

---

# 지질강하제 효과를 보정한 혈중 지질농도의 유전적 관련성 분석

송기준 · 박찬미 · 장양수<sup>1</sup>

연세대학교 의과대학 의학통계학과, 심혈관계질환 유전체 연구센터<sup>1</sup>

## Analysis of Genetic Association with Lipid Profiles Adjusting for Lipid-lowering Drug Effects

Kijun Song, Chan Mi Park, Yang Soo Jang<sup>1</sup>

*Department of Biostatistics, Yonsei University College of Medicine,  
Cardiovascular Genome Center<sup>1</sup>, Yonsei University, Seoul, Korea*

### Abstract

**Objective:** The population-based genetic association studies of continuous traits can be seriously distorted when the traits are subject to the effects of certain treatment. Without appropriate adjustment of treatment effect, the results of analyses may be fundamentally flawed. So, we proposed an statistical approach based on censored normal regression to adjust a treatment effect and applied this method to real data.

**Methods:** We used data consisting of 1,687 individuals(male 884, female 983) who have the information of lipid profiles(total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein) and single nucleotide polymorphisms(SNPs) from Yonsei cardiovascular genome center. We used a censored normal regression method to analyze the genetic association adjusted for lipid-lowering drug effects and compared its performance to that of ordinary multiple linear regression.

**Results:** The results of our study provided that the performance of censored normal regression is more powerful than that of multiple linear regression for analysis of genetic association in serum lipid profiles. There were significant genetic association with lipid profiles in each 7 SNPs described in our real data.

**Conclusion:** We have demonstrated that censored normal regression approach for genetic association analysis can effectively adjust the distorting effect of lipid-lowering drug and recover a marked loss in statistical power.

---

**Key Words:** SNPs, Lipids, Lipid-lowering drug, Censored regression

---

책임저자 : 송기준

서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 의학통계학과

Tel: 02)2228-2497 Fax: 02)364-8037, E-mail: biostat@yumc.yonsei.ac.kr

## 서 론

기존의 많은 연구들을 통하여 혈중 지질농도, 즉 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤의 증가와 HDL 콜레스테롤의 감소는 심혈관계질환의 발생과 관련이 있는 것으로 익히 알려져 있다.<sup>1-5</sup> 최근 분자유전학의 발전으로 유전체와 관련한 연구들이 활발히 진행되면서 심혈관계질환의 발생에 대한 알려진 위험요인과 더불어 유전적 배경을 규명하고자 하는 많은 연구들이 수행되고 있는데, 특히 혈중 지질농도의 유전적 관련성 (genetic association)을 밝히고자 하는 다양한 접근들이 진행되고 있다.<sup>6-9</sup> 그런데, 이런 많은 연구들에서 연구대상들이 총 콜레스테롤이나 중성지방 등의 수치가 높은 경우에는 지질강하제를 복용하는 경우가 빈번한데, 이 때 대부분의 기존의 연구들에서는 지질강하제를 복용하는 대상자를 제외하여 유전적 관련성을 분석하였다. 이는 지질강하제의 복용에 따른 영향을 배제하여 유전적 관련성을 분석하기 위해 인위적으로 대상자들을 선택하는 것이다. 특히 유전적 관련성에 대한 최종 관심 변수가 혈중 지질농도 그 자체가 아니라 각종 심혈관계질환 즉, 본태성 고혈압, 관상동맥질환, 심근 경색 등의 이환 여부인 연구들에서는 연구대상들을 수집할 때 지질강하제를 복용하는 다수의 대상들을 환자군뿐만 아니라 대조군에 포함시켜 조사해왔다. 따라서 이런 연구들을 통해 얻어진 자료들은 지질강하제의 복용 여부를 사전에 통제하여 혈중 지질농도 등의 값을 얻기가 쉽지 않은 것이 사실이다. 또한 이러한 연구들에서 선택된 연구대상들은 지질강하제를 복용하는 경우가 드물지 않다는 것이다. 이런 경우 혈중 지질농도의 유전적 관련성을 분석할 때 흔히 접근하는 방법은 지질강하제를 복용한 대상들을 제외하고 분석하는 것인데, 이것은 지질강하제를 복용하는 대상들이 상대적으로 다수가 포함된 연구들에서는 자료의 손실이라는

심각한 단점을 가지고 있다.<sup>10-15</sup> 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤 등과 같은 지질들은 지질강하제를 복용할 경우 일반적으로 그 수치가 떨어지는데, 만약 복용하지 않았다면 실제 수치들은 복용 후의 수치보다 더 큰 값으로 측정될 것이다. 즉, 강하제를 복용하는 경우는 항상 본래의 값보다 작게 나온다는 가정을 할 수 있는 자료의 특징을 가지고 있다. 이러한 상황에서 본 연구에서는 지질강하제를 복용한 대상들을 제외하지 않고 그 효과를 효율적으로 보정하여 혈중 지질농도의 유전적 관련성을 분석할 수 있는 방법으로 중도절단 회귀분석 (censored normal regression)을 제안하고 실제 자료에 적용하고자 한다.<sup>16-18</sup> 아울러 지질강하제를 복용하는 연구대상들을 제외하여 분석하는 기존의 회귀분석 방법과 그 결과를 비교하여 성능을 평가하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구에서는 연세대학교 심혈관계질환 유전체 연구센터에서 조사한 자료를 이용했는데, 단일 염기 다형성으로서 ACE (Angiotensin Converting Enzyme)에서 3개의 다형성 즉, -7 (G14480C), -8 (A14519G), -10 (A22982G)들과 APOA5-2 (Apolipoprotein A5 T-1131C), CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein)에서 -2 (C-629A), -3 (TAQ1B), -5 (I405V)의 3개의 다형성을 이용했다. 연구 대상들은 이 단일 염기 다형성들의 유전형 (genotype)을 모두 알고 있는 경우로서 최종 분석에 포함된 대상은 1,867명으로 구성되었다. 이들 다형성에 관한 유전형 분석을 위해 DNA는 DNA isolation kit (Genra Genomic DNA purification kit, MN, USA)를 이용하여 5 mL 혈액 내의 백혈구 세포로부터 추출하였다. 다형성 분석은 SNP stream 25K system (Orchid Biosciences, Princeton, NJ)을 이용하여 SNP-IT (SNP-Identification Technology) assay

**Table 1.** Frequency of Single Nucleotide Polymorphism Genotypes

SNP	Genotype	Frequency (%)
ACE7	CC	653 (35.0)
	CG	907 (48.6)
	GG	307 (16.4)
ACE8	AA	659 (35.3)
	AG	890 (47.7)
	GG	318 (17.0)
ACE10	AA	597 (32.0)
	GA	898 (48.1)
	GG	372 (19.9)
APOA5-2	AA	801 (42.9)
	GA	723 (38.7)
	GG	343 (18.4)
CETP2	AA	433 (23.2)
	CA	899 (48.1)
	CC	535 (28.7)
CETP3	AA	341 (18.3)
	GA	871 (46.6)
	GG	655 (35.1)
CETP5	AA	498 (26.7)
	GA	819 (43.9)
	GG	550 (29.4)

SNP, single nucleotide polymorphism; ACE, angiotensin converting enzyme; 7, G14480C; 8, A14519G; 10, A22982G; APOA5-2, apolipoprotein A5 T-1131C; CETP, cholesteryl ester transfer protein; 2, C-629A; 3, TAQ1B; 5, I405V.

방법으로 단일염기확장 반응을 수행하였으며, primer와 PCR 생성물을 재생시킨 후 biotin 또는 fluorescein isothiocyanate (FITC)으로 표지된 각각의 dideoxynucleotide와 반응시켜 단일염기를 확장하였다. 결과는 ELISA 판독기를 이용하여 분석하였으며 최종 유전자형은 QC Review™ program을 이용하여 확인하였다. 분석에 이용된 혈중 지질농도는 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤의 수치를 이용하였는데, 이는 채혈 전 10시간 이상의 공복 후 정맥에서 채혈하여 총 콜레스테롤과 중성지방은 자동분석기 (Autoanalyzer Hitachi 7150, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 효소법으로 측정된 것이고, LDL-콜레스테롤은 Friedewald 공식에 의해 계산된 값을 이용하였다.

본 연구에 적용된 중도절단 회귀분석은 다음

의 (1)과 같은 회귀모형을 기본적으로 고려한다.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 + \text{age} + \dots + \beta_p \times \text{exercise} + \beta_g \times \text{SNP} + \varepsilon \quad (1)$$

이 모형에서 Y는 관찰된 혈중 지질농도를 나타내고  $\beta_1$ 부터  $\beta_p$ 까지는 연령, 성별 등과 같은 개인별 특성 변수들에 대한 회귀 계수 (regression coefficient)이다. 또한  $\beta_g$ 는 개별 다형성들의 유전형에 따른 회귀 계수를 말하며  $\varepsilon$ 은 정규분포 (normal distribution)를 따른다고 가정하는 모형의 오차항 (error term)을 나타낸다. 중도절단 회귀분석에서는 위의 모형 (1)에서 지질강하제를 복용하지 않는 경우에는 종속변수로서 관찰된 지질농도, Y를 그대로 고려하나, 지질강하제를 복용하는 경우에는 실제 지질농도가 관찰된 지질농도보다 최소한 같거나 더 큰 값, Z가 된다고 가

**Table 2. Result of Association Analysis in Total Cholesterol**

SNP	Censored normal regression		linear regression	
	Beta	P*	Beta	P*
ACE7				
CG	16.02	0.031 <sup>†</sup>	4.61	0.197
CC	19.96	0.022 <sup>†</sup>	2.50	0.608
ACE8				
AG	15.74	0.042 <sup>†</sup>	4.76	0.184
AA	21.35	0.012 <sup>†</sup>	3.07	0.482
ACE10				
GA	13.22	0.081	4.17	0.231
AA	20.31	0.035 <sup>†</sup>	1.78	0.782
APOA5-2				
GA	12.32	0.093	5.74	0.225
AA	6.67	0.165	2.45	0.527
CETP2				
CA	-11.54	0.015 <sup>†</sup>	-4.54	0.221
AA	-20.02	0.009 <sup>‡</sup>	-1.53	0.852
CETP3				
GA	-6.49	0.192	-4.11	0.121
AA	-11.86	0.043 <sup>†</sup>	-4.83	0.061
CETP5				
GA	23.29	0.006 <sup>‡</sup>	4.79	0.146
AA	18.04	0.039 <sup>†</sup>	4.66	0.211

\*, All P-values are obtained after adjusted by sex, age, BMI, smoking experience, drinking experience, exercise; SNP, single nucleotide polymorphism; ACE, angiotensin converting enzyme; 7, G14480C; 8, A14519G; 10, A22982G; APOA5-2, apolipoprotein A5 T-1131C; CETP, cholesteryl ester transfer protein; 2, C-629A; 3, TAQ1B; 5, I405V; †, P<0.05, ‡, P<0.01.

정하며, 또한 이 값들은 개인별로 확률적으로 분포한다고 가정한다. 이와 더불어 분석하고자 하는 지질농도들은 정규분포를 따른다고 가정한다. 각 변수들에 대한 회귀계수들은 지질강하제를 복용하는 대상들에게서 설정한 우도(likelihood)와 복용하지 않는 경우에서 구한 우도를 동시에 이용하여 최대우도추정법(maximum likelihood estimation)을 이용하여 추정한다.<sup>16,17</sup>

이 방법과 비교하고자하는 기존의 다중회귀분석 방법에서는 지질강하제를 복용하는 대상들을 제외하고 지질농도의 값들을 실제 관찰된 값으로만 고려하여 회귀분석에서 흔히 적용되는 최소제곱추정법(least square estimation)을 이용하여 회귀계수를 추정한다.

본 연구에서는 개인별 특성 변수로 연령, 성별, 체질량지수, 흡연력, 음주력, 규칙적인 운동 여부 등의 요인들을 고려하였으며 실제 자료를 분석하기 위해 SAS ver. 9.1(SAS Institute, Cary, NC)을 이용하였고, 이 때 P값이 0.05미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 평가하였다.

## 결 과

연구 대상은 7가지의 단일 염기 다형성들의 유전형을 모두 알고 있는 개인들로서, 남자 884명(47.4%), 여자 983명(52.6%) 총 1,867명을 대상으로 하였다. 분석하고자 하는 혈중 지질농도

Table 3. Result of Association Analysis in Low Density Lipoprotein-cholesterol

SNP	Censored normal regression		linear regression	
	Beta	P*	Beta	P*
ACE7				
CG	10.64	0.132	1.39	0.780
CC	19.76	0.027 <sup>†</sup>	2.78	0.412
ACE8				
AG	9.46	0.194	1.55	0.736
AA	20.24	0.025 <sup>†</sup>	3.29	0.304
ACE10				
GA	10.33	0.122	1.09	0.870
AA	21.42	0.012 <sup>†</sup>	1.94	0.622
APOA5-2				
GA	26.93	0.011 <sup>†</sup>	5.73	0.124
AA	26.07	0.014 <sup>†</sup>	3.44	0.426
CETP2				
CA	-8.26	0.206	-2.43	0.437
AA	-22.76	0.011 <sup>†</sup>	-2.78	0.411
CETP3				
GA	-3.58	0.474	-1.58	0.654
AA	-13.88	0.106	-2.16	0.583
CETP5				
GA	27.41	0.001 <sup>‡</sup>	4.72	0.135
AA	16.70	0.039 <sup>†</sup>	4.91	0.149

\*, All P-values are obtained after adjusted by sex, age, BMI, smoking experience, drinking experience, exercise; SNP, single nucleotide polymorphism; ACE, angiotensin converting enzyme; 7, G14480C; 8, A14519G; 10, A22982G; APOA5-2, apolipoprotein A5 T-1131C; CETP, cholesteryl ester transfer protein; 2, C-629A; 3, TAQ1B; 5, I405V; †, P<0.05; ‡, P<0.01.

에서 총 콜레스테롤은 평균 205.3±40.1, 중성지방은 156.7±102.9, LDL-콜레스테롤은 129.2±35.5의 분포를 나타내고 있었다. 평균 연령은 52.8±10.9 세였으며 체질량지수는 평균 24.4±2.9, 현재 흡연을 하고 있는 경우는 776명 (41.6%), 현재 음주를 하는 경우는 1,003명 (53.7%), 현재 규칙적으로 운동을 하는 경우는 837명 (44.8%)이었다. 현재 지질강하제를 복용하는 대상은 213명 (11.4%)인데, 이들은 모두 -statin 계열의 지질강하제를 복용하는 대상들이었다. 또한 실제 분석에 이용된 7 가지의 단일 염기 다형성에서 각각의 유전형에 따른 빈도는 다음과 같았다 (Table 1). 먼저, 총 콜레스테롤에서 유전적 관련성을 분석한 결과, 중도절단 회귀분석을 이용했을 때 ACE7 (P=0.031,

0.022)과 ACE8 (P=0.042, 0.012)의 모든 유전형에서 유의한 관련성을 보여주고 있었으며, 그 경향은 참조 (reference) 유전형에 비해 총 콜레스테롤 수치가 큰 것과 관계가 있음을 보여주고 있었다. 반면 다중회귀분석을 이용한 결과에서는 두 개의 다형성에 대하여 유의성이 존재하지 않고 있었다. 또한 CETP 계열의 3가지 다형성들에서 참조 유전형에 비해 다른 유전형들이 미치는 영향의 경향은 비슷하게 존재하고 있었으나, 중도절단 회귀분석을 이용한 분석 결과는 그 통계학적 유의성이 확인된 반면, 다중회귀분석을 이용한 경우에는 그렇지 않은 결과를 보여주었다. 각 다형성에 대하여 추정된 회귀계수의 값들도 전자의 경우가 상대적으로 크게 나옴을 알 수 있었다

(Table 2). LDL-콜레스테롤에서는 ACE계열의 3 가지 다형성에서 각각 유전형이 CC, AA, AA인 경우 중도절단 회귀분석을 이용했을 때 유의한 관련성이 존재하는 반면 ( $P=0.027, 0.025, 0.012$ ), 다중회귀분석 결과에서는 유의한 경우가 존재하지 않았다 ( $P=0.412, 0.304, 0.622$ ). 아울러 전자의 경우, APOA5-2의 모든 유전형에서 유의한 차이가 존재했고 ( $P=0.011, 0.014$ ), CETP2에서는 유전형이 AA인 경우 ( $P=0.011$ ), CETP5에서는 모든 유전형에서 유의한 관련성이 존재함을 ( $P=0.001, 0.039$ ) 확인할 수 있었으나, 다중회귀분석의 결과에서는 통계학적으로 유의한 경우는 없었다 (Table 3). 중성지방의 경우, 중도절단 회귀분석을 이용했을 때 ACE8과 ACE10에서 유전형이 각각 AG, AA에서 유의한 관련성이 존재했으며 ( $P=0.025, 0.001$ ), APOA5-2에서는 GG에 비해 GA, AA의 유전형에 대한 중성지방 수치가 유의하게 낮은 값을 갖는다는 것을 보여주었다 ( $P=0.001, 0.001$ ). 또한 CETP2에서 AA인 경우가 유의하게 낮은 값을 갖고 있었으며 ( $P=0.001$ ), CETP5에서는 유전형이 GA, AA인 경우에서 CETP2와 반대의 경향으로 유의한 관련성을 보여주었다 ( $P=0.006, 0.026$ ). 다중회귀분석을 이용한 결과에서는 APOA5-2에서만 중성지방과의 관련성이 유의하게 ( $P=0.022, 0.013$ ) 나타났다 (Table 4).

## 고찰

본 연구에서는 혈중 지질농도와 같은 양적 형질에 대한 유전적 관련성을 분석함에 있어서, 지질강하제 등의 복용으로 인해 지질농도의 수치에 편의(bias)가 개입될 수 있는 자료를 분석하기 위한 통계학적 방법으로 중도절단 회귀분석을 제안하였다. 중도절단 회귀분석은 지질농도와 같은 종속변수가 오른쪽으로 중도절단된(right censoring) 정규분포를 따른다는 가정하에, 단일

염기 다형성과 같은 변수들과 관련이 있는 지 분석하고자할 때 적용할 수 있다. 물론 지질강하제를 복용하는 경우 그 때 관찰된 지질농도의 수치는 복용하지 않았을 때보다 커질 것이라는 가정을 전제할 수 있어야 한다. 이 방법은 지질강하제처럼 특정한 약물 혹은 처리(treatments) 등이 개입된 연구 대상들을 인위적으로 사전에 배제하여 조사하기 어려운 경우, 그 대상들을 분석에서 제외하지 않고 약물 등의 효과를 효율적으로 보정하여 분석할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 특히 지질강하제 등을 복용한 대상자의 수가 전체 연구 대상을 고려할 때 상대적으로 많을 경우, 표본 크기의 감소로 인한 통계학적 검정력(power)을 떨어뜨리지 않고 분석할 수 있다는 특징을 가지고 있다.<sup>18-20</sup> 본 연구를 통해 실제 자료에 적용한 결과, 기존의 다중회귀분석 방법에 비해 각 다형성들의 관련성 분석에 관한 통계학적 유의성이 두드러지게 차이가 나는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 지질강하제 복용 대상들을 제외하지 않고 분석하는 접근법으로 강하제 투여 여부를 가변수(dummy variable)의 형태로 통제변수에 포함하여 회귀분석을 수행하는 방법을 생각할 수 있는데, 이는 지질강하제 투여의 효과가 투여군에서 평균적으로 동일하게 감소한다는 전제를 하는 것이다. 그런데, 이 것은 지질강하제를 투여하지 않았을 때 가질 수 있다고 생각되는 투여군의 실제 지질농도의 값이 확률적으로 분포할 수 있다는 점을 고려하지 않기 때문에 왜곡된 결과를 낼 수 있다. 이러한 점에서도 중도절단 회귀분석이 그 유용성을 가지고 있다고 할 수 있다. 아울러 본 연구에서 제안된 방법은 상용화된 통계분석 프로그램들(SAS, SPSS 등)을 이용하여 쉽게 적용할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

본 연구에서 분석에 이용된 다형성들은 국내·외에서 기존의 혈중 지질농도 및 심혈관계 질환과의 관련성에 관한 연구가 빈번하게 진행된 것들이었다. 먼저 ACE계열의 다형성들에서

Table 4. Result of Association Analysis in Triglyceride

SNP	Censored normal regression		Linear regression	
	Beta	P*	Beta	P*
ACE7				
CG	33.96	0.073	10.62	0.214
CC	42.09	0.134	4.43	0.571
ACE8				
AG	37.43	0.025 <sup>†</sup>	12.30	0.152
AA	49.13	0.098	6.99	0.365
ACE10				
GA	28.11	0.119	8.82	0.291
AA	53.32	0.001 <sup>‡</sup>	4.06	0.598
APOA5-2				
GA	-57.54	0.001 <sup>‡</sup>	-25.42	0.022 <sup>†</sup>
AA	-113.21	0.001 <sup>‡</sup>	-34.02	0.013 <sup>†</sup>
CETP2				
CA	-38.04	0.095	-8.28	0.285
AA	-56.42	0.001 <sup>‡</sup>	-2.57	0.741
CETP3				
GA	-39.24	0.091	-10.12	0.108
AA	-39.43	0.061	-7.19	0.353
CETP5				
GA	50.61	0.006 <sup>‡</sup>	2.24	0.781
AA	45.37	0.026 <sup>†</sup>	11.20	0.117

\*, All p-values are obtained after adjusted by sex, age, BMI, smoking experience, drinking experience, exercise; SNP, single nucleotide polymorphism; ACE, angiotensin converting enzyme; 7, G14480C; 8, A14519G; 10, A22982G; APOA5-2, apolipoprotein A5 T-1131C; CETP, cholesteryl ester transfer protein; 2, C-629A; 3, TAQ1B; 5, I405V; †,  $P < 0.05$ ; ‡,  $P < 0.01$ .

Kim 등<sup>21</sup>에 의하면 남자의 경우에서 총 콜레스테롤 수치와의 관련성이 존재하는 것으로 보고되었고, 또한 Lee 등<sup>22</sup>의 연구에서는 총 콜레스테롤 수치 및 허혈성 심질환과의 관련성이 존재하는 것으로 보고되었다. APOA5의 경우, Hsu 등<sup>23</sup>은 관상동맥질환의 발생과 관련 있는 인자로 보고하였으며 Tang 등<sup>24</sup>은 중성지방 수치를 높이는 데 기여한다고 보고하였고, Moon 등<sup>12</sup>은 건강한 성인 남성에서 중성지방과 관련이 있음을 보고하였다. Pennacchio 등<sup>25</sup> 또한 중성지방과의 관련성을 보고하였다. CETP계열의 다형성들에 있어서 Cho 등<sup>13</sup>은 한국 정상인 남성에서 총 콜레스테롤, 중성지방과의 관련성이 있음을 보고하였고, Fidani 등<sup>26</sup>은 CETP3과 허혈성 뇌졸중과의 관련성

이 존재하지 않음을 보고하였다. 또한 Brousseau 등<sup>27</sup>은 LDL-콜레스테롤과의 관련성이 존재함을 보고하였고, Padmaja 등<sup>28</sup>은 중성지방 및 LDL-콜레스테롤과의 관련성을 언급하였다. 아울러 Lottenberg 등<sup>29</sup>은 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤과 유의한 관계가 있음을 보고하였다. 그런데, 이러한 기존의 연구들에서도 혈중 지질농도와의 관련성을 분석하기 위해 그 대상을 지질강하제를 복용하지 않는 집단으로만 한정된 경우가 대부분이었다.

본 연구에서 제안한 중도절단 회귀분석을 적용하기 위해서는 혈중 지질농도와 같은 종속변수가 정규분포를 따라야 한다는 가정을 전제로 하고 있는데, 만약 이 가정을 심각하게 위배할 경우

에는 Levy 등<sup>30</sup>이 제시한 비모수적(non-parametric) 방법을 그 대안으로 선택해볼 수 있다. 본 연구에서 제안한 방법은 자료의 형태가 독립적인 개인들로 구성되어 있는 경우가 아니고 가계자료(family data)인 경우에는, 가족 구성원간의 상관성(correlation)을 고려할 수 있도록 변형된 방법으로서의 개선이 필요할 것이다. 아울러 반복적으로 혈중 지질농도 등이 측정되는 경우, 유전적 관련성 분석을 효과적으로 수행할 수 있도록 분석 방법을 확장시킬 필요가 있을 것으로 판단된다.

## 요 약

**목적:** 최근 혈중 지질농도의 유전적 관련성(association)을 밝히고자 하는 다양한 연구들이 진행되고 있다. 그런데, 이런 많은 연구들에서 연구대상들이 지질강하제를 복용하는 경우가 빈번한데, 이 때 기존의 연구들에서는 지질강하제를 복용하는 대상자를 제외하여 유전적 관련성을 분석하였다. 그러나 이것은 지질강하제를 복용하는 대상들이 상대적으로 다수가 포함된 연구들에서는 자료의 손실이라는 심각한 단점을 가지고 있다. 이에 본 연구에서는 지질강하제의 효과를 효율적으로 보정하여 혈중 지질농도의 유전적 관련성을 분석할 수 있는 방법으로 중도절단 회귀분석을 제안하고 실제 자료에 적용한다.

**연구방법:** 단일 염기 다형성으로서 ACE7, ACE8, ACE10, APOA5-2, CETP2, CETP3, CETP5의 7가지를 이용했고, 혈중 지질농도들로서 총콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤의 수치를 이용하였다. 남자 884명(47.4%), 여자 983명(52.6%) 총 1,867명을 대상으로 censored normal regression을 적용하였고, 아울러 다중회귀분석을 적용하여 유전적 관련성에 관한 분석 결과를 비교하였다. 이 때 각 분석에서 개인별 특성 변수

인 연령, 성별, 체질량지수, 흡연력, 음주력, 규칙적인 운동 여부 등의 요인들을 고려하였다.

**결과:** 총 콜레스테롤에서 censored normal regression을 이용했을 때 ACE7( $P=0.031, 0.022$ )과 ACE8( $P=0.042, 0.012$ )의 모든 유전형에서 유의한 관련성을 보여주고 있었고, 다중회귀분석을 이용한 결과에서는 유의성이 존재하지 않고 있었다. LDL-콜레스테롤에서는 ACE계열의 3가지 다형성( $P=0.027, 0.025, 0.012$ ) 및 APOA5-2에서 유의한 차이가 존재했고( $P=0.011, 0.014$ ), CETP2( $P=0.011$ ) 및, CETP5에서 유의한 관련성이 존재했으나( $P=0.001, 0.039$ ), 다중회귀분석에서는 유의한 경우가 없었다. 중성지방의 경우, censored normal regression을 이용했을 때 ACE8, ACE10에서 유의한 관련성이 존재했으며( $P=0.025, 0.001$ ), APOA5-2( $P=0.001, 0.001$ ) 및 CETP2와 CETP5에서 유의한 관련성을 보여주었다( $P=0.001, 0.006, 0.026$ ). 다중회귀분석을 이용한 결과에서는 APOA5-2에서만 중성지방과의 관련성이 유의하게 나타났다( $P=0.022, 0.013$ ).

**결론:** 본 연구에서는 혈중 지질농도의 유전적 관련성을 분석할 때, 지질강하제의 효과를 보정하는 방법으로 censored normal regression을 제안했고, 이를 이용하여 실제 자료를 분석했다. 그 결과 다중회귀분석을 이용한 경우보다 유전적 관련성에 대한 검정력이 더 뛰어나다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 분석 결과, 조사된 다형성들에서 혈중 지질농도와의 관련성이 유의하게 존재함을 확인할 수 있었다.

## 감사의 글

본 논문은 보건복지부 미래보건기술개발사업 중 특정센터연구지원사업(A000385)의 연구비 지원을 받아 이루어졌음.



## 참 고 문 헌

1. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease: the 21st century. *Arch Intern Med* 1997;157:1177-1184
2. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. *Atherosclerosis* 1988;8:737-741
3. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1347
4. Forrester JS. Triglycerides: risk factors or fellow traveler? *Curr Opin Cardiol* 2000;16:261-264
5. Malloy MJ, Kane JP. 2001. A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Adv Intern Med* 2001;47:111-136
6. O'Connell BJ, Genest J Jr. High density lipoproteins and endothelial function. *Circulation* 2001;104:1978-1983
7. Pennacchio LA, Olivier JA, Hubacek JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001;294:169-173
8. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, Apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent events(CARE) trial. *Circulation* 2000;102:1886-1892
9. Fisher RM, Humphries SE, Talmud PJ. Common variation in the lipoprotein lipase gene: effects on plasma lipids and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1997;135:145-159
10. Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, et al. Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:1198-1205
11. Ko YG, Cho EY, Park HY, Jang YS, Kim S, Lee JE. Association of R219K polymorphism in the ABCA1 gene with plasma levels and coronary artery disease in Koreans. *Korean Cir J* 2003;33:44-51
12. Moon JY, Cho EY, Kim WH, et al. The impact of apolipoprotein A-5 polymorphisms on the lipid profiles in middle aged healthy men and women. *Korean Cir J* 2004;34:1158-1166
13. Cho EY, Bae SJ, Cho HK, Ko YG, Park HY, Lee JH, Jang YS. Association of cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism with serum lipid concentration and coronary artery disease in Korean men. *Korean Cir J* 2004;34: 565-573
14. Cho EY, Ryu HJ, Bae SJ, et al. Prothrombin T165M and the factor V R485K polymorphism are associated with an increase risk of coronary artery disease in Koreans. *Korean Cir J* 2005;35:429-435
15. Choi JR, Park CM, Hong JA, et al. An insertion/deletion polymorphism in the  $\alpha 2B$ -adrenoceptor gene is not a genetic risk factor for coronary artery disease in the Korean population. *Korean Cir J* 2005;35:215-220
16. Clayton D, Hills M. *Statistical models in epidemiology*. Oxford University Press: Oxford, 1993
17. Tobin J. Estimation of relationships for limited dependent variables. *Econometrica* 1958;26(1) :24-36
18. Epstein MP, Lin X, Boehnke M. A Tobit variance-component method for linkage analysis of censored trait data. *Am J Hum Genet* 2003;72:611-20

19. White IR, Koupilova I, Carpenter J. The use of regression models for medians when observed outcomes may be modified by interventions. *Stat Med* 2003;22(7):1083-96
20. Gomez G, Espinal A, Lagakos S. Inference for a linear regression model with an interval-censored covariate. *Stat Med* 2003;22(3):409-425
21. Kim J, Shin DJ, Bae Y, et al. Association between I/D, G14480C, A22982G polymorphisms of Angiotensin I-converting enzyme gene and essential hypertension in the Korean population. *Korean Circulation J* 2004;34(12):1137-1147
22. Lee MM, Kim HS, Song JM, et al. Insertion/Deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene in Korean patients with ischemic heart disease. *Korean Cir J* 1996;26:5-13
23. Hsu LA, Ko YL, Chang CJ, et al. Genetic variations of apolipoprotein A5 gene is associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan. *Atherosclerosis* 2006;185(1):143-149
24. Tang Y, Sun P, Guo D, et al. A genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and altered triglyceride levels in a Chinese population. *Atherosclerosis* 2006;185(2):433-437
25. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet* 2002;11;3031-3038
26. Fidani L, Hatzitolios AI, Goulas A, Savopoulos C, Basayannis C, Kotsis A. Cholesteryl ester transfer protein TaqI B and lipoprotein lipase Ser447Ter gene polymorphisms are not associated with ischaemic stroke in Greek patients. *Neurosci Lett.* 2005;384:102-105
27. Brousseau ME, Diffenderfer MR, Millar JS, et al. Effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition on low-density lipoprotein subspecies, apolipoprotein A-I metabolism, and fecal sterol excretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):1057-1064
28. Padmaja N, Ravindra KM, Soya SS, Adithan C. Common variants of Cholesteryl ester transfer protein gene and their association with lipid parameters in healthy volunteers of Tamilian population. *Clin Chim Acta.* 2006;372(1);1-8
29. Lottenberg AM, Nunes VS, Nakandakare ER, et al. The human cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is associated with plasma cholesterol concentration and its reduction by dietary phytosterol esters. *J Nutr* 2003;133(6):1800-1805
30. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2000;36(4):477-483