



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

한국 여성에서 폐경 시기가 심장 및
뇌혈관질환 사망에 미치는 영향

연세대학교 보건대학원
보건정보통계학과 보건통계전공
김 영 선

한국 여성에서 폐경 시기가 심장 및 뇌혈관질환 사망에 미치는 영향

지도 박 소 희 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함.


2020년 6월 25일


연세대학교 보건대학원


보건통계학과 보건통계전공

김 영 선

김영선의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 박 소희 

심사위원 남 정 모 

심사위원 김 규 리 

연세대학교 보건대학원

2020년 6월 25일

차 례

국문요약

I . 서론	1
1. 연구배경 및 필요성	1
2. 이론적 배경	4
3. 연구 목적	6
II . 연구방법	7
1. 연구모형 (틀)	7
2. 연구 자료	8
3. 연구 대상	10
4. 변수의 선정	11
5. 분석방법	17
III . 결과	20
1. 연구 대상자의 일반적 특성	20
2. 여성의 폐경 시기에 따른 인구사회학적, 임상적 특성	22
3. 폐경 시기에 따른 전체사망, 심혈관 및 뇌혈관 사망위험	29
4. 폐경 시기에 따른 사망위험도와 영향 요인 분석	32
5. 요인에 따른 폐경 연령별 전체사망 사망위험도 분석	44

IV. 고찰	49
1. 연구 자료 및 분석에 대한 고찰	49
2. 연구 결과에 대한 고찰	51
3. 연구의 강점 및 제한점	54
V. 결론	55
참고문헌	57

ABSTRACT

표차례

표 1. 우리나라 성별 심장질환 및 뇌혈관질환 사망률 비교(통계청, 2019) ...3	3
표 2. KoGES 일반인 기반 코호트별 지역 및 연구 대상자 수9	9
표 3. 폐경 집단의 구분11	11
표 4. 사망의 분류12	12
표 5. 연구변수16	16
표 6. 연구 대상자의 일반적 특성21	21
표 7. 폐경 시기에 따른 인구사회학적요인, 건강관련요인, 여성관련요인 특성 25	25
표 8. 생존 여부에 따른 인구사회학적요인, 건강관련요인, 여성관련요인 특성 28	28
표 9. 통제모형32	32
표 10. 폐경 시기에 따른 요인 통제모형의 전체 사망위험도34	34
표 11. 요인에 따른 최종모형(MODEL3)에서 전체사망에 대한 사망위험도35	35
표 12. 폐경 시기에 따른 요인 통제모형의 심장질환 사망위험도38	38
표 13. 요인에 따른 최종모형(MODEL3)에서 심장질환 사망에 대한 사망위험도 39	39
표 14. 폐경 시기에 따른 요인 통제모형의 뇌혈관질환 사망위험도42	42
표 15. 요인에 따른 최종모형(MODEL3)에서 뇌혈관질환 사망에 대한 사망위험도 43	43
표 16. 각 요인에 따른 폐경 연령별 전체사망 위험도46	46
표 17. 출생 코호트에 따른 폐경 연령별 전체사망 위험도48	48

그림 차례

그림 1. 연구의 틀	7
그림 2. 연구 대상자	10
그림 3. 폐경 시기에 따른 전체사망의 카플란-마이어 생존곡선 (Kaplan Meier- survival curve)	30
그림 4. 폐경 시기에 따른 심장질환 사망의 카플란-마이어 생존곡선 (Kaplan- Meier survival curve)	30
그림 5. 폐경 시기에 따른 뇌혈관질환 사망의 카플란-마이어 생존곡선 (Kaplan- Meier survival curve)	31

국 문 요 약

한국 여성에서 폐경 시기가 심장 및 뇌혈관질환 사망에 미치는 영향

우리나라 여성들을 대상으로 폐경 시기와 심혈관 사망 및 뇌혈관 사망위험의 관계를 알아보기 위해 질병관리본부의 KoGES(한국인유전체역학 조사사업) 일반인 기반자료와 2018년 12월까지 사망자료가 연계된 통계청 사망원인 자료 연계 자료를 활용하였다. 본 연구의 대상자는 코호트 참여 여성 136,725명 중 폐경을 한 여성을 대상으로 하였으며 그 중 자궁적출술 및 자궁암 과거력이 없으며 사망자료가 미연계된 자료를 제외한 48,117명으로 하였다. 폐경 시기는 정상 폐경(50-54세)를 기준으로 하였으며, 조기 및 이른 폐경(45세 이전), 상대적 이른 폐경(45-49세), 늦은 폐경(55세 이후) 4개의 그룹으로 구분하였다.

분석은 연령, 수입, 지역, 음주, 흡연, 운동 여부, 만성질환 이환 여부(고혈압, 당뇨, 고지혈증), 체질량지수, 초경 나이, 첫 임신 시 나이를 포함한 교란변수를 통제하는 통제모형을 구축하여 콕스비례위험모형(Cox Proportional Hazard Model)으로 분석하였다.

분석결과, 전체사망에서는 모든 요인을 통제하였을 때, 기준 집단(50-54세)보다 조기 및 이른 폐경(45세 미만)에서 사망위험이 1.60배 높고 통계적으로 유의하였다(95% CI=1.24-2.06). 상대적 이른 폐경(45-49세) 집단도 기준 집단(50-54세)보다 사망위험이 1.21배 높고 통계적으로 유의하였다(95%

CI=1.02-1.44). 늦은 폐경(55세 이상) 집단은 기준 집단보다 전체사망 위험이 1.18배(95% CI=0.95-1.548)였다.

심혈관 질환 사망에서 모든 요인을 통제했을 때 조기 및 이른 폐경(45세 미만)이 기준집단(50-54세) 보다 사망위험이 2.18배(95% CI=1.05-4.54) 높은 것으로 나타났고, 상대적 이른 폐경(45-49세)는 기준집단(50-54세) 보다 심장질환 사망위험이 1.15배(95% CI=0.62-2.12) 높았으며, 55세 이상에서 폐경 한 여성은 0.99배(95% CI=0.45-2.20)로 나타나 폐경연령이 빠를수록 심장질환 사망위험이 증가하는 경향을 확인하였다.

뇌혈관질환 사망에서는 모든 요인을 통제했을 때, 조기 및 이른 폐경군에서 뇌혈관 사망위험이 0.32배, 상대적 이른 폐경군에서 1.76배, 늦은 폐경군에서 1.52배 높아 폐경 시기에 따라 뇌혈관질환 사망이 증가하지 않았고 통계적으로 유의하지 않았다.

폐경기 나이와 전체 사망위험에 일부 위험인자가 영향이 있는지 평가하기 위해 시행한 하위그룹 분석결과, 흡연 경험이 있는 집단과 초경 연령이 16세 미만인 집단에서 폐경이 이룰수록 전체 사망위험이 더 증가하는 결과를 확인하였다.

결론적으로, 한국 여성에서 폐경 시기가 심장질환 사망위험 증가에 영향이 있으며 뇌혈관 질환 사망에는 폐경 시기가 사망위험을 증가시키는 근거는 확인하지 못하였다. 또한, 50세 이전 폐경에서는 폐경이 이룰수록 전체사망 위험이 증가하는 경향이 나타났으나 55세 이후에도 사망위험이 증가하는 경향을 확인하여, 우리나라 여성에서 55세 이후 사망이 증가하는 원인에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

핵심어 : 폐경, 전체사망, 심장질환사망, 심혈관사망, 뇌혈관사망

I. 서론

1. 연구배경 및 필요성

심장질환 및 뇌혈관질환은 우리나라의 주요 만성질환으로 사망원인의 높은 비율을 차지하고 있다. 우리나라 2018년 통계청 사망원인 자료에 따르면 전체 사망자 중 심장질환은 10.7%를 심뇌혈관 질환은 7.7%를 차지한다. 이는 사망원인의 가장 높은 비율을 차지하는 암(26.5%)의 뒤를 따르는 수치이다.

표 1은 여성과 남성의 2008년부터 2018년까지 심장질환 및 뇌혈관질환의 사망률이다. 2018년 통계청 사망원인 자료에 따르면 여성에서 심장질환이 두 번째로 높은 사망원인으로 꼽히며 인구 10만 명당 63.9명이 사망하고, 46.7명은 뇌혈관질환으로 사망한다. 이는 남성에서 심장질환이 60.9명, 뇌혈관질환이 42.7명이 사망하는 것에 비해 높은 수치이다(통계청, 2019a).

여성에서 심장질환 및 뇌혈관질환 사망률이 높은 원인에 대해 여러 연구가 시행되었다. 여성은 40세 이후부터 폐경과 관련된 여성호르몬 변화와 노화에 따른 신체적 변화 및 체내 지방 축적 증가에 기인하여 심뇌혈관 질환 유병률이 급증하는 것으로 알려져 있으며(엄순교, 2003), 중년여성의 심뇌혈관 질환 관련 요인 및 취약군 규명을 위한 연구에서는 중년여성에서 심뇌혈관 질환의 관련 요인으로 당뇨병, 체질량지수, 고혈압 가족력과 함께 폐경이 관련이 있는 것으로 나타났다(Kang et al., 2018).

폐경이 여성의 심혈관계질환에 미치는 영향에서 에스트로겐의 분비가 감소하고 여포자극호르몬, 황체호르몬이 증가하며 이상지질혈증의 발생이 원인으로 알려져 있다(강지연 등, 2020; Yeung et al., 2017). 일반적으로 여성은 남성보다 고밀도 지단백은 높고, 저밀도 지단백은 낮은 수치를 보이거나, 폐경 이

후에는 에스트로겐의 감소로 인해 각종 혈청 지질 및 지단백이 변화해서 심근 경색증, 협심증 등의 허혈성 심질환 및 뇌졸중들의 뇌혈관질환으로 인한 사망이 높아진다. 폐경전의 여성이라도 관상동맥 질환이 있는 여성은 정상 여성보다 혈중 에스트로겐 농도가 낮고, 조기 폐경 된 여성도 같은 연령의 정상 여성보다 심혈관 질환의 위험도가 높으며, 사망 빈도도 높다(Lindquist et al., 1980).

한국 폐경 여성을 대상으로 실시 한 연구에서도 같은 결과를 확인할 수 있는데, 연령과 체질량지수 보정 후 폐경은 심혈관계 위험인자인 이완기 혈압과 혈중 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백 그리고 섬유소원 농도를 유의 있게 증가시켜 폐경에 따른 내인성 여성호르몬 결핍이 심혈관계질환의 위험을 높이는 것으로 나타났다(Yoon et al., 1999). 만 42~52세 사이의 중년여성 중 최근 3개월 이내에 월경이 있는 폐경전, 폐경 이행기 전 여성 4천명을 대상으로 3년간 전향적 추적관찰한 연구에서는 폐경 이행기 전기 단계의 여성은 폐경 전 단계의 여성보다 주요 만성질환(당뇨병, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 대사증후군) 유병률이 증가하는 경향을 보였고, 특히 폐경 이행단계에 따라 고콜레스테롤혈증이 통계적으로 유의하게 증가하였다(Kim et al., 2017). 심혈관계질환 발병뿐만 아니라 사망에 미치는 영향에 대한 연구도 선행되었는데 폐경여성에서 대사증후군이 없는 여성에 비해 대사증후군이 있는 여성에서 심장병 사망으로 인한 생존율이 낮았다(신현미 등, 2012).

최근, 폐경시기에 따라 심혈관계질환 발병 및 사망위험에 영향이 있다는 연구가 발표되고 있다. 5개의 다른 국가와 인종의 301,438명의 여성을 대상으로 한 연구에 따르면 40세 이전 폐경으로 진단된 여성은 50~51세에 폐경이 온 여성보다 심혈관계질환 발병 위험이 높았다(조기 폐경군 1.55배(HR 1.55; $P < 0.0001$))(Zhu et al., 2019). 44,260명의 폐경여성을 대상으로 한 코호트 연구에 따르면 폐경 후의 여성에서 자연적 및 외과적 조기 폐경 여성은 심부

전, 심방세동, 허혈성 뇌졸중 등 심뇌혈관 질환에 대한 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(Honigberg et al., 2019). 310,329명을 포함하는 32편의 논문을 메타분석한 연구에 따르면 조기폐경을 경험한 여성에서 치명적 및 비치명적 관상동맥심질환과 심혈관계질환의 사망이 높은 것으로 나타났다(Muka et al., 2016)

이와 같이 국외에서는 폐경 시기와 여성의 심혈관계 사망에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나, 국내에서 폐경 시기와 관련된 여성 사망에 대한 연구가 소수에 그치며 특정 사망에 대한 연구는 더욱 미비한 실정이어서 국내 여성들의 특성을 반영한 연구가 필요하다.

이에 따라 이번 연구는 2001년부터 일반 인구 집단을 대상으로 구축되어있는 한국인유전체역학조사사업(KoGES : Korea Genome and Epidemiology Study) 일반인기반 코호트 자료와 통계청의 사망원인자료 연계 자료를 활용하여 한국 여성에서 폐경 시기에 따라 심장 및 뇌혈관질환에 의한 사망에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

표 1. 우리나라 성별 심장질환 및 뇌혈관질환 사망률 비교(통계청, 2019)

(단위 : 인구 10만 명당 명)

구 분	남		여	
	심장질환	뇌혈관질환	심장질환	뇌혈관질환
2018	60.8	42.7	63.9	46.7
2017	58.6	42.7	61.9	46.1
2016	56.9	44.2	59.4	47.4
2014	52.3	46.6	52.4	49.9
2012	51.9	85.4	53.2	53.1
2010	46.4	51.5	47.4	54.8
2008	43.2	54.7	43.6	58.3

2. 이론적 배경

1) 폐경의 정의

폐경이란 지속 되어 왔던 월경이 중단되는 것을 말한다. 여성은 난소의 난포에서 난자를 배란하고 배란 된 난자가 자궁에 수정하며 임신을 하게 된다. 수정이 이루어지지 않는다면 수정란이 착상되도록 두꺼워졌던 자궁벽이 무너져 내리며 월경을 하게 된다. 난자가 배란되는 주기는 사람마다 다르지만 보통 28일로 알려져 있으며 이러한 월경주기는 호르몬이 조절한다. 뇌하수체에서 분비하는 황체형성 호르몬과 난포자극 호르몬은 배란을 촉진하며 에스트로겐 및 프로게스테론을 분비하도록 난소를 자극한다. 에스트로겐 및 프로게스테론은 수정이 가능하도록 자궁과 유방을 자극한다. 여성호르몬은 여성 일생에서 지속 되지 않고 40대 초반이 되면 감소하게 된다. 호르몬이 감소하게 되면 여성은 월경의 주기가 줄어들고 폐경에 이르게 된다. 2018년 질병관리본부 조사에 따르면 우리나라 여성의 평균 폐경 나이는 49.3세로 나타났다(박찬영 등, 2018).

2) 폐경과 혈관 변화

여성이 폐경을 하게 되면 호르몬 감소로 인해 다양한 신체 증상이 나타나게 된다. 폐경으로 인한 급격한 여성호르몬의 감소로 혈관운동성 장애, 심리적/정신적 증상부터 피부위축, 비뇨생식기증상, 골다공증, 동맥경화증 등이 나타난다. 에스트로겐이 혈관에 작용하는 기전은 혈관 조직에 있는 에스트로겐 수용체에 의해 나타난다. 혈관 조직의 내피세포와 평활근 세포의 세포질 내 에스트로겐 수용체는 에스트로겐과 결합하여 활성화되면 세포의 유전자 발현을 변화시키는 전사인자로 작용한다. 에스트로겐 수용체 유전자 발현의 효과로

혈관 긴장도를 조절하여 혈관을 확장 시키고 죽상경화를 방지하고 혈관 손상을 보호한다. 이러한 에스트로겐의 감소는 심혈관 보호 효과 감소를 야기하여 여성에서 폐경이 심혈관 질환의 위험인자로 인식된다(대한심장학회혈관연구회, 2016; 최훈, 2014; Mendelsohn et al., 1999; Knowlton, Lee, 2012).

3. 연구 목적

우리나라 여성을 대상으로 폐경 시기에 따라 네 개의 그룹으로 나누어 대상자의 특성을 알아보고, 각 특성에 따라 심장 및 뇌혈관질환 사망위험도를 분석한다. 또한, 여성 사망의 주요 원인으로 꼽히는 심장 및 뇌혈관질환 사망에 폐경 시기가 어떠한 영향을 미치는지 알아보고 어떠한 위험요인이 생존에 영향을 미치는지 알아보하고자 한다.

본 연구의 구체적 목적은 다음과 같다.

첫째, 우리나라 여성들을 대상으로 45세 미만, 45세 이상 50세 미만, 50세 이상 55세 미만, 55세 이상으로 폐경 시기에 따라 네 개의 집단으로 구분하고 폐경 시기에 따른 인구사회학적 특성 및 임상적 특성을 알아본다.

둘째, 여성의 폐경 시기로 구분된 네 개의 집단에 대하여 심장 및 뇌혈관 질환 사망의 사망 위험비를 각각 비교 분석한다. 폐경 시기가 심장 및 뇌혈관 질환에 독립적으로 영향을 미치는 알아보기 위해 다른 위험요인에 대해 보정 변수로 적용하여 비교 분석한다. MODEL 1에서는 연령을 보정하고 MODEL 2에서는 연령을 포함한 인구사회학적 특성을 보정하고 MODEL 3에서는 MODEL 2에 여성력 변수들을 보정하여 최종모형으로 분석

셋째, 요인별 하위그룹 분석을 시행하여 폐경 시기에 따라 전체사망의 위험도를 분석한다.

II. 연구방법

1. 연구모형 (틀)

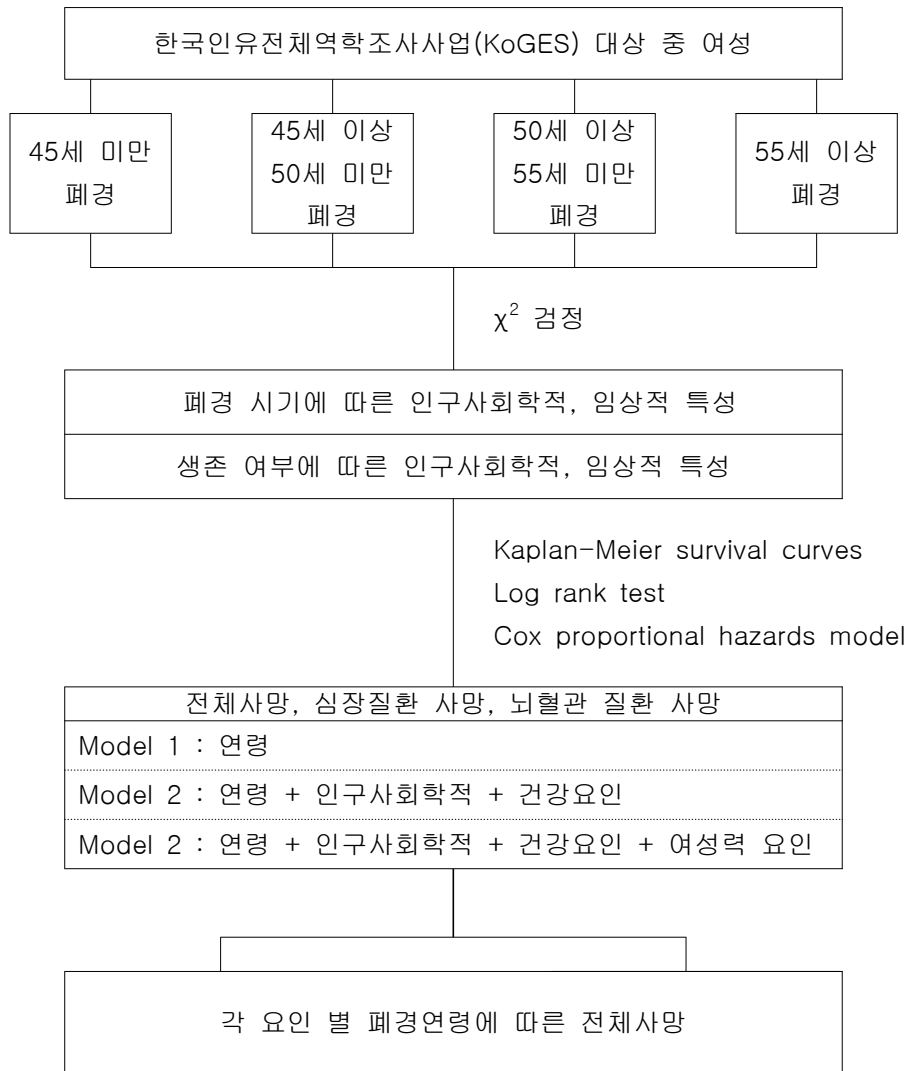


그림 1. 연구의 틀

2. 연구 자료

이 연구는 질병관리본부 국립보건연구원 한국인유전체역학조사사업(KoGES ; Korean Genome and Epidemiology study)의 일반인기반 코호트와 통계청 사망원인 자료의 연계 자료를 활용하였다. KoGES는 한국인에서 호발 하는 당뇨, 고혈압, 비만, 고지혈증, 대사증후군, 심혈관 질환 등 만성질환의 유전-환경적인 요인을 밝히고 이들 간의 상호작용을 규명하기 위하여 수행하고 있는 코호트 연구이다. 본 연구에서 활용하는 ‘일반인기반 코호트’는 일반 인구 집단 중 40세 이상을 대상으로 약 23만 명의 건강상태, 생활습관, 과거 질병력 등의 자료를 포함하고 있으며 2018년 12월까지 누적된 통계청 사망원인자료와 연계되었다.

KoGES 일반인기반 코호트는 지역사회(안산, 안성), 농촌, 도시기반 코호트 사업을 포함하고 있으며 지역사회 기반 코호트는 5,018명 대상으로 2001년에 시작되었고 농촌기반 코호트는 28,337명을 대상으로 2005년에, 도시기반 코호트는 173,209명을 대상으로 2004년 조사가 시작되었다. 주요 조사 내용은 일반사항, 과거력, 가족력, 생활습관이 조사되었으며, 여성력에 대해 초경 나이, 폐경 여부, 폐경 나이, 임신 경험 여부, 첫 임신 나이, 자궁적출술 여부 등이 조사되었다. 본 연구의 자료로 활용한 KoGES 일반인기반 코호트 자료의 코호트별 지역과 참여자 수는 표 2와 같다.

KoGES와 연계된 통계청의 사망원인 자료는 2018년 12월까지 연계된 자료를 활용하였다. 통계청 사망원인 자료는 제7차 한국표준질병사인분류(Korea Standard Classification of Disease, KCD) 따른 사망원인코드와 사망 일자(년, 월)로 구성되어 있다. 사망원인코드는 1, 2로 구성되어 있으며 사망원인 코드1은 KCD 분류 중 소분류로 민감한 사인의 경우 그룹화되어 중분류로 분류되어 있으며, 사망원인코드2는 원사인(Underlying cause of death) 코드가 외인에 의한 사망(사고사 등)인 경우 세부 사인코드가 명시되었다.

본 연구는 질병관리본부 국립보건연구원 한국인유전체역학조사사업(KoGES) 수집 자료를 활용한 연구이며[4851-302], 기관생명윤의위원회(IRB)의 승인을 받았다(Y-2019-0200).

표 2. KoGES 일반인 기반 코호트별 지역 및 연구 대상자 수

코호트 명	조사지역	대상자 수 N=48,117명
지역사회 코호트	경기도 안산, 안성	1,828명
농촌기반 코호트	경기 양평, 경북 고령, 전남 남원, 강원 원주, 강원 평창, 인천 강화	6,858명
도시기반 코호트	서울, 부산, 인천, 대구, 광주, 울산, 경기 안양, 경기 고양, 경기 성남, 강원 춘천, 충남 천안, 전남 광주, 전남 화순, 경남 창원	39,431명

3. 연구 대상

본 연구는 KoGES 일반인 기반자료에 참여한 여성 136,725명을 대상으로 한다. 여성 중 폐경 여부에 ‘예’ 및 폐경 나이에 응답한 여성 78,577명을 선정하였고 과거력에서 자궁적출술 시행 또는 자궁암을 진단받은 적이 있는 여성 13,851명을 연구 대상에서 제외하여 자연적 폐경이 된 여성을 본 연구의 대상자로 하였다. 통계청 사망원인 자료 연계 후 주민등록번호 오류, 사망자료 연계 및 제3자 제공에 미동의한 참여자 16,609명을 제외하여 최종 연구 대상자는 48,117명으로 하였다(그림 2)

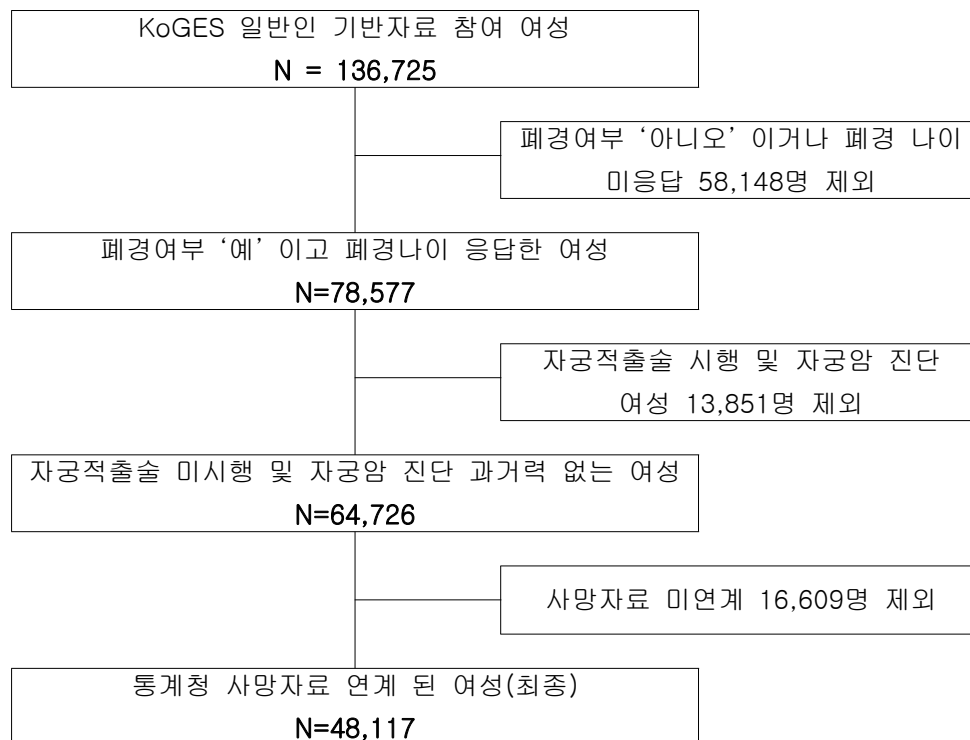


그림 2. 연구 대상자

4. 변수의 선정

1) 폐경 시기

의학적으로 폐경은 12개월 동안 무월경인 경우에 진단한다(Sarri, Davies, and Lumsden., 2015). 국·내외 폐경과 관련된 연구에서 폐경 시기의 구분은 40세 이전 또는 45세를 기준으로 하고 있다(홍재석 et al., 2001; Malek et al., 2019; Jacobsen et al., 2003; Ossewaarde et al., 2005; Shen et al., 2020). 본 연구에서는 국내 여성의 평균 폐경 나이 및 폐경에 대한 임상적 진단, 선행연구를 기반으로 조기 및 이른 폐경(45세 미만), 상대적 이른 폐경(45세 이상 50세 미만 폐경) 및 정상 폐경(50세 이상 55세 미만 폐경), 늦은 폐경(55세 이상)으로 구분하였다. 사망위험 비교분석을 위해 기준집단은 50세 이상 55세 미만 폐경으로 하였으며, 이는 50세 이상은 정상 폐경으로 보는 의학적 구분과 본 연구 대상의 평균 폐경연령이 50세임을 고려하였다.

표 3 폐경 집단의 구분

폐경 집단	폐경 연령
조기 및 이른폐경	45세 미만
상대적 이른폐경	45세 이상 50세 미만
정상 폐경	50세 이상 55세 미만
늦은 폐경	55세 이상

2) 심장 및 뇌혈관계질환 사망 분류

통계청 사망원인자료는 한국표준질병사인분류(KCD-6)를 기준으로 질병사인 기호(코드) 및 사망일을 포함하고 있으며, 질병사인분류에 따라 본 연구에서 전체사망은 A00-B99 특정 감염성 및 기생충성 질환부터 S00-T98 손상, 중독

및 외인에 의한 특정 기타 결과를 포함한 모든 사망원인으로 하였으며, 심장 질환은 협심증, 급성 심근경색증 등을 포함한 허혈성 심장질환 관련 사망(I20~I25)과, 폐색전증을 포함한 폐성 심장병 및 폐순환의 질환 관련 사망(I26~I28), 급성 심장막염, 급성 심근염, 심장정지, 발작성 빈맥, 부정맥을 포함한 기타 심장병(I30~I52)으로 하였고, 뇌혈관질환은 지주막하출혈, 두개 내출혈, 뇌경색증, 뇌졸중 등을 포함한 뇌혈관질환(I60~I69)으로 하였다.

표 4. 사망의 분류

구분	질병사인기호	사인분류
전체사망	A00 - U98	모든 사망
심장질환 사망	I20~I25	허혈심장질환
	I26~I28	폐성 심장병 및 폐순환의 질환
	I30~I52	기타 형태의 심장병
뇌혈관질환 사망	I60~I69	뇌졸중 등 뇌혈관 질환

가. 생존 여부

통계청 사망원인자료에 따라 전체사망 및 심장질환 사망, 뇌혈관 질환 사망을 구분하여 사망 여부에 대해 각각의 변수를 생성하였다. 사망자료가 연계된 시점인 2018년 12월까지를 관찰 기간으로 하였으며 관찰 기간까지 생존한 대상자는 중도절단(censored) 자료로 분류하였다. 주민등록번호 오류, 사망자료 연계 미동의, 제3자에게 자료 제공 부동의 등의 사유로 생존 여부 및 사망원인, 사망날짜를 알 수 없는 대상자는 전체 분석 대상자에서 제외하였다.

나. 생존 기간

조사 자료 중 통계청 사망원인자료 연계가 완료된 시점인 2018년 12월 내 사망이 확인된 자료는 조사 시작일부터 사망일까지를 생존 기간으로 하였고, 관찰 기간 종료 이후까지 생존하여 중도절단 된 자료는 조사 시작일부터 관찰 종료일인 2018년 12월까지를 생존 기간으로 하였다. 생존 기간을 계산할 때 원 데이터에서 ‘사망 월’ 까지 제공되어 ‘일’ 에 대해서는 매월 마지막 일로 하였다.

3) 월 평균 수입

통계청 발표한 임금 근로 일자리별 소득(보수) 결과에 따르면 2016년~2018년 40세 이상 여성의 평균 소득은 193만원, 중위소득은 146만원이다. 소득계층은 중위소득 150% 이상 상류층, 50%이상 150%미만은 중산층, 50% 미만은 빈곤층으로 한다. KoGES 일반인기반 코호트에서 월 평균 수입은 50만원 미만부터 600만원 이상까지 8가지 범주로 조사되었다. 본 연구에서는 중위소득을 기준으로 150만원 미만, 150만원 이상 300만원 미만, 300만원 이상 총 3가지로 재범주화 하여 독립변수로 활용하였다.

4) 지역

KoGES 일반인기반 코호트는 지역사회(안산, 안성), 농촌, 도시로 구분되어 조사되었다. 본 연구에서 지역사회 참여자 수가 전체 대상자의 3.7%임을 고려하여 KoGES 조사 목적 및 분류에 따라 안산 대상자는 도시로, 안성 대상자는 농촌으로 지역을 재범주화 하여 분석하였다.

5) 과거력

심장질환 및 뇌혈관질환 사망에 영향을 미칠 수 있는 과거력으로 고혈압, 당뇨, 고지질혈증 진단 여부 변수를 포함하였다. 본 연구에서는 폐경 시기가 독립된 변수로 심장 및 뇌혈관 질환 사망에 미치는 영향을 알아보기 위해 고혈압, 당뇨, 고지혈증에 대한 각각의 과거력 변수는 통제변수로 적용하였다.

6) 생활습관

생활습관은 심장 및 뇌혈관질환 사망에 큰 영향을 미칠 수 있으나 생활에서 통제 가능한 주요요인이다. 본 연구에서는 흡연, 음주, 운동에 대한 변수를 포함하였다. 흡연과 음주에 대해서는 경험 없음, 과거 경험, 현재로 구분하여 조사되었고, 운동 여부는 몸에 땀이 날 정도로 운동을 규칙적으로 하는지에 대해 조사되었다.

7) 체질량지수

체질량지수는 18.5kg/m^2 미만은 저체중, $18.5\sim 23\text{kg/m}^2$ 은 정상으로 재분류하고 대한비만학회 비만 진료지침(2018) 기준에 따라 $23\sim 25\text{kg/m}^2$ 은 과체중, 25kg/m^2 이상은 비만으로 정의하여 4개의 그룹으로 재범주화 하였다.

8) 여성력

본 연구에서 초경 나이, 첫 임신 시 나이를 변수로 포함하였다. 초경과 폐경 시기와 사망의 관련성에 관한 연구에서 이른 초경과 이른 폐경은 모든 사망에 영향이 있는 것으로 나타났으며, 12-13세에 초경하고 44-45세 폐경 한 여성 집단보다 11세 이전에 초경하고 44세 이전에 폐경 한 여성 집단에서 사망위험은 1.20배 높았으며(95% CI=1.09-1.32), 14세 이후 초경하고 55세 이후

폐경 한 여성은 사망위험이 0.82배로 나타났다(95% CI=0.71-0.96)(Zhang et al., 2019). 우리나라 초경 평균 연령은 점차 감소하여 11~12세로 보고되고 있으며, 이번 연구 대상자의 초경 평균 연령은 15.7 ± 1.8 세, 중앙값은 16세로 나타났다. 통계청 자료에 따르면 첫째 아이 출산 평균 연령은 31.9세이며, 본 연구 대상자의 첫 임신 시 나이 평균은 24.2 ± 3.2 세, 중앙값은 24세로 나타났다. 분석 시 초경 나이 및 첫 임신 시 나이는 연구 대상자의 중앙값에 따라 초경 나이는 16세 미만, 16세 이상, 첫 임신 시 나이는 24세 미만, 24세 이상 각 두 군으로 나누어 분석하였다.

표 5. 연구변수

구분		변수		
종속변수		사망여부	event, censored	
		생존기간(관찰기간)	조사일부터 사망일까지 기간	
독립변수	인구 사회학적	연령(만 나이)	조사 당시 나이	
		월평균 수입	150만원 미만 150만원 이상 300만원 미만 300만원 이상	
		지역	도시 농촌	
	건강관련 요인	생활 습관	음주 여부	아니오 음주(과거) 음주(현재)
			흡연 여부	아니오 흡연(과거) 흡연(현재)
			규칙적 운동습관 (땀이 날 정도)	안한다 한다
		과 거 력	고혈압 진단 여부	아니오 예
			당뇨병 진단 여부	아니오 예
			고지혈증 진단 여부	아니오 예
			체질량지수 (BMI=kg/m ²)	18.5미만 (저체중) 18.5이상 23미만 (정상) 23이상 25미만 (과체중) 25이상 (비만, 고도비만)
	여성력 관련 요인	초경나이	16세 미만 16세 이상	
		첫 임신 나이	24세 미만 24세 이상	

5. 분석방법

첫째, 대상자의 폐경 시기 및 생존 여부에 따라 집단 간 인구 사회학적 특성과 임상적 특성 비교를 위해 카이제곱검정(Chi-square test)을 시행하였다. 요인이 연속형 변수일 때에는 분산분석(ANOVA) 및 T검정(t-test)을 시행하였다.

둘째, 여성에서 폐경 시기에 따른 심장 및 뇌혈관 질환의 생존율을 추정하기 위하여 카플란-마이어 생존곡선(Kaplan-Meier Survival Curve)를 수행하고 생존 여부에 따른 생존 기간에 차이가 있는지 검정하기 위해 로그-순위 검정(Log-rank test)을 수행하였다. 또한, 콕스비례위험모형(Cox proportional hazard model)을 통해 교란변수를 통제된 상태에서 폐경 시기에 따른 심장 및 뇌혈관 질환의 사망에 대한 상대 위험도를 추정하고 요인별 전체사망, 심장질환 사망, 뇌혈관 사망의 위험도를 알아보았다.

셋째, 콕스비례위험 모형을 통해 요인별로 폐경 시기에 따른 전체사망의 위험을 알아보았다.

모든 분석은 SAS 9.4 프로그램을 이용하였고, 통계적 유의 수준은 $p < 0.05$ 의 경우 유의한 것으로 판단하였다. 본 연구에서 사용한 통계 분석 방법에 대한 요약은 아래와 같다.

1) Kaplan-Meier 생존 곡선

생존분석은 어떤 시점에서부터 사건이 발생할 때까지 걸리는 생존시간을 통해 생존함수를 추정하고 그룹 간의 생존함수를 비교하고 생존시간을 예측할 수 있는 위험요인들과의 연관성을 검정하여 통계 예측 모형을 구축하는 것이다. Kaplan-Meier(카플란-마이어) 생존 곡선은 생존함수를 추정하는 방법으로 누적한계추정량(product limit estimator)이라고도 한다. Kaplan-Meier(카플란-마이어) 생존 곡선은 생존시간을 크기순으로 나열하고 각 시점의 생존율은 사건 또는 중도절단이 발생하였을 때 감소하며 사건이 관측된 시점에서 앞의 값을 누적하여 곱해 나가며 생존함수를 추정한다. 이러한 이유로 카플란-마이어 생존 곡선은 사건이 발생하였을 때 값이 감소하는 계단함수의 모양을 가진다.

2) Log-rank test (로그-순위 검정법)

생존을 비교하는 두 그룹의 생존 곡선이 유의하게 차이가 나는지를 검정하는 방법이다. 로그-순위 검정법은 두 그룹의 생존함수가 비례할 경우 검정력이 높게 되며, 두 그룹의 생존함수가 비례하지 않거나 교차하게 되면 로그-순위 검정법의 힘이 서로 상쇄가 되어 검정력이 약해진다. 두 그룹의 생존함수에 차이가 있는가를 검정하기 위한 가설은 다음과 같다.

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t) \text{ (두 군의 생존 곡선은 같다)}$$

$$H_1 : S_1(t) \neq S_2(t) \text{ (두 군의 생존 곡선은 같지 않다)}$$

3) Cox proportional hazard model (콕스비례위험모형)

인구사회학적, 임상적으로 다양한 요인들은 생존시간에 영향을 미친다. Cox proportional hazard model(콕스비례위험모형)은 유의한 영향을 주는 다양한

요인들을 찾아내거나 여러 가지 요인들을 통제된 상태에서 집단의 생존시간을 비교하기 위해 사용하며 로지스틱 회귀 분석과 생존율의 개념을 혼합한 형태이다. Cox의 모형은 다음과 같이 표현한다.

$$h(t | \mathbf{x}) = h_0(t) \exp(\mathbf{x} \boldsymbol{\beta})$$

\mathbf{x} 는 위험인자를 나타내며 $\boldsymbol{\beta}$ 는 이 위험인자에 대한 계수이고 $h(t | \mathbf{x})$ 는 위험인자 \mathbf{x} 가 주어져 있을 때 위험률 함수이며 $h_0(t)$ 는 위험인자가 0일 때 t 시점에서의 위험함수(baseline hazard function)이다. 위험인자 \mathbf{x} 가 한 단위 증가할 때마다 $\exp(\boldsymbol{\beta})$ 만큼 위험률이 증가하게 된다. 서로 다른 위험인자에 대한 값을 갖는 개체들의 위험률의 비는 시간과 상관없이 일정하며 Cox 모형의 기본가정이다. Cox 모형의 기본가정은 독립변수의 서로 다른 값에서 위험함수의 비는 시간에 관계없이 항상 일정하다는 것이다. Cox 모형의 기본가정을 검토하기 위해 각 독립변수의 값에서 $\log(-\log(S(t)))$ 와 t 의 관계를 그래프로 그려서 근사적으로 모든 시점에서 상수만큼의 차이(평행)가 있으면 위험함수의 비는 서로 비례적인 관계에 있다고 보며, 기본가정이 성립한다고 볼 수 있다.

Ⅲ. 결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

40대 이상 일반인을 대상으로 한 KoGES(한국인유전체역학조사사업) 참여자 중 폐경이 진행되었고 폐경 나이에 대해 응답한 여성 48,117명을 대상으로 폐경 나이에 따라 심장 및 뇌혈관질환 사망위험에 차이가 있는지를 분석하기에 앞서 총 대상자 48,117명에 대해 변수별 분포를 분석하여 기술 통계량으로 나타내었다.

전체 대상자 48,117명의 조사 당시 나이는 평균 58.5 ± 6.3 세 이었다. 폐경연령은 평균 50.0 ± 4.1 세였으며, 1사분위수는 48세, 3사분위수는 53세였으며 중앙값은 50세였다. 폐경 그룹에 따른 분포는 45세 미만 집단은 3,851명(8.0%)였으며, 45세 이상 50세 미만 집단은 14,502명(30.1%), 50세 이상 55세 미만 집단은 24,782명(51.5%), 55세 이상은 4,982명(10.4%)으로 나타났다.

대상자 48,117명 중 조사 기간인 2018년 12월까지 사망한 대상자는 총 1,412명(2.9%)이었으며, 심장질환으로 사망한 대상자는 148명(0.31%), 뇌혈관 질환으로 사망한 대상자는 129명(0.27%)이었다.

그 외 독립변수에 대한 일반적 특성은 아래 표와 같다.

표 6. 연구 대상자의 일반적 특성

변 수		N mean±SD	%
연령		58.5±6.3	-
월평균수입	150만원 미만	14,904	37.34
	150만원~300만원 미만	13,195	33.05
	300만원 이상	11,820	29.61
지역	도시	40,691	84.57
	농촌	7,426	15.43
음주여부	아니오	35,641	74.31
	예(과거)	969	2.02
	예(현재)	11,351	23.67
흡연여부	아니오	46,372	96.66
	예(과거)	563	1.17
	예(현재)	1,038	2.16
운동여부	아니오	23,887	51.65
	예	22,361	48.35
고혈압 진단여부	아니오	35,872	74.58
	예	12,229	25.42
당뇨병 진단여부	아니오	44,380	92.30
	예	3,704	7.70
고지혈증 진단여부	아니오	42,221	87.80
	예	5,869	12.20
BMI	18.5 미만	827	1.72
	18.5~23	17,383	36.15
	23~25	13,235	27.52
	25 이상	16,643	34.61
폐경연령	45세 미만	3,851	8.0
	45세 이상 50세 미만	14,502	30.1
	50세 이상 55세 미만	24,782	51.5
	55세 이상	4,982	10.4
초경연령	16세 미만	21,741	46.0
	16세 이상	25,524	54.0
첫 임신 나이	24세 미만	19,577	41.87
	24세 이상	27,180	58.13

2. 여성의 폐경 시기에 따른 인구사회학적, 임상적 특성

연구 대상자를 폐경 시기에 따라 4개의 집단으로 구분하였으며, 집단별 인구사회학적, 임상적 특성을 알아보기 위해 카이제곱 검정(Chi-square test)을 시행하였다.

폐경 집단에 따른 인구사회학적, 임상적 특성을 분석한 결과 50세 이상 55세 미만 폐경을 경험한 여성 중 60세 미만이 15,557명(62.78%)이었으며 55세 이상 폐경 한 여성 중 3,211명(64.45%)이 60세 이상이었고, 폐경 시기에 따른 연령 집단은 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 월 평균 수입은 각 폐경 시기별로 150만원 미만이라고 응답한 대상자가 가장 많았으며 특히 폐경을 45세 미만에 한 대상자 중 45.35%가, 55세 이후에 폐경을 한 여성에서는 43.76%가 월 평균 수입이 150만원 미만이라고 응답하였으며, 폐경 시기에 따른 집단에서 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$).

과거력 변수인 고혈압 진단 여부는 55세 이상 폐경 한 여성 중 35.03%가 고혈압 집단을 받았으며 45세 이상 50세 미만 폐경 한 여성 중 23.08%가 고혈압 진단을 받은 것에 비해 11.95% 높았다. 당뇨 진단 여부는 55세 이상 폐경 한 여성이 11.06%로 45세 이상 50세 미만 폐경 한 여성 중 7.84%가 당뇨 진단을 받은 것에 비해 3.22% 높았다. 고지혈증 진단 여부는 55세 폐경 한 여성 중 14.42%가 고지혈증 진단을 받아 다른 집단보다 비율이 높았으며, 45세 미만 폐경 한 여성이 8.97%로 가장 낮은 비율을 보인 것에 비해 5.45% 높았다. 고혈압, 당뇨, 고지혈증 진단 여부는 55세 이상 폐경 한 여성이 다른 시기에 폐경 한 여성 집단보다 진단받은 여성의 비율이 높았으며 폐경 시기에 따른 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 진단 여부에는 각각 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$).

생활습관 변수인 음주 여부는 55세 이후 폐경 한 여성 중 음주를 하지 않는

여성은 77.67%로 가장 높았으며 45세 미만에서 폐경 여성 중 72.85%가 음주를 하지 않는다고 한 것에 비해 4.82% 더 높았다. 반면에 45세 미만 폐경 한 여성 중 24.66%가 현재 음주를 한다고 응답하였고 55세 이후 폐경 한 여성에서 20.29%만 현재 음주를 한다고 하여 45세 미만 폐경 한 여성이 55세 이후 폐경 한 여성보다 4.37% 더 높은 것으로 나타났다. 흡연 여부에서도 같은 결과가 나타났는데 55세 이후 폐경을 경험한 여성에서 흡연 경험이 없는 여성이 97.60%로 45세 미만에 폐경 한 여성 중 94.30%가 흡연을 하지 않는다고 한 것에 비해 3.3% 높았으며, 반면에 55세 이후 폐경 한 여성에서 1.33%가 현재 흡연 중인 것에 비해 45세 미만 폐경 한 여성 중 3.72%가 현재 흡연 중이라고 하여 55세 이후 폐경 한 여성보다 2.39% 높았다. 운동 여부에서도 동일한 결과가 나타났는데 45세 미만에 폐경 한 여성에서 운동을 하지 않는 여성은 61.02%로 가장 낮은 비율을 보인 55세 이후에 폐경을 한 여성 중 49.11%가 운동을 하지 않는다는 것에 비해 11.91% 높았으며, 반대로 55세 이후 폐경을 한 여성에서 50.89%가 운동을 한다고 응답한 것에 비해 45세 미만 폐경을 한 여성 중 38.98%가 운동을 한다고 응답하여 55세 이상에서 폐경을 한 여성보다 11.91% 낮았다. 폐경 시기에 따른 운동 여부 특성에는 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.0001$).

체질량지수(BMI)에서 55세 이후 폐경을 한 여성 중 BMI $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ 미만인 여성이 58명(1.17%)으로 45세 미만에서 폐경을 한 여성에서 106명(2.75%)보다 1.58% 낮았으며, BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 이상에서는 55세 이후 폐경을 한 여성이 2,079명(41.77%)으로 45세 이상 50세 미만에 폐경을 한 여성이 4,748명(32.75%)보다 9.02% 높았으며, 폐경연령에 따른 BMI 집단 간에 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.0001$).

여성력 변수인 초경 나이에서는 45세 이전 폐경을 한 여성에서 16세 이전 초경을 경험한 여성은 44.30%로 나타났고 55세 이후 폐경을 한 여성에서 16세

이전에 초경을 경험한 여성이 37.36%로 나타나 55세 이후 폐경을 한 여성보다 45세 이전에 폐경을 한 여성에서 16세 이전에 초경을 시작한 비율이 높았으나 50세~54세 폐경을 한 여성에서는 46.86%로 나타나 45세 이전에 폐경을 한 여성보다 높은 비율을 보였다. 첫 임신 나이에서 45세 미만에 폐경을 한 여성에서 24세 이전에 첫 임신을 경험한 여성이 52.42%로 나타났고, 55세 이후 폐경을 한 여성에서는 24세 이전에 임신을 경험한 여성이 42.86%로 45세 이전에 폐경을 경험한 여성에서 24세 이전에 첫 임신을 한 여성의 비율이 더 높았으며 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.0001$).

생존 여부에 따른 대상자의 인구사회학적 및 임상적 특성을 분석한 결과, 생존한 대상자 중 조사 당시 현재 흡연을 하는 대상자는 2.09%로 나타났으나 사망한 대상자에서는 현재 흡연을 하는 대상자가 4.69%로 생존한 대상자보다 2.60%p 높았으며, 흡연 상태와 생존 여부에는 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 또한, 생존한 대상자 중 48.74%가 조사 당시 운동을 한다고 하였으며, 사망한 대상자는 34.41%가 조사 당시 운동을 한다고 하였으며 운동 상태와 생존 여부에는 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$).

표 7. 폐경 시기에 따른 인구사회학적요인, 건강관련요인, 여성관련요인 특성

변 수	폐경 시기 N(%), mean±SD					p-value	
	TOTAL	45세 미만	45~49	50~54	55세 이상		
연령	58.50±6.3	58.86±9.3	57.55±7.0	58.35±5.4	61.75±4.3	<0.0001	
월평균 수입	<150만원	14,904	1,288	4,345	7,441	1,830	<0.0001
		37.34	45.35	36.88	35.24	43.76	
	150~300만원	13,195	798	3,786	7,215	1,396	
		33.05	28.10	32.14	34.17	33.38	
	300만원≤	11,820	754	3,650	6,460	956	<0.0001
		29.61	26.55	30.98	30.59	22.86	
지역	도시	40,691	2,700	11,915	21,775	4,301	<0.0001
		84.57	70.11	82.16	87.87	86.33	
	농촌	7,426	1,151	2,587	3,007	681	
		15.43	29.89	17.84	12.13	13.67	
음주	아니오	35,641	2,798	10,628	18,365	3,850	<0.0001
		74.31	72.85	73.55	74.32	77.67	
	예(과거)	969	96	320	452	101	
		2.02	2.50	2.21	1.83	2.04	
	예(현재)	11,351	947	3,503	5,895	1,006	<0.0001
		23.67	24.66	24.24	23.85	20.29	
흡연	아니오	46,372	3,620	13,908	23,999	4,845	<0.0001
		96.66	94.30	96.19	97.12	97.60	
	예(과거)	563	76	177	257	53	
		1.17	1.98	1.22	1.04	1.07	
	예(현재)	1,038	143	374	455	66	<0.0001
		2.16	3.72	2.59	1.84	1.33	
운동	아니오	23,887	2,146	7,388	11,976	2,377	<0.0001
		51.65	61.02	53.42	49.77	49.11	
	예	22,361	1,371	6,442	12,085	2,463	
		48.35	38.98	46.58	50.23	50.89	

표 7. 폐경 시기에 따른 인구사회학적요인, 건강관련요인, 여성관련요인 특성 (계속)

변 수	폐경 시기					p-value	
	TOTAL N(%)	45세 미만	45~50	50~55	55세 이상		
고혈압 진단여부	아니오	35,872	2,895	11,152	18,589	3,236	<0.0001
		74.58	75.21	76.92	75.15	64.97	
	예	12,229	954	3,346	6,148	1,745	
		25.42	24.79	23.08	24.85	35.03	
당뇨병 진단여부	아니오	44,380	3,539	13,441	22,917	4,483	<0.0001
		92.30	91.97	92.73	92.55	90.04	
	예	3,704	309	1,054	1,845	496	
		7.70	8.73	7.84	8.05	11.06	
고지혈증 진단여부	아니오	42,221	3,503	12,837	21,619	4,262	<0.0001
		87.80	91.03	88.56	87.29	85.58	
	예	5,869	345	1,659	3,147	718	
		12.20	8.97	11.44	12.71	14.42	
BMI	18.5 미만	827	106	307	356	58	<0.0001
		1.72	2.75	2.12	1.44	1.17	
	18.5~23	17,383	1,397	5,592	8,975	1,419	
		36.15	36.30	38.58	36.24	28.51	
	23~25	13,235	927	3,849	7,038	1,421	
	27.52	24.09	26.55	28.42	28.55		
	25이상	16,643	1,418	4,748	8,398	2,079	
		34.61	36.85	32.75	33.91	41.77	
초경연령	16세 미만	21,741	1,666	6,833	11,410	1,832	<0.0001
		46.0	44.30	47.95	46.86	37.36	
	16세 이상	25,524	2,095	7,418	12,940	3,071	
		54.0	55.70	52.05	53.14	62.64	
첫임신 나이	24세 미만	19,577	1,931	6,035	9,520	2,091	<0.0001
		41.87	52.42	42.87	39.48	42.86	
	24세 이상	27,180	1,753	8,044	14,595	2,788	
		58.13	47.58	57.13	60.52	57.14	

표 8. 생존여부에 따른 인구사회학적요인, 건강관련요인, 여성관련요인 특성

변수	전체 사망			p-value	
	TOTAL N(%)	생존	사망		
폐경연령	45세 미만	3,851	3,635	216	<0.0001
		8.00	7.78	15.30	
	45세 이상 50세 미만	14,502	14,031	471	
		30.14	30.04	33.36	
	50세 이상 55세 미만	24,782	24,218	564	
	51.50	51.85	39.94		
	55세 이상	4,982	4,821	161	
		10.35	10.32	11.40	
연령		58.50±6.3	58.32±6.2	64.47±7.5	<0.0001
월평균 수입	150만원 미만	14,904	14,371	533	<0.0001
		37.34	36.84	58.44	
	150~300만원 미만	13,195	12,958	237	
		33.05	33.22	25.99	
	300만원 이상	11,820	11,678	142	
		29.61	29.94	15.57	
지역	도시	40,691	39,769	922	<0.0001
		84.57	85.15	65.30	
	농촌	7,426	6,936	490	
		15.43	14.85	34.70	
음주	아니오	35,641	34,559	1,082	<0.0001
		74.31	74.23	76.96	
	예(과거)	969	908	61	
		2.02	1.95	4.34	
	예(현재)	11,351	11,088	263	
		23.67	23.82	18.71	
흡연	아니오	46,372	45,067	1,305	<0.0001
		96.66	96.78	92.75	
	예(과거)	563	527	36	
		1.17	1.13	2.56	
	예(현재)	1,038	972	66	
		2.16	2.09	4.69	

표 8. 생존여부에 따른 인구사회학적요인, 건강관련요인, 여성관련요인 특성
(계속)

변수	전체 사망			p-value	
	TOTAL N(%)	생존 N(%)	사망 N(%)		
운동	아니오	23,887	23,054	833	<0.0001
		51.65	51.26	65.59	
	예	22,361	21,924	437	
		48.35	48.74	34.41	
고혈압 진단여부	아니오	35,872	34,988	884	<0.0001
		74.58	74.94	62.61	
	예	12,229	11,701	528	
		25.42	25.06	37.39	
당뇨병 진단여부	아니오	44,380	43,189	1,191	<0.0001
		92.30	92.54	84.35	
	예	3704	3,483	221	
		7.70	7.46	15.65	
고지혈증 진단여부	아니오	42,221	40,932	1,289	<0.0001
		87.80	87.69	91.29	
	예	5,869	5,746	123	
		12.20	12.31	8.71	
BMI	18.5 미만	827	794	33	0.0008
		1.72	1.70	2.34	
	18.5~23	17,383	16,917	466	
		36.15	36.24	33.00	
	23~25	13,235	12,872	363	
	27.52	27.58	25.71		
	25이상	16,643	16,093	550	
		34.61	34.48	38.95	
초경 연령	16세 미만	21,741	21,287	454	<0.0001
		46.0	46.38	33.19	
	16세 이상	25,524	24,610	914	
		54	53.62	66.81	
첫 임신 나이	24세 미만	19,577	18,784	793	<0.0001
		41.87	41.38	58.05	
	24세 이상	27,180	26,607	573	
		58.13	58.62	41.95	

3. 폐경 시기에 따른 전체사망, 심혈관 및 뇌혈관 사망위험

폐경 시기에 따른 집단 간 심장 및 뇌혈관질환 사망위험을 분석하기 위해 카플란-마이어 생존 곡선(Kaplan-Meier Survival Curve)을 수행하고 로그-순위 검정(Log-rank test)을 통해 사망에 차이가 있는지 검정하였다. 교란변수를 통제된 상태에서 폐경 시기에 따른 심장 및 뇌혈관 질환의 사망에 대한 상대 위험도를 추정하기 위해 콕스비례위험모형(Cox proportional hazard model)을 통해 분석하였다.

그림 3. 그림4. 그림5. 는 카플란-마이어 생존분석을 통해 폐경 시기에 따른 전체사망, 심혈관 및 뇌혈관 사망 발생에 대한 사망률을 나타낸 결과이다. 전체사망에서 45세 미만에서 폐경을 한 여성의 사망률이 가장 높았고 폐경 시기별 사망률의 차이는 통계적으로 유의하였다(Log-rank test $p < 0.0001$). 심혈관 사망에서도 45세 미만에서 폐경을 한 여성의 사망률이 가장 높았고(Log-rank test $p < 0.0001$), 뇌혈관 사망에서는 45세 이상 50세 미만 폐경을 한 여성에서 사망률이 증가한 것으로 나타났다(Log-rank test $p < 0.0001$).

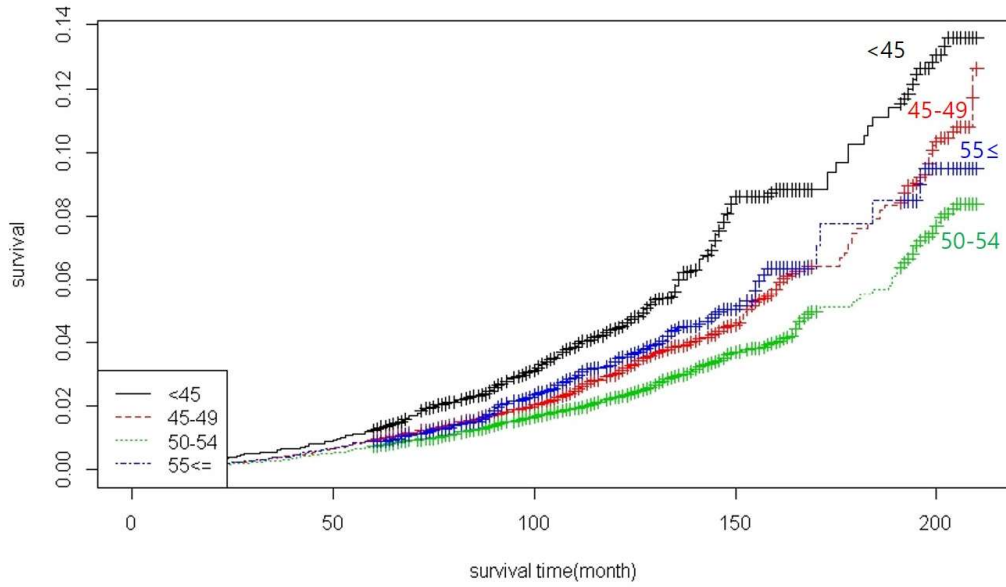


그림 3. 폐경시기에 따른 전체사망의 카플란-마이어 생존곡선(Kaplan Meier-survival curve)

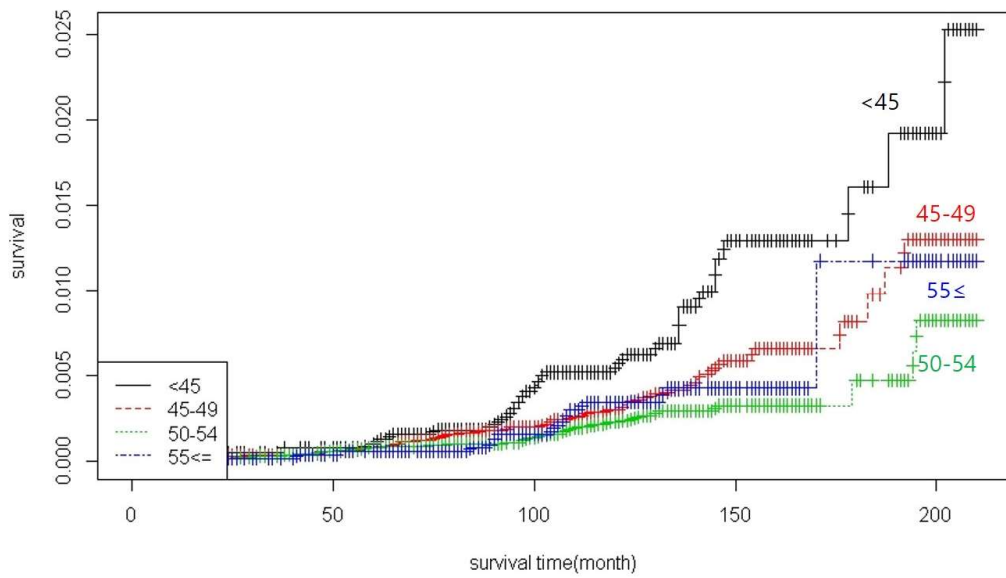


그림 4. 폐경시기에 따른 심장질환 사망의 카플란-마이어 생존곡선(Kaplan-Meier survival curve)

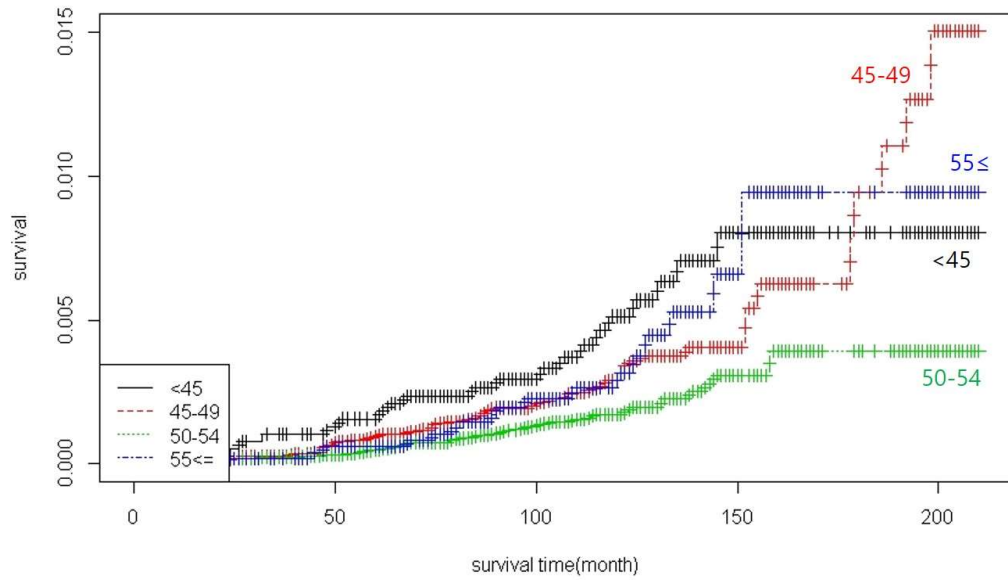


그림 5. 폐경시기에 따른 뇌혈관질환 사망의 카플란-마이어 생존곡선(Kaplan-Meier survival curve)

4. 폐경 시기에 따른 사망위험도와 영향 요인 분석

폐경 시기에 따른 전체사망, 심장 및 뇌혈관 사망의 영향을 주는 요인들을 보정 및 통제하여 사망위험도를 분석하기 위해 콕스비례위험모형 분석을 하였다. MODEL1은 연령보정만 시행하였으며, MODEL2는 연령보정에 월 평균 수입, 지역, 음주 여부, 흡연 여부, 운동 여부, 고혈압 진단 여부, 당뇨 진단 여부, 고지혈증 진단 여부, 체질량지수를 포함하여 인구사회학적 및 건강 관련 요인을 보정하였고, MODEL3는 MODEL2에 여성력 관련 요인인 초경 연령 및 첫 임신 나이를 추가하여 보정 하였다. 폐경연령의 기준 집단은 정상 폐경 나이이면서 이번 연구 대상자의 평균 폐경연령에 속하는 50세 이상 55세 미만 폐경 군으로 하였으며 종속변수는 전체사망, 심장질환 사망, 뇌혈관 사망으로 구분하여 분석하였다.

표 9. 통제모형

구 분	통 제 요 인
MODEL1	연령
MODEL2	연령+인구사회학적(월 평균 수입, 지역) +건강관련요인(고혈압, 당뇨, 고지혈증, 음주, 흡연, 운동, 체질량)
MODEL3	연령+인구사회학적+건강관련요인+여성력(초경연령, 첫 임신 나이)

1) 폐경 시기에 따른 전체사망 위험 분석

폐경 시기에 따른 전체사망의 위험도를 분석한 결과 50세 이상 55세 미만 나이에 폐경을 한 여성보다 45세 미만에 폐경을 한 여성의 사망위험도는 연령보정만 시행한 MODEL1에서 1.33배 높고 통계적으로 유의하였다(95% CI=1.13-1.56), 연령, 인구사회학적 요인 및 건강 관련 요인을 보정 한 MODEL2에서는 1.58배(95% CI:1.24-2.02), 여성력 관련 요인을 포함하여 모든 요인을 통제한 MODEL3에서는 1.60배 높았으며 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.25-2.06).

45세 이상 50세 미만 나이에 폐경한 여성도 기준집단인 50세 이상 55세 미만 폐경을 한 여성보다 사망위험도가 높았다. MODEL1에서는 1.25배 높았고 통계적으로 유의하였으며(95% CI:1.10-1.41), MODEL2에서는 1.23배 높았고(95% CI:1.04-1.45), MODEL3에서는 1.21배 높았다(95% CI:1.02-1.44).

55세 이상 나이에 폐경한 여성에서도 사망위험도가 높았으며 MODEL1에서는 1.04배(95%CI:0.87-1.23), MODEL2 1.20배(95%CI:0.97-1.48), MODEL3 1.18배(95%CI:0.95-1.48) 높은 것으로 나타났지만 유의하지 않았다.

모든 요인을 통제했을 때 50세 이상 55세 미만 폐경을 한 여성에 비교하여 45세 미만에서 폐경 한 여성이 전체 사망위험도가 1.60배이고, 45세 이상 50세 미만 나이에 폐경 한 여성은 1.21배로 45세 미만에서 폐경 한 여성이 45세 이상 50세 미만에서 폐경 한 여성보다 전체사망에 대한 위험도가 더 높았다.

모든 요인을 통제했을 때 나이가 1세 증가할수록 사망위험은 1.11 만큼 증가하였으며(P-value<0.0001), 월 평균 수입이 300만원 이상인 대상자에 비교하여 150만원 미만의 월수입을 가지는 대상자의 전체사망위험이 1.20배 높았고(95% CI:0.97-1.50), 도시 보다 농촌의 사망위험은 0.84배 였으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.66-1.05). 음주 여부는 모든 요인을 통제했을 때 음주를 하지 않은 집단에 비해 과거 음주를 한 집단에서 전체사망

위험이 1.78배 높고 통계적으로 유의하였으며(95% CI:1.18-2.69), 현재 음주를 하는 집단은 전체 사망위험도가 0.96배였으며 통계적으로 유의하지 않았다. 흡연 경험이 없는 집단보다 과거 흡연을 했던 집단은 전체사망위험이 1.65배(95 CI%:0.97-2.83), 현재 흡연을 하는 집단은 2.13배(95 CI%:1.43-3.17) 높은 것으로 나타났다. 모든 요인을 통제했을 때 운동을 시행하지 않은 여성은 운동을 하는 여성보다 사망위험이 1.39배 높았으며 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.19-1.62). 고혈압 진단받은 여성은 사망위험이 1.12배 높고 유의하지 않았으며(95% CI:0.95-1.31), 당뇨 진단을 받은 집단은 진단을 받지 않은 집단에 비해 사망위험이 1.63배 높고 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.33-2.01). 고지혈증 진단받은 집단은 진단받지 않은 집단에 비해 0.90배(95% CI:0.72-1.13)였으며 통계적으로 유의하지 않았다.

폐경을 한 40대 이상 여성에서 모든 요인을 통제했을 때, 초경 연령이 16세 이상인 집단에 비해 16세 미만에 초경을 경험한 집단의 전체사망위험은 0.83배였으며(95% CI:0.71-0.97), 24세 이상에서 첫 임신을 한 집단보다 24세 미만에 첫 임신을 한 집단에서 사망위험은 1.00배로 차이가 없었다.

표 10. 폐경 시기에 따른 요인 통제모형의 전체 사망위험도

사망	unadjusted HR (95% CI)	MODEL 1* HR (95% CI)	MODEL 2† HR (95% CI)	MODEL 3‡ HR (95% CI)	
					사망
폐경 연령					
<45	216	1.99 (1.70-2.33)	1.33 (1.13-1.56)	1.58 (1.24-2.02)	1.60 (1.24-2.06)
45-49	471	1.31 (1.16-1.48)	1.25 (1.10-1.41)	1.23 (1.04-1.45)	1.21 (1.02-1.44)
50-54	564	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
55≤	161	1.42 (1.20-1.70)	1.04 (0.87-1.24)	1.20 (0.95-1.48)	1.18 (0.95-1.48)

* Model 1 : 연령 보정

† Model 2 : 연령, 월 평균 수입, 지역, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 음주, 흡연, 운동, 체질량 보정

‡ Model 3 : 연령, 월 평균 수입, 지역, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 음주, 흡연, 운동, 체질량, 초경연령, 첫 임신 나이 보정

표 11. 요인에 따른 최종모형(MODEL3)에서 전체사망에 대한 사망위험도

		사망 N=1,412	MODEL 3	
			Hazard Ratio	95% CI
폐경연령	<45	216	1.60	1.24-2.06
	45-49	471	1.21	1.02-1.44
	50-54	564	1.00 (ref)	-
	55≤	161	1.18	0.95-1.48
연령		1,412	1.11	<0.0001
수입	<150	533	1.20	0.97-1.50
	150-300	237	1.08	0.86-1.35
	300≤	142	1.00 (ref)	-
지역	도시	922	1.00 (ref)	
	농촌	490	0.84	0.66-1.05
음주여부	아니오	1082	1.00 (ref)	-
	예(과거)	61	1.78	1.16-2.69
	예(현재)	263	0.96	0.81-1.18
흡연여부	아니오	1305	1.00 (ref)	-
	예(과거)	36	1.65	0.97-2.83
	예(현재)	66	2.13	1.43-3.17
운동여부	아니오	833	1.39	1.19-1.62
	예	437	1.00 (ref)	-
고혈압 진단	아니오	884	1.00 (ref)	-
	예	528	1.12	0.95-1.31
당뇨 진단	아니오	1191	1.00 (ref)	-
	예	221	1.63	1.33-2.00
고지혈증 진단	아니오	1289	1.00 (ref)	-
	예	123	0.89	0.72-1.12
BMI	<18.5	33	0.86	0.46-1.63
	18.5-22.9	466	1.00 (ref)	-
	23.0-25.0	363	0.96	0.79-1.16
	25.0≤	550	0.98	0.82-1.17
초경연령	<16	454	0.83	0.71-0.97
	16≤	914	1.00 (ref)	-
첫 임신 나이	<24	793	1.00	0.86-1.17
	24≤	573	1.00 (ref)	-

2) 폐경 시기에 따른 심장질환 사망위험 분석

폐경 시기에 따라 심장질환 사망의 사망위험도를 분석한 결과 요인을 통제하지 않았을 때 50세 이상 55세 미만 폐경을 한 여성보다 45세 미만에 폐경을 한 여성이 심혈관 사망위험도가 2.92배 높았으며 이는 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.86-4.60). 연령만 보정한 MODEL1에서는 1.56배(95% CI:0.98-2.48), 연령과 인구사회학적요인, 건강관련 요인을 통제한 MODEL2 모형에서는 1.95배(95% CI:0.95-4.00)로 통계적으로 유의하지 않았으며, 모든 요인을 통제한 MODEL3 에서는 2.18배 높은 것으로 나타났고 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.05-4.54).

45세 이상 50세 미만 폐경 한 여성에서는 요인을 통제하지 않았을 때 50세 이상 55세 미만 폐경 한 여성보다 심혈관 사망위험도가 1.55 (95% CI:1.05-2.27)였으며, 연령만 보정한 MODEL1 에서는 1.36배(95% CI:0.93-2.01), 연령과 인구사회학적요인, 건강관련요인을 통제한 MODEL2 에서는 1.16배(95% CI:0.65-2.09), 여성력 관련 요인 포함한 모든 요인을 통제한 MODEL3에서는 심장질환 사망이 1.15배 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.62-2.12).

55세 이상 나이에 폐경 한 여성에서는 요인을 통제하지 않았을 때 50세 이상 54세 미만에 폐경 한 여성보다 심장질환으로 사망할 위험이 1.34배 높았으나 유의하지 않았고(95% CI:0.74-2.42), 여성력을 포함한 모든 요인을 통제한 MODEL3에서는 심장질환 사망위험이 0.99배로 낮았으나 유의하지 않았다(95% CI:0.45-2.20).

모든 요인을 통제한 MODEL3에서 50세 이상 55세 미만에서 폐경 한 여성보다 45세 미만에 폐경 한 여성의 심장질환 사망위험은 2.18배 높고, 45세 이상 50세 미만 폐경 한 여성은 1.15배, 55세 이상에서 폐경 한 여성은 0.99배로 나타나 폐경연령이 빠를수록 심장질환 사망위험이 높아지는 경향이 있음을 알

수 있다.

모든 요인을 통제한 상태에서 인구사회학적 요인에 따른 사망위험분석 결과, 나이가 1세 증가하면 심장질환 사망위험은 1.20만큼 증가하였고 통계적으로 유의하였으며($P\text{-value} < 0.0001$), 300만원 이상 월수입이 있는 집단보다 월 150만원 미만 수입이 있는 집단에서 심장질환 사망위험이 1.23배 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.55-2.77). 지역변수 분석 결과 도시보다 농촌에서 심장질환 사망위험이 0.66배로 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.30-1.35)

건강 관련 요인에 따른 심장질환 사망위험을 분석한 결과, 모든 요인을 통제했을 때 과거 음주를 한 집단은 음주를 하지않는 집단에 비해 심장질환 사망위험이 1.82배 높게 나타났지만 통계적으로 유의하지 않았으며, 현재 음주를 하는 집단에서는 사망위험이 0.82배로 오히려 낮게 나타났으나 유의하지 않았다. 비흡연에 비교하여 과거 흡연을 한 집단에서 심장질환 사망이 4.20배 높고 통계적으로 유의하였고(95% CI:1.24-14.21), 현재 흡연하는 집단은 심장질환 사망위험이 5.43배 높고 통계적으로 유의하였다(95% CI:2.08-14.15). 운동은 전체사망에서와 마찬가지로 운동을 하지 않은 여성에서 심장질환 사망위험이 1.48배 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.86-2.53).

고혈압, 당뇨, 고지혈증 진단 여부에서는 당뇨를 진단받은 적이 있는 경우 심장질환 사망위험이 2.30배 높고 통계적으로 유의하였으며(95% CI:1.25-4.24), 고혈압 진단을 받은 적이 있는 경우 사망위험은 1.18배 높고, 고지혈증 진단을 받은 적이 있는 경우 사망위험은 0.74배로 낮게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다. 체질량지수는 정상($18.5\text{-}22.9\text{kg/m}^2$)에 비교하여 저체중(18.5kg/m^2 이하)일 때 심장질환 사망위험이 1.44배, 비만(25kg/m^2 이상)일때 1.08배 높은 것으로 나타났지만 통계적으로 유의하지 않았다.

여성력 관련하여 초경 연령은 16세 미만에 초경을 경험한 경우 16세

이상보다 심장질환 사망이 0.75배로 낮게 나타났으며, 첫 임신 시 나이가 24세 미만에서 심장질환 사망이 위험이 0.71배로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다.

표 12. 폐경 시기에 따른 요인 통제모형의 심장질환 사망위험도

폐경연령	사망	unadjusted	MODEL 1*	MODEL 2†	MODEL 3‡
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
<45	30	2.92 (1.86-4.60)	1.56 (0.99-2.48)	1.95 (0.95-4.00)	2.18 (1.05-4.54)
45-49	52	1.55 (1.05-2.27)	1.36 (0.93-2.01)	1.16 (0.65-2.09)	1.15 (0.62-2.12)
50-54	52	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
55≤	14	1.34 (0.74-2.42)	0.92 (0.51-1.66)	1.08 (0.51-2.30)	0.99 (0.45-2.20)

* Model 1 : 연령 보정

† Model 2 : 연령, 월 평균 수입, 지역, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 음주, 흡연, 운동, 체질량 보정

‡ Model 3 : 연령, 월 평균 수입, 지역, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 음주, 흡연, 운동, 체질량, 초경연령, 첫 임신 나이 보정

표 13. 요인에 따른 최종모형(MODEL3)에서 심장질환 사망에 대한 사망위험도

		사망 N=148	MODEL 3	
			Hazard Ratio	95% CI
폐경연령	<45	30	2.18	1.05-4.54
	45-49	52	1.15	0.62-2.12
	50-54	52	1.00 (ref)	-
	55≤	14	0.99	0.45-2.20
연령		148	1.20	<0.0001
수입	<150	60	1.23	0.55-2.77
	150-300	20	1.03	0.43-2.47
	300≤	10	1.00 (ref)	-
지역	도시	91	1.00 (ref)	-
	농촌	57	0.64	0.30-1.35
음주여부	아니오	110	1.00 (ref)	-
	예(과거)	10	1.82	0.54-6.12
	예(현재)	26	0.82	0.40-1.70
흡연여부	아니오	131	1.00 (ref)	-
	예(과거)	5	4.20	1.24-14.21
	예(현재)	11	5.43	2.08-14.15
운동여부	아니오	93	1.48	0.86-2.53
	예	32	1.00 (ref)	-
고혈압 진단	아니오	86	1.00 (ref)	-
	예	62	1.18	0.69-2.02
당뇨 진단	아니오	117	1.00 (ref)	-
	예	31	2.30	1.25-4.24
고지혈증 진단	아니오	138	1.00 (ref)	-
	예	10	0.74	0.33-1.65
BMI	<18.5	6	1.44	0.32-6.48
	18.5-22.9	46	1.00 (ref)	-
	23.0-25.0	36	0.83	0.41-1.66
	25.0≤	60	1.08	0.59-1.96
초경연령	<16	49	0.75	0.44-1.31
	16≤	92	1.00 (ref)	-
첫 임신 나이	<24	86	0.71	0.42-1.22
	24≤	53	1.00 (ref)	-

2) 폐경 시기에 따른 뇌혈관질환 사망위험 분석

폐경 시기에 따라 뇌혈관 사망의 사망위험도를 분석한 결과 영향요인들을 통제하지 않았을 때 45세 미만에서 폐경을 한 여성의 뇌혈관질환 사망위험이 2.44배 높고 통계적으로 유의하였으나(95% CI:1.43-4.16), 연령, 인구사회학적, 건강관련, 여성력 관련 요인을 모두 통제한 MODEL3에서 45세 미만에서 폐경을 한 여성은 50세 이상 55세 미만 폐경을 한 여성보다 뇌혈관 사망위험이 0.32배이고 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다. 45세 이상 50세 미만 사이에 폐경을 한 여성에서는 요인들을 통제하지 않았을 때 뇌혈관 사망위험이 1.79배 높고 통계적으로 유의하였으며(95% CI:1.19-2.70), 연령만 보정 한 MODEL1 에서도 사망위험도는 1.59배 높았으며 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.05-2.40). 인구사회학적 요인과 건강관련 요인을 보정한 MODEL2 에서도 1.67배 높았으며, 모든 요인을 통제한 MODEL3에서도 1.76배 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다.

55세 이상 나이에 폐경을 한 여성에서도 뇌혈관계 사망위험도는 요인을 보정, 통제하지 않았을 때 1.97배 높았으며 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.12-3.46). 연령만 보정 하였을 때 50세 이상 55세 미만에 폐경 한 집단보다 55세 이상 폐경 한 집단에서 1.36배 높았고, 인구사회학적 및 건강관련 요인까지 보정 하였을 때는 1.39배 높았으며, 여성력 관련 요인까지 포함하여 모든 요인을 보정 하였을 때 1.52배 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다.

모든 요인을 통제했을 때 폐경연령에 따른 뇌혈관질환 사망위험은 기준 집단에 비해 45세 미만 폐경을 한 집단은 0.32배(95% CI:0.04-2.41)이고, 45세 이상 50세 미만에서 폐경을 한 집단은 1.76배(95% CI:0.94-3.31)로 통계적으로 유의하지 않았으며 폐경연령에 따른 뇌혈관 사망위험의 경향성도 나타나지 않았다.

모든 요인을 통제한 MODEL3에서 인구사회학적, 건강관련, 여성력 관련 요인에 따른 뇌혈관질환 사망위험을 분석한 결과, 나이가 1세 증가 시 사망위험은 1.11배 증가하고 통계적으로 유의하였으며($P\text{-value}<0.0001$), 월 평균 수입이 300만원 이상인 집단보다 150만원 미만인 집단에서 뇌혈관 사망위험이 1.35배 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.58-3.16).

건강 관련 요인에서 음주를 하지 않는 집단보다 현재 음주를 하는 집단에서 뇌혈관 사망위험이 0.90배 낮게 나타나고, 운동을 하지 않는 집단에서는 사망위험이 1.46배 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.81-2.63). 과거에 흡연을 한 경우 흡연을 하지 않은 경우보다 뇌혈관 사망위험이 1.99배(95% CI:0.27-14.94), 현재 흡연의 경우 2.99배(95% CI:0.71-12.70)로 사망위험이 증가하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다. 과거 질병 진단 여부는 전체사망, 심혈관 사망에서 당뇨 진단 여부가 유의한 영향이 있었으나, 뇌혈관질환에서는 고혈압 진단 경험이 있는 경우 진단 경험이 없는 경우보다 사망위험이 2.20배 높았고 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.22-3.97).

모든 요인을 통제하였을 때 초경연령이 16세 미만인 경우 뇌혈관 사망위험은 0.81배 낮았으며(95% CI:0.44-1.48), 첫 임신 나이가 24세 미만일 경우 뇌혈관 사망위험은 1.03배 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI:0.57-1.83).

표 14. 폐경시기에 따른 요인 통제모형의 뇌혈관질환 사망 위험도

		unadjusted	MODEL 1*	MODEL 2†	MODEL 3‡
사망		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
폐경 연령					
<45	20	2.44 (1.43-4.16)	1.31 (0.76-2.26)	0.29 (0.04-2.13)	0.32 (0.04-2.41)
45-49	49	1.79 (1.19-2.70)	1.59 (1.05-2.40)	1.67 (0.91-3.06)	1.76 (0.94-3.31)
50-54	43	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
55≤	17	1.97 (1.12-3.46)	1.36 (0.78-2.39)	1.40 (0.64-3.04)	1.52 (0.69-3.37)

* Model 1 : 연령 보정

† Model 2 : 연령, 월 평균 수입, 지역, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 음주, 흡연, 운동, 체질량 보정

‡ Model 3 : 연령, 월 평균 수입, 지역, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 음주, 흡연, 운동, 체질량, 초경연령, 첫 임신 나이 보정

표 15. 요인에 따른 최종모형(MODEL3)에서 뇌혈관질환 사망에 대한 사망위험도

		사 망	MODEL 3	
			Hazard Ratio	95% CI
폐경연령	<45	20	0.32	0.04-2.41
	45-49	49	1.76	0.94-3.31
	50-54	43	1.00 (ref)	-
	55≤	17	1.52	0.69-3.37
연령		129	1.11	<0.0001
수입	<150	38	1.35	0.58-3.16
	150-300	15	0.97	0.39-2.40
	300≤	9	1.00 (ref)	-
지역	도시	74	1.00 (ref)	-
	농촌	55	0.63	0.24-1.67
음주여부	아니오	103	1.00 (ref)	-
	예(과거)	2	0.90	0.12-6.82
	예(현재)	23	0.81	0.37-1.77
흡연여부	아니오	118	1.00 (ref)	-
	예(과거)	3	1.99	0.27-14.94
	예(현재)	7	2.99	0.71-12.70
운동여부	아니오	84	1.49	0.82-2.68
	예	33	1.00 (ref)	-
고혈압 진단	아니오	65	1.00 (ref)	-
	예	64	2.20	1.22-3.97
당뇨 진단	아니오	117	1.00 (ref)	-
	예	12	0.51	0.16-1.65
고지혈증 진단	아니오	121	1.00 (ref)	-
	예	8	0.50	0.18-1.41
BMI	<18.5	4	2.14	0.27-16.90
	18.5-22.9	43	1.00 (ref)	-
	23.0-25.0	29	2.01	0.93-4.37
	25.0≤	53	1.53	0.70-3.31
초경연령	<16	47	0.81	0.44-1.48
	16≤	78	1.00 (ref)	-
첫 임신 나이	<24	82	1.03	0.57-1.83
	24≤	42	1.00 (ref)	-

5. 요인 하위그룹별 폐경연령에 따른 전체사망 사망위험도 분석

앞서 폐경연령에 따른 전체사망 위험 비교분석 시 다른 요인들을 통제하였을 때 전체사망에 위험을 미치는 요인에 대해 분석하였다. 추가로, 폐경 나이와 사망위험에 위험인자가 영향이 있는지 평가하기 위해 각 요인에 따라 폐경 나이별 사망에 대해 하위그룹 분석을 시행하였다.

다른 요인들을 통제했을 때 연령 하위분석 결과, 45세 미만에 폐경을 한 여성의 사망위험이 60세 미만 그룹은 1.36배(95% CI:0.83-2.24), 60~69세 그룹에서 1.61배(95% CI:1.16-2.23), 70세 이상 그룹은 1.65배(95% CI 0.85-3.20)이었다. 수입 하위분석은 월 평균 수입 150만원 미만, 이상 두 개의 집단으로 구분하여 분석하였으며 150만원 미만 수입이 있는 그룹에서 45세 미만에 폐경을 한 여성의 사망위험은 1.47배(95% CI:1.06-2.04), 150만원 이상 수입이 있는 그룹은 1.76배(95% CI:1.18-2.64)로 나타났다. 지역 그룹은 도시 지역에서 45세 미만에 폐경을 한 여성의 사망위험이 1.85배(95% CI:1.41-2.42)로 농촌 지역에서 0.93배(95% CI:0.48-1.80)인 것에 비해 높고 통계적으로 유의하였다.

음주, 흡연 여부에 따른 하위그룹 분석결과, 45세 미만에 폐경을 한 여성이 음주를 하는 경우 전체사망 위험은 2.10배(95% CI:1.29-3.41), 흡연을 하는 경우는 2.94배(95% CI:1.17-7.40)로 각각 음주와 흡연을 하지 않은 그룹보다 전체사망 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 그러나, 운동 여부에서는 운동을 하는 그룹에서 45세 미만에 폐경을 한 여성의 사망위험이 1.71배로 나타나 운동을 하지 않는 그룹에서 사망위험이 1.52배인 것보다 높게 나타났다.

과거력 요인인 고혈압, 당뇨, 고지혈증 그룹별 분석결과, 45세 미만에 폐경을 한 여성의 사망위험이 고혈압, 당뇨, 고지혈증을 진단받은 적이 있는

그룹보다 진단받은 적이 없는 그룹에서 높게 나타났다. 체질량지수 하위그룹 분석결과, 체질량지수가 과체중($23.0\text{-}25\text{kg/m}^2$)인 그룹에서 45세 미만에 폐경을 경험한 여성의 사망위험이 1.83배로(95% CI:1.17-2.85) 정상 미만(22.9kg/m^2)과 비만(25.0kg/m^2) 이상 그룹보다 높게 나타났다.

초경 나이 하위그룹 분석결과, 16세 미만에 초경을 경험한 그룹에서 45세 미만에 폐경을 한 여성의 전체사망위험이 1.80배로(95% CI:1.20-2.71) 16세 이상에 초경을 경험한 그룹에서 1.39배(95% CI:1.01-1.90)보다 높게 나타났다. 첫 임신 나이 하위그룹 분석에서는 24세 이상에 첫 임신을 경험한 여성에서 45세 미만에 폐경을 경험한 여성의 전체사망 위험이 1.85배(95% CI: 1.30-2.62)로 24세 미만에 첫 임신을 경험한 여성에서 1.40배(95% CI: 0.96-2.00)인 것보다 높게 나타났다.

출생에 따른 사망의 차이를 알아보기 위해 출생 코호트로 분석을 하였다. 출생 코호트는 1945년 이전, 1946~1950년, 1951~1955년, 1956년 이후 4개의 그룹으로 구분하였으며 각 그룹의 평균 폐경연령은 1945년 이전은 49.0세, 1946~1950년은 50.9세, 1951~1955년은 50.8세, 1956년 이후는 49.4세였다. 출생 코호트별 폐경 나이에 따른 전체사망위험 분석결과 모든 출생 코호트에서 정상 폐경(50-54세) 집단보다 조기 및 이른 폐경(45세 이전)을 경험한 집단에서 전체사망 위험이 높았으며, 1945년 이전에 태어난 코호트에서 사망위험은 1.48배(95% CI:1.03-2.14)로 통계적으로 유의하였다. 또한, 1946-1951년 태어난 코호트를 제외하고 늦은 폐경(55세 이후) 집단에서 전체사망의 위험이 증가한 것으로 나타났으며, 1945년 이전 태어난 코호트에서 전체사망 위험이 1.56배(95% CI 1.13-2.16)로 통계적으로 유의하였다.

표 16. 각 요인에 따른 폐경연령별 전체사망 위험도

		전체사망 (MODEL3)			
		<45 HR(95%CI)	45-49 HR(95%CI)	50-54 HR(95%CI)	55≤ HR(95%CI)
연령	<60	1.36 (0.83-2.24)	1.13 (0.84-1.51)	1.00 (ref)	1.53 (0.97-2.41)
	60-69	1.61 (1.16-2.23)	1.14 (0.91-1.44)	1.00 (ref)	1.09 (0.83-1.43)
	70≤	1.65 (0.85-3.20)	1.41 (0.79-2.50)	1.00 (ref)	1.63 (0.83-3.23)
수입	<150	1.47 (1.06-2.04)	1.30 (1.03-1.64)	1.00 (ref)	1.11 (0.81-1.50)
	150≤	1.76 (1.18-2.64)	1.20 (0.85-1.42)	1.00 (ref)	1.29 (0.94-1.78)
지역	도시	1.85 (1.41-2.42)	1.15 (0.95-1.38)	1.00 (ref)	1.17 (0.92-1.47)
	농촌	0.93 (0.48-1.80)	1.66 (1.04-2.66)	1.00 (ref)	1.40 (0.71-2.74)
음주여부	아니오	1.47 (1.09-1.97)	1.25 (1.03-1.52)	1.00 (ref)	1.20 (0.93-1.54)
	예	2.10 (1.29-3.41)	1.10 (0.75-1.60)	1.00 (ref)	1.12 (0.69-1.81)
흡연여부	아니오	1.50 (1.15-1.94)	1.19 (0.99-1.42)	1.00 (ref)	1.16 (0.92-1.45)
	예	2.94 (1.17-7.40)	1.78 (0.81-3.93)	1.00 (ref)	1.79 (0.66-4.85)
운동여부	아니오	1.52 (1.12-2.07)	1.22 (0.98-1.51)	1.00 (ref)	1.22 (0.92-1.62)
	예	1.71 (1.10-2.63)	1.21 (0.91-1.59)	1.00 (ref)	1.12 (0.79-1.60)

표 16. 각 요인에 따른 폐경연령별 전체사망 위험도(계속)

		전체사망 (MODEL3)			
		<45 HR(95%CI)	45-49 HR(95%CI)	50-54 HR(95%CI)	55≤ HR(95%CI)
고혈압	아니오	1.85 (1.38-2.50)	1.10 (0.88-1.36)	1.00 (ref)	1.15 (0.86-1.52)
	예	1.16 (0.73-1.85)	1.46 (1.09-1.94)	1.00 (ref)	1.25 (0.87-1.76)
당뇨	아니오	1.77 (1.35-2.31)	1.32 (1.10-1.59)	1.00 (ref)	1.20 (0.94-1.53)
	예	0.85 (0.42-1.75)	0.76 (0.48-1.22)	1.00 (ref)	1.09 (0.65-1.83)
고지혈증	아니오	1.69 (1.30-2.19)	1.21 (1.01-1.46)	1.00 (ref)	1.25 (0.98-1.58)
	예	0.87 (0.34-2.24)	1.23 (0.77-1.95)	1.00 (ref)	0.86 (0.45-1.63)
BMI	<22.9	1.51 (0.97-2.36)	1.43 (1.08-1.89)	1.00 (ref)	1.17 (0.77-1.78)
	23.0-25.0	1.83 (1.17-2.85)	0.80 (0.55-1.14)	1.00 (ref)	1.02 (0.67-1.56)
	25.0≤	1.50 (0.99-2.28)	1.37 (1.03-1.81)	1.00 (ref)	1.31 (0.94-1.83)
초경연령	<16	1.80 (1.20-2.71)	1.07 (0.80-1.42)	1.00 (ref)	0.93 (0.61-1.43)
	16≤	1.39 (1.01-1.90)	1.28 (1.03-1.58)	1.00 (ref)	1.31 (1.01-1.71)
첫 임신 나이	<24	1.40 (0.98-2.00)	1.46 (1.14-1.87)	1.00 (ref)	1.18 (0.85-1.66)
	24≤	1.85 (1.30-2.62)	1.03 (0.81-1.31)	1.00 (ref)	1.21 (0.90-1.63)

표 17. 출생 코호트에 따른 폐경연령별 전체사망 위험도

출생코호트	사망	전체사망 (MODEL3)			
		<45 HR(95%CI)	45-49 HR(95%CI)	50-54 HR(95%CI)	55≤ HR(95%CI)
1956년 이후	106	1.70 (0.85-3.40)	0.99 (0.63-1.56)	1.00 (ref)	2.17 (0.66-7.12)
1951~1955년	132	1.69 (0.81-3.52)	1.33 (0.89-1.99)	1.00 (ref)	1.07 (0.63-1.80)
1946~1951년	203	1.44 (0.85-2.45)	1.08 (0.78-1.50)	1.00 (ref)	0.78 (0.51-1.18)
1945년 이전	288	1.48 (1.03-2.14)	1.28 (0.96-1.70)	1.00 (ref)	1.56 (1.13-2.16)

IV. 고찰

1. 연구자료 및 분석에 관한 고찰

본 연구의 자료는 질병관리본부 국립보건연구원의 한국인유전체역학조사사업(KoGES)의 일반인기반 코호트 자료와 통계청 사망원인 자료가 연계된 자료를 활용하였다. 코호트 자료는 일반 인구 집단 중 40세 이상을 대상으로 약 23만 명의 건강상태, 생활습관, 과거 질병력 등의 자료를 포함하고 있으며 2018년 12월까지 누적된 통계청 사망원인자료와 연계되었다.

본 연구의 대상자는 일반인기반 자료 참여자 중 여성 136,725명 중 폐경을 하고 폐경 나이에 응답 한 여성을 대상으로 하였으며 과거 자궁적출술을 시행했거나 자궁암을 진단받은 적이 있는 여성을 제외하여 최종 대상자를 선정하였다. 분석에 앞서 조사 당시 폐경을 경험한 여성을 연구 대상으로 선정하였기 때문에 조사 기간 중 폐경을 한 여성은 조사 대상자에 포함되지 않은 제한점이 있다. 이는 폐경을 한 여성을 선택적으로 선정함으로 인해 주요 영향요인을 누락 할 가능성이 있다. 추후 유사 연구 시에는 추적조사자료를 포함하거나 조사 이후 폐경 가능성이 있는 대상자를 최소화하기 위해 대상연령을 상향 조정하는 방안을 고려할 필요가 있다. 대상연령을 상향 조정하는 방안은 비무작위적(non-random)으로 추출된 표본을 사용하게 되어 표본선택편의(sample selection bias)의 발생을 초래하기 때문에 분석 시 편의(bias)에 대해 보정을 고려해야 한다(남춘호, 1997). 실제 고위험 음주 결정요인에 관한 연구에서 연구대상자를 음주자만 대상으로 하는 것이 아니라 비음주자를 포함한 이변량 프로빗 모형(binary probit model)으로 분석하여 편의의 영향을 고려하였다(정우진, 2003). 본

연구에서도 폐경을 이미 경험한 대상자만을 선택하여 추가로 연구를 진행할 시 표본선택 편의(sample selection bias) 보정이 고려되어야 할 것이다.

본 연구의 주요 변수인 폐경 나이는 조사 시 12개월 동안 생리가 없다고 응답한 대상자 대상으로 생리가 끊어진 나이를 묻는 형식으로 조사되었다. 대상자가 생리가 중단된 나이에 대해 기억에 따라 작성하였기 때문에 왜곡의 가능성이 있다. 국내 여성 폐경 관련 연구에서 평균 폐경 나이는 46.9~50.4세로 다양하게 나타나며 2018년 질병관리본부에서 시행한 조사에 따르면 우리나라 여성의 폐경 평균 나이는 49.3세로 나타났고(박찬영 et al., 2018), 본 연구 대상자의 평균 폐경 나이는 50.0세로 국내 연구와 유사한 결과로 보여 이번 연구에서 기억에 의한 왜곡은 확신할 수 없으나, 편의(Bias) 발생 가능성에 대한 제한점은 인식되어야 한다.

폐경과 사망과 관련한 선행연구에서 보정 변수로 체질량지수, 고혈압, 당뇨, 흡연, 음주, 교육수준, 첫 출산 나이, 초경 나이, 호르몬 치료 등의 다양한 변수들이 선정되었다. 특히, 호르몬 치료를 했을 때와 치료를 하지 않았을 때 사망위험에 차이가 없는 것으로 나타난 연구결과가 있고(Manson et al., 2017), 호르몬 치료 관련하여 최근 미국 여성들을 대상으로 한 연구에서는 폐경 호르몬 치료를 받은 적이 있는 여성에서 호르몬 치료를 받지 않은 여성보다 조기 폐경과 전체사망의 위험이 높은 것으로 나타났으나(Malek et al., 2019), 국내 연구에서 60세 미만 폐경 초기 여성에서 폐경 호르몬 요법을 받았을 때 전체사망이 감소하는 것으로 보고되었다(Bae JM, Yoon BK., 2018). 호르몬 치료가 폐경 여성에서 사망에 미치는 영향에 대해 논란이 지속되고 있어 호르몬 치료 여부 변수에 대해 고려되어야 할 필요성이 있다. 그러나, 본 연구의 자료인 KoGES 일반인 기반조사 통합자료에는 호르몬 치료 여부가 포함되어 있지 않아 연구에 반영하지 못하였다. 후속 연구 진행 시 호르몬 치료 경험 여부에 대해서도 고려해야 할 필요가 있다.

2. 연구결과에 대한 고찰

폐경 나이에 따라 심혈관 질환 사망 및 뇌혈관 질환 사망위험의 차이가 있는지 알아보기 위해 폐경 나이를 4개 군으로 분류하여 생존분석을 시행하였으며, 특정 사망을 분석하기에 앞서 폐경 시기에 따라 전체사망 위험도를 알아보았다. 선행연구에서 국내 여성들을 대상으로 한 폐경연령과 사망과의 관계에서 조기 폐경군(40세 미만)의 사망위험이 기준 집단(45~49세)에 비해 유의하게 높았고(홍재석 et al., 2001), 미국, 노르웨이, 네덜란드, 타이완 여성을 대상으로 한 연구에서도 폐경 시기가 이룰수록 사망위험이 높은 것으로 보고되었다(Malek et al., 2019; Jacobsen et al., 2003; Ossewaarde et al., 2005; Shen et al., 2020) 본 연구결과에서도 요인들을 통제했을 때 조기 및 이른 폐경(45세 미만)에서 정상 폐경(50~54세)보다 전체사망위험이 1.58배 높고 통계적으로 유의하였다(95% CI 1.23-2.03). 상대적 이른 폐경(45~49세) 집단도 정상 폐경보다 사망위험이 1.16배 높게 나타났으며 통계적으로 유의하지 않았으나 정상 폐경군 보다 폐경이 이룰수록 전체사망의 위험이 증가하는 경향을 확인하였고 이는 선행연구와 일치하는 결과이다.

심혈관계 사망과 폐경과 관련한 선행연구를 보면 영국 여성의 코호트 연구자료를 분석한 결과 40세 이전 폐경이 심혈관계질환 발병의 증가와 연관이 있는 것으로 나타났으며(Michael et al., 2019), 네덜란드 여성을 대상으로 한 코호트 자료에서도 폐경 일찍 한 여성에서 심혈관 사망이 높은 것으로 나타났다(Schouw et al., 1996). 본 연구에서도 심혈관계 사망과 폐경 시기에 대해 분석한 결과, 요인들을 통제했을 때 폐경 시기가 이룰수록

심혈관계 사망위험이 증가하는 것으로 나타났으며 특히, 45세 이전에 폐경을 한 여성에서 심혈관 질환 사망위험이 유의하게 증가하였다. 폐경 이후 심혈관 질환이 증가하는 기전은 혈관 보호 효과가 있는 여성의 에스트로겐이 폐경 이후 감소하면서 이상지질혈증이 발생하여 심혈관 질환에 영향을 미치는 것으로 설명되고 있다(강지연 등, 2020; Yeung et al., 2017). 또한, 에스트로겐은 혈관을 확장시키고 죽상경화증으로 인한 혈관의 반응을 억제하는데(Mendelsohn et al., 1999), 이러한 에스트로겐의 조기 감소는 혈관기능장애를 일으키고 젊은 연령에서 혈관 손상에 더 영향이 있는 염증성 사이토카인의 분비를 증가시키는 것으로 설명되고 있다(Knowlton, Lee, 2012). 본 연구의 결과는 이러한 기전에 따라 이른 폐경으로 인한 여성호르몬의 조기 감소가 심혈관 질환 발생과 사망위험을 증가시키는 영향이 있다는 선행연구의 결과를 지지한다.

뇌혈관계 사망에서는 조기 및 이른 폐경(45세 미만)에서 정상폐경(50~54세)보다 뇌혈관 사망위험이 0.34배로(95% CI 0.05-2.53) 폐경이 이룰수록 사망위험이 증가하는 결과는 확인할 수 없었다. 선행연구에서도 폐경 시기에 따른 뇌혈관 질환의 발생 또는 사망위험에서 유의한 차이는 없는 것으로 나타났으며(Ossewaarde et al., 2005; Malek et al., 2019), 5개 국가의 여성들을 대상으로 한 연구에서는 60세 미만에서 폐경이 이룰수록 뇌졸중 질환 발생위험이 증가하는 것으로 나타났으나 70세 이상에서는 같은 경향이 확인되지 않았다(Zhu et al., 2019).

정상 폐경보다 폐경이 이룰수록 전체사망 및 심혈관 사망은 높아지는 경향으로 나타났으나, 전체사망에서 55세 이후 폐경을 경험한 여성에서도 정상 폐경보다 사망위험이 증가하는 것으로 나타났다. 일부 선행연구에서 55세 이후의 늦은 폐경을 한 여성에서 심혈관 질환 또는 전체사망과 심혈관 사망위험이 증가하는 것으로 나타났으며, 호르몬 불균형 또는 교란이 폐경을

지연시키거나 적어도 지속적인 출혈을 유발할 뿐만 아니라 심근경색의 위험을 증가시킬 수 있다고 추측하였다(Snowdon et al., 1989; Jacobsen et al., 1999). 그러나 55세 이후 늦은 폐경을 한 여성에서도 전체사망 및 심혈관 사망의 위험이 정상 폐경군 보다 낮은 것으로 대부분 연구에서 나타나고 있으며 55세 이후에 전체사망위험이 증가하는 것에 대한 생물학적인 설명이 정확하지 않아 55세 이후 늦은 폐경과 사망과의 관계와 한국 여성에서 다른 영향요인이 있는지에 대해 추가적인 연구가 필요하다고 판단된다.

전체사망에 대해 요인별 하위분석을 시행한 결과, 다른 요인들을 통제했을 때 흡연 여부에 따른 하위그룹 분석에서 45세 미만에 폐경을 한 여성의 사망위험은 흡연을 하는 경우 3.02배(95% CI 1.22-7.49)로 흡연을 하지 않은 그룹보다 사망위험이 높은 것으로 나타났다. 초경 나이 하위그룹 분석결과, 16세 미만에 초경을 경험한 그룹에서 45세 미만에 폐경을 한 여성의 전체사망위험이 1.68배로(95% CI 1.12-2.51) 16세 이상에 초경을 경험한 그룹에서 1.53배(95% CI 1.20-2.10)보다 높게 나타났다. 이 결과는 폐경 시기와 전체사망의 선행연구에서 흡연, 초경 나이 요인 관련하여 현재 흡연을 하는 여성에서 45세 이전에 폐경을 한 경우 전체 사망위험이 1.27배(95% CI 0.96-1.67) 높고(Malek et al., 2019), 12-13세에 초경을 하고 45-54세에 폐경을 한 여성보다 11세 이전에 초경을 하고 44세 이전에 폐경을 한 여성에서 전체 사망위험이 1.20배(95% CI 1.09-1.32) 높다는 결과를 일부 뒷받침하는 것으로 보인다.

특히, 흡연은 조기 폐경의 요인이지만 모든 요인을 통제했을 때 전체사망 및 심혈관 사망위험 증가에 독립적으로 영향을 미치는 것으로 판단되며, 흡연을 하는 그룹이 흡연을 하지 않는 그룹보다 폐경이 이룰수록 전체사망 및 심혈관계 사망의 위험이 증가한다는 것을 알 수 있다.

3. 연구의 강점과 적용 제한점

본 연구는 KoGES 사망원인 연계 자료를 활용하여 한국 여성의 폐경 시기와 심혈관 및 뇌혈관 질환 사망위험에 대해서 연구하였다. 일부 선행연구에서 폐경과 사망에 대한 연구에서 인종이 영향요인으로 고려되는데, 흑인에서는 유의하지 않았지만 백인에서 폐경 시기가 이룰수록 사망위험이 유의하게 높아진다는 연구결과가 있다(Malek et al., 2019). 그러나 아시아 여성을 대상으로 한 연구는 소수이며 특히, 국내 여성 코호트 자료로 폐경 시기에 따른 심혈관 사망, 뇌혈관 사망과 관련한 연구를 시도하였다는 데에 본 연구의 의의가 있다. 특히, 45세 이전에 폐경을 한 여성에서 전체사망 및 심혈관질환 사망의 위험이 유의하게 높았으며 흡연 등 생활습관이 사망위험을 더욱 증가시킬 수 있음을 본 연구를 통해 확인함으로써 조기 폐경 된 여성에서 생활습관 등 건강관리가 중요함을 확인하였다는데 의의가 있다.

제한점으로는, 추적 조사 자료가 포함되지 않아 조사 기간 중 폐경을 한 여성이 포함되지 않아 자료의 편의가 발생했을 가능성이 있다. 추가적인 연구 시에는 조사 이후 폐경을 하는 대상자를 최소화하기 위해 조사 대상자의 연령을 40세 이상이 아닌 55세 또는 60세 이상으로 상향 조정하거나 추적 조사 자료를 포함하여야 할 것이다. 또한, 본 연구의 주요 목적이었던 심혈관 및 뇌혈관 질환 사망 분석에서 관찰된 사망자 수가 적어 세부적인 분석에 제한점이 있었는데, 코호트-사망 연계 자료가 지속적으로 구축되어 영향요인들을 파악하는 추가적인 연구가 진행될 필요가 있다. 그리고 특정 사망과 관련한 선행연구에서 암, 당뇨 등 다른 질병과 그로 인한 사망과 폐경 시기와 관련성에 대해 연구되고 있어 한국 여성을 대상으로도 본 연구에서 다루지 않은 다른 사망원인에 대해 추가적인 연구가 필요하다.

V. 결론

우리나라 여성들을 대상으로 폐경 시기와 심혈관 사망 및 뇌혈관 사망위험의 관계를 알아보기 위해 질병관리본부의 KoGES(한국인유전체역학 조사사업) 일반인 기반자료와 2018년 12월까지 사망자료가 연계된 통계청 사망원인 자료 연계 자료를 활용하였다.

본 연구의 대상자는 코호트 참여 여성 136,725명 중 폐경을 하고, 자궁적출술 및 자궁암 과거력이 없으며 사망자료가 미연계된 자료를 제외한 48,117명으로 하였다. 폐경 시기는 정상 폐경(50-54세)를 기준으로 하였으며, 조기 및 이른 폐경(45세 이전), 상대적 이른 폐경(45-49세), 늦은 폐경(55세 이후) 4개의 그룹으로 구분하였다. 사망은 전체사망, 심혈관 사망, 뇌혈관 사망에 대해 분석하였다. 본 연구 대상자의 평균 폐경연령은 50.0세이며, 전체 사망자는 1,418명, 심혈관 사망은 148명, 뇌혈관 사망은 127명이었다.

분석결과, 전체사망위험에서 연령, 수입, 지역, 음주, 흡연, 운동여부, 만성질환 이환 여부(고혈압, 당뇨, 고지혈증), 체질량지수, 초경 나이, 첫 출산연령을 통제하였을 때, 기준 집단(50-54세) 보다 조기 및 이른 폐경(45세 미만)에서 사망위험이 1.60배 높고 통계적으로 유의하였다(95% CI:1.24-2.06). 상대적 이른 폐경(45-49세) 집단도 기준 집단보다 전체 사망 위험이 1.21배 높고 유의하였다(95% CI:1.02-1.45). 그러나, 늦은 폐경(55세 이상) 집단에서는 전체 사망이 1.18배(95% CI:0.95-1.48)로 나타나 우리나라 늦은 폐경 여성에서 사망위험이 다시 증가하는 이유에 대해 추가적인 연구가 필요하다고 판단된다.

심혈관 질환 사망에서 모든 요인을 통제했을 때 조기 및 이른 폐경(45세

미만)이 기준집단(50-54세) 보다 사망위험이 2.18배 높은 것으로 나타났고 통계적으로 유의하였고(95% CI:1.05-4.54), 상대적 이른 폐경(45-50세)는 기준 집단(50-54세) 보다 심장질환 사망이 1.15배 높았으며(95% CI:0.62-2.12). 55세 이상에서 폐경 한 여성은 0.99배로(95% CI:0.45-2.20) 나타나 폐경연령이 빠를수록 심장질환 사망위험이 증가하는 경향이 있음을 알 수 있다.

뇌혈관질환 사망에서는 모든 요인들을 통제했을 때, 조기 및 이른 폐경군에서 0.32배, 상대적 이른 폐경군에서 1.76배, 늦은 폐경군에서 1.52배 높아 폐경 시기에 따라 뇌혈관질환 사망이 증가하지 않았다.

폐경기 나이와 전체 사망위험에 일부 위험인자가 영향이 있는지 평가하기 위해 하위그룹 분석을 시행하였다. 분석결과, 흡연 경험이 있는 집단과 초경 연령이 16세 미만인 집단에서 폐경이 이룰수록 전체사망위험이 더 증가하는 결과를 확인하였으며, 이는 선행연구를 따르는 결과였다.

본 연구는 우리나라 여성들의 특성이 반영된 코호트 자료로 폐경과 심혈관 사망 및 뇌혈관질환 관련된 특정 사망위험의 관계를 연구하였다는 것에 의의가 있으며, 앞으로 코호트 추적자료 포함을 통해 폐경을 포함한 여성력 뿐만 아니라 호르몬 요법 등 다른요인들에 대해서도 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 질병관리본부 국립보건연구원. 한국인유전체역학조사사업 통합자료 이용자 안내서(개정판), 2017.
- 대한심장학회혈관연구회. 혈관학교과서. 대한의학서적, 2016.
- 통계청. 2018년 사망원인 통계, 2019.
- 통계청. 2018년 출생 통계, 2019.
- 강지연, 김지은, 유난이, 강희철. 폐경 이후 여성에서 Reproductive Factors 와 심뇌혈관 질환과의 연관성: 국민건강영양조사 2016-2017년도 자료를 이용한 단면연구. 가정의학. 2020;10(3):182-91.
- 남춘호. 표본선택편의의 진단과 수정기법. 지역과 세계 (구 사회과학연구). 1997;23:3-30.
- 박찬영, 임중연, 박현영, 김원호. 폐경나이에 영향을 미치는 요인: 흡연, 체질량 지수, 출산경험. 주간 건강과 질병. 2018;11(19):596-602.
- 신현미, 지선하, 김장흡, 김미란. 한국인 폐경여성에서 대사증후군이 심장병 사망에 미치는 영향. 대한폐경학회지 2012;18:6-14.
- 심수정, 박혜순. 한국인에서 심혈관 질환의 위험을 증가시키는 체지방률 기준치. 대한비만학회지 2004;13(1):14-21.

엄순교, 50세 이후 폐경여성들의 심혈관 질환 위험요인에 대한 연구. 대한폐경
회지 2003;9(3):266-72.

이승연. 유전체 자료분석을 위한 생존분석방법에 관한 고찰. 한국데이터정보과
학회지 2018;29(6):1391-408.

조미진, 김성수. 한국인유전체역학조사사업 (KoGES) 역학자료 온라인 분양 서
비스 소개. 주간 건강과 질병 2018;11(1):8-11.

정우진. 한국 사회의 고위험 음주 결정요인에 관한 연구: 중도 절단 이변량 프
로빗 모형의 적용. 한국인구학 2003;56(2):91-110.

정은주, 이소현, 나재철, 김성수. KoGES 역학자료와 연계한 사망원인자료에 대
한 소개. 주간 건강과 질병 2018;11(6):159-62.

최두석, 신경자, 이제호, 윤병구, 김지영, 신명희. 한국여성에서 심혈관계 위험인
자에 대한 연구-연령, 체질량지수 및 폐경의 영향. 대한폐경학회지.
1999;5(1):48-54.

최 훈. 폐경 여성의 관리. 기본의학, 2014

홍재석, 이상욱, 지선하, 손태용, 오희철. 폐경 연령과 사망력과의 관계에 대한
코호트 연구. 예방의학학회지 2001;34(4):323-330.

Bae JM, Yoon BK. The role of menopausal hormone therapy in reducing

all-cause mortality in postmenopausal women younger than 60 years: an adaptive meta-analysis. *Journal of Menopausal Medicine*. 2018;24(3):139-42.

Bernhardt L, Lawson CA. Early menopause and risk of cardiovascular disease: an issue for young women. *The Lancet Public Health*. 2019;4(11):e539-e40.

Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019.;322(24):2411-21.

Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol*. 2003;157(10):923-9.

Kang MJ, Yi JS, Park CS. Factors related to the Identification of Middle-Aged Women Who are Disadvantaged by Cardio-cerebrovascular Disease. *Korean Journal of Women Health Nursing*. 2018;24(2).

Kim Y, Cho A, Chang Y, Cho J, Ryu S, Seul Koo PH. Prospective observational study on the risk factors for chronic disease in menopausal transition women. Vol. 10. *Public Health Weekly Report Cheongju, Korea*. 2017:814-20.

Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther* 2012;135:54 - 70

Koo YH, Song YJ, Na YJ. Mortality Associated with Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women. *The Journal of Korean Society of Menopause*. 2012;18(3).

Lindquist O, Bengtsson C, Serum lipids, arterial blood pressure and body weight in relation to menopause, *Scand J Clin Lab invest* 1980;40:629-36.

Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *Jama*. 2017;318(10):927-38.

Malek AM, Vladutiu CJ, Meyer ML, Cushman M, Newman R, Lisabeth LD, et al. The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Prev Med Rep*. 2019;15:100955.

Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340:1801-11.

Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since

Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767-76.

Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology.* 2005;16(4):556-62.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33

Sarri G, Davies M, Lumsden MA. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *Bmj.* 2015;351.

Shen TY, Strong C, Yu T. Age at menopause and mortality in Taiwan: A cohort analysis. *Maturitas.* 2020;136:42-8.

Shin HM, Jee SH, Kim JH, Kim M-R. The Influence on Cardiovascular Mortality of the Metabolic Syndrome in Korean Postmenopausal Women. *The Journal of Korean Society of Menopause.* 2012;18(1).

Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, Burke GL, Sprafka JM, Potter J, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *American journal of public health.* 1989;79(6):709-14.

van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *The lancet*. 1996;347(9003):714-8.

Yeung SLA, Jiang C, Cheng KK, Xu L, Zhang W, Lam TH, et al. Age at menarche and cardiovascular risk factors using Mendelian randomization in the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Preventive medicine*. 2017;101:142-8.

Yoon B, Kim J, Shin K, Shin M, Choi D, Lee J. Risk factors for cardiovascular disease in Korea women—influences of age, BMI, and menopause. *J Korean Soc Menopause*. 1999;5(1):48-54.

Zhang X, Liu L, Song F, Song Y, Dai H. Ages at menarche and menopause, and mortality among postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;130:50-6.

Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553-e64.

Abstract

Effect of Age at Menopause on Cardiovascular and Cerebrovascular mortality in Korean Women

Yeong-Sun Kim
Graduate School
of Public Health
Yonsei University

(Directed by Professor Sohee Park, Ph.D.)

We analyzed the data from the KoGES(Korean Genome and Epidemiology Study) population-based cohort, linked to the Statistics Korea's death data to investigate the relationship of menopausal age with cardiovascular and cerebrovascular mortality risk among Korean women. This study included 48,117 women out of 136,725 participants in the cohort, excluding women with hysterectomy and uterus history. Menopause age was divided into four groups: early and premature menopause (before 45 years old), relatively early menopause (45-49 years old), normal menopause (50-54 years old), and late menopause (after 55 years old). The Cox Proportional Hazards Model was used to adjust for potential confounding variables such as age, income, region, drinking, smoking, physical activity, chronic disease (hypertension, diabetes,

hyperlipidemia), body mass index, menarche age, and first pregnancy age.

Our results showed that for total mortality, after controlling for potential confounders, the risk of death was significantly higher in women with early and premature menopause (<45) than in the reference group (50-54)(HR=1.60, 95% CI:1.24-2.06). The women with relatively early menopausal population(45-49) also had an significantly increased risk of total mortality (HR=1.21, 95% CI:1.02-1.44). The hazard ratio of late menopause population($55 \leq$) was 1.18(95% CI:0.95-1.48).

The analysis results of cardiovascular mortality showed that the early and premature menopausal women had significantly higher risk of cardiovascular mortality compared to those with the reference group (Hazard Ratio=2.18, 95% CI: 1.05-4.54). However, insignificant hazards ratios were estimated for relatively early menopausal women, and late menopausal women were 1.15 (95% CI:0.62-2.12), and 0.99 (95% CI:0.45-2.20), respectively. It was confirmed that the earlier the menopause, the higher the risk of death from heart disease.

Cerebrovascular disease mortality was decreased in the early and premature menopause group(HR=0.32), and was increased in the relatively early menopause group(HR=1.76), and late menopause group(HR=1.52), while these results were not statistically significant.

In conclusion, our study suggests that early menopausal age is associated with an increased risk of death from heart disease in Korean women, but such association was not apparent for cerebrovascular disease mortality. In addition, menopause before the age of 50 had an effect on an increased risk of all-cause mortality, but similar increased risk was observed among women with late menopause at age later than 55. Further research to confirm these associations and to investigate the causal relationship will be needed.