

백혈구 수치가  
심·뇌혈관 질환에 미치는 영향

연세대학교 대학원

보건학과

윤수진

백혈구 수치가  
심·뇌혈관 질환에 미치는 영향

지도 지 선 하 교수

이 논문을 박사 학위논문으로 제출함

2006년 2월 일

연세대학교 대학원

보건학과

윤수진

# 윤수진의 박사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_

심사위원 \_\_\_\_\_

심사위원 \_\_\_\_\_

심사위원 \_\_\_\_\_

심사위원 \_\_\_\_\_

연세대학교 대학원

2006년 2월 일

## 감사의 글

지난 학위 과정동안 지식의 수련 뿐 아니라 삶을 수련하는 귀중한 시간들을 보냈다고 생각합니다. 먼저 학위 과정 동안 고난가운데 깨닫게 하시고 인도하신 하나님 은혜에 감사드리고, 여러분들의 도움없이 결코 이룰 수 없었던 학위취득의 영광과 어려운 과정 중에 함께 했던 귀한 분들과의 만남에 감사드립니다.

논문의 지도교수이신 지선하 교수님과 부심으로서 지도해주신 이해리 교수님, 오희철 교수님, 남정모 교수님, 이윤환 교수님께 감사드립니다. 스승들로부터 단지 지식에 대해서만 배우는 것이 아니라 그 분들의 모습과 생활 속에서 학문의 길을 가는 삶의 진실을 보고 느끼고 배울 수 있었음에 감사드립니다. 학문의 길에 입문하여 아직까지 짧은 세월을 보냈고, 앞으로도 먼 여정이 남아있지만 스승들의 삶을 닮아가려는 노력을 통하여 더욱 발전하는 사람이 되고자 다짐해봅니다.

지식의 가르침에 앞서 연구자의 일상의 삶과 진실을 먼저 모범으로 보여주신 지선하 교수님, 보건학 박사과정에 입학 후 예방의학 전문의 시험과 박사학위의 고비에서 알게 모르게 돕고 격려해주신 오희철 교수님, 너무나 바쁘셔서 밤 10시 이후 병원 외래에서 가까스로 뵈었는데도 12시가 넘도록 꼼꼼하게 논문 전후를 살피시고 지도해주신 이해리 교수님, 논문에 대한 탁월하고 예리한 식견으로 누가 쉽게 발견하거나 생각하기 어려운 부분을 지적하여주신 남정모 교수님, 아주대학 예방의학 전공의 때부터 부족한 사람을 참으시고 논문 지도를 지속해주신 이윤환 교수님께 감사드립니다.

보건학과 박사 과정에 입문할 수 있도록 인도하신 아주대학 예방의학교실의 전기홍 교수님께 감사드립니다. 논문학기에 공부할 수 있는 공간을 허락하신 서일 교수님과 강대룡 강사님께 감사드립니다. 학교 밖의 사람이 학위 논문을 쓰고자 학교내에 들어오기까지 어려움이 많았지만, 논문 연구 계획서 공개발표시 보건학과 대학원생의 위상과 소명에 대해 목이 쉬도록 꾸짖으시던 서일 교수님의 모습에 용기를 얻었습니다.

논문쓰는 과정의 지식과 사람관계의 어려움을 헤쳐가도록 선배로서 인도해주셨던 김명석 박사님, 권성탁 박사님, 설재웅 박사님, 박정용 박사님께 감사드립니다. 논문 발표에 부족한 부분을 도와주신 김창수 강사님, 허남욱 강사님, 장후선, 심지선, 임승지, 심연주 선생님께 감사드립니다. 논문이 완성되기까지 물품들을 공유하고 사용하는 도움을 주신 국민건강증진연구소의 김상연, 윤지은, 김경미, 성혜명, 어던과, 김상원, 지윤정 선생님께 감사드립니다. 교실의 같은 방에서 함께 공부하며 쾌적한 환경과 맛있는 간식을 준비해주었던 장영화, 박성은, 최원정 후배께 감사드립니다.

공부하는 어려움을 이해하여주시고 격려해주신 부모님(윤계오, 홍성후님)과 동생이 오래도록 학생으로 머물렀던 시기에 도움의 손길을 주신 형제들(윤숙자, 윤재일, 윤재이, 윤재삼님)께 감사드리며, 공부나 애들 때문에 밤잠을 못잔 처제를 연세대 가까이 사는 탓에 하루 중 언제라도 단잠을 자고자도록 빗장을 열어주신 형부(이형기님)께 감사드립니다. 공부하느라 밤 늦도록 학교에 있을 때, 어린 자녀들과 함께 하지 못하는 시간을 대신해 준 남편 이재규님과 엄마의 빈자리를 불평없이 잘 참아준 9살 딸아이 주연이와 5살 아들 학인이에게 감사의 마음을 전하며 모든 분들께 영광을 돌립니다.

2006년 2월 윤수진 올림

# 목 차

표 차례 .....	iii
그림 차례 .....	v
부록 표 차례 .....	vi
부록 그림 차례 .....	vii
국문 요약 .....	viii
제 1장 서론 .....	1
1.1 연구 배경 .....	1
1.2. 연구의 목적 .....	3
제 2장 이론적 고찰 .....	4
2.1 백혈구 수치의 증가와 심·뇌혈관 질환 .....	4
2.2 당뇨병과 심·뇌혈관 질환 .....	5
제 3장 연구 방법 .....	10
3.1 연구 대상 .....	10
3.2 연구의 틀 .....	12
3.3 자료 수집 .....	13
3.4 통계 분석 .....	14
제 4장 연구 결과 .....	17
4.1 백혈구 수치와 심·뇌혈관 질환 위험요인의 관련성 .....	17
4.2 백혈구 수치 증가와 심·뇌혈관 질환 발생 위험 .....	22
4.3 백혈구 수치 증가와 심·뇌혈관 질환 사망 위험 .....	26
4.4 심·뇌혈관 질환 발생 자에서의 사망 예측 .....	30
4.5 심·뇌혈관 질환 발생 위험에 영향을 미치는 백혈구 수치와 당뇨병의 상호 작용 .....	36

4.6 심·뇌혈관 질환 사망 위험에 영향을 미치는 백혈구 수치와 당뇨병의 상호 작용 .....	40
4.7 흡연 여부에 따른 백혈구 수치와 심·뇌혈관 질환 사망 위험 .....	46
제 5장 고찰 .....	49
제 6장 요약 및 결론 .....	56
참고 문헌 .....	57
부록 .....	63
Abstract .....	69

## 표 차 례

Table 1. Age distribution of study participants .....	11
Table 2. Classification of ICD-10 code .....	16
Table 3. Baseline characteristics of study participants by quartile in males .....	19
Table 4. Baseline characteristics of study participants by quartile in females .....	20
Table 5. Crude and age-adjusted partial correlation between white blood cell count and clinical parameters in the study participants .....	21
Table 6. Relative risks of white blood cell count for incidence from ASCVD in healthy nonsmoking men, 1994 - 2004 .....	23
Table 7. Relative risks of white blood cell count for incidence from ASCVD in healthy nonsmoking women, 1994 - 2004 .....	25
Table 8. Relative risks of white blood cell count for death from ASCVD in healthy nonsmoking men, 1994 - 2004 .....	27
Table 9. Relative risks of white blood cell count for death from ASCVD in healthy nonsmoking women, 1994 - 2004 .....	29
Table 10. Relative risks of white blood cell count for death from ASCVD among study participants of incidence in healthy nonsmoking men and women, 1994 - 2004 .....	30



Table 11. Relative risks of white blood cell count for death from IHD among study participants of incidence in healthy nonsmoking men and women, 1994 - 2004 .....	32
Table 12. Relative risks of white blood cell count for death from total stroke among study participants of incidence in healthy nonsmoking men and women, 1994 - 2004 .....	34
Table 13. Effect modification of diabetes on relationship of incidence between white blood cell count and ASCVD in healthy nonsmoking men .....	37
Table 14. Effect modification of diabetes on relationship of incidence between white blood cell count and ASCVD in healthy nonsmoking women .....	39
Table 15. Effect modification of diabetes on relationship of death between white blood cell count and ASCVD in healthy nonsmoking men .....	41
Table 16. Effect modification of diabetes on relationship of death between white blood cell count and ASCVD in healthy nonsmoking women .....	43
Table 17. Relative risks of white blood cell count for death from IHD among study participants of incidence×diabetes in healthy nonsmoking men and women, 1994 - 2004 .....	44
Table 18. Relative risks of white blood cell count for death from ASCVD in smokers and nonsmokers .....	48

## 그림 차례

Figure 1. Study participants' follow up .....	11
Figure 2. The framework of the cohort study .....	12
Figure 3. Frequency of white blood cell count by 1,000 units in men and women .....	17
Figure 4. Survival curve for death from ASCVD among study participants of incidence in healthy nonsmoking men .....	31
Figure 5. Survival curve for death from ASCVD among study participants of incidence in healthy nonsmoking women .....	31
Figure 6. Survival curve for death from IHD among study participants of incidence in healthy nonsmoking men .....	33
Figure 7. Survival curve for death from IHD among study participants of incidence in healthy nonsmoking women .....	33
Figure 8. Survival curve for death from total stroke among study participants of incidence in healthy nonsmoking men .....	35
Figure 9. Survival curve for death from total stroke among study participants of incidence in healthy nonsmoking women .....	35
Figure 10. Survival curve for death from interaction between IHD (among study participants of incidence) and diabetes in healthy nonsmoking men .....	45
Figure 11. Survival curve for death from interaction between IHD (among study participants of incidence) and diabetes in healthy nonsmoking women .....	45
Figure 12. Frequency of white blood cell count by 1,000 units in male smokers .....	46
Figure 13. Frequency of white blood cell count by 1,000 units in female smokers .....	47

## 부록 표 차례

Table 1. Mean value of white blood cell count by past history in men and women .....	63
Table 2. Association of white blood cell count and risk factors in men .....	64

## 부록 그림 차례

Figure 1. Survival curve for death from ASCVD in nonsmoking men .....	66
Figure 2. Survival curve for death from ASCVD in nonsmoking women .....	66
Figure 3. Survival curve for death from IHD in nonsmoking men .....	67
Figure 4. Survival curve for death from IHD in nonsmoking women .....	67
Figure 5. Survival curve for death from Total stroke in nonsmoking men .....	68
Figure 6. Survival curve for death from Total stroke in nonsmoking women .....	68

## 국 문 요 약

이 연구에서는 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환 발생 및 사망에 미치는 영향을 알아보고자 11년 동안 추적된 한국인 암 예방 연구(Korean Cancer Prevention Study, KCPS) 코호트 자료, 446,878 명을 분석하였다.

질환자의 발생 확인은 설문지 응답 및 입원자료를 근거로 하였고, 사망 확인은 통계청의 신고 자료에 근거하였다. 백혈구 수치를 4분위 구간으로 나누어  $<5,500(Q1)$ ,  $5,500-6,499(Q2)$ ,  $6,500-7,599(Q3)$ ,  $\geq 7,600 \times 10^6(Q4)$  cells/liter 로 구분하였고,  $<5,500(Q1)$ 을 기준 군으로 분석하였다. 연령, 비만, 총콜레스테롤, 혈압, 공복혈당, 당뇨병, 고혈압, 음주, 흡연, 운동 등을 통제한 상태에서 백혈구 수치의 증가에 따른 심·뇌혈관질환의 발생 및 사망 위험도 증가의 통계적 유의성을 알아보고자 Cox 비례위험 회귀모형을 이용하여 분석하였고 당뇨병과 백혈구 수치의 상호 작용이 심·뇌혈관 질환의 발생 및 사망에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 효과수정(effect modification)의 유의성을 검정하였다.

11년의 추적 결과 심·뇌혈관 질환의 발생은 7,925명(2.83 %)이었고 이 중 남자가 907명(0.32 %), 여자가 7,018명(2.51 %)이었고, 심·뇌혈관 질환의 사망은 4,561명(1.63%) 이었으며 그 중 남자가 862명(0.31%), 여자가 3,699명(1.32%) 이었다.

백혈구 수치와 심·뇌혈관 질환의 발생 위험을 알아보기 위해 Cox 비례위험 회귀모형에 의하여 비교위험도 값을 분석한 결과, 백혈구 수치가 가장 낮은 기준군(Q1)에 비해 백혈구 수치가 가장 높은 군(Q4)에서 심·뇌혈관 질환에 의한 발생 위험이 증가하였다. 각각의 발생 위험도를 살펴보면 남자에서는 전체 심·뇌혈관 질환 10%, 심근경색증 74%, 허혈성 심질환 10%, 전체 뇌졸중 16%, 출혈성 뇌졸중 17%, 혈전성 뇌졸중 19% 씩 증가하였고, 여자에서는 전체 심·뇌혈관 질환 14%, 심근경색증 54%, 허혈성 심질환 23%, 전체 뇌졸중 17%, 출혈성 뇌졸중 10%, 혈전성 뇌졸중에서 23% 씩 증가하였다.

심·뇌혈관 질환에 의한 사망 위험에 대한 분석 결과, 백혈구 수치가 가장 낮은

기준군(Q1)에 비해 백혈구 수치가 가장 높은 군(Q4)에서 심·뇌혈관 질환에 의한 사망 위험이 증가하였다. 남자에서는 비교위험도가 질환별로 각각 72%, 40%, 59%, 67%, 73%, 72% 씩 증가하였고, 여자에서는 31%, 69%, 75%, 22%, 0%, 41% 씩 증가하였고, 남자는 뇌혈관질환에서 여자는 심혈관질환에서 사망 위험이 더 높았다.

연구 시작 당시 건강인에서 추후 뇌혈관질환 발생 후 백혈구 수치를 통한 사망을 예측하고자 Cox 비례위험 회귀모형을 이용하여 비교위험도를 구한 결과 백혈구 수치가 가장 낮은 기준군(Q1)에 비해 백혈구 수치가 가장 높은 군(Q4)에서 심·뇌혈관 질환에 의한 사망 예후위험이 증가하였다.

당뇨병과 백혈구 수치의 상호 작용으로 인한 발생 위험을 보면 남자는 출혈성 뇌졸중에서, 여자는 전체 뇌졸중과 혈전성 뇌졸중에서 당뇨병과의 상호 작용이 통계적으로 유의하였고, 당뇨병과 백혈구 수치의 상호 작용으로 인한 사망 위험을 보면 남자에서 심근경색증이나 허혈성 심질환, 뇌졸중 등의 모든 질환에서 유의하지 않았지만 여자에서 심근경색증과 허혈성 심질환에서 당뇨병과의 상호 작용이 통계적으로 유의하였다. 또한 당뇨병이 있는 경우 발생 위험은 백혈구 수치가 높은 군보다 낮은 군에서 더 높고, 이와는 달리 사망 위험은 백혈구 수치가 낮은 군보다 높은 군에서 더 높은 결과를 보여주었다. 당뇨병과 백혈구 수치의 상호 작용 결과 허혈성 심질환 발생자에서의 사망률은 백혈구 수치 기준군에 비하여 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 높은 경우 남자는 1.51배이었으나 유의하지 않았고, 여자는 2.20배로서 백혈구 수치와 당뇨병과의 상호 작용으로 인하여 사망 위험이 높아지는 결과를 볼 수 있었다.

결론적으로 백혈구 수치의 증가는 심·뇌혈관 질환의 발생과 사망 위험을 증가시키고, 또한 심·뇌혈관 질환 발생이후의 사망 예후 위험을 높이며, 당뇨병과의 상호 작용으로 인하여 특히 여성에서 심·뇌혈관 질환의 발생과 사망 위험을 높이는 것을 알 수 있었다.

---

핵심되는 말 : 백혈구, 심·뇌혈관 질환, 위험표지자, 코호트

# 제 1 장 서 론

## 1.1 연구 배경

현대의 우리나라는 서구화와 생활습관의 변화로 인하여 당뇨병, 고혈압, 비만, 심·뇌혈관 질환 등의 증가로 만성질환에 대한 관리 및 위험요인에 대한 연구 등이 필요한 실정이다.

염증(inflammation)은 만성질환에 있어서 주요한 위험요인의 하나로서 역학적 연구들에서 염증과 심·뇌혈관 질환과의 관련성에 대하여 연구되고 있다.

심혈관질환은 고혈압, 심근경색증, 허혈성 심질환 등을 포함하는데 현대에서 특히 비만인구가 증가하는 것과 밀접한 관련성을 지닌다. 심혈관질환은 관상동맥벽의 염증반응에 의해 지질 이상혈증과 죽상병변이 진행하면서 혈전이 생기거나 출혈이 유발되어 발생한다. 백혈구 수치의 증가와 심혈관 질환과의 관련성에 대한 연구는 Danesh 등(1998)의 메타분석 연구에서 관상동맥 질환과 백혈구와의 관련성을 밝히고 있고, 그 밖의 연구들에서 백혈구 수치와 심혈관질환의 발생 및 사망과는 독립적으로 양의 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있고(Friedman et al, 1974 ; Margolis et al, 2005), 또한 백혈구 수치의 증가가 흡연과는 독립적으로 양의 상관을 보인다고 하였다(Grimm et al, 1985 ; Brown et al, 2001).

2004년 사망원인 통계 결과에 의하면 우리나라의 5대 사망원인은 암, 뇌혈관질환, 심장질환, 고의적 자해(자살), 당뇨병으로서 뇌졸중은 우리나라에서 암 다음으로 심장질환보다 더 많이 발생하는 중요한 질환의 하나이다. 뇌졸중은 일반적으로 허혈성과 출혈성으로 구분하는데 혈전성 또는 색전성 요인에 의한 허혈성 뇌졸중이 출혈성 뇌졸중에 비하여 많다(이대회, 2003). 몇몇 전향적 연구들에 의하면 백혈구 수치와 뇌졸중은 독립적으로 양의 상관관계를 가지는 것으로 나타났다(Goldstein et al, 2001 ; Lee CD et al, 2001 ; Radoslaw et al, 2004). Goldstein 등(2001)의 연구에서는 죽상경화가 뇌졸중의 주요기전으로서 혈관에 저산소증이 유발되면 사이토카인

분비, 면역세포 증가, 백혈구 응집 등이 일어나 죽종이 형성된 후 혈관에 장력이 작용하거나 혈류변화가 생기면 혈관내에 죽종의 파편들이 형성되어 혈관내를 순환하다가 혈전이 형성되어 뇌졸중을 유발한다고 하였다. MacMahon 등(1990)은 고혈압이 뇌졸중의 중요한 원인이라고 하였고, Shankar 등(2004)은 남녀 모두에서 흡연상태와 무관하게 백혈구 수치의 증가와 혈압 상승이 연관이 있다고 발표하였으며, SHEP 연구에서는 노인에서 수축기 고혈압을 약물 치료한 경우 전체 뇌졸중 발생률이 36% 감소된다고 보고하였다(SHEP Cooperative Research Group, 1991).

백혈구 수치는 급성 혹은 만성 질환이 있는 경우의 염증 지표로 알려져 있고, 급성기 감염, 만성적인 자극물질, 흡연에 의하여 백혈구 수치가 증가된다. 비록 백혈구 수치가 일상적인 변동이 있으나(Pocock et al, 1989), 단일측정에 의해 심혈관질환이나 암 같은 특이 질환들의 사망 위험을 예측할 수 있다고 한다(Hoffman et al, 2004 ; Madjid et al, 2004). 백혈구 수치의 증가는 기저질환의 진행과정을 반영하거나, 손상기전으로 작용하거나, 질병의 진행의 결과일 수도 있는데 아마도 백혈구의 비특이성으로 인하여 여러가지 질병의 위험을 예견하는 것으로 보인다. 또한 백혈구 수치가 위험표지자 검사로서 유용한 것은 다른 검사에 비해 비교적 싸고, 간편하고, 반복 측정의 신뢰성이 높고, 결과에 대한 해석이 쉬우며, 입원이나 외래 환자에서 쉽게 시행할 수 있다는 장점을 지니기 때문이다.

본 연구에서는 우리나라 남녀를 대상으로 한 코호트 연구를 통하여 백혈구 수치와 심·뇌혈관 질환의 발생 및 사망과의 관련성에 대하여 살펴보고자한다. 백혈구 수치는 비흡연자보다 흡연자에서 더 높게 나타나므로(Hansen et al, 1990 ; Nieto et al, 1992), 건강인에서 흡연과 독립적으로 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환의 발생 및 사망에 미치는 영향을 알아보기 위하여 Table 18 을 제외한 모든 분석의 대상을 과거 질환이 없고 흡연하지 않은 건강한 사람을 연구 대상으로 하였다. 아울러 백혈구 수치와 관련된 요인들의 독립적인 영향과 상호 작용에 의한 영향을 함께 파악하고, 건강인에서 백혈구 수치와 심·뇌혈관 질환 관련 위험요인과의 상호 작용이 향후 심·뇌혈관 질환의 발생 및 사망, 그리고 발생 후 사망예후와의 관련성을 예측할 수 있는지를 알아보려고 하였다.



## 1.2 연구 목적

이 연구에서는 11년 동안 추적된 대규모 전향적 연구 설계를 통하여 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환으로 인한 사망에 미치는 영향을 알아보려고 한다. 또한 심·뇌혈관 질환의 발생 후 사망 예후위험을 예측할 수 있는지 알아보았고, 백혈구 수치와 심·뇌혈관 질환과의 관련성에 영향을 주는 가능한 상호 작용 위험요인을 찾아내고자 하였다. 본 연구의 자료로 사용된 여러 가지 위험요인들에 대한 상호 작용을 분석한 결과 당뇨병에서만 통계적으로 유의하였고, 다른 위험요인에서는 유의하지 않았다.

구체적인 연구목적은 다음과 같다.

- 가. 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환 발생에 미치는 영향을 알아보았다.
- 나. 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환 사망에 미치는 영향을 알아보았다.
- 다. 건강할 때의 백혈구 수치가 심·뇌혈관질환 발생 후의 사망 예후위험을 예측하는지 알아보았다.
- 라. 당뇨병과 백혈구 수치와의 상호 작용이 심·뇌혈관 질환 발생에 미치는 영향을 알아보았다.
- 마. 당뇨병과 백혈구 수치와의 상호 작용이 심·뇌혈관 질환 사망에 미치는 영향을 알아보았다.

## 제 2장 이론적 고찰

### 2.1 백혈구 수치의 증가와 심·뇌혈관 질환

백혈구 수치는 다양한 급성 자극에 대하여 다양한 반응양상을 보이는 가변성이 있음에도 불구하고 장기간의 건강위험에 대하여 관련성을 지닌다. 정상적 범위(이삼열, 2000) 내에서 백혈구 수치가 증가하는 것은 비특이적인 만성염증으로 인한 심혈관질환(Danesh et al, 1998), 당뇨병(Schmidt et al, 1999) 과 같은 만성질환의 위험이 증가하는 것과 관련이 있고, 심근경색증 이후에도 사망 위험을 높이는 지표가 된다(Hung et al, 2003 ; Cannon et al, 2001). 또한 백혈구 수치는 광범위한 급성 또는 만성기 질환의 지표로서, 외부의 스트레스에 대한 숙주반응의 정도를 나타내기 때문에 사망 위험과 질병의 예후에 대하여 예견지표가 될 수 있다(Madjid et al, 2004 ; Crowell et al, 1995).

Ernst 등(1987)의 연구에 의하면, 백혈구 수치가 혈관손상에 관여하는 기전은 1) 압력으로 인하여 미세혈관이 막힘 2) 자극으로 인해 응집이 생겨 유동학적 변성이 음 3) 백혈구가 응집하여 세포내피에 세포독성물질이 방출됨이라고 하였다.

최근의 심혈관 질환에 대한 연구 발표에 의하면 백혈구 수치는 허혈성 심질환과 심근경색증의 예견지표라고 하며, 등록시에 질병이 없던 사람 중에서 백혈구 수치의 증가와 관상동맥 심질환은 관련성이 있다고 보고하였다(Madjid et al, 2004).

## 2.2 당뇨병과 심·뇌혈관 질환

### 2.2.1 당뇨병과 인슐린저항성 발생

보통 제 2형 당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 사람들에 비해 심근 경색이나 뇌졸중이 생길 가능성이 2-4배 증가한다고 알려져 있다. 한편 심·혈관계 질환 위험요인과 당뇨병과는 양의 상관관계가 있어 심·혈관계 질환 위험요인의 수가 1개에서 5개까지 증가함에 따라 향후 제 2형 당뇨병이 생길 위험이 증가한다고 연구되었다(D'Agostino et al, 2004). Milla 등(2005)의 연구에서는 당뇨병이 있는 경우 생존률(survival rate)이 남자는 47.4년, 여자는 30.7년으로 당뇨병이 있는 여자가 남자보다 사망 위험이 유의하게 증가하며, 이러한 성차이는 여성호르몬과 당뇨병과의 상호 작용이 염증상태를 유발하기 때문이고 남성호르몬(adnrogen)은 인슐린 저하시의 이화작용(catabolic effect)을 억제하는 보호효과가 있기 때문이라고 주장하였다.

당뇨병은 심혈관계 질환의 위험인자와 염증반응 사이에 관련성이 있고, 혈관의 염증반응은 죽상동맥경화증의 발생 및 진행에 중요한 역할을 한다(Aras et al, 2005). 당뇨병에서 나타나는 인슐린 분비능의 감소나 고인슐린혈증은 인슐린 저항성을 유발하는데 상승된 인슐린이 죽상경화 병변의 중요한 구성 성분인 교원질을 생성시키고 이미 생성된 죽종의 퇴화를 억제시킨다. 인슐린 저항성은 면역체계와 염증의 만성적 활성화로부터 초래된다는 보고가 있고, 많은 염증 매개인자 중에 TNF-a 와 IL-6 가 가장 중요한 인자이다. 이 두가지 Inflammatory cytokine은 지방조직에서 유래되는 것으로 알려져 있고, 측분비(paracrine) 혹은 자가분비(autocrine) 작용으로 지방세포와 근육세포에서 인슐린 작용을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 사이토카인은 백혈구 분화의 강력한 유도체이므로 활성화된 사이토카인 시스템이 백혈구 수치와 인슐린 저항성에 기여할 가능성이 있으며 활성화된 백혈구가 사이토카인을 생산할 수 있기 때문에 면역계의 활성화가 백혈구 수치를 증가시키고, 인슐린 감수성의 감소와 사이토카인 생산을 초래할 가능성이 있다.

## 2.2.2 염증반응과 인슐린저항성 발생

인슐린은 항 염증작용을 하는 호르몬이며, 대영양소 섭취는 염증을 유발 할 수 (proinflammatory)있다. 인슐린은 몇몇 전염증 전사인자(proinflammatory transcription factor)를 억제하는 것으로 알려져 왔다. 여기에는 Nuclear factor-kappa B(NF- $\kappa$ B), Activating protein-1(AP-1)등이 있으며 matrix metalloproteinase-9(MMP-9), tissue factor(TF), plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) 등도 인슐린에 의해 억제된다.

만성염증과 인슐린 저항성의 기전에는 비만조직에서 분비되는 Interleukin(IL)-6, Tumor Necrosis Factor(TNF)- $\alpha$  와 같은 염증 전구 물질인 사이토카인들이 급성기 단백질(acute phase proteins, APPs)을 만드는데 자극을 주고 이러한 염증성 단백질 (fibrinogen, CRP 등)들은 간에서 인슐린 길항 작용을 한다.

인슐린은 NF- $\kappa$ B 결합을 방해하고, 단핵세포(mononuclear cells)에서 NF- $\kappa$ B 저해제 (Inhibitor of NF-kappa B, I $\kappa$ B) 발현을 증가시키며, Monocyte chemotactic protein-1(MCP-1)의 혈중농도를 억제하기도 한다. 최근 추가로 두 가지 측면에서 인슐린의 항염증 작용이 밝혀지고 있다. 제 2형 당뇨병을 2주간 인슐린으로 치료하면 C 반응성 단백질(CRP)과 MCP-1이 감소된다는 것과, 염증 매개 표지자들이 증가되어 있는 심한 고혈당을 치료하면 염증 표지자들이 빠르게 감소된다는 것이다. 또한 endotoxin으로 유발한 쥐의 염증 모델에서 인슐린은 이러한 염증 매개 표지자 농도를 억제했다. 인슐린에 의해 억제되는 염증 표지자로는 IL-1 $\beta$ , IL-6, macrophage migration inhibition factor(MIF), TNF- $\alpha$  등이 있다. 인슐린은 이 실험 동물의 간에서 전염증 전사인자와 사이토카인의 발현도 억제했다.

지방세포(adipocyte)와 대식세포(macrophage)는 염증 반응 신호 전달 (inflammatory signaling)과 대사 과정(metabolic response)에 있어서 서로 겹치는 기능을 일부 가지고 있다. TNF- $\alpha$  나 IL-6, 아디포넥틴(Adiponectin), 레지스틴(Resistin), 렙틴(Leptin) 등은 각각 염증 반응이나 비만 대사에 관련된 것으로 알려져 있으나, 이들은 염증 반응과 대사에 공통적으로 관련되어 있는 요인들이다. 염증 매개 물질인 TNF- $\alpha$  와 IL-6는 비만에서 증가한다. 비만에서 감소하는 아디포넥틴

(Adiponectin)은 인슐린 감수성을 향상시키고 항염증 작용(anti-inflammatory)을 하기도 하며, 레지스틴(Resistin)은 염증에 의해 유발되기도 하지만 인슐린 저항성을 증가시키고 공복 혈당을 조절하기도 한다.

Wellen 등(2005)은 이러한 염증/대사 경로가 세포 외 매개체인 사이토카인, 지질, 세포내의 소포체 스트레스(Endoplasmic Reticulum stress, ER stress), 미토콘드리아에서의 과도한 반응성 산소종(Reactive Oxygen Species, ROS) 발생 등에 의해 시작되는 것으로 설명하는 모델을 제시하였다. 이에 의하면, 이러한 매개체로부터 시작된 신호들은 JNK (Jun N-terminal kinase) 와 IKK (Inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase) 등을 포함한 염증 신호 경로로 연결되어 전사 인자 조절(transcriptional regulation)을 통해 추가적인 염증성 매개 물질을 분비할 뿐만 아니라 인슐린 작용을 직접적으로 저해한다. 이러한 염증성 경로는 PPAR(peroxisome proliferator-activated receptors)와 LXR(Liver X receptor) 군과 같이 영양소를 수송하고 대사를 촉진하는 전사 인자들에 의해 방해받는다. 지방산 결합 단백질(fatty acid binding protein, FABPs)은 좀 더 직접적으로 이러한 전사 인자들의 리간드(ligands)를 제거하여 염증 반응을 촉진시킨다. 세포는 대사와 염증 간의 균형을 유지해야 하지만 비만 및 영양 과잉(overnutrition) 상태에서는 영양소 이용 과정에서의 과부하로 인해 염증성 신호 전달 경로가 활성화 되어 인슐린 저항성을 유도할 수 있다. 당 대사(glucose metabolism), 비만, 영양 과잉 등 대사 과부하 상태에서는 미토콘드리아에서 반응성 산소종 생성이 증가하고, 소포체에서 단백질 합성과 소포체 스트레스가 증가하여 염증이 유발된다는 것이다.

이러한 자극들은 몇몇 serine/threonine kinase를 활성화시킴으로써 인슐린 신호 전달을 방해한다. 이러한 키나아제에는 JNK, IKK(NF- $\kappa$ B kinase 저해제), Protein kinase C- $\alpha$ (PKC- $\alpha$ ) 등이 있다. IKK와 JNK 등은 대사와 염증 경로에 공통적으로 관여하고 있다.

JNK 군의 3 가지 구성 요소인 JNK-1,-2,-3은 MAPK family에 속하며, 활성 단백질-1(activator protein-1, AP-1) 인산화를 통한 전사(transcription) 조절을 비롯하여 여러 세포 기능을 조절한다. JNK는 최근 비만에서 인슐린 저항성 발생에 중요한 역할을 하는 주요 대사 조절 요인으로 밝혀졌다. JNK는 ER stress, 사이토카인, 지

지방산 등의 자극에 의해 활성화되어 인슐린 수용체 기질-1 (Insulin receptor substrate-1, IRS-1) 인산화를 통해 인슐린 작용을 방해한다. 비만 쥐 모델에서 JNK1을 제거하면 인슐린 저항성과 당뇨병 발생을 막을 수 있다. 그러나 JNK 활성이 전신적인 인슐린 저항성 발생에 기여하는 과정은 아직 잘 알려져 있지 않다. IKK와 PKC- $\alpha$ 는 특히 diacylglycerol(DAG)과 fatty acyl CoAs 등의 세포 내 지방산 (Fatty acid) 대사 산물에 반응하여 IRS-1을 인산화시킴으로써 인슐린 작용을 방해한다. IKK $\alpha$ 는 IRS-1 인산화 외에도 I $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B 저해제)를 인산화시켜 NF- $\kappa$ B를 활성화 시킴으로써 TNF- $\alpha$ 와 IL-6를 비롯한 여러 염증 매개체를 증가시키고 이는 염증 반응을 증폭시킨다.

염증 신호 전달 경로에서 인슐린 저항성이 유발되는 일차적인 기전은 인슐린 수용체의 신호 전달(signaling downstream) 저하로 생각된다. 염증 반응은 인슐린 신호 전달을 저해하여 인슐린 저항성을 유발할 수 있다.

### 2.2.3 산화스트레스와 인슐린 저항성 발생

산화 스트레스(Oxidative stress)는 당뇨병에서 당 대사를 방해하고(Maddux et al, 2001), 췌장 베타 세포에서 인슐린이 분비되는 것을 방해하며(Matsuoka et al, 1997), 고혈압(Nakazono et al, 1991), 동맥경화(Ohara et al, 1993)의 기전으로 알려져 있다. 최근 당뇨병이 아닌 사람에서도 지방 축적이 증가하면 산화 스트레스가 증가하며, 전신 산화 스트레스는 체질량 지수와 관련되어 있음이 보고되었다(Keaney et al, 2003).

Furukawa 등(2004)에 의하면, 지방 축적은 사람과 쥐에서 전신 산화 스트레스를 증가시켰고, 동물 실험 결과 비만한 쥐에서는 다른 조직과는 달리 지방 조직에서만 ROS가 증가했는데, 이는 NADPH oxidase 발현 증가 및 항산화 효소 발현 감소와 동반되어 나타났다. 지방 세포(adipocyte) 배양 실험에서 지방산(fatty acid) 증가는 NADPH oxidase 활성화를 증가시켜 산화 스트레스를 증가시켰고, 이는 adiponectin을 감소시키고 PAI-1, IL-6, MCP-1을 증가시켜 지방 조직에서 기인한 아디포사이토카인(adipocytokine)의 이상을 유발하였다. 비만쥐를 대상으로 한 실험에서 NADPH oxidase 저해제로 지방 조직에서 ROS 생성을 감소시킬 수 있었고, 이는 adipocytokine 조절 이상 뿐만 아니라 당뇨병, 고지혈증, 지방간을 호전시켰다. 그러므로 지방 조직의 산화 스트레스 증가는 대사 증후군을 유발할 수 있는 병리 기전의 초기 유발 요인에 해당하며, 대사 증후군 치료의 목표 중 하나로 생각된다.

## 제 3장 연구 방법

### 3.1 연구 대상

이 연구의 대상자들은 1992년에서 1995년 동안의 공무원 및 사립학교 교사, 그리고 이들의 피부양자들로서 최소한 한번의 신체검진을 실시하였고 건강생활양식에 대한 설문에 응답한 40세 이상의 남녀이다. 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환에 의한 사망에 미치는 영향을 알아보기 위하여 전향적 연구설계로서 한국인 암 예방 연구 코호트 자료 1,329,525명(남자 846,907명, 여자 482,618명) 중에서 코호트 등록시 암의 기왕력이 있는 사람 3,719명과 추적관찰이 시작되는 해에 사망한 1,483명은 제외하였고, 음주력 9,619명, 공복혈당 17,108명, 신장 및 체중의 16,920명의 기록이 불명한 사람들을 제외시켰다. 최종적으로 한국인 암 예방 연구 코호트 자료의 대상자 수는 1,280,676 명 이었고, 이 중 백혈구 수치가 측정된 488,500 명(38.1%)에서 한 시점에서 백혈구 수치가  $>18,000 \text{ } 10^6 \text{ cells/liter}$  또는  $<2,000 \text{ } 10^6 \text{ cells/liter}$  인 경우를 제외시켰고, 채혈한 검사의 결과 간기능(GOT/GPT)이 70 이상인 41,622 명을 제외한 연구대상자 446,878 명(38.1%)에 대하여 연구하였다. 연구 대상의 성, 연령 분포는 남자가 116,391명으로 50대와 60대가 주로 많았고, 여자는 330,487명으로 주로 40대와 50대가 많았다(Table 1).



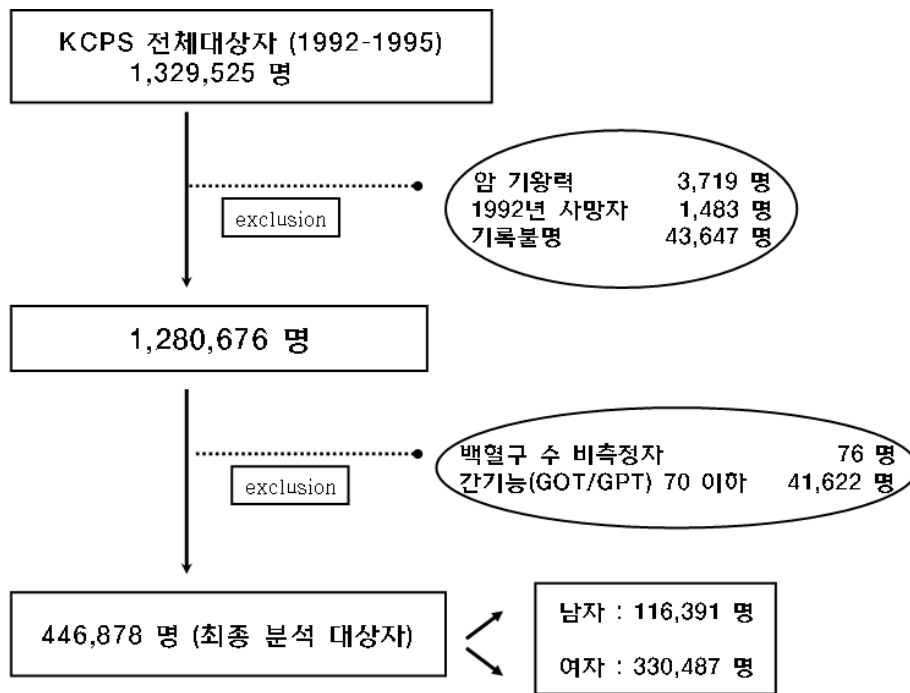


Figure 1. Study participants' follow up.

Table 1. Age distribution of study participants

Age(years)	n(%)	
	Men	Women
40-49	7,599( 6.53)	112,100( 33.92)
50-59	34,524( 29.66)	115,200( 34.86)
60-69	50,340( 43.25)	72,963( 22.08)
70-79	21,396( 18.38)	26,467( 8.01)
80≤	2,532( 2.18)	3,757( 1.14)
Total	116,391(100.00)	330,487(100.00)

### 3.2 연구의 틀

이 연구에서는 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환의 발생 및 사망에 미치는 영향을 알아보려고 한다. 심·뇌혈관 질환의 발생 및 사망에 영향을 미치는 위험요인으로 연령, 비만도, 혈압, 혈당, 총콜레스테롤, 음주, 흡연, 운동을 혼란변수로서 통제된 상태에서 Cox 비례위험 회귀모형을 통하여 비교위험도를 알아보려고 하였다. 백혈구 수치 증가에 따른 심·뇌혈관 질환의 발생 및 사망 위험과 건강인에서 심·뇌혈관 질환이 발생한 후 사망 예후위험을 예측할 수 있는지 알아보고, 백혈구 수치와 당뇨병과의 상호 작용이 심·뇌혈관 질환에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다.

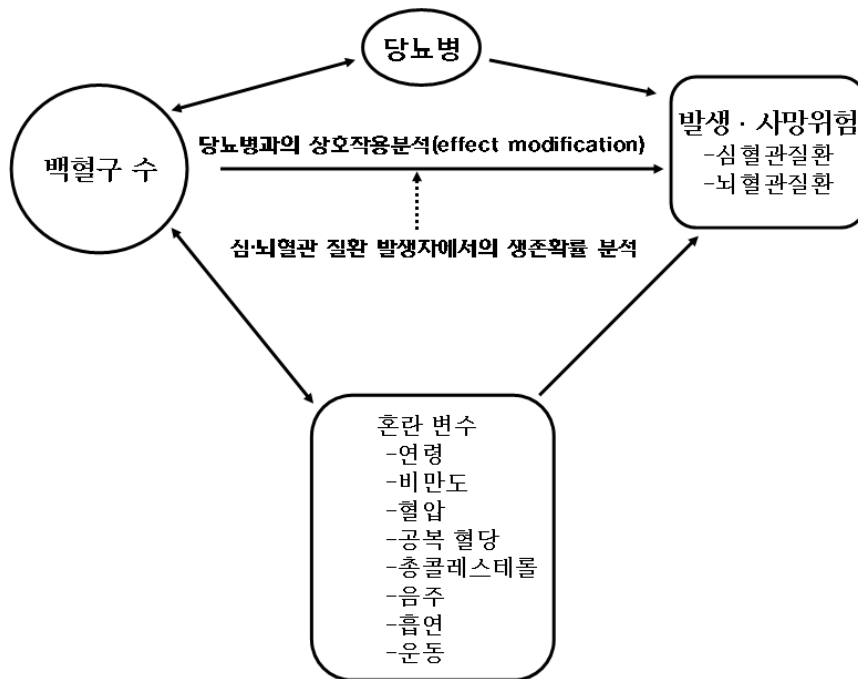


Figure 2. The framework of the cohort study.

### 3.3 자료 수집

한국인 암 예방 연구 코호트 자료는 심·뇌혈관 질환 발생과 사망 등 여러 가지 원인에 대하여 알아보기 위해 개발되었고, 이 연구에서는 그 중 백혈구 수치 측정이 이루어진 대상자들로만 분석이 이루어졌다. 연구대상자들 중 피보험자들은 2년에 한번 검진을 실시하였고, 피부양자들은 자발적으로 실시하도록 하였다. 1992년에 모든 피보험자들의 94%가 검진을 마쳤고, 1994년에 모든 사람의 95%가 검진을 마쳤다. 피부양자들은 1993년에 37%, 1995년에 24%가 마쳤고, 1993년과 1995년만 피부양자들이 백혈구 수치 측정을 하였다.

전체 한국인 암 예방 연구 코호트의 1,329,525명(남자 846,907명, 여자 482, 618명) 중에서 1992년에는 784,870(59%), 1993년에는 367,903(27.7%), 1994년 98,417(7.4%), 1995년 78,335(5.9%) 명이 등록되었다.

2년마다의 검진은 전국의 건강검진 대상 병원 의사에 의하여 수행되었다. 1992년, 1993년, 1994년, 1995년 설문지에 흡연, 음주와 같은 건강문제에 응답하도록 하였다. 흡연상태는 현재흡연자, 과거흡연자(최근 3개월 이전 흡연자), 비흡연자로 구분하였고, 매일의 음주량은 주당 소주 잔의 수, 음주횟수를 사용하여 음주량을 계산하였다. 음주량은 소주 1잔에는 12g의 에탄올이 포함되어있다고 가정하여 계산하였다. 운동은 운동을 정기적으로 하는가? 에 대하여 예, 아니오로 구분하였다. 백혈구 수치의 측정은 병원의 검사실 기계(Beckman Coulter, fullerton, California)를 이용하여 자동측정을 하였고( $10^9$  cells/liter), 감별검사(Diff count)는 시행하지 않았다. 이 밖에 공복혈당, 총콜레스테롤, 간기능검사 등이 수행되었고, 각 병원은 대한정도관리학회(Korean association of laboratory quality control, KALQC)에서 주관하는 내적, 외적 질 정도관리를 받았다. 코호트의 추적검사는 1994년 1월 1일부터 2004년 12월 31일까지 11년이 걸렸다.

### 3.4 통계 분석

결과변수의 발생확인은 설문 및 심·뇌혈관 질환에 의한 입원 기록을 근거로 하였고, 사망확인은 한국 통계청의 신고 사망자료에 근거하였으며, 모든 분석은 남녀로 나누어 실시되었다. 주된 사망원인은 국제질병분류 (International Classification of Disease, ICD) 10판에 의거하여 심·뇌혈관 질환에 의한 사망(ICD 10th, I I10-I15, I 20, I 21, I 25, I 44- I 51, I 60- I 74)을 구분하였다(Table 2).

사망은 사망진단서 기록을 확인하였는데, 개인을 확인할 수 없는 상태에서 연구목적으로 한국통계청의 사망 자료를 확인하였다. 백혈구 수치를 4분위 구간으로 나누어  $<5,500$ ,  $5,500-6,499$ ,  $6,500-7,599$ ,  $\geq 7,600 \times 10^6$  cells/liter 로 구분하였고,  $<5,500 \times 10^6$  cells/liter 를 기준 군으로 분석하였다. 기타 관련변수로는 연령, 비만, 총콜레스테롤, 혈압, 공복혈당, 당뇨병, 고혈압, 음주, 흡연, 운동 등을 포함하였다. 이러한 변수를 동시에 통제된 상태에서 심·뇌혈관 질환 위험의 비교위험도(Relative Risk)를 계산하고자 Cox proportional hazard model 을 이용하였다. 그리고 사분위 백혈구 수치의 증가에 따른 사망 발생에 대한 위험도 증가의 통계적 유의성을 알아보고자 경향 분석(trend test)를 실시하였다.

이 연구에서 각각의 위험요인은 다음과 같이 분류 정의하였다(Jee et al, 2005). 흡연은 비흡연자, 과거흡연자, 그리고 현재 흡연자로 구분하였으며 Table 18을 제외한 모든 분석에서는 비흡연자를 분석대상으로 하였다. 과거흡연 및 현재흡연자를 함께 흡연경험자로 정의하였다. 고혈압은 수축기 혈압이 140mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90mmHg 이상인 경우, 혹은 고혈압의 과거 병력이 있거나 약물을 복용하는 경우로 정의하였다. 당뇨병은 공복혈당이 126mg/dL 이상이거나 과거병력이 있거나 약물을 복용하는 경우를 포함하였다. 고지혈증은 혈청 총 콜레스테롤 (Total Cholesterol) 이 240mg/dL 이상인 경우로 하였다. 비만은 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나누어 계산되는 체질량지수 (Body Mass Index, BMI)가  $\geq 25$  인 경우를 비만군,  $BMI < 25$  를 정상군으로 정의하였다. 음주는 비음주군과 음주군으로 구분하였고, 음주군의 경우는 소주를 기준으로 음주횟수와 음주량을 이용하여 절대에탄올 량

을 계산하였다. 이때 순수 알코올 함량 25%의 소주 한병에는 90g의 에탄올이 포함된 것으로 하였고, 소주 한 병에는 7.5잔, 1잔은 12g의 에탄올로 가정하였다. 운동은 1주 한번이라도 운동을 하는가의 여부에 따라 운동군과 비운동군으로 구분하였다.

백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환에 영향을 주는 관련성에 당뇨병이 위의 관련성을 변화시키는지 효과수정(effect modification)을 알아보고자 이들 변수들의 상호 작용을 분석하였다. 상호 작용 분석은 각 요인의 독립적인 부분과 상호 작용 항을 동시에 분석모형에 넣어서 분석하였으며, 모형의 평가는 모형간의 likelihood score의 변동크기로서 판단하였다.

백혈구 수치의 증가가 심·뇌혈관 질환 발생 후 동일질환에 의한 사망을 예측하는지를 알아보기 위해 심·뇌혈관 질환의 발생률을 구한 후 발생자에 한하여 생존 확률을 구하였고, 생명표 방법(life table method)에 의하여 생존함수를 추정한 생존 확률을 11년간 연도별로 추적하여 백혈구 수치 구간별로 심혈관 질환에 의한 생존 확률의 추이를 비교하였다. 또한 통계적으로 유의한 결과를 보인 백혈구 수치와 당뇨병 및 허혈성 심질환과의 상호 작용에 의한 사망 추이를 비교 관찰하였다. 이 연구의 통계분석은 SAS version 8.2 를 이용하여 분석하였다.

Table 2. Classification of ICD<sup>†</sup> -10 code

Type of death	Diagnosis	Code of ICD-10
ASCVD <sup>‡</sup>	hypertensive diseases	I10-I15
Myocardial Infarction	acute myocardial infarction	I21
Ischemic Heart Disease	ischemic heart disease	I20-I25
	atrioventricular and left bundle branch block	I44
	complications and ill defined descriptions of heart disease	I51
	cerebrovascular disease	I60-I69
Total Stroke	diseases of arteries	I70-I74
Hemorrhagic Stroke	subarachnoid haemorrhage	I60
	intracerebral haemorrhage	I61
	other nontraumatic intracranial hemorrhage	I62
	cerebral infarction, atherosclerosis	I63, I70
Thrombotic Stroke	aortic aneurysm and dissection	I71
	other aneurysm	I72
	other peripheral vascular diseases	I73
	arterial embolism and thrombosis	I74

ICD<sup>†</sup> : International Classification of Diseases

ASCVD<sup>‡</sup> : Atherosclerotic Cardiovascular Disease

## 제 4장 연구 결과

### 4.1 백혈구 수치와 심·뇌혈관 질환 위험요인의 관련성

#### 4.1.1 남녀별 백혈구 수치의 분포

한국인 암 예방 연구 코호트 자료의 남녀별 백혈구 수치의 분포를 보면(Figure 3), 남녀별 백혈구 수치는 오른쪽으로 약간 치우친 분포를 하였으며, 백혈구 수치가 낮은 구간에서는 여자의 빈도수가 많았고, 백혈구 수치가 높은 구간에서는 남자의 빈도수가 많았다.

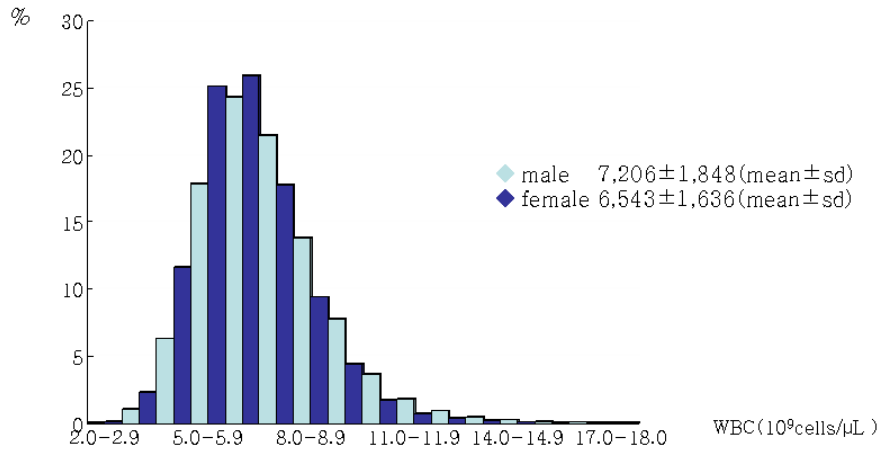


Figure 3. Frequency of white blood cell count by 1,000 units in men and women.

#### 4.1.2 남자에서 사분위 백혈구 수치와 제 변수들과의 관련성

백혈구 수치의 증가가 인체에 미치는 영향을 보기 위해 백혈구 수치 5,500 미만을 기준그룹으로 하여 분석해보면(Table 3), 남자에서는 백혈구 수치가 높은 구간일수록 낮은 구간에 비하여 평균 연령이 낮았다. 반면에 체질량지수, 혈압, 공복혈당, 총콜레스테롤, 음주량이 증가하고, 모두 그 값이 유의한 차이( $p < 0.0001$ )가 있었다.

백혈구 수치가 높은 구간에서는 흡연기간이 길었고, 현재흡연의 경우는 백혈구 수치가 높은 구간일수록 현재흡연자의 비율이 유의하게 증가하였고, 비흡연자, 과거흡연자의 경우에는 현재흡연자에 비하여 백혈구 수치가 낮았다.

운동의 경우에도 백혈구 수치가 높은 구간일수록 운동횟수가 유의하게 감소하였다( $p < 0.0001$ ). 그리고 백혈구 수치가 높은 구간일수록 고혈압과 당뇨병 환자의 수가 유의하게 증가하였다( $p < 0.0001$ ).



Table 3. Baseline characteristics of study participants by quartile in males

Variables, unit	Quartiles of white blood cell count, cells/ $\mu$ L			
	<5,500	5,500-6,499	6,500-7,599	$\geq$ 7,600
	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.
N	16,602	22,152	26,231	37,963
Age, year	63.2 $\pm$ 8.7	62.7 $\pm$ 8.6	62.5 $\pm$ 8.5	62.0 $\pm$ 8.5
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.2 $\pm$ 2.8	22.5 $\pm$ 2.9	22.7 $\pm$ 2.9	22.7 $\pm$ 2.9
Systolic blood pressure, mmHg	127.6 $\pm$ 20.5	129.1 $\pm$ 21.1	130.0 $\pm$ 21.1	130.1 $\pm$ 21.2
Diastolic blood pressure, mmHg	81.3 $\pm$ 13.0	82.2 $\pm$ 13.1	82.7 $\pm$ 13.4	82.8 $\pm$ 13.3
Fasting plasma glucose, mg/dL	95.3 $\pm$ 30.7	96.1 $\pm$ 32.1	96.6 $\pm$ 32.4	97.4 $\pm$ 34.7
Total cholesterol, mg/dL	183.9 $\pm$ 37.1	189.0 $\pm$ 37.6	191.4 $\pm$ 38.0	194.0 $\pm$ 39.3
Alcohol consumption, g/day	1.6 $\pm$ 5.9	1.7 $\pm$ 6.5	1.8 $\pm$ 5.7	1.9 $\pm$ 6.0
Smoking duration, year	29.6 $\pm$ 18.3	31.0 $\pm$ 17.6	32.0 $\pm$ 17.2	33.9 $\pm$ 16.1
Smoking status	%	%	%	%
Non smoker	26.9	22.8	20.3	15.6
Ex-smoker	31.3	29.0	26.8	22.5
Current smoker	41.8	48.2	52.9	61.9
Regular exercise	32.2	31.3	30.2	28.1
Hypertension	43.2	45.8	47.2	47.7
Diabetes	7.7	8.0	8.4	9.4

\* All P value of analysis were <0.0001

### 4.1.3 여자에서 사분위 백혈구 수치와 제 변수들과의 관련성

여자에서도 대체로 남자와 비슷한 양상을 보였는데(Table 4), 연령은 남자와는 달리 백혈구 수치가 높은 구간에서 평균 연령이 증가하였고, 체질량지수, 혈압, 공복혈당, 총콜레스테롤, 음주량이 모두 백혈구 수치가 높은 구간일수록 유의하게 증가하였다( $p<0.0001$ ). 기타 흡연기간, 흡연양상에 따른 차이, 운동 및 고혈압과 당뇨병에 이환된 사람의 수가 남자에서와 비슷한 양상을 보였고 통계적으로 유의하였다( $p<0.0001$ ).

Table 4. Baseline characteristics of study participants by quartile in females

Variables, unit	Quartiles of white blood cell count, cells/ $\mu$ L			
	<5,500	5,500-6,499	6,500-7,599	$\geq$ 7,600
	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.
N	84,034	77,291	69,658	68,069
Age, year	54.0 $\pm$ 9.7	54.6 $\pm$ 9.9	55.1 $\pm$ 10.1	55.8 $\pm$ 10.4
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.4 $\pm$ 3.0	23.9 $\pm$ 3.1	24.2 $\pm$ 3.2	24.4 $\pm$ 3.3
Systolic blood pressure, mmHg	123.1 $\pm$ 20.0	125.2 $\pm$ 20.7	126.4 $\pm$ 21.1	128.2 $\pm$ 21.7
Diastolic blood pressure, mmHg	79.1 $\pm$ 13.0	80.4 $\pm$ 13.3	81.0 $\pm$ 13.5	2.0 $\pm$ 13.6
Fasting plasma glucose, mg/dL	90.5 $\pm$ 21.8	92.3 $\pm$ 25.4	93.6 $\pm$ 27.8	96.2 $\pm$ 33.1
Total cholesterol, mg/dL	194.4 $\pm$ 38.2	199.0 $\pm$ 39.0	202.0 $\pm$ 39.7	205.4 $\pm$ 41.2
Alcohol consumption, g/day	0.08 $\pm$ 0.6	0.09 $\pm$ 0.7	0.1 $\pm$ 1.2	0.1 $\pm$ 0.6
Smoking duration, year	4.9 $\pm$ 9.6	6.0 $\pm$ 11.0	6.9 $\pm$ 11.8	8.4 $\pm$ 13.3
Smoking status	%	%	%	%
Non smoker	94.0	92.1	90.6	87.7
Ex-smoker	2.3	2.7	3.1	3.6
Current smoker	3.8	5.1	6.3	8.8
Regular exercise	18.8	18.4	17.9	17.0
Hypertension	33.5	37.9	40.1	43.3
Diabetes	3.5	4.8	6.3	8.5

\* All P value of analysis were  $<0.0001$

#### 4.1.4 백혈구 수치와 관련변수간의 상관분석 및 부분상관분석

상관분석 및 연령을 보정한 후 부분상관분석을 실시한 결과(Table 5), 남자에서는 상관 분석에서 백혈구 수치의 구간별 증가와 연령 및 간기능(GOT, GPT)과 유의한 양의 상관이 있었고( $p < 0.0001$ ), 그 외 체질량지수, 수축기혈압, 이완기혈압, 공복혈당, 총콜레스테롤, 음주량, 흡연기간에서는 모두 유의한 양의 상관을 보였다( $p < 0.0001$ ). 부분상관분석에서는 간기능(GOT, GPT)을 제외한 모든 변수에서 모두 유의한 양의 상관을 보였다. 여자에서는 상관분석에서 연령을 포함한 모든 변수에서 모두 유의한 양의 상관을 보였고( $p < 0.0001$ ), 연령을 보정하여 부분상관분석을 실시한 결과에서도 모두 유의한 양의 상관을 보였다( $p < 0.0001$ ).

Table 5. Crude and age-adjusted partial correlation between white blood cell count and clinical parameters in the study participants

Variable	Male		Female	
	Crude r	Partial r	Crude r	Partial r
Age, year	-0.0542		0.0735	
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	0.0476	0.0379	0.1107	0.1083
Systolic blood pressure, mmHg	0.0302	0.0380	0.0872	0.0642
Diastolic blood pressure, mmHg	0.0275	0.0287	0.0769	0.0600
Fasting blood glucose, mg/dL	0.0228	0.0236	0.0802	0.0738
Total cholesterol, mg/dL	0.0918	0.0913	0.1084	0.1067
Alcohol consumption, g/day	0.0116	0.0065	0.0122	0.0132
GOT, Unit/L	-0.0137	-0.0156	0.0156	0.0086
GPT, Unit/L	0.0231	0.0146	0.0645	0.0598
Smoking duration, year	0.0924	0.1069	0.1200	0.0904

\* All correlations were  $p < 0.0001$  and partial correlations were adjusted for age

## 4.2 백혈구 수치 증가와 심·뇌혈관 질환 발생 위험

### 4.2.1 남자에서 백혈구 수치 증가와 심·뇌혈관 질환 발생 위험

남자에서 백혈구 수치 증가에 따른 발생 위험에 대하여 알아보기 위해 cox 모델을 이용하여 연령, 연령<sup>2</sup>, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 비만, 음주, 운동의 혼란변수를 통제한 다변량 분석을 실시한 결과(Table 6), 백혈구 수치가 증가함에 따라 심·뇌혈관 질환의 발생 위험도(Relative Risk, RR)가 더 높은 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 그 중 전체 심·뇌혈관 질환의 경우 백혈구 수치가 5,500 미만인 경우에 비해 7,600 이상인 경우 (RR=1.10, 95% 신뢰구간(CI) ; 0.93-1.29)로 비교위험도가 증가하였다. 심근경색증에서는 (RR=1.74 ; 0.91-3.32) 로 증가하였고 허혈성 심질환에서는 (RR=1.10 ; 0.78-1.56)으로 증가하였다. 전체 뇌졸중에서는 (RR=1.16 ; 0.95-1.42) 로 증가하였으나, 출혈성 뇌졸중의 경우 (RR=1.17 ; 0.74-1.85) 로 감소하였고, 혈전성 뇌졸중의 경우 (RR=1.19 ; 0.95-1.50) 으로 증가하였다. 경향 분석에서는 모든 질환에서 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다.

Table 6. Relative risks\* of white blood cell count for incidence from ASCVD in healthy nonsmoking men, 1994 – 2004

Type of incidence N	Quartiles of white blood cell count, cells/ $\mu$ L				P for trend
	<5,500 16,602	5,500-6,499 22,152	6,500-7,599 26,231	$\geq$ 7,600 37,963	
ASCVD					
No of incidence	241	316	362	387	
Incidence rate <sup>f</sup>	379	453	473	518	
RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.00	1.07(0.90-1.27)	1.09(0.92-1.28)	1.10(0.93-1.29)	0.0838
MI					
No of incidence	13	31	35	33	
Incidence rate	20	43	45	48	
RR(95% CI)	1.00	1.44(0.74-2.82)	1.83(0.96-3.48)	1.74(0.91-3.32)	0.0995
IHD					
No of incidence	55	84	104	92	
Incidence rate	136	145	136	169	
RR(95% CI)	1.00	1.14(0.80-1.62)	1.32(0.94-1.85)	1.10(0.78-1.56)	0.5364
Total stroke					
No of incidence	164	191	203	263	
Incidence rate	211	233	249	325	
RR(95% CI)	1.00	1.02(0.83-1.27)	0.96(0.78-1.19)	1.16(0.95-1.42)	0.3767
Hemorrhagic stroke					
No of incidence	36	45	45	50	
Incidence rate	52	67	64	81	
RR(95% CI)	1.00	1.23(0.77-1.94)	1.04(0.66-1.66)	1.17(0.74-1.85)	0.6175
Thrombotic stroke					
No of incidence	122	130	143	199	
Incidence rate	156	148	161	228	
RR(95% CI)	1.00	0.96(0.74-1.23)	0.93(0.72-1.20)	1.19(0.95-1.50)	0.4037

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

<sup>f</sup> Death rate per 100,000 person-year

#### 4.2.2 여자에서 백혈구 수치의 증가와 심·뇌혈관 질환 발생 위험

여자에서는 백혈구 수치가 5,500 미만인 경우에 비해 7,600 이상으로 증가함에 따라 심·뇌혈관 질환의 발생 위험도(Relative Risk, RR)가 더 높았고, 출혈성 뇌졸중 외에는 모두 통계적으로 유의하였다(Table 7). 전체 뇌·심혈관질환의 경우 백혈구 수치가 5,500 미만인 경우에 비해 7,600 이상인 경우 (RR=1.14, 95% 신뢰구간(CI); 1.07-1.20)으로 증가하였다. 심근경색증(MI)에서 (RR=1.54 ; 1.21-1.96)으로 증가하였고, 허혈성 심질환(IHD)은 (RR=1.23 ; 1.11-1.37)로 증가하였다. 전체 뇌졸중에서는 (RR=1.17 ; 1.08-1.27) 로 증가하였고, 출혈성 뇌졸중에서는 (RR=1.10 ; 0.94-1.28), 혈전성 뇌졸중에서는 (RR=1.23 ; 1.12-1.36) 이었다. 경향분석 결과 전체 심·뇌혈관 질환과 허혈성 심질환, 전체 뇌졸중, 혈전성 뇌졸중에서 유의확률 값이 각각 0.0202, 0.0152, 0.0077, 0.0105 로 유의하였다.

Table 7. Relative risks\* of white blood cell count for incidence from ASCVD in healthy nonsmoking women, 1994 - 2004

Type of incidence	Quartiles of white blood cell count, cells/ $\mu$ L				P for trend
	<5,500 N	5,500-6,499 84,034	6,500-7,599 77,291	$\geq$ 7,600 69,658 68,069	
ASCVD					
No of incidence	2359	2555	2539	2547	
Incidence rate <sup>f</sup>	406	430	462	505	
RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.00	1.02(0.97-1.08)	1.08(1.02-1.14)	1.14(1.07-1.20)	0.0202
MI					
No of incidence	114	137	145	171	
Incidence rate	19	23	26	33	
RR(95% CI)	1.00	1.37(1.06-1.76)	1.33(1.04-1.71)	1.54(1.21-1.96)	0.0968
IHD					
No of incidence	695	761	765	757	
Incidence rate	116	125	138	150	
RR(95% CI)	1.00	1.08(0.97-1.20)	1.12(1.01-1.25)	1.23(1.11-1.37)	0.0152
Total stroke					
No of incidence	1206	1336	1320	1330	
Incidence rate	210	227	240	262	
RR(95% CI)	1.00	1.05(0.97-1.13)	1.13(1.04-1.22)	1.17(1.08-1.27)	0.0077
Hemorrhagic stroke					
No of incidence	364	367	343	314	
Incidence rate	37	37	40	41	
RR(95% CI)	1.00	1.05(0.91-1.22)	1.12(0.96-1.30)	1.10(0.94-1.28)	0.1117
Thrombotic stroke					
No of incidence	722	846	840	885	
Incidence rate	127	145	154	173	
RR(95% CI)	1.00	1.10(0.99-1.21)	1.18(1.07-1.30)	1.23(1.12-1.36)	0.0105

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

<sup>f</sup> Death rate per 100,000 person-year

### 4.3 백혈구 수치 증가와 심·뇌혈관 질환 사망 위험

#### 4.3.1 남자에서 백혈구 수치 증가와 심·뇌혈관 질환 사망 위험

남자에서 백혈구 수치 증가에 따른 사망 위험에 대하여 알아보기 위해 cox 모델을 이용하여 연령, 연령<sup>2</sup>, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 비만, 음주, 운동의 혼란변수를 통제한 다변량 분석을 실시하였다(Table 8). 그 결과, 백혈구 수치가 증가함에 따라 심·뇌혈관 질환의 사망 위험도(Relative Risk)가 증가하는 양상을 보였다. 그 중 전체 심혈관 질환의 경우 백혈구 수치가 5,500 미만인 경우에 비해 7,600 이상인 경우 (RR=1.72, 95% 신뢰구간(CI) ; 1.42-2.09)로 증가하였다. 또한 심근경색증에서는 같은 경우에 (RR=1.40; 0.87-2.26)으로 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았고, 허혈성 심질환(IHD)은 같은 경우에 (RR=1.59 ; 1.05-2.41)로 증가하였다. 전체뇌졸중에서는 (RR=1.67 ; 1.33-2.09), 출혈성뇌졸중의 경우 (RR=1.73 ; 1.10-2.70), 혈전성 뇌졸중의 경우 (RR=1.72 ; 1.10-2.69)로 사망 위험도가 유의하게 증가하였다. 경향분석 결과 전체 심·뇌혈관 질환 사망에서 유의확률이 0.0264 로 유의하였으나, 다른 질환에서는 통계적으로 유의하지 않았다.



Table 8. Relative risks\* of white blood cell count for death from ASCVD in healthy nonsmoking men, 1994 - 2004

Type of death N	Quartiles of white blood cell count, cells/ $\mu$ L				P for trend
	<5,500 16,602	5,500-6,499 22,152	6,500-7,599 26,231	$\geq$ 7,600 37,963	
ASCVD					
No of death	111	194	226	279	
Death rate <sup>f</sup>	112.3	156.2	242.1	220.8	
RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.00	1.39(1.13-1.71)	1.54(1.26-1.89)	1.72(1.42-2.09)	0.0264
MI					
No of death	19	19	29	41	
Death rate	19.6	13.8	43.7	37.7	
RR(95% CI)	1.00	0.74(0.42-1.32)	1.08(0.64-1.81)	1.40(0.87-2.26)	0.2690
IHD					
No of death	24	26	40	59	
Death rate	23.0	18.8	50.5	51.5	
RR(95% CI)	1.00	0.80(0.49-1.32)	1.17(0.75-1.83)	1.59(1.05-2.41)	0.1777
Total stroke					
No of death	81	157	162	199	
Death rate	82.8	130.5	168.5	154.4	
RR(95% CI)	1.00	1.54(1.21-1.95)	1.51(1.19-1.91)	1.67(1.33-2.09)	0.1334
Hemorrhagic stroke					
No of death	23	46	45	54	
Death rate	40.3	42.2	53.9	55.1	
RR(95% CI)	1.00	1.76(1.11-2.80)	1.60(1.01-2.54)	1.73(1.10-2.70)	0.2622
Thrombotic stroke					
No of death	20	33	50	52	
Death rate	15.4	27.1	34.7	37.4	
RR(95% CI)	1.00	1.26(0.77-2.06)	1.81(1.15-2.83)	1.72(1.10-2.69)	0.0876

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

<sup>f</sup> Death rate per 100,000 person-year

#### 4.3.2 여자에서 백혈구 수치의 증가와 심·뇌혈관 질환 사망 위험

여자에서도 남자에서와 유사하게 백혈구 수치가 증가함에 따라 심·뇌혈관 질환의 사망 위험도(Relative Risk)가 증가하는 양상을 보였다(Table 9). 그 중 전체 심·뇌혈관 질환의 경우 백혈구 수치가 5,500 미만인 경우에 비해 7,600 이상인 경우 (RR=1.31, 95% 신뢰구간(CI); 1.19-1.43)으로 증가하였다. 심근경색증(MI)에서 (RR=1.69 ; 1.31-2.17)로, 허혈성 심질환(IHD)은 (RR=1.75 ; 1.40-2.19)로 증가하였다. 같은 경우에 전체뇌졸중에서는 (RR=1.22 ; 1.10-1.36)이었고, 출혈성뇌졸중의 경우 (RR=1.00 ; 0.84-1.19)이었고, 혈전성 뇌졸중의 경우 (RR=1.41 ; 1.12-1.76) 이었다. 경향분석 결과 출혈성 뇌졸중과 혈전성 뇌졸중을 제외한 모든 질환에서 유의확률이 각각 0.0088, 0.0081, 0.0066, 0.0015 로 통계적으로 유의하였다.

Table 9. Relative risks\* of white blood cell count for death from ASCVD in healthy nonsmoking women, 1994 - 2004

Type of death	Quartiles of white blood cell count, cells/ $\mu$ L				P for trend
	<5,500	5,500-6,499	6,500-7,599	$\geq$ 7,600	
N	84,034	77,291	69,658	68,069	
ASCVD					
No of death	734	858	856	1017	
Death rate <sup>f</sup>	123	151	160	187	
RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.00	1.13(1.03-1.24)	1.19(1.09-1.31)	1.31(1.19-1.43)	0.0088
MI					
No of death	86	101	111	143	
Death rate	14	17	20	26	
RR(95% CI)	1.00	1.20(0.91-1.57)	1.38(1.06-1.80)	1.69(1.31-2.17)	0.0081
IHD					
No of death	108	142	150	187	
Death rate	17	24	27	34	
RR(95% CI)	1.00	1.31(1.03-1.65)	1.47(1.17-1.86)	1.75(1.40-2.19)	0.0066
Total stroke					
No of death	545	605	614	701	
Death rate	91	106	114	128	
RR(95% CI)	1.00	1.08(0.97-1.20)	1.14(1.03-1.28)	1.22(1.10-1.36)	0.0015
Hemorrhagic stroke					
No of death	235	221	220	220	
Death rate	37	37	40	41	
RR(95% CI)	1.00	0.95(0.80-1.13)	1.01(0.85-1.20)	1.00(0.84-1.19)	0.7140
Thrombotic stroke					
No of death	103	114	132	172	
Death rate	17	20	24	30	
RR(95% CI)	1.00	1.00(0.78-1.28)	1.18(0.93-1.50)	1.41(1.12-1.76)	0.0640

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

f Death rate per 100,000 person-year

#### 4.4 심 · 뇌혈관질환 발생자에서의 사망 예측

##### 4.4.1 전체 심 · 뇌혈관 질환 발생자에서의 사망 예측

질환이 발생한 연구 대상자 중에서 동일 질환으로 사망한 경우 비교위험도를 계산하고자 Cox 비례위험 회귀모형을 이용하여 다변량 분석을 하였다(Table 10). 가장 낮은 백혈구 수치에 비하여 가장 높은 수치인 경우 남자의 사망 위험도는 (RR=1.71, 95% 신뢰구간(CI) ; 1.16-2.54)이고, 여자에서는 RR=1.24 ; 1.04-1.48)로 유의하게 증가하였고, 남자에서의 사망 위험이 여자보다 높았다. 생존함수를 이용한 생존확률을 구한 결과 남녀 모두 가장 낮은 백혈구 수치에 비하여 가장 높은 수치인 경우 사망 위험이 증가하였다(Figure 4, 5).

Table 10. Relative risks\* of white blood cell count for death from ASCVD among study participants of incidence in healthy nonsmoking men and women, 1994 - 2004

Type of death		Quartiles of white blood cell count, cells/ $\mu$ L			
		<5,500	5,500-6,499	6,500-7,599	$\geq$ 7,600
Men	N	16,602	22,152	26,231	37,963
	No of incidence	241	316	362	387
	No of death	37	62	62	86
	Death rate <sup>f</sup>	414	684	948	1063
	RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.0	1.41(0.93-2.13)	1.22(0.80-1.85)	1.71(1.16-2.54)
Women	N	84,034	77,291	69,658	68,069
	No of incidence	2359	2555	2539	2547
	No of death	223	264	298	298
	Death rate	751	796	911	888
	RR(95% CI)	1.0	1.16(0.97-1.39)	1.34(1.12-1.60)	1.24(1.04-1.48)

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

<sup>f</sup> Death rate per 100,000 person-year

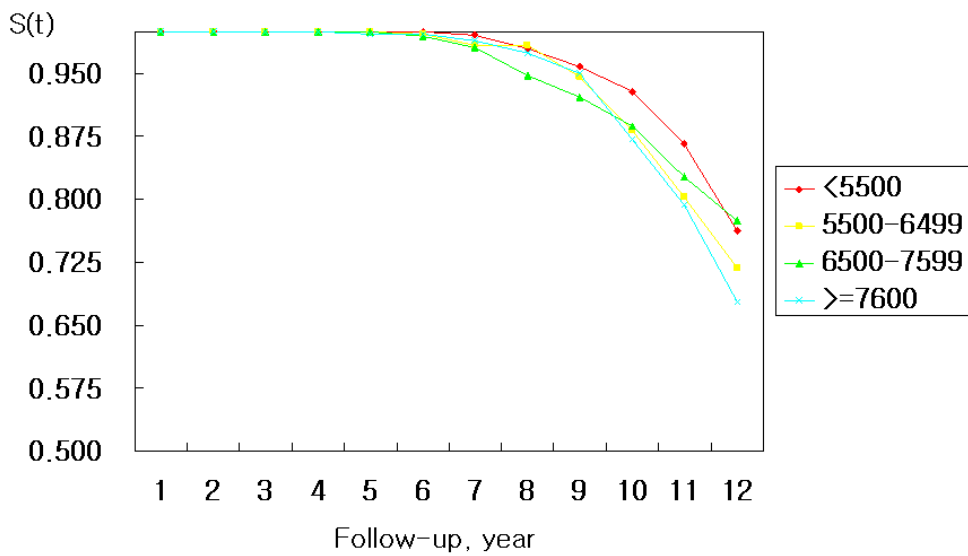


Figure 4. Survival curve for death from ASCVD among study participants of incidence in healthy nonsmoking men.

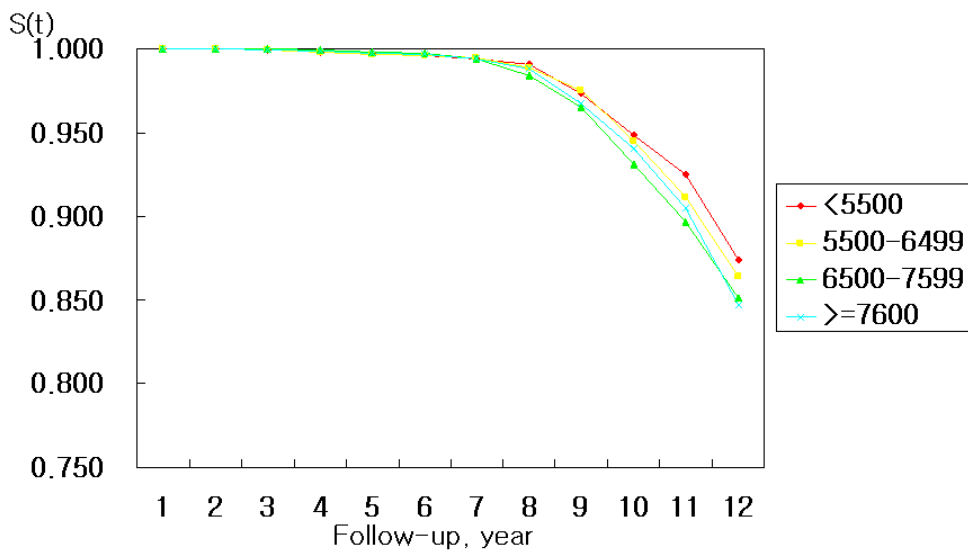


Figure 5. Survival curve for death from ASCVD among study participants of incidence in healthy nonsmoking women.

#### 4.4.2 허혈성 심질환 발생자에서의 사망 예측

허혈성 심질환이 발생한 연구 대상자 중에서 동일 질환으로 사망한 경우에 대한 비교위험도를 계산하고자 Cox proportional hazard model 을 이용하여 다변량 분석을 하였다(Table 11). 가장 낮은 백혈구 수치에 비하여 가장 높은 수치인 경우 남녀의 사망 위험도는 각각 (RR=4.59, 95% 신뢰구간(CI); 1.05-20.16), (RR=1.84 ; 1.08-3.14)로 유의하게 증가하였고, 남자에서의 사망 위험이 여자보다 높았다. 생존함수를 이용한 생존확률을 구한 결과 남녀 모두 가장 낮은 백혈구 수치에 비하여 가장 높은 수치인 경우 사망 위험이 증가하였다(Figure 6, 7).

Table 11. Relative risks\* of white blood cell count for death from IHD among study participants of incidence in healthy nonsmoking men and women, 1994 - 2004

Type of death		Quartiles of white blood cell count, cells/ $\mu$ L			
		<5,500	5,500-6,499	6,500-7,599	$\geq$ 7,600
N		16,602	22,152	26,231	37,963
Men	No of incidence	55	84	104	92
	No of death	6	7	12	23
	Death rate <sup>f</sup>	193	159	501	915
	RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.0	1.63(0.32-8.21)	2.02(0.43-9.46)	4.59(1.05-20.16)
N		84,034	77,291	69,658	68,069
Women	No of incidence	695	761	765	757
	No of death	32	33	49	50
	Death rate	288	321	405	421
	RR(95% CI)	1.0	1.10(0.62-1.96)	1.85(1.09-3.15)	1.84(1.08-3.14)

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

<sup>f</sup> Death rate per 100,000 person-year

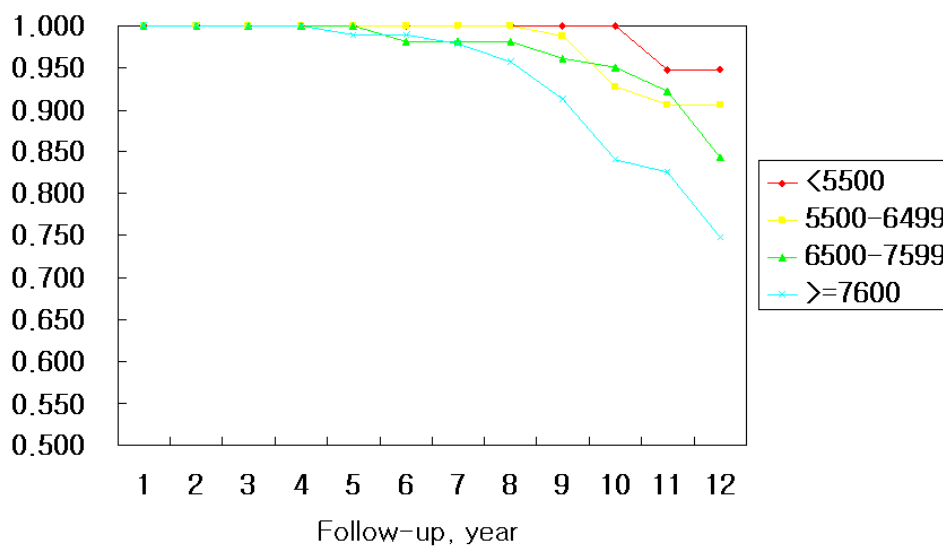


Figure 6. Survival curve for death from IHD among study participants of incidence in healthy nonsmoking men.

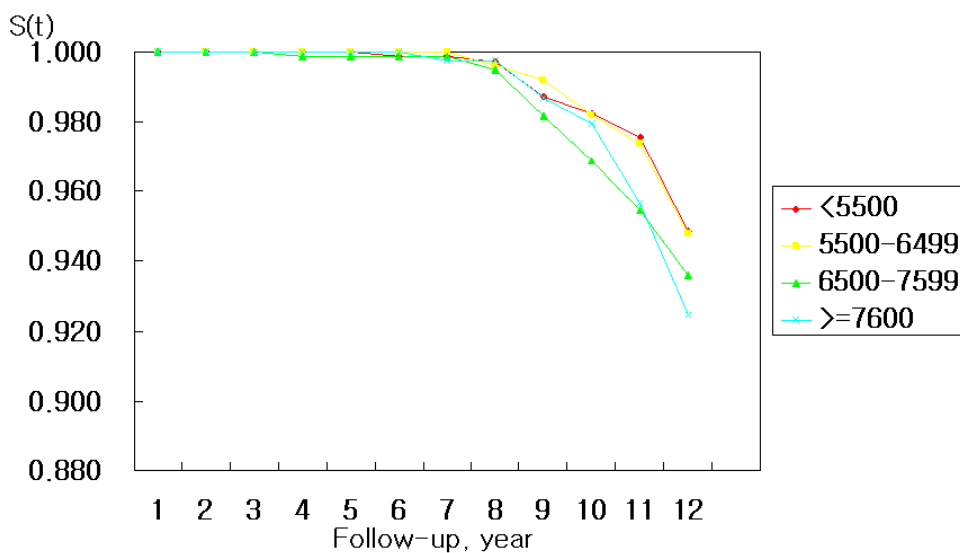


Figure 7. Survival curve for death from IHD among study participants of incidence in healthy nonsmoking women.

#### 4.4.3 전체 뇌졸중 발생자에서의 사망예측

전체 뇌졸중이 발생한 연구 대상자 중에서 동일 질환으로 사망한 경우 비교위험도를 계산하고자 Cox 비례위험 회귀모형을 이용하여 다변량 분석을 하였다 (Table 12). 가장 낮은 백혈구 수치에 비하여 가장 높은 수치인 경우 남녀의 사망 위험도는 각각 (RR=1.71, 95% 신뢰구간(CI); 1.08-2.70), (RR=1.18 ; 0.96-1.45)로 증가하였고, 남자에서의 사망 위험이 여자보다 높았다. 생존함수를 이용한 생존확률을 구한 결과 남녀 모두 가장 낮은 백혈구 수치에 비하여 가장 높은 수치인 경우에 사망 위험이 증가하였다(Figure 8, 9).

Table 12. Relative risks\* of white blood cell count for death from total stroke among study participants of incidence in healthy nonsmoking men and women, 1994 - 2004

Type of death		Quartiles of white blood cell count, cells/ $\mu$ L			
		<5,500	5,500-6,499	6,500-7,599	$\geq$ 7,600
N		16,602	22,152	26,231	37,963
Men	No of incidence	164	191	203	263
	No of death	29	53	46	62
	Death rate <sup>f</sup>	410	901	567	1092
	RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.0	1.93(1.20-3.10)	1.55(0.95-2.53)	1.71(1.08-2.70)
N		84,034	77,291	69,658	68,069
Women	No of incidence	1206	1336	1320	1330
	No of death	179	217	234	231
	Death rate	1210	1178	1375	1283
	RR(95% CI)	1.0	1.21(0.99-1.49)	1.24(1.01-1.52)	1.18(0.96-1.45)

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

<sup>f</sup> Death rate per 100,000 person-year



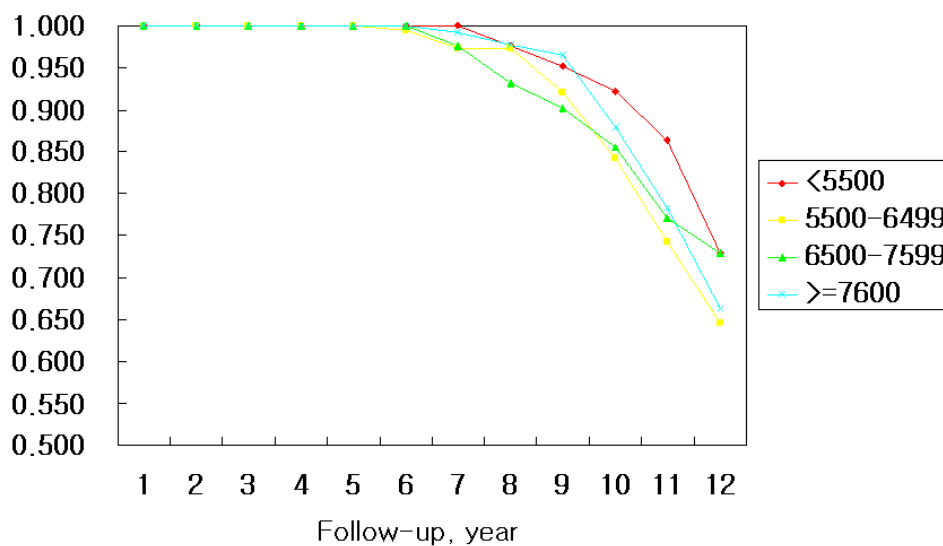


Figure 8. Survival curve for death from total stroke among study participants of incidence in healthy nonsmoking men.

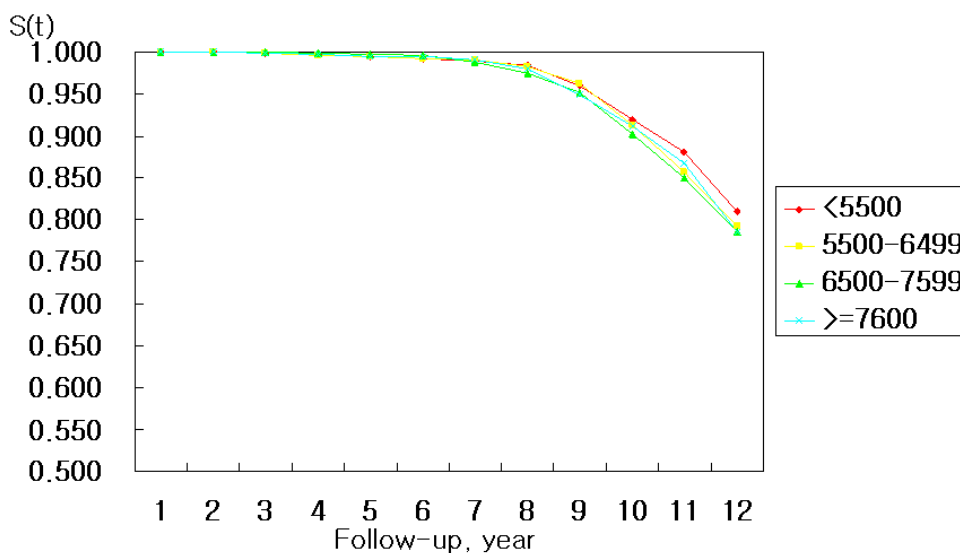


Figure 9. Survival curve for death from total stroke among study participants of incidence in healthy nonsmoking women.

## 4.5 심·뇌혈관 질환 발생위험에 영향을 미치는 백혈구 수치와 당뇨병의 상호 작용

### 4.5.1 남자에서 백혈구 수치와 당뇨병의 상호 작용

남자에서 당뇨병과 심·뇌혈관 질환 발생과의 상호 작용을 분석한 결과(Table 13) 당뇨병이 없고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우를 기준으로 하여 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 이상인 경우 전체 심·뇌혈관 질환에서의 (RR=1.96, 95% 신뢰구간(CI) ; 1.52-2.52)이었고, 심근 경색증에서 (RR=1.63 ; 0.63-4.23), 허혈성 심질환에서 (RR=1.73 ; 0.99-3.00), 전체 뇌졸중에서 (RR=2.04 ; 1.49-2.78) 이었다, 출혈성 뇌졸중에서 (RR=0.74 ; 0.27-2.06) 이었고 이와 비교하여 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우의 발생 위험도가 (RR=2.37 ; 1.19-4.69) 로 더 높고 통계적으로 유의하였으며, 출혈성 뇌졸중에서 상호 작용의 유의확률이 0.0359 로서 통계적으로 유의하였다. 혈전성 뇌졸중에서는 (RR=2.40 ; 1.69-3.43)이었고, 출혈성 뇌졸중을 제외한 모든 질환에서의 상호 작용은 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 13. Effect modification\* of diabetes on relationship of incidence between white blood cell count and ASCVD in healthy nonsmoking men

Type of death	Non Diabetes		Diabetes		p <sup>f</sup> for interaction
	WBC<6,500	WBC≥6,500	WBC<6,500	WBC≥6,500	
N	7,168	7,470	2,280	3,025	
ASCVD					
No of death	297	330	110	170	
RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.0	1.09(0.95-1.26)	1.98(1.50-2.61)	1.96(1.52-2.52)	0.6040
MI					
No of death	30	32	10	9	
RR(95% CI)	1.0	1/11(0.68-1.80)	4.02(1.96-8.28)	1.63(0.63-4.23)	0.0952
IHD					
No of death	72	88	30	36	
RR(95% CI)	1.0	1.16(0.87-1.54)	2.43(1.44-4.10)	1.73(0.99-3.00)	0.2036
Total stroke					
No of death	183	200	72	109	
RR(95% CI)	1.0	1.04(0.87-1.25)	1.77(1.23-2.54)	2.04(1.49-2.78)	0.6749
Hemorrhagic stroke					
No of death	42	47	17	22	
RR(95% CI)	1.0	1.16(0.80-1.68)	2.37(1.19-4.69)	0.74(0.27-2.06)	<b>0.0359</b>
Thrombotic stroke					
No of death	130	141	47	76	
RR(95% CI)	1.0	1.04(0.84-1.29)	1.82(1.18-2.80)	2.40(1.69-3.43)	0.3885

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise.

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

f P value < 0.05

#### 4.5.2 여자에서 백혈구 수치와 당뇨병의 상호 작용

당뇨병과 심·뇌혈관 질환 발생과의 상호 작용을 분석한 결과(Table 14) 여자에서는 전체 뇌졸중과 혈전성 뇌졸중에서 상호 작용이 유의하였고, 상호 작용의 유의확률이 각각 0.0078, 0.0079 이었다. 전체 뇌졸중에서는 당뇨병이 없고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우를 기준으로 하여 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 이상인 경우의 발생 위험도는 (RR=1.76, 95% 신뢰구간(CI) ; 1.52-2.05) 이었고, 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우의 발생 위험도는 (RR=2.11 ; 1.77-2.52) 로서 당뇨병이 있는 경우 백혈구 수치가 높은 경우보다 낮은 경우의 비교위험이 더 높고 통계적으로 유의하였다. 혈전성 뇌졸중에서도 당뇨병이 없고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우를 기준으로 하여 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 이상인 경우의 발생 위험도 (RR=2.24 ; 1.89-2.66) 와 비교하여 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우의 발생 위험도가 (RR=2.66 ; 2.17-3.27) 로 더 높고 통계적으로 유의하였다.

Table 14. Effect modification\* of diabetes on relationship of incidence between white blood cell count and ASCVD in healthy nonsmoking women

Type of death	Non Diabetes		Diabetes		p <sup>†</sup> for interaction
	WBC<6,500	WBC≥6,500	WBC<6,500	WBC≥6,500	
N	100,499	67,570	46,939	45,326	
ASCVD					
No of death	2269	1794	1344	1611	
RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.0	1.11(1.05-1.16)	1.84(1.61-2.09)	1.77(1.59-1.98)	0.1163
MI					
No of death	108	109	66	101	
RR(95% CI)	1.0	1.37(1.10-1.71)	3.94(2.53-6.14)	4.02(2.81-5.75)	0.2984
IHD					
No of death	622	466	385	502	
RR(95% CI)	1.0	1.13(1.02-1.24)	1.81(1.40-2.34)	2.51(2.09-3.03)	0.1919
Total stroke					
No of death	1221	989	650	809	
RR(95% CI)	1.0	1.14(1.07-1.22)	2.11(1.77-2.52)	1.76(1.52-2.05)	<b>0.0078</b>
Hemorrhagic stroke					
No of death	403	283	177	175	
RR(95% CI)	1.0	1.02(0.90-1.16)	1.29(0.86-1.94)	1.01(0.69-1.49)	0.3558
Thrombotic stroke					
No of death	695	597	401	556	
RR(95% CI)	1.0	1.21(1.10-1.32)	2.66(2.17-3.27)	2.24(1.89-2.66)	<b>0.0079</b>

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise.

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

§ P value < 0.05

## 4.6 심·뇌혈관 질환 사망위험에 영향을 미치는 백혈구 수치와 당뇨병의 상호 작용

### 4.6.1 남자에서 백혈구 수치와 당뇨병의 상호 작용

당뇨병과 심·뇌혈관 질환 사망과의 상호 작용을 분석한 결과(Table 15) 남자에서는 당뇨병이 없고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우에 비하여 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 이상인 경우 전체 심·뇌혈관 질환에서의 사망 위험도는 (RR=1.91, 95% 신뢰구간(CI) ; 1.45-2.51), 심근 경색증에서는 (RR=1.21 ; 0.47-3.08), 허혈성 심 질환에서 (RR=1.62 ; 0.80-3.31), 전체 뇌졸중에서 (RR=1.83 ; 1.33-2.50), 출혈성 뇌졸중에서 (RR=1.26 ; 0.63-2.55), 혈전성 뇌졸중에서 (RR=2.84 ; 1.61-4.98) 로서 모든 질환에서 사망 위험이 더 높았으나 상호 작용의 유의확률이 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 15. Effect modification\* of diabetes on relationship of death between white blood cell count and ASCVD in healthy nonsmoking men

Type of death	Non Diabetes		Diabetes		p <sup>f</sup> for interaction
	WBC<6,500	WBC≥6,500	WBC<6,500	WBC≥6,500	
N	39,934	60,405	3,425	5,918	
ASCVD					
No of death	297	465	38	62	
RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.0	1.45(1.26-1.68)	1.52(1.08-2.13)	1.91(1.45-2.51)	0.5086
MI					
No of death	38	68	7	5	
RR(95% CI)	1.0	1.65(1.11-2.46)	2.17(0.97-4.86)	1.21(0.47-3.08)	0.0803
IHD					
No of death	51	94	8	9	
RR(95% CI)	1.0	1.70(1.21-2.40)	1.85(0.88-3.90)	1.62(0.80-3.31)	0.2003
Total stroke					
No of death	230	332	28	47	
RR(95% CI)	1.0	1.34 (1.13-1.58)	1.43 (0.96-2.11)	1.83 (1.33-2.50)	0.8681
Hemorrhagic stroke					
No of death	62	94	10	9	
RR(95% CI)	1.0	1.36(0.99-1.87)	1.91(0.98-3.73)	1.26(0.63-2.55)	0.1408
Thrombotic stroke					
No of death	53	92	5	16	
RR(95% CI)	1.0	1.62(1.15-2.27)	1.10(0.44-2.76)	2.84(1.61-4.98)	0.3937

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise.

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

f P value < 0.05

#### 4.6.2 여자에서 백혈구 수치와 당뇨병의 상호 작용

여자에서 당뇨병과 백혈구 수치의 상호 작용 여부를 분석한 결과(Table 16), 전체 심·뇌혈관 질환의 경우 당뇨병이 없고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우를 기준으로 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 이상인 경우 사망 위험(RR=1.95, 95% 신뢰구간(CI) ; 1.70-2.24)이 통계적으로 유의하였으나, 당뇨병과 백혈구의 상호 작용은 통계적으로 유의하지 않았다( $p=0.2161$ ). 심근경색증의 사망 위험(RR=2.96 ; 1.97-4.13)과 허혈성 심질환에서의 사망 위험(RR=3.46 ; 2.60-4.59) 이 모두 유의하였고, 상호 작용의 유의확률이 0.0390, 0.0135 로서 유의하였다. 각각 전체 뇌졸중에서의 사망 위험은 (RR=1.82 ; 1.54-2.16,  $p=0.8559$ ), 출혈성 뇌졸중에서는 (RR=1.06 ; 0.74-1.52,  $p=0.1497$ ), 혈전성 뇌졸중에서는 (RR=2.78 ; 2.04-3.78,  $p=0.9954$ ) 이었고, 상호 작용의 유의확률이 각각 통계적으로 유의하지 않았다.



Table 16. Effect modification\* of diabetes on relationship of death between white blood cell count and ASCVD in healthy nonsmoking women

Type of death	Non Diabetes		Diabetes		p <sup>j</sup> for interaction
	WBC < 6,500	WBC ≥ 6,500	WBC < 6,500	WBC ≥ 6,500	
N	170,025	132,427	7,487	10,296	
ASCVD					
No of death	1651	1691	122	235	
RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.0	1.16(1.08-1.24)	1.46(1.21-1.75)	1.95(1.70-2.24)	0.2161
MI					
No of death	195	217	10	42	
RR(95% CI)	1.0	1.30(1.07-1.58)	1.07(0.57-2.03)	2.96(2.11-4.16)	<b>0.0390</b>
IHD					
No of death	254	284	16	62	
RR(95% CI)	1.0	1.31(1.10-1.55)	1.28(0.77-2.12)	3.46(2.60-4.59)	<b>0.0135</b>
Total stroke					
No of death	1188	1199	96	157	
RR(95% CI)	1.0	1.14 (1.06-1.24)	1.63(1.33-2.01)	1.82 (1.54-2.16)	0.8559
Hemorrhagic stroke					
No of death	481	422	32	32	
RR(95% CI)	1.0	1.04(0.92-1.19)	1.48(1.03-2.12)	1.06(0.74-1.52)	0.1497
Thrombotic stroke					
No of death	223	263	23	51	
RR(95% CI)	1.0	1.31(1.10-1.57)	2.12(1.38-3.27)	2.78(2.04-3.78)	0.9954

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise.

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

<sup>j</sup> P value < 0.05

#### 4.6.3 허혈성 심질환 발생자 중에서 당뇨병과의 상호 작용에 의한 사망 위험

허혈성 심질환이 발생한 사람의 전체사망 위험에서 당뇨병과 백혈구 수치와의 상호 작용이 있는지를 파악하고자 Cox 비례위험 회귀모형을 이용하여 당뇨병과 백혈구 수치의 상호 작용 여부를 분석하였다(Table 17). 남자에서는 표본수가 작아 사망 위험이 통계적으로 유의하지 않았으나 여자에서는 당뇨병이 없고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우에 비하여 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 이상인 경우 사망 위험이 (RR=2.20, 95% 신뢰구간(CI); 1.08-4.48) 로서 통계적으로 유의하였다. 생존 함수를 이용한 생존확률을 구한 결과, 남자에서는 표본 수의 부족으로 부적절한 양상이 보이나 여자에서는 가장 낮은 백혈구 수치에 비하여 백혈구 수치가 증가할수록 사망 위험이 증가하였다(Figure 10, 11).

Table 17. Relative risks\* of white blood cell count for death from IHD among study participants of incidence×diabetes in healthy nonsmoking men and women, 1994 - 2004

IHD	N	Non-Diabetes		Diabetes	
		WBC<6,500	WBC≥6,500	WBC<6,500	WBC≥6,500
Men	No of incidence	118	171	21	25
	No of death	8	26	0	2
	Death rate <sup>f</sup>	227	1796	0	366
	RR <sup>†</sup> (95% CI <sup>‡</sup> )	1.0	2.09(0.92-4.75)	0	1.51(0.31-7.36)
	N	170,025	132,427	7,487	10,296
Women	No of incidence	1379	1344	77	178
	No of death	45	69	5	10
	Death rate	315	414	378	471
	RR(95% CI)	1.0	1.78(1.21-2.62)	1.44(0.55-3.80)	2.20(1.08-4.48)

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise.

† RR : Relative Risk

‡ CI : Confidence Interval

<sup>f</sup> P value < 0.05

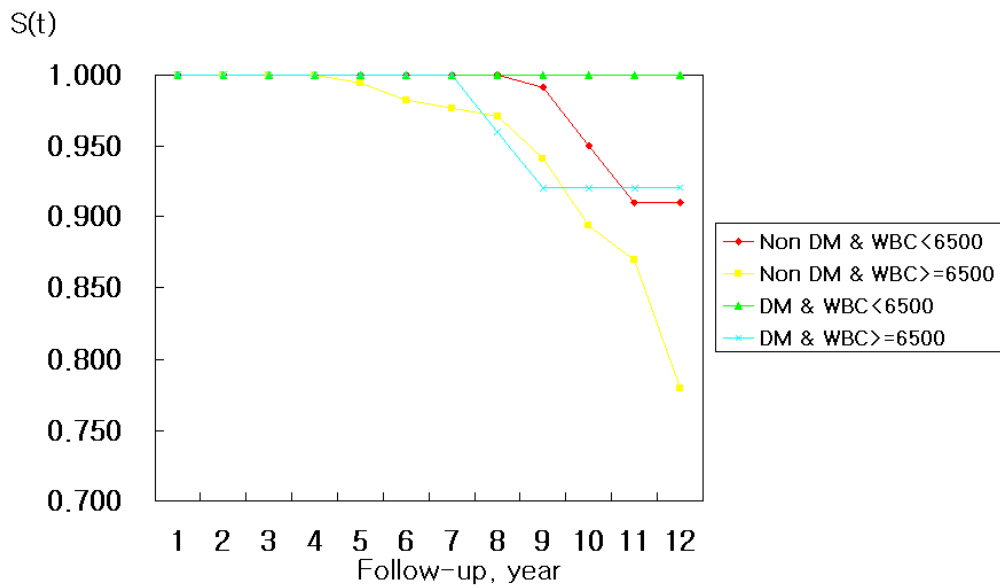


Figure 10. Survival curve for death from interaction between IHD (among study participants of incidence) and diabetes in healthy nonsmoking men.

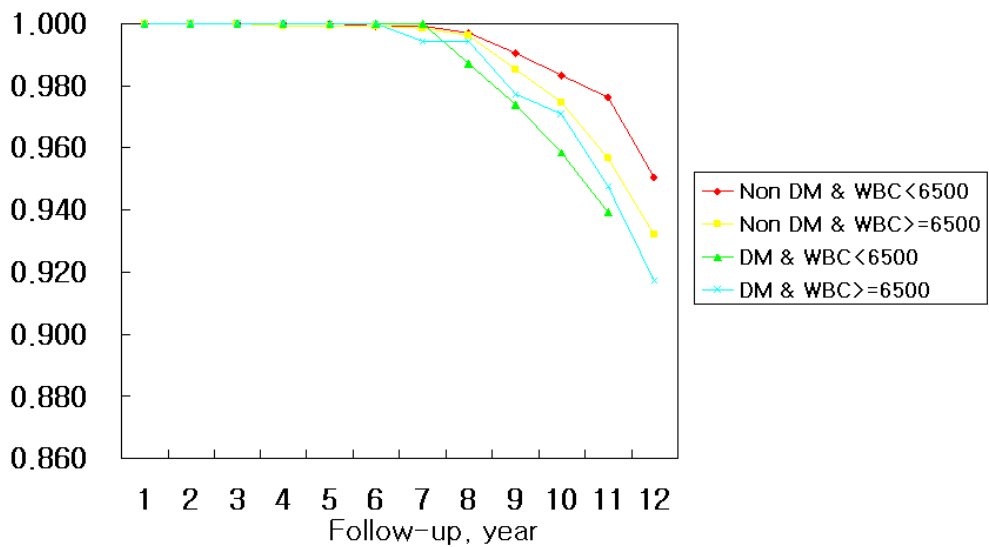


Figure 11. Survival curve for death from interaction between IHD (among study participants of incidence) and diabetes in healthy nonsmoking women.

## 4.7 흡연 여부에 따른 백혈구 수치와 심·뇌혈관 질환 사망 위험

### 4.7.1 흡연력별 백혈구 수치의 분포

남자에서의 흡연력별 백혈구 수치의 분포를 보면(Figure 12), 백혈구 수치가 낮은 구간일수록 비흡연이 많았고, 백혈구 수치가 높은 구간에서는 현재흡연이 많았다. 여자에서는(Figure 13), 남자에서와 유사한 양상으로 백혈구 수치가 낮은 구간일수록 비흡연이 많았고, 백혈구 수치가 높은 구간에서 현재흡연이 많았다.

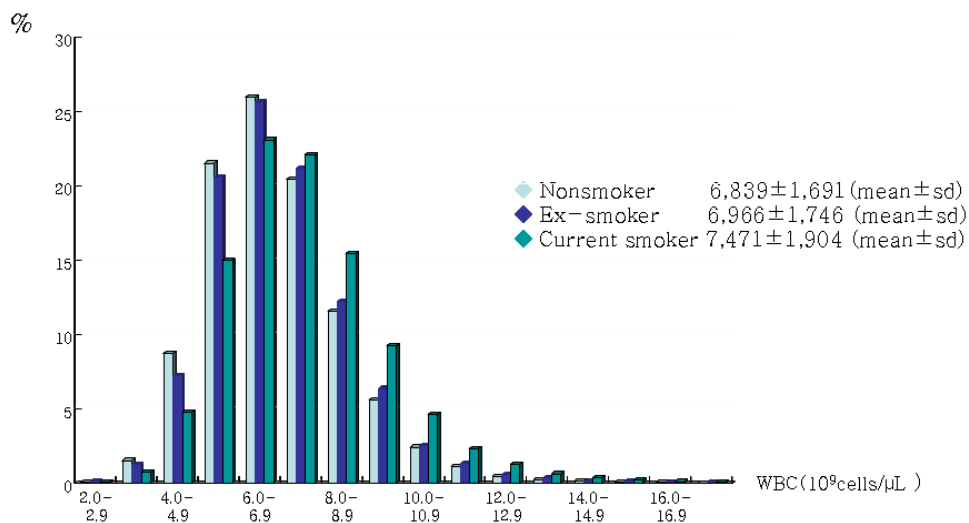


Figure 12. Frequency of white blood cell count by 1,000 units in male smokers.

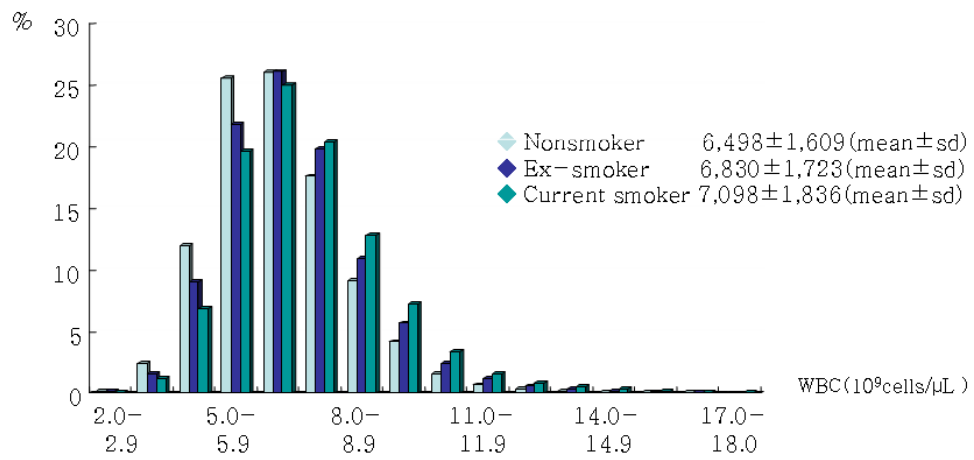


Figure 13. Frequency of white blood cell count by 1,000 units in female smokers.

#### 4.7.2 남녀별 흡연 여부에 따른 백혈구 수치와 전체 심·뇌혈관 질환 사망 위험

과거 질환이 없는 남녀별 흡연여부에 따른 백혈구 수치와 전체 심·뇌혈관 질환 사망 위험에 미치는 영향에 대해 살펴보면(Table 18), 남자에서 건강한 비흡연자의 사망 위험도(Relative risk)는 백혈구 수치가 5,500 미만인 경우를 기준으로 백혈구 수치가 증가함에 따라 각 구간별로 (RR=1.35, 95% 신뢰구간(CI) ; 1.12-1.64), (RR=1.51 ; 1.25-1.81), (RR=1.70 ; 1.42-2.02) 로 증가하였고, 건강한 흡연자의 사망 위험도는 각각 (RR=1.07 ; 0.97-1.18), (RR=1.15 ; 1.04-1.26), (RR=1.30 ; 1.19-1.41) 로 백혈구 수치가 증가함에 따라 각 구간별로 증가하였다.

여자에서는 (Table 18), 건강한 비흡연자의 사망 위험도(Relative risk)는 백혈구 수치가 5,500 미만인 경우에 비하여 백혈구 수치가 증가함에 따라 각 구간별로 (RR=1.09 ; 1.01-1.19), (RR=1.15 ; 1.06-1.26), (RR=1.28 ; 1.18-1.39) 로 증가하였고, 건강한 흡연자의 사망 위험도는 각각 (RR=1.07 ; 0.92-1.26), (RR=1.04 ; 0.89-1.21), (RR=1.18 ; 1.02-1.36) 으로 남자에서와 비슷한 양상이었다.

Table 18. Relative risks\* of white blood cell count for death from ASCVD in smokers and non-smokers

Smoking status	Quartile of white blood cell count, cells/ $\mu$ L			
	<5,500 RR** (95% CI)	5,500-6,499 RR (95% CI)	6,500-7,599 RR (95% CI)	$\geq$ 7,600 RR (95% CI)
Male				
Smokers	1.00	1.07(0.97-1.18)	1.15(1.04-1.26)	1.30(1.19-1.41)
Nonsmokers	1.00	1.35(1.12-1.64)	1.51(1.25-1.81)	1.70(1.42-2.02)
Female				
Smokers	1.00	1.07(0.92-1.26)	1.04(0.89-1.21)	1.18(1.02-1.36)
Nonsmokers	1.00	1.09(1.01-1.19)	1.15(1.06-1.26)	1.28(1.18-1.39)

\* The Cox proportional-hazards model was adjusted for age, age<sup>2</sup>, smoking, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, alcohol, and exercise

\*\* RR : Relative Risk

## 제 5장 고 찰

이 연구에서는 전향적 코호트 연구 설계를 통하여 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환의 발생과 사망에 미치는 영향과, 심·뇌혈관 질환 발생 후 동일 질환으로 사망을 예측할 수 있는지를 알아보고, 백혈구 수치와 당뇨병의 상호 작용이 심·뇌혈관 질환에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다. 본 코호트 연구 결과, 한국인 남녀에서 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환으로 인한 발생과 사망 위험을 예견하는 지표라는 것을 알 수 있었다.

연구 결과들을 살펴보면 남자에서 여자보다 백혈구 수치가 높았는데(Figure 3), 이는 남자에서 흡연자가 79.1%, 여자에서 흡연자가 8.6%의 분율 차이가 있는 바 남자에서 흡연자가 많음이 산화와 염증기전으로 인하여 백혈구 수치를 높이기 때문인 것으로 생각된다.

남녀 모두 백혈구 수치가 낮은 군( $5,500 \times 10^6$  cells/liter, Q1)에 비하여 백혈구 수치가 높아질수록 체질량지수, 혈압, 공복혈당, 총콜레스테롤, 음주량이 통계적으로 유의하게 증가하였는데(Table 3, 4), 이는 염증기전과 인슐린 저항성에 의하여 체질량지수, 혈압, 공복혈당, 총콜레스테롤, 음주 등이 백혈구 수치의 증가와 관련이 있다는 다른 연구결과들과 일치한다(Hansen et al, 1990 ; Nieto et al, 1992).

백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환에 미치는 영향에 대해 발생 위험도를 살펴보면 대체적으로 Q1에 비해 백혈구 수치가 증가할수록 심·뇌혈관 질환에 의한 발생 위험이 증가하였다. 남자의 발생 위험도가 전체 심·뇌혈관 질환에서 10% 증가하였고, 심근경색증 74%, 허혈성 심질환 10%, 전체 뇌졸중 16%, 출혈성 뇌졸중 17%, 혈전성 뇌졸중 19% 씩 각각 증가하였다(Table 6). 사망 위험도는 각각 72%, 40%, 59%, 67%, 73%, 72% 씩 증가하였다(Table 8). 여자에서는 발생 위험도가 심·뇌혈관 질환 14%, 심근경색증 54%, 허혈성 심질환 23%, 전체 뇌졸중 17%, 출혈성 뇌졸중 10%, 혈전성 뇌졸중 23% 씩 각각 증가하였고(Table 7), 사망률은 각각 31%, 69%, 75%, 22%, 0%, 41% 씩 증가하였다(Table 9). 남자가 여자보다 심·뇌혈관 질환

환에 의한 사망의 위험이 높는데, 남자에서 백혈구 수치가 증가함에 따라 평균 연령이 감소하고 있는 양상(Table 3) 과 중년기 남자가 흡연을 많이 하는 것과 심·뇌혈관 질환에 의한 발생 및 사망이 많아지는 것과 관련이 있을 것으로 사료된다. 기존의 많은 연구에서 과거 질환이 없는 건강인에서 백혈구 수치의 증가는 향후 관상동맥 질환 또는 전체 원인에 의한 발생 및 사망과 관련성이 있다고 보고하였다(Phillips et al, 1992 ; Gillum et al, 1993 ; Weijenberg et al, 1996). ARIC study(Lee, 2001)의 결과, 과거 심혈관 질환이 없는 사람들에서 백혈구 수치의 증가가 관상동맥 질환의 발생을 90% 증가시키고, 뇌졸중의 발생을 90% 증가시키고, 관상동맥 질환의 사망을 130% 증가시켰다는 연구결과를 보고하였고, Cannon 등(2001)은 심장병 환자에서 증상이 발현되어 입원시 백혈구 수치가 높을수록 입원 후 30일 동안의 사망률이 높아지는 결과를 통하여 백혈구 수치와 심근 경색증과의 관련성을 밝힌 논문을 보고하였으며, Koren-Morag 등(2005)의 연구에서는 백혈구 수치가 기준군에 비해 가장 높은 경우에 여러 가지 위험요인들을 교정한 후에도 허혈성 뇌졸중의 사망 위험이 55% 증가하였다고 보고하였다.

본 연구에서 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환에 의한 발생 후 입원시 동일 질환에 의한 사망을 예측하는지 알아보기 위해 심·뇌혈관 질환 발생자 중에서 동일 질환에 의한 사망률을 살펴본 결과, 전체 심·뇌혈관 질환 발생 후 사망률이 남자가 71%, 여자가 24% 이었고(Table 10), 허혈성 심질환 발생 후 사망률이 남자가 359%, 여자가 84% 이었으며(Table 11), 전체 뇌졸중 발생 후 사망률은 남자에서 71%, 여자에서 18% 증가하였다(Table 12). 특히 허혈성 심질환에서의 남자의 사망 예측 위험이 높은 것은 중년 남성의 관상동맥 질환에 의한 급사가 많은 것과 관련이 있는 것으로 사료되고, Tamakoshi 등(2005)의 연구에서는 일본의 한 지역에서의 급사의 가장 흔한 원인은 급성 심근경색증 다음으로 뇌졸중이라 하였는데, 급성 심근경색증으로 급사하는 경우가 여자에 비하여 남자가 1.7배 높다 하였으며, Grzybowski 등(2004)의 연구에서 허혈성 심질환 사망이 여자보다 남자에서 강한 관련성을 보여주는 연구 결과와 비슷한 결과이다.

심·뇌혈관 질환 발생자에서의 사망예측을 보기 위하여 생존함수를 이용한 생존 확률을 구한 결과 연구 시작 당시 건강인의 백혈구 수치가 높을수록 향후 심·뇌혈



관질환의 발생 후 사망 위험이 증가하였다. 이러한 결과는 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환 발생 후 사망 예후위험을 예측하는 지표라는 것을 보여주는 것으로, Madjid 등(2004)의 연구에서는 백혈구 수치가 증가하면 건강인과 심혈관질환자 모두에서 미래의 심혈관질환 사망의 예견인자라고 주장하였고, Nunez 등(2005), Grzybowski 등(2004), Lee 등(2001)의 연구결과에서도 건강인에서 백혈구 수치의 증가가 심·뇌혈관 질환에서 사망 위험이 증가한다고 발표하였다.

본 연구에서 백혈구 수치와 당뇨병의 상호 작용에 대한 연구 결과, 발생 위험과 사망 위험이 성별과 질환에 따라 차이가 있었다. 발생 위험에서의 상호 작용을 살펴보면, 남자는 출혈성 뇌졸중에서 상호 작용이 유의하였고(Table 13,  $P=0.0359$ ), 반면에 여자는 전체 뇌졸중과 혈전성 뇌졸중에서 상호 작용이 통계적으로 유의하였다(Table 14,  $P=0.0078, 0.0079$ ). 남자와 여자의 뇌졸중 발생 양상이 다른 이유는 남자가 음주를 많이 하는 생활습관이 영향을 미치는 것으로 생각되고(Donahu et al, 1986), 남자에 비하여 여자는 비활동적이고, 야채나 과일을 많이 먹는 경향이 있고, 피임제나 호르몬 치료에 의해 색전증이 발생할 소인이 있기 때문에 허혈성 뇌졸중이 많이 발생하는 것으로 보인다(Sacco et al, 1998 ; Joshipura et al, 1999 ; Lidegarrd, 1993 ; Wilson et al, 1985). 사망 위험에서의 상호 작용에 대한 결과, 남자는 모든 질환에서 통계적 유의성이 없었지만 이는 표본 수가 작은 것과 관련되는 것으로 사료되고(Table 15), 여자는 심근경색증과 허혈성 심질환에서 통계적으로 유의한 결과를 보였고, 당뇨병이 없고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우에 비하여 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 이상인 경우의 사망 위험도가 심근경색증에서 2.96배, 허혈성 심질환에서 3.46배 높았다(Table 16,  $P=0.0390, 0.0135$ ).

본 연구에서 백혈구 수치와 당뇨병과의 상호 작용에 의한 허혈성 심질환 발생자에서 입원 후 사망 예후 위험을 분석한 결과, 심근경색증은 발생의 표본수가 작아서 분석결과가 유의하지 않아 표를 제시하지 않았고, 허혈성 심질환에서 사망 예후 위험을 분석한 결과 남자는 유의하지 않았으나, 여자는 당뇨병이 없고 백혈구 수치가 6,500 미만인 경우에 비하여 당뇨병이 있고 백혈구 수치가 6,500 이상인 경우의 사망 위험도가 2.2배 높았다(Table 17). 따라서 당뇨병이 없는 경우보다 당뇨병이 있는 경우 백혈구 수치와의 상호 작용에 의하여 심·뇌혈관 질환의 발생과 사망 위험이 증

가하고, 당뇨병이 있는 경우 발생 위험은 백혈구 수치가 높은군보다 낮은군에서 더 높고, 이와는 달리 사망 위험은 백혈구 수치가 낮은군보다 높은군에서 더 높은 결과를 보여주었다. 이는 Larsson 등(2005)의 연구에서 성과 당뇨병과의 상호 작용에 의하여 급성 심근경색증 사망 위험이 여성은 5.0배, 남성은 1.9배 증가하였다는 연구결과, Juutilainen 등(2004)의 연구에서 당뇨병이 있는 경우 관상동맥 질환의 사망 위험이 여러 위험요인들을 통제한 상태에서 남자는 2.8배, 여자는 9.5배 증가하였다는 연구결과와 비슷한 결과이다.

이와 같이 당뇨병이 있는 경우 남자보다 여자가 상호 작용이 더욱 유의한 것은 관상동맥의 내경이 남자에 비해 더 좁은 해부학적 구조와, 중년 이후 여성의 호르몬 감소가 심·뇌혈관 질환의 위험성을 높이고, 복부비만으로 인한 지방세포의 증가가 염증기전으로 작용하는 병리생리학적인 원인과 함께 남자에 비하여 여자가 독신이 많고 비활동적이라서 사회적 고립과 우울, 불안 등의 요소가 더 많이 작용하기 때문인 것으로 보인다(Eastwood et al, 2005).

한편 Haumer 등(2005)의 다른 상호 작용에 대한 연구에서 백혈구 수치와 흡연, 고지혈증의 상호 작용에 의해 사망 위험이 증가하였다는 연구 결과가 있는 것과 비교하여 본 연구에서 흡연, 고지혈증과 백혈구 수치와의 상호 작용을 살펴본 결과 표를 제시하지는 않았지만 관련성이 유의하지 않았다. 그 밖의 백혈구와 CRP와의 상호 작용이 유의하였다는 연구 결과, 또는 백혈구와 CRP와의 상호 작용이 유의하지 않다는 Haumer 등(2005)의 연구 결과 등이 있고, 향후 백혈구 수치와 CRP 또는 다른 염증지표들과의 관련성에 대하여 연구할 필요가 있다고 생각한다.

Das(1985)의 연구에서 흡연이 염증반응을 유발하는 주요 위험요인이라고 하였고, Grimm 등(1985)의 연구에서는 흡연이 관상동맥 질환을 유발하는 기전에 대하여 흡연시 유입되는 독성물질과 니코틴 효과에 의하여 혈관에 허혈성 상태가 유발되면 백혈구가 응집하여 백혈구로 부터 분비되는 물질들이 혈관을 막아 손상을 초래하고, 산화대사물질중의 하나인 자유기(free radical)에 의한 혈관손상 또는 조직손상이 초래된다고 언급하였다(Babior, 1978 ; Klebanoff, 1980).

본 연구 결과 남녀 모두 현재 흡연을 하는 경우 비흡연이나 과거 흡연 보다 백혈구 수치가 높았는데(Figure 12, 13), 이는 Friedman 등(1990)의 연구에서 백혈구 수

치가 비흡연자보다 흡연자에서 높았다는 결과와 일치한다.

또한 흡연 및 비흡연자에서 백혈구 수치의 증가와 전체 심·뇌혈관 질환 사망의 관련성을 보면 남녀 각각 백혈구 수치 기준군(Q1)에 비하여 백혈구 수치가 가장 높은군(Q4)에서 백혈구 수치의 증가에 따른 사망 위험도가 흡연자에서 남자는 30%, 여자는 18% 증가하였고, 비흡연자에서 남자는 70%, 여자는 28% 씩 증가하였다 (Table 18). 이는 Phillips 등(1992)의 연구에서 비흡연자의 백혈구 수치와 관상동맥 질환이 양의 상관관계를 나타낸다는 결과와 일치하는 것인데, 한편 Gillum 등(1993)의 연구결과에서는 비흡연자의 관상동맥질환 사망 위험과 백혈구 수치와 관련성이 없다는 결과와는 상반된다.

Grimm 등(1985)의 연구에서는 기저 백혈구 수치에 비하여 백혈구 수치가 1,000/cu mm 감소하면 관상동맥 질환의 사망률이 14% 감소한 결과를 제시하고 백혈구 수치가 흡연과 무관하게 심·뇌혈관의 질환을 유발시킨다고 보고하였다. 이러한 결과는 흡연이 아닌 다른 위험요인에 의한 염증 반응이 진행되고 있음을 의미하는 것이고, 본 연구결과에서 특히 건강한 비흡연자의 사망 위험도가 건강한 흡연자에 비하여 높은 것은 ARIC study(Lee, 2001) 에서의 연구결과와 동일한데, 아마도 흡연자보다 비흡연자의 체질량지수가 높은 경향으로 비만에 의한 염증기전이 작용하여 심·뇌혈관 질환 사망 위험을 높이고, 흡연자들이 심·뇌혈관 질환보다는 폐암이나 폐질환 등의 다른 질환으로 보고되기 때문인 것으로 사료된다.

이러한 결과는 다른 위험 요인이나 질환들을 배제하더라도 건강인에서 백혈구 수치의 증가는 심·뇌혈관 질환 사망 위험을 예견할 수 있는 지표라는 점을 시사하는 것으로 간주된다. 아울러 표는 제시하지 않았지만 백혈구 수치와 흡연과의 상호 작용이 유의하지 않았는데, 이는 Brown 등(2001)의 연구에서 과거 질환이 없는 건강인을 대상으로 백혈구 수치와 흡연과의 상호 작용이 유의하지 않았다는 연구결과와 동일하였다.

이 연구의 장점으로서는 40여 만명이 넘는 대규모 인구집단을 이용한 코호트 연구로서 충분한 표본수로 층화(sub-group 혹은 stratification) 분석이나 상호 작용 분석이 가능할 수 있었다는 점이다. 그리고 분석 방법으로 코호트 전체 대상자에서 대부분 건강한 비흡연자를 분석함으로써 흡연여부에 대한 혼란효과를 줄일수 있었다.

또한, 인구집단 코호트 관찰 초기에 나올 수 있는 잠재기(preclinical stage)의 심·뇌혈관 질환으로 인한 사망의 영향을 줄이고자 코호트 관찰 초기 2년 자료를 제거한 후의 분석을 시도하였고, 이 연구에서 초기 2년 사망자의 제거 전, 후의 분석 결과는 크게 차이를 보이지 않았다.

이 연구의 제한점은 첫째, 남녀의 연령대의 분포가 차이가 있다는 점과, 코호트의 연구대상이 대체적으로 건강한 사립학교 교직원이라는 점에서 연구의 결과를 일반화시키기 어렵다는 점이 있다. 둘째, 백혈구 수치는 하루 중 변동이 크고, 측정이 1회성이었다는 점이다. 백혈구 수치 측정의 변이는 1-2%의 오차가 있다는 연구결과가 있고(Bollinger et al, 1987), 1993년과 1995년의 백혈구 수치 반복측정의 상관성은 0.45 이었다. 향후 본 연구에서의 제한점을 극복하고 백혈구 수치를 반복 측정한 결과로서 사망 위험도의 변화를 살펴보거나, CRP 등의 다른 염증표지자들과의 관련성을 연구할 필요가 있다.

셋째, 설문지의 음주와 흡연에 대한 자가응답 결과와 사망 결과에 대한 분류 오류와 일부 타당도에 대해서 제한점을 지니고 있다. 사망자료에 대한 자료의 타당도는 통계청의 사망원인 통계연보에 의하면 의사에 의한 사망원인 분류가 1993년 51.92%에서 최근 2003년에는 79.9%로 상당히 증가하여 자료의 신뢰성이 과거에 비해 상당히 개선되고 있음을 보여주고 있다. 이러한 자료상의 제약점이 관련성의 크기를 regression delusion 할 수 있음에도 불구하고, 이 연구에서 백혈구 수치가 심·뇌혈관 질환에서 유의한 관련성이 있다고 할 수 있는 이유는 첫째, 결과변수인 사망변수의 분류 오류가 크지 않거나, 분류 오류가 존재하더라도 이는 무차별 오류로서 상호상쇄되었을 가능성이 높기 때문이다. 둘째, 실제 백혈구 수치와 사망 위험도와의 관련성은 이 연구에서 관찰된 크기보다 실제로 클 수 있다는 가능성을 배제할 수 없기 때문이다.

결론적으로 이 연구 결과에 의하면 여러가지 가능한 혼란변수를 통제한 상태에서 건강인에서의 백혈구 수치의 증가는 심·뇌혈관 질환의 발생 및 사망 위험을 증가시키고, 심·뇌혈관 질환의 발생 후 사망 예후 위험을 높인다는 것을 알 수 있었다. 또한 당뇨병이 있는 경우 정상범위내에서 혹은 그 이상으로 백혈구 수치가 증가하는 것은 상호 작용에 의하여 심·뇌혈관 질환의 발생과 사망의 위험을 증가시키므

로 향후 인슐린 저항성과 심·뇌혈관 질환의 위험을 함께 측정할 수 있는 새로운 측정 방법을 개발함이 필요하고, 당뇨병 환자에서 백혈구 수치가 증가하는 경우 고위험군으로 간주하여 집중적 관리 및 예방대책이 필요하다고 사료된다.

## 제 6장 요약 및 결론

대규모의 코호트 인구집단을 이용한 연구 결과, 흡연이나 과거질환과는 독립적으로 백혈구 수치의 증가는 건강인에서 심·뇌혈관 질환의 발생과 사망 위험을 증가시키고, 심·뇌혈관 질환 발생이후의 사망 예후 위험을 높이는 것으로 예측하였다. 또한 당뇨병이 없는 경우에 비하여 당뇨병을 가진 경우에 백혈구 수치가 증가하는 것은 심·뇌혈관 질환 사망 위험을 더욱 높이는 상호 작용도 관찰되었다.

당뇨병과 백혈구 수치의 상호 작용으로 인한 발생 위험을 보면 남자는 출혈성 뇌졸중에서 여자는 전체 뇌졸중과 혈전성 뇌졸중에서 당뇨병과의 상호 작용이 통계적으로 유의하였다. 당뇨병과 백혈구 수치의 상호 작용으로 인한 사망 위험을 보면 남자는 심근경색증이나 허혈성 심질환, 뇌졸중 등의 모든 질환에서 상호 작용이 유의하지 않았지만 여자는 심근경색증이나 허혈성 심질환에서 당뇨병과의 상호 작용이 통계적으로 유의하였다. 당뇨병이 없는 경우보다 당뇨병이 있는 경우 백혈구 수치와의 상호 작용에 의하여 심·뇌혈관 질환의 발생과 사망 위험이 증가하고, 특히 여성에서 당뇨병이 있는 경우 백혈구 수치가 높을수록 사망 위험이 더 높았다.

이러한 연구결과의 기저를 이루는 것은 염증반응과 인슐린 저항성으로서 앞으로 심·뇌혈관 질환에 의한 사망을 줄이기 위해서는 염증반응과 인슐린 저항성을 개선하기 위한 적극적인 예방과 관리가 필요하며, 특히 상호 작용의 위험요인을 함께 가지는 경우 고위험군으로 분류하여 좀 더 집중적인 관리 및 예방이 필요하다고 생각된다.

## 참고 문헌

- 이대회. 임상신경학 2(각론). 고려대학교 출판부. 2003년.
- 이삼열, 정연섭, 권오훈, 송경순. 임상병리검사치. 제 7판. 연세대학교 출판부. 2000;p.132.
- 사망 원인 통계. 통계청. 2004. www.nso.go.kr
- Aras R, Sowers JR, Arora R. The proinflammatory and hypercoagulable state of Diabetes Mellitus. Rev Cardiovasc Med 2005;6(2):84-97.
- Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (second of two parts). N Engl J Med 1978 Mar 30;298(13):721-5.
- Bollinger PB, Drewinko B, Brailas CD, Smeeton NA, Trujillo JM. The Technicon H-1: an automated hematology analyzer for today and tomorrow. Am J Clin Pathol 1987;87:71 - 8.
- Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count : An independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. J Clin Epidemiol 2001 Mar;54(3):316-22.
- Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. Am J Cardiol 2001;87:636 - 9, A10.
- Crowell RJ, Samet JM. Invited commentary : why does the white blood cell count predict mortality? Am J Epidemiol 1995;142:499-501.
- D'Agostino RB Jr. Hamman RF, Karter AJ, et al. Insulin resistance Atherosclerosis Study Investigators. Cardiovascular disease risk factors predict development of type 2 diabetes : The Insulin resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 2004;27(9):2234-40.

- Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease : meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279(18):1477-82.
- Das I. Raised C-reactive protein levels in serum from smokers. *Clin Chim Acta* 1985;153(1):9-13.
- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986 May 2;255(17):2311-4.
- Eastwood JA, Doering LV. Gender differences in coronary artery disease. *J Cardiovasc Nurs.* 2005 Sep-Oct;20(5):340-51.
- Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, et al. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987;257:2318 - 24.
- Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974;290:1275-78.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114(12):1752-61.
- Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease, and death : the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1993 Mar;125(3):855-63.
- Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ. Primary prevention of ischemic stroke ; A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280-99.
- Grimm RH Jr, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA* 1985;254(14):1932-7.



- Grzybowski M, Welch RD, Parsons L, Ndumele CE, Chen E, Zalenski R, Barron HV. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction in-hospital mortality : findings from the National Registry of Myocardial Infarction. *Acad Emerg Med* 2004 Oct;11(10):1049-60.
- Hansen LK, Grimm RH, Neaton JD. The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol* 1990;19:881-8.
- Haumer M, Amighi J, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Schlager O, Schwarzwinger I, Wagner O, Minar E, Schillinger M. Association of neutrophils and future cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2005 Apr;41(4):610-7.
- Hoffman M, Blum A, Baruch R, et al. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2004;172:1 - 6.
- Hung MJ, Cherng WJ. Comparison of white blood cell counts in acute myocardial infarction patients with significant versus insignificant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:1339 - 42.
- Jee SH, Park JY, Kim HS, Lee TY, Samet JM. White Blood Cell Count and Risk for All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality in a Cohort of Koreans. *Am J Epidemiol* 2005;162:1-8.
- Joshiyura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999 Oct 6;282(13):1233-9.
- Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2898-904.
- Keaney JF Jr, Larson MG, Vasani RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*

2003;23(3):434-9.

Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med.* 1980 Sep;93(3):480-9.

Koren-Morag N, Tanne D, Goldbourt U. White blood cell count and the incidence of ischemic stroke in coronary heart disease patients. *Am J Med* 2005 Sep;118(9):1004-9.

Larsson CA, Gullberg B, Merlo J, Rastam L, Lindblad U. Female advantage in AMI mortality is reversed in patients with type 2 diabetes in the Skaraborg Project. *Diabetes Care* 2005 Sep;28(9):2246-8.

Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women : atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2001 Oct 15;154(8):758-64.

Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ* 1993 Apr 10;306(6883):956-63.

MacMahon S, Peto R, Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease-part I, prolonged differences in blood pressure : prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.

Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes* 2001;50(2):404-10.

Madjid M, Awan I, Willerson JT, et al. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1945-56.

Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M,

- Grimm RH Jr, Howard BV, Assaf AR, Prentice R; Women's Health Initiative Research Group. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005 Mar 14;165(5):500-8.
- Matsuoka T, Kajimoto Y, Watada H, Kaneto H, Kishimoto M, Umayahara Y, et al. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest* 1997;99(1):144-50.
- Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes Is Associated With Dramatically Decreased Survival in Female but Not Male Subjects With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care* 2005;28:2141-44.
- Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(22):10045-8.
- Nieto FJ, Szklo M, Folsom AR. Leukocyte count correlates in middle-aged Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1992;136:525-37.
- Nunez J, Facila L, Llacer A, Sanchis J, Bodi V, Bertomeu V, Sanjuan R, Blasco ML, Consuegra L, Bosch MJ, Chorro FJ. Prognostic value of white blood cell count in acute myocardial infarction: long-term mortality. *Rev Esp Cardiol* 2005 Jun;58(6):631-9.
- Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993;91:2546 - 51.
- Phillips AN, Neaton JD, Cook DG, Grimm RH, Shaper AG. Leukocyte count and risk of major coronary heart disease events. *Am J Epidemiol*. 1992 Jul 1;136(1):59-70.
- Pocock SJ, Ashby D, Shaper AG, et al. Diurnal variations in serum

- biochemical and hematological measurements. *J Clin Pathol* 1989;42:172 - 9.
- Radoslaw Kazmierski, Przemyslaw Guzik, Wojciech Ambrosius, Anna Ciesielska, Jakub Moskal, Wojciech Kozubski. Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2004;107:38-43.
- Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, Shea S, Paik MC. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk : the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1998 Feb;29(2):380-7.
- Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study) : a cohort study. *Lancet* 1999;353(9165):1649-52.
- Shankar A, Klein BEK, Klein R. Relationship between white blood cell count and incident hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:233-9.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991 Jun 26;265(24):3255-64.
- Tamakoshi K, Toyoshima H, Yatsuya H. Gender difference of sudden death. *Nippon Rinsho*. 2005 Jul;63(7):1284-8.
- Weijenberg M.P., Feskens E.J.M., Kromhout D. White Blood Cell Count and the Risk of Coronary Heart Disease and All-Cause Mortality in Elderly Men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1996;16:499-503.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115(5):1111-9.
- Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985 Oct 24;313(17):1038-43.

## 부 록

Table 1. Mean value of white blood cell count by past history in men and women

Past history		WBC(men) mean±SD	T(P)	WBC(women) mean±SD	T(P)
Pulmonary	No	7201.6±1843.9	-3.75(0.0002)	6559.0±1639.5	2.10(0.0354)
	yes	7333.4±1947.5		6489.4±1729.2	
Hypertension	No	7203.1±1846.7	-2.71(0.0066)	6554.0±1639.9	-10.19(<0.0001)
	yes	7307.6±1852.8		6768.6±1652.3	
Liver	No	7208.4±1846.3	4.45(<0.0001)	6558.8±1639.6	1.27(0.2042)
	yes	7019.2±1875.2		6520.6±1714.6	
DM	No	7202.1±1845.8	-4.38(<0.0001)	6549.5±1636.4	-22.41(<0.0001)
	yes	7399.4±1907.7		7162.5±1794.8	
Kidney	No	7205.4±1847.1	0.44(0.6621)	6558.5±1639.5	0.37(0.7127)
	yes	7177.3±1818.7		6546.6±1725.5	
Anemia	No	7204.9±1846.2	-0.83(0.4084)	6556.7±1639.1	-7.23(<0.0001)
	yes	7282.1±2007.1		6938.1±1876.3	
Lung	No	7205.9±1846.9	1.82(0.0687)	6558.3±1640.5	-0.16(0.8766)
	yes	7063.7±1842.8		6565.0±1621.9	
Cancer	No	7205.9±1846.6	2.37(0.0177)	6560.0±1640.6	7.73(<0.0001)
	yes	6962.9±1938.6		6267.4±1572.2	
Respiratory	No	7203.3±1845.7	-3.79(0.0002)	6557.6±1639.0	-3.02(0.0025)
	yes	7475.5±2004.8		6691.5±1861.8	
Psychoneuro	No	7204.8±1846.3	-0.73(0.4648)	6557.6±1639.5	-2.08(0.0375)
	yes	7251.2±1921.3		6610.6±1697.6	
Digestive	No	7209.0±1847.6	3.94(<0.0001)	6562.8±1640.3	8.88(<0.0001)
	yes	7082.5±1821.0		6402.3±1635.7	

Table 2. Association of white blood cell count and risk factors in men

WBC <sup>1)</sup>	BMI <sup>2)</sup>	SBP <sup>3)</sup>	DBP <sup>4)</sup>	GOT <sup>5)</sup>	GPT <sup>6)</sup>	TC <sup>7)</sup>	FBS <sup>8)</sup>
2000 to 5000	-0.63630	-2.76721	-1.50569	2.03607	0.90431	-8.99903	-0.70071
5000 to 6000	-0.19572	-0.94131	-0.50409	0.40076	-0.01403	-2.67300	-0.65138
6000 to 7000	0	0	0	0	0	0	0
7000 to 8000	0.14802	1.10242	0.66122	0.20126	0.44617	2.89664	0.46769
8000 to 9000	0.20792	1.16651	0.69763	0.05524	0.66218	3.73763	1.01170
9000 to 18000	0.25213	1.46949	0.77718	0.02788	1.07676	5.85562	1.86595
R <sup>2</sup>	0.0802	0.0477	0.0222	0.0177	0.0243	0.0167	0.0043

1) WBC : white blood cell

2) BMI : Body mass index

3) SBP : systoloc blood pressure

4) DBP : diastolic blood pressure

5) GOT/GPT : liver function test

6) TC : total cholesterol

7) FBS : fasting blood sugar

## 백혈구 수치 증가와 심·뇌혈관 질환 사망 위험에서 생명표 방법에 의한 생존함수 분석 - p.29 본문 이어서 관련

전체 연구대상자에서 생존함수에 의하여 생존확률을 구한 결과 11년간의 연도별 추이가 백혈구 수치 구간별로 감소하는 양상이었고 백혈구 수치가 가장 낮은 구간에서의 생존확률에 비하여 백혈구 수치가 가장 높은 구간에서의 생존확률이 가장 낮았다. 질환별로 전체 심·뇌혈관 질환, 허혈성 심질환, 전체 뇌졸중에서 남녀별로 생존확률을 구하여 각각 비교한 그림을 보면 모두 백혈구 수치가 가장 낮은 구간에 비하여 백혈구 수치가 가장 높은 구간에서의 사망 위험이 가장 높았다(Figure 1-6).

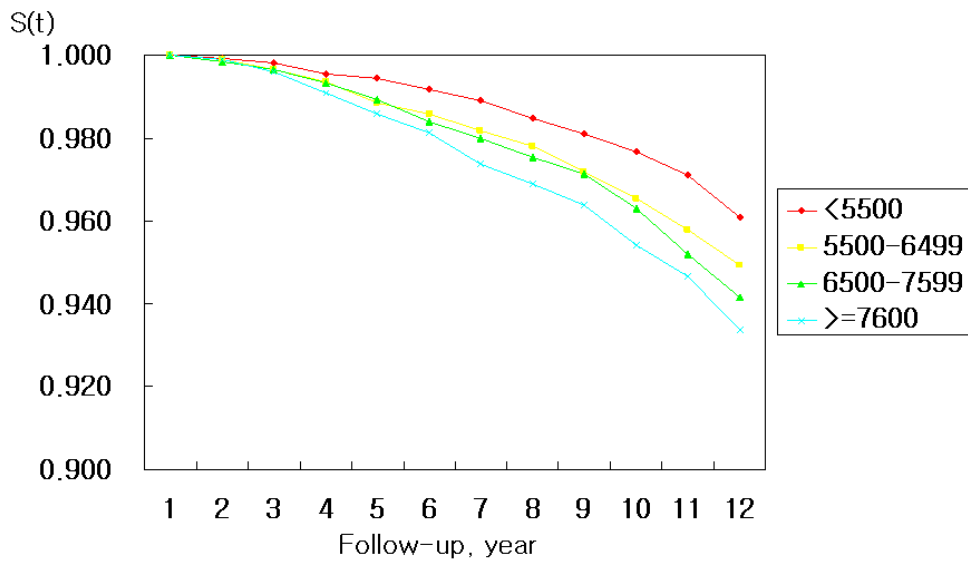


Figure 1. Survival curve for death from ASCVD in nonsmoking men.

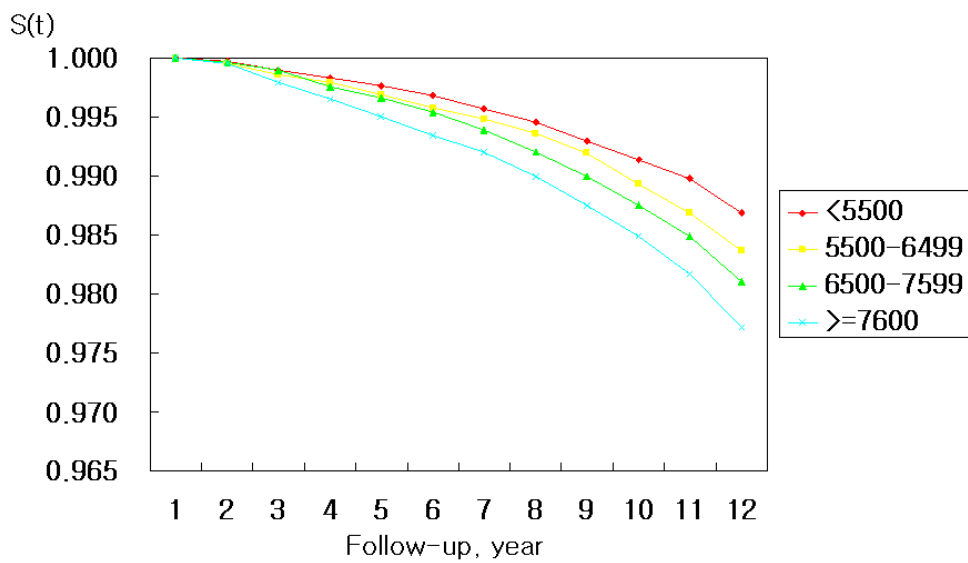


Figure 2. Survival curve for death from ASCVD in nonsmoking women.



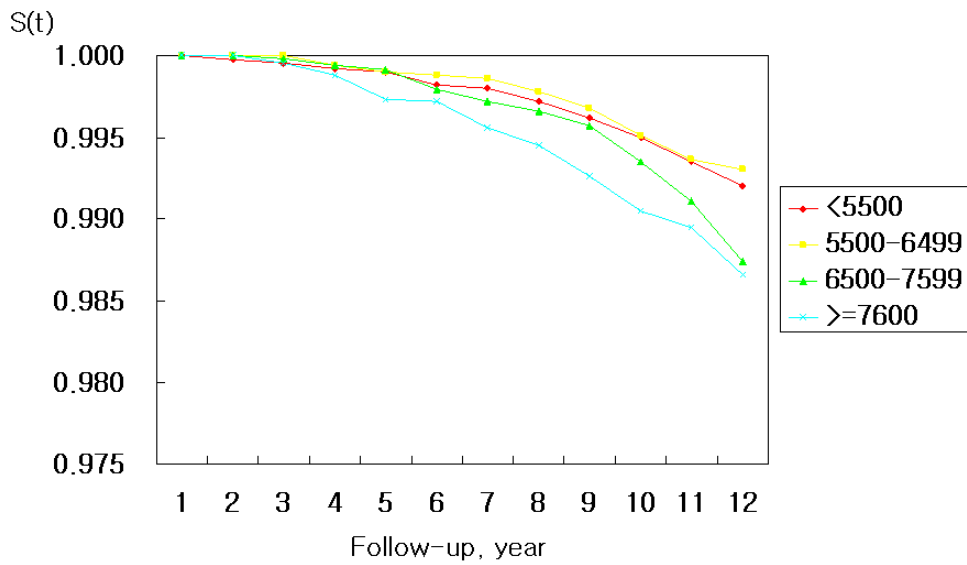


Figure 3. Survival curve for death from IHD in nonsmoking men.

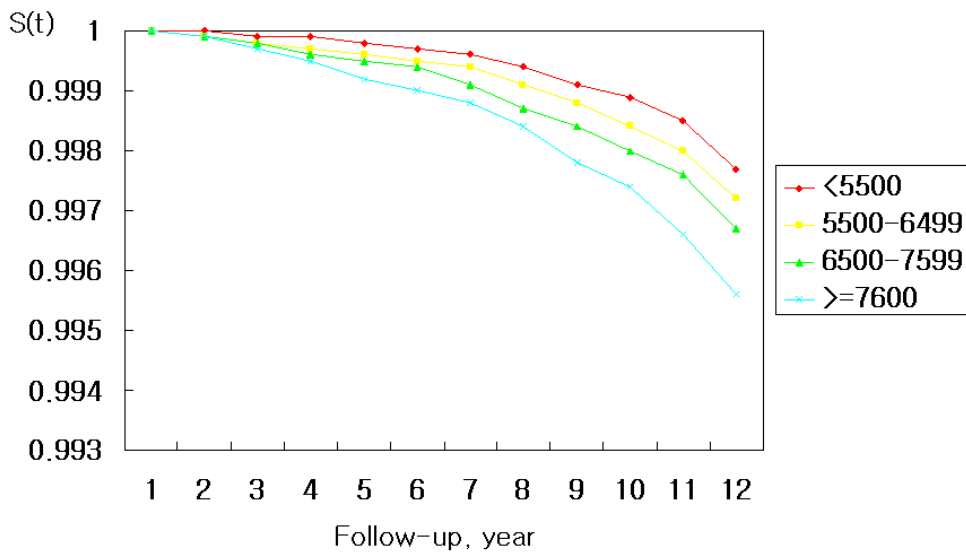


Figure 4. Survival curve for death from IHD in nonsmoking women.

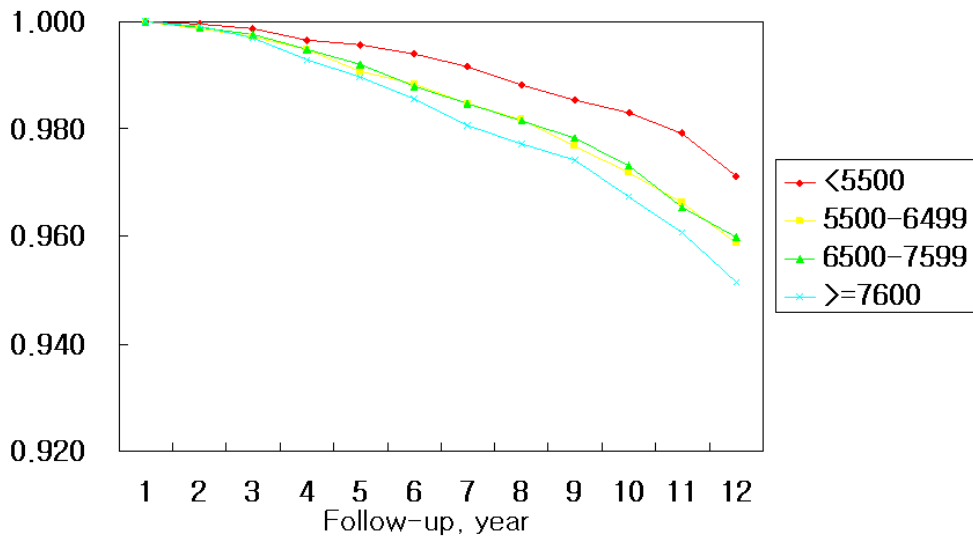


Figure 5. Survival curve for death from Total stroke in Korean nonsmoking men.

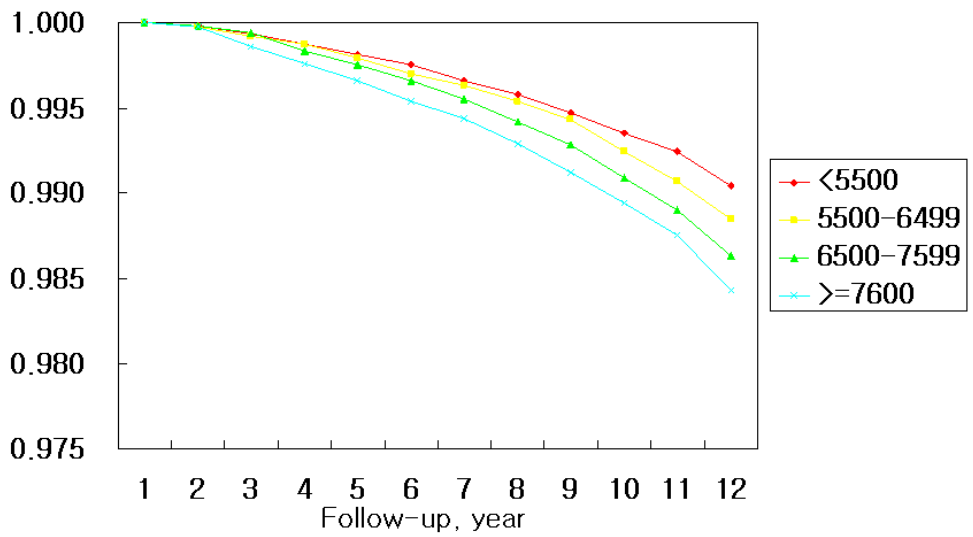


Figure 6. Survival curve for death from Total stroke in nonsmoking women.

## ABSTRACT

# The Effect of White Blood Cell Count on Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk

Yoon Soo Jin  
Dept. of Public Health  
The Graduate School  
Yonsei University

The role of white blood cell count(WBC) as a predictor of atherosclerotic cardiovascular disease(ASCVD) risk remains unclear. In this study we were to examine the relationship between white blood cell count and risk of ASCVD in Koreans.

11-year prospective cohort study of 446,878 Koreans (116,391 men and 330,487 women) aged 40-over years were carried out. They received health insurance from the National Health Insurance Corporation, and had a biennial medical evaluation in 1992-1995. They follow up to 11 years from death of ASCVD or hospital admission for ASCVD. We estimated relative risk of incidence and death, 95% confidence interval(CI), effect modification of interaction between white blood cell count and diabetes using Cox proportional hazard models. Cox models were adjusted for age, BMI, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, alcohol, smoking, exercise.

During the 11 years of follow-up, the incidence of ASCVD were 7,925(2.83%)

from 446,878, 907(0.32%) in men and 7,018(2.51%) in women. The death of ASCVD were 4,561(1.63%) from 446,878, 862(0.31%) in men and 3,699(1.32%) in women. In Both men and women, compare with lowest quartile of white blood cell count ( $<5,500 \times 10^6$  cells/liter), the highest quartile of white blood cell count ( $\geq 7.600 \times 10^6$  cells/liter) had higher risk of morbidity and mortality from ASCVD. There was interaction on relationship of incidence between hemorrhagic stroke and diabetes in men ( $p < 0.05$ ), and between total stroke and thrombotic stroke and diabetes in women ( $p < 0.05$ ). There was interaction on relationship of death between myocardial infarction and ischemic heart disease and diabetes in women ( $p < 0.05$ ).

The conclusion of this study is a positive association between white blood cell count and ASCVD and a significant interaction between white blood cell count and diabetes. White blood cell count predicts morbidity and mortality in ASCVD independently related other risk factors.

---

Key Word : white blood cell count, atherosclerotic cardiovascular disease, prognostic marker, cohort