

한국인 관상동맥성 심질환의 위험요인으로서 혈청지질에 관한 메타분석

류소연¹⁾, 김기순¹⁾, 김양옥¹⁾, 박 중¹⁾, 박종구²⁾, 김춘배²⁾, 지선하³⁾

조선대학교 의과대학 예방의학교실¹⁾, 연세대학교 원주의과대학 예방의학교실²⁾
연세대학교 보건대학원³⁾

Meta-analysis on the Blood Lipids as Risk Factors of Coronary Heart Diseases in Koreans

So Yeon Ryu¹⁾, Ki Soon Kim¹⁾, Yang-ok Kim¹⁾, Jong Park¹⁾,
Jong Ku Park²⁾, Chun Bae Kim²⁾, Sun Ha Jee³⁾

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chosun University¹⁾
Department of Preventive Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine²⁾
Graduate School of Health Science and Management, Yonsei University³⁾

Objectives : To determine the relations between seven blood lipids such as total cholesterol(TC), triglyceride(TG), HDL-cholesterol(HDL), LDL-cholesterol(LDL), apolipoprotein A-1(Apo A1), apolipoprotein B(Apo B) and lipoprotein(a)(Lp(A)) and the coronary heart diseases(CHD), the quantitative techniques of meta-analysis were applied to studies of blood lipids and CHD in Koreans.

Methods : We searched the Korean and the English literature published from 1980 to August, 1997 by manual search and bibliography review. Information on sample size, study design, participant characteristics(gender, age) and blood lipid levels were abstracted by reviewers using inclusion criteria. Estimates of the effect sizes of blood lipid levels on CHD in Koreans and corresponding 95% confidence intervals were calculated using random-effect models.

Results : We identified 16 case-control studies to apply meta-analysis. The overall effect sizes for CHD were 20.3(95% CI : 14.23-26.22) in TC, 24.8(95% CI : 12.6-36.86) in TG, 15.16(95% CI : 3.99 - 26.33) in LDL, -3.48(95% CI : -5.79 - -1.17) in HDL, -9.78(95% CI : -16.98 - -2.58) in Apo-a1, 17.88(95% CI : 9.72 - 26.05) in Apo B and 18.95(95% CI : 17.88 - 20.02) in Lp(a).

Conclusions : Our results suggested that seven blood lipids were significantly associated with CHD in Koreans. Well-designed and prospective studies between blood lipids and CHD in Koreans should be performed.

Korean J Prev Med 1999;32(4):491-498

Key Words: Coronary heart disease, Blood lipid, Korean, Meta-analysis

서론

1970년대 이후 경제발전 에 따른 생활 및 식습관의 서구화로 인하여 한국인의 질병양상이 전염성 질환에서 비전염성 질환으로 변화하면서 심혈관질환이 한국인 사망원인의 가장 중요한 질환으로 대두되었고, 1997년 현재 전체 사망원인의 23.4%로 가장 많은 부분을 차지하고 있다(통계청, 1997). 이중 관상동맥성 심질환에 의한 사망률은 최근 10년 동안 5-6배 증가하였으며, 앞으로 더 큰 증가가 예

상되어 예방을 위한 대책마련이 시급한 실정이다(서일 등, 1993).

관상동맥성 심질환은 고지혈증, 고혈압, 흡연의 3대 위험요인 이외에도 당뇨병, 비만증, 사회 심리적 요인, 식이습관 등의 여러 가지 요인들의 복합적인 작용에 의해 발생됨이 많은 역학적 연구에 의해 밝혀졌으며, 이들 위험인자들을 조기 발견하고, 개선시키기 위해 적절한 식이요법, 운동 그리고 금연 등을 권장하는 것과 같은 체계적인 예방 및 관리를 통하여 질환의 발생 및 사망을 감소시킬 수 있음

이 알려졌다(Dawber 등, 1951; The Pooling Project Research Group, 1978). 관상동맥질환의 위험요인중 고지혈증은 cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 등과 같은 지질뿐만 아니라 lipoprotein(a), apolipoprotein A-1, apolipoprotein B 등의 지단백에 따른 관상동맥성 심질환과의 연관성도 보고되고 있다(박현영 등, 1993).

메타분석은 질병의 원인, 치료효과, 진단방법, 예후 등의 문제에 관한 개개의 독립적인 연구결과들에 기초하여 관심있는 분야의 체계적이고 조직되고 구조화된 평가나 합성을 하는 것을 말하며 (Jenicek, 1995), 개략 또는 개관한다는 뜻으로

접수 : 1999년 8월 9일, 채택 : 1999년 10월 9일

이 연구는 1998년도 조선대학교 교내연구비 지원에 의해 연구되었음.

교신저자 : 류소연 (광주광역시 동구 서석동 375 조선의대 예방의학교실, 전화번호 : 062-220-3665, 팩스번호 : 062-225-8293)

Glass(1976)에 의해 이름이 붙여졌다. 이후로 메타분석은 사회학과 심리학분야에서 관찰적 연구나 유사실험연구의 결과를 통합하는데 적용되었으며, 1980년 중반이후 의학과 보건학 분야에서도 널리 사용되고 있는 방법론이다(Jenicek, 1995). 메타분석은 주로 임상시험의 연구 결과들을 총합하여 총괄적인 결론을 유도할 수 있는 통계적 분석방법이며(Jenicek, 1995), 여러 가지 제약조건 즉 작은 표본수, 한정된 대상자, 연구조건의 여러 가지 한계 등에 의해 영향을 받는 하나의 연구결과는 매우 미약하다고 할 수 있으나 같은 목적을 갖고 시행한 여러 연구들의 종합적인 결과는 결코 미약하지 않으며 바로 메타분석으로써 하나의 종합된 수치를 제시할 수 있다(송혜향, 1992).

미국 등의 많은 선진국가들에서는 심혈관질환의 위험인자별 기여위험도를 규명하기 위한 코호트 연구와 이 결과들을 계량적으로 통합하는 메타분석을 시도하고 있다. 그러나 우리 나라의 경우 대규모의 코호트 연구는 이루어지지 않고 있으며, 메타분석 연구들의 목적이 기술적 분석에 머물러 있고 실질적인 위험요인의 규명이나 의미있는 연구결과들의 통합에는 이르지 못하고 있는 실정이다.

우리 나라에서의 관상동맥성 심질환에 대한 연구현황을 보면 질환의 발생빈도가 증가함에 따라 많은 연구가 이루어졌으나 주로 임상적인 부분에서 질병에 대한 고찰이나 이미 알려진 위험인자에 대한 병원환자를 중심으로 한 확인단계에 치중하고 있으며, 관상동맥성 심질환의 위험인자를 밝히고자 하는 체계적인 역학적 연구는 매우 드물다. 또한 일부에서 이와 관련된 연구논문의 질적 고찰을 시도하고 연구동향을 파악하고 향후 연구 방향을 제공하는 노력도 이루어지고 있으나 이 연구들은 국내에서 이루어진 위험인자를 밝히고자 하는 연구들에 대한 실질적인 위험요인의 규명이나 의미있는 연구결과들의 통합에는 이르지 못하고 있다. 그러므로 한국인을 대상으로 한 관상동맥성 심질환에 대한 위험요인을 규

명하기 위해서는 체계적인 역학적인 연구가 이루어져야 하고, 기존의 연구들에 대한 기술적 분석뿐만 아니라 연구결과들을 통합하기 위한 시도가 필요하다 하겠다.

이에 본 연구는 연구결과들의 계량적 메타분석방법론을 적용하여 한국인의 관상동맥성 심질환의 위험요인으로서 혈청지질에 대한 기존에 이루어진 국내의 연구 결과들의 total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein(a) 등 7가지 혈청 지질에 대한 연구 결과를 통합하는 것을 목적으로 하였다.

연구방법 및 내용

1. 연구대상 및 자료수집 방법

본 연구의 대상은 1980년 1월부터 1997년 10월까지 국내에서 간행된 모든 의학 및 보건학 학술지에 게재된 한국인의 관상동맥성 심질환 관련 논문으로 연구단위는 각각의 연구논문이다. 논문의 검색은 수기검색으로 하였으며 Korean Index Medicus를 참조하였고, 원전이나 종설의 참고문헌 목록, 저자의 문헌목록을 통해 수집하였다. 문헌 검색시 사용한 국문중심어는 관상동맥성 심질환, 허혈성 심질환, 심근경색증, 협심증 등이었다. 이러한 경로를 거쳐 수집한 문헌은 466편이었다.

2. 분석대상 선정방법

검색된 466편의 논문을 연구자 2인이 숙독하여 논문의 발표형식, 연구목적, 연구방법, 대상자 선정방법, 요인 측정 방법 등으로 구성된 조사지를 이용하여 분류한 후 계량적 메타분석을 실시할 수 있는 논문을 선정하였다.

계량적 메타분석을 실시하기 전에 논문의 질을 평가하고자 하였으며, 이러한 기준에 미달되는 논문의 경우는 유효크기를 계산할 수 있는 정보를 제공하고 있더라도 분석에서 제외하였다. 질의 평가하는 기준으로는 먼저, 원저의 형식으로

발표되었고, 둘째, 관상동맥성 심질환의 위험요인 중 혈청지질에 대한 규명을 목적으로 하며, 셋째, 동일한 진단기준에 의해 환자군과 비교군을 선정하여 비교하고, 그 대상이 동일한 집단으로부터 추출되었으며, 넷째, 혈청 지질을 측정하는 방법이 동일한 논문을 추출하였다. 그리고 최종적으로 유효크기를 계산하기 위해서 각 연구대상에 대한 혈청 지질의 평균치를 보고한 연구를 선정하였다. 위에 제시한 선정기준에 의해 총 16편을 최종 분석 대상으로 선정하였다.

이들 논문에 대해서 각각의 저자, 출판연도, 연구설계방법, 관상동맥성 심질환의 진단방법, 지질의 측정방법, 표본수, 성, 연령, 혈청 지질치의 평균과 표준편차, 보정한 변수 또는 짝짓기에 사용한 변수 등의 정보를 함께 추출하였다.

3. 분석방법

통계학적인 분석은 연구논문간의 통합에 필요한 유효크기(effect size)를 계산할 수 있는 정보를 제공하는 논문이 5편 이상인 경우와 동일한 척도(scale)로 측정된 항목에 시행하였으며, 이 기준에 의해 유효크기를 계산한 혈청지질 및 지단백은 total cholesterol(이하 TC), triglyceride(이하 TG), LDL-cholesterol(이하 LDL), HDL-cholesterol(이하 HDL), apolipoprotein A1(이하 Apo-a1), apolipoprotein B(이하 Apo-b), lipoprotein(a)(이하 Lp(a))의 7개의 항목을 선정하여 분석하였다.

연구 대상이 되는 논문에서 제시된 혈청 지질 및 지단백은 실제 측정치로 보고 되었으므로 유효크기를 연속형 변수로 보고된 결과를 통합하는데 쓰이는 산술 평균차(mean difference)를 이용하였다. 이 값은 환자군의 산술평균에서 대조군의 산술평균을 뺀 값이며, 통합 유효크기의 추정에 앞서 자료의 동질성 검정을 먼저 시행하였다. 이들 과정에서 사용된 수식은 아래에 제시한 바와 같다.

1) 유효크기의 통합 측정치(summary measure of effect size)의 계산

$$mean_s = \frac{\sum(weight_i \times mean_i)}{\sum weight_i}$$

$$mean_i = mean_{1i} - mean_{2i}$$

$$weight_i = \frac{1}{variance_i}$$

$$variance_i = \left[\frac{\sqrt{var_i}}{\sqrt{N}} \right]^2$$

$$var_i = \frac{[(n_{1i}-1) \times SD_{1i}^2] + [(n_{2i}-1) \times SD_{2i}^2]}{(n_{1i}-1) + (n_{2i}-1)}$$

n_{1i}, n_{2i} : sample size(1 : case, 2 : control)

SD_{1i}, SD_{2i} : standard deviation of i th studies
(1 : case, 2 : control)

2) 자료의 동질성 검정(homogeneity test)

$$Q = \sum[weight_i \times (mean_i - mean_s)^2]$$

Q : chi-square distribution with degrees of freedom equal to studies minus 1

$mean_s$: summary measure of effect size

$weight_i$: the weight applied to the i th result

$mean_i$: mean difference between case and control for i th study

관상동맥성 심질환에 대한 TC, TG, LDL, HDL, Apo-a1, Apo-b, Lp(a) 등의 유효크기와 해당되는 95% 신뢰구간은 고정효과모형(fixed-effect model)과 확률효과모형(random-effect model)을 이용하여 계산하였다. 동질성 검증에서 동질성에 대한 가설이 기각되는 경우 즉 연구 결과 간에 이질성이 존재하는 경우는 확률효과모형에 의한 결과를 채택하도록 주장되므로(Davey Smith 등, 1997), 본 연구의 경우 확률효과모형에 의한 유효크기와 95% 신뢰구간을 구하였다.

메타분석 과정에서 발생할 수 있는 출판편의(publication bias) 등의 편이에 대한 평가는 각 논문의 표본수와 유효크기를 직교좌표상에 점도표한 깔대기 점도표(funnel plots)에 의해 수행하였다.

결 과

1. 연구자료의 일반적 특성

분석에 이용한 16편 논문의 연구설계 방법, 표본 수, 대상자의 평균 연령 및 남자의 구성비는 표 1과 같다. 모든 논문은

Table 1. Characteristics of 16 epidemiologic studies of relationship between blood lipid levels and coronary heart diseases

Author, Year	Study design	Sample size	Male(%)	Age
Hwang SS, 1990	Case-control	hospital survey case 52, control 41	67.8	53.2
Chae SC, 1991	Case-control	hospital survey case 30, control 30	100.0	56.5
Choi HK, 1991	Case-control	hospital survey case 65, control 65	72.0	59.0
Park JW, 1991	Case-control	hospital survey case 62, control 67	67.3	46.5
Chai IH, 1993	Case-control	hospital survey case 97, control 38	69.5	57.2
Park CG, 1993	Case-control	hospital survey case 315, control 106	56.7	57.0
Park HY, 1993	Case-control	hospital survey case 62, control 30	69.5	56.4
Kim SW, 1994	Case-control	hospital survey case 31, control 36	not reported	57.2
Bae Y, 1995	Case-control	hospital survey case 75, control 32	70.8	56.2
Lim HS, 1995	Case-control	hospital survey case 60, control 48	78.4	53.9
Cha BS, 1996	Case-control	hospital survey case 31, control 45	77.6	55.8
Choi YS, 1996	Case-control	hospital survey case 36, control 36	not reported	60.0
Park JK, 1996	Case-control	hospital survey case 106, control 168	not reported	not reported
Park SH, 1996	Case-control	hospital survey case 59, control 24	57.5	56.7
Song TH, 1996	Case-control	hospital survey case 98, control 58	60.2	56.1
Yum KS, 1996	Case-control	hospital survey case 117, control 113	61.1	55.1

Table 2. Blood lipid levels used by meta-analysis

Author, Year	TG	TC	LDL	HDL	Apo-a1	Apo-b	Lp(a)
Hwang SS, 1990	⊙	⊙	⊙	⊙	-	-	-
Chae SC, 1991	⊙	⊙	-	-	⊙	⊙	-
Choi HK, 1991	-	⊙	-	-	-	-	-
Park JW, 1991	⊙	⊙	-	⊙	⊙	⊙	-
Chai IH, 1993	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Park CG, 1993	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Park HY, 1993	⊙	⊙	⊙	⊙	-	-	⊙
Kim SW, 1994	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	-
Bae Y, 1995	⊙	⊙	-	⊙	⊙	⊙	-
Lim HS, 1995	⊙	⊙	⊙	⊙	-	-	-
Cha BS, 1996	⊙	⊙	⊙	⊙	-	-	-
Choi YS, 1996	⊙	⊙	⊙	⊙	-	⊙	⊙
Park JK, 1996	-	⊙	-	-	-	-	-
Park SH, 1996	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Song TH, 1996	⊙	⊙	⊙	⊙	-	-	⊙
Yum KS, 1996	-	⊙	-	-	-	-	-
Total	13	16	10	12	7	8	6

환자-대조군 연구였으며, 표본 수의 범위는 60-421명이었고, 남자의 구성비의 분포는 56.7-100%, 각 논문 대상자의 평균 연령 범위는 46.5-60.0세였다. 대상이 된 16편 모두 1990년 이후 발행되었다.

대상이 된 논문이 제시하고 있는 관상동맥질환의 위험요인으로서의 항목은 표 2와 같다. TC를 위험요인으로 기술하고 있는 논문은 16편이었으며, TG는 13편, LDL은 10편, HDL은 12편 Apo-a1은 7편, Apo-b는 8편, 그리고 Lp(a)는 6편이었다.

2. 자료의 동질성 검정

각 항목에 있어서 논문결과의 동질성을 검정한 결과는 표 3에서 제시한 바와 같다. 7개 항목의 동질성 검정을 위한 통계량 Q값은 모두 유의수준이 0.05 미만으로 동질성의 가정을 기각하여 연구결과가 모두 이질적임을 알 수 있었고, 이 경우 통합 유효크기는 확률효과 모형을 통한 추정치가 더 타당하다고 할 수 있다.

3. 통합 유효크기의 추정

자료의 동질성 검정에 따라 TG, TC 등 혈청 지질에 대한 유효크기와 95% 신뢰구간을 고정효과모형과 확률효과모형에 의해 계산하여 제시하였다. 확률효과 모형에 의해 계산된 관상동맥성 심질환에 대한 TG의 통합된 추정치는 24.76mg/dl(95% 신뢰구간 : 12.66 - 36.86)이고, TC는 20.23mg/dl(95% 신뢰구간 : 14.23 - 26.22), LDL은 15.16mg/dl (95% 신뢰구간 : 3.99 - 26.33), HDL은 -3.48mg/dl (95% 신뢰구간 : -5.79 - -1.17), Apo-a1은 -9.78mg/dl(95% 신뢰구간 : -16.98 - -2.58), Apo-b는 17.88mg/dl(95% 신뢰구간 : 9.72 - 26.05)이었으며, Lp(a)는 18.95mg/dl(95% 신뢰구간 : 17.88 - 20.02)로 모든 항목에서 통계적으로 유의하였다(표 4).

관상동맥성 심질환 전체의 통합 유효크기와 95% 신뢰구간, 논문별 유효크기를 계산한 결과를 그림 1에 제시하였다. TG의 경우 13편의 논문중 7편(53.8%)이 95% 신뢰구간의 하한선이 0보다 큰 통계

Table 3. Results of homogeneity test for blood lipids

	TG	TC	LDL	HDL	Apo-a1	Apo-b	Lp(a)
Q*	57.074	97.112	216.301	157.296	61.873	82.913	8.000
p-value	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.05

* chi-square distribution with degree of freedom equal to studies minus 1

Table 4. Estimated pooled effect sizes of CHD in relation to blood lipid levels in Koreans

	Fixed effect model			Random effect model		
	Mean	SE*	95% CI*	Mean	SE*	95% CI*
TG	24.35	2.74	18.98 - 29.72	24.76	6.17	12.66 - 36.86
TC	20.13	1.16	17.86 - 22.41	20.23	3.06	14.23 - 26.22
LDL	19.72	1.19	17.39 - 22.05	15.16	5.70	3.99 - 26.33
HDL	-4.87	0.32	-5.49 - -4.26	-3.48	1.17	-5.79 - -1.18
Apo-a1	-8.35	1.16	-10.62 - -6.07	-9.78	3.67	-16.98 - -2.58
Apo-b	17.65	1.11	15.47 - 19.82	17.88	4.17	9.72 - 26.05
Lp(a)	11.67	0.88	9.95 - 13.38	18.95	0.54	17.88 - 20.02

* SE : standard error, * CI : confidence interval

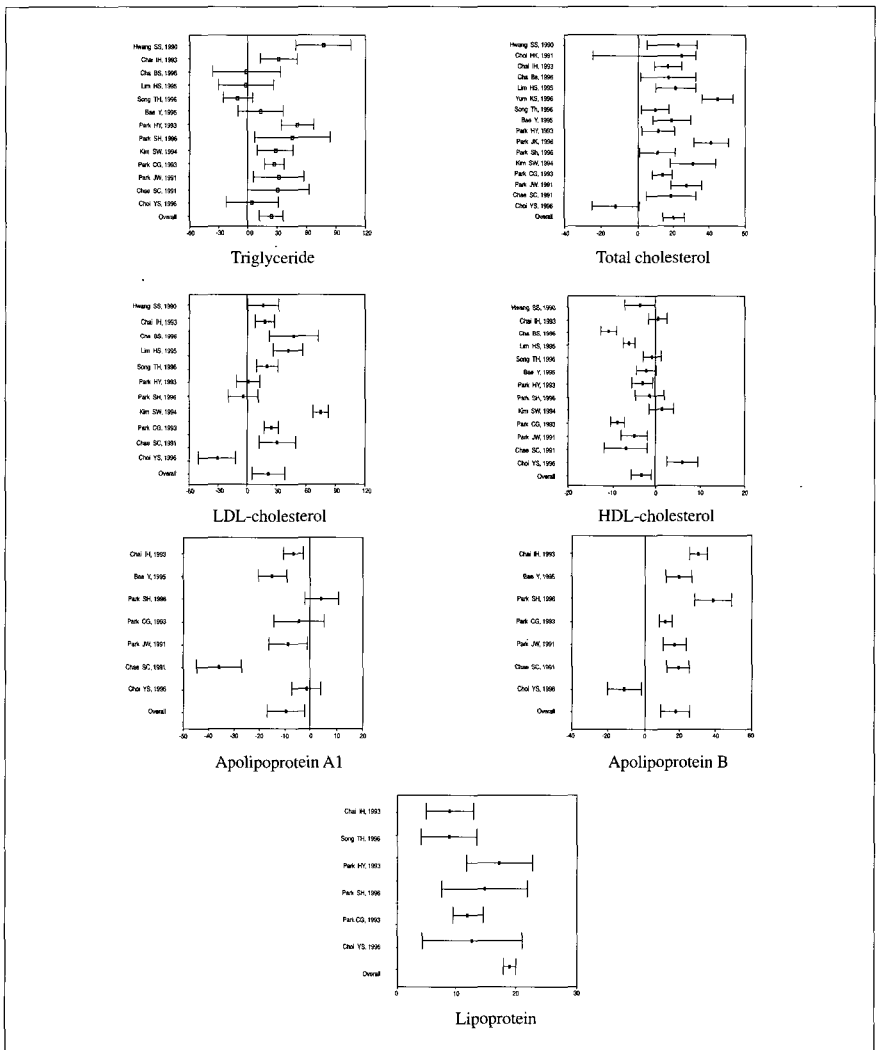


Figure 1. Effect sizes and 95% confidence intervals of blood lipid levels on coronary heart diseases in Koreans.

적으로 유의한 결과를 보고하였으며, TC의 경우는 16편중 14편(87.5%), LDL은 10편중 8편(80.0%), Apo-b는 8편중 6편(75.0%), Lp(a)는 6편 모두(100.0%)가 통계적으로 유의한 결과를 보고하였다. HDL의 경우 12편중 6편(50.0%)이 95% 신뢰구간의 상한선이 0보다 작은 통계적으로 유의한 결과를 보고하였으며, Apo-a1은 7편중 4편(57.1%)이었다.

4. 잠재적 편倚의 평가

표본의 크기에 대한 유효크기를 직교좌표 상에 그려보면 7개의 혈청지질은 모두 표본의 크기가 크거나 유효크기가 작은 영역에서 공백을 가짐을 알 수 있었다. 통합된 유효크기를 중심으로 각 연구결과의 유효크기의 분포는 TG, LDL의 경우는 비교적 대칭의 양상을 보였으나, TC, HDL, Apo-a1, Apo-b, Lp(a) 등은 뚜렷한 비대칭성을 보였다(그림 2).

고찰

본 연구는 한국인에 있어서 관상동맥성 심질환의 위험요인으로서 TC, TG, LDL, HDL, Apo-a1, Apo-b, Lp(a) 등 혈청지질에 대한 연구결과를 통합하기 위해 1980년 이후 국내에서 발표된 논문 중에서 연구자가 분석을 위하여 설정한 기준에 의해 선정된 16편을 선택하여 메타분석을 실시하였다.

이미 출판된 연구결과들을 통합하는 것은 연구분야의 중요한 부분이며, 메타분석의 필수적인 요소이다(Greenland, 1987). 의학 및 보건학 분야에 메타분석 기법이 도입된 후 메타분석은 주로 심혈관질환, 종양학, 주산기 치료 등의 분야의 무작위 임상시험 연구에 이용되어졌다. 대상자 선정과 자료조사 방법, 측정 시기 등에 대한 편倚의 가능성에 의해 관찰적 연구에 대한 메타분석의 문제점과 한계가 지적되어졌으나 엄밀한 적용기준의 도입과 기법의 발달에 의해 관찰적 연구에 대한 메타분석의 다양한 시도가 이루어지고 있다(Davey Smith 등, 1992).

우리 나라에서의 메타분석 연구는 매

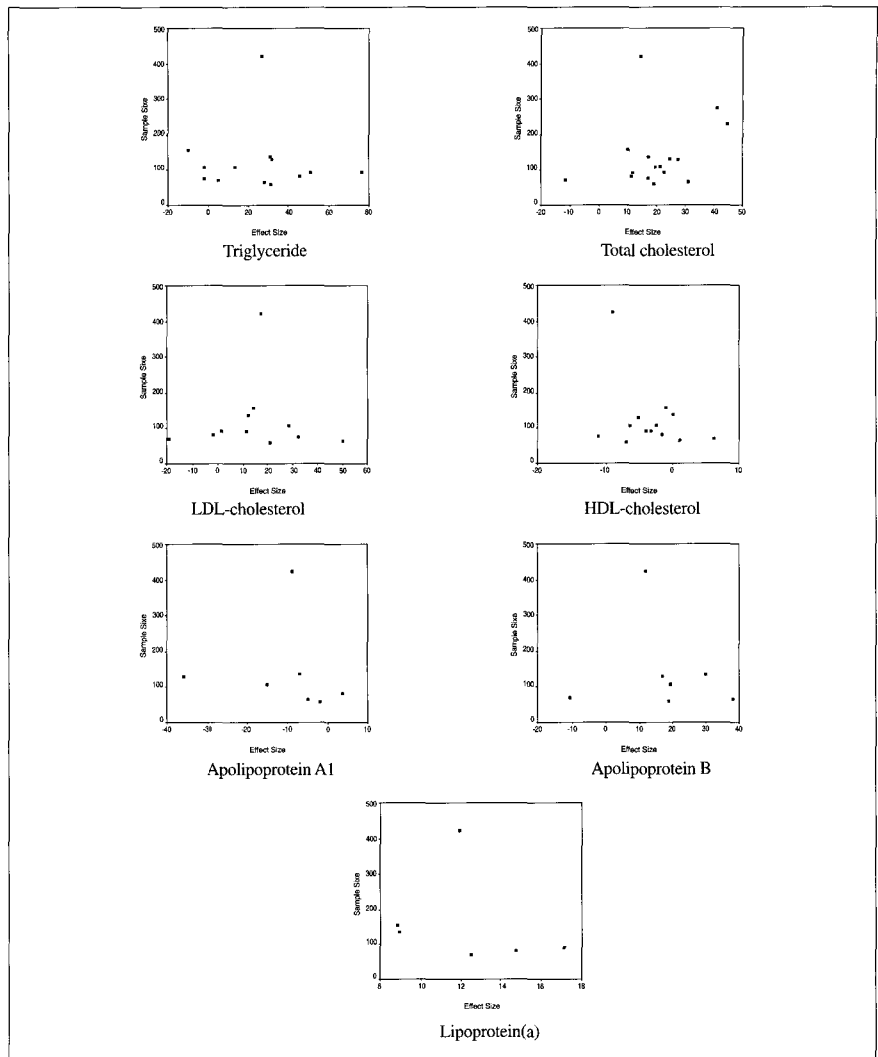


Figure 2. Funnel plots between effect sizes and sample sizes for blood lipid levels on CHD of Koreans.

우 초기단계에 있으며 주로 질적 메타분석에 해당하는 연구가 이루어져 왔으며(유승흠 등, 1996), 계량적 메타분석에 해당하는 연구결과의 통계학적인 통합이 시도된 경우는 뇌혈관질환에 대한 메타분석(박종구 등, 1998)을 제외하면 거의 없는 형편이다. 따라서 본 연구는 한국인의 관상동맥성 심질환 관련 연구결과에 대한 계량적 메타분석을 시도한 것에 의의를 두고 있다고 하겠다.

본 연구의 대상논문은 1980년 이후 발행된 것으로 한정하였다. 그 이유는 우리나라의 질병양상이 1970년대를 기점으로 하여 감염성 질환에서 비감염성질환으로 변화하였고, 경제발전으로 인한 생활수준이 향상되어 질병의 위험요인의 특성에도 변화가 있었을 것으로 생각되어 동질

적인 연구결과를 수집하고자 하여 한정하였다. 최종적으로 연구대상의 선별과정을 거쳐 분석에 이용된 논문 16편 모두가 1990년 이후 발행된 것이었고, 이를 통해 관상동맥성 심질환에 대해 연구되고, 발표된 논문의 경향이 발표시기에 따라 비교적 동일하게 집중되는 경향이 있고, 질병의 진단방법 및 위험요인의 측정방법이 유사함을 알 수 있었다.

연구대상에 선정된 16편의 논문이 연구방법으로 환자-대조군 연구에 의함을 보고했지만 3편(최홍교 등, 1991; 박종구 등, 1996; 염근상 등, 1996)을 제외한 13편이 엄밀한 의미의 환자-대조군 연구를 따른다고 볼 수는 없었다. 각 연구의 대상자 선택에 있어서 환자군은 심근경색증의 생존자이거나 관상동맥조영술을 실시

하여 관상동맥질환자로 진단된 자들을 선정하였고, 대조군은 관상동맥조영술 실시 결과 그 소견이 음성으로 나온 경우나, 기타의 정상인을 대조군으로 선정하였을 뿐 환자군과 대조군간의 비교에서 혼란 변수의 통제를 위한 점들은 고려하지 않았다. 또 혈청지질의 측정은 모두 관상동맥성 심질환이 발생한 후거나 진단받은 이후 조사되어 관상동맥성 심질환의 발생에 의해 혈청 지질치가 영향을 받는 점을 고려할 때 추정된 통합 유효크기의 신뢰도와 타당도에 문제가 있을 수 있다. 이렇듯 대상논문들의 질적 수준에 의해 본 연구의 결과가 규정된다는 제한점을 가지고 있다. 그러나 이러한 각각의 연구가 가지는 방법론상의 문제점에도 불구하고 메타분석을 시도한 이유는 일단은 분석에 포함된 연구들이 모두 유사한 연구형태를 유지하고 있어 결과의 통합에 있어서 무리가 없을 것으로 연구자들은 판단하였고, 이 연구가 우리 나라에서의 양적인 메타분석, 그리고 연속형 변수로 측정된 자료에 대한 결과의 통합에 대한 시도로서 의의가 있을 것으로 판단하였기 때문이다.

메타분석은 동일한 주제에 대해 수행한 연구결과들의 통합에 의해 각각의 연구결과와는 다른 결론에 도달할 수 있다는 점에서 기술상의 많은 제한점을 가지고 있다. 그중 가장 대표적인 것이 출판편의(publication bias)라 할 수 있다. 이는 무수히 수행된 연구결과중에서 관련성과 질환 사이에 의미있는 통계학적 관련성이 없을 때 출판하지 않는 경우가 많으며, 이로 인해서 메타분석 결과 야기되는 체계적 오차(systematic error)를 말한다(Petitti, 1994). 본 연구에서 출판편의의 가능성을 깔대기 점도표(funnel plots)를 이용하여 알아보았다. 그 결과 표본의 크기가 크거나 유효크기가 작은 영역에서 공백을 보이고, 비대칭성을 보여 출판편의가 개입되었을 가능성이 높을 것으로 판단되었다. 그러나 우리 나라의 실정상 표본수가 큰 연구에 있어서의 출판편의의 가능성보다는 실제적으로 표본수가 큰 연구가 이루어지지 않아 본 연구의 결

과와 같은 공백이 나타났을 거라 생각된다. 출판편의 외에 연구과정에서 대상논문을 선택하는 기준이나 범위에 의해서 야기될 수 있는 편의를 들 수 있다(Davey Smith 등, 1997). 이를 방지하기 위하여 연구대상 선정시 국문문헌 외에 영문으로 출판된 문헌 등 모든 관련 학술지를 검색하였고, 연구자의 관심에 의해 선택되는 것을 방지하기 위하여 선택의 기준을 명확히 명시하였다.

이 분야의 작업이 주로 질적이거나 범주형 변수로 측정된 연구분야에 주로 이루어져 있으며, 연속변수에 대한 경우는 드물다. 산술평균의 차이라는 용어로 질병의 위험에 대한 역학적 연구의 결과를 기술하는 것은 질병의 발생위험과 관련하여 명백하게 의미를 전달하지 못하므로 적절하지 못하고, 의미의 해석에 어려움을 가지고 있다(Chene와 Thompson, 1996). 본 연구에서도 대상 논문들이 각각의 혈청지질 값을 연속형 변수인 측정치 그대로 보고하였기 때문에 관상동맥성 심질환의 발생에 대한 혈청지질의 비차비 등을 구하여 평가할 수는 없었고, 산술평균의 차이를 유효크기로 이용하였다. 이 결과를 통해 관상동맥성 심질환 진단 여부에 따라 혈청지질을 비교하여 질환 발생에 대한 위험요인 여부를 알아보고자 하였다.

관상동맥질환의 발병위험을 예견하는데 가장 많이 알려진 고지혈증은 혈청 TC의 농도가 높다는 것이며, HDL은 혈관벽으로부터 콜레스테롤을 제거하는 작용이 있어 관상동맥질환의 발병과는 반비례의 관계에 있고(Berg와 Børresen, 1976; Castelli 등, 1977; Gordon 등, 1989) 더욱이 Framingham 연구(Castelli 등, 1977)를 비롯한 여러 연구(Kannel 등, 1964; Berg와 Børresen, 1976; Castelli 등, 1986; Gordon 등, 1989)에 의하면 HDL은 동맥경화의 발생을 예고하는데 더 좋은 지표가 될 뿐 아니라 적어도 50세 이상의 남자에서는 혈청의 여러 지질 가운데 가장 유의한 위험인자라 하였다(Castelli 등, 1977). 또 TC와 LDL은 중년과 노년에서 관상동맥성 심질환으로

인한 사망에 강력한 예측인자로 알려져 있다(Manolio 등, 1992). 1980년대 초 이후로 이루어진 다수의 환자-대조군 연구에서 LDL과 TG가 대조군에 비해 환자군에서 현저하게 높게 나왔으며, 여러 연구에서 LDL과 TG가 관상동맥성 심질환의 위험인자임이 밝혀졌다(Austin 등, 1988; Griffin 등, 1994; Davignon과 Cohn, 1996; Austin, 1997; Austin 등, 1998).

1963년 Berg 등에 의해 발견된 Lp(a)는 지단백의 일종으로 지방조성이 LDL과 유사하며 LDL에 있는 apoprotein B-100을 포함한다. 1970년대 이후 관상동맥질환 및 뇌혈관질환과의 관련성이 보고되면서 관상동맥질환 특히 젊은 연령층에서의 중요한 위험인자로 알려져 있으며, 연령, 성별, 혈압, 당뇨 및 지질의 영향을 받지 않는 관상동맥질환의 독립적인 위험인자로도 보고되고 있다(Dahlen 등, 1986). Apolipoprotein은 lipoprotein의 단백질성분으로 혈액내 지질운반의 매개체로서 lipoprotein의 대사에 중요한 역할을 하고 있으며, HDL의 주요 단백질성분인 Apo-a1의 감소 및 LDL의 주요 단백질성분인 Apo-B의 증가도 관상동맥성 심질환의 위험을 잘 반영하는 것으로 알려졌다. 그러므로 이들 apolipoprotein의 측정은 lipoprotein의 cholesterol 성분을 측정하는 것보다 관상동맥성 심질환의 위험도를 반영하는 우수한 지표로 시사되고 있다(Snideman 등, 1982).

이 연구에서 각각의 연구결과와 통합 결과는 기존에 알려진 것 처럼 TC, TG, LDL, Apo-b, Lp(a)은 관상동맥성 심질환의 위험요인으로, HDL, Apo-a1 등은 질환의 예방요인으로 작용함을 알 수 있었다.

메타분석에 의한 결과가 신뢰성과 타당성을 갖추기 위해서는 분석에 이용된 대상 연구의 질적 수준이 결정적인 역할을 담당하리라고 생각한다. 그러므로 메타분석의 적용에 앞서 대상이 될 수 있는 논문들의 질적 수준의 향상에 관심과 노력을 기울여야 할 것이다.

요약 및 결론

한국인에 있어서 관상동맥성 심질환의 위험요인으로서 혈중 지질의 영향을 알아보기 위하여 1980년 이후 1997년 10월까지 출판된 한국인의 관상동맥성 심질환에 대한 국내의 연구문헌 중 위험요인에 대한 정보를 제공하고 있는 논문에 대한 메타분석을 실시하였다.

환자군과 대조군에 대한 혈중 total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B, Lipoprotein(a) 측정치를 비교한 16편의 논문을 최종 분석 대상으로 선정하였다. 각 연구들의 표본 크기, 연구모형, 연구대상자의 특성(성별, 연령), 각 군의 지질 측정치 등에 관한 정보를 추출하였다. 관상동맥성 심질환에 대한 혈중 지질의 유효크기와 95% 신뢰구간은 각 연구들간의 이질성이 인정되어 확률효과모형을 이용하여 계산하였다.

그 결과, total cholesterol의 추정 통합 유효크기는 20.3(95% 신뢰구간 : 14.23-26.22)이었고, triglyceride는 24.8(95% 신뢰구간 : 12.6-36.86), LDL-cholesterol은 15.16(95% 신뢰구간 : 3.99 - 26.33), HDL-cholesterol은 -3.48(95% 신뢰구간 : -5.79 - -1.17), Apo-lipoprotein A1은 -9.78(95% 신뢰구간 : -16.98 - -2.58), Apo-lipoprotein B는 17.88(95% 신뢰구간 : 9.72 - 26.05)이었으며, Lipoprotein (a)는 18.95(95% 신뢰구간 : 17.88 - 20.02)로 모든 항목에서 통계적으로 유의하였다.

잠재된 편이의 가능성을 평가한 결과 표본수가 크거나 유효크기가 작은 영역에서 편이가 존재함을 알 수 있었다.

연구 결과 total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, Apo-lipoprotein A1, Apo-lipoprotein B와 Lipoprotein(a) 등은 한국인 관상동맥성 심질환의 유의한 위험요인임을 알 수 있었다. 그러나 본 연구의 결과가 각 연구가 가지는 한계를 극복할 수 있는 것은 아니므로 한국인 관상동맥성 심질환에 대한 혈중 지질치들의 유효크기를

보다 정확하게 추정하기 위해서는 향후 보다 질 높은 전향적 연구가 시행되어야 할 것이다.

참고문헌

- 김신우, 황중현, 임현주, 정의룡, 류제근, 채성철, 전재은, 박의현. 급성심근경색 및 당뇨병환자에서 혈청지질분획 및 Apolipoproteins. *경북의대지* 1994; 35(3): 279-87
- 노윤경, 예민혜, 이성국, 천병렬. 성인남성 근로자의 여가시간 중 육체적 활동양상 및 관상동맥 질환 위험인자들과의 관련성. *예방의학회지* 1993; 26(3): 332-46
- 박시훈, 신길자. 관상동맥질환의 위험인자로서 혈청 Lp(a)에 관한 연구-당뇨병과의 연관성에 관하여-. *순환기* 1996; 26(2): 507-13
- 박현영, 김한수, 권혁문, 장양수, 조승연, 김현승. 관상동맥질환에서 Lp(a)의 임상적 의의. *순환기* 1993; 23(4): 542-8
- 박종구, 강명근, 김춘배, 김기순, 지선하. 한국인 뇌혈관질환의 위험요인에 관한 메타분석. *예방의학회지* 1998; 31(1): 27-48
- 박종구, 김현주, 박금수, 이성수, 장세진, 신계철, 권상욱, 고상백, 이은경. 뇌혈관질환과 관상동맥성 심질환의 위험요인에 관한 환자-대조군 연구. *예방의학회지* 1996; 29(3): 639-55
- 박정의, 김우주, 최인석, 김대원, 이갑노, 김성수, 유원상, 최석구, 이진주, 서순규, 이영, 고영박, 배중화, 송정상. 관상동맥질환 환자, 운동선수 및 정상 대조군에서 혈청지질 및 Apolipoprotein에 대한 연구. *대한내과학회잡지* 1991; 40(5): 603-13
- 박장규, 김영훈, 서홍식, 심원주, 오동주, 노영무, 박정의. 관상동맥 질환에서 혈중 지질 및 Lipoprotein(a)에 관한 연구. *순환기* 1993; 23(5): 634-43
- 배열, 유재영, 조인중, 류문희, 서정평, 김광재, 박주형, 정명호, 조정관, 박종춘, 강정재. 관동맥 질환자에서 혈중 Apolipoprotein A-1과 Apolipoprotein B. *순환기* 1995; 25(5): 967-74
- 서일, 지선하, 김일순. 한국에서의 심혈관계질환의 변천양상. *한국역학회지* 1993; 15(1): 40-6
- 송태호, 김치정, 류왕성, 오병희, 이명묵, 박영배, 서중돈, 이영우, 유인호. 관상동맥질환의 위험인자로서 섬유소원에 관한 연구. *순환기* 1996; 26(6): 1115-21
- 송해향. 메타분석법. 자유아카데미, 서울, 1992
- 염근상, 이재호, 최환석, 신호철, 심근경색 위험요인에서 A형 행동유형이 미치는 영향. *가정의학회지* 1996; 17(5): 339-48
- 임현숙, 백인경, 이호선, 이영준, 정남식, 조승연, 김성순. 관상동맥질환 환자에서의 식습관이 혈청 지질 농도 및 관상동맥질환에 미치는 영향. *한국지질학회지* 1995; 5(1): 71-83
- 차봉수, 송영득, 백인경, 이종호, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범. 관상동맥경화증 환자에서의 고인슐린혈증. *당뇨병* 1996; 20(3): 291-302
- 채성철, 전재은, 박의현, 김정철, 정태호. 허혈성 심장병의 위험인자로서의 혈장지질분획 및 Apolipoprotein. *순환기* 1991; 21(2): 229-39
- 채인호, 박영배, 김진규. 정상 혈청 콜레스테롤치를 갖는 관동맥질환 환자에서 혈청 Lipoprotein(a)의 임상적 의의. *한국지질학회지* 1993; 3(1): 49-58
- 최영선, 이난희, 조성희, 배복선, 박의현, 임정교. 허혈성심질환에서의 항산화영양소 상태와 혈소판 항산화효소 활성화에 관한 연구. *한국영양학회지* 1996; 29(2): 223-31
- 최홍교, 이경수, 사공준, 김석범, 김창운, 강복수, 정종학, 김영조, 심봉섭, 김정만. 허혈성 심질환과 혈중 Selenium 농도와의 관련성. *대한의학회지* 1991; 34(11): 1219-28
- 통계청. 사망원인 통계 연보. 1997
- 황석순, 손수인, 서영숙, 김기식, 김윤녀, 김권배. 관동맥질환에서 각종 지질 및 지단백의 변화. *계명의대논문집* 1990; 9(3): 345-50
- Austin MA. Triacylglycerol and coronary heart disease. *Proceedings of the Nutrition Society* 1997; 56: 667-70
- Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81(4A): 7B-12B
- Berg K, Børresen AL. Serum high-density lipoprotein and atherosclerotic heart disease. *Lancet* 1976; 1: 499-501
- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Kagan A, Zukel WJ. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. *Circulation* 1977; 55: 767-72
- Castelli WP, Garisson RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels, the Framingham study. *JAMA* 1986; 256: 2835-38
- Chene G, Thompson SG. Methods for summarizing the risk associations of quantitative variables in epidemiologic studies in a consistent form. *Am J Epidemiol* 1996; 144(6): 610-21
- Dahlen GH, Guyton JR, Moham AD, Ernert JA, Kautz JA, Gotto AM Jr. Association of levels of lipoprotein(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74: 758-65
- Davey Smith G, Egger M, Phillips AN. Meta-analysis and data synthesis in medical research. in *Oxford Textbook of Public Health* (Vol 2). New York, Oxford University Press. 1997

- Davey Smith G, Phillips AN, Neaton JD. Smoking as independent risk factor for suicide : illustration of an artifact from observational epidemiology. *Lancet* 1992; 340: 709-711
- Davignon J, Cohn JS. Triglycerides: a risk factor for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 124(suppl): S57-64
- Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham study. *Am J Publ Health* 1951; 41: 279-86
- Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976;5:3-8
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR, Bangdiwala S, Tyroler A. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 8-15
- Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 1-30
- Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma LDL subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994; 106: 241-53
- Jenicek M. Meta-analysis in medicine. in *Epidemiology-The logic of Modern Medicine*. Montreal, Canada EPIMED, 1995
- Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, Mcnamara PM. Risk factors in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1964; 61: 888-99
- Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI Workshop. *Annals Epidemiology* 1992; 2: 161-76
- Petitti DB. *Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis-Methods for quantitative synthesis in medicine*. New York, Oxford University Press, 1994
- Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol* 1994; 140(9): 771-8
- Sniderman AD, Wolfson C, Teng B, Franklin FA, Bachorik PS, Kwiterovich PO Jr. Association of hyperapolipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 833
- The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habits, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events; final report of the Pooling Project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306