

일부 농촌과 도시의 건강선별조사 자료로 본 백혈구수와 고혈압과의 관계

계명대학교 의과대학 예방의학교실
이 충 원 · 윤 능 기 · 이 성 관*

= Abstract =

Leukocyte count and hypertension in the health screening data of some rural and urban residents

Choong Won Lee, Nung Ki Yoon, Sung Kwan Lee*

*Department of Preventive Medicine,
School of Medicine, Keimyung University*

We used the health screening data of some rural and urban residents to examine the cross-sectional association between leukocyte count and hypertension. The 206 male and 203 female rural residents were selected by multi-stage cluster sampling method in Kyungsan-Kun area of Kyungbuk province in 1985 and 600 urban residents were selected by the same sampling method as the rural residents in Daegu city of the same province in 1986 compatible with age-sex distribution of Daegu city of 1985 census, but of whom 384 actually responded. The rest of 600 were replaced by age and sex with those who were members of the medical insurance plan visiting the health management department of the university hospital to get the biannual preventive medical checkups. Excluded in the analysis were those having hypertensive history, diseases and extreme outlying values of the screening tests, leaving 373 rural and 571 urban residents. Leukocyte count was measured with ELT-8 Laser shadow method and the unit cells/mm³.

Blood pressures were determined with an aneroid sphygmomanometer with pre-standardized method and hypertensives were defined as those showing systolic blood pressure more than 140mmHg and / or diastolic blood pressure more than 90mmHg. Total residents pooled (N=944) showed a significant difference between hypertensives and normotensives (6965.93 ± 1997.01 vs 6490.61 ± 1941.32 , $P=0.00$) and in rural residents was noted the similar significant difference ($P=0.03$). None of significant differences were noted in any stratum stratified by residency and sex. Compared to the lowest quintile of WBC, 2/5 quintile showed odds ratio 0.99 (95% Confidence interval, CI 0.62-1.59), 3/5 quintile 1.41 (95% CI 0.90-2.21), 4/5 quintile 1.76 (95% CI 1.14-2.72), and highest quintile 1.80 (1.15-2.82) in the total residents. Likelihood ratio test for linear trend for it indicated a significant trend

* 대한산업보건협회 대구경북지부

($\chi^2_{trend}=5.53, df=1, P<0.05$). There were no other significant odds ratios compared to the lowest quintile of WBC in strata stratified by residency and sex. The odds ratios in total residents which had showed significant odds ratios became nonsignificant and of reduced magnitude after controlling age, frequency of smoking and drinking with multiple logistic regression. In each stratum, it changed magnitudes of odds ratios slightly and unstably. None of the trend tests showed any significant trend. These results suggest that the Friedman et al's finding of association between leukocyte count and hypertension may be due to an statistical type I error resulting from the data dredging in an exploratory study, in which more than 800 variables were screened as possible predictors of hypertension.

Key word: Leukocyte count, hypertension, confounding

I. 서 론

백혈구수는 현재의 진행중인 감염(Bagby, 1988), 특정한 암(Chick등, 1978; Bruckner등, 1982; Kapp등, 1983; Kemeny와 Braun, 1983; Grimm등, 1985; Friedman과 Fireman, 1991) 그리고 관상동맥질환(Friedman등, 1974; Friedman등, 1975; Prentice등, 1982; Schlant등, 1982; Haines등, 1983; Grimm등, 1985; Ernst등, 1987)과 같은 질병과 관련이 있는 것으로 보고가 되고 있다. 백혈구수와 관련된 요인으로는 연령이 증가할수록 감소(Friedman등, 1973; Petitti와 Kipp, 1986) 하며, 백인, 동양인, 흑인 순으로 낮고(Hansen등, 1990), 여자에서 더 높으며(Friedman등, 1973; Hansen등, 1990), 흡연양에 따라 증가(Friedman 등, 1973; Hansen 등, 1990), 임신중에 상승(Cruickshank, 1970)하고, 음주량이 증가할수록 감소하며 가계 총수입과 부의 상관관계를 보이는 것(Hansen등, 1990)으로 보고가 되고 있다. 계절적인 차이를 조사한 연구(Friedman등, 1990b)도 있다.

Friedman등은 1990년에 Kaiser Permanente Medical Care Program (KPMCP)에 참여하고 있는 대상자들중에서 평균 6년간의 추적조사과정에서 처음에는 정상혈압이었다가 나중에 고혈압자로 된 1,031명과 지속적으로 정상혈압인 대조군 1,031명을 연령, 성별, 인종, 검사날짜, 검사횟수, 검사장소, 프로그램 참가 년수 등으로 짝짓기(matching)를 해서 비교해 본 결과, 기저의 자료로 측정된 백혈구수가 고혈압발생과 관련이 있음을 처음으로 보고했다(Friedman등, 1990a). 그러나 이들은 이러한 관계가 고혈압의 예측변수를 찾아보기위해 800개 이상의 예측변수들과의 관계를 알아보는 과정에서 발견된 것으로서 연구자체가 탐색적인(exploratory) 성격을 지니므

로 다른 자료를 이용해서 동일한 가설에 대한 재현성(replication)이 있는지를 알아보는 것이 시급하다고 한 바있다.

그래서 저자들은 백혈구수와 고혈압과의 관계가 다른 자료에서도 확인이 되는지를 알아보기위해서 1985년에 일부 농촌 거주자와 1986년에 일부 도시 거주자를 대상으로 혈액학적인 검사와 장기별로 기능검사를 통해서 건강검진을 실시했던 자료를 이용했다. 이때 백혈구수와 고혈압과의 관계에서 혼란변수로 작용할 수 있는 도시와 농촌의 거주지, 성별, 연령, 흡연, 음주의 변수를 층화분석과 다중지수회귀분석으로 통제하고서 그 관계를 보았다.

II. 재료 및 방법

본 연구는 1985년에 농촌 거주자와 1986년에 도시 거주자를 대상으로 혈액학적인 검사와 장기별로 기능검사를 통해서 건강검진을 실시했던 자료(이성관등, 1987; Lee 등, 1988)를 이용했다. 농촌 거주 대상자는 1985년에 경상북도 경산군에 위치한 면중에서 보건진료원이 근무하는 지역을 대상으로 남자 206명, 여자 203명을 마을, 통, 반을 기준으로 다단계 집락추출법으로 추출했다. 이들을 모아서 버스에 태워 계명대학교 의과대학 예방의 학교실에 데려온 후 면담과 검사를 실시했다. 혈액검사는 대상자들에 대해 검사전 24시간동안 금주, 금연을 시키고 검사 당일 공복 상태에서 채혈해서 검사를 했다. 혈액검사중 백혈구수 측정은 ELT-8 Laser shadow method를 이용했으며 단위는 cells/mm³였다. 혈압 측정은 Aneroid 혈압계를 사용해서 15분간 안정을 취하게한 후 앉은 자세에서 오른팔의 혈압을 측정했으며 1차 측정에서 이상

혈압을 보인 사람은 10분 후에 다시 측정을 해서 평균값을 취했다. 고혈압자의 정의는 수축기혈압 140mmHg / 확장기혈압 90mmHg 이상인 자로 했다. 거주지 이외에 백혈구수와 고혈압과의 관계 측정에서 혼란변수로 작용할 수 있는 성별, 연령, 흡연, 음주 등을 포함한 변수들에 대해 검사전에 면담으로 자료를 수집했다. 흡연의 정도는 하루에 소비하는 담배개피수를 기준으로 비흡연자, 하루에 1 - 19개피 소비자, 20개피 이상 소비자로 구분했으며, 음주는 한달에 음주를 하는 횟수를 기준으로 비음주자, 한달에 1 - 20회, 한 달에 21회 이상 음주하는 자로 나누었다. 도시 거주 대상자는 1985년 12월에 대구시에 거주하고 있는 20세 이상의 주민의 성별, 연령별 구성비율에 부합되게 농촌과 같은 방법으로 600명을 선정했다. 그러나 도시 주민의 대부분이 직장인인 관계로 실제조사에 있어서 처음 계획한 600명중 384명만이 본 조사에 응해주었으나 도시인구에 대한 대표성의 제고를 위해서 나머지 인원은 피보험대상자들의 정기 신체검사를 위해 대학병원 건강관리과에 내원한 사람들 중에서 성, 연령을 짝지어서 추출했다. 백혈구수 측정, 혈압 측정과 흡연과 음주량 측정은 농촌 거주자의 경우와 같이 실시했다. 이들 자료에서 백혈구수 측정이 빠진 사람, 고혈압력을 포함한 질병 유소견자와 검사상에 극도의 비정상적인 자들을 농촌 거주자에서 36명 (8.8%), 도시 거주자에서 29명 (4.8%)을 제외 시켜서 분석에 이용된 자는 도시가 571명, 농촌이 373명이었다.

통계적인 분석으로는 먼저 도시와 농촌을 합한 총 대상자수에 대해서 정상 혈압자와 고혈압자간의 평균을 비교 했다. 혼란변수 (confounding variable)를 통제하기 위해서 거주지와 성별을 층화변수로 해서 4개의 층 (strata)으로 나눈후 각 층내에서 정상혈압과 고혈압자간의 평균을 비교 했다. 백혈구수와 고혈압과의 양-반응 관계를 보기위해서 총 대상자의 백혈구 수를 5분위수에 가깝게 나눈후 1/5분위수를 기준으로 해서 각 분위수를 비차비로 비교 했다. 각 분위수의 범위는 1/5분위수가 2400 - 5000 cells/mm³, 2/5가 5100 - 5700, 3/5가 5800 - 6600, 4/5가 6700 - 8100, 5/5가 8200 - 15000이다. 다음으로 혼란변수의 영향을 제거하기 위해서 위에 나눈 4개의 층 (strata) 각각에 대해 다중지수회귀분석법을 이용해서 연령, 흡연, 음주를 통제한 후 5분위수로 나눈 백혈구 수와 고혈압과의 관계를 비차비로 보았으며, 5분위수에 따른 경향분석 (likelihood ratio test for

trend)을 실시했다 (Breslow와 Day, 1980).

Ⅲ. 결 과

농촌 대상자의 인구학적인 분포와 연구변수의 분포를 성별로 보면 남자에서 30 - 59세 사이에 대부분의 대상자가 집중되어 있고 특히 30세 이하의 대상자가 15명 (8.0%)로 낮음을 알 수 있다. 교육 수준은 중졸이 76명으로 40.4%를 차지하고 있고 대학이상의 학력을 가진 자는 7명으로 3.7%에 지나지 않았다. 비흡연자가 38명으로 20.2% 였으며 대부분 (48.9%)이 하루에 1갑 이상의 담배를 소비했다. 음주자는 56명으로 29.8% 였고 대부분 (63.8%)이 한달에 1 - 20회 정도의 음주횟수를 가지고 있었다. 여자에서 역시 연령의 분포는 남자에서와 비슷했고 교육수준은 중졸자가 105명으로 56.8%를 보여서 남자보다 낮음을 알 수 있었다. 비흡연자가 171명으로 92.4%, 비음주자가 169명으로 91.4% 를 나타내었다. 본 연구의 기준으로 본 고혈압의 유병율은 남자가 78명으로 41.5%, 여자가 79명으로 42.7%를 나타내었다. 이는 상당히 높은 유병율로서 고혈압 기준의 완화와 농촌이라는 지역적인 특성과 대상자들의 연령에 기인함을 알 수 있다 (표 1).

남자 도시 거주자의 연령은 30세 이하가 101명으로 38.5%를 차지해서 가장 빈도가 높았으며 대부분의 대상자가 49세 이하의 청장년으로 구성되어 있음을 알 수 있다. 교육 수준은 고졸이 86명으로 32.8%, 대재 또는 대졸이 90명으로 34.4%를 차지했다. 36.6% (96명)가 하루에 20개피 이상의 담배를 소비했으며 대부분의 사람들 (128명, 52.2%)이 한 달에 20회 이하의 음주를 함을 알 수 있다. 여자에서 역시 연령은 비슷한 분포를 보여서 30세 이하가 125명으로 40.5%를 보였으나 교육수준은 고졸이 101명으로 32.7%, 대재 또는 대졸자가 48명으로 15.5%였으며 이는 남자에서 보다 적었다. 비흡연자가 294명으로 95.1%, 비음주자가 282명으로 92.8%였다. 고혈압의 유병율은 남자에서 65명으로 24.8%, 여자에서 51명으로 16.5%를 나타내었다 (표 2).

농촌과 도시를 합한 총대상자에 대해 고혈압자와 정상혈압자간의 백혈구수의 평균을 비교하면 정상 혈압자에서 6490.61 ± 1941.32, 고혈압자에서 6965.93 ± 1997.01로서 고혈압자에서 백혈구수의 평균이 통계적으로 유의하게 더 높았다 (P=0.00). 그러나 혼란변수의 영향을

Table 1. Frequency distributions of the rural residents :
Data collected in 1985, Kyungsan-Kun area

Variable	Male (N=188)	Female (N=185)
Age		
- 29	15 (8.0)	9 (4.9)
30 - 39	47 (25.0)	46 (24.9)
40 - 49	52 (27.7)	69 (37.3)
50 - 59	58 (30.9)	48 (25.9)
60 -	16 (8.5)	13 (7.0)
Educational attainment (year)		
None	28 (14.9)	47 (25.4)
1 - 6	76 (40.4)	105 (56.8)
7 - 9	40 (21.3)	29 (10.8)
10 - 12	37 (19.7)	9 (4.9)
13 +	7 (3.7)	4 (2.2)
Frequency of smoking (number of cigarettes consumed per day)		
None	38 (20.2)	171 (92.4)
1 - 19	58 (30.9)	7 (3.8)
20 +	92 (48.9)	7 (3.8)
Frequency of drinking (number of drinking per month)		
None	56 (29.8)	169 (91.4)
1 - 20	120 (63.8)	7 (3.8)
21 +	12 (6.4)	9 (4.9)

Table 2. Frequency distributions of the urban residents :
Data collected in 1986, Daegu city

Variable	Male (N=262)	Female (N=309)
Age		
- 29	101 (38.5)	125 (40.5)
30 - 39	69 (26.3)	77 (24.9)
40 - 49	50 (19.1)	52 (16.8)
50 - 59	26 (9.9)	38 (12.3)
60 -	16 (6.1)	17 (5.5)
Educational attainment (year)		
None	7 (2.7)	28 (9.1)
1 - 6	32 (12.2)	66 (21.4)
7 - 9	47 (17.9)	66 (21.4)
10 - 12	86 (32.8)	101 (32.7)
13 +	90 (34.4)	48 (15.5)
Frequency of smoking (number of cigarettes consumed per day)		
None	82 (31.3)	294 (95.1)
1 - 19	84 (32.1)	10 (3.2)
20 +	96 (36.6)	5 (1.6)
Frequency of drinking (number of drinking per month)		
None	85 (34.7)	282 (92.8)
1 - 20	128 (52.2)	8 (2.6)
21 +	32 (13.1)	14 (4.6)

제거하고자 거주지로 층화분석을 했을 때는 농촌에서는 오히려 백혈구수가 정상혈압자에서 더 높은 경향을 보였다. 도시에서는 고혈압자에서 더 높은 평균치를 보였으며 통계적인 유의성도 있었다 ($P=0.03$). 거주지와 성별을 층화변수로 해서 나누어 보았을 때는 농촌 거주자중 남자에서는 고혈압자에서 더 높은 경향을 나타내었으나 통계적인 유의성은 없었으며, 여자에서는 통계적인 유의성은 없었으나 오히려 정상혈압자에서 더 높은 평균 백혈구수를 보였다. 도시 거주자중 남자와 여자 모두에서 고혈압자에서 평균 백혈구수가 더 높은 경향을 보였을뿐 통계적인 유의성은 없었다 (표 3).

백혈구수를 5분위수로 나눈후 1/5분위수를 기준으로 하고 나머지 각 분위수를 기준에 비교를 해서 백혈구수가 증가함에 따라 고혈압의 유병률 역시 상승하는지를 보았다. 총대상자에 대해 2/5분위수의 비차비가 0.99 (95% confidence interval, CI 0.62 - 1.59), 3/5분위수가 1.

41 (95% CI 0.90 - 2.21), 4/5분위수가 1.76 (95% CI 1.14 - 2.72), 5/5분위수가 1.80 (95% CI 1.15 - 2.82)로서 백혈구수가 증가 함에 따라 고혈압의 유병률이 일정하게 상승하는 것을 알 수 있었다. 특히 4/5와 5/5분위수 비차비의 95% 신뢰구간에 1을 포함하고 있지 않아서 통계적인 유의성을 보였다. 그러나 거주지를 층화변수로 했을 때 농촌에서는 분위수에 따른 고혈압 유병률의 증가가 없었으며 5/5 분위수에서는 오히려 비차비가 1이하였다. 도시에서는 분위수의 증가에 따라 비차비가 일정하게 증가하는 하는 경향이었으나 95% 신뢰구간에서 1을 포함하지 않은 비차비는 없었다. 거주지와 성별을 층화변수로 했을 때 농촌 거주자에서 남자는 백혈구수의 분위수가 증가해도 비차비의 값이 오히려 1이하였으며, 5/5분위수의 비차비는 1.09에 지나지 않았다. 여자에서는 역시 일관성이 없는 비차비를 보였으며 남녀 모두에서 통계적인 유의성을 보인 비차비는 없었다. 도

Table 3. Mean leukocyte count by hypertension status stratified by residency and sex

Variable	Normotensive (N=671)	Hypertensive (N=273) ^a	P-value
Total sample	6490.61 (1941.32)*	6965.93 (1997.01)	0.00
Residency			
Rural	7477.31 (2132.56)	7387.90 (2070.81)	0.69
Urban	6022.20 (1650.76)	6394.83 (1744.55)	0.03
Rural			
Male	7621.82 (2105.41)	7930.77 (2174.67)	0.33
Female	7327.36 (2160.09)	6851.90 (1822.71)	0.11
Urban			
Male	6390.86 (1700.79)	6810.77 (1854.82)	0.11
Female	5740.70 (1556.91)	5864.71 (1443.86)	0.60

^a Hypertensive was defined systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and / or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg.

* Parentheses are standard deviations.

시 거주자중 남자에서는 백혈구수의 분위수가 증가 함에 따라 비차비가 증가함을 알 수 있으나 모든 분위수에서 95% 신뢰구간이 1을 포함하고 있어서 통계적인 유의성은 없었다. 여자에서는 비차비의 크기가 일관성이 없고 작았으며 유의성 역시 없었다. 그래서 전체 대상자에서 보였던 백혈구수가 증가함에 따른 통계적으로 유의한 비차비의 증가는 층화분석을 했을때는 사라짐을 알 수 있었다. 경향분석에서는 전체 대상자에서만 유의한 경향 ($\chi^2_{trend}=5.53$, $df=1$, $P<0.05$)을 나타내었으며 나머지 층에서는 유의한 경향을 보이지 않았다 (표 4).

연령, 흡연과 음주량을 다중지수회귀분석으로 통제된 전체 대상자의 비차비는 통계적으로 유의하지 않게 되었고 그 크기 역시 불안정했다. 거주지변수로 층화한 후 역시 같은 방법으로 통제를 하고 보면 농촌에서 비차비가 불안정하며 도시에서 약간의 상승경향을 보였으나 유의한 비차비는 없었다. 연령, 흡연, 음주량을 통제하지 않았을 때와 비교해보아 전체적으로 비차비의 값이 조금씩 감소했음을 알 수 있었다. 거주지와 성별을 층화 변수로 해서 4개의 층(strata)으로 나눈후 각각의 층내에서 역시 혼란변수가 될 수 있는 연령, 흡연량과 음주량을 다중지수회귀분석으로 통제를 하고서 백혈구 수의 분위수에 따라 고혈압의 유병비차비가 증가하는지를 보았다. 농촌 거주자에서 남녀 모두에서 여자의 4/5분위수를 제외하고는 연령, 흡연, 음주량을 통제하지 않았을 때와 비교해보아 대체적으로 감소를 했으며, 도시 거주 남자에서는 상당히 감소함을 알 수 있었다. 도시 여자에

서는 2/5분위수를 제외하고는 오히려 조금씩 증가했다. 5 분위수에 따른 경향분석에서 유의한 결과는 없었다 (표 5).

IV. 고 찰

일부 농촌과 도시의 남녀를 대상으로한 횡단면적인 자료에서 백혈구수와 고혈압간의 관계는 혼란변수로 작용할 수 있는 거주지역, 성별, 연령, 흡연량과 음주량을 통제하지 않고 단일분석을 했을때는 통계적인 유의성이 있는 연관을 보였으나, 혼란변수를 통제를 했을때는 그러한 연관이 사라짐을 알 수 있었다.

이러한 부정적인 결과 (null finding)에 대해 먼저 고려해볼 점은 Friedman등의 연구에서는 유의성을 보이던 백혈구수와 고혈압과의 관계가 본 연구에서는 왜 재현이 되지않는가 의 문제이다. 백혈구수와 고혈압의 가설은 Friedman 등이 고혈압의 예측변수를 찾기위해 800여개의 변수와 고혈압발생과의 관계를 보는 과정에서 우연히 발견한 사실이라는 것이 문제가 된다. 이는 낚시원정 (fishing expedition) 또는 자료 저예망작업 (data dredging)으로 불리는 연구방법으로서, 기존의 자료를 이용해서 특정한 가설의 설정없이 여러 원인변수와 결과변수와의 관계를 보다가 우연히 통계적으로 유의한 결과를 찾아내는 것이다. 이러한 방법은 질병과 관련된 변수를 찾아내는 과정으로서 방법론상의 잘못은 없으나 문제는 통계적인 것이다. 한 결과변수에 대해 알아보고자 하는 예측변

Table 4. Crude prevalence odds ratios of hypertension by quintile of leukocyte count by residency and sex

	Quintile					$\chi^2_{trend}(df=1)$
	I	II	III	IV	V	
Total sample						
OR ^a	1	0.99	1.41	1.76	1.80	5.53
95% CI ^b		0.62 - 1.59	0.90 - 2.21	1.14 - 2.72	1.15 - 2.82	
Residency						
Rural						
OR	1	0.71	1.05	1.07	0.81	0.08
95% CI		0.31 - 1.61	0.49 - 2.28	0.52 - 2.21	0.40 - 1.64	
Urban						
OR	1	1.01	1.25	1.39	1.82	2.20
95% CI		0.55 - 1.84	0.69 - 2.26	0.75 - 2.60	0.91 - 3.61	
Rural						
Male						
OR	1	0.50	0.83	0.82	1.09	0.48
95% CI		0.13 - 1.89	0.26 - 2.72	0.27 - 2.45	0.38 - 3.07	
Female						
OR	1	0.87	1.27	1.38	0.45	1.27
95% CI		0.30 - 2.51	0.46 - 3.55	0.53 - 3.62	0.16 - 1.29	
Urban						
Male						
OR	1	0.79	1.27	1.42	1.70	1.37
95% CI		0.32 - 1.97	0.51 - 3.15	0.59 - 3.44	0.65 - 4.44	
Female						
OR	1	1.12	1.08	0.95	1.42	0.15
95% CI		0.49 - 2.54	0.48 - 2.45	0.35 - 2.59	0.47 - 4.29	

^a Odds ratios

^b Confidence intervals

수의 수가 많아질때는 통계적으로 제 1종 오차의 결과를 얻을 확율이 대단히 커진다. 어림잡아 0.05수준에서 20번의 통계적인 검정시 1번의 위양성의 결론을 얻는 것으로 되어 있다 (Feinstein, 1985). Friedman등의 연구에서 800개 이상의 변수와 상관관계를 보았으므로 위양성의 결론을 얻을 수 있는 확율이 상당할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구 역시 백혈구수와 고혈압과의 관계만을 보기위해 수집된 자료가 아니라 도시와 농촌 거주자들의 건강선별검사 자료를 재분석한 것이므로 주의를 요한다 (Michalek등, 1989). 대상이 다름에서 오는 차이, 특히 인종적인 차이가 있을 수 있다. 다음으로 본 연구

의 대상자들이 도시와 농촌의 일부 주민이며 이들의 상당수가 자기선택 (self-selection) 되어 검진을 받은 집단이라는 것이다. 상당수가 피보험자 집단으로 대상자들이 교체가 되어서 일반성이 결여되어 있다고 할 수 있다. 그러나 Friedman등 (1990a)의 연구 역시 자발적인 건강 검진자들을 대상으로 한것으로서 자기선택된 특수한 집단이다. 측정편의로서 혈압측정에서의 표준화의 문제와 고혈압의 기준을 너무 낮게 설정해서 백혈구수와 고혈압과의 관계가 희석되는 방향으로 작용할 수도 있다는 점이다 (Kelsey등, 1986). 다른 사항으로서 연구의 통계적인 검정력 (power)이 충분한지를 보아야한다 (Schlesselman,

Table 4. Prevalence odds ratios of hypertension by quintile of leukocyte count by residency and sex after controlling for age, frequency of smoking and drinking

	Quintile					$\chi^2_{trend}(df=1)$
	I	II	III	IV	V	
Total sample						
OR ^a	1	0.88	1.28	1.51	1.37	2.20
95% CI ^b		0.53 - 1.44	0.79 - 2.06	0.95 - 2.40	0.85 - 2.22	
Residency						
Rural						
OR	1	0.59	0.93	1.05	0.75	0.06
95% CI		0.25 - 1.39	0.42 - 2.07	0.50 - 2.20	0.36 - 1.56	
Urban						
OR	1	0.96	1.24	1.24	1.47	1.15
95% CI		0.51 - 1.81	0.66 - 2.33	0.64 - 2.43	0.70 - 3.08	
Rural						
Male						
OR	1	0.34	0.71	0.69	1.00	0.46
95% CI		0.08 - 1.38	0.20 - 2.51	0.22 - 2.21	0.34 - 3.00	
Female						
OR	1	0.87	1.24	1.51	0.44	0.34
95% CI		0.29 - 2.59	0.43 - 3.60	0.56 - 4.03	0.15 - 1.27	
Urban						
Male						
OR	1	0.80	1.00	1.06	1.28	0.69
95% CI		0.30 - 2.09	0.38 - 2.66	0.41 - 2.80	0.45 - 3.58	
Female						
OR	1	0.97	1.28	0.96	1.49	0.37
95% CI		0.39 - 2.40	0.54 - 3.05	0.32 - 2.90	0.46 - 4.91	

^a Odds ratios

^b Confidence intervals

1982). 고혈압자의 수가 적고 각각 2개의 수준을 가진 2개의 변수로 총화를 했으며 백혈구수를 5분위수로 나누었으므로 각 비교층에서의 표본 수가 적어 이에 따른 통계적인 검정력은 그다지 크지는 못할 것으로 추론된다. 본 연구에서 혼란변수로 설정하지 못한 측정되지 않은 혼란변수에 의해 실제로 존재하는 연관을 은폐당할 가능성 역시 고려해보아야 할 사항이다 (Hauck 등, 1991; Helmer 등, 1991). 그러나 고혈압과 관련된 요인들은 어느 정도 밝혀져 있으나 백혈구수와 관련된 요인들에 대한 연구가 아직 초보적인 단계여서 밝혀진 것이 거의 없는 실정이

다 (Hansen 등, 1990). 보다 근본적인 문제로서 Friedman 등 (1990a)의 연구와는 달리 본 연구의 자료가 횡단면적으로 수집이 되어 인과관계를 정확히 하기가 힘들다는 점도 들 수 있다.

그러나 본 연구의 연구결과 역시 백혈구수와 고혈압과의 연관에서 혼란변수로 작용할 수 있는 거주지역, 성별, 연령, 흡연, 음주의 변수를 총화분석과 다중지수회귀 분석으로 통계를 했으며, 대상이 도시와 농촌지역을 어느 정도 대표할 수 있는 집단이라는 점에서 쉽게 부정할 수 있는 것은 아니다. 부분적으로 건강관리과에 내원

한 사람들로 대체한 도시인구는 1985년 대구시 인구센서스에서의 자료와 비교해서 거의 비슷한 성별, 연령별 구성을 보였는데 1% 내외의 백분율 차이만을 나타내었다(경제기획원 조사통계국, 1985). 이는 대표성에 있어 충분조건은 되지 못하나 필요조건은 된다. 본 연구 가설에서의 혼란변수의 정의는 백혈구수와 연관은 있으나 백혈구수의 결과로 나타나는 변수는 아니며 동시에 고혈압과 연관이 있는 변수라는 2가지 기준을 만족하는 변수를 말하는 것으로서 혼란변수의 전통적인 기준(classical criterion)(Hauck등, 1991)이다. 그러므로 거주지역, 성별, 연령, 흡연, 음주의 변수가 백혈구수와 고혈압과의 관계를 왜곡시키는 혼란변수가 될 수 있으며, 분석에서 이를 통제해주어야 함을 알 수 있다. 실제적인 의미에서 혼란변수가 될 수 있는지는 혼란변수를 조정시에 효과 추정치(여기서는 비차비)가 변화를 하는지가 관건이 되며 이를 혼란변수의 실제적인 기준(operational criterion)이라고 한다(Hauck등, 1991). 농촌과 도시의 대상자들을 합한 분석에서 백혈구수와 고혈압과의 관계에서 유의한 통계적인 유의성을 보이던 평균과 비차비가 혼란변수를 조정후에는 유의성이 사라졌으며 그 크기가 감소하는 것을 볼 수 있다. 이러한 사실들은 혼란변수로 선택된 변수들이 혼란변수로 적절히 선정이 되었음을 나타내준다. 그러므로 본 연구의 총대상자에서 나타났던 연관은 혼란변수 영향에 의해 왜곡된 연관으로서 올바른 진실된 연관이 아닐 가능성이 큼을 알 수 있다. 그러나 백혈구수와 질병과의 관계가 직접적인 것이 아니라 흡연에 의해 매개되며 백혈구수는 단지 흡연의 표식자에 지나지 않는다는 보고들(Friedman등, 1974; Friedman과 Fireman, 1991)과 흡연과 백혈구수와의 관계는 강한 정의 양-반응관계를 나타낸다는 보고(Hansen등, 1990)도 있으므로 흡연이라는 변수를 좀 더 철저히 통제한 연구가 요구된다. 즉 비흡연 인구집단에서도 이 가설이 지지되는지를 보아야 한다. 본 연구와 기존의 연구에서는 총백혈구수와 고혈압과의 관계만을 보았으나, 일본인을 대상으로한 백혈구수와 관상동맥질환과의 관계를 본 연구에서는 백혈구중 호중구수(neutrophil)와 호산구수(eosinophil)가 특정하게 관상동맥질환과 관련이 있다는 연구(Prentice등, 1982)도 있으므로 백혈구 백분율수(differential count)와의 관계 역시 조사해 볼 필요가 있다. 백혈구수가 계절적인 차이를 보인다는 보고(Friedman등, 1990b)도 있으나 본 연구에서는 농촌과 도시의 자료수집 한 계절이

겨울로 일치하므로 문제가 되지 않는다.

본 연구에서처럼 연관이 없는 것으로 보고된 연구로는 35 - 57세의 12,866명의 남자가 참여하고 있는 Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT) 연구로서 이들의 기저의 자료(baseline data)를 분석했을 때 백혈구수와 확장기혈압과의 연관이 없었다(Hansen등, 1990). 반면에 CARDIA 연구에서는 10 - 30세의 젊은 4,981명의 참가자들을 대상으로 성별, 인종, 연령, 검사장소, 흡연, 교육수준을 다중회귀분석으로 통제를 했을 때 수축기혈압과 유의한 약한 정의 관계를 보였다고 보고했다(Freidman등, 1990b). 이상과 같은 점들을 고려해볼 때 가장 중요한 것은 이러한 백혈구수와 고혈압의 관계가 다른 연구자가 이러한 가설을 조사하기 위해 시행한 자료에서도 재현성을 가지는가의 문제라고 볼 수 있다. 역학적인 연구 자체가 가지는 여러가지 한계점으로해서 동일한 가설에 대한 다른 인구집단에서 재현성이 중요시되고 있는 경향이므로 백혈구수와 고혈압과의 관계에 대한 최종적인 결론은 과거의 다른 많은 역학적인 연구의 경우에서처럼 기다리면서 다른 연구의 결과를 보아야(wait and see) 내려질 것이다.

백혈구수와 고혈압과의 관계를 설명해주는 생리적인 기전으로서는 현재 2가지가 논의되고 있다. 백혈구수와 고혈압과의 연관에서 초기의 수축기혈압, 확장기혈압, 맥박수를 통제를 하면 연관의 크기가 감소를 하고, 백혈구수와 맥박수와 유의한 어느 정도의 정의 연관을 보이므로서 백혈구수의 상승은 카테콜라민의 증가 또는 교감신경활동의 상승의 결과로 볼 수 있으며 이로 인해 혈압이 상승해서 지속적으로 혈압이 상승된 상태인 고혈압으로 발전될 수 있다는 것이다(Kuchel, 1983; Bagby, 1988). 다른 하나는 백혈구가 혈액의 유동학적인 특성에 영향을 미치므로 그 수가 증가를 하면 작은 혈관에서의 혈액순환이 방해를 받아서 말초성 저항(peripheral resistance)이 증가해서 결과적으로 혈압이 상승하는 것으로 추론(Ernst등, 1987) 되고 있다.

본 연구에서는 백혈구수와 고혈압의 연관이라는 가설이 부정되는 결과를 얻었으므로 이에 대한 더 많은 연구가 요구된다. 특히 흡연변수를 철저히 통제한 연구가 필요하다. 또 백혈구 백분율수와 고혈압과의 관계 역시 보아야 한다. 백혈구수는 단순히 조직손상 질환과 감염에 의한 염증질환에 대한 표식로서가 아니라 관상동맥질환, 특정한 암, 사망율과 같은 질환과 그리고 관상동맥질환

의 위험인자와 연관을 보이고 있으므로 이들 질환을 연구할 때에 다른 변수들과 함께 수집되어 이들과의 관계를 조사해야 하며, 일반 인구집단에서의 사회인구학적인 변수와 개인적인 습관과의 연관 역시 알려진 바가 거의 없으므로 이에 대한 연구 역시 진행되어야 할 것이다.

V. 요약

백혈구수와 고혈압과의 관계를 알아보기 위해 1985년에 일부 농촌 거주자와 1986년에 일부 도시 거주자를 대상으로 혈액학적인 검사와 장기별로 기능검사를 통해서 건강선별조사를 했던 자료를 이용했다. 농촌거주자는 1985년에 경상북도 경산군에서 남자 206명, 여자 203명을 마을, 동, 반을 기준으로 다단계 집락추출법으로 추출했다. 도시 거주 대상자는 1985년 12월에 대구시에 거주하고 있는 20세 이상의 주민의 성별, 연령별 구성비에 부합되게 농촌과 같은 표본추출방법으로 600명을 선정했으나 600명중 384명만이 본 조사에 응해주어서 나머지 인원은 피보험대상자들의 정기 신체검사를 위해 대학병원 건강관리과에 내원한 사람들 중에서 성, 연령을 짝지어서 추출했다. 이들 자료에서 백혈구수 측정이 빠진 사람, 고혈압력을 포함한 질병 유소견자와 검사상 극도의 비정상적인 수치를 보이는 자들을 농촌 거주자에서 36명 (8.8%), 도시 거주자에서 29명 (4.8%)을 제외시켜서 최종분석에 이용된 자는 도시가 571명, 농촌이 373명이었다. 백혈구수 측정은 ELT-8 Laser shadow method를 이용했으며 단위는 cells/mm³였다. 혈압 측정은 Aneroid 혈압계를 사용해서 표준화한 후 측정했다. 고혈압자의 정의는 수축기혈압 140 mmHg / 확장기혈압이 90 mmHg 이상인 자로 했다.

농촌과 도시를 합한 총대상자에 대해 고혈압자와 정상혈압자간의 백혈구수의 평균을 비교하면 정상혈압자에서 6490.61 ± 1941.32, 고혈압에서 6965.93 ± 1997.01로서 고혈압자에서 백혈구수의 평균이 통계적으로 유의하게 더 높았으며 (P=0.00), 농촌에서 동일한 방향의 유의한 차이를 보였다 (P=0.03). 그 외의 거주지와 성별로 층화한 각 층에서는 유의한 평균차이를 보이는 결과는 없었다. 총대상자에서 백혈구수 1/5분위수를 기준으로 했을 때 2/5분위수의 비차비가 0.99 (95% confidence interval, CI 0.62 - 1.59), 3/5분위수가 1.41 (95% CI 0.90 - 2.21), 4/5분위수가 1.76 (95% CI 1.14 - 2.72),

5/5분위수가 1.80 (95% CI 1.15 - 2.82)로서 백혈구수가 증가함에 따라 고혈압의 유병율이 일정하게 상승하는 것을 알 수 있었으며 경향분석에서도 유의한 경향 ($\chi^2_{trend}=5.53$, $df=1$, $P<0.05$)을 나타내었다. 나머지 층에서는 유의한 비차비도 없었으며 유의한 경향 역시 보이지 않았다. 그러나 거주지와 성별로 층화한 각 층에서 연령, 흡연과 음주량을 다중지수회귀분석으로 통제를 했을 때 단일분석시 통계적인 유의성을 보였던 전체 대상자의 비차비는 통계적으로 유의하지 않게 되었고 그 크기 역시 작아지고 불안정해졌다. 전체적으로 비차비의 크기가 조금씩 줄었으며 경향분석에서도 유의한 경향을 보인 층은 없었다. 이러한 사실은 백혈구수와 고혈압과의 가설을 처음으로 제시했던 Friedman등의 연구가 고혈압의 예측변수를 찾기위해 800여개의 변수와 고혈압발생과의 관계를 보는 과정에서 우연히 발견된 통계적인 1종오차의 결과 일지도 모른다는 것을 시사해주는 결과이다.

참고 문헌

- 경제기획원 조사통계국. 인구 및 주택센서스 보고 제 2권 시도편, 1985
- 이성관, 윤능기, 서석권, 이충원. 일부 도시주민의 건강상태에 관하여. 계명의대논문집 1987; 6:278-289
- Bagby GC. *Leukocytosis and leukemoid reactions*. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Eds. *Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1988, pp. 967-973*
- Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research: Vol. I The analysis of case-control studies. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1980, pp. 213-238*
- Bruckner H, Lavin PT, Plaxe SC, Storch JA, Levstone EM. *Absolute granulocyte, lymphocyte, and monocyte count: Useful determinants of prognosis for patients with metastatic cancer of the stomach. JAMA 1982; 247: 1004-1006*
- Chick IJ, DeMeester T, Vardiman J, Hunter RL. *Differential counts and survival in lung cancer. Lancet 1978; 8103 (ii): 1317*
- Cruickshank JM. *The effects of parity on the leucocyte count in pregnant and non-pregnant women. Brit J Haematol 1970; 18: 531-540*
- Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. *Leukocytes and the risk of ischemic diseases. JAMA 1987; 257: 2318-2324*
- Feinstein AR. *Clinical epidemiology: The architecture of clinical research. Philadelphia, WB Saunders Co., 1985, pp. 513-517*
- Friedman GD, Fireman BH. *The leukocyte count and cancer*

- mortality. *Am J Epidemiol* 1991; 133:376-380
- Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. *The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. N Engl J Med* 1974; 290:1275-1278
- Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. *Predictors of sudden cardiac death. Circulation* 51-52 (Suppl. II) 1975; :164-169
- Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP. *The leukocyte count: A predictor of hypertension. J Clin Epidemiol* 1990a; 43:907-911
- Friedman GD, Siegelaub A, Seltzer CC, Feldman R, Collen MF. *Smoking habits and the leukocyte count. Arch Env Health* 1973; 26:137-143
- Friedman GD, Tekawa I, Grimm RH, Manolio T, Shannon SG, Sidney S. *The leukocyte count: Correlates and relationship to coronary risk factors: The CARDIA Study. Int J Epidemiol* 1990b; 19:889-893
- Grimm RH, Neaton JD, Ludwig W. *Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer and all-cause mortality. JAMA* 1985; 254:1932-1937
- Haines AW, Howarth D, North WR, Goldenberg E, Stirling Y, Meade TW, Raftery EB, Millar-Craig MW. *Haemostatic variables and the outcome of MI. Thromb-Haemost* 1983; 50:800-803
- Hansen LK, Grimm RH, Neaton JD. *The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. Int J Epidemiol* 1990; 19:881-888
- Hauck WW, Neuhaus JM, Kalbfleisch JD, Anderson S. *A consequence of omitted covariates when estimating odds ratios. J Clin Epidemiol* 1991; 44:77-81
- Helmer DC, Ragland DR, Syme SL. *Hostility and coronary artery disease. Am J Epidemiol* 1991; 133:112-122
- Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, Kohorn E, Schwartz P. *Pre-treatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: A multi-variable analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:445-455
- Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in observational epidemiology, New York, Oxford University Press, 1986, pp. 285-308*
- Kemeny N, Braun DW. *Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma: Importance of lactic dehydrogenase, performance status and WBC. Am J Medicine* 1983; 74:786-794
- Kuchel O. *The autonomic nervous system and blood pressure regulation in human hypertension. In: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, Eds. Hypertension: Physiopathology and treatment, 2nd eds. New York, McGraw-Hill, 1983, pp. 140-160*
- Lee SK, Yoon NK, Suh SK, Lee CW. *Health status of rural and urban residents by screening test. Korean J Rural Med* 1988; 13:88-96
- Michalek JE, Mihalko D, Tripathi RC. *Cautions on the reanalysis of epidemiologic databases. Stats in Med* 1989; 8:653-664
- Petitti DB, Kipp H. *The leukocyte count: Associations with intensity of cigarette smoking and persistence of effect after quitting. Am J Epidemiol* 1986; 123:89-95
- Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH. *Leukocyte counts and coronary heart disease in Japanese cohort. Am J Epidemiol* 1982; 116:496-506
- Prentice RL, Szatrowski TP, Kato H. *Leukocyte counts and cerebrovascular disease. J Chronic Dis* 1982; 35:703-714
- Schlant RC, Forman S, Stamler J, Canner PL. *The natural history of coronary heart disease: Prognostic factors after recovery from myocardial infarction in 2789 men: The 5-year findings of the Coronary Drug Project. Circulation* 1982; 66:401-414
- Schlesselman JJ. *Case-control studies: Design, conduct and analysis. New York, Oxford University Press, 1982, pp. 148-150*