

코호트 기반 구축과 추적 방안

한양대학교 의과대학

최보율

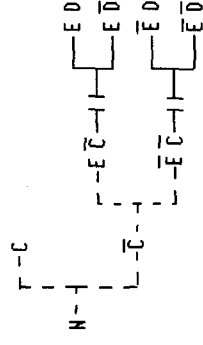
순서

1. 코호트 연구의 정의와 종류
2. 연구 조직
3. 대상자 선정
4. 위험요인 폭로 측정
5. 추적 조사

Definition

- The analytic method of epidemiologic study in which subsets of a defined population can be identified who are, have been, or in the future may be exposed or not exposed, or exposed in different degrees, to a factor or factors hypothesized to influence the probability of occurrence of a given disease or other outcome.

코호트 연구의 설계



** Notation

N: target population
D: Incident cases or deaths
E: Subjects with the study factor
C: prevalent cases
D-bar: Non cases or survivors
E-bar: Subjects without the study factor

코호트의 종류 (1)

- 연구설계에 따라
 - Prospective cohort study
 - retrospective cohort study
 - mixed type
- 연구가 이루어 지는 대상자의 특성에 따라
 - 일반인구집단 (지역사회)
 - 특정 인구 집단; 특정 직업을 갖고 있는 사람 (예; nurses' health study, CDC Veterans Health Study)
 - 특정 위험 요인 폭로 집단; 직장, 병원 등

코호트의 종류 (2)

- 연구 시작 전 위험요인 폭로 여부 인지 여부
 - 일반 지역사회 코호트의 경우 기초조사에서 위험 요인 폭로 여부 조사
 - 특정 위험 요인에 폭로된 코호트; 워플 투하 시 히로시마 주민, 원전 코호트 연구, 특정 직업을 갖고 있었거나 있는 사람, 특정 치료를 받은 군
- 연구 대상 질병의 특성에 따라
 - 암 코호트 연구; 원전 코호트 연구
 - 심혈관질환 코호트 연구; Framingham heart study

조사 수행 조직의 구성

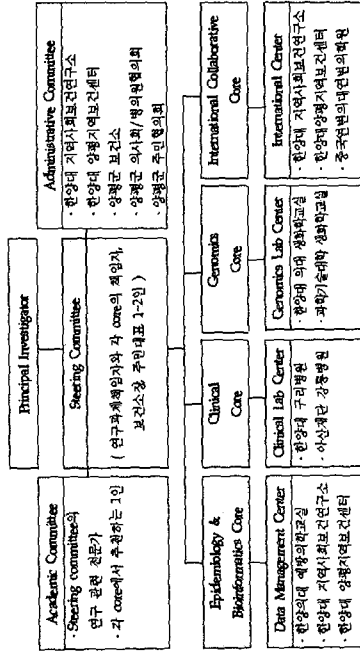
- 운영위원회
 - 계획 검토/조사 시행 지원
 - 연구 대상자를 대표하는 사람의 참여 필요
- 전문가회의
 - 지역사회 보건의료인(의사회/공중보건/보건진료원 등)
- 조사 수행을 위한 조직 필요
 - 조사 수행을 위한 지역사회의 장소 필요
 - 조사 인력의 교육과 훈련 (조사 지침서 필요)
 - 검사 수행을 위한 실험실 준비
 - 조사 결과를 자료 입력 및 관리 체계 구축
 - 경우에 따라 검체 보관 체계 구축 필요

현지조사를 위한 조직

(Framingham Heart Study)

- 전문가 집단
 - 지역 의사회
- 연구 수행 조직
 - 연구 센터 (Study Clinic) 설립: clinic, lab space, diagnostic equipment
- 주민 조직화 (지역사회 참여)
 - 센터 가동 몇 달 전에 주민 조직화 시작
 - 15인 실행위원회 구성 (+ 전문가 위원회)
 - 동기부여: 책임감과 자긍심, 무료 검진

연구 조직 (Yangpyong Cohort Study)



대상자 선정 (Framingham Heart Study)

- 대상 연령 : 30-59세
- 대상 인구 10,000명 → 6,000명 조사
(가정 : 이 중 5,000명 정상 → 5년 후 400명 발병, 10년 900명, 15년 1,500명, 20년 2,150명)
- 20세 이상 주민 명단 확보 + 가족 단위
- 가족 수, 거주 구역에 따라 층화 후 주수로 정렬 → 2/3 systematic random sampling
⇒ 6,600명 선정(10% 탈락 고려)

대상자 선정

- 연구 목적에 따라 적절한 target population을 선정
- 실제 대상자를 선정할 때 명확한 선정 기준 (inclusion criteria)이 필요
- 고려 사항
 - 대상 질병이 없는 사람
 - 위험 요인에 노출될 수 있는 사람
 - 추적 조사가 용이 높은 집단을 선정하여야 함
 - 표본 추출 방법

대상자 선정 기준

(J Blacher, et al. Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease. Hypertension. 2001;38:938-942)

- 연구 시작 시점인 1994년 9월부터 1998년 6월 까지 대상자 모집

조사 대상자의 조건 (inclusion criteria)

- 1) 3개월 이상 혈액 투석을 시행한 사람(평균 81개월, 표준편차 79개월)
- 2) 연구 대상으로 들어오기 이전 6개월 동안 임상적인 심혈관질환이 없었던 사람
- 3) 이 추적 연구에 참여하는데 동의한 사람

연구 대상

(Yangpyong Cohort Study)

- 대상 지역 거주 30~64세 성인 5,000명
 - Variable cohort; 탈락자 고려 대상자 계속 추가
- 리별 집락 표본 추출 (cluster sampling)
- 심혈관질환 발생의 위험 요인 조사
 - 기초 조사에서 뇌혈관질환, 심장질환이 없는 사람
- 심혈관질환 예후에 대한 조사
 - 기초 조사에서 질병이 있는 경우
 - 추후 추적 조사에서 새로이 발생한 환자

조사 변수의 선정 문제

- 독립변수
 - 위험요인에의 폭로 여부와 정도 측정
- 종속 변수
 - 특정 질병에 대한 코호트 연구; 정해져 있음
 - 추적 조사를 통하여 outcome(질병 혹은 사망) 여부 파악
- 혼란 변수와 같은 제3의 변수
- 특정 위험요인에 폭로(독립변수)로 인한 건강에 대한 영향 평가를 코호트 연구는 위험요인을 정해져 있는데 반하여 다양한 건강 영향(종속변수)를 평가할 수 있음
- 특정 질병(종속변수)에 대한 코호트 연구의 경우는 이 질병 발생에 영향을 미치는 다양한 위험요인(독립변수)에 대하여 조사할 단, 조사한 위험요인이 다른 질병의 공통적인 위험요인인 경우는 다른 질병 발생에 대한 적용도 가능함

조사 변수

(Framingham Heart Study)

- Anthropometry
- Blood Pressure
- Lifestyle/habits : interview
- Medical Hx/interim : interview
- MD physical exam
- Chemistry, Urinalysis
- ECG, X-ray, Pulmonary function
- Physical activity : interview
- + psychosocial, echocardiography, carotid doppler, cognition, fitness..

조사 변수

(J Blacher, et al. Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease. Hypertension. 2001;38:938-942)

변수 종류	변수 명
독립변수	Aortic diameter, Aortic pulse wave velocity, Common carotid artery(CCA) diameter, CCA intima-media thickness, Compliance, CCA distensibility, CCA incremental elastic modulus
종속변수	All cause mortality, Cardiovascular mortality
공변수	Age, Sex, BMI, Tobacco, Time on dialysis, Previous CV events, BP, Heart rate, Blood lipid, Albumin, Calcium, Phosphatemia, Fibrinogen, CRP

조사 변수 (Yangpyong Cohort Study)

종류	내용	장제 항목과 측정 방법
종속 변수	단기	수은 혈압계를 통한 측정
	장기	<ul style="list-style-type: none"> 동맥경화증 뇌혈관질환 허혈성심질환 암
독립 변수	인구학적 변수	실문조사를 통한 조사
	사회심리적 변수	사회경제적 수준, 성격 등
	생활 습관 관련 요인	흡연, 음주, 식생활, 운동 등
	체적 측정	신장, 체중, 허리 및 엉덩이 둘레
	혈청 지질	총콜레스테롤, HDL-C, LDL-C, 중성지방
기타 임상화학 검사	공복 혈당, 등	
유전학적 요인	심혈관질환 가족력, 분자생물학적 측정 등	

- 혈청, 소변과 genomic DNA 확보

기초조사; 위험 요인 폭로 측정

- 변수의 특성에 따라 측정 방법 결정
 - 폭로 여부 vs. 폭로 정도 측정
 - 현 시점에 대한 측정(혈중 콜레스테롤) vs. 과거 부터 현재까지의 누적 폭로량(흡연력) 측정
- 측정에서 높은 정확도 필요
 - CDC Veterans Health Study의 경우 Agent Orange 폭로 정도를 정확하게 측정할 수 없어 cohort study를 포기

기초조사; 위험 요인 폭로 측정

- 폭로 측정 방법의 변화의 문제
 - 같은 측정 방법의 경우도 측정 도구의 변화
 - 새로운 측정 방법의 개발
 - 시간적 간격을 갖고 반복 측정하는 경우, 여러 기관이 함께 시행하는 경우 보다 세심한 배려가 필요
- 연구 기간 중 얼마 간격으로 얼마나 자주 측정할 것인가?
 - 한번 측정 vs. 반복 측정
 - 반복 측정의 장점: 1) 연구 기간 중 위험 요인 폭로의 변동을 측정, 측정의 오류를 줄일 수 있음
 - 연구비 규모에 큰 영향
 - 노출 정도 변동 자체도 연구 결과로서 의미가 있을 때 유리
 - 예: 혈압과 coronary heart disease간의 연관성 연구에서 혈압의 시간 경과에 따른 변동 양상(고혈압 발생률)은 의미 있는 연구 결과

위험 요인 폭로 측정 오류 최소화 방법

- Selection of a cohort to reduce measurement error
- Use of repeated measurements to reduce measurement error
- Quality control
- Use of information from validity and reliability studies
- Reducing measurement error at the time of analysis by dropping early events
- Avoiding inducing differential measurement error during data analysis

White E. et al. Exposure measurement in Cohort Studies: The challenges of prospective data collection. Epidemiol Reviews. 1998;20:43-56

추적 조사

- 연구의 대상 outcome(질병, 사망, 기타) 발생 여부를 조사
- 조사 방법
 - 대상 outcome의 특성, 지역사회에서 활용할 수 있는 자료의 종류 등에 의하여 결정
 - 시행 가능한 모든 방법을 동원하는 것이 원칙
 - 조사 결과의 정확성 확인 필요
 - 진단 기준(diagnostic criteria) 혹은 사례 정의(case definition) 사용, 정확도 수준이 반영된 진단량 사용
 - Definition of primary end points for coronary heart disease in Lipid Research Clinics Program
 - Definite atherosclerotic coronary heart disease death
 - Definite nonfatal myocardial infarction
 - Suspect atherosclerotic coronary heart disease death
 - Suspect myocardial infarction
- 대상자들을 잘 관리하여 추적 조사를 실패하는 경우를 최소한으로 줄이는 것이 필요
- 여러 방법을 사용하더라도 추적 조사를 실패하는 경우가 있는데, 추적조사 실패가 bias를 야기하였는지 검증하는 방법 준비 필요
 - 예를 들어 질병 발생 비교가 연구 목적인 경우 추적 군과 추적되지 않은 군의 사망률을 비교

General strategies to maximize retention

- Enrollment, consent, and baseline activities
 - Screen potential participants for willingness to participate over the long-term
 - Have participants complete set of tasks at baseline before enrollment
 - Fully inform participants of commitment and requirements of study
 - Collect participant tracing information, such as address, phone number, Social Security No., date and place of birth
- Bonding
 - Create study logo and theme
 - Send newsletter, holiday cards, and study updates
- Incentives
 - Small tokens of appreciation with study logo
 - Regular feedback of information and study progress
 - Cash for mailed surveys
- Frequency of contact
 - Regular contacts with participant, at least every 6-24 months
 - Strive to collect primary outcomes, at a minimum
 - Use tracking system to monitor follow-up activities
- Staff characteristics
 - Well trained and enthusiastic
 - Open communication
 - Respond promptly to questions or problems
 - Scheduling flexibility

추적 조사

(Framingham Heart Study)

- 2년 간격의 정기적인 조사와 검진
- 탈락자들이 대하여 최대한의 정보조사
 - 심혈관질환 발생자 여부 확인
 - 탈락의 이유 확인
- 심혈관질환 발견을 위한 감시체계 자료원
 - 지역사회 의사들의 보고 (연구센터)
 - 인근 병원의 진단서 및 사망 진단서 수집
 - 환자의 배우자 혹은 친지로부터의 자료 수집
 - 추적 검진에서의 발견

기반 조사와 추적 조사 참여율

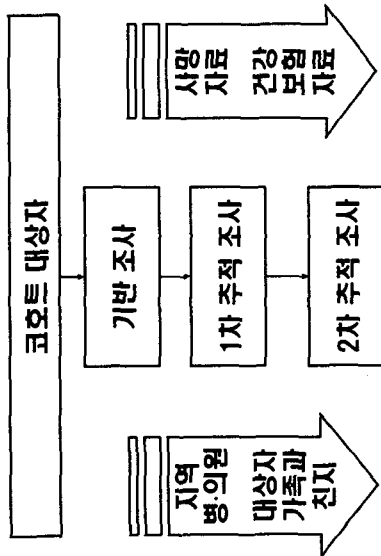
(Framingham Heart Study)

- Initial exam
 - 대상자 6,532명 중 4,494명 검진(68.8%)
 - 미 수검자 2,038명; 21% 이주, 3.6% 사망, 3.6% 이환, 70% 거부
 - 대상자 아닌 740명 자발적 참여
- 추적조사 참여율

조사 횟수	표본 추출 대상자	자원자
2nd	50.7	
3rd	88.0	97.0
4th	86.0	94.3

추적 조사

(Yangpyong Cohort Study; 2002-2003)



Yangpyong Cohort Study에서 추적 조사를 높이기 위해 사용하고 있는 방법

- 연구 인력이 적은 집단의 선정
- 연구 시작 시점부터 추적 조사 방법에 대한 경하고 기반 조사 때 대상자에게 추적 조사 실시 계획 고지
 - Informed consent
- 대상자와의 신뢰 관계 유지를 위한 노력
 - 조사 계획 수립 시 주민들의 의견 반영: 시간과 장소, 검사 항목
 - 조사 결과의 신속한 통보
 - 장기간 이양자에 대한 재검사, 정밀검사와 치료 권고 등
- 조사 후 조사 결과 원형회개최
- 조사원
 - 교육과 훈련
 - 지역사회원칙자의 조사원 활용
- 여러 추적 조사 방법의 동원
 - 대상자 직접 검역: 2년에 한번씩 전화 조사(대상자, 대상자의 친지)
 - 지역사회 네트워크를 이용한 조사(지역의 이영/현장, 보건요원/보건진료원 등)
 - 의료보험자료, 사망자료, 등목 자료 등
- 질병 발생 여부 확인 작업
 - 대상자들이 진단 받은 병·의원의 의무 기록 원찰하여 확인
- 조사 참여자 대한 incentive
 - Branch 제공, 조사 시일을 적화하는 수근 제공

기초 조사 참여율

(Yangpyong Cohort Study; 2002-2003)

Period	Target village	Total no. of households	No. of households surveyed	Coverage rate of home visiting survey(%)	No. of subjects (≥20 years)	Participans no. of examination	Coverage rate of examination (%)
3	2002 4 subcounty ¹	178	164	92.1	374	204	54.5
8	2002 4 subcounty ²	307	238	77.5	505	220	43.6
11	2002 5 subcounty ²	367	238	70.3	505	251	49.7
2	2003 2 subcounty ³	144	91	63.2	219	138	63.0
Total	15 subcounty	996	751	75.4	1,603	813	50.7

¹: town of Yangpyong, ²: Yodgumun-nyon, ³: Kangha-nyon

맺음말

- 코호트 연구는 많은 시간과 비용이 소요되는 반면, 타당도 높은 많은 연구 결과의 도출이 가능함
- 연구를 기획하고 시행하며, 결과를 분석하기 위한 좋은 연구팀 구성
- 위험요인별로 여부 조사를 위한 기초조사(baseline survey)와 추적조사(follow-up study)에 대한 상세하고도 구체적인 연구계획 수립하고, 연구 수행을 위한 지침 필요
- 사전연구를 통한 충분한 경험을 통하여 기반 구축
- 대상자와 특정한 신뢰관계를 구축하여 지속적인 조사를 시행