

# 유기용제 폭로가 Alzheimer질환의 위험인자로 작용하는가에 관한 환자-대조군 연구

(Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study)

저자 : Kukull WA et al.

출처 : Am J Epidemiol 1995;141:1059-1071

안 연 순

최근의 연구결과 Alzheimer질환의 원인은 매우 이질적이어서 유전 뿐만 아니라 환경요인이 병인론에 작용하고 있는 것으로 알려져 있다. 급성 유기용제 폭로가 중추신경계에 영향을 미친다는 점에 대해서는 학자들간의 이견이 거의 없으나 폭로중단 후 장애가 진행되거나 오랜기간이 지난 후까지 중추신경계에 손상을 주는가에 대해서는 이견이 크다. 어떠한 유기용제에 낮은 농도로 장기간 폭로되는 것이 만성독성뇌증 (chronic toxic encephalopathy)을 일으키는가는 유기용제 폭로력이 나이가 들어 후속적으로 발생하는 Alzheimer질환의 위험인자가 되는가와와는 근본적으로 다른 문제이므로 Kukull등은 유기용제 폭로가 후속적으로 일어나는 Alzheimer질환과 어떤 관계가 있는가를 지역사회 중심의 환자-대조군 연구 (community-based case-control study)를 통해 밝히고자 하였다.

연구는 워싱턴 대학의 Alzheimer병 환자 등록 (Alzheimer's Disease Patient Registry, ADPR) 팀에 의해 이루어졌는데 이 연구는 방법론상에서 환자-대조군 연구의 진수를 보여 주는 것으로 연구자에게 환자-대조군 연구가 간단하게 생각되지만 얼마나 철저하게 계획되고 검증되어야 하는가를

가르쳐 주고 있다. 연구대상은 시애틀 지역의 HMO에 가입된 60세 이상 노인 2만 3천명을 대상으로 하여 이중에서 환자군과 대조군을 얻었다. ADPR 팀은 2가지 전략의 감시체계망에 의하여 새로운 환자를 등록시켰는데 첫번째 방법은 해당 HMO와 관련된 시애틀 지역의 보건의료망을 체계적으로 검토(예를들면 신경과 클리닉의 기록 검토, CT촬영 기록 검토, 정신보건 클리닉 및 응급실 기록 검토 등)하여 새로운 환자를 발견하였다. 두번째 방법은 일차의료를 담당하는 의사와 접촉하는 전략(primary care physician contact strategy)으로 이 의사들에게 월 1회의 편지를 띄워 새로운 환자를 발견하고 ADPR에 등록하였는가를 질문하고 등록하도록 교육하였다. 일단 2가지 전략에 의한 감시체계에 의하여 환자라고 등록이 되면 환자를 확인하는 과정을 밟았는데 환자의 확인은 몇단계에 의하여 이루어졌다. 먼저 훈련된 HMO의사에 의해 면접이 이루어진 후 다음으로 ADPR 연구 간호사에 의해 면접과 치매(dementia)여부에 대한 간단한 검사를 받은 후 간호사의 임상적 판단에 의해 질환자라고 판단되면 환자는 ADPR의사에 의해 신체 및 신경학적 검사를 받고 정신과의사에 의

하여 신경정신과적 검사를 받는다. 이때 환자의 대리인(proxy interviewer)은 환자와 관련된 직업력을 비롯하여 여러가지 위험인자에 대한 면접조사를 받는다. 위의 과정을 종합하여 의사와 정신과 의사에 의하여 미리 정해진 Alzheimer 질환과 치매에 대한 표준화된 진단기준에 의하여 진단이 이루어진다. 진단은 4가지 (probable Alzheimer's disease, possible Alzheimer's disease, 치매, 진단기준 부적합)로 분류되는데 probable Alzheimer's disease만이 환자군으로 분류되고 나머지는 매년 다시 심사한다. 환자군을 분류하고도 정확성을 기하기 위하여 환자는 매년 다시 심사하며, 진단명이 바뀌는 경우에도 전과정을 다시 심사하고 환자가 사망한 경우 뇌의 부검을 실시하였다. 환자로 진단되었으나 연구에 참여하기를 거부하는 사람에 대하여 선택편견을 막기 위하여 의무기록 등을 검토하여 여러 변수를 조사하고 참여한 사람과 차이가 없음을 검토하였다. 대조군은 HMO에 가입된 환자군을 제외한 나머지 인구에서 컴퓨터를 이용하여 연령과 성을 짝짓기하여 무작위추출하였다. 대조군도 치매와 Alzheimer 질환이 없음을 정확히 하기 위하여 면접과 몇가지 신경정신학적 검사를 하였고 대리인을 통하여 면접한 결과를 자료로 이용하였다. 이 연구의 또 하나의 다른 특징은 대조군에서 대리인을 면접하고(control proxy interview) 다른 장소에서 대리인과 당사자를 면접(consensus interview)하여 양자간의 일치도(agreement)와 신뢰도(reliability)를 측정하였다. 그리고 consensus자료를 참값으로 가정하고 consensus에 대한 proxy의 타당도(validity)를 측정하였는데 proxy로 부터 얻은 자료를 이용하여 비차비를 구한 값과 consensus에서 구한 비차비(corrected odds ratio)를 이용하여 편의의 방향(bias의 potential direction)을 추정하였다. 또 환자군과 대조군에서 recall bias에 의한 효과를 동등하게 하기 위하여 기준년도(reference year)의 개념을 도입하였다. 폭로에 대한 평가는 용제폭로자(solvent exposure)와 용제폭로가능성자(probable solvent exposure)의 둘로 분류하였는데 용제폭로자는 특정용제의 이름을 나열하고 폭로여부를 대답하도록 하였고 용제폭로가능

성이 있는 자는 용제폭로가 가능한 직업(예를들면 도장작업 등)을 예로들어 폭로된 적이 있다고 대답한 경우와 위에서 특정용제에 폭로되었다고 대답한 경우를 합하여 용제폭로가능한 자로 분류하였다. 분석은 환자군과 대조군에서 폭로에 대한 조비차비(crude odds ratio)를 구하고 연령(연속형), 교육수준(고졸이하, 고졸이상)환자 및 대조군과 대리인과의 관계(배우자, 자녀, 기타), 음주정도를 독립변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 또 혼란변수 및 교호작용을 평가하기 위하여 층화하여 분석후 결과를 비교평가 하였다.

연구결과 환자군과 대조군에서 용제폭로에 대한 조비차비가 유의하게 증가하였으며 성별도 분류하여 분석시 남자에서는 유의하였으나(비차비 6.8, 95% 신뢰구간 2.2~22.3) 여자에서는 유의하지 않았다(비차비 1.0, 95% 신뢰구간 0.3~2.9). 용제폭로가능성에 대한 비차비도 남녀로 구분하여 분석시 남자에서만 유의하였으나 남녀에 의한 비차비의 크기는 용제폭로집단만큼은 크지 않았다. consensus를 참값으로 가정하여 수정된 비차비(corrected odds ratio)를 구하였을때 비차비가 증가하여 proxy에 의한 편의가 null를 향하였다(toward null). 즉 proxy의 정보에 의하여 비차비 평가시, 폭로와 질환과의 관계가 과소평가되는 것으로 나타났다. 용제폭로군은 성에 의한 교호작용(interaction)이 있어 남녀로 분류하고 용제폭로, 교육정도, proxy와의 관계를 모형에 추가하면서 로지스틱 회귀분석을 한 결과 여성과 남성 모두에서 고교이상 졸업자의 비차비가 유의하게 낮았고 자녀가 응답한 경우 비차비가 유의하게 높았다. 회귀모형에 변수를 추가할때 용제폭로에 대한 비차비는 변화가 없어 이들 교육정도, proxy와의 관계변수는 혼란변수로 작용하지 않음을 알 수 있다. 용제폭로가능성 여부는 성별이 비차비에 크게 영향을 주지 않으므로 함께 분석한 결과 용제폭로와 비슷한 결과를 보여 주었다. 폭로기간을 용량의 대체개념으로 하여 비차비를 구하였을때 폭로기간이 증가할수록 비차비가 증가하였다. 또 환자군에서 대조군에 비하여 높은 연령까지 용제에 폭로된 것으로 나타나 폭로기간이 비슷하여도 낮은 연령까지 폭로시 위험이

증가하는 것으로 추정된다. 이상의 연구결과 유기용제에 대한 폭로경력은 Alzheimer 질환의 위험인자로 밝혀졌으나 이것은 향후 유기용제 폭로의 경

로, 폭로의 수준, 병인론에 대한 실험실 연구, 전향적 코호트 연구 등이 더 이루어진 후 결론지어야 할 것으로 판단된다. **상업보건의료**

### 아이디어는 어디에나

미국 샌디에이고에 있는 엘 코데즈 호텔을 높이 증축할 때의 일이었습니다. 증축한 부분에 올라갈 엘리베이터 공사를 하려니, 각 층마다 방을 잘라 없애고 새로 엘리베이터 통로를 만들어야 할 형편이었습니다. 일류 전문가들이 높이 올라가는 건물을 보며 고심하는 모습을 보고 지나가던 한 인부가 증언하였습니다.

“이상도 하지, 엘리베이터를 왜 건물밖으로 세우려고 하지 않을까?”

이렇게 해서 멋진 항구를 바라볼 수 있는 옥외 전망용 투명 엘리베이터가 탄생했던 것입니다.

사익러스 맥코릭이란 사람이 이발소에 갔을 때였습니다. 이발사들이 기계로 머리를 깎는 것을 보고, 문득 생각이 떠올랐습니다. “곡식을 거두어 들일 때, 사람들은 왜 이 원리를 이용하지 않을까?”

그래서 자동차에, 머리 깎는 기계의 원리를 이용하여 대평원을 깎아내기 시작했던 것입니다.

위의 예 말고도, 비전문가이면서도 좋은 아이디어를 낸 사람은 수도 없이 많습니다.

흔히들 좋은 아이디어나 발명은 전문가의 머리에서만 나오는 걸로 치부해 버리고, 나와는 관계없는 일이라고 제쳐둡니다.

그러나 전문가의 머리 속에는 고정관념들로 짙어 차 있는 경우도 많습니다. 때로는 “내가 낸 아이디어는 별 볼일 없는 거니까……” 하는 식으로 자기비하를 하는 사람도 있습니다.

우리는 발명가나 대담한 아이디어맨이 되려고 억지를 부릴 필요는 없습니다.

그러나 조그맣게 개선, 조그맣게 제안이 큰 결과를 가져오는 일도 때론 많습니다.

