

# 미세먼지 농도와 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망과의 관련성

하경화<sup>1</sup>, 서민아<sup>2</sup>, 강대용<sup>3</sup>, 김현창<sup>2</sup>, 신동천<sup>2</sup>, 김창수<sup>2</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 대학원 보건학과, <sup>2</sup>연세대학교 의과대학 예방의학교실, <sup>3</sup>연세대학교 보건대학원

## Ambient Particulate Matter and the Risk of Deaths from Cardiovascular and Cerebrovascular Disease

Kyoung Hwa Ha, MPH<sup>1</sup>, Mina Suh, MD<sup>2</sup>, Dae Ryong Kang, PhD<sup>3</sup>, Hyeon Chang Kim, MD<sup>2</sup>, Dong Chun Shin, MD<sup>2</sup>, Changsoo Kim, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Public Health, Yonsei University Graduate School; <sup>2</sup>Department of Preventive Medicine, Yonsei University College of Medicine; <sup>3</sup>Graduate School of Public Health, Yonsei University, Seoul, Korea

### ABSTRACT

**Background:** To assess the association between ambient particulate matter and cardiovascular death in seven cities in the Republic of Korea during the period of 2002-2008. **Methods:** A time-stratified case-crossover design was used to examine association between particulate matter and deaths from cardiovascular or cerebrovascular disease; hypertensive disease 12,821, ischemic heart disease 39,577, cardiac arrhythmia 1,627, cerebrovascular disease 88,047. Mortality data was obtained from National Statistical Office, and hourly mean concentrations of particulate matter  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter and meteorological data were obtained from the Ministry of Environment. The percent increase in the risk of death associated with an interquartile range increase in particulate matter was determined by conditional logistic regression analysis after adjusting for national holidays and meteorological factors. **Results:** The largest association was a 0.8% increase (95% confidence interval [CI], 0.1-1.6) in death risk related to an interquartile range increase in particulate matter  $\leq 10 \mu\text{m}$  (average of 0 to 2 days prior to the day of death). Classified as the cause of death, the association was a 1.2% increase (95% CI, 0.2-2.2) in death from cerebrovascular disease related to an interquartile range increase in particulate matter  $\leq 10 \mu\text{m}$ . But others were statistically not significant. After stratification of death cases by year of death, statistically significant associations were a 2.3% increase (95% CI, 0.1-4.4) in death risk from ischemic heart disease in 2002-2004 and 2.0% increase in death from cerebrovascular disease (95% CI, 0.3-3.8) in 2006-2008. **Conclusions:** Our results suggest that ambient air pollution increases the risk of deaths from cardiovascular and cerebrovascular disease in the Republic of Korea. (J Korean Soc Hypertens 2011;17(2):74-83)

**Key words:** Particulate matter, Cardiovascular diseases, Cerebrovascular disorders, Cross-over studies

### 서론

논문접수일: 2011. 5. 25, 심사완료일: 2011. 6. 14, 게재승인일: 2011. 6. 15  
교신저자: 김창수  
주소: 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 예방의학교실  
Tel: 02) 2228-1880, Fax: 02) 392-8133  
E-mail: preman@yuhs.ac  
본 연구는 2007년 대한고혈압학회 산학협동연구의 지원을 받아 수행하였음.

미세먼지가 인체에 미치는 영향에 대한 중요성은 1993 년도에 Dockery 등<sup>1)</sup>이 발표한 미국 6대 도시 연구에서 미세먼지가 사망과 밀접한 관련성이 있는 것으로 보고하

면서부터 대두되었다. 이후 다양한 역학 연구결과가 발표되고 있으며, 최근 미세먼지 노출은 호흡기계 질환의 발생뿐만 아니라 심뇌혈관계 질환, 염증성 장질환, 정신과적 질환의 발생 및 사망의 증가와도 관련이 있는 것으로 보고하고 있다.<sup>2-11)</sup>

미세먼지 노출과 관련된 건강영향은 장기간 노출뿐만 아니라 노출 후 수 시간 내에 심뇌혈관계 질환이 발생한다는 연구결과도 발표되고 있다. Sun 등<sup>12)</sup>은 미세먼지 농도가 증가할수록 급성 심뇌혈관계 질환으로 인한 입원 위험이 증가한 것으로 보고하였는데, 이는 미세먼지 농도의 단기간 변화에도 질병 및 사망의 위험이 증가할 수 있음을 의미한다.

우리나라에서도 미세먼지와 심뇌혈관계 질환 등과의 관련성에 대한 역학연구가 보고되고 있다. Hong 등<sup>13)</sup>은 미세먼지 농도가 증가할수록 급성 뇌졸중으로 인한 사망 위험이 증가한 것으로 보고하였고, Kwon 등<sup>14)</sup>은 미세먼지 농도가 증가할수록 심부전에 의한 사망 위험이 증가한 것으로 보고하였다. 그러나 최근까지 많은 역학연구에서

미세먼지와 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망과의 관련성에 대한 연구결과를 보고하고 있지만, 일부 질환에 국한되어 진행된 연구가 대부분으로 심뇌혈관계 질환을 체계적으로 분류하여 미세먼지 노출과의 관련성을 연구한 결과는 많지 않다.<sup>6,15)</sup>

따라서 본 연구에서는 우리나라 7대 광역도시를 대상으로 미세먼지와 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망과의 관련성을 파악하고, 심뇌혈관계 질환에 의한 사망을 고혈압성 질환, 허혈성 심장질환, 부정맥, 뇌혈관질환으로 구분하여 각각의 관련성을 살펴보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 통계청에서 제공하는 사망원인통계자료를 이용하여 2002년 1월 1일부터 2008년 12월 31일까지의 7대 광역도시(서울특별시, 인천광역시, 대전광역시, 대구광역시, 울산광역시, 광주광역시, 부산광역시)에서 40세 이상의

**Table 1.** General characteristics of the study subjects in 2002–2008

Characteristic	Deaths from cardiovascular and cerebrovascular disease		
	Period I (2002–2004) n=69,519	Period II (2006–2008) n=68,341	Total n=160,273
Sex of death			
Men	33,703 (48.5)	33,126 (48.5)	77,710 (48.5)
Women	35,816 (51.5)	35,215 (51.5)	82,563 (51.5)
Age at death			
40–64 yr	17,649 (25.4)	13,987 (20.5)	36,894 (23.0)
≥65 yr	51,870 (74.6)	54,354 (79.5)	123,379 (77.0)
Region of death			
Seoul	27,757 (39.9)	26,427 (38.7)	63,199 (39.4)
Incheon	8,241 (11.9)	8,247 (12.1)	19,045 (11.9)
Daejeon	4,161 (6.0)	3,984 (5.8)	9,397 (5.9)
Daegu	7,935 (11.4)	8,022 (11.7)	18,503 (11.5)
Ulsan	2,745 (4.0)	2,911 (4.3)	6,607 (4.1)
Gwanju	3,547 (5.1)	3,732 (5.5)	8,418 (5.3)
Busan	15,133 (21.8)	15,018 (22.0)	35,104 (21.9)
Disease of death			
Death from hypertensive disease	5,251 (7.6)	5,843 (8.6)	12,821 (8.0)
Death from ischemic heart disease	15,951 (22.9)	17,955 (26.3)	39,577 (24.7)
Death from cardiac arrhythmia	476 (0.7)	915 (1.3)	1,627 (1.0)
Death from cerebrovascular disease	40,748 (58.6)	34,962 (51.2)	88,047 (54.9)
Others*	7,093 (10.2)	8,666 (12.7)	18,201 (11.4)

Values are presented as a number (%).

\*None of four disease categories: Hypertensive disease, ischemic heart disease, cardiac arrhythmia and cerebrovascular disease.

심뇌혈관계 질환으로 인해 사망한 160,273명을 대상으로 하였다. 성별로 나누었을 때, 남자는 77,710명, 여자는 82,563명이며, 연령별로 나누었을 때, 사망한 시점의 연령이 65세 미만인 경우는 36,894명, 65세 이상은 123,379명이었다. 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망자는 사망원인별 분류에서 순환기계 질환(ICD 10<sup>th</sup>, I00-99)으로 사망한 사람으로 정의하였다. 또한 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망자 160,273명 중 고혈압성 질환(ICD 10<sup>th</sup>, I10-13)으로 인한 사망자 12,821명, 허혈성 심장질환(ICD 10<sup>th</sup>, I20-25)으로 인한 사망자 39,577명, 부정맥(ICD 10<sup>th</sup>, I47-49)으로 인한 사망자 1,627명, 뇌혈관질환(ICD 10<sup>th</sup>, I60-69)으로 인한 사망자 88,047명으로 나누어 분석하였다. 그리고 전체 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망 및 각각의 세부항목으로 인한 사망을 사망자의 사망 시점 연도에 따라 2002년에서 2004년(period I, 69,519명), 2006년에서 2008년(period II, 68,341명)으로 구분하여 분석하였다. 각 기간을 심뇌혈관계 질환 세부항목으로 나누었을 때, 2002년에서 2004년에 사망한 사람의 경우 뇌혈관질환으로 인한 사망자가 40,748명으로 가장 많았고, 허혈성 심장질환(n=15,951), 고혈압성 질환(n=5,251), 부정맥(n=476) 순이었다. 2006년에서 2008년 기간 동안에도 뇌혈관질환으로 인한 사망자가 34,962명으로 가장 많았고, 허혈성 심장질환(n=17,955), 고혈압성 질환(n=5,843), 부정맥(n=915) 순으로 나타났다 (Table 1).

## 2. 미세먼지자료 및 기상자료

미세먼지(지름이 10 μm 이하의 분진, 10 μm-particulate matter, PM<sub>10</sub>)는 2001년 12월 1일부터 2008년 12월 31일 기간 동안 7대 광역도시의 대기오염자동측정망(telemetering system)에서 측정된 자료 중, 서울 27개, 인천 15개, 대전 7개, 대구 11개, 울산 13개, 광주 7개, 부산 17개의 지점자료들을 사용하였다. 측정 자료가 시간대별로 제공되므로 각 지점별 24시간 측정값을 이용하여 일별 평균치를 구한 뒤, 지역별로 구분하여 해당 지점들의 평균값을 구하여 지역 단위의 일별 평균치로 사용하였다.

기상자료는 7대 광역도시 기상청의 지상 관측점에서 측정된 자료 중 기온(°C), 이슬점(°C), 해면기압(mm Hg)에

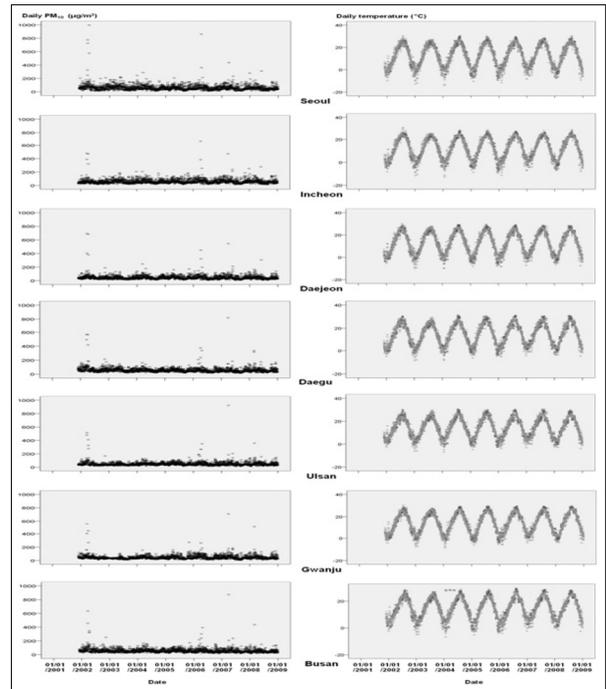


Fig. 1. Daily average concentration of particulate matter (left) and air temperature (right) in seven cities, 2002–2008. The lines drawn are nonparametric smooths (natural cubic spline) of the data.

대한 자료를 이용하였다. 기온은 24시간 측정되며, 이슬점, 기압은 3시간에 한 번씩 측정되므로, 각 지점별 일별 평균값을 구한 뒤 지역 단위의 일별 평균치로 사용하였다. 기온, 이슬점, 기압의 경우 하루 변동 값이 크고, 사망률에 영향을 미치며, 일별 분포가 비선형적이므로 natural cubic spline (NCS) 보간법을 활용하여 보정하였다. 일반적으로 NCS 보간법을 이용할 때 일 년을 단위로 자유도(degrees of freedom)는 3으로 고정된다.<sup>16)</sup> 따라서 2002년부터 2008년까지 총 7년간의 기상자료의 자유도는 21이지만 적합도를 고려하여 자유도 24로 고정하여 기상자료의 일별 값을 보정하였다. Fig. 1은 2002년부터 2008년까지 7대 광역도시의 일평균 미세먼지 농도, 기온에 대한 분포를 나타낸 것이다.

## 3. 통계분석

대기오염의 급성효과는 Maclure<sup>17)</sup>에 의해 처음으로 제안된 환자-교차연구설계(case-crossover design)로 평가할 수 있는데, 이 방법은 연구대상자(case)로부터 대조군 자

료를 확보한다. 이 연구 설계는 환자군으로 선정된 연구 대상자가 다시 자신의 대조군이 되므로 개인특성(성별, 유전적 감수성 등)으로 인해 발생할 수 있는 혼란요인이 짝짓기 방법에 의하여 통제된다는 장점을 갖고 있다.<sup>18)</sup> 본 연구에서는 사망일과 같은 달의 동일한 요일을 대조일로 정의하는 시간-층화 환자-교차 연구설계법(time-stratified case-crossover study design)을 이용하였다. 즉, 연구대상자가 2011년 5월 9일에 사망한 경우, 해당일이 환자군의 노출기간이 되며, 5월 2일, 16일, 23일, 30일은 환자군이 사망하지 않은 날짜로 대조군의 노출기간으로 정의하는 연구설계이다. 이 연구방법은 동일 대상자가 환자군과 대조군으로서의 역할을 하게 되기 때문에 개인적인 잠재적 혼란변수(연령, 흡연, 음주 등)는 변화가 없게 된다. 따라서 환자군의 노출기간과 대조군의 노출기간 동안의 외부적인 요인, 즉 온도, 습도 등의 기후요인과 대기오염 농도의 차이만 존재하게 된다.

환자-교차연구의 경우 고려해야 할 문제 중 하나가 시차 효과(lag effect)인데 특정한 날의 대기오염 농도의 변화가 당일 인체에 영향을 미치게 되면 그 효과는 하루에서 이틀 후 나타나게 된다. 대부분의 연구에서 시차효과를 고려하기 위하여 대기오염 농도 각 일자의 영향을 각각 평가하는 단일 시차 모형(single-lag model)과 축적된 대기오염 농도를 평가하는 누적 시차 모형(cumulative-lag model)을 사용하고 있으며, 단일 시차 모형 보다 누적 시차 모형이 좀 더 적합한 것으로 보고하고 있다.<sup>19,21)</sup> 하지만 대부분의 연구는 전체 사망에 관한 연구로, 미세먼지와 심뇌혈관계 질환 사망의 관련성을 평가하는데 단일 시차 모형과 누적 시차 모형 중 어떤 모형이 더 적합한지 알 수 없다. 따라서 본 연구에서는 사망일(lag 0), 사망 1일 전(lag 1), 사망 2일 전(lag 2), 사망 3일 전(lag 3) 각각의 영향을 평가하는 단일 시차 모형과 사망일에서 사망 1일 전(cumulative lag 1), 사망일에서 사망 2일 전(cumulative lag 2), 사망일에서 사망 3일 전(cumulative lag 3)의 축적된 영향을 평가하는 누적 시차 모형으로 구성하여 분석하였다.

누적 시차 모형은 미세먼지 농도의 시간시차효과를 고려한 시차분포모형(distributed lag model) 중 Almon<sup>22)</sup>의 추정방법을 사용하여 미세먼지 농도가 사망에 미치는 영

향을 계산하였다. 시차분포모형은 사회과학분야에서 처음 사용된 모형으로 회귀모형에 설명변수의 현재 값뿐만 아니라 과거의 값들도 같이 포함된 동태적 모형(dynamic model)이다. 즉, 설명변수가 일정한 시차를 두고 변동하는 경우를 분석하기 위해 독립변수의 과거값을 설명변수로 포함하는 회귀모형이다. 본 연구에서 사용된 시차분포모형은 다음의 식으로 정의된다.

$$y_t = \alpha + \beta_0 X_t + \beta_1 X_{t-1} + \dots + \beta_k X_{t-k} + u_t$$

$X_t$ : 사망일의 미세먼지 농도

$X_{t-1}$ : 사망 1일 전 미세먼지 농도

$X_{t-k}$ : 사망 K일 전 미세먼지 농도

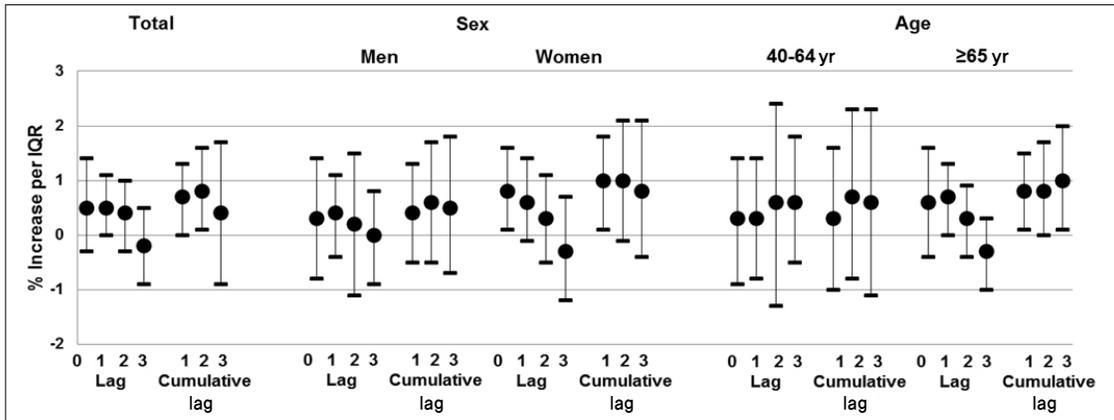
본 연구에서는 기후변수 및 공휴일을 보정한 뒤 7대 광역도시별로 미세먼지 농도가 사망에 미치는 영향을 평가하고자 다음의 식으로 정의되는 조건부 로지스틱 회귀방정식(conditional logistic regression)을 사용하여 분석하였다. 이때 미세먼지 농도의 단위는 2002년에서 2008년까지의 7대 광역도시 미세먼지 농도의 사분위수 범위(interquartile range, IQR;  $39.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )를 사용하였다. 보정된 기후변수로는 해당일의 기온, 이슬점, 기압과 해당일 이전 3일 동안의 평균 기온, 평균 이슬점, 평균 기압이 포함되었다.

$$P(Y = 1) = \log \left[ \frac{P(Y = 1)}{1 - P(Y = 1)} \right] = \alpha + \beta_0 + \sum_j \beta_j \times (\text{variable})$$

각 광역도시의 분석결과는 메타분석 기법인 변량효과모형(random-effects meta-regression model)을 활용하여 결합하였다.<sup>23)</sup> 이는 7대 광역도시 각각의 분석결과를 서로 다른 연구에서 도출된 것으로 가정하여, 각각의 결과를 메타분석 방법에 의하여 통합하는 것을 말한다. 통계 분석은 SAS ver. 9.2 (Institute Inc., Cary, NC, USA)와 STATA ver. 11.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA)을 사용하였다.

## 결 과

Fig. 2에서는 7대 광역도시의 미세먼지 농도의 사분위



**Fig. 2.** Random-effects estimates of change in deaths cardiovascular and cerebrovascular disease associated with an interquartile range increase in particulate matter. The day of death and 1, 2, and 3 days prior to the day of death from circulatory system disease were described as lag 0, lag 1, lag 2, and lag 3, respectively. Cumulative lag refers to cumulative lagged exposure, that is, the mean particulate matter concentrations on the specified day and all subsequent days. The interquartile range (IQR) was 39.05  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for 10  $\mu\text{g}$  particulate matter. Dots indicate the percent increase in death, and whiskers indicate 95% confidence intervals.

수 범위의 증가에 따른 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망 위험도를 각각의 lag time에서 보았으며 성별, 연령별로 나누어 제시하였다. 전체적으로 사망일에서 사망 하루 전 (cumulative lag 1)의 평균 미세먼지 농도가 사분위수 범위 증가할수록 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망은 0.7% 증가하였고, 사망일에서 사망 이틀 전(cumulative lag 2)의 평균 미세먼지 농도가 사분위수 범위 증가할수록 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망은 0.8% 증가하였다. 하지만 다른 lag time에서는 통계적으로 유의한 결과를 보이지

않았다. 성별로는 남자에서는 모든 lag time에서 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았고, 여자에서 사망일과 사망일에서 사망 하루 전(cumulative lag 1)의 평균 미세먼지 농도가 증가할수록 사망 위험이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 연령별로는 사망 시점이 40세 이상 65세 미만인 경우 모든 lag time에서 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았고, 65세 이상인 사람에서 사망일에서 사망 하루 전(cumulative lag 1), 사망일에서 사망 삼일 전 (cumulative lag 3) 평균 미세먼지 농도가 증가할수록 사

**Table 2.** Random-effects estimate of change in the risk of death associated with an interquartile range increase in particulate matter after stratification by subgroup (cumulative lag 1 and cumulative lag 2)

	% Increase (95% confidence intervals) for death		
	Total	Sex	
		Men	Women
<b>Cumulative lag 1</b>			
Death from hypertensive disease	-0.7 (-3.0-1.7)	-0.6 (-4.8-3.8)	-0.5 (-3.3-2.5)
Death from ischemic heart disease	1.1 (-0.2-2.4)	0.5 (-1.3-2.2)	1.7 (-0.1-3.6)
Death from cardiac arrhythmia	-7.4 (-16.0-2.0)	-7.9 (-18.2-3.6)	-7.5 (-17.1-3.2)
Death from cerebrovascular disease	0.8 (0.0-1.6)	0.5 (-0.7-1.7)	1.1 (-0.1-2.3)
<b>Cumulative lag 2</b>			
Death from hypertensive disease	-1.5 (-4.2-1.3)	-0.6 (-5.4-4.6)	-1.9 (-5.2-1.6)
Death from ischemic heart disease	1.1 (-0.4-2.6)	0.5 (-1.7-2.8)	1.4 (-0.9-3.6)
Death from cardiac arrhythmia	-6.4 (-17.3-6.0)	-8.7 (-21.2-5.7)	-4.7 (-17.0-9.4)
Death from cerebrovascular disease	1.2 (0.2-2.2)	1.1 (-0.4-2.5)	1.4 (0.0-2.8)

\*The interquartile range was 39.05  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for 10  $\mu\text{g}$  particulate matter.

**Table 3.** Random-effects estimate of change in the risk of death associated with an interquartile range increase in particulate matter after stratification by subgroup and year (cumulative lag 2)

	% Increase (95% confidence intervals) for death	
	Period I (2002–2004)	Period II (2006–2008)
Death from circulatory system disease	0.5 (-0.5–1.6)	0.9 (-0.5–2.4)
Death from hypertensive disease	-2.2 (-6.1–1.8)	-0.9 (-5.2–3.6)
Death from ischemic heart disease	2.3 (0.1–4.4)	-0.4 (-2.8–2.0)
Death from cardiac arrhythmia	16.1 (-15.3–59.1)	-11.3 (-29.7–11.9)
Death from cerebrovascular disease	0.4 (-1.4–2.2)	2.0 (0.3–3.8)

\*The interquartile range was 39.05  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for 10  $\mu\text{g}$  particulate matter.

망 위험이 통계적으로 유의하게 증가하였다.

7대 광역도시에서 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망과의 관련성이 통계적으로 유의한 결과를 보인 사망일에서 사망 하루 전(cumulative lag 1), 사망일에서 사망 이틀 전(cumulative lag 2)에 미세먼지 농도의 사분위수 범위 증가에 따른 사망의 위해도를 고혈압성 질환, 허혈성 심장질환, 부정맥, 뇌혈관질환에 의한 사망으로 나누어 제시하였다(Table 2). 사망일에서 사망 하루 전(cumulative lag 1)에서는 모든 항목에서 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았으며, 사망일에서 사망 이틀 전(cumulative lag 2)에서는 뇌혈관질환에 의한 사망에서만 미세먼지 농도가 사분위수 범위 증가할수록 사망 위해도가 1.2% 증가하였다.

Table 3에서는 7대 광역도시의 사망일에서 사망 하루 전(cumulative lag 2) lag time의 질환별 사망 위해도를 연도별로 구분하여 제시하였다. 2002년에서 2004년(period I)의 경우 허혈성 심장질환으로 인한 사망에서 미세먼지 농도가 사분위수 범위 증가할수록 사망 위해도는 2.3% 증가하였지만 다른 질환에서는 통계적으로 유의하지 않았다. 2006년에서 2008년(period II)의 경우 뇌혈관질환에 의한 사망에서 미세먼지 농도가 사분위수 범위 증가할수록 사망 위해도는 2.0% 증가하였지만 다른 질환에서는 통계적으로 유의하지 않았다.

### 고 찰

본 연구에서는 7대 광역도시에서 2002년에서 2008년까지 40세 이상의 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망자 160,273명을 대상으로 미세먼지와 심뇌혈관계 질환으로 인한 사

망의 관련성을 환자-교차연구를 통해 파악하고자 하였다. 본 연구에서 미세먼지와 심뇌혈관계 질환에 의한 사망은 사망일에서 사망 하루 전(cumulative lag 1), 사망일에서 사망 이틀 전(cumulative lag 2)에서 유의한 양의 관련성을 보였다. 미세먼지의 심뇌혈관계 질환에 의한 사망에 미치는 단기 영향에 대해서는 기존 연구에서도 이미 보고된 바 있다. Touloumi 등<sup>24)</sup>의 연구에서 사망일에서 사망 하루 전(cumulative lag1)에 미세먼지 농도가 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  증가할수록 심뇌혈관계 질환에 의한 사망은 0.86% 증가하는 것으로 보고하였고, Wong 등<sup>25)</sup>의 연구에서도 사망일에서 사망 하루 전(cumulative lag 1)에 미세먼지 농도가 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  증가할수록 심뇌혈관계 질환에 의한 사망은 0.58% 증가하는 것으로 보고하였다. 본 연구에서 남녀 중 여자인 경우, 연령 구분 시 65세 이상인 경우에만 심뇌혈관계 질환에 의한 사망과 유의한 양의 관련성을 보이는데, 기존 연구에서도 여자가 남자보다, 연령이 높을수록 미세먼지에 더 취약하다고 보고하고 있다.<sup>26-28)</sup>

심뇌혈관계 질환을 세부 질환으로 분류 하였을 때, 미세먼지 농도와 뇌혈관질환에 의한 사망은 통계적으로 유의한 양의 관련성을 보였다. 결과에서 제시하고 있지 않지만, 뇌혈관질환에 의한 사망을 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke, ICD 10<sup>th</sup>, I61), 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke, ICD 10<sup>th</sup>, I63)으로 구분하여 미세먼지와와의 관련성을 보았을 때, 두 질환에 의한 사망은 양의 관련성을 보이지만 통계적으로 유의하지 않았다. 기존 연구에서는 뇌혈관질환 중 미세먼지와 허혈성 뇌졸중과의 관련성에 대하여 보고하였는데,<sup>15,29-33)</sup> Hong 등<sup>15)</sup>은 미세먼지가 급성 허혈성 뇌졸중으로 인한 사망을 증가시키는 것으로 보고하였으며,

Andersen 등<sup>29)</sup>에서도 미세먼지가 급성 허혈성 뇌졸중으로 인한 입원을 증가시키는 것으로 보고하고 있다.

본 연구에서는 허혈성 심장질환에 의한 사망은 미세먼지 농도가 증가할수록 증가하였지만 통계적으로 유의하지 않았다. 반면, 기존 연구에서는 미세먼지가 급성 허혈성 심장질환 발생을 증가시키는 것으로 보고하고 있다.<sup>10)</sup> 본 연구에서 사망 시점을 기준으로 2002년에서 2004년(period I), 2006년에서 2008년(period II)로 나누었을 때, 2002년에서 2004년의 경우 미세먼지 농도의 증가에 따라 허혈성 심장질환으로 인한 사망이 유의하게 증가하였는데, 이는 2002년에서 2004년의 경우 7대 광역도시의 평균 미세먼지 농도는  $56.18 \pm 39.69 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 로 2006년에서 2008년의 7대 광역도시 평균 미세먼지 농도  $54.76 \pm 39.08 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 보다 높았기 때문인 것으로 판단된다. 그러나 두 기간 동안 사망자 수의 차이로 인한 통계적 검정력의 문제로 인하여 발생하였을 가능성이 있기 때문에, 추후 연도별 미세먼지 농도에 따른 허혈성 심장질환 발생 및 사망의 위험에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

고혈압성 질환에 의한 사망, 부정맥으로 인한 사망은 통계적으로 유의하지 않았다. 하지만 Pope 등<sup>6)</sup>의 연구에서 미세먼지 농도가  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  증가할수록 부정맥, 심부전, 심정지로 인한 사망 위험은 1.13배로 통계적으로 유의한 결과를 보였고, 고혈압성 질환으로 인한 사망 위험은 1.07배로 미세먼지 농도에 따라 사망 위험이 증가한 것으로 보고하였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 본 연구에서 고혈압성 질환이나 부정맥에 의한 사망자 표본의 크기는 상대적으로 작기 때문에 추후 확대된 자료를 통해 미세먼지와 관련된 관련성을 평가할 필요가 있다고 생각된다.

미세먼지가 심뇌혈관계 질환에 미치는 기전에 대하여 현재까지 확실하게 알려져 있지 않지만 일부 연구에서 염증 반응, 사이토카인(cytokine) 및 케모카인(chemokine)의 분비, 백혈구수 증가, 폐에서 활성산소의 생성, 엔도톡신(endotoxin)에 의한 세포 및 조직의 반응 등에 의한 것으로 알려져 있다.<sup>6,8)</sup> 이 중 염증 반응은 심뇌혈관계 질환에 미치는 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다. 역학 연구, 동물 실험, 임상 실험 등에서 미세먼지의 단시간 노출로 인한 염증 반응의 영향들에 대하여 제시하고 있는

데,<sup>34-36)</sup> 경화된 혈관벽의 죽상판(atheromatous plaque)이 파열되어 혈액 응고반응을 유발하고 이로 인해 혈관이 막히게 되어 심뇌혈관계 질환이 발생하게 되는 일련의 과정에 염증 반응이 관련이 있음을 보고하고 있다.

본 연구의 장점은 첫째, 7대 광역도시의 미세먼지와 심뇌혈관계 질환에 의한 사망의 관련성을 규명하기 위하여 각 도시 연구결과 간의 변이를 고려한 랜덤효과(random effect)모형을 고려하여 통합된 결과를 산출하였다. 둘째, 기후변수는 사망률과 관련성이 있다고 보고되었는데,<sup>37)</sup> 본 연구에서는 기후변수 중 기온, 해당일 이전 3일 동안의 평균 기온, 이슬점, 해당일 이전 3일 동안의 평균 이슬점, 기압, 해당일 이전 3일 동안의 평균 기압을 NCS보간법을 활용하여 추정하였고, 각 기후 변수들의 영향을 조건부 로지스틱 회귀방정식을 통해 배제하였다. 그럼에도 불구하고 본 연구에서는 미세먼지 농도와 심뇌혈관계 질환에 의한 사망의 관련성이 통계적으로 유의하였다.

본 연구에서는 연구 설계 및 사용된 자료원의 특성으로 인한 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 대기오염도 자료는 자동측정망 자료를 이용하였으며, 도시별 평균 오염도 자료가 분석에 사용되었다. 비록 개인적인 요인은 환자-교차 연구설계를 통해 통제가 가능하지만, 환경적인 요인은 해당 지역의 평균 미세먼지 농도를 사용하게 되는 준-생태학적(semi-ecological study) 연구이다. 따라서 본 연구에서는 개인의 미세먼지 노출 정도를 정확하게 반영하지 못하였으며, 또한 각 도시별 고정 지점에서 측정된 자료를 사용하였고, 매시간 측정된 값들을 일별대표치로 사용하였으므로 공간·시간에 따른 미세먼지의 차이를 고려하지 못하였다. 또한, 대부분의 사람들이 하루 중 80% 이상의 시간을 실내에서 활동하므로 실외의 고정지점에서 측정된 미세먼지 농도를 사용하는 것은 측정오류를 발생시킬 수 있다. 따라서 본 연구는 가설 탐색적인 연구로서 인과관계 설명에는 제한이 있다. 그러나 연구결과의 해석에 있어서는 환자군과 대조군의 노출 수준이 잘못 분류될 가능성이 동일하므로 결과에 미치는 영향은 크지 않을 것으로 판단된다.<sup>38)</sup> 둘째, 본 연구에서는 통계청에서 제공하는 사망원인통계조사 원자료를 사용하였다. 사망원인통계조사는 통계청에서 제공하는 자료로 완전성이 높으나 사망

원인의 규명이 정확하지 않으며, 또한, 심뇌혈관계 질환의 발생일과 사망일간의 차이가 존재하게 된다. 그러나 이러한 바이어스(bias)는 분석에서 오히려 결과를 과소 추정하는 방향으로 나타났을 가능성이 크다. 셋째, 본 연구에서는 시간-층화 환자-교차 연구설계를 활용하여 해당 월의 사망일과 동일한 요일을 대조군으로 간주하고 사망 기간(case period) 및 대조 기간(control period)을 0-3일의 lag time을 고려하여 누적적인 영향을 보고자 하였다. 이러한 연구설계는 대기오염의 단기간의 영향을 분석하는 데 적합한 것으로 알려져 있으나, 장기적인 영향을 분석하는 것은 불가능하다. 따라서 본 연구는 단기간의 급격한 미세먼지 변화와 심뇌혈관계 질환과의 관련성을 분석한 연구로 대기오염의 장기간 노출에 따른 영향을 고려하지는 못하였다. 특히, 최근 미세먼지 혹은 대기오염의 장기간 노출과 심뇌혈관계 질환과의 관련성에 대한 연구가 지속적으로 보고되고 있기 때문에 향후 대규모의 코호트 연구가 필요할 것으로 판단된다.<sup>9)</sup>

결론적으로 본 연구에서는 우리나라 7대 광역도시를 대상으로 미세먼지와 심뇌혈관계 질환에 의한 사망과의 관련성을 분석한 결과, 미세먼지 노출이 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망 위험을 증가시키는 것을 확인할 수 있었다. 특히, 심뇌혈관계 질환 중에서 뇌혈관계 질환, 허혈성 심장질환으로 인한 사망과 미세먼지와의 관련성을 파악할 수 있었다. 추후 장기적으로 미세먼지의 영향에 대한 연구가 이루어질 필요가 있다.

## 요 약

**연구배경:** 우리나라 7대 광역도시를 대상으로 미세먼지와 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망과의 관련성을 파악하고, 심뇌혈관계 질환에 의한 사망을 고혈압성 질환, 허혈성 심장질환, 부정맥, 뇌혈관질환으로 구분하여 각각의 관련성을 살펴보고자 하였다.

**방법:** 통계청에서 제공하는 사망원인통계조사 자료를 이용하여 2002년부터 2008년까지 7대 광역도시의 심뇌혈관계 질환에 의한 사망자 160,273명을 연구대상으로 하였다. 미세먼지 농도는 각 지점별 24시간 측정값을 이용하여

일별 평균값을 사용하였다. 환자-교차연구설계(case-cross-over design)를 통해 각 개인의 사망한 날의 미세먼지 농도와 사망하지 않은 날의 미세먼지 농도를 기온, 이슬점, 기압, 공휴일의 영향을 통제한 상태에서 비교하였다.

**결과:** 사망일에서 사망 하루 전(cumulative lag 1)의 평균 미세먼지 농도가 사분위수 범위 증가할수록 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망은 0.7% 증가하였고, 사망일에서 사망 이틀 전(cumulative lag 2)의 평균 미세먼지 농도가 사분위수 범위 증가할수록 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망은 0.8% 증가하였다. 남녀 중 여자인 경우, 연령 구분 시 65세 이상인 경우에만 심뇌혈관계 질환에 의한 사망과 유의한 양의 관련성을 보였다. 심뇌혈관계 질환에 의한 사망을 세부항목으로 구분하였을 때, 사망일에서 사망 이틀 전(cumulative lag 2)에 뇌혈관질환에 의한 사망에서만 미세먼지 농도가 사분위수 범위 증가할수록 사망 위험도가 1.2% 증가하였다. 또한 질환별 사망 위험도를 연도별로 구분하였을 때, 2002년에서 2004년(period I)의 경우 허혈성 심장질환으로 인한 사망에서, 2006년에서 2008년(period II)의 경우 뇌혈관질환에 의한 사망에서 통계적으로 유의한 양의 관련성을 보였다.

**결론:** 우리나라 7대 광역도시를 대상으로 미세먼지와 심뇌혈관계 질환에 의한 사망의 관련성을 분석한 결과 미세먼지 농도가 높아질수록 심뇌혈관계 질환에 의한 사망 위험이 증가하였다.

## References

1. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med.* 1993;329:1753-9.
2. Laden F, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:667-72.
3. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2412-9.
4. Kim C, Jung SH, Kang DR, Kim HC, Moon KT, Hur NW,

- et al. Ambient particulate matter as a risk factor for suicide. *Am J Psychiatry*. 2010;167:1100-7.
5. Mar TF, Norris GA, Koenig JQ, Larson TV. Associations between air pollution and mortality in Phoenix, 1995-1997. *Environ Health Perspect*. 2000;108:347-53.
  6. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*. 2004;109:71-7.
  7. Neas LM, Schwartz J, Dockery D. A case-crossover analysis of air pollution and mortality in Philadelphia. *Environ Health Perspect*. 1999;107:629-31.
  8. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:2331-78.
  9. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2007;356:447-58.
  10. Pope CA 3rd, Muhlestein JB, May HT, Renlund DG, Anderson JL, Horne BD. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation*. 2006;114:2443-8.
  11. Puett RC, Hart JE, Yanosky JD, Paciorek C, Schwartz J, Suh H, et al. Chronic fine and coarse particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1697-701.
  12. Sun Q, Hong X, Wold LE. Cardiovascular effects of ambient particulate air pollution exposure. *Circulation*. 2010;121:2755-65.
  13. Hong YC, Lee JT, Kim H, Ha EH, Schwartz J, Christiani DC. Effects of air pollutants on acute stroke mortality. *Environ Health Perspect*. 2002;110:187-91.
  14. Kwon HJ, Cho SH, Nyberg F, Pershagen G. Effects of ambient air pollution on daily mortality in a cohort of patients with congestive heart failure. *Epidemiology*. 2001;12:413-9.
  15. Hong YC, Lee JT, Kim H, Kwon HJ. Air pollution: a new risk factor in ischemic stroke mortality. *Stroke*. 2002;33:2165-9.
  16. Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*. 2006;295:1127-34.
  17. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991;133:144-53.
  18. Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics*. 1998;54:596-605.
  19. Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwartz J, Balducci F, Medina S, et al. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *BMJ*. 1997;314:1658-63.
  20. Kelsall JE, Samet JM, Zeger SL, Xu J. Air pollution and mortality in Philadelphia, 1974-1988. *Am J Epidemiol*. 1997;146:750-62.
  21. Schwartz J. What are people dying of on high air pollution days? *Environ Res*. 1994;64:26-35.
  22. Almon S. The distributed lag between capital appropriations and expenditures. *Econometrica*. 1965;33:178-96.
  23. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke*. 2005;36:2549-53.
  24. Touloumi G, Samoli E, Quenel P, Paldy A, Anderson RH, Zmirou D, et al. Short-term effects of air pollution on total and cardiovascular mortality: the confounding effect of influenza epidemics. *Epidemiology*. 2005;16:49-57.
  25. Wong CM, Vichit-Vadakan N, Kan H, Qian Z. Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): a multicity study of short-term effects of air pollution on mortality. *Environ Health Perspect*. 2008;116:1195-202.
  26. Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, Best TL, Neller AH, Petroeschevsky AL, et al. The effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular disease in elderly people in Australian and New Zealand cities. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1018-23.
  27. Chen LH, Knutsen SF, Shavlik D, Beeson WL, Petersen F, Ghamsary M, et al. The association between fatal coronary heart disease and ambient particulate air pollution: Are females at greater risk? *Environ Health Perspect*. 2005;113:1723-9.

28. McCracken J, Baccarelli A, Hoxha M, Dioni L, Melly S, Coull B, et al. Annual ambient black carbon associated with shorter telomeres in elderly men: Veterans Affairs Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*. 2010; 118:1564-70.
29. Andersen ZJ, Olsen TS, Andersen KK, Loft S, Ketzel M, Raaschou-Nielsen O. Association between short-term exposure to ultrafine particles and hospital admissions for stroke in Copenhagen, Denmark. *Eur Heart J*. 2010;31: 2034-40.
30. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet*. 2002;360:1203-9.
31. Maheswaran R, Haining RP, Brindley P, Law J, Pearson T, Fryers PR, et al. Outdoor air pollution and stroke in Sheffield, United Kingdom: a small-area level geographical study. *Stroke*. 2005;36:239-43.
32. Piver WT, Ando M, Ye F, Portier CJ. Temperature and air pollution as risk factors for heat stroke in Tokyo, July and August 1980-1995. *Environ Health Perspect*. 1999;107:911-6.
33. Tsai SS, Goggins WB, Chiu HF, Yang CY. Evidence for an association between air pollution and daily stroke admissions in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke*. 2003;34:2612-6.
34. Donaldson K, Tran CL. Inflammation caused by particles and fibers. *Inhal Toxicol*. 2002;14:5-27.
35. O'Neill MS, Veves A, Sarnat JA, Zanobetti A, Gold DR, Economides PA, et al. Air pollution and inflammation in type 2 diabetes: a mechanism for susceptibility. *Occup Environ Med*. 2007;64:373-9.
36. Ruckerl R, Greven S, Ljungman P, Aalto P, Antoniadou C, Bellander T, et al. Air pollution and inflammation (interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen) in myocardial infarction survivors. *Environ Health Perspect*. 2007;115: 1072-80.
37. Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. *Am J Epidemiol*. 2002;155:80-7.
38. Sorahan T, Gilthorpe MS. Non-differential misclassification of exposure always leads to an underestimate of risk: an incorrect conclusion. *Occup Environ Med*. 1994;51: 839-40.