

연구보고서

NHIMC-2022-PR-021

말기 신질환 환자에서 신장암의 위험도와 국가암검진 항목 확대의 유용성 평가

김재영 · 장태익 · 이재광 · 임현선

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Isan Hospital

연구보고서

NHIMC-2022-PR-021

말기 신질환 환자에서 신장암의 위험도와 국가암검진 항목 확대의 유용성 평가

김재영 · 장태익 · 이재광 · 임현선

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

[저 자]

책임 연구자: 국민건강보험 일산병원 신장내과 김재영
공동 연구원: 국민건강보험 일산병원 신장내과 장태익
국민건강보험 일산병원 연구분석부 이재광
국민건강보험 일산병원 연구분석부 임현선

연구관리번호	공단 자료관리번호	IRB 번호
NHIMC-2022-PR-021	NHIS-2022-1-744	NHIMC-2022-06-021

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험공단 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

최근 신장 질환으로 인한 사회-경제적 부담이 전세계적으로 늘어나는 가운데, 신장 질환에 대한 이해와 질병 관리의 수준이 높아짐에 따라 국내 말기 신질환 환자들의 생존율이 점차 향상되는 것으로 보고되었다. 이에 따라 말기 신질환 환자들의 예후에 영향을 미치는 심혈관계 질환과 같은 전통적 위험인자 이외에 악성 종양과 같은 질환들의 위험도에 관한 새로운 평가가 필요하다는 주장이 있다. 특히 일부 선행 연구들을 통해 말기 신질환 환자들에서 신장암 발생의 높은 위험도에 관한 보고들이 이어져온 바, 본 연구를 통해 국내 말기 신질환 환자들의 악성 종양 발생에 따른 질병 부담과 예후에 관해 확인하며, 특히 신장암 발생에 관한 고위험군을 탐색함으로써 해당 대상자들에서 암 조기 검진의 필요성을 확인하고자 하였다.

본 연구의 결과로서 국민건강보험공단 자료와 통계청 사망 자료를 활용하여 일반 인구 대비 국내 말기 신질환 환자들에서 악성 종양 발생의 위험도 상승과 특히 신장암으로 인한 예후에 관해 확인하였다. 특히 말기 신질환 환자 내부 신장암 발생에 관한 고위험군을 확인하였고, 해당 대상자들이 신장암으로 인한 사망에의 위험 상승과도 연관될 수 있음을 확인되었다. 관찰 연구의 한계로 확인된 연관성에 관한 인과 관계나 신장암의 발병 기전에 관한 규명에는 제한이 있으나, 현재까지 국내 말기 신질환 환자들에서 신장암의 발생 위험을 심층적으로 분석한 대규모 연구는 부재한 실정으로 해당 환자들에서의 암 조기 검진의 필요성과 유용성에 관해 이어질 향후 추가 연구의 기초 자료로서 본 연구의 결과가 활용될 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..

2023년 8월

국민건강보험공단 일산병원장 **김성우**
일산병원 연구소장 **이천균**



요 약	1
제1장 연구의 배경 및 목적	7
제1절 연구의 배경 및 필요성	9
제2절 연구 목적	11
제3절 기대되는 효과	11
제2장 연구대상 및 방법	13
제1절 연구 대상	15
제2절 연구 자료	16
제3절 결과변수 및 관심변수	17
제4절 통계학적 분석방법	18
제3장 국내 말기 신질환 환자들의 현황	21
제1절 신대체 요법 시작 시기별 말기 신질환 환자들의 일반적 특성	23
제2절 말기 신질환 환자들의 5년 생존률	26
제3절 말기 신질환 환자들의 시기별 사망 원인 현황	28

제4장 말기 신질환 환자들의 악성 종양 발생 위험	31
제1절 연도별 악성 종양 발생률 및 유병률	33
제2절 일반 인구와 비교한 말기 신질환 환자들의 악성 종양 발생 위험도	36
제3절 하위 그룹별 악성 종양 발생 위험도	37
제5장 국내 말기 신질환 환자들에서 발생한 신장암 현황 및 사망 위험 분석	41
제1절 말기 신질환 환자 중 신장암 발생의 위험도 차이와 근치적 치료 현황	43
제2절 말기 신질환 환자에서 신장암 발생에 따른 예후 분석	46
제6장 고찰 및 결론	53
제1절 선행연구 고찰	55
제2절 말기 신질환과 신장암 발생 사이의 연관성	57
제3절 결론 및 제언	61
참고문헌	63

<표 2-1> 동반질환 상병내역에 사용된 ICD-10 코드 16

<표 2-2> 암종 발생에 활용된 ICD-10 코드 18

<표 2-3> 신장암 관련 근치적 치료로서의 수술 및 시술 18

<표 3-1> 신대체 요법 시작 시기별 말기 신질환 환자들의 일반적 특성 24

<표 4-1> 말기 신질환 환자들에서 연도별 악성 종양 발생 현황 34

<표 4-2> 말기 신질환 환자에서 악성 종양 발생까지의 평균 기간 36

<표 4-3> 말기 신질환 환자에서 연도별 악성 종양 발생의 변화 양상 36

<표 4-4> 일반 인구와 비교한 말기 신질환 환자에서의 악성 종양 발생의
상대적 위험도 37

<표 4-5> 말기 신질환 환자에서 악성 종양 발생에 관한 위험도 39

<표 5-1> 말기 신질환 환자에서 신장암을 진단받은 환자들의 투석
유지 기간 및 근치적 치료를 시행받은 분율 46

<표 5-2> 신장암이 발생한 말기 신질환 환자들의 일반적 특성 50

<표 5-3> 말기 신질환 환자들에서 발생한 신장암에 따른 신장암
특이 사망 위험도에 관한 하위 그룹간 분석 52

[그림 2-1] 연구 방법 개요	20
[그림 3-1] 시기별 말기 신질환 진단 연령	26
[그림 3-2] 시기별 말기 신질환 환자들의 5년 생존률	27
[그림 4-2] 말기 신질환 환자들에서 전체 암종에 관한 발생 위험도	38
[그림 5-1] 말기 신질환 환자들에서 신장암에 관한 발생 위험도	44
[그림 5-2] 말기 신질환 환자들에서 신장암 진단시 근처적 목적의 치료와의 연관성 분석	48
[그림 5-2] 말기 신질환 환자들에서 신장암 진단시 근처적 목적의 치료와의 연관성 분석	49
[그림 5-3] 말기 신질환 환자들에서 발생한 신장암에 따른 신장암 특이 사망 위험도에 관한 하위 그룹간 분석	51

말기 신질환 환자에서 신장암의 위험도와 국가암검진 항목 확대의 유용성 평가

요약



말기 신질환 환자에서 신장암의 위험도와 국가암검진 항목 확대의 유용성 평가

요약

제1절 연구의 배경 및 필요성

신장 질환은 장기간에 걸친 신장 기능의 감소와 구조적 손상에 기인하는 질병 상태로, 다양한 합병증의 발생과 연관되고 궁극적으로 신대체 요법을 고려해야 하는 말기 신질환으로 진행할 수 있다. 이에 따른 입원과 사망의 증가와 연관되어 국내뿐만 아니라 전세계적으로 심각한 사회 경제적 부담을 가중하는 것으로 생각되고 있다.¹⁻³ 한편 의학 기술의 발달과 신장 질환의 적절한 관리에 대한 이해가 높아짐에 따라 최근 국내에서 투석을 요하는 말기 신질환 환자들의 생존율이 점차 향상되는 것으로 보고되기도 하였다.⁴ 해당 연구에서는 2001년에서 2018년 사이 투석 환자의 사망률이 1,00명/년 기준으로 122.5명에서 45.2명으로 현저하게 줄었으며 혈액 투석 환자들의 5년 생존율은 꾸준히 증가하여 2001년 69%에서 2013년 77%로 향상된 것으로 보임에 따라, 전통적인 주요 사망 원인인 급성 심혈관계 질환 이외의 만성 질환들의 악화에 따른 사망 위험도 상승 역시 간과할 수 없음을 확인하였다.

한편 신장 질환 환자들에서 일반 인구에 비해 악성 종양, 특히 요로계 암종의 위험도가 상대적으로 높다는 연구 결과들이 보고되었다. 대규모 관찰 연구들에서 만성 신부전 및 말기 신질환 환자들이 대조군에 비해 모든 종류의 암종에 관해 약 20-50% 이상 발병 위험의 상승과 연관되는 한편, 신장 이식 환자에서는 2-3배의 악성 종양에 관한 위험도가 증가하는 것이 확인된 바 있다.⁵⁻⁹ 이 가운데 신장암과 신장 질환 사이의 연관성은 마치 양방향성으로 각각이 서로의 위험을 증가시키는 것으로 생각되기도 하였다.¹⁰

후천성 낭성 질환(acquired cystic disease, ACD)은 많은 경우 사구체 여과율이 50 ml/min per 1.73 m² 이하에서 발견되며 유전성 이외의 원인으로 다수의 양측성 신장 낭종이 확인되는 경우를 뜻하며 주로 신대체 요법 치료 기간이 길어짐에 따라

더욱 흔하게 발견된다.^{11, 12} 일부 연구에서 ACD로 인한 다발성 낭종이 만성 신부전 환자에서는 약 7%, 투석을 유지중인 말기 신질환 환자들에서는 약 22%에 달하는 것으로 보고된 바 있으며,¹³ 발병 기전은 아직까지 정확히 이해되고 있지는 않으나 만성 신부전 환자들에서 확인되는 네프론(nephron)의 소실과 남은 네프론들에서의 보상적 비대, 이로 인한 종양 관련 유전자(proto-oncogenes) 활성화와 성장 인자(growth factors) 과분비 등이 원인으로 추측되고 있다.^{12, 14-16} 따라서 잠재적 악성 종양의 가능성을 내재할 것으로 생각되는데, 약 119만명의 대상자를 포함한 한 후향적 코호트 연구에서는 만성 신부전의 병기가 높을수록 신장암 발병의 위험도가 높아져, 사구체 여과율 30 ml/min per 1.73 m² 이하에서는 adjusted hazard ratio 가 2.28로 높은 것으로 확인되기도 하였고,¹⁷ 특히 신장 낭종을 동반한 말기 신질환 환자에서는 약 100배 이상의 위험도 상승이 관찰되기도 하였다.¹⁸ 다른 연구들에서는 발병률의 차이가 있기는 하였으나 말기 신질환 환자들에서 약 1.6% 전후의 유병률이 확인됨에 따라,^{19, 20} 진행된 신장 질환을 이환하는 환자들은 일반 인구에 비해 신장암에 대해 약 30배 이상의 위험도 상승을 가지는 것으로 생각되기도 하였다.

국가암검진 사업은 우리나라 국민의 사망원인 1위인 암을 조기에 발견하고 치료를 유도함으로써 결과적으로 암으로 인한 사망을 줄이는 것을 목적으로 하며, 흔하게 발생하는 암종들과 진단이 비교적 간단한 경우가 검진 프로그램에 포함되어 있다. 그 가운데 간암과 같은 경우 만 40세 이상 남녀 가운데 간경변증 환자 그리고 B형 혹은 C형 간염 바이러스 보균자를 대상으로 6개월 간격으로 간초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사(Alpha-fetoprotein, AFP)를 실시하는데 이는 해당 대상자들이 간암 발생의 고위험군임이 밝혀져 있기 때문에 2003년부터 간암 감시검사가 주기적으로 시행되고 있다. 한편 2019년 8월부터 54세-74세 국민 중 30갑년 이상의 흡연력을 가진 흡연자에 대해 저선량흉부CT검사 촬영을 통한 폐암 검진이 새롭게 암검진 사업에 포함되기도 하였다. 이처럼 암검진의 역할은 일반인을 대상으로 암의 조기 진단을 목적으로 하는 선별검사(screening) 뿐만 아니라 질병 발생위험이 높은 일부 대상자들을 선정하여 반복적으로 추적, 관찰하는 감시검사(surveillance) 역시 포함되어 있다고 볼 수 있다.

현재까지 우리나라를 포함하여 전세계적으로 신장암에 대한 선별검사를 대규모로 시행하는 경우는 없는데 이는 기타 암종에 비해 신장암의 발병률이 상대적으로 높지 않으며 진단을 위해 시행 가능한 간단한 검사법의 효과가 규명된 바가 많지 않기 때문으로 사료된다. 그러나 보건복지부가 발표한 암등록통계 현황을 살펴보면 2019년 기준 국내 암종별 발생 현황을 살펴볼 때 주요 10개 발생 암종에 신장암이 포함되는 한편,

남성에서는 폐암, 간암에 이어 7위에 해당하는 유병률을 보이기도 하였다. 일반 인구에서도 적지 않은 수의 환자들이 관찰되는 가운데, 상기에 언급된 바와 같이 신부전 환자들에서의 높은 신장암 발생 위험을 고려하여 오랜 기간에 걸쳐 신장 질환을 이환한 환자들에서, 특히 투석 유지 기간이 장기화될수록 영상학적 검사를 통한 ACD와 신장암의 발생에 대한 감시검사가 주기적으로 필요하다는 일부 전문가들의 주장이 존재한다. ^{12, 14, 21-23}

현재까지 국내 신장 질환 환자들, 특히 혈액투석과 같은 신대체 요법 치료를 유지중인 환자들에서 신장암의 발생 위험을 심층적으로 분석한 대규모 연구는 부재한 실정이며, 해당 환자들에서의 적극적인 검진을 통한 신장암 예방의 효과 역시 명확하게 규명되지는 못한 상태이다.

제2절 연구 목적

이에 본 연구에서는 2002년부터 국내에서 투석 치료를 유지중인 환자들 전수를 대상으로 국민건강보험공단 자료를 바탕으로 2021년까지 발생한 악성 종양 및 신장암의 발생 현황을 확인하는 한편 일반 인구에 비해 위험도의 변화가 존재하는지를 분석하고자 한다. 더 나아가 추가 분석을 통해 말기 신질환 환자 내부 신장암의 고위험군에 관해 탐색하고 해당 대상자들에서 암 관련 예후가 달라지는지에 관해 확인하고자 한다.

제3절 기대되는 효과

본 연구를 통해 국내 말기 신질환 환자들에서 신장암 발생에 관한 위험도 상승과 이에 따른 불량한 예후의 가능성이 확인될 경우 고위험군들에 대한 조기 평가와 각 환자들에게 맞춤 정보를 제공하는 데 중요한 기초 자료로 활용될 수 있을 뿐 아니라, 해당 환자들에서 암 조기 검진의 효용성을 확인하고자 하는 추가 연구의 근거를 마련하는 기반이 될 수 있을 것으로 기대된다. 아울러 후속 연구를 통해 적절한 영상학적 검사를 통한 신장암 감시 검사의 비용-효과에 관한 분석(cost-effectiveness analysis)의 초기 자료로 기능할 것으로 생각된다.

말기 신질환 환자에서 신장암의 위험도와 국가암검진 항목 확대의 유용성 평가

제1장 연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성	9
제2절 연구 목적	11
제3절 기대되는 효과	11



제 1 장

연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성

신장 질환은 장기간에 걸친 신장 기능의 감소와 구조적 손상에 기인하는 질병 상태로, 다양한 합병증의 발생과 연관되고 궁극적으로 신대체 요법을 고려해야 하는 말기 신질환으로 진행할 수 있다. 이에 따른 입원과 사망의 증가와 연관되어 국내뿐만 아니라 전세계적으로 심각한 사회 경제적 부담을 가중하는 것으로 생각되고 있다.¹⁻³ 한편 의학 기술의 발달과 신장 질환의 적절한 관리에 대한 이해가 높아짐에 따라 최근 국내에서 투석을 요하는 말기 신질환 환자들의 생존율이 점차 향상되는 것으로 보고되기도 하였다.⁴ 해당 연구에서는 2001년에서 2018년 사이 투석 환자의 사망률이 1,000명/년 기준으로 122.5명에서 45.2명으로 현저하게 줄었으며 혈액 투석 환자들의 5년 생존율은 꾸준히 증가하여 2001년 69%에서 2013년 77%로 향상된 것으로 보임에 따라, 전통적인 주요 사망 원인인 급성 심혈관계 질환 이외의 만성 질환들의 악화에 따른 사망 위험도 상승 역시 간과할 수 없음을 확인하였다.

한편 신장 질환 환자들에서 일반 인구에 비해 악성 종양, 특히 요로계 암종의 위험도가 상대적으로 높다는 연구 결과들이 보고되었다. 대규모 관찰 연구들에서 만성 신부전 및 말기 신질환 환자들이 대조군에 비해 모든 종류의 암종에 관해 약 20-50% 이상 발병 위험의 상승과 연관되는 한편, 신장 이식 환자에서는 2-3배의 악성 종양에 관한 위험도가 증가하는 것이 확인된 바 있다.⁵⁻⁹ 이 가운데 신장암과 신장 질환 사이의 연관성은 마치 양방향성으로 각각이 서로의 위험을 증가시키는 것으로 생각되기도 하였다.¹⁰

후천성 낭성 질환(acquired cystic disease, ACD)은 많은 경우 사구체 여과율이 50 ml/min per 1.73 m² 이하에서 발견되며 유전성 이외의 원인으로 다수의 양측성 신장 낭종이 확인되는 경우를 뜻하며 주로 신대체 요법 치료 기간이 길어짐에 따라 더욱 흔하게 발견된다.^{11, 12} 일부 연구에서 ACD로 인한 다발성 낭종이 만성 신부전

환자에서는 약 7%, 투석을 유지중인 말기 신질환 환자들에서는 약 22%에 달하는 것으로 보고된 바 있으며,¹³ 발병 기전은 아직까지 정확히 이해되고 있지는 않으나 만성 신부전 환자들에서 확인되는 네프론(nephron)의 소실과 남은 네프론들에서의 보상적 비대, 이로 인한 종양 관련 유전자(proto-oncogenes) 활성화와 성장 인자(growth factors) 과분비 등이 원인으로 추측되고 있다.^{12, 14-16} 따라서 잠재적 악성 종양의 가능성을 내재할 것으로 생각되는데, 약 119만명의 대상자를 포함한 한 후향적 코호트 연구에서는 만성 신부전의 병기가 높을수록 신장암 발병의 위험도가 높아져, 사구체 여과율 30 ml/min per 1.73 m² 이하에서는 adjusted hazard ratio 가 2.28로 높은 것으로 확인되기도 하였고,¹⁷ 특히 신장 낭종을 동반한 말기 신질환 환자에서는 약 100배 이상의 위험도 상승이 관찰되기도 하였다.¹⁸ 다른 연구들에서는 발병률의 차이가 있기는 하였으나 말기 신질환 환자들에서 약 1.6% 전후의 유병률이 확인됨에 따라,^{19, 20} 진행된 신장 질환을 이환하는 환자들은 일반 인구에 비해 신장암에 대해 약 30배 이상의 위험도 상승을 가지는 것으로 생각되기도 하였다.

국가암검진 사업은 우리나라 국민의 사망원인 1위인 암을 조기에 발견하고 치료를 유도함으로써 결과적으로 암으로 인한 사망을 줄이는 것을 목적으로 하며, 흔하게 발생하는 암종들과 진단이 비교적 간단한 경우가 검진 프로그램에 포함되어 있다. 그 가운데 간암과 같은 경우 만 40세 이상 남녀 가운데 간경변증 환자 그리고 B형 혹은 C형 간염 바이러스 보균자를 대상으로 6개월 간격으로 간초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사(Alpha-fetoprotein, AFP)를 실시하는데 이는 해당 대상자들이 간암 발생의 고 위험군임이 밝혀져 있기 때문으로 2003년부터 간암 감시검사가 주기적으로 시행되고 있다. 한편 2019년 8월부터 54세-74세 국민 중 30갑년 이상의 흡연력을 가진 흡연자에 대해 저선량흉부CT검사 촬영을 통한 폐암 검진이 새롭게 암검진 사업에 포함되기도 하였다. 이처럼 암검진의 역할은 일반인을 대상으로 암의 조기 진단을 목적으로 하는 선별검사(screening) 뿐만 아니라 질병 발생위험이 높은 일부 대상자들을 선정하여 반복적으로 추적, 관찰하는 감시검사(surveillance) 역시 포함되어 있다고 볼 수 있다.

현재까지 우리나라를 포함하여 전세계적으로 신장암에 대한 선별검사를 대규모로 시행하는 경우는 없는데 이는 기타 암종에 비해 신장암의 발병률이 상대적으로 높지 않으며 진단을 위해 시행 가능한 간단한 검사법의 효과가 규명된 바가 많지 않기 때문으로 사료된다. 그러나 보건복지부가 발표한 암등록통계 현황을 살펴보면 2019년 기준 국내 암종별 발생 현황을 살펴볼 때 주요 10개 발생 암종에 신장암이 포함되는 한편, 남성에서는 폐암, 간암에 이어 7위에 해당하는 유병률을 보이기도 하였다. 일반 인구에

서도 적지 않은 수의 환자들이 관찰되는 가운데, 상기에 언급된 바와 같이 신부전 환자들에서의 높은 신장암 발생 위험을 고려하여 오랜 기간에 걸쳐 신장 질환을 이환한 환자들에서, 특히 투석 유지 기간이 장기화될수록 영상학적 검사를 통한 ACD와 신장암의 발생에 대한 감시검사가 주기적으로 필요하다는 일부 전문가들의 주장이 존재한다. ^{12, 14, 21-23}

현재까지 국내 신장 질환 환자들, 특히 혈액투석과 같은 신대체 요법 치료를 유지중인 환자들에서 신장암의 발생 위험을 심층적으로 분석한 대규모 연구는 부재한 실정이며, 해당 환자들에서의 적극적인 검진을 통한 신장암 예방의 효과 역시 명확하게 규명되지는 못한 상태이다.

제2절 연구 목적

이에 본 연구에서는 2002년부터 국내에서 투석 치료를 유지중인 환자들 전수를 대상으로 국민건강보험공단 자료를 바탕으로 2021년까지 발생한 악성 종양 및 신장암의 발생 현황을 확인하는 한편 일반 인구에 비해 위험도의 변화가 존재하는지를 분석하고자 한다. 더 나아가 추가 분석을 통해 말기 신질환 환자 내부 신장암의 고위험군에 대해 탐색하고 해당 대상자들에서 암 관련 예후가 달라지는지에 대해 확인하고자 한다.

제3절 기대되는 효과

본 연구를 통해 국내 말기 신질환 환자들에서 신장암 발생에 관한 위험도 상승과 이에 따른 불량한 예후의 가능성이 확인될 경우 고위험군들에 대한 조기 평가와 각 환자들에게 맞춤 정보를 제공하는 데 중요한 기초 자료로 활용될 수 있을 뿐 아니라, 해당 환자들에서 암 조기 검진의 효용성을 확인하고자 하는 추가 연구의 근거를 마련하는 기반이 될 수 있을 것으로 기대된다. 아울러 후속 연구를 통해 적절한 영상학적 검사를 통한 신장암 감시 검사의 비용-효과에 관한 분석(cost-effectiveness analysis)의 초기 자료로 기능할 것으로 생각된다.

제2장 연구대상 및 방법

제1절 연구 대상	15
제2절 연구 자료	16
제3절 결과변수 및 관심변수	17
제4절 통계학적 분석방법	18



제2장 연구대상 및 방법

제1절 연구 대상

본 연구를 위해 국민건강보험공단 자료를 활용하여 2002년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 16년의 기간 중 청구자료를 활용하여 추출 가능한 대상자를 선별하였다. 국민건강보험공단의 진료 데이터(상병 내역 및 처치 내역, 처방전 교부 상세 내역) 자료에 기반하여 19세 이상의 성인 말기 신질환 환자들을 정의하기 위해 2005년 이후의 기간에서는 혈액투석(V001), 복막투석(V003), 혹은 신장이식(V005) 관련 산정특례 코드를 활용하였다. 산정특례 도입 이전 시기의 2005년 1월 1일 이전 기간에서는 말기 신질환 환자는 International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) 진단 코드로 N18이 확인되는 한편 3개월 이상의 신대체 요법에 관한 처치 코드(Hemodialysis: O7020, O7021, O9991, Peritoneal dialysis: O707)가 함께 확인이 되는 경우와 신장 이식 관련 진단 코드 (ICD-10: Z940, T861) 및 이식 수술 관련 코드(R3280)가 확인되는 경우로 정의하였다. 해당 환자들에서 신대체 요법 개시로부터의 투석 유지 기간에 관한 추정이 불분명한 2005년 이전의 말기 신질환 환자들을 분석에서 제외하였으며, 나머지 대상자들에서 말기 신질환 진단일(index date)은 해당 산정특례 코드 첫 부여일로 정의하였다. 한편 index date로부터 추적 관찰 기간이 180일 미만인 대상자들이 제외되었고, 해당 환자들 가운데 각 암종별 발생에 관한 분석을 진행하기 위하여 각 대상자의 index date 이전 전체 기간부터 index date로부터 6개월 이후 사이 기간(wash-out period) 동안 해당 암종의 발생이 확인된 대상자들을 각 분석 이전에 제외하였다. 한편 index date 이전에 신장 이식 치료가 확인된 대상자들이 추가적으로 분석에서 제외되었다. 최종적으로 124,383명의 말기 신질환 환자들이 분석에 포함되었다.

제2절 연구 자료

본 연구에서 활용된 역학자료(나이, 성별, 거주지, 보험료 분위) 및 동반질환 여부와 의료이용현황은 국민건강보험공단 데이터를 이용하여 조사하였다. 한편 사망과 관련된 정보는 통계청 사망 자료를 연계하여 사망 원인, 사망일 등의 자료를 수집하였다.

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: 동반질환의 유무는 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.²⁴

<표 2-1> 동반질환 상병내역에 사용된 ICD-10 코드

Comorbid condition	ICD-10 code
Hypertension	I10-13, I15
Ischemic heart disease	I20-25
Acute myocardial infarction	I21, I25.2
Heart failure	I50
Peripheral vascular disease	I702, I73
Cerebrovascular disease	I60-69
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
Severe liver disease	K70.3, K71.7, K72.1, K72.9, K74.3-6, I85, I86.4, I98.2
Diabetes	E10-14
Hemiplegia	G04.1, G11.4, G80.1, G81, G82, G83.0-4, G83.9
Acquired immune deficiency syndrome	B20-22, B24

제3절 결과변수 및 관심변수

1. 결과변수 (Outcome variable, 종속변수)

말기 신질환 환자에서 발생하는 악성 종양 발생의 위험도를 확인하기 위해 각 암종별로 해당하는 ICD-10 진단 코드 발생(입원 혹은 외래)과 함께 해당 진단 코드 발생 3개월 전후로 암 관련 산정특례 코드(V193 혹은 V194)가 함께 부여되는 경우를 암 발생으로 간주하였고, 진단 코드 발생일을 사건 발생일로 정의하였다. 기존에 과거력이 없던 대상자에서 새롭게 발생한 암종을 정의하기 위해, 그리고 투석 치료를 유지 중인 말기 신질환 상태에서의 악성 종양 발생에 미치는 영향을 분석하기 위하여 상기 언급된 바와 같이 암 발생은 각 대상자의 index date 이전 전체 기간부터 index date로부터 6개월 이후 사이 기간(wash-out period) 동안 해당 암종의 발생이 확인되지 않았던 가운데 index date로부터 6개월이 지난 시점부터 확인된 경우에 한해 결과변수 발생으로 간주하였다. 악성 종양 발생에 영향을 미칠 수 있는 신장 이식 치료가 발생하는 경우 해당 대상자를 censoring 하였으며, 신장 이식의 경우 신장 이식 관련 산정특례 코드(V005)가 발생하는 경우로 정의하였다. 각 대상자는 추적관찰 시작일(index date)로부터 사망 혹은 사건 발생 혹은 신장 이식 치료일 혹은 연구 종료일(2021년 12월 31일) 중 더 빠른 시점까지 추적 관찰하였다.

한편 말기 신질환 환자에서 발생하는 신장암의 위험에 관한 이차 분석으로 암종 발생 이후 이어지는 근치적 치료 목적의 수술/시술 발생 여부에 관해 조사하였다. 또한 전체 대상자에서 사망에 관한 위험도를 확인하는 한편, 신장암의 예후와 관련하여 신장암 특이 사망에 관련된 위험에 관하여 추가적인 분석을 진행하였다.

2. 관심변수 (Exposure variable, 노출변수)

말기 신질환 환자들에서 암종 발생, 특히 신장암 발생에 관한 위험도의 차이가 연령, 성별, 투석 유지 기간(dialysis vintage)에 따라 달라지는지에 관해 분석하고자 하였다.

<표 2-2> 암종 발생에 활용된 ICD-10 코드

대상 질환	ICD-10 코드
Oral cavity and pharynx	C00-C14
Digestive	C15-C26
Respiratory	C30-C39
Bone and cartilage	C40-C41
Melanomas	C43
Soft tissue/connective tissue	C45-C49
Breast	C50
Female genital organs	C51-C58
Male genital organs	C60, C62-C63
Prostate	C61
Kidney	C64
Urinary tract	C65-C68
Central nervous system	C69-C72
Endocrine	C73-C75
Unknown origin	C76-C80
Multiple myeloma	C90
Hematological	C81-C89, C91-C96
Multiple primary sites	C97-C98

<표 2-3> 신장암 관련 근치적 치료로서의 수술 및 시술

Treatment	Code
Simple nephrectomy	R3271
Radical nephrectomy	R3273
Subcapsular nephrectomy	R3274
Partial nephrectomy	R3290
Renal endoscopic tumor resection	R3305
Cryosurgical Ablation of Renal Cancer	R3307
Ablation of Renal Cancer by intraoperative radiofrequency	R3299
Ablation of Renal Cancer by intraoperative microwave	R3300
Ablation of Renal Cancer by laparoscopic radiofrequency	R3309
Ablation of Renal Cancer by laparoscopic microwave	R3310

제4절 통계학적 분석방법

1. 연구대상자의 일반적 특징

범주형 자료는 퍼센트(%)로, 연속형 자료는 평균 ± 표준편차로 기술하였다.

2. 사건 발생률 및 유병률

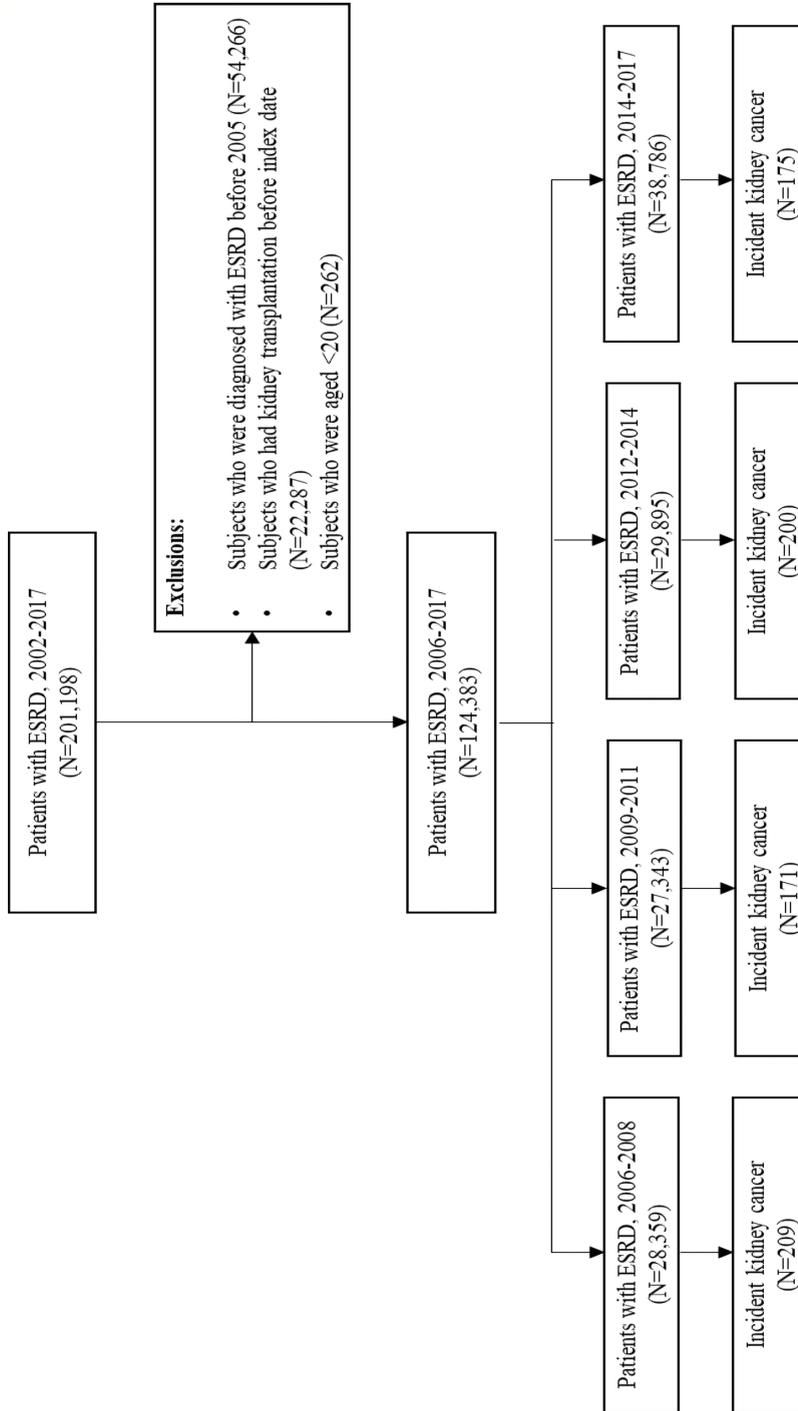
결과변수에 대한 각 사건 발생률 및 유병률은 100,000명당 발생건수로 계산하였다.

3. 통계 분석

말기 신질환 환자들의 생존율, 암종 발생과 그에 따른 수술/시술적 발생 사이의 연관성, 그리고 사망에 관한 위험도 분석에 관하여서는 Cox 비례위험모형을 활용한 생존분석을 시행하였다. Cumulative incidence에 관하여서는 Kaplan-Meier 방법을 활용하였고 각 비교 대상 그룹간 통계학적 차이는 Log-rank test를 통하여 분석하였다. 발생 위험에 대한 평가는 교란변수의 통제를 위해 나이, 성별, 거주 지역, 보험료 분위, 기저 동반 질환 유무를 반영한 CCI score를 보정하여 분석을 진행하였다. 신장암 발생과 신장암에 따른 예후에 관한 분석에서는 말기 신질환 대상자 내부 하위그룹에서 위험도가 달라지는지를 확인하고자 나이(65세 미만 혹은 65세 이상), 성별, 투석 유지 기간에 따라 생존분석을 시행하였다. 한편 사망과 관련한 분석에 있어서는 암으로 인한 사망에 관한 위험 추정에 있어 암 진단 이전에 발생한 사망에 관해서는 사망일 기준 censoring 하여 분석을 진행하였다. 본 연구에 사용된 모든 생존분석 자료의 결과는 보정된 위험비(adjusted hazards ratio, HR) 및 95% 신뢰구간으로 기술하였으며, P값 <0.05를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 연구 기간 동안 말기 신부전 그리고 각 암종의 발생률 및 유병률의 연간 추세를 확인하고자 연간 백분율 변화(Annual percentage change) 및 95% 신뢰 구간을 Joinpoint Regression Program (Version 4.0.4; National Cancer Institute)을 활용하여 계산하였다.²⁵ 한편 말기 신질환 환자들에서 암종 발생 위험도 변화에 관해 국내 일반 인구와 비교하기 위해 2006년부터 2017년까지 예상되는 각 암종별 발생 건수를 기준으로 실제 관찰된 암 발생 건수를 나눠 표준화 발생률(Standardized incidence ratios, SIR)을 계산하였다. 관찰된 암종 발생 건수가 Poisson distribution을 따른다는 가정 하에 95% 신뢰구간이 함께 계산되었다.

4. 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 국내 말기 신질환 환자들의 현황

제1절 신대체 요법 시작 시기별 말기 신질환 환자들의 일반적 특성	23
제2절 말기 신질환 환자들의 5년 생존률	26
제3절 말기 신질환 환자들의 시기별 사망 원인 현황	28



제3장 국내 말기 신질환 환자들의 현황

제1절 신대체 요법 시작 시기별 말기 신질환 환자들의 일반적 특성

총 124,383명의 분석에 포함된 말기 신질환 환자들을 일반적 특성에 관해 우선적으로 분석하였다. 전체 대상자에서 투석 시작 연령은 70-79세에서 가장 많았으며, 대상자 가운데 57.6%가 남성이었다. 그 가운데 수도권에 거주하는 대상자는 총 40.7%, 광역시에 거주하는 대상자는 25.4%, 기타 지역에 거주하는 대상자는 33.9%로 확인되었다. 심혈관계 질환, 당뇨 등을 포함하여 CCI score 3점 이상의 기저 질환들을 신대체 요법 시작 시점에 보유하고 있던 대상자들은 91.3%로 확인되었다. 신대체 요법 시작 시기별로 대상자들을 나누어 분석하였을 때, 시기가 후반부에 이룰수록 말기 신질환을 진단받아 신대체 요법 치료를 개시하는 연령이 높아지고, 유병하는 동반 질환의 수도 점차 증가하여 환자들의 중증도가 높아졌을 것으로 추정되었다.

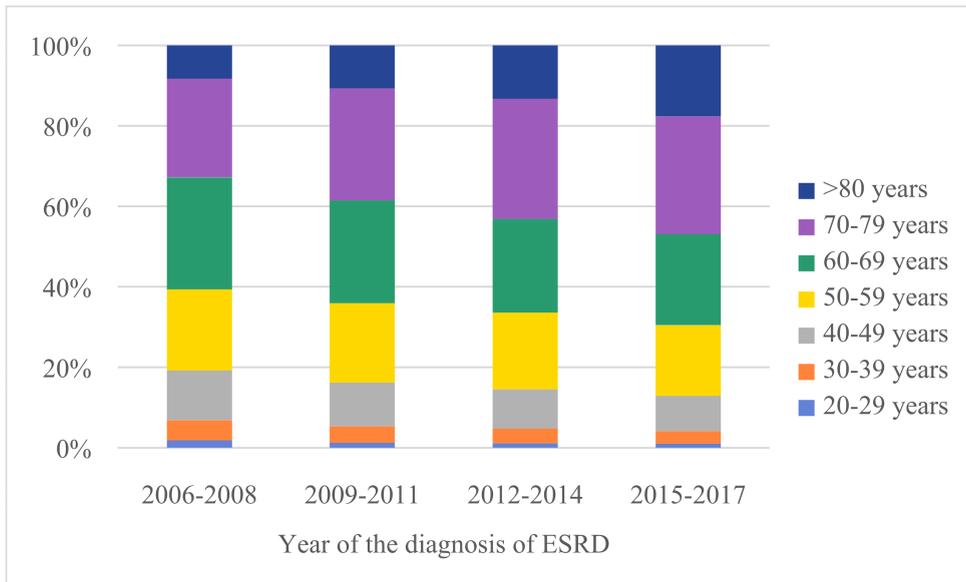
<표 3-1> 신대체 요법 시작 시기별 말기 신질환 환자의 일반적 특성

Characteristics	Year of the diagnosis of ESRD				
	Overall (N=124,383)	2006-2008 (N=28,359)	2009-2011 (N=27,343)	2012-2014 (N=29,895)	2015-2017 (N=38,786)
Age	63.15 ± 13.6	60.7 ± 13.5	62.3 ± 13.5	63.5 ± 13.6	65.1 ± 13.8
Age groups					
20-29 years	1,851 (1.3)	527 (1.9)	340 (1.2)	323 (1.1)	391 (1.0)
30-39 years	4,849 (3.9)	1,417 (5.0)	1,125 (4.1)	1,094 (3.7)	1,213 (3.1)
40-49 years	12,779 (10.3)	3,499 (12.3)	2,957 (10.8)	2,922 (9.8)	3,401 (8.8)
50-59 years	23,633 (19.0)	5,735 (20.2)	5,399 (19.7)	5,698 (19.1)	6,801 (17.5)
60-69 years	30,605 (24.6)	7,881 (27.8)	6,991 (25.6)	6,956 (23.3)	8,777 (22.6)
70-79 years	34,863 (28.0)	6,960 (24.5)	7,606 (27.8)	8,935 (29.9)	11,362 (29.3)
≥80 years	16,073 (12.9)	2,340 (8.3)	2,925 (10.7)	3,967 (13.3)	6,841 (17.6)
Sex, number					
Male	71,621 (57.6)	16,323 (57.6)	15,586 (57.0)	17,378 (58.1)	22,334 (57.6)
Income quartiles, number					
First quartile (lowest)	41,690 (33.5)	8,827 (31.1)	8,957 (32.7)	9,641 (32.3)	14,265 (36.8)
Second quartile	20,129 (16.2)	4,770 (16.8)	4,390 (16.1)	4,960 (16.6)	6,009 (15.5)
Third quartile	25,080 (20.2)	6,083 (21.4)	5,709 (20.9)	6,031 (20.2)	7,257 (18.7)
Fourth quartile (highest)	37,484 (30.1)	8,679 (30.6)	8,287 (30.3)	9,263 (31.0)	11,255 (29.0)
Residential area, number					
Capital area	50,659 (40.7)	11,637 (41.0)	11,296 (41.3)	12,476 (41.7)	15,250 (39.3)
Metropolis	31,538 (25.4)	7,042 (24.8)	7,015 (25.7)	7,470 (25.0)	10,011 (25.8)
Other regions	42,186 (33.9)	9,680 (34.1)	9,032 (33.0)	9,949 (33.3)	13,525 (34.9)

Characteristics	Year of the diagnosis of ESRD				
	Overall (N=124,383)	2006-2008 (N=28,359)	2009-2011 (N=27,343)	2012-2014 (N=29,895)	2015-2017 (N=38,786)
Comorbidities, number					
Hypertension	14,809 (13.9)	5,912 (25.2)	3,270 (14.1)	2,662 (10.4)	2,965 (8.7)
Acute myocardial infarction	8,169 (7.7)	2,094 (8.9)	1,873 (8.1)	1,827 (7.1)	2,375 (7.0)
Heart failure	22,142 (20.8)	4,333 (18.5)	4,371 (18.9)	5,322 (20.7)	8,116 (23.9)
Peripheral vascular disease	24,172 (22.7)	3,813 (16.2)	5,618 (24.3)	6,031 (23.5)	8,710 (25.6)
Cerebrovascular disease	23,100 (21.7)	4,951 (21.1)	5,450 (23.6)	5,707 (22.2)	6,992 (20.6)
Dementia	8,357 (7.9)	770 (3.3)	1,605 (6.9)	2,346 (9.1)	3,636 (10.7)
Chronic pulmonary disease	31,152 (29.3)	6,564 (28.0)	6,718 (29.0)	7,665 (29.8)	10,205 (30.0)
Connective tissue disease	8,942 (8.4)	1,947 (8.3)	1,756 (7.6)	2,200 (8.6)	3,039 (8.9)
Peptic ulcer	41,848 (39.4)	9,572 (40.8)	9,773 (42.3)	10,109 (39.3)	12,394 (36.5)
Mild liver disease	13,056 (12.3)	3,373 (14.4)	3,017 (13.0)	2,852 (11.1)	3,814 (11.2)
Severe liver disease	5,239 (4.9)	1,221 (5.2)	1,237 (5.3)	1,185 (4.6)	1,596 (4.7)
Diabetes with complication	62,385 (58.7)	13,259 (56.5)	14,057(60.8)	15,497 (60.3)	19,572 (57.6)
Hemiplegia	4,536 (4.3)	985 (4.2)	1,132 (4.9)	1,096 (4.3)	1,323 (3.9)
Acquired immune deficiency syndrome	54 (0.1)	4 (0.0)	10 (0.0)	21 (0.1)	19 (0.1)
CCI score					
0	1,133 (0.9)	656 (2.3)	257 (0.9)	115 (0.4)	105 (0.3)
1	1,606 (1.3)	801 (2.8)	327 (1.2)	206 (0.7)	272 (0.7)
2	8,059 (6.5)	2,457 (8.7)	1,662 (6.1)	1,704 (5.7)	2,236 (5.8)
≥3	113,585 (91.3)	24,445 (86.2)	25,097 (91.8)	27,870 (93.2)	36,173 (93.3)

Note: Data are presented as means ± SD or numbers (percentages). Each column represents a separate study cohort of prevalent patients with ESRD that met eligibility criteria at each study period.

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; ESRD; end-stage renal disease; SD, standard deviation.

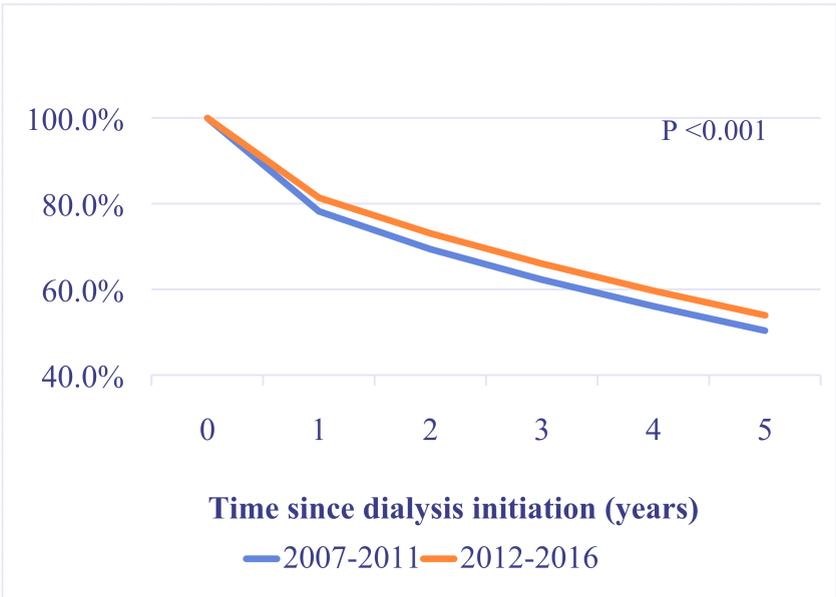


[그림 3-1] 시기별 말기 신질환 진단 연령
 Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease.

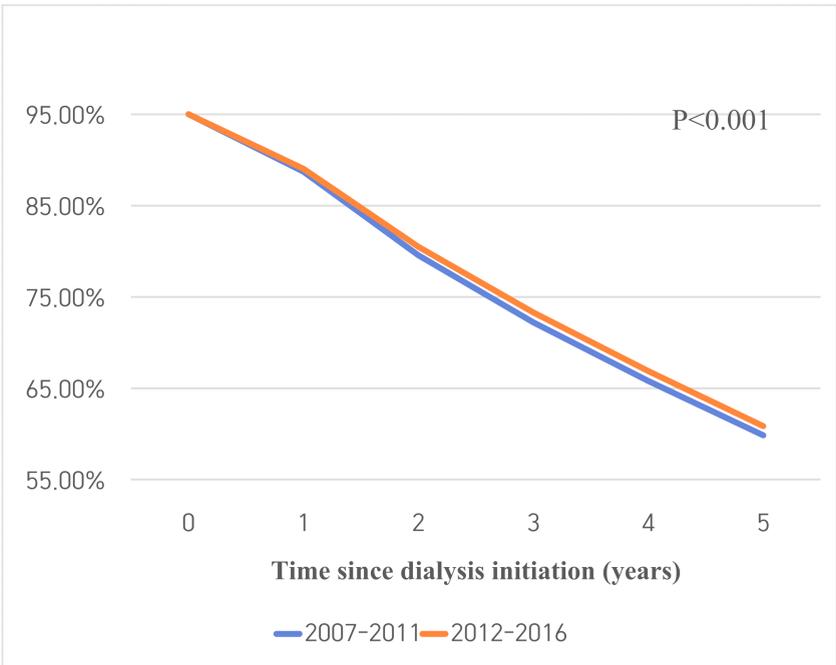
제2절 말기 신질환 환자들의 5년 생존률

분석에 포함된 말기 신질환 환자들의 5년 생존률의 변화를 확인하기 위해 시기별로 관찰 기간에 따른 생존을 결과 변수로 하여 생존 분석을 시행하였다. 결과적으로 2007-2011년 사이 말기 신질환을 진단받고 신대체 요법 치료를 유지받은 대상자들에 비해 2012-2016년 사이 말기 신질환을 진단받은 대상자들의 5년 생존률이 약 5% 가량 상승한 것을 확인할 수 있었다. 동일한 분석을 신대체 요법을 혈액 투석 그리고 복막 투석으로 구분하여 진행하였을 때, 동일한 양상의 시기별 생존률 변화가 확인되었고 이러한 경향은 복막 투석 치료를 받는 환자들에서 더욱 현저한 것이 확인되었다.

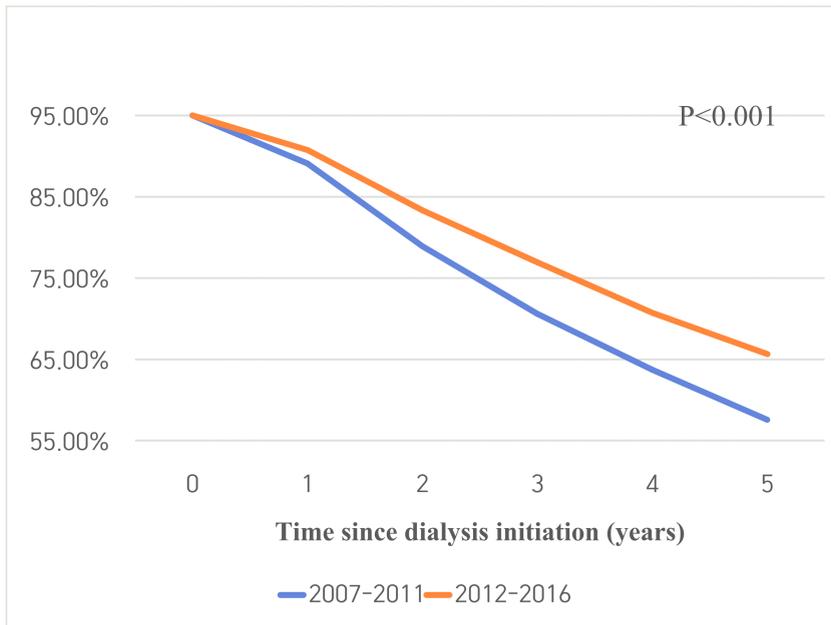
(A)



(B)



(C)



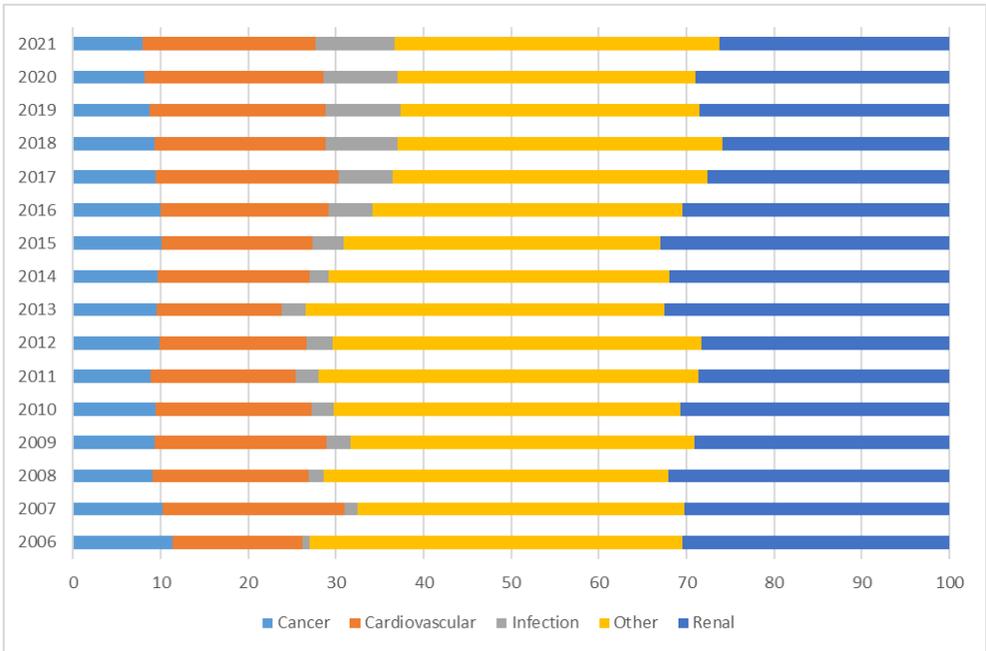
[그림 3-2] 시기별 말기 신질환 환자의 5년 생존률
(A) 전체 대상자 (B) 혈액 투석 환자 (C) 복막 투석 환자

Note: Statistical analysis was performed using the log-rank test.
Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease.

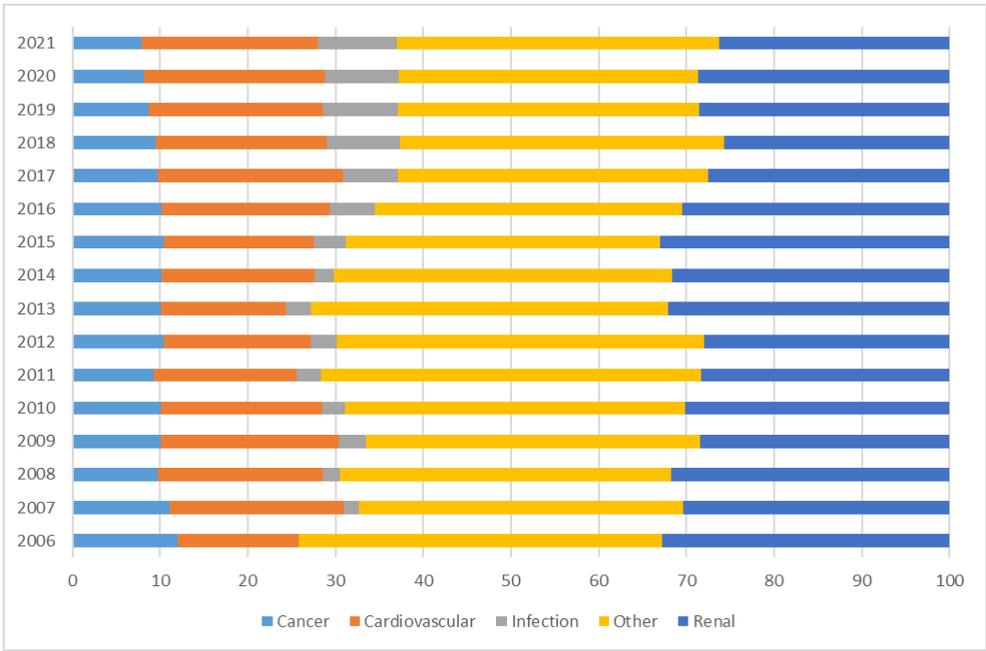
제3절 말기 신질환 환자들의 시기별 사망 원인 현황

해당 말기 신질환 환자들의 생존률 증대에 따른 시기별 사망 현황 변화 여부를 확인하기 위하여 통계청 사망 자료를 연계하여 사망 원인에 관해 분석을 진행하였다. 사망 원인은 직접 사망 원인에 관한 진단 코드를 활용하여 분류하였고 크게 심혈관계 질환(ICD-10: I code), 신장 질환(ICD-10: N00-19, N25-N29), 감염성 질환(ICD-10: A code), 악성 종양(ICD-10: C code), 그리고 기타 질환으로 분류하였다. 기존 말기 신질환 환자들의 주요 사망 원인으로 여겨지던 심혈관계 질환에 따른 사망률은 시기별 변화에 따른 큰 추이 변화 없이 유지되었으며 한편 감염성 질환의 사망률이 점차적으로 늘어나는 양상이 확인되었다. 악성 종양에 따른 사망률 역시 일정한 수준으로 유지됨을 확인하였다. 마찬가지로 시기별 주요 사망 원인 변화에 관해 혈액 투석 혹은 복막 투석 치료를 받는 대상자들로 구분하여 비교 분석을 진행하였다.

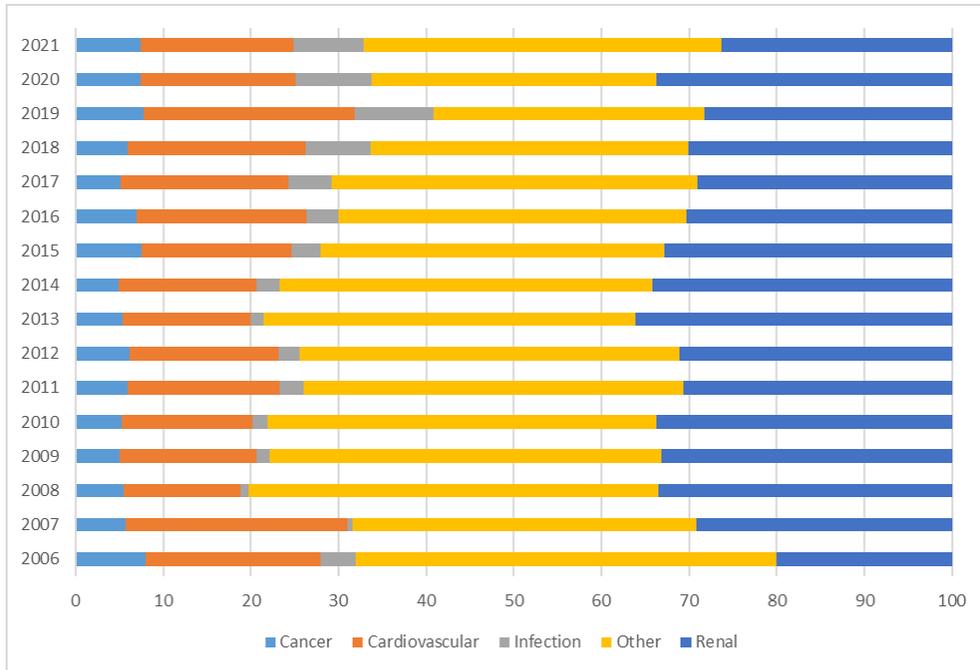
(A)



(B)



(C)



[그림 3-3] 시기별 말기 신질환 환자들의 주요 사망 원인
(A) 전체 대상자 (B) 혈액 투석 환자 (C) 복막 투석 환자

제4장 말기 신질환 환자들의 악성 종양 발생 위험

제1절 연도별 악성 종양 발생률 및 유병률	33
제2절 일반 인구와 비교한 말기 신질환 환자들의 악성 종양 발생 위험도	36
제3절 하위 그룹별 악성 종양 발생 위험도	37



제4장

말기 신질환 환자의 악성 종양 발생 위험

제1절 연도별 악성 종양 발생률 및 유병률

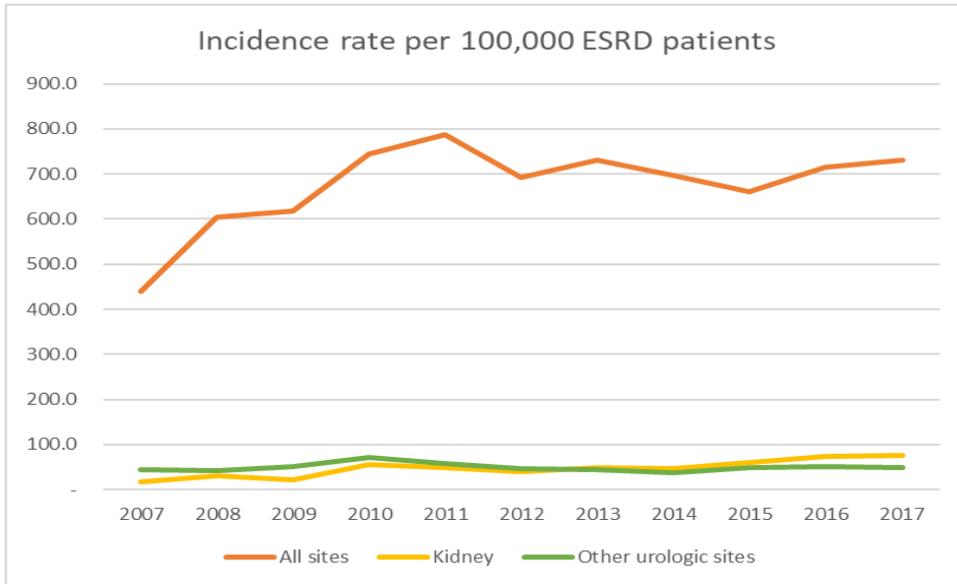
말기 신질환 환자의 악성 종양 발생 위험도를 분석하기 위해 우선 연도별 악성 종양 발생 건수에 관해 조사하였다. 전체 암종의 발생 및 신장암의 발생은 매해 증가하는 양상으로, 2007년에 비해 2017년에 들어 전체 암의 경우 100건에서 792건, 신장암의 경우 4건에서 82건의 발생이 확인되었다. 해당 기간 마찬가지로 증가한 말기 신질환 환자의 수를 감안하였을 때, 말기 신질환 환자 100,000명당 전체 암종 및 신장암은 439.9명에서 731.6명, 그리고 17.6명에서 75.8명으로 조발생률의 증가가 각각 확인되었다. 2013년에서 2017년의 최근 5년 유병률을 확인하였을 때 전체 암종 및 신장암의 유병률은 2,000.3명에서 2,322.4명, 그리고 148.2명에서 251.3명으로 각각 증가한 것이 확인되었다. 해당 환자들에서 신대체 요법 치료로부터 악성 종양 발생까지의 소요 시간은 전체 암종의 경우 4.4 ± 3.1 년, 신장암의 경우 5.6 ± 3.4 년으로 확인되었다. 전체 대상자 가운데 60세 미만 대상자들의 경우에는 전체 암종 및 신장암 발병까지 각각 5.4 ± 3.6 년 및 6.6 ± 3.4 년이 확인되었던 가운데, 60세 이상 대상자들의 경우에는 3.9 ± 2.7 년 및 4.2 ± 2.8 년이 각각 소요된 것으로 확인되었다. 한편 악성 종양 발생의 연간 변화율을 분석하기 위하여 annual percentage change가 분석되었는데, 말기 신질환의 발생률은 연구 기간 동안 매 해 4.1% (95% CI, 0.7%-7.7%, P value = 0.02) 씩 증가하였던 것으로 확인된 가운데, 전체 암종의 경우 4.1% (95% CI, 0.5%-7.8%, P value = 0.03), 신장암의 경우 13.2% (95% CI, 7.2%-19.5%, P value = 0.001) 매해 증가하였던 것으로 확인되었다. 최근 5년 유병률에 관해서도 말기 신질환의 경우 매 해 12.9% (95% CI, 12.0%-13.9%, P value <0.001) 씩 증가하였던 것으로 확인된 반면, 전체 암종의 경우 3.5% (95% CI, 2.0%-5.0%, P value = 0.005), 신장암의 경우 14.7% (95% CI, 9.1%-20.6%, P value = 0.003) 증가하였던 것으로 확인되었다.

<표 4-1> 말기 신질환 환자들에서 연도별 악성 종양 발생 현황

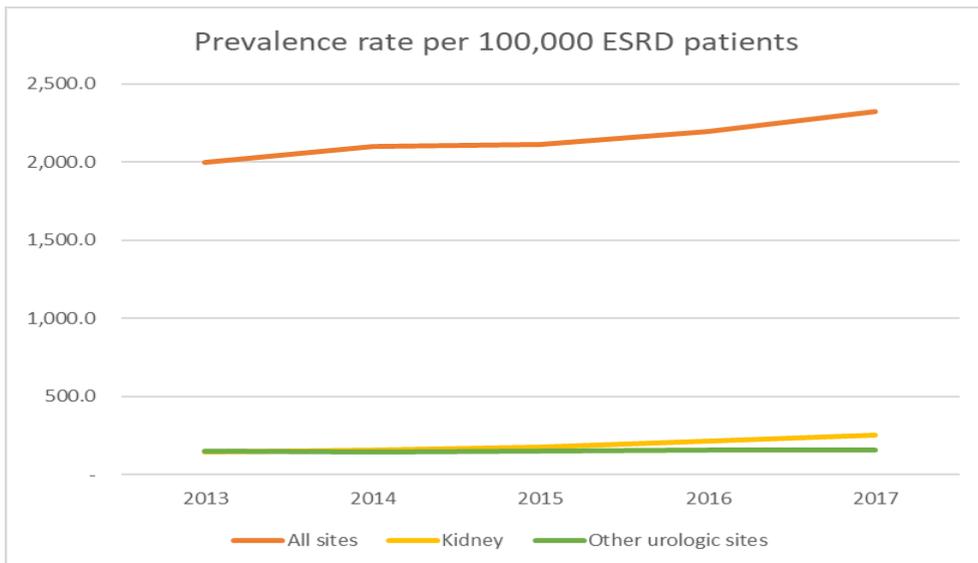
Year	Incident ESRD		Prevalent ESRD		Incident cases			Incidence rate (per 100,000 ESRD patients)			Prevalence rate (per 100,000 ESRD patients)			
	Incident ESRD	Prevalent ESRD	All sites	Kidney	Other urologic sites	All sites	Kidney	Other urologic sites	All sites	Kidney	Other urologic sites	All sites	Kidney	Other urologic sites
2007	7,544	22,731	100	4	10	439.9	17.6	44.0	439.9	17.6	44.0	439.9	17.6	44.0
2008	8,317	30,098	182	9	13	604.7	29.9	43.2	857.2	43.2	66.4	857.2	43.2	66.4
2009	8,384	37,724	233	8	19	617.6	21.2	50.4	1,118.7	45.1	92.8	1,118.7	45.1	92.8
2010	6,949	44,211	329	25	32	744.2	56.5	72.4	1,470.2	88.2	142.5	1,470.2	88.2	142.5
2011	7,797	51,303	404	25	30	787.5	48.7	58.5	1,756.2	118.9	152.0	1,756.2	118.9	152.0
2012	8,084	58,967	408	23	27	691.9	39.0	45.8	1,887.5	127.2	156.0	1,887.5	127.2	156.0
2013	8,456	66,791	488	33	30	730.6	49.4	44.9	2,000.3	148.2	149.7	2,000.3	148.2	149.7
2014	9,151	75,727	527	36	28	695.9	47.5	37.0	2,098.3	155.8	142.6	2,098.3	155.8	142.6
2015	11,049	86,273	570	51	42	660.7	59.1	48.7	2,113.1	176.2	150.7	2,113.1	176.2	150.7
2016	11,522	97,379	697	71	50	715.8	72.9	51.3	2,196.6	213.6	155.1	2,196.6	213.6	155.1
2017	11,412	108,250	792	82	53	731.6	75.8	49.0	2,322.4	251.3	160.7	2,322.4	251.3	160.7

Note: Each incidence and prevalence rate were presented as cases per 100,000 patients with ESRD. Abbreviations: ESRD; end-stage renal disease.

(A)



(B)



[그림 4-1] 말기 신질환 환자들에서 연도별 악성 종양 발생 현황
(A) 발생률 (B) 최근 5년 유병률

Note: Each incidence and prevalence rate were presented as cases per 100,000 patients with ESRD.

Abbreviations: ESRD; end-stage renal disease.

<표 4-2> 말기 신질환 환자에서 악성 종양 발생까지의 평균 기간

	All sites		Kidney		Other urologic sites	
	N	Years	N	Years	N	Years
Overall	7,748	4.4 ± 3.1	755	5.6 ± 3.4	548	3.9 ± 2.9
Male	5,113	4.3 ± 3.0	552	5.6 ± 3.3	417	3.8 ± 2.8
Female	2,635	4.7 ± 3.3	203	5.8 ± 3.6	131	4.4 ± 3.1
<60 years	2,738	5.4 ± 3.6	456	6.6 ± 3.4	122	4.7 ± 3.4
≥60 years	5,010	3.9 ± 2.7	299	4.2 ± 2.8	426	3.7 ± 2.7

Note: Data are presented as means ± standard deviation.

<표 4-3> 말기 신질환 환자에서 연도별 악성 종양 발생의 변화 양상

Event	Incidence (2007-2017)		Prevalence (2013-2017)	
	AAPC (95% CI)	P value	AAPC (95% CI)	P value
ESRD	4.1% (0.7-7.7)	0.02	12.9% (12.0-13.9)	<0.001
Cancer cases per prevalent ESRD cases				
All sites	4.1% (0.5-7.8)	0.03	3.5% (2.0-5.0)	0.005
Kidney	13.2% (7.2-19.5)	0.001	14.7% (9.1-20.6)	0.003
Other urologic sites	-0.4% (-4.3-3.6)	0.81	2.3% (-0.8-5.5)	0.10

Note: Data are presented as means ± standard deviation.

Abbreviations: AAPC, Average annual percent change; CI, confidence interval; ESRD, end-stage renal disease.

제2절 일반 인구와 비교한 말기 신질환 환자들의 악성 종양 발생 위험도

2007년에서 2017년 사이 말기 신질환 환자들에서 악성 종양 및 신장암의 발생에 관한 위험도를 일반 인구 대비 비교 분석하기 위해 SIR (standardized incidence ratio)를 분석하였다. 이를 위해 국립암센터 국가암등록사업 통계 자료를 활용하여 연도별 주민등록 연앙인구에 기반한 성, 연령별 분포를 감안한 기대 발생수와 비교하였

을 때, 전체 암종의 경우 SIR 0.95 (95% CI 0.92-0.98) 그리고 신장암의 경우 SIR 3.68 (95% CI 3.63-3.73)이 확인되었다. 이를 통해 말기 신질환 환자들에서 암 발생에 관한 상대적 위험도의 상승을 확인하였다.

<표 4-4> 일반 인구와 비교한 말기 신질환 환자에서의 악성 종양 발생의 상대적 위험도

Cancer sites	N	SIR (95% CI)
All sites	7,748	0.95 (0.92-0.98)
Kidney cancer	755	3.68 (3.63-3.73)

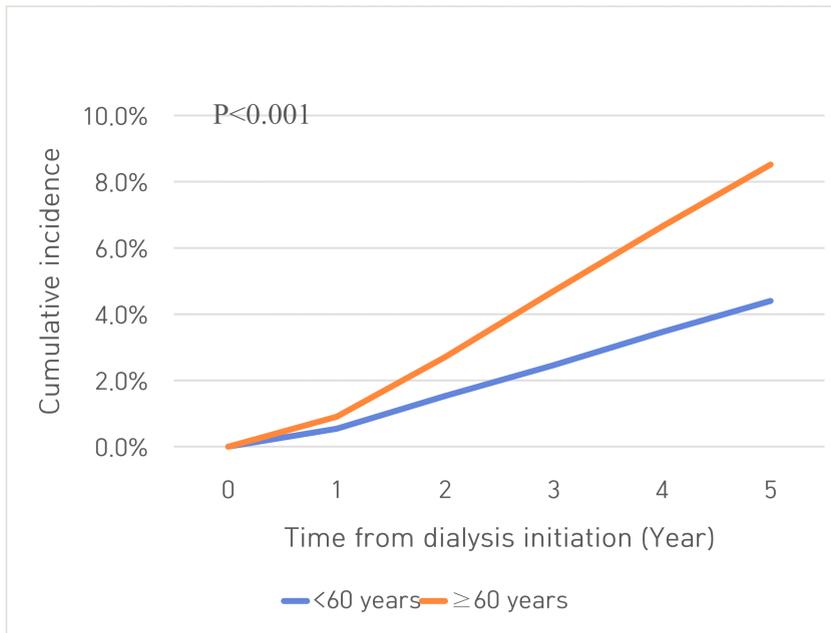
Notes: Indirect standardization was performed by applying background cancer rates from Annual report of cancer statistics in Korea to the age and sex distribution of the study population. Annual age- and sex-specific rates were averaged over the 11-year study period (2007-2017). Age was categorized in 5-year groups. Crude rate, a rate based on the frequency of cancer in the entire population, is calculated per 100,000 person-years.

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, crude rate, ESRD; end-stage renal disease; SIR, standardized incidence ratio.

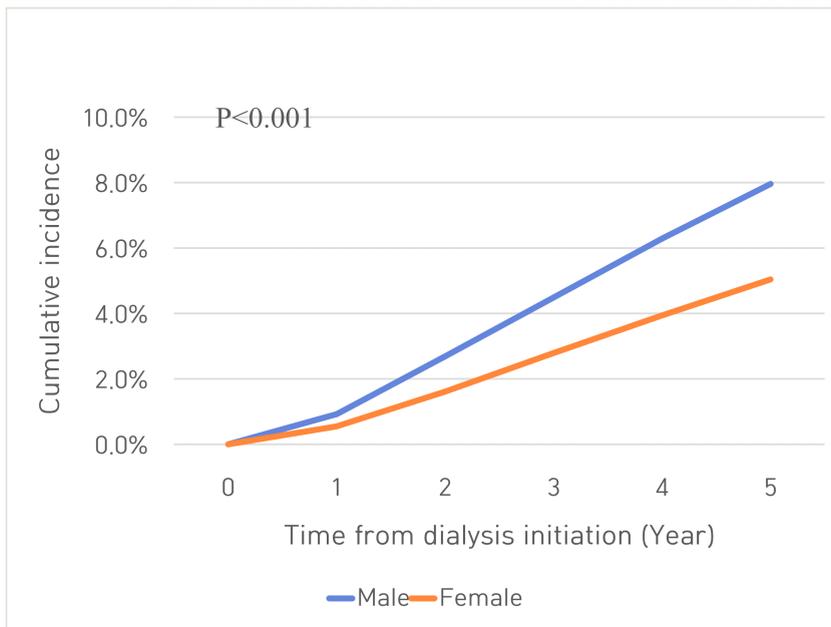
제3절 하위 그룹별 악성 종양 발생 위험도

말기 신질환 환자들에서 악성 종양의 발생에 관한 위험도에 있어 하위 그룹간 차이가 존재하는지에 관해 분석하고자 하였다. 이를 위해 연령 및 성별에 따른 하위 그룹간 전체 암종 발생에 관한 위험도에 관해 비교 분석하였으며, 60세 미만의 대상자들에 비해 60세 이상의 대상자들에서 ($P < 0.001$ by log-rank test), 그리고 여성에서보다 남성에서 ($P < 0.001$ by log-rank test) 악성 종양 발생이 통계적으로 유의미하게 증가함을 Kaplan-Meier curve와 그룹간 log-rank test를 활용한 비교 분석을 통해 확인하였다. 한편 Multivariable Cox model을 활용한 생존 분석에서 다양한 변수들을 보정한 이후에도 60세 이상의 대상자들의 경우 60세 미만 대상자들에 비해 약 82% 이상 악성 종양 발생에 관한 위험도가 상승하는 것이 확인되었다 (adjusted HR, 1.82; 95% CI, 1.74-1.92). 남성의 경우에도 여성에 비해 약 60% 이상의 악성 종양 발생에 관한 위험도 상승과 연관됨이 확인되었다 (adjusted HR 1.60; 95% CI, 1.53-1.68).

(A)



(B)



[그림 4-2] 말기 신질환 환자에서 전체 암종에 관한 발생 위험도
(A) 연령별 (B) 성별

Note: Statistical analysis was performed using the log-rank test.

<표 4-5> 말기 신질환 환자에서 악성 종양 발생에 관한 위험도

	Univariable		Multivariable	
	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
Age				
<60 years	Reference		Reference	
≥60 years	1.81 [1.73-1.90]	<0.001	1.82 [1.74-1.92]	<0.001
Sex				
Female	Reference		Reference	
Male	1.52 [1.45-1.59]	<0.001	1.60 [1.53-1.68]	<0.001
Residential area				
Other regions	Reference		Reference	
Metropolis	1.01 [0.95-1.07]	0.69	1.02 [0.96-1.08]	0.54
Capital area	1.01 [0.96-1.06]	0.83	1.01 [0.96-1.06]	0.83
Income levels				
1st quartile	Reference		Reference	
2nd	0.99 [0.93-1.06]	0.85	1.01 [0.95-1.09]	0.69
3rd	1.08 [1.02-1.15]	0.01	1.04 [0.98-1.11]	0.20
4th	1.29 [1.22-1.36]	<0.001	1.14 [1.07-1.20]	<0.001
CCI scores				
0	Reference		Reference	
1	1.19 [1.07-1.31]	0.001	1.11 [1.00-1.23]	0.05
2	1.18 [1.07-1.31]	0.001	1.05 [0.95-1.17]	0.31
≥3	1.39 [1.28-1.51]	<0.001	1.19 [1.09-1.29]	<0.001

Notes: All models were adjusted for age, sex, household income quartile, residence, and CCI score.

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

말기 신질환 환자에서 신장암의 위험도와 국가암검진 항목 확대의 유용성 평가

제5장 **국내 말기 신질환 환자들에서 발생한 신장암 현황 및 사망 위험 분석**

제1절 말기 신질환 환자 중 신장암 발생의 위험도 차이와 근치적 치료 현황	43
제2절 말기 신질환 환자에서 신장암 발생에 따른 예후 분석	46



제5장 국내 말기 신질환 환자들에서 발생한 신장암 현황 및 사망 위험 분석

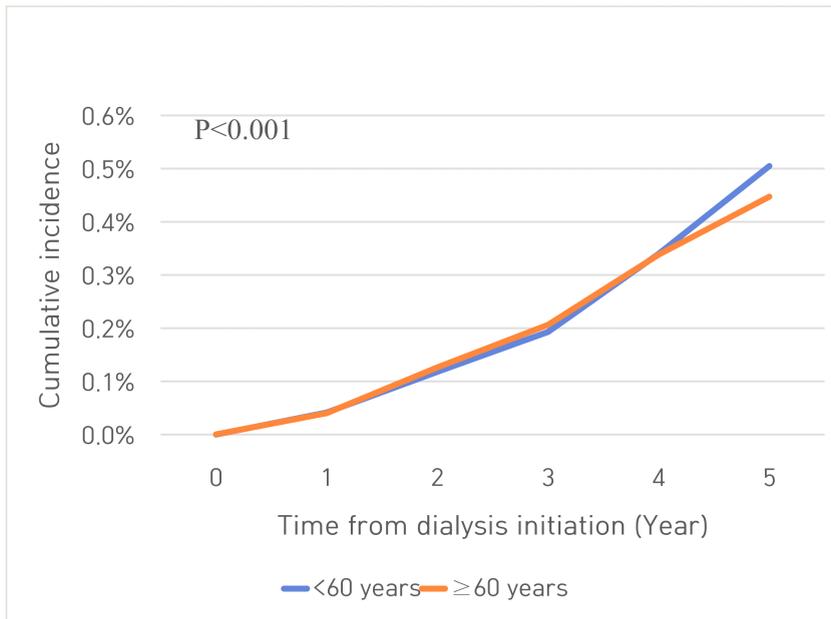
제1절 말기 신질환 환자 중 신장암 발생의 위험도 차이와 근 치적 치료 현황

앞서 말기 신질환 환자들에서 전체 암종의 발생에 관한 위험도에 있어 하위 그룹간 차이가 존재하는지에 관해 분석을 진행하였고, 이어 신장암 발생에 있어 특정 환자군에서 발생의 위험도가 달라지는지 확인하고자 하였다. 이어 마찬가지로 남성 및 여성, 그리고 60세 미만과 60세 이상의 하위 그룹으로 분류하여 신장암 발생에 관한 위험도를 분석하였을 때, 여성에서보다 남성에서, 그리고 60세 이상의 고령에서 발생 위험도가 높았다 ($P < 0.001$ by log-rank test). 기타 연령을 기준으로 한 추가 분석에서는 50세, 65세, 70세 등의 연령을 기준으로 한 분석에서 비교군간의 발생률의 차이는 관찰되지 않았다 ($P > 0.05$ by log-rank test). 한편 여성의 경우 60세 이상에서 신장암에 대한 위험도가 60세 미만의 대상자들에 비해 상대적으로 높지 않은 것으로 확인된 부분은 산부인과적 암종(예. 유방암, 난소암, 자궁암 등) 발생 등과 관련된 경쟁적 위험(competing risk)의 영향으로 추정되었다.

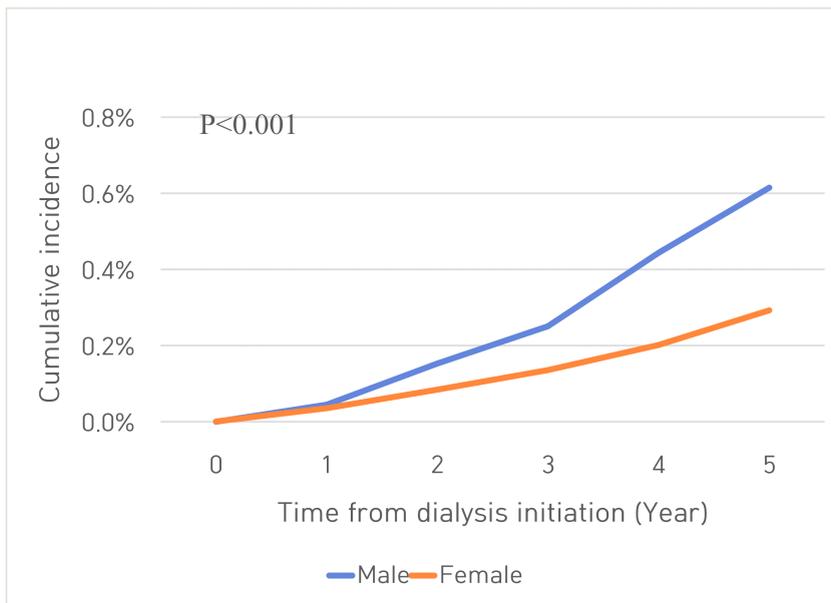
한편 신대체 요법 치료를 유지해온 기간과 신장암 발생 사이의 관계에 관해 확인해보고자 신장암 진단시의 투석 유지 기간에 관해 확인해보았다. 추적관찰 기간 중 전체 말기 신질환 환자 가운데 새롭게 진단된 신장암은 총 755명에서 확인되었고, 그 가운데 61.9%는 신장암 진단 당시 5년 이상의 투석 유지 기간을 가지고 있었다.

해당 신장암 발병 환자들에서 근치적 치료 목적의 수술 또는 시술이 이루어진 현황에 관해 살펴보았을 때, 전체 대상자 가운데 10.8%의 환자들에서 근치적 치료가 이루어진 것을 확인하였다.

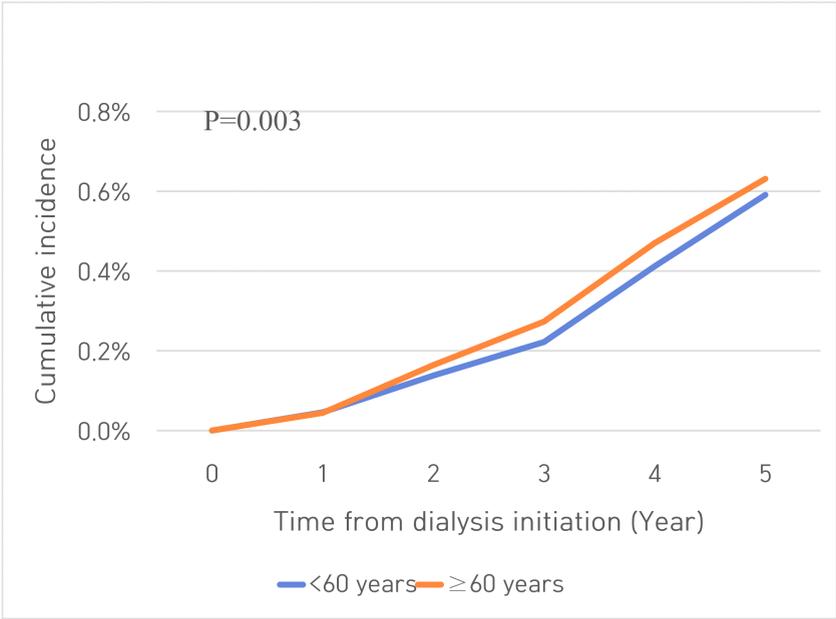
(A)



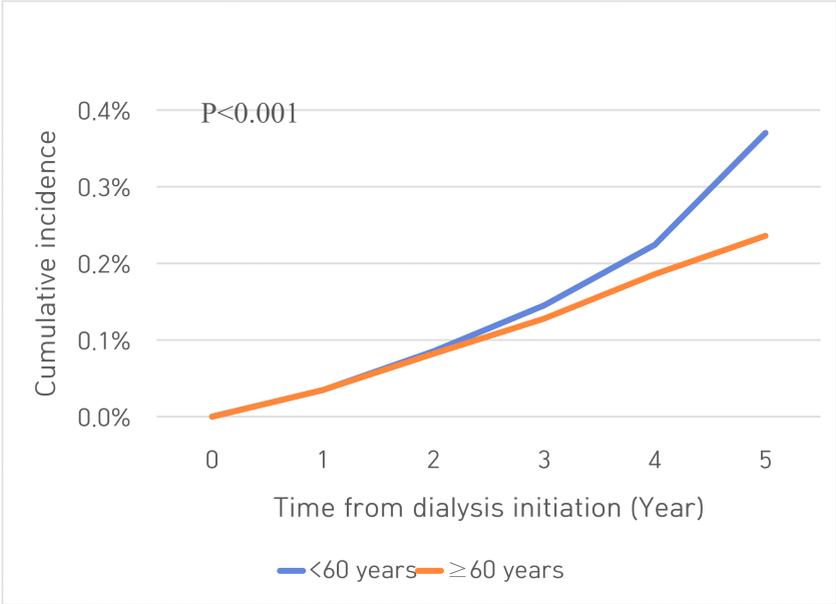
(B)



(C)



(D)



[그림 5-1] 말기 신질환 환자들에서 신장암에 관한 발생 위험도 (A) 연령별 (B) 성별 (C) 남성에서 60세 기준 (D) 여성에서 60세 기준

Note: Statistical analysis was performed using the log-rank test.

<표 5-1> 말기 신질환 환자에서 신장암을 진단받은 환자들의 투석 유지 기간 및 근치적 치료를 시행받은 비율

Dialysis vintage	Incident cases of kidney cancers (%)	Surgical treatments (%)
<3 years	117 (15.5)	10 (8.5)
3 to 5 years	166 (22.0)	15 (9.0)
≥5 years	467 (61.9)	56 (12.0)
Overall	755 (100)	81 (10.8)

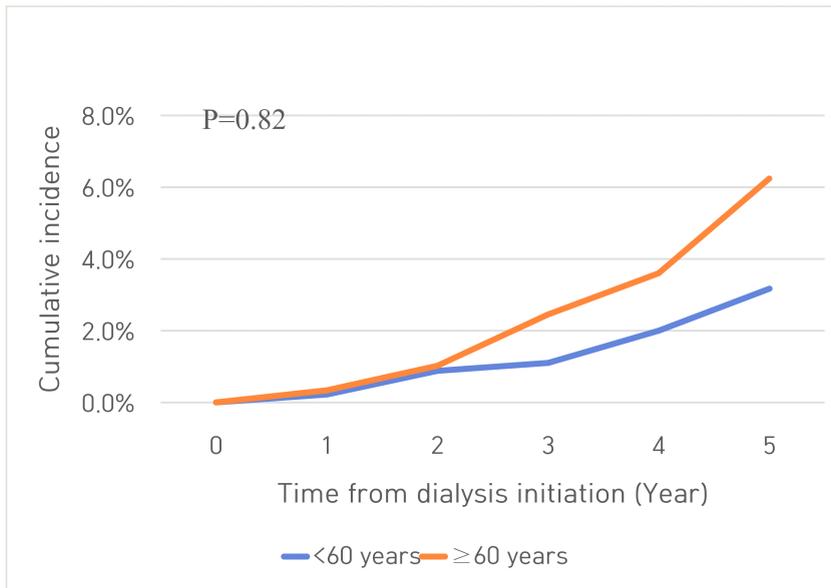
제2절 말기 신질환 환자에서 신장암 발생에 따른 예후 분석

이루어진 분석 결과들을 토대로 연령, 성별에 기반한 신장암 발생의 고위험군을 확인하여 해당 하위 그룹에서 신장암 발생에 따른 예후에 차이가 발생하는지에 대해 분석을 진행하고자 하였다. 이를 위해 신장암이 발생한 전체 대상자 가운데 신장암 발생의 고위험군으로 추정된 60세를 기준으로 한 연령 및 성별에 따른 하위 그룹에서 이루어진 근치적 목적의 치료와의 연관성을 먼저 확인하였고, 해당 분석들에서 연령 및 성별에 따른 차이는 확인되지 않았다. 이어서 신장암이 진단된 말기 신질환 환자들 가운데 불량한 예후가 예상되는 잠재적 고위험군으로서 60세 이상의 고령인 대상자들과 60세 미만의 대상자들 사이의 신장암 진단 시점에서의 일반적 특성에 대해 다시 확인하였다. 60세 이상의 고령인 환자들은 60세 미만의 환자들에 비해 보험료 분위가 높은 대상자가 많았으며, 수도권 이외의 지역에 거주하는 비율이 높았고, 심뇌혈관 질환 및 당뇨와 같은 동반 질환이 보다 많은 것으로 확인되었다. 60세 이상의 대상자들에서 더욱 많은 수가 높은 보험료 분위 그룹에 속한 부분은 고령에서의 사회, 경제적 소득이 상대적으로 높은 수준이었기 때문으로 생각되며, 마찬가지로 노년층의 대도시, 수도권 이외 지역에서의 거주 비율이 높았을 가능성이 추정된다.

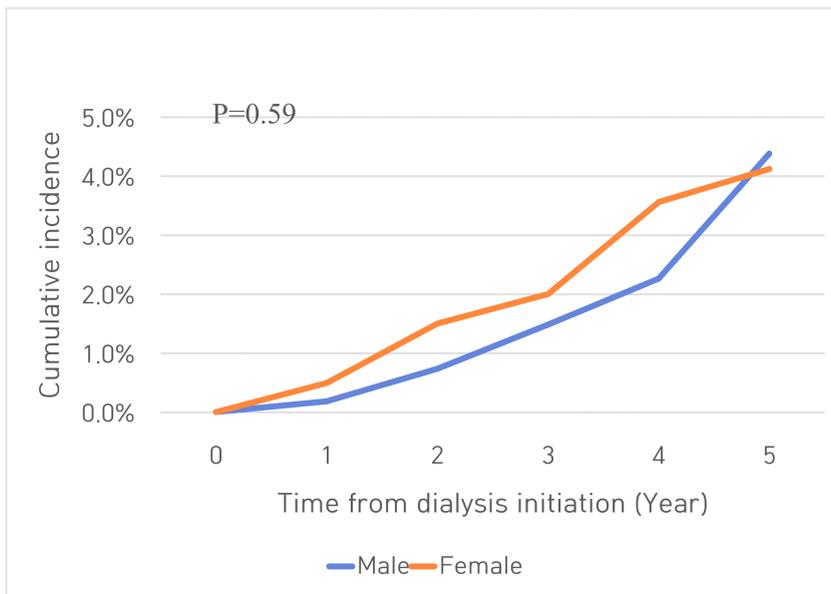
이에 따라 하위 그룹별 신장암에 따른 사망에 관한 위험성에 차이가 발생하는지를 추가적으로 분석하였다. 마찬가지로 60세 이상의 고령과 남성에서 신장암 특이 사망도에 관한 위험도 상승과의 연관성이 확인되었다 ($P < 0.001$ by log-rank test). 이어서

수행한 신장암 특이 사망에 관한 위험도와 관련하여 신장암 진단 시점의 보험료 분위, 거주지, 동반 질환을 고려한 CCI score와 신장암에 관한 근치적 치료 수행, 그리고 신장암 진단 시점에서의 투석 유지 기간들을 모두 고려하여 보정한 adjusted hazard ratio를 확인하였을 때, 60세 이상의 고령에 관해서는 adjusted HR 2.50 (95% CI, 1.58-3.98)로 높은 위험도와 연관성이 확인되었다. 또한 투석 유지 기간이 1년씩 늘어나는 경우 해마다 10% (adjusted HR, 1.10; 95% CI, 1.03-1.18)의 신장암 특이 사망에 관한 위험도 상승과 연관성이 확인되었다.

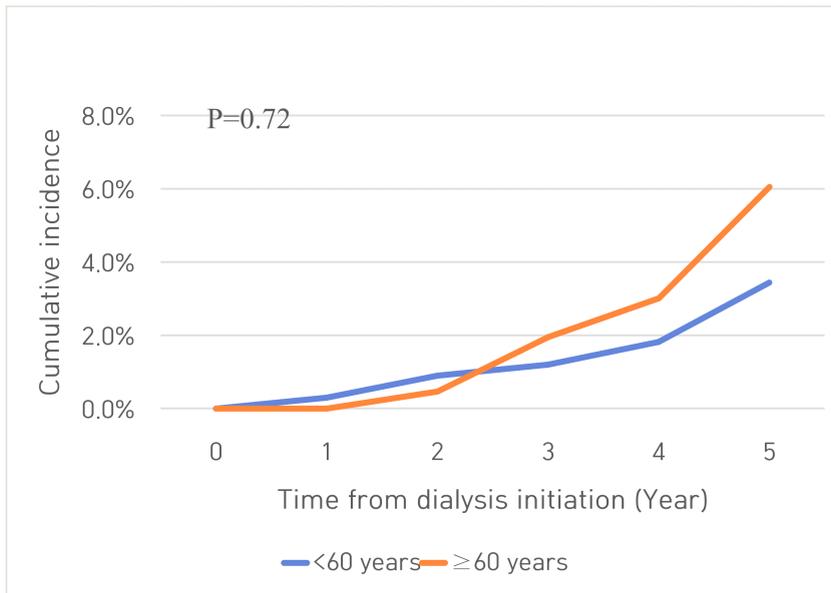
(A)



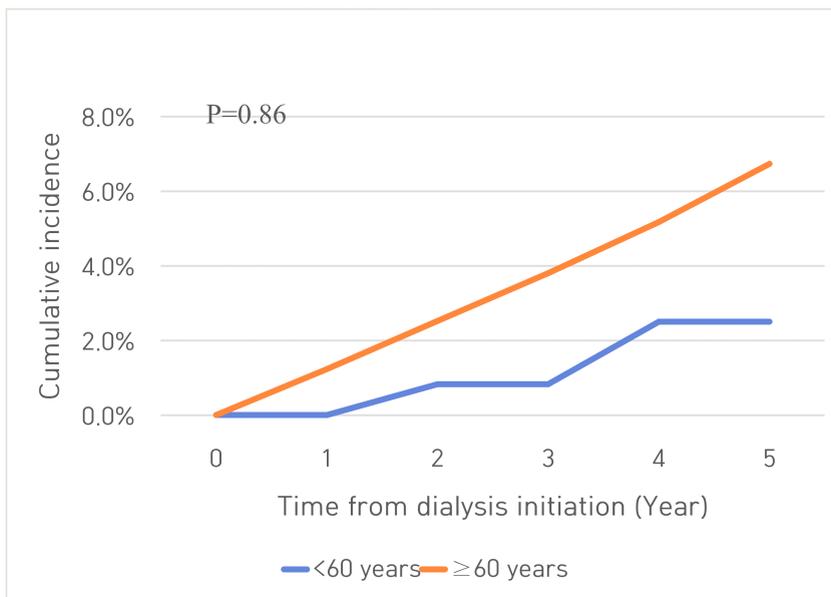
(B)



(C)



(D)



[그림 5-2] 말기 신질환 환자들에서 신장암 진단시 근치적 목적의 치료와의 연관성 분석
(A) 연령별 (B) 성별 (C) 남성에서 60세 기준 (D) 여성에서 60세 기준

Note: Statistical analysis was performed using the log-rank test.

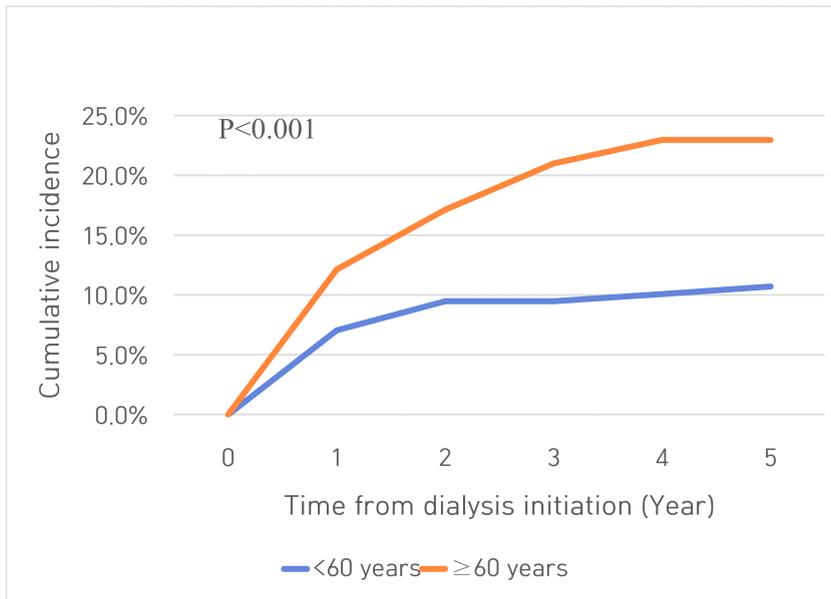
<표 5-2> 신장암이 발생한 말기 신질환 환자들의 일반적 특성

Characteristics	Overall (N=755)	Patients of <60 years (N=313)	Patients of ≥60 years (N=442)	P
Sex, number				
Male	552 (73.1)	230 (73.5)	322 (72.9)	0.85
Income quartiles, number				<0.001
First quartile (lowest)	291 (38.5)	155 (49.5)	136 (30.8)	
Second quartile	119 (15.8)	55 (17.6)	64 (14.5)	
Third quartile	154 (20.4)	64 (20.4)	90 (20.4)	
Fourth quartile (highest)	191 (25.3)	39 (12.5)	152 (34.4)	
Residential area, number				0.14
Capital area	376 (49.8)	168 (53.7)	208 (47.1)	
Metropolis	183 (24.2)	74 (23.6)	109 (24.7)	
Other regions	196 (26.0)	71 (22.7)	125 (28.3)	
Dialysis vintage	5.6 ± 3.4	6.1 ± 3.3	5.3 ± 3.4	<0.001
Comorbidities, number				
Acute myocardial infarction	69 (9.1)	22 (7.0)	47 (10.6)	0.09
Heart failure	207 (27.4)	65 (20.8)	142 (32.1)	0.001
Peripheral vascular disease	198 (26.2)	68 (21.7)	130 (29.4)	0.02
Cerebrovascular disease	155 (20.5)	40 (12.8)	115 (26.0)	<0.001
Dementia	45 (6.0)	1 (0.3)	44 (10.0)	<0.001
Chronic pulmonary disease	216 (28.6)	74 (23.6)	142 (32.1)	0.01
Connective tissue disease	59 (7.8)	21 (6.7)	38 (8.6)	0.34
Peptic ulcer	285 (37.7)	107 (34.2)	178 (40.3)	0.09
Mild liver disease	126 (16.7)	57 (18.2)	69 (15.6)	0.35
Severe liver disease	41 (5.4)	19 (6.1)	22 (5.0)	0.51
Diabetes with complication	410 (54.3)	148 (47.3)	262 (59.3)	0.001
Hemiplegia	16 (2.1)	4 (1.3)	12 (2.7)	0.18
Acquired immune deficiency syndrome	3 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.2)	0.37
CCI score				<0.001
0	49 (6.5)	32 (10.2)	17 (3.8)	
1	91 (12.1)	52 (16.6)	39 (8.8)	
2	85 (11.3)	44 (14.1)	41 (9.3)	
≥3	530 (70.2)	185 (59.1)	345 (78.1)	

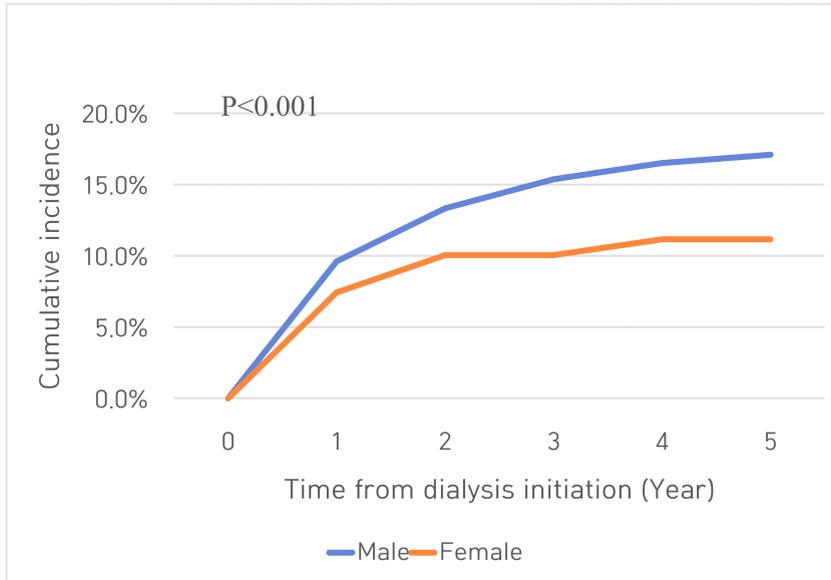
Note: Data are presented as means ± SD or numbers (percentages). CCI score was calculated based on the presence of prior history of comorbid diseases, except for chronic kidney disease and malignancy.

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; SD, standard deviation.

(A)



(B)



[그림 5-3] 말기 신질환 환자들에서 발생한 신장암에 따른 신장암 특이 사망 위험도에 관한 하위 그룹간 분석
(A) 연령별 (B) 성별

Note: Statistical analysis was performed using the log-rank test.

<표 5-3> 말기 신질환 환자들에서 발생한 신장암에 따른 신장암 특이 사망 위험도에 관한 하위 그룹간 분석

	Univariable		Multivariable	
	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
Age				
<60 years	Reference		Reference	
≥60 years	2.16 [1.43-3.26]	<0.001	2.50 [1.58-3.98]	<0.001
Sex				
Female	Reference		Reference	
Male	1.33 [0.82-2.17]	0.25	1.37 [0.84-2.23]	0.21
Residential area				
Other regions	Reference		Reference	
Metropolis	0.71 [0.40-1.26]	0.24	0.77 [0.43-1.39]	0.39
Capital area	0.82 [0.52-1.31]	0.41	0.89 [0.55-1.43]	0.63
Income levels				
1st quartile	Reference		Reference	
2nd	0.83 [0.41-1.65]	0.58	0.80 [0.40-1.61]	0.54
3rd	1.42 [0.83-2.45]	0.21	1.37 [0.79-2.39]	0.26
4th	1.46 [0.87-2.45]	0.15	1.14 [0.67-1.96]	0.63
Dialysis vintage	1.05 [0.99-1.11]	0.14	1.10 [1.03-1.18]	0.003
CCI scores				
0	Reference		Reference	
1	1.41 [0.44-4.50]	0.56	1.25 [0.39-3.99]	0.71
2	1.93 [0.63-5.91]	0.25	1.61 [0.52-4.98]	0.41
≥3	1.66 [0.60-4.54]	0.33	1.42 [0.51-3.96]	0.50
Treatment for kidney cancers	0.98 [0.52-1.85]	0.96	1.12 [0.59-2.13]	0.73

Abbreviations:CCI, Charlson comorbidity index; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

제6장 고찰 및 결론

제1절 선행연구 고찰	55
제2절 말기 신질환과 신장암 발생 사이의 연관성	57
제3절 결론 및 제언	61



제6장 고찰 및 결론

본 연구를 통해 국민건강보험공단 자료를 활용하여 국내 말기 신질환 환자들에서 악성 종양 발생에 관한 위험도와 암 발생에 따른 예후와의 연관성에 관해 분석하였다. 특히 여러 악성 종양 가운데 신장암에 관한 분석에서 일반 인구 대비 말기 신질환 환자들에서 신장암의 발생 위험도가 유의미하게 높음을 확인하였으며, 말기 신질환 환자 가운데 신장암 발병의 고위험군에 관해 분석하였다. 결과적으로 장기간의 투석 유지 기간을 보유한 고령의 말기 신질환 환자에서 신장암 발생의 위험과 신장암 관련 사망의 위험도가 높아짐을 확인하였다. 관찰 연구의 한계로 말기 신질환과 신장암 발생 사이의 인과 관계나 발생 기전에 관한 분석에는 어려움이 있으나, 말기 신질환 환자들이 신장암 발생의 잠재적 고위험군으로서 특정 환자군에서 신장암 발생과 관련된 조기 검진의 효과 분석을 위한 추가적인 연구의 밑바탕이 될 수 있는 기초자료로서 본 연구의 의미가 있다.

제1절 선행연구 고찰

신장 질환 환자들의 주요 사망 원인은 심혈관계 질환으로 알려져 있으며 최근 신장 질환 환자들의 생존률 증대가 이어짐에 따라 기저 신부전이나 심혈관계 질환 이외에 말기 신질환 환자들의 건강에 영향을 미치는 다른 요인들에 대한 관심이 증대되고 있다. 그 가운데 불량한 예후로 이어지는 심혈관계 질환 등의 영향으로 악성 종양이 건강에 미치는 영향이 과소 평가될 수 있다는 지적이 있어왔고, 일례로 미국에서 이루어진 코호트 연구에서는 만성 신부전을 가진 환자 중 35%가 심혈관계 질환으로 사망하는 한편 32%가 악성 종양에 기인한 사망을 경험할 가능성이 추정되기도 하였다.²⁶ 또다른 소규모 전향적 연구에서는 10 mL/min per 1.73 m²의 사구체 여과율 감소마다 암 발생 위험이 29%씩 증가한다는 보고가 제시되기도 하였다.²⁷ 스웨덴의 코호트

연구에서는 사구체 여과율과 압 발생 사이의 U-shape의 연관성이 확인되었는데 주로 피부 및 비뇨기계 압종과 연관성이 확인되었고,²⁸ 투석 치료를 유지중인 말기 신질환 환자들에서 신장 및 기타 비뇨기계 압종의 위험도가 높아짐이 확인된 바 있다.²⁹ 추가적으로 사구체 여과율이 10 mL/min/1.73 m² 감소될 때마다 압 사망 위험이 18%씩 증가한다는 보고가 있었으며,³⁰ 신장 이식 환자들뿐 아니라 투석 환자에서도 2.5배 이상의 압 사망 위험도의 증가가 확인되기도 하였다.³¹ 이에 따라 일반적인 신기능을 가진 인구에 비해 신장 질환을 유병한 환자들에서 악성 종양으로 인한 예후가 더욱 불량할 수 있다는 지적이 제시된 바 있다.³⁰ 반면 6개의 전향적 임상 연구에 등록된 환자들을 포함한 메타 분석에서는 만성 신부전과 압종 발생 위험과의 관련성이 통계적으로 유의하지 않았다.³² 따라서 대규모 인구 기반 분석을 통한 말기 신질환 환자에서의 악성 종양으로 인한 질병 부담과 예후에 관한 추가적인 연구의 필요성이 지속적으로 요구되어온 바 있다.

이에 말기 신질환 환자들에서 악성 종양 발생 및 예후와의 연관성에 관해 분석을 시도한 최근의 대규모 연구 결과 가운데 하나로, 미국 메디케어 내부 말기 신질환 프로그램에 등록된 모든 환자를 포함하는 국가 등록부인 미국 신장 데이터 시스템(the US Renal Data System,USRDS)을 활용한 연구에서 혈액 투석 치료를 받는 환자들에서 5년의 투석 유지 기간동안 분석 대상자 가운데 9%에서 악성 종양이 새롭게 진단되었음이 보고되었다.³³ 시기별 악성 종양의 발생에 관해 1996년에서 2009년까지의 분석에서 전체 압종에 관하여서는 뚜렷한 증가 추세가 확인되지는 않았으나, 본 연구 결과에서와 동일하게 신장암을 포함한 특정 압종에서는 발병율이 증가하는 양상이 확인되었다. 이는 과거 미국에서의 말기 신질환 환자에서 일반 인구와 비교하였을 때 전반적인 압 발생 위험이 높지 않다고 보고한 연구와 일부 불일치하는 결과이며, 또한 과거 이식 환자에서 확인된 5년 누적 압 발생률인 4.4%보다 더 높게 확인된 추정치는 해당 연구에서 차용한 competing risk를 감안한 분석과 분석 대상자들의 고령의 나이 등에 기인하였을 것으로 생각된다.⁹ 일반 인구 대비 혈액 투석 환자들에서 확인된 압 발생에 관한 높아진 위험도는 기존에 알려진 악성 종양에 관한 전통적 위험 인자 이외에 혈액 투석 치료를 유지하는 기간 동안 추가적으로 노출되는 기타 요인의 가능성을 시사한다고 볼 수 있다. 한편 해당 연구에서는 기존 연구들에서와 다르게 압 발생에 관한 정의에 있어 입원 치료에서뿐만 아니라 외래 진료에서의 진단 사례까지 포함하였기에 악성 종양에 따른 질병 부담을 좀 더 정확하게 추정하였다고 볼 수 있다.

한편 캐나다에서 수행된 대규모 인구 기반 코호트 연구에서도 저하된 사구체 여과율

로 대변되는 신장 질환을 유병한 환자들에서 누적 암 발생률이 약 10-15%로 확인되었다.³⁴ 또한 일반 인구에 비해 만성 신부전 3a기의 경증 신장 질환 환자와 신장 이식 환자들에서는 암 발생 위험의 상승이 확인되었는데, 반면 만성 신부전 4기 혹은 투석을 받는 환자에서는 유의하게 높은 위험도는 관찰되지 않았다. 해당 연구의 결과들은 역시 투석 치료를 받는 말기 신질환 환자들이 지니는 악성 종양 이외의 competing risk의 가능성에 기인하였을 가능성과, 중증 신장 질환 환자일수록 관찰 기간이 상대적으로 경증 만성 신부전 환자들에 비해 짧을 수 있음에 기반하였을 것으로 추정된다. 한편 말기 신질환 환자들이 일반 인구에 비해 정기 건강 검진을 받는 비율이 높지 않아 유방암, 대장암 등의 발생 위험도가 상대적으로 낮게 관찰되고 이에 따라 전체 암종의 발생률이 높지 않게 집계되었을 수 있다는 지적 역시 가능하다.³⁵ 해당 연구에서도 만성 신부전 환자들에서 신장암 및 방광암 발생의 위험도는 통계적으로 유의하게 높았는데, 이는 만성 신부전의 진단과 관리 과정에서 신장암 혹은 요로계 종양의 발견이 자연스럽게 많아졌을 가능성에 기인하였을 수도 있으나 신기능의 감소 자체가 악성 종양 발생의 위험 인자로 작용하였을 가능성을 시사하는 결과라 할 수 있다.

말기 신질환 환자에서 증가된 악성 종양에 관한 위험은 말기 신질환과 관련된 면역 결핍 혹은 영양 불균형에 일부 기인하였을 가능성이 존재한다.³⁶⁻⁴⁴ 한편 요독증 및 투석 치료와 연관된 이상 면역 반응 역시 말기 신질환과 악성 종양 사이의 연관성에 영향을 미치는 원인으로 생각되기도 한다.⁹ 추가적으로 말기 신질환 환자들에서 흔한 만성 빈혈 교정을 위한 치료로 사용되는 에리스로포이에틴 자극제 (erythropoietin-stimulating agent)가 암 발생에 미치는 효과에 대해 최근 다양한 연구들이 진행되고 있는 가운데, 해당 약제들이 암 세포 표면의 에리스로포이에틴 수용체를 활성화시키거나 새로운 혈관 생성을 촉진할 수 있다는 가설이 기저 발병 기전으로 제시되고 있다.^{45, 46} 다만 본 연구에서는 해당 약제의 영향에 관하여서는 분석을 진행하지 못하였기에 향후 추가적인 분석을 통해 약제의 영향에 관한 고찰이 필요할 것으로 생각된다.

제2절 말기 신질환과 신장암 발생 사이의 연관성

본 연구를 통해 국내 말기 신질환 환자들에서 악성 종양 발생의 위험도, 특히 신장암 발생에 관한 위험도와 이와 연관된 환자 예후와의 연관성에 관해 분석하였다. 특히 말기 신질환 환자 가운데 신장암 발생과 연관된 고위험군에 관해 탐색하고 해당 대상자들의 근치적 목적의 치료 현황과 신장암 특이 사망에 관한 위험도에 관해 추가적으로

분석함으로써, 향후 신대체 요법 치료를 지속하는 말기 신질환 환자들 가운데 특정 대상들에서 신장암의 조기 검진을 위한 검사법의 유용성에 관해 분석하고자 하는 후속 연구의 근거 자료로서 본 연구의 의의가 있다.

본 연구에서 말기 신질환 환자들에서 일반 인구 대비 신장암 발생에 관해 약 3.7배의 높아진 위험도가 관찰되었다. 국립 암센터 통계에 따르면 2019년 기준 국내 신장암 발생의 현황은 인구 10만명당 조발생률 11.7명, 신장암 사망률은 10만명당 1.9명으로 확인된 가운데, 본 연구를 통해 확인된 말기 신질환 환자들에서 신장암의 발생은 2019년 기준 투석 인구 10만명당 70.1명 및 신장암으로 인한 사망은 20.1명으로 일반 인구 대비 상대적으로 높아진 위험도가 관찰되었다. 선행 연구들을 통해 앞서 언급된 바와 같이 말기 신질환 환자들에서 다양한 종류의 악성 종양 발생 위험이 증가한다는 보고가 있음에도 불구하고,^{9, 47-49} 아직까지 국내 및 국외에서 말기 신질환 환자들의 암 발생에 따른 질병 부담에 관한 충분한 분석은 이루어지지 못한 상태라고 할 수 있다. 일부 population-based study에서 청구 자료 등을 활용해 새롭게 발병한 악성 종양에 관한 일부 분석이 이루어진 바 있으나,^{6, 9, 47, 49-58} 연간 발생률의 변화율이나 일반 인구와 대비한 위험성의 비교 분석에 관하여서는 충분한 연구가 이루어지지 못하였던 실정이다. 특히 국내 환자들을 대상으로 하여 연령, 성별, 투석 유지 기간 등의 다양한 하위 그룹별 암 발생에 관한 위험도를 비교 분석한 연구는 드물었다. 이에 본 연구를 통해 국내 혈액 투석 및 복막 투석을 유지중인 말기 신질환 환자군 내부의 악성 종양에 따른 질병 부담을 설명하고, 세부 하위 그룹별 위험도와 예후를 비교하여 파악하고자 하였으며, 이러한 분석이 가능하도록 국민건강보험공단 청구자료와 산정특례 정보를 활용하여 암 과거력 및 결과 변수의 정확한 집계와 분석을 수행하였음에 의의가 있다. 본 연구의 결과들을 통해 10년 이상의 관찰 기간동안 악성 종양 발생의 시계열적 변화를 기술하였고, 아울러 통계청 사망 관련 자료를 연계함으로써 국내 말기 신질환 환자들의 시기별 사망 원인의 변화를 추적할 수 있었을 뿐만 아니라 악성 종양 특이 사망에 관한 위험도에 관해서도 분석할 수 있었다.

일반 악성 종양 환자에서와는 다르게 신기능의 저하는 의료진이 신독성이 우려되는 약제 혹은 신장 배설을 통해 제거되는 약제를 사용하는 치료(예. 세포 독성 항암 치료)를 포함하는 적극적인 치료법의 선택을 주저하게 하는 요인으로 작용할 수 있다.^{59, 60} 게다가 만성 신부전 환자들은 악성 종양 치료를 위한 여러 임상 연구에서 주로 제외되어 왔기에, 만성 신부전 환자에서 효과적인 치료가 선택되지 않기도 한다.^{61, 62} 본 연구에서 확인된 말기 신질환 환자 가운데 고령 환자에서 신장암 특이 사망도의 위험이

높았던 결과의 해석에는 주의가 필요하며 진단 당시의 기타 의학적 상황에 관한 추가 분석이 이루어져야 할 것으로 생각된다. 한편 해당 결과를 설명하는 또다른 가설로 투석 유지 기간이 길고 고령인 말기 신질환 환자들에서 진단 당시 높은 병기의 신장암이 발생하였기 때문일 수 있다. 따라서 신장암 발생의 고위험군으로 추정되는 특정 대상자들에서 조기 검진을 통한 더 이른 시점에서의 신장암 진단과 이를 통해 가능해진 근치적 목적의 치료가 유용할 수 있다는 주장에 설득력이 생길 수 있겠으나, 마찬가지로 해당 결과의 해석에 관해서는 진단 당시의 신장암의 병기 등에 관한 정보를 연계하여 추가적인 분석이 이루어져야 할 것으로 보인다.

신장 질환 환자들은 저하된 신기능으로 인해 의료진이 보다 소극적인 치료를 선택하게 되거나, 종양 치료를 위한 약제에 주어진 허가 사항을 만족하지 못하여 일반적인 치료를 수행하지 못하는 등의 이유로 일반 인구에 비해 암 발생시 이로 인한 예후가 불량할 수 있다. 한편 앞서 언급된 바와 같이 대부분의 임상 시험에서 만성 신부전 환자들은 연구 대상으로 포함되지 못하며, 악성 종양 치료에 관해 만성 신부전 환자에 관해 특정되어 치료 방침을 권고하는 진료 지침 역시 존재하지 않는다.⁶¹ 마찬가지로 현재까지 국가 암검진 사업 등에서 말기 신질환 환자들을 대상으로 한 암 조기 검진을 위한 표준적인 권장사항은 존재하지 않으며, 1990년대와 그 이전 시기의 연구 결과들을 토대로 해당 환자들에서 특정 암종에 대한 정기 암 검진이 권고되지 않았던 일부 진료 지침 등을 감안할 때,⁶³⁻⁶⁵ 본 연구 결과를 바탕으로 2020년대에 접어든 현 시점에서 국내 말기 신질환 환자 내부에서 고위험군 환자군을 대상으로 하는 암 조기 검진의 유용성에 관한 평가가 재고되어야 할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 여전히 말기 신질환 환자들의 기대 수명이 일반인보다 낮으며, 선행 연구들을 통해 말기 신질환 환자들을 대상으로 진행되었던 특정 암종에 관한 일부 비용-효과 분석에서 개별적인 암 조기 검진이 생존 기간의 연장 측면에서 뚜렷한 이득을 보여주지 못하였던 점을 고려한다면,⁶⁶⁻⁶⁸ 말기 신질환 환자에서의 암 조기 검진의 확대 필요성에 관하여서는 각 환자의 악성 종양 발생에 관한 다양한 위험 인자 보유 여부, 예상 수명과 이식 상태 등을 고려하여 개별적인 환자 중심의 접근 방법이 필요할 것으로 생각된다. 특히 기존에 말기 신질환 환자들에서 발생하는 신장암에 관한 조기 검진의 비용-효과 분석에 관한 연구 결과는 미비한 실정이기에, 본 연구에서 확인된 고위험군으로 생각되는 일부 하위 그룹에 집중한 조기 검진의 효과에 관해서는 추가 연구들을 통하여 그 효용성에 관한 재검토가 필요할 수 있다. 아울러 말기 신질환 환자들에서 신장 이식 후보성의 유지가 장기적인 예후에 있어 매우 중요한 부분임을 감안한다면, 이어질 신장 이식

치료와의 연관성 측면에서도 악성 종양의 조기 발견과 적극적인 치료는 필수적이기에 조기 검진의 확대 필요성은 재차 강조될 수 있다.⁶⁹ 한편 본 연구의 결과들을 감안할 때 정기 건강 검진 수검율이 상대적으로 낮다고 알려진 바 있는 말기 신질환 환자들 역시 적절한 암 스크리닝을 지속적으로 고려해야 함이 강조되며, 정기 암검진 지침 준수를 통해 환자들의 기대 수명의 증가, 삶의 질 상승 등을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 장점으로 국민건강보험공단 청구 자료와 통계청 사망 자료를 연계하여 갖추어진 코호트를 바탕으로 연구 기간 내 국내 말기 신질환 환자 전수에 대해 분석을 진행한 대규모 연구라는 점에 의의가 있다. 한편 인구학적 변수들과 사회 경제적 지표들에 관한 정보들을 포함하였을 뿐만 아니라, 청구 자료와 산정특례 관련 정보를 통한 동반 질환 유무의 확인과 결과 변수의 발생에 있어 정확한 정의가 가능하였다. 또한 다양한 하위 그룹간 위험도 차이에 관해 광범위하게 분석을 진행하였다.

다만 본 연구의 한계점으로 관찰 연구의 특성상 말기 신질환과 악성 종양 발병, 그리고 이에 따른 예후 변화에 관해 확인된 연관성에 있어 인과 관계를 설명할 수 없다는 점이 지적될 수 있다. 한편 국민건강보험공단 자료 내부 악성 종양의 병기와 재발과 같은 질병 진행 등에 관한 정보가 부재하여 진단 시점에서의 중증도와 그에 따른 사망에 미치는 영향 등에 관하여서는 분석이 불가능하였다. 또한 가족력이나 생활 습관과 같은 악성 종양 발생과 관련성이 있는 일부 위험 요인에 대한 적극적 반영이 불가하였기에 이에 따라 잔여 교란 변수의 영향을 배제할 수 없다. 한편 생존 분석 내부의 immortal time bias의 가능성이나, 말기 신질환의 원인 질환으로 작용할 수 있는 특정 암종에서 reverse causality의 영향 등이 존재할 수 있다는 점 역시 본 연구에서 수행된 통계 분석의 한계로 생각될 수 있다. 그 외에도 신장암 발생 및 신장암으로 인한 사망에 관한 위험 추정에 영향을 미칠 수 있는 말기 신질환 환자들에서 주요 사망 원인에 관한 competing risk를 감안한 악성 종양에 따른 예후 분석이 이루어지지 못한 부분이 한계로 생각된다. 아울러 본 연구는 국내 말기 신질환 환자들만을 대상으로 하였기에 기타 국가의 환자들이나 다른 인종에 대해 일반화하기에 제한적일 수 있다.

제3절 결론 및 제언

본 연구를 통해 국내 말기 신질환 환자들의 시기별 생존률, 사망률에 관해 확인하였고 전통적 위험 인자들 이외에 악성 종양으로 인한 질병 부담에 관해 확인하였다. 특히 말기 신질환으로 인한 신장암 발생에 관한 위험도에 관해 분석을 진행하는 과정에서 일반 인구와 대비한 위험도의 상승과 연도별 질병 발생의 변화를 함께 확인하였다. 신대체 요법 치료를 유지중인 환자 내부에서 신장암 발생 및 신장암으로 인한 저하된 예후와 연관된 고위험군에 관해 탐색하였다. 이러한 요소에는 남성, 고령, 장기간에 걸친 투석 유지 기간 등이 위험 요인으로 확인되었다. 아울러 해당 고위험군에서 근치적 목적의 적극적 치료 수행이 상대적으로 높지 않을 수 있음에 관해 함께 확인함으로써, 기존에 기대 여명이 길지 않은 환자군으로 여겨져 주목받지 못하였던 말기 신질환 환자들에서의 암 발생으로 인한 위험과 질병 부담에 관한 재평가가 필요하다고 생각되며, 특히 고위험군에서 신장암에 관한 조기 검진의 필요성과 유용성에 관해 이어질 향후 추가 연구의 기초 자료로서 본 연구의 결과가 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

말기 신질환 환자에서 신장암의 위험도와 국가암검진 항목 확대의 유용성 평가

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(2):104-114. doi: 10.1038/nrneph.2016.163.
2. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):2167-2179. doi: 10.1681/ASN.2016050562.
3. Jager KJ, Fraser SDS. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(suppl_2):ii121-ii128. doi: 10.1093/ndt/gfw330.
4. Hong YA, Ban TH, Kang C, et al. Trends in epidemiologic characteristics of end-stage renal disease from 2019 Korean Renal Data System (KORDS). *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(1):52-61. doi: 10.23876/j.krcp.20.202.
5. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003;89(7):1221-1227. doi: 10.1038/sj.bjc.6601219.
6. Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet.* 2000;355(9218):1886-1887. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02298-4.
7. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9581):59-67. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2.
8. Kyllönen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:394. doi: 10.1007/s001470050369.
9. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006;296(23):2823-2831. doi: 10.1001/jama.296.23.2823.

10. Izzedine H, Perazella MA. Onco-nephrology: an appraisal of the cancer and chronic kidney disease links. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(12):1979-1988. doi: 10.1093/ndt/gfu387.
11. Rahbari-Oskoui F, O'Neill WC. Diagnosis and Management of Acquired Cystic Kidney Disease and Renal Tumors in ESRD Patients. *Semin Dial*. 2017;30(4):373-379. doi: 10.1111/sdi.12605.
12. Ishikawa I. Acquired cystic disease: mechanisms and manifestations. *Semin Nephrol*. 1991;11(6):671-684.
13. Narasimhan N, Golper TA, Wolfson M, Rahatzad M, Bennett WM. Clinical characteristics and diagnostic considerations in acquired renal cystic disease. *Kidney Int*. 1986;30(5):748-752. doi: 10.1038/ki.1986.251.
14. Grantham JJ. Acquired cystic kidney disease. *Kidney Int*. 1991;40(1):143-152. doi: 10.1038/ki.1991.192.
15. Herrera GA. C-erb B-2 amplification in cystic renal disease. *Kidney Int*. 1991;40(3):509-513. doi: 10.1038/ki.1991.239.
16. Konda R, Sato H, Hatafuku F, Nozawa T, Ioritani N, Fujioka T. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor C-met in acquired renal cystic disease associated with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2166-2170. doi: 10.1097/01.ju.0000124263.51906.b9.
17. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2327-2334. doi: 10.1681/ASN.2013060604.
18. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int*. 2002;61(6):2201-2209. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00374.x.
19. Farivar-Mohseni H, Perlmutter AE, Wilson S, Shingleton WB, Bigler SA, Fowler JE. Renal cell carcinoma and end stage renal disease. *J Urol*. 2006;175(6):2018-2020; discussion 2021. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00340-5.
20. Kojima Y, Takahara S, Miyake O, Nonomura N, Morimoto A, Mori H. Renal cell carcinoma in dialysis patients: a single center experience. *Int J Urol*. 2006;13(8):1045-1048. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01498.x.

21. MacDougall ML, Welling LW, Wiegmann TB. Prediction of carcinoma in acquired cystic disease as a function of kidney weight. *J Am Soc Nephrol.* 1990;1(5):828-831. doi: 10.1681/ASN.V15828.
22. Marple JT, MacDougall M, Chonko AM. Renal cancer complicating acquired cystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(12):1951-1956. doi: 10.1681/ASN.V4121951.
23. Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet.* 1998;352(9141):1691-1696. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01041-1.
24. 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):373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
25. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000;19(3):335-351. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::co;2-z.
26. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Nally JV. Cause-Specific Deaths in Non-Dialysis-Dependent CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2512-2520. doi: 10.1681/ASN.2014101034.
27. Wong G, Hayen A, Chapman JR, et al. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(6):1341-1350. doi: 10.1681/ASN.2008090998.
28. Xu H, Matsushita K, Su G, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and the Risk of Cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(4):530-539. doi: 10.2215/CJN.10820918.
29. Cohen EP, Krzesinski J, Launay-Vacher V, Sprangers B. Onco-nephrology: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):869-883. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.042.
30. Iff S, Craig JC, Turner R, et al. Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):23-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.07.008.
31. Au EH, Chapman JR, Craig JC, et al. Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(3):471-480. doi: 10.1681/ASN.2018090906.
32. Wong G, Staplin N, Emberson J, et al. Chronic kidney disease and the risk of cancer: an individual patient data meta-analysis of 32,057 participants from six prospective studies. *BMC Cancer.* 2016;16:488. doi: 10.1186/s12885-016-2532-6.

33. Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):763-772. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.12.013.
34. Kitchlu A, Reid J, Jeyakumar N, et al. Cancer Risk and Mortality in Patients With Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(4):436-448.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.02.020.
35. Wong G, Hayward JS, McArthur E, et al. Patterns and Predictors of Screening for Breast and Cervical Cancer in Women with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(1):95-104. doi: 10.2215/CJN.05990616.
36. Avissar N, Ornt DB, Yagil Y, et al. Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase. *Am J Physiol.* 1994;266(2 Pt 1):367. doi: 10.1152/ajpcell.1994.266.2.C367.
37. Descamps-Latscha B. The immune system in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993;2(6):883-891. doi: 10.1097/00041552-199311000-00005.
38. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1526-1533. doi: 10.2215/CJN.00950208.
39. Bonomini M, Forster S, De Risio F, et al. Effects of selenium supplementation on immune parameters in chronic uraemic patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(9):1654-1661.
40. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol.* 2004;24(5):503-510. doi: 10.1159/000081023.
41. Yoshimura S, Suemizu H, Nomoto Y, et al. Plasma glutathione peroxidase deficiency caused by renal dysfunction. *Nephron.* 1996;73(2):207-211. doi: 10.1159/000189042.
42. Connelly-Frost A, Poole C, Satia JA, Kupper LL, Millikan RC, Sandler RS. Selenium, folate, and colon cancer. *Nutr Cancer.* 2009;61(2):165-178. doi: 10.1080/01635580802404188.
43. Lange JH. Reanalysis of epidemiological data for selenium anti-cancer activity. *Toxicol Ind Health.* 1991;7(4):319-325. doi: 10.1177/074823379100700407.

44. Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, Willett WC, Hollis BW, Giovannucci EL. A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(14):1120-1129. doi: 10.1093/jnci/djm038.
45. Oster HS, Neumann D, Hoffman M, Mittelman M. Erythropoietin: the swinging pendulum. *Leuk Res.* 2012;36(8):939-944. doi: 10.1016/j.leukres.2012.04.017.
46. Szenajch J, Wcislo G, Jeong J, Szczyliak C, Feldman L. The role of erythropoietin and its receptor in growth, survival and therapeutic response of human tumor cells From clinic to bench - a critical review. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1806(1):82-95. doi: 10.1016/j.bbcan.2010.04.002.
47. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet.* 1999;354(9173):93-99. doi: 10.1016/s0140-6736(99)06154-1.
48. Stengel B. Chronic kidney disease and cancer: a troubling connection. *J Nephrol.* 2010;23(3):253-262.
49. Lin H, Li Y, Wang C, Chou C, Kuo D, Fang T. Increased risk of cancer in chronic dialysis patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1585-1590. doi: 10.1093/ndt/gfr464.
50. Gaynor JJ, Feuer EJ, Tan CC, et al. On the use of cause-specific failure and conditional failure probabilities: examples from clinical oncology data. *Journal of the American Statistical Association.* 1993;88(422):400-409.
51. Kantor AF, Hoover RN, Kinlen LJ, McMullan MR, Fraumeni JF. Cancer in patients receiving long-term dialysis treatment. *Am J Epidemiol.* 1987;126(3):370-376. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114668.
52. Fairley CK, Sheil AG, McNeil JJ, et al. The risk of ano-genital malignancies in dialysis and transplant patients. *Clin Nephrol.* 1994;41(2):101-105.
53. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(1):197-207. doi: 10.1097/01.asn.0000039608.81046.81.

54. Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3225-3231. doi: 10.1093/ndt/gfp331.
55. Shebl FM, Warren JL, Eggers PW, Engels EA. Cancer risk among elderly persons with end-stage renal disease: a population-based case-control study. *BMC Nephrol*. 2012;13:65. doi: 10.1186/1471-2369-13-65.
56. Hwang J, Weng S, Weng R. High incidence of hepatocellular carcinoma in ESRD patients: caused by high hepatitis rate or 'uremia'? a population-based study. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(9):780-786. doi: 10.1093/jjco/hys100.
57. Chung C, Huang C, Tsai H, et al. Sex differences in the development of malignancies among end-stage renal disease patients: a nationwide population-based follow-up study in Taiwan. *PLoS One*. 2012;7(9):e44675. doi: 10.1371/journal.pone.0044675.
58. Hurst FP, Jindal RM, Fletcher JJ, et al. Incidence, predictors and associated outcomes of renal cell carcinoma in long-term dialysis patients. *Urology*. 2011;77(6):1271-1276. doi: 10.1016/j.urology.2011.01.007.
59. Latcha S. Chapter 12: pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in kidney disease. ASN
<https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/Chapter12.pdf>. 2016.
60. Sprangers B, Jhaveri KD, Perazella MA. Improving Cancer Care for Patients With Chronic Kidney Disease. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):188-192. doi: 10.1200/JCO.19.02138.
61. Kitchlu A, Shapiro J, Amir E, et al. Representation of Patients With Chronic Kidney Disease in Trials of Cancer Therapy. *JAMA*. 2018;319(23):2437-2439. doi: 10.1001/jama.2018.7260.
62. Wang E, Paulus JK, Hackenyos D, Inker LA, Levey AS, Mathew P. Imprecise Kidney Function Thresholds in Cancer Clinical Trials and the Potential for Harm. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pky060. doi: 10.1093/jncics/pky060.
63. Chertow GM, Paltiel AD, Owen WF, Lazarus JM. Cost-effectiveness of cancer screening in end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 1996;156(12):1345-1350.
64. Kajbaf S, Nichol G, Zimmerman D. Cancer screening and life expectancy of Canadian patients with kidney failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(10):1786-1789. doi: 10.1093/ndt/17.10.1786.

65. Williams AW, Dwyer AC, Eddy AA, et al. Critical and honest conversations: the evidence behind the "Choosing Wisely" campaign recommendations by the American Society of Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1664-1672. doi: 10.2215/CJN.04970512.
66. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1 Suppl 1):A7, e1-476. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.031.
67. Holley JL. Do dialysis patients need screening colonoscopies and mammograms?. *Semin Dial*. 2011;24(4):364-365. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00891.x.
68. Holley JL. Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):604-610. doi: 10.2215/CJN.03931106.
69. Yasin S, Holley JL. When ESKD complicates cancer screening and cancer treatment. *Semin Dial*. 2020;33(3):236-244. doi: 10.1111/sdi.12879.

연구보고서 NHIMC-2022-PR-021

말기 신질환 환자에서 신장암의 위험도와 국가암검진 항목 확대의 유용성 평가

발행일	2023년 8월 25일
발행인	김성우
편집인	이천균
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6972
팩스	0303-3448-7105
인쇄처	백석기획 (031-903-9979)

말기 신질환 환자에서 신장암의 위험도와 국가암검진 항목 확대의 유용성 평가



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
대표전화 1577-0013 / FAX 031-900-0049
www.nhimc.or.kr

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital