로 나누어 분석하였으며 두 번째 그룹 (4~<5 mg/dL)을 기준범주로 간주하였다. 이는 전체 대상군의 평균 요산 수치인 4.8 mg/dL가 포함되었을 뿐 아니라 사건발생률이 가장 낮은 군으로 낮은 혹은 높은 요산 수치와 질환 발생위험을 모두 검증하기에 용이하였기 때문이다.

(2) 연속형 자료분석

요산 수치와 사건 발생 위험간의 선형적 연관성을 규명하기 위해 요산 수치를

연속형 변수로 처리하여 나이, 성별, 동반질환 및 요산 감소 약제를 보정한 큐빅 스프라인 커브를 사용하여도 분석하였다.

제4절 통계학적 분석방법

1. 연구대상자의 일반적 특징

범주형 자료는 퍼센트 (%)로, 연속형 자료는 평균 (표준편차) 및 중간값 (사분위 범위)로 기술하였으며, 요산 수치에 따라 5단계로 나누어 분석하였다.

2. 사건 발생률

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

3. 생존분석

요산 수치에 따른 심혈관계 질환 및 사망 발생간의 연관관계를 분석하기 위해 Cox 비례 위험모형을 사용하였다. 교란변수의 통제를 위해 Cox 분석은 아래와 같은 3단계의 순차적 보정 모형을 사용하였다.

- (1) 모형 1 : 단변수모형 (unadjusted model)
- (2) 모형 2 : 나이, 성별, 동반상병 (고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 심부전, 뇌졸중, 이상지질혈증, 암), 요산 감소 약물 사용 (case-mix adjusted model)
- (3) 모형 3 : 나이, 성별, 동반상병, 요산 감소 약물 사용
+ 검사실 소견 (혈청 알부민 및 총콜레스테롤 농도, 사구체여과율)

관심 사건인 심혈관계 질환 및 사망에 영향을 미치는 나이, 성별, 동반질환과 관심 변수인 요산 수치에 영향을 미치는 요산 감소 약물 사용이 보정된 모형 (2)를 주요 모델 (main model)으로 간주하였다.

대상자 간의 특성이 상이함을 고려하여 요산 수치에 따른 심혈관계 질환 및 사망의 위험이 다양한 대상자에서 동일하게 유지되는 지 검증하게 위해 각 모형에 포함된 주요 보정 변수들에 따라 하위분석을 추가적으로 시행하였다. 하위분석은 나이 (<65세, ≥65세), 성별 (남자, 여자), 당뇨병 (유, 무), 심혈관 질환 (유, 무), 사구체여과율 (<60

ml/min/1.73m², ≥60 ml/min/1.73m²)에 따른 2그룹으로 나누어 각각 분석하였다. 모든 하위 분석은 나이, 성별, 동반질환과 요산 감소 약물 사용 여부를 보정하였다.

본 연구에 사용된 모든 생존분석 자료의 결과는 위험비 (hazard ratio), 95% 신뢰구간 (confidence interval) 및 P값을 사용하여 기술하였으며, P값 <0.05를 통계학적으로 유의한 것으로 간주 하였다. 생존 시간은 첫 요산 검사일 에서부터 중도절단 [사건 발생 혹은 연구종료일 (2017년 12월31일)]까지의 기간으로 설정하였다.

4. 통계분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS 9.4 version (SAS institute, Cary, NC, USA)과 Stata 15.1 version (Stata Corporation, College Station, TX, USA)을 이용하였다.

제3장

연구대상자들의 일반적 특성

제1절 연구 대상자들의 일반적 특성	19
제2절 심혈관계 질환 발생률 및 심혈관 사망률	20
제3절 전체 사망률	22

제3장

연구대상자들의 일반적 특성

제1절 연구 대상자들의 일반적 특성

최종 분석 대상자인 92,454명의 평균 나이는 54.2세였으며, 44.6%가 남자였다. 17.8%에서는 당뇨병을 동반하였으며, 11.0%는 허혈성심질환을, 9.5%는 뇌졸중을, 9.5%는 암을 동반하였다. 2.1%에서는 요산 감소 약물을 복용하고 있었다. 평균 요산 수치는 4.8 mg/dL (표준편차, 1.4 mg/dL)였으며 중앙값은 4.7 mg/dL (사분위 범위 3.8-5.7 mg/dL)였다. 요산 농도 7 mg/dL이상의 고요산혈증은 약 8.0%에서 동반하였다. 혈중 알부민 및 총콜레스테롤 농도, 사구체여과율의 평균값은 각각 4.0 g/dL, 186.2 mg/dL, 98.1 ml/min/1.73m²였다. 나이, 성별, 동반상병 및 약제사용 자료에는 결측치가 없었으나 혈청 알부민, 총콜레스테롤, 사구체여과율에서는 각각 10.4%, 15.4%, 7.3%가 결측되었다.

사구체여과율이 측정된 85,691명의 사구체여과율에 따른 만성신질환의 단계별 분포는 72.5%가 G1 (≥ 90 ml/min/1.73m²), 21.7%가 G2 ($60 < 90$ ml/min/1.73m²), 3.0%가 G3a ($45 < 60$ ml/min/1.73m²), 1.5%가 G3b ($30 < 45$ ml/min/1.73m²), 그리고 1.3%가 G4-5 (< 30 ml/min/1.73m²)에 해당하였으며 대부분의 대상자가 정상신기능 (≥ 60 ml/min/1.73m²)을 가지고 있었다.

6개월간의 평균 요산 수치에 따라 5그룹 (< 4 , $4 < 5$, $5 < 6$, $6 < 7$, ≥ 7 mg/dL)으로 나누어 분석하였을 때, 요산 수치가 높을수록 남자가 많고 심부전증을 더 많이 동반하였으며, 요산 감소 약물의 사용이 빈번하였다. 또한 혈중 알부민이나 총콜레스테롤 농도는 더 높았다. 반면에, 나이나 사구체 여과율은 요산 수치가 높을수록 더 낮은 경향을 보였다.

<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특성

특성	전체	혈중 요산 농도 (mg/dL)				
		<4	4~<5	5~<6	6~<7	≥7
대상자수(명)	92,454	26,463	26,631	20,216	11,790	7,354
나이(세), 평균(표준편차)	52(16)	55(16)	54(15)	54(16)	53(16)	53(17)
남자(%)	44.6	18.7	31.9	60.1	80.2	84.5
동반상병(%)						
고혈압	7.8	8.2	7.8	7.9	7.2	7.4
당뇨병	17.8	18.7	17.4	18.1	17.0	16.9
허혈성심질환	11.0	10.9	10.8	11.2	11.0	11.5
울혈성심부전	2.5	2.3	2.3	2.6	2.6	3.8
뇌졸중	9.5	10.2	9.2	9.3	8.9	9.5
이상지질혈증	16.9	17.4	16.8	16.8	16.7	15.1
암	9.5	9.7	9.4	9.5	9.5	9.6
요산감소약물(%)	2.1	1.0	1.1	1.8	3.1	9.1
검사실소견, 평균(표준편차)						
요산(mg/dL)	4.8(1.4)	3.3(0.5)	4.4(0.3)	5.4(0.3)	6.4(0.3)	7.8(0.8)
알부민(g/dL)	4.0(0.4)	3.9(0.5)	4.0(0.4)	4.1(0.4)	4.1(0.4)	4.1(0.5)
총콜레스테롤(mg/dL)	186(41)	182(40)	186(40)	188(41)	190(41)	191(43)
사구체여과율 (ml/min/1.73m ²)	98(22)	102(19)	100(20)	96(22)	93(24)	86(29)

제2절 심혈관계 질환 발생률 및 심혈관 사망률

전체 대상자 92,454명을 평균 4.7년 (표준편차, 2.1년) 추적 관찰한 결과 7,670명 (8.3%)에서 심혈관계 질환 (7,186명, 7.8%)이나 심혈관 사망 (1,045명, 1.1%)이 발생하였다. 일차 사건인 심혈관계 질환 및 사망 발생률은 총 432,596 인-년의 위험 관찰 기간 동안 1,000 인-년당 18.0건이었으며 이는 기준 범주인 4~5 mg/dL미만의 요산 수치에서 가장 낮았고 요산 수치가 높아질수록 점차 증가하는 경향을 보였다. 심혈관계 질환과 심혈관 사망을 각각 따로 분석하였을 때에도 동일한 경향을 보였다.

<표 3-2> 심혈관계 질환 및 심혈관 사망 발생률

요산농도 (mg/dL)	대상자		사건발생		발생률 (1,000 인-년당)		
	명수	(%)	건수	(%)	발생률	95% 신뢰구간	
<4	26,463	28.6	2,002	7.6	16.6	15.9	17.3
4~<5	26,631	28.8	1,969	7.4	16.0	15.4	16.8
5~<6	20,216	21.9	1,750	8.7	18.8	17.9	19.7
6~<7	11,790	12.8	1,094	9.3	19.8	18.7	21.0
≥7	7,354	8.0	855	11.6	24.5	22.9	26.2

<표 3-3> 심혈관계 질환 발생률

요산농도 (mg/dL)	대상자		사건발생		발생률 (1,000 인-년당)		
	명수	(%)	건수	(%)	발생률	95% 신뢰구간	
<4	26,463	28.6	1,862	7.0	15.4	14.7	16.1
4~<5	26,631	28.8	1,864	7.0	15.2	14.5	15.9
5~<6	20,216	21.9	1,643	8.1	17.6	16.8	18.5
6~<7	11,790	12.8	1,027	8.7	18.5	17.4	19.7
≥7	7,354	8.0	790	10.7	22.5	21.0	24.2

<표 3-4> 심혈관 사망 발생률

요산농도 (mg/dL)	대상자		사건발생		발생률 (1,000 인-년당)		
	명수	(%)	건수	(%)	발생률	95% 신뢰구간	
<4	26,463	28.6	277	1.1	2.2	2.0	2.5
4~<5	26,631	28.8	229	0.9	1.8	1.6	2.0
5~<6	20,216	21.9	233	1.2	2.4	2.1	2.7
6~<7	11,790	12.8	154	1.3	2.7	2.3	3.1
≥7	7,354	8.0	152	2.1	4.1	3.5	4.8

제3절 전체 사망률

전체 대상자 92,454명중 어떤 원인으로든 사망 (전체 사망)은 7,339명 (7.9%)에서 발생하였다. 전체 사망 발생률은 총 432,596 인-년의 위험 관찰 기간 동안 1,000 인-년당 17.0건 이었으며 기준 범주인 4~5 mg/dL미만의 요산 수치에서 가장 낮았고 요산 수치가 높아질수록 점차 증가하는 경향은 심혈관계 질환 및 심혈관 사망에서와 동일하였으나, 요산수치가 4 mg/dL미만으로 낮은 경우에도 기준범주에 비해 사망률이 유의하게 증가하였다.

<표 3-5> 전체 사망 발생률

요산농도 (mg/dL)	대상자		사건발생		발생률 (1,000 인-년당)		
	명수	(%)	건수	(%)	발생률	95% 신뢰구간	
<4	26,463	28.6	2,304	8.7	19.0	18.3	19.8
4~<5	26,631	28.8	1,752	6.6	14.1	13.4	14.8
5~<6	20,216	21.9	1,502	7.4	15.8	15.1	16.7
6~<7	11,790	12.8	941	8.0	16.7	15.6	17.8
≥7	7,354	8.0	840	11.4	23.5	21.9	25.1

제4장

심혈관계 질환 및 사망의 위험성

제1절 범주형 분석에 따른 심혈관계 질환 및 사망 위험도	25
제2절 범주형 분석에 따른 심혈관계 질환, 심혈관 및 전체 사망 위험도	27
제3절 연속형 분석	31

제4장

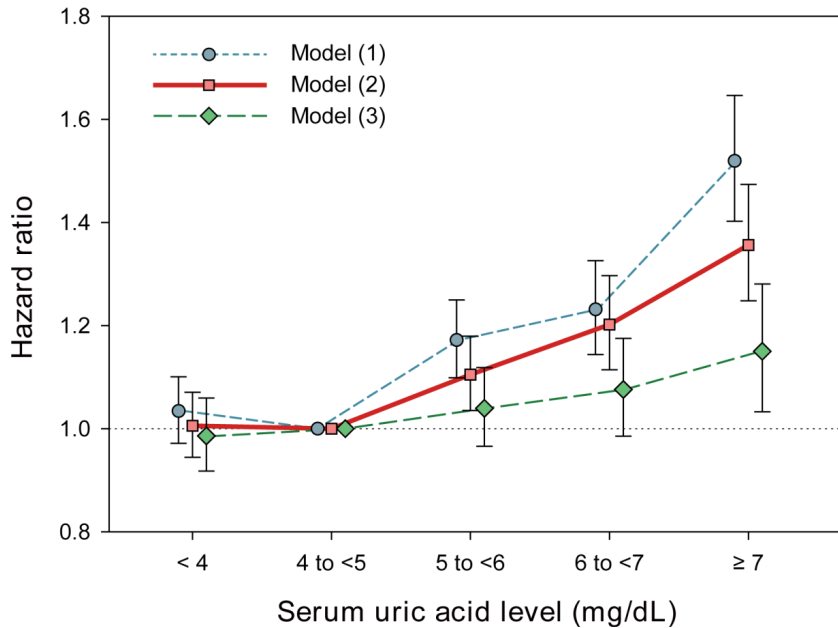
심혈관계 질환 및 사망의 위험성

제1절 범주형 분석에 따른 심혈관계 질환 및 사망 위험도

요산 농도와 일차복합사건 (composite event)인 심혈관계 질환 발생 및 심혈관 사망 위험간의 연관관계를 규명하기 위해 먼저 범주형 자료 분석을 시행하였다. 요산 수치 $4 < 5$ mg/dL를 기준범주로 하였을 때 요산수치가 $5 < 6$ mg/dL, $6 < 7$ mg/dL, ≥ 7 mg/dL인 범주의 위험도는 아무 변수도 보정되지 않은 모형 (1)에서는 17%, 23%, 52% 각각 증가하였고 나이, 성별, 동반질환 및 요산 감소 약제를 보정한 모형 (2)에서는 10%, 20%, 그리고 36% 각각 증가하였다. 혈청 알부민 및 총콜레스테롤 농도, 사구체여과율이 측정된 75,723명을 대상으로 이들을 추가로 보정한 모형 (3)에서도 위험도의 크기는 다소 완화되었으나 기준범주에 비해 요산이 증가함에 따라 심혈관 합병증의 위험이 증가하는 패턴은 동일하게 유지되었다. 특히, 7 mg/dL이상의 고요산혈증을 가진 대상군에서는 그 위험이 15%로 더 높았으며 이는 여전히 통계학적으로 유의하였다.

<표 4-1> 요산 범주에 따른 심혈관계 질환 및 사망 위험도

요산 농도 (mg/dL)	심혈관계 질환 및 심혈관 사망			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Model 1				
<4	1.03	0.97	1.10	0.292
4~<5	1.00			
5~<6	1.17	1.10	1.25	<0.001
6~<7	1.23	1.14	1.33	<0.001
≥7	1.52	1.40	1.65	<0.001
Model 2				
<4	1.01	0.94	1.07	0.862
4~<5	1.00			
5~<6	1.10	1.04	1.18	0.003
6~<7	1.20	1.11	1.30	<0.001
≥7	1.36	1.25	1.47	<0.001
Model 3				
<4	0.99	0.92	1.06	0.697
4~<5	1.00			
5~<6	1.04	0.97	1.12	0.303
6~<7	1.08	0.99	1.18	0.103
≥7	1.15	1.03	1.28	0.011



[그림 4-1] 요산 범주에 따른 심혈관계 질환 및 사망 위험도

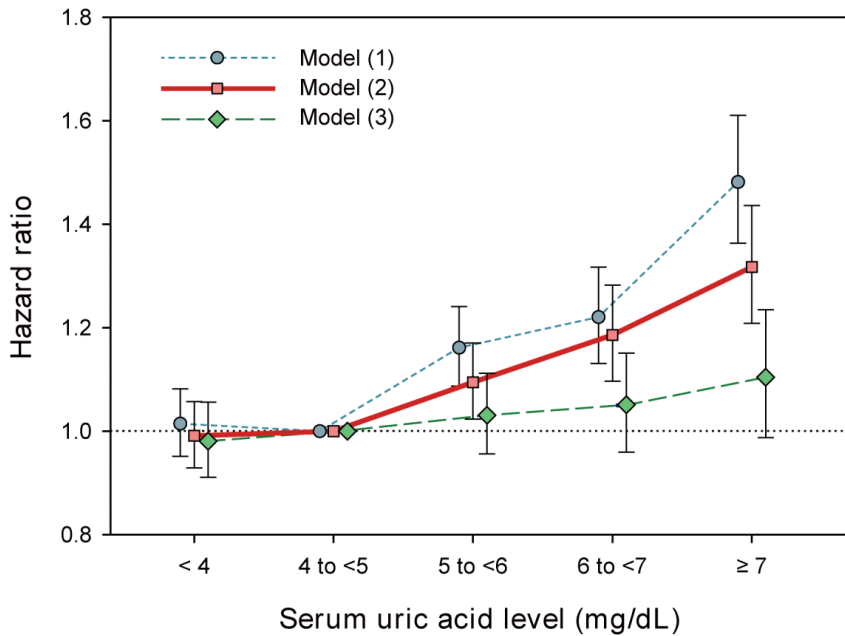
제2절 범주형 분석에 따른 심혈관계 질환, 심혈관 및 전체 사망 위험도

일차복합사건 분석에 포함된 심혈관계 질환과 심혈관 사망을 각각 따로 분석 및 전체 사망을 포함한 이차 사건 분석에서도 요산 증가에 따른 높은 심혈관계 합병증 및 사망 위험간의 선형적 연관관계는 동일하게 유지되었다.

나이, 성별, 동반질환 및 요산 감소 약제를 보정한 모형 (2)에서 요산 수치 4~<5 mg/dL 기준범주에 비해 요산수치가 5~<6 mg/dL, 6~<7 mg/dL, ≥7 mg/dL 범주의 심혈관계 질환의 위험도는 9%, 19%, 32% 더 높았고 심혈관 사망도 23%, 39%, 그리고 79% 각각 증가하였다. 전체 사망의 경우에는 요산 수치 7 mg/dL 이상에서 기준범주에 비해 30% 위험도가 여전히 더 높았으나 4 mg/dL 미만에서도 32% 증가하였다.

<표 4-2> 요산 범주에 따른 심혈관계 질환 위험도

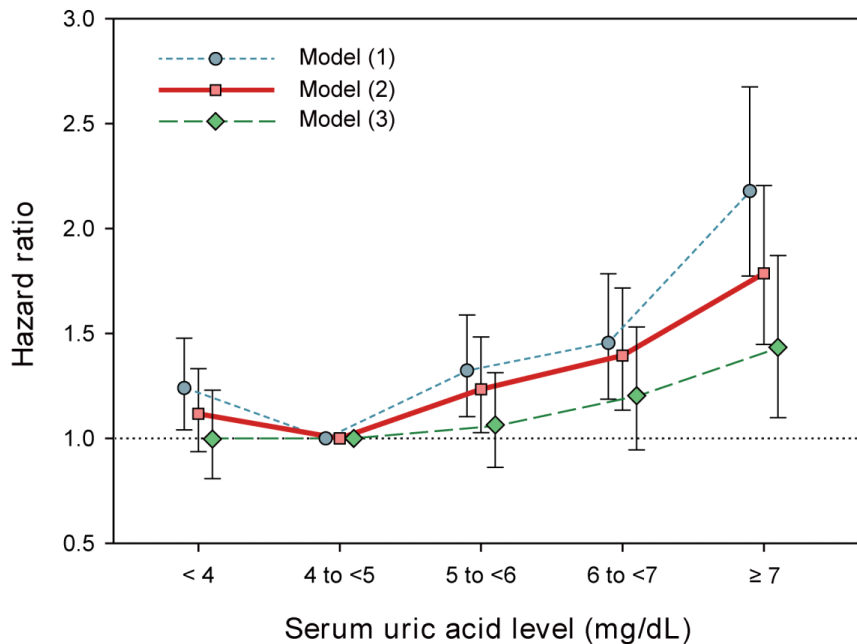
요산 농도 (mg/dL)	심혈관계 질환			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Model 1				
<4	1.01	0.95	1.08	0.662
4~<5	1.00			
5~<6	1.16	1.09	1.24	<0.001
6~<7	1.22	1.13	1.32	<0.001
≥7	1.48	1.36	1.61	<0.001
Model 2				
<4	0.99	0.93	1.06	0.782
4~<5	1.00			
5~<6	1.09	1.02	1.17	0.008
6~<7	1.19	1.10	1.28	<0.001
≥7	1.32	1.21	1.44	<0.001
Model 3				
<4	0.98	0.91	1.06	0.608
4~<5	1.00			
5~<6	1.03	0.96	1.11	0.430
6~<7	1.05	0.96	1.15	0.285
≥7	1.10	0.99	1.23	0.083



[그림 4-2] 요산 범주에 따른 심혈관계 질환 위험도

<표 4-3> 요산 범주에 따른 심혈관 사망 위험도

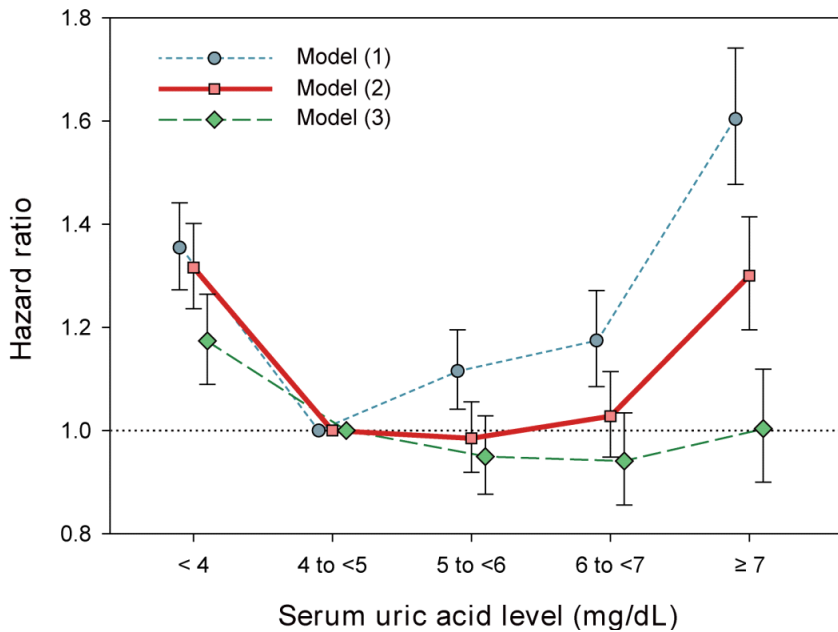
요산 농도 (mg/dL)	심혈관 사망			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Model 1				
<4	1.24	1.04	1.48	0.016
4~<5	1.00			
5~<6	1.32	1.10	1.59	0.003
6~<7	1.45	1.19	1.78	<0.001
≥7	2.18	1.77	2.67	<0.001
Model 2				
<4	1.12	0.94	1.33	0.218
4~<5	1.00			
5~<6	1.23	1.03	1.48	0.025
6~<7	1.39	1.13	1.72	0.002
≥7	1.79	1.45	2.20	<0.001
Model 3				
<4	1.00	0.81	1.23	0.975
4~<5	1.00			
5~<6	1.06	0.86	1.31	0.566
6~<7	1.20	0.95	1.53	0.133
≥7	1.43	1.10	1.87	0.008



[그림 4-3] 요산 범주에 따른 심혈관 사망 위험도

<표 4-4> 요산 범주에 따른 전체 사망 위험도

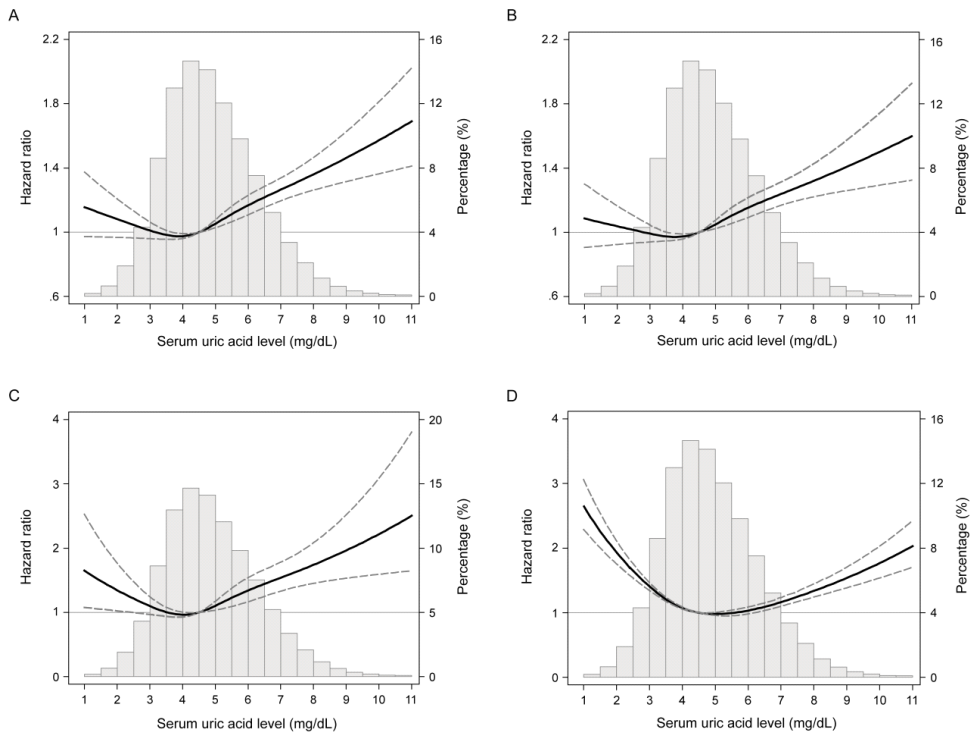
요산 농도 (mg/dL)	전체 사망			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Model 1				
<4	1.35	1.27	1.44	<0.001
4~<5	1.00			
5~<6	1.12	1.04	1.19	0.002
6~<7	1.17	1.08	1.27	<0.001
≥7	1.60	1.48	1.74	<0.001
Model 2				
<4	1.32	1.24	1.40	<0.001
4~<5	1.00			
5~<6	0.98	0.92	1.06	0.665
6~<7	1.03	0.95	1.11	0.506
≥7	1.30	1.19	1.41	<0.001
Model 3				
<4	1.17	1.09	1.26	<0.001
4~<5	1.00			
5~<6	0.95	0.88	1.03	0.202
6~<7	0.94	0.86	1.03	0.206
≥7	1.00	0.90	1.12	0.951



[그림 4-4] 요산 범주에 따른 전체 사망 위험도

제3절 연속형 분석

요산수치와 심혈관계 질환 및 사망과의 연관성을 재 확인하기 위해 요산 수치를 범주형이 아닌 연속형 변수로 처리하여 주 분석 모델인 모형 (2)의 변수들을 모두 보정한 큐빅 스피라인 분석을 추가적으로 시행하였다. 중앙값인 4.7 mg/dL를 기준으로 요산 수치가 증가할수록 일차 및 이차 관심 사건 모두 위험도가 증가 하였으나, 전체 사망의 경우에는 요산 수치가 낮은 경우에도 사망의 위험이 증가하여 요산과 전체 사망간에는 통계학적으로 유의한 “U자형 상관관계”가 있음을 확인하였다.



[그림 4-5] 요산수치에 따른 심혈관계 질환, 심혈관 및 전체사망의 위험
(A) 일차복합사건 (심혈관계 질환 및 심혈관 사망); (B) 심혈관계 질환; (C) 심혈관 사망; (D) 전체 사망

제5장

하위분석

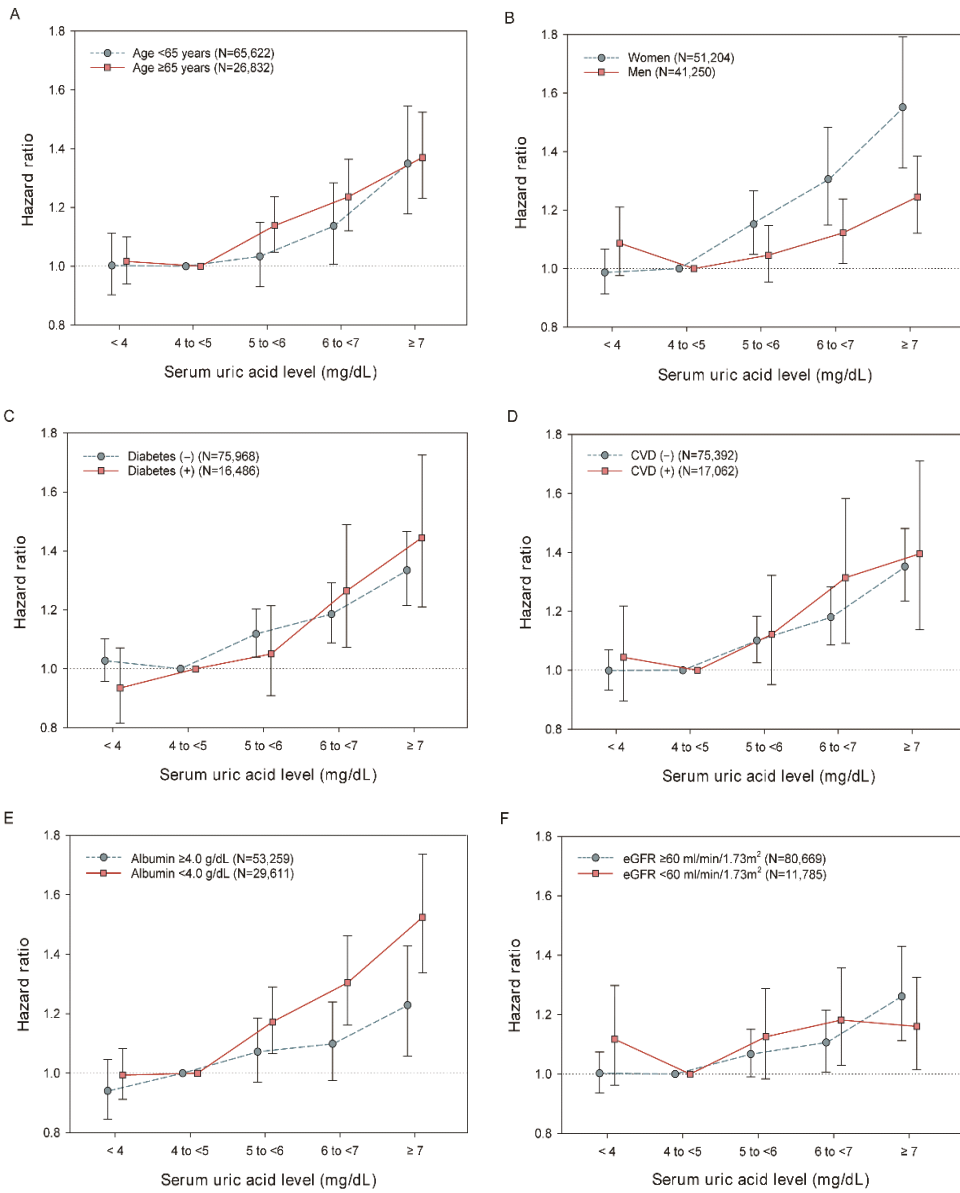
제1절 하위분석에 따른 심혈관계 질환 및 사망 위험도	35
제2절 하위분석에 따른 심혈관계 질환, 심혈관 및 전체 사망 위험도	37

제5장 하위분석

요산 수치와 심혈관계 질환 발생 및 사망 위험에 미치는 영향이 다양한 하위그룹에서도 동일하게 관찰되는지 확인하기 위해 나이 (<65세, ≥65세), 성별 (남자, 여자), 당뇨병 및 심혈관계질환 (유, 무), 혈청 알부민 농도 (<4 g/dL, ≥4 g/dL), 및 사구체여과율 (<60 ml/min/1.73m², ≥60 ml/min/1.73m²)에 따라 하위분석을 시행하였다. 하위분석은 나이, 성별, 동반질환, 및 요산 감소 약제를 보정한 주 분석 모델인 모형 (2)를 이용하여 분석하였다.

제1절 하위분석에 따른 심혈관계 질환 및 사망 위험도

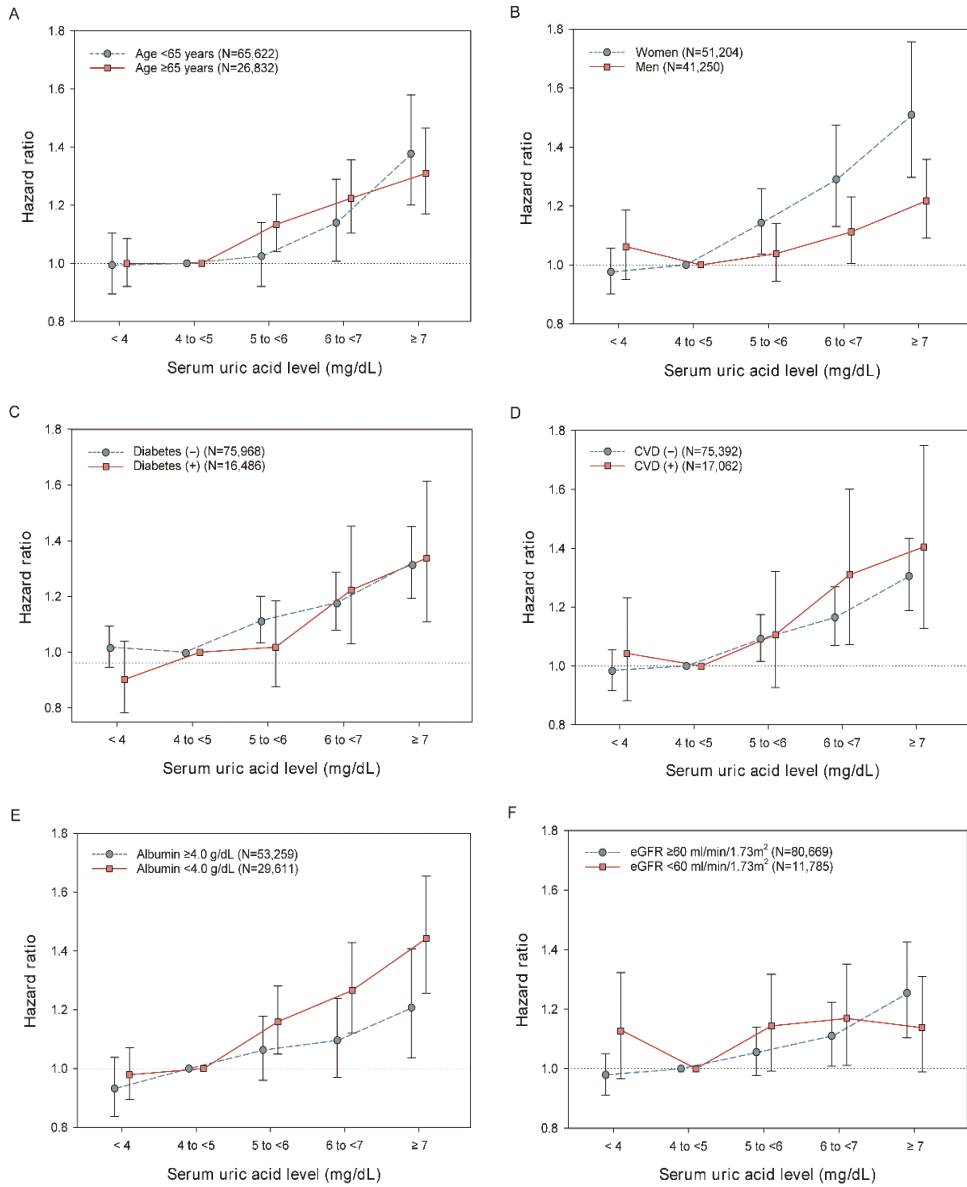
일차 관심 사건인 심혈관계 질환 및 심혈관 사망의 복합사건을 다양한 하위 그룹에서 분석한 결과 요산 수치 증가에 따른 높은 심혈관계 질환 발생 및 사망의 위험간의 선형적 연관관계는 나이, 성별, 당뇨병이나 심혈관계질환 동반여부, 알부민 농도에 관계 없이 동일하게 유지되었다. 이러한 선형적 연관관계는 정상 신기능 (≥60 ml/min/1.73m²)을 가진 경우 더욱 뚜렷하였으나 신기능이 감소한 경우 (<60 ml/min/1.73m²)에도 6 mg/dL이상의 높은 요산 수치는 통계학적으로 유의한 심혈관계 질환 및 사망의 높은 위험과 연관되었다. 반면, 4 mg/dL의 낮은 요산 농도의 위험도는 모든 하위 그룹에서 기준범주와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다.



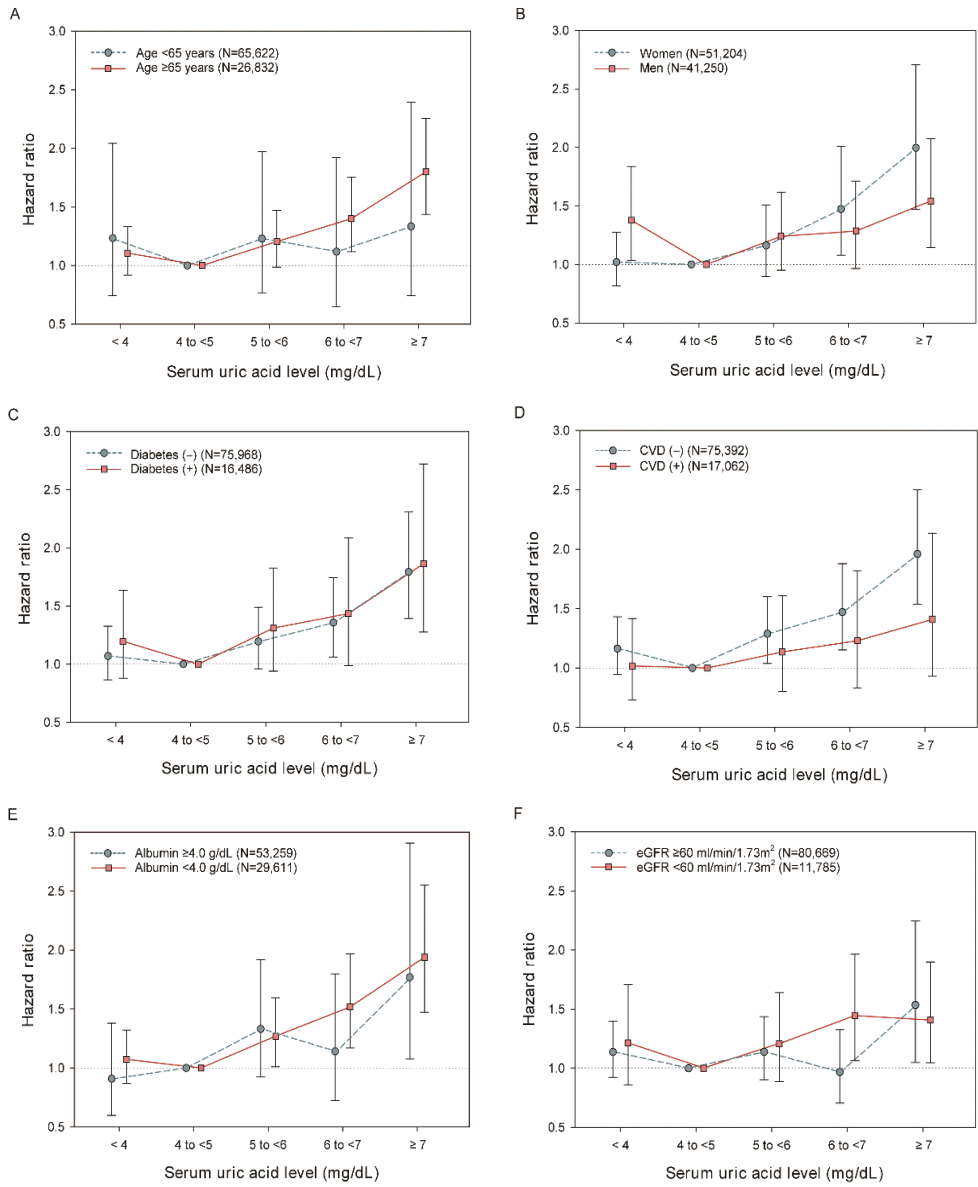
[그림 5-1] 심혈관계 질환 및 심혈관 사망 위험도의 하위분석

제2절 하위분석에 따른 심혈관계 질환, 심혈관 및 전체 사망 위험도

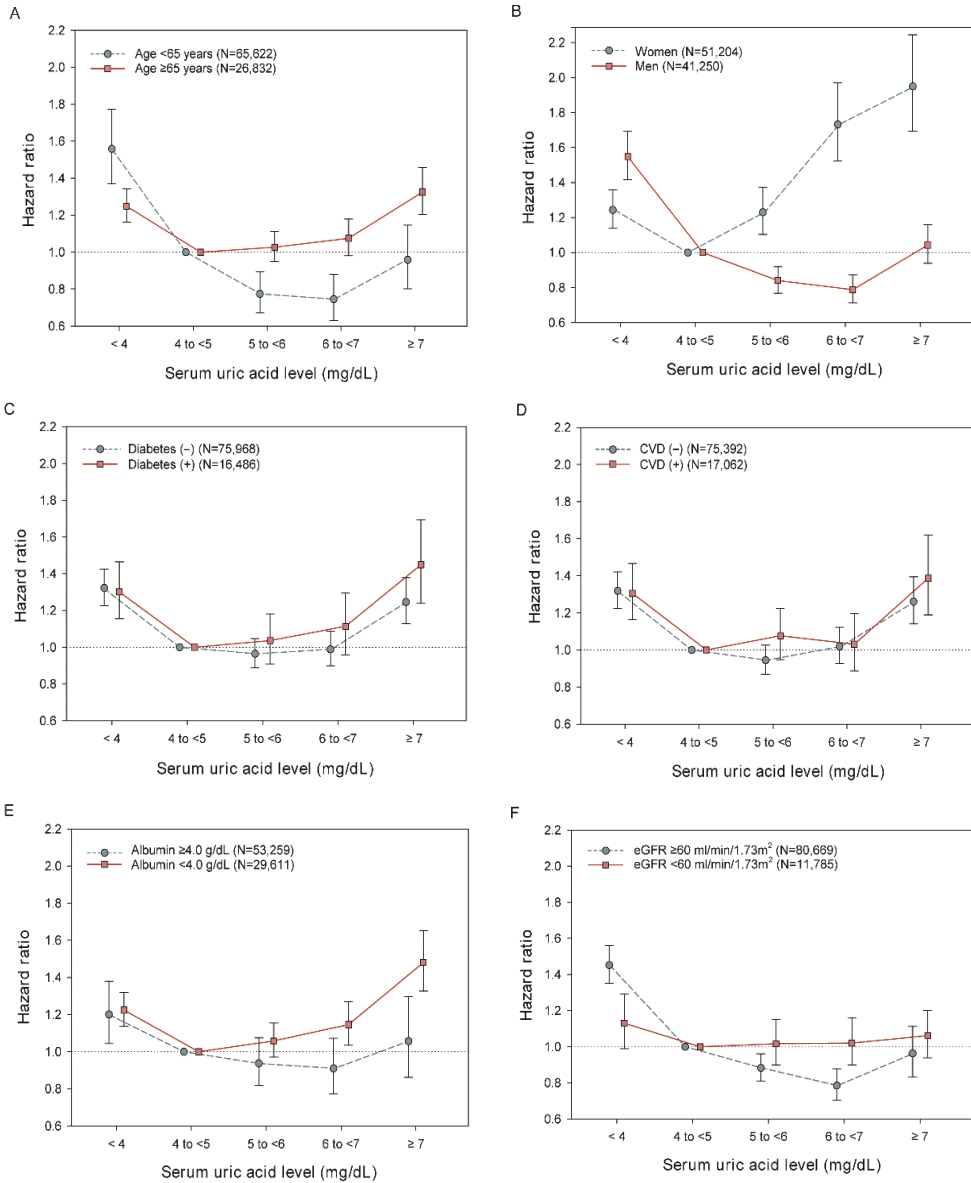
일차 분석에 포함된 심혈관계 질환 및 심혈관 사망을 각각 따로 하위 분석하였을 때에도 요산 수치 증가에 따른 각 사건의 발생 위험도와 연관성은 다양한 하위 분석에서도 동일하게 유지되었다. 하지만, 남성의 경우 4 mg/dL미만의 요산 농도도 4-5 mg/dL 미만인 기준 범주에 비해 심혈관 사망의 위험이 38% 증가하였다 (위험도 1.38, 95% 신뢰구간 1.03-1.84, P 값=0.029). 이와 같은 4 mg/dL미만의 낮은 요산 농도에서의 합병증 위험은 전체 사망에서 더욱 현저하였는데, 사구체여과율 60 ml/min/1.73m²미만의 하위 그룹을 제외한 모든 하위그룹에서 동일하게 관찰 되었다. 또한 낮은 신기능 (사구체여과율 60 ml/min/1.73m²미만)을 가진 대상군에서는 요산 수치와 전체 사망간의 연관성이 상쇄됨을 관찰 하였다.



[그림 5-2] 심혈관계 질환 발생 위험도의 하위분석



[그림 5-3] 심혈관 사망 위험도의 하위분석



[그림 5-4] 전체 사망 위험도의 하위분석

제6장

고찰 및 결론

제1절 요산과 심혈관 질환 위험에 관한 고찰	43
제2절 요산과 전체 사망 위험에 관한 고찰	45
제3절 본 연구의 강점과 제한점	45
제4절 결론 및 제언	46

제6장 고찰 및 결론

국민건강보험 일산병원 및공단자료를 연계하여 2006년부터 2015년까지 요산 검사를 시행한 약 9만명의 20세 이상의 성인 환자를 대상으로 평균 5년간 추적관찰하며 분석한 본 연구를 통해 증가된 요산 농도는 심혈관계 질환 및 심혈관 사망, 그리고 전체 사망의 높은 위험성과 유의한 연관 관계가 있음을 확인하였다. 이와 같은 연관 관계는 나이, 성별, 동반질환 및 요산 감소 약물의 사용과는 무관하였으며 여러 하위 분석에서도 동일하게 증명되었다. 이와 같은 결과는 국가 검진 항목으로서의 요산 추가의 유용성을 평가하기 위한 비용-효과 분석 및 원인-효과 분석에 대한 추가적 연구가 도움이 될 수 있음을 시사한다. 또한 병원-공단간 자료 연계 연구의 유용성과 가능성을 제시하여 앞으로의 여러 유사 연구의 기초 자료로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

제1절 요산과 심혈관 질환 위험에 관한 고찰

요산과 고혈압 사이의 연관은 이미 1800년대부터 알려져 왔으며 다른 심혈관계 질환 사이의 상관도 오래 전부터 보고된 바 있다. 하지만 1999년 발표된 Framingham 연구에서 요산은 다른 위험인자를 보정한 경우 심혈관계 질환의 독립적인 위험인자가 아니었음이 보고되면서 요산과 심혈관 질환 사이의 원인-결과 관계에 대한 의문이 제시되었다.⁷ 따라서 몇몇 대규모 코호트 연구에서 요산의 심혈관계 질환의 위험인자로서의 의의가 분명하였음에도 불구하고 고요산혈증의 임상적 의의에 관한 인식의 변화는 없었다.

하지만, 2000년대 말부터 요산이 고혈압이나 다양한 혈관질환의 발생의 직접적 원인이 될 수 있음을 시사하는 여러 연구 결과가 보고되면서 다시 심혈관 질환의 위험인자로서의 요산의 역할이 재조명되고 있다. 특히, 2008년 발표된, 처음 진단된 청소년 고혈압 환자를 대상으로 한 무작위 임상 연구에서 고혈압 환자에서 진단 당시 요산 농도가 유의하게 높았으며 이들에게 요산 강하 치료를 한 경우 혈압이 감소되었다는 보고는 요산이 고혈압 발생의 원인이 될 수 있음을 시사하였다.⁸ 이후 요산이 만성신질환, 고혈압, 당뇨병 및 대사증후군 등 여러 심혈관계 질환의 독립적 위험인지에 대한 많은 연구들

이 활발히 진행되었다.^{9,10} 연구들마다 보정 변수들의 차이가 있고 노출인자나 결과변수의 정의 등이 통일되지 않아서 명확한 결론을 내기에는 한계가 있으나 메타분석을 포함한 많은 연구들에서 요산 수치는 고혈압, 당뇨병, 만성신질환의 독립적 예후인자라고 보고하였다.¹¹⁻¹⁸

한편 요산 수치와 심혈관계 질환과의 연관성에 대해서는 연구마다 다른 결과를 보고하였다.¹⁹⁻²¹ 이러한 결과는 고요산혈증이 있는 개인은 이미 고혈압, 당뇨병, 비만, 고지혈증 등 많은 위험인자를 동반되어 있기 때문에 요산 자체만의 영향을 분리하여 생각하기 어렵기 때문으로 생각된다.²² 하지만 일본에서 발표된 한 연구에서는 비만, 고혈압, 당뇨병이 없는 사람만을 대상으로 분석하였을 때에도 무증상적 고요산혈증은 심혈관계 질환 발생과 연관되었다.²³ 연구마다 다른 결과의 또 다른 이유 중 하나는 포함된 대상자의 다른 사구체여과율이다. 실제로 1988-2002년 미국 국민영양조사에 포함된 약 1만명을 대상으로 한 연구에서 높은 요산 수치 (75분위 이상)는 심혈관계 사망 및 전체 사망의 독립적 예후인자였으나, 사구체여과율로 보정하였을 때에는 통계학적 의미가 없었다.²⁴ 반대로 또 다른 연구에 의하면 요산은 정상 신기능을 가진 대상이나 혹은 3기, 4기의 만성신질환 환자에서도 심혈관 사망의 주요한 위험인자였다.²⁵ 투석 치료를 받는 말기신부전증 환자에서도 요산 농도가 9 mg/dL 이상인 경우 평균 6년 동안의 사망률은 2배로 높았으며 이는 지질 농도, 염증지표, 갈슘 농도 등 다른 심혈관 질환의 위험인자를 보정한 경우에도 의미 있게 나타났다. 신장병 환자에서 요산 저하 치료는 심혈관계 질환의 합병증을 의미 있게 감소시켰다.²⁶

요산의 혈관질환 발생의 가장 중요한 기전으로 혈관 내피세포 기능 부전이 제시된다.²⁷⁻²⁸ 이는 혈관 내피세포 및 평활근 세포에서의 연구, 고요산혈증의 동물 모델과 분리한 대동맥 ring을 이용한 연구에서 공통적으로 나타나는 소견으로 요산에 의한 산화질소 (NO) 생성의 감소는 혈관 저항성을 증가시키고 혈관 확장을 억제할 뿐 아니라 국소염증 반응의 유도, 국소 레닌-안지오텐신계의 활성화를 유발하고 직접적으로 내피세포의 생존을 억제하는 것으로 보고된 바 있다.²⁹⁻³⁸

본 연구에 포함된 통풍을 동반하지 않은 20세 이상 성인 환자에서 요산 농도 7 mg/dL 이상의 고요산혈증은 약 8.0%에서 동반하여 우리나라 환자들에서도 고요산혈증이 비교적 많은 수에서 동반됨을 확인하였는데, 이는 고령화 및 비만 인구의 증가, 그리고 식습관의 변화에 기인한 것으로 생각된다. 또한, 요산 농도와 심혈관계 질환 발생 및 심혈관 사망의 위험과는 선형적 연관 관계가 있었는데 나이, 성별, 동반질환 및 요산 감소 약제

사용여부를 보정한 경우에도 의미 있게 나타났다. 또한 사구체여과율 뿐 아니라 영양 상태를 의미하는 혈청 알부민이나 심혈관 질환의 전통적 위험인자로 여겨지는 콜레스테롤 농도를 보정하여도 통계학적 유의성이 유지되었다. 이러한 요산-심혈관계 합병증의 연관 관계는 나이, 성별, 당뇨병 및 심혈관 질환의 유무, 혹은 혈청 알부민이나 사구체여과율에 따른 다양한 하위 분석에서도 동일하게 관찰되었다.

결론적으로 여러 실험실적인 증거와 요산과 심혈관계 질환의 연관관계를 보고한 최근의 대규모 코호트 연구를 바탕으로 요산이 다양한 혈관질환들의 발생에 직접적인 원인이 될 수 있다는 대규모 간섭 연구가 절실히 요구된다.

제2절 요산과 전체 사망 위험에 관한 고찰

요산이 전체사망의 위험에 미치는 영향은 연구마다 다양하다.³⁹⁻⁴⁹ 고요산혈증과 연관된 높은 전체 사망 위험은 대개의 연구에서 동일하게 관찰되나, 낮은 요산 수치는 사망 위험과 관련이 없거나 혹은 고요산혈증과 동일하게 높은 전체 사망과 연관됨이 보고되었다. 이러한 낮은 요산과 높은 전체 사망 사이의 역설적 관계는 노인이나 심부전증 등의 만성 질환을 동반한 환자군, 특히 신장기능이 매우 감소한 혈액 혹은 복막투석중인 환자에서 두드러지는데, 대개 낮은 요산이 이들 환자들의 불량한 영양상태를 반영하는 것으로 해석된다.⁴⁰⁻⁴⁸ 하지만, 동반질환이 비교적 적고 나이가 젊은 일반인을 대상으로 한 건강검진 코호트에서도 요산과 전체사망간의 유의한 U자형 상관관계가 있다는 연구 결과나 본 연구에서 영양 상태를 반영한 알부민 수치에 따른 하위 분석에서도 양 구간에서 동일하게 낮은 혹은 높은 요산 수치는 높은 전체 사망과 연관되어 단순히 영양상태만으로 요산과 전체사망간의 유의한 U자형 상관관계를 설명하는 것에는 한계가 있다.⁴⁹ 추후 요산이 전체 사망에 미치는 기전에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

제3절 본 연구의 강점과 제한점

본 연구는 병원 자료와 공단 자료를 연계함으로써 검진에는 포함되지 않은 요산 수치를 병원 자료를 통해 추출하고 단일 기관 연구임에도 중도 탈락 없이 심혈관 질환 발생이나 사망을 중도탈락 없이 추적 관찰할 수 있었다는 점은 본 연구의 강점이다. 특히 요산 수치 및 질환 발생에 모두 연관이 되는 동반질환을 청구자료를 통해 확인할 수 있었을

뿐만 아니라 신장기능이나 혈청 알부민 수치를 함께 보정하였던 점은 본 연구의 또 다른 강점이다.

하지만, 본 연구를 해석함에 있어 주의할 점은 여전히 존재한다. 첫째, 병원 자료임에도 흡연력이나 비만 (체질량지수), 혈압 등의 심혈관계질환의 전통적 위험인자들의 자료가 불충분하여 이들을 보정하지 못하였다. 추후 병원 자료를 이용함에 있어 검사 소견 외 문진자료나 신체검사 측정치들을 어떻게 누락 없이 수집할 수 있을 지에 대한 고민이 필요하겠다. 둘째, 요산 수치에 영향을 미치는 여러 약물들이 충분히 조사되지 못하여 이들 약물이 요산과 심혈관 질환에 미치는 영향을 분석하지 못한 점은 본 연구의 제한점이다. 특히 안지오텐신수용체 억제제의 한 종류인 losartan은 혈중 요산을 감소시키고, 반대로 이뇨제의 일종인 thiazide는 요산 수치를 감소함이 잘 알려져 있어 추후 이들에 대한 영향에 대한 추가 분석이 요구된다.^{51,52} 셋째, 본 연구의 요산 수치는 본원에서 처음 요산수치를 측정할 날로부터 6개월간의 평균만을 사용하여 분석한 것이어서 추후 요산이 감소하였거나 혹은 증가한 것에 대한 효과는 분석하지 못하였다. 마찬가지로, 관찰연구의 한계점으로 요산농도와 심혈관 질환의 발생간에 원인-결과를 명확히 규명하지 못하였다. 넷째, 본 연구에서 당뇨병은 1형 및 2형 당뇨병이 모두 포함되어 있는데 국내 1형 당뇨병의 유병률이 낮은 점을 고려하여 함께 분석하였으나 두 질병의 심혈관계 위험도가 다른 점은 해석에 주의를 요한다. 또한 새로 발병한 당뇨병의 유무를 고려하지 않은 점도 본 연구의 제한점이다. 다섯째, 요산 수치를 측정할 환자들만의 병원 자료를 이용해 분석한 본 연구 결과가 전체 일반인들에서도 동일하게 적용될 수 있는지는 추가적 연구가 필요하겠다 일례로, 본 연구 대상자에서 전체 연령대비 당뇨병 환자의 비율이 높고 고혈압 인구 비율은 상대적으로 낮아 전체 인구를 대변하는데 한계가 있다. 마지막으로, 만성신질환 환자의 수가 전체 대상자의 5.8%로 적어 본 연구의 기획 목적인 만성신질환 환자에서의 요산 농도 관련 심혈관계 질환 및 사망 위험도 확인 및 검진항목으로서의 평가에 어려움이 있어 비교적 희귀 질환을 대상으로 한 연구에는 단일 기관 자료를 이용하는데 한계가 있을 수 있음을 시사한다.

제4절 결론 및 제언

본 연구는 2006년부터 2015년까지 10년간 본원에서 혈중 요산 수치검사를 시행한 9만여명의 환자 정보를 건강보험공단 자료에 연계해 2017년까지 추적관찰하며 주요

심혈관계 질환 및 사망을 분석하였다. 평균 5년간의 추적관찰 동안 약 8000명의 심혈관 질환 및 사망자가 포함되었는데 기저 요산 수치가 높을수록 심혈관 질환 위험이 높음을 확인하였다. 관찰 연구의 한계로 요산 검사가 검진 항목으로서 추가 되어야 하는지에 대한 결론을 내리기에는 무리가 있으나 요산 수치와 심혈관 질환 발생 위험간의 연관성을 규명한 본 연구는 향후 관련된 전향적 임상연구나 검진항목으로서의 비용-효과 분석 등의 필요성을 제시하는 기초자료로서 의미가 있다. 무엇보다도, 병원-공단간의 자료 연계가 각각의 한계를 서로 보완할 수 있음을 확인하여 앞으로의 다양한 의학 혹은 정책연구에 유용한 연구 방법이 될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

참고문헌

1. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002;19:640-653.
2. Clifford AJ, Riumallo JA, Youn VR, Scrimshaw NS. Effect of oral purines on serum and urinary uric acid of normal, hyperuricemic and gouty humans. *J Nutr*. 1976;106(3):428-434.
3. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42(3):247-252.
4. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005;25:3-8.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al; Writing Group Members; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
7. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham heart study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
8. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. *JAMA* 2008;300:924-932.
9. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9):1729-1741; discussion 1741.
10. Feig DI, Madero M, Jalal DI, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr*. 2013;162(5):896-902.
11. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-110.

12. Zhang W, Sun K, Yang Y, Zhang H, Hu FB, Hui R. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and meta analysis. *Clin Chem*. 2009;55(11):2026-2034.
13. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes*. 2009;58(7):1668-1671.
14. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(9):2221-2228.
15. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014;15:122.
16. Zhu P, Liu Y, Han L, Xu G, Ran JM. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One*. 2014;9(6):e100801.
17. Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1865-1869.
18. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. Serum uric acid and risk of CKD in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(11): 1921-1929.
19. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-1190.
20. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170-180.
21. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med*. 2005;2(3):e76.

22. Tangri N, Weiner DE. Uric acid, CKD, and cardiovascular disease: confounders, culprits, and circles. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(2):247-250.
23. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study. *Hypertension.* 2017;69(6):1036-1044.
24. Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):550-557.
25. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53:796-803..
26. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-1393.
27. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811-21.
28. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38(5):1101-1106.
29. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;282(6):F991-F997.
30. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295(4): F1134-F1141.
31. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Lopez-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(4): F1238-F1244.
32. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002;40(3):355-360.

33. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67(1):237-247.
34. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol.* 2003;23(1):2-7.
35. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293(2):C584-C596.
36. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular reninangiotensin system. *J Hypertens.* 2008;26(2):269-275.
37. Lanasa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40732-40744.
38. Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2010;28(6):1234-1242.
39. Panero F, Gruden G, Perotto M, Fornengo P, Barutta F, Greco E, Runzo C, Ghezzo G, Cavallo-Perin P, Bruno G. Uric acid is not an independent predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a population-based study. *Atherosclerosis* 2012;221(1):183-8.
40. Tseng WC, Chen YT, Ou SM, Shih CJ, Tarng DC; Taiwan Geriatric Kidney Disease (TGKD) Research Group. U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Levels With Cardiovascular and All-Cause Mortality in the Elderly: The Role of Malnourishment. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4):e007523.
41. Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN GROUP. Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(6):692-703.

42. Latif W, Karaboyas A, Tong L, et al. Uric acid levels and allcause and cardiovascular mortality in the hemodialysis population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2470-2477.
43. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, et al. Serum uric acid as a clinically useful nutritional marker and predictor of outcome in maintenance hemodialysis patients. *Nutrition*. 2015;31:138-147.
44. Lee SM, Lee AL, Winters TJ, et al. Low serum uric acid level is a risk factor for death in incident hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2009;29:79-85.
45. Park C, Obi Y, Streja E, et al. Serum uric acid, protein intake and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1750-1757.
46. Bae E, Cho HJ, Shin N, et al. Lower serum uric acid level predicts mortality in dialysis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3701.
47. Gouri A, Dekaken A, Bentorki AA, Touaref A, Yakhlef A, Kouicem N. Serum uric acid level and cardiovascular risks in hemodialysis patients: an Algerian cohort study. *Clin Lab*. 2014;60:751-758.
48. Kim CS, Jin DC, Yun YC, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Relationship Between Serum Uric Acid and Mortality Among Hemodialysis Patients: Retrospective Analysis of Korean End-Stage Renal Disease Registry Data. *Kidney Res Clin Pract*. 2017;36(4):368-376.
49. Cho SK, Chang Y, Kim I, Ryu S. U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Level and Risk of Mortality: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1122-1132.
50. Alderman M, Aiyer KJ. Uric Acid: Role in Cardiovascular Disease and Effects of Losartan. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(3):369-379.
51. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Uric Acid: Drug-induced Hyperuricaemia and Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):679-688.

공동연구보고서 2019-03-001

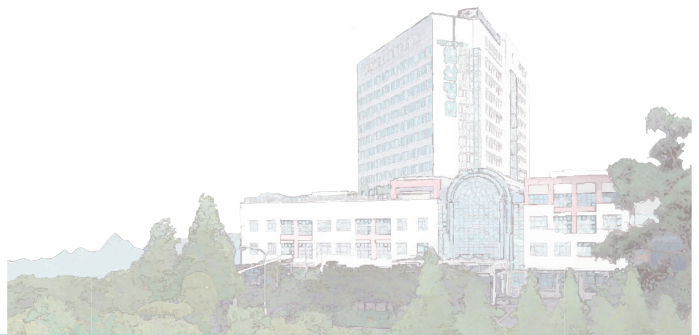
만성신질환 환자에서 혈중 요산 수치의 국가건강검진 항목으로서의 유용성 평가

발행일	2020년 7월 24일
발행인	김용익, 김성우
편집인	이용갑, 오현철
발행처	국민건강보험공단 건강보험연구원, 일산병원 연구소
주소	강원도 원주시 건강로 32(국민건강보험공단) 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6977, 6985
팩스	0303-3448-7105~7
인쇄처	백석기획(031-903-9979)

h·well
국민건강보험



강원도 원주시 건강로 32(국민건강보험공단)
경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
대표전화 1577-0013 FAX 031-900-0049



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