creative commons

COMMONS DEED

저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 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

dCollection

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 대기오염과 허혈성심질환의 연관성에서의 고혈압 환자의 스타틴 복용에 따른 효과 변경

연세대학교 대학원
보건학과
박 현 지

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 대기오염과 허혈성심질환의 연관성에서의 고혈압 환자의 스타틴 복용에 따른 효과 변경

지도교수 조 재 림

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2022년 12월 일

연세대학교 대학원

보 건 학 과

박 현 지

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 박현지의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 조 재 림 인

심사위원 김 창 수 인

심사위원 이 호 규 인

연세대학교 대학원

2022년 12월 일

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 차 례

국 문 요 약

I. 서론 ····· 1

1. 연구 배경 및 필요성 ····· 1

1.1. 대기오염 ····· 1

1.2. 허혈성심질환 ····· 3

1.3. 고혈압 환자에서의 대기오염 노출과 허혈성심질환 발생 위험 ····· 6

1.4. 고혈압 환자의 약물 복용 ····· 8

2. 연구 목표 ····· 12

II. 재료 및 방법 ····· 13

1. 연구 설계 ····· 13

2. 허혈성심질환 응급실 입원 ····· 15

2.1. 허혈성심질환 입원 자료 ····· 15

2.2. 허혈성심질환 응급실 입원의 정의 ····· 16

3. 고혈압 환자와 항고혈압제 복용군 ····· 17

4. 대기오염 자료 ····· 20

5. 기상 자료 ····· 21

6. 통계 분석 방법 ····· 22

7. 민감도 분석 ····· 25

7.1. 대상자 재정의 ····· 25

7.2. 결과변수 재정의 - 급성심근경색 ····· 26

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

8. 통계 분석 프로그램 ····· 27
9. 연구 윤리 ····· 28
**III. 연구 결과 ····· 29**
1. 연구 대상자의 특성 ····· 29
2. 서울 지역 대기오염 농도 ····· 32
3. 서울 지역 온도 및 상대습도 ····· 38
4. 대기오염과 허혈성심질환 응급실 입원 ····· 42
1) 고혈압군의 응급실 입원 위험 ····· 43
2) 고혈압 약물복용군의 응급실 입원 위험 ····· 48
5. 항고혈압제 복용에 따른 효과 변경 ····· 52
6. 민감도 분석 ····· 56
6.1. 대상자 재정의 ····· 56
2) 결과변수 재정의 - 급성심근경색 ····· 67
**IV. 고찰 ····· 73**
**V. 결론 ····· 76**
**참 고 문 헌 ····· 77**
**부록 ····· 86**
**ABSTRACT ····· 98**

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 표 차례

표 1. 허혈성심질환 진단코드(International Classification of Disease, 10th Revision; ICD-10) ····· 16

표 2 고혈압 진단코드 및 항고혈압제 종류 ····· 19

표 3 최종 연구대상자의 특성 ····· 31

표 4 2018년부터 2019년까지의 서울특별시의 대기오염물질 별 농도 ····· 33

표 5 2018년부터 2019년까지의 서울특별시의 온도 및 상대습도 기술통계량 39

표 6 고혈압군의 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험(Lag0) ····· 43

표 7 고혈압 약물복용군의 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험(Lag0) ····· 48

표 8 이상지질혈증 및 당뇨병을 동반질환으로 가진 대상자의 특성 ····· 57

표 9 재정의된 고혈압 대상자의 특성 ····· 63

표 10 결과변수 재정의: 급성심근경색 대상자의 특성 ····· 68

표 11 ARB 약제 종류에 따른 순응도 ····· 72

부록 표 1 고혈압군 및 고혈압약물복용군 특성 ····· 86

부록 표 2 고혈압 환자군 및 고혈압 약물복용군에서 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험 (계속) ····· 87

부록 표 3 ARB 복용에 따른 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험 차이 (계속) ····· 90

부록 표 4 동반질환 민감도 분석 결과 (계속) ····· 92

부록 표 5 고혈압군 재정의 민감도 분석 결과결과 (계속) ····· 94

부록 표 6 결과변수(급성심근경색) 재정의 민감도 분석 결과 (계속) ····· 96

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 그림 차례

그림 1 미세먼지 정의 (Brook RD et al., 2008) ····· 1

그림 2 Ischemic heart disease (출처: MAYO CLINIC 2022) ····· 3

그림 3. 전체 주상병 기준, 10만명 당 심질환 입원율 추이(Heart Diease Fact Sheet, 2020) ····· 5

그림 4 Percentage of DALYs attributable to top risk factors for both sexes combined, 2019 ····· 7

그림 5 고혈압 치료 지침(대한고혈압학회 진료지침제정위원회, 2018) ····· 8

그림 6 고혈압 환자의 상태에 따른 약물치료요법 (대한고혈압학회 진료지침제정위원회, 2018) ····· 10

그림 7 환자-교차연구설계 ····· 13

그림 8 시간-층화 환자교차설계 - 각 사건에 대한 시간 층 예시 ····· 14

그림 9 고혈압 진단이력 및 약물 처방이력 관찰기간 ····· 17

그림 10 서울특별시의 25개 도시대기 측정소 ····· 20

그림 11 연구대상자 선정 기준 및 대상자 수 ····· 29

그림 12 대기오염 물질 간 상관관계 ····· 34

그림 13 연구기간 동안 서울특별시의 대기오염 물질 별 일일 평균 농도 ····· 35

그림 14 연구기간 동안 서울특별시의 일일 평균 온도(NCS 보간 전후) ····· 40

그림 15 연구기간 동안 서울특별시의 일일 평균 상대습도(NCS 보간 전후) 41

그림 16 시차 모형에서의 고혈압군의 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험 45

그림 17 시차 모형에서의 고혈압 약물복용군의 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험 ····· 49

그림 18 시차모형에 대한 ARB 복용에 따른 허혈성심질환 응급실 입원 발생

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

위험 ····· 53
그림 19 동반질환 민감도 분석 결과 ····· 59
그림 20 고혈압군 재정의 민감도 분석 결과 ····· 64
그림 21 결과변수 민감도 분석 결과 ····· 69

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 국 문 요 약

## 대기오염과 허혈성심질환의 연관성에서의 고혈압 환자의 스타틴 복용에 따른 효과 변경

**목적:**

대기오염 물질이 전신 염증(systemic inflammation) 상태를 유발시킴으로써 심혈관 건강에 부정적인 영향을 미친다는 것은 잘 알려져 있으나, 항염증 효과가 있는 약물이 대기오염 노출, 특히 단기 노출에 의한 심혈관계 영향을 감소시킬 수 있는지에 관한 연구는 미비한 실정이다. 이에 본 연구에서는 고혈압 환자에서 항염증 효과가 있다고 알려진 스타틴의 사용이 대기오염 단기 노출로 인한 허혈성심질환 입원 위험을 감쇠시키는지 확인하고자 한다.

**연구방법:**

국민건강보험공단의 맞춤형 자료를 통해 서울지역의 허혈성심질환으로 입원한 대상자들의 의료 이용자료를 획득하여 시간-층화 환자-교차연구설계를 수행하였다. 서울지역의 입자의 지름이 10㎛ 이하인 미세먼지(PM10), 2.5㎛ 이하인 초미세먼지(PM2.5), 아황산가스(SO2), 이산화질소(NO2), 일산화탄소(CO) 그리고 오존(O3)의 일일 평균 농도는 에어코리아에서 획득하였다. 허혈성심질환 입원일부터 입원일 7일 전까지의 농도를 사용하였다. 2018~2019년 사이 허혈성심질환으로 인한 첫 응급실 입원을 식별하였고, 이 중 입원 전 3년 동안 고혈압으로 의료이용을 한 환자만을 대상으로 하였다. 허혈성심질환 입원 1년 전 약제 처방 이력을 기반으로 안지오텐신 수용체 차단제(ARB) 단일제 복용군과 ARB 스타틴 복합제 복용군을 식별하여 일대일 비교를 수행하였다. 공휴일과 기상변수를 보정하여 두 그룹 각각에서 조건부 로지스틱 회귀 분석을 수행하였다. 허혈성심질환 입원 위험은 각 대기 오염 물질의 1단위 증가당 교차비(Odds ratio, OR)와 95% 신뢰 구간(95%

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Confidence interval, CI)으로 표현된다. 두 그룹의 OR 간 차이의 통계적 유의성은 p for interaction 공식을 통해 산출하였다.

**결과:**

본 연구에 총 11,623명이 포함되었다.

입원일부터 하루 전 평균 PM10 농도의 10μg/m$^3$ 증가는 ARB 단일제 복용군에서 허혈성심질환 입원 위험 증가와 관련이 있었으나(OR, 1.005; 95% CI, 0.994-1.017), ARB 스타틴 복합제 복용군(0.964; 0.930-0.998)에서 그 위험이 감소한 것으로 나타났다(p for interaction=0.03). PM2.5의 10μg/m$^3$ 증가는 스타틴 복합제 복용군(OR, 0.946; 95% CI, 0.900-0.995)에서 허혈성심질환 위험 감소와 관련이 있었음(OR, 0.946; 95% CI, 0.900-0.995)

**결론:** 본 연구 결과는 스타틴 병용요법이 고혈압 환자의 허혈성심질환의 위험에 대한 대기오염 노출의 단기적 영향을 보호할 수 있음을 시사한다.

---

핵심되는 말 : 허혈성심질환, 대기오염, 고혈압, 스타틴

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# I. 서론

## 1. 연구 배경 및 필요성

### 1.1. 대기오염

대기오염물질은 입자상 물질과 가스상 물질로 구분할 수 있다. 입자상 물질로 미세먼지(Particulate matter), 분진(Dust), 에어로졸(Aerosol) 등이 있다. 그중 미세먼지는 대기 중 떠다니거나 흩날려 내려오는 입자상 물질로, 여러 가지 오염물질의 혼합물로 이루어져 있으며 크기에 따라 입자의 지름이 10㎛ 이하인 먼지(PM-10, 미세먼지), 지름이 2.5㎛ 이하인 먼지(PM-2.5, 초미세먼지) 그리고 지름이 0.1 ㎛ 이하인 먼지(PM0.1, 극초미세먼지)로 구분할 수 있다(그림 1). 이때, PM10은 PM2.5, UFP를 포함하므로 항상 가장 큰 값을 가진다.

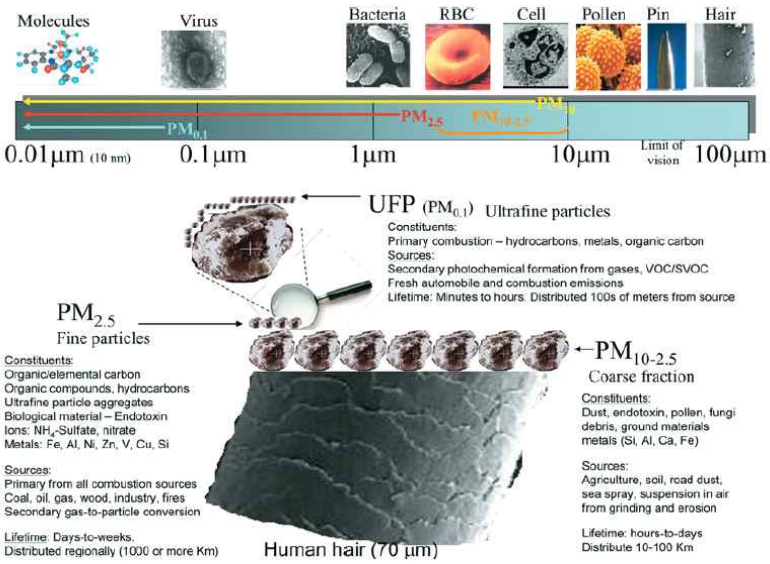



그림 1 미세먼지 정의 (Brook RD et al., 2008)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

미세먼지의 발생원은 자연적 발생원과 인위적 발생원으로 구분할 수 있다. 자연적 발생원으로 흙먼지, 바닷물에서 생기는 소금, 식물의 꽃가루 등이 있으며, 인위적 발생원으로 화석연료를 사용할 때 생기는 매연, 자동차 배기가스, 건설 현장에서 발생하는 날림먼지, 공장 내 분말 형태의 원자재 · 부자재, 취급공정에서의 가루성분, 소각장 연기 등이 있다. 이와 같은 발생원에서 고체상태의 먼지로 나오게 되는 미세먼지를 1차 생성 미세먼지(PM10), 가스 상태로 나온 물질이 공기 중에서 다른 물질과 화학반응을 일으켜 미세먼지가 되는 경우 2차 미세먼지(PM2.5)라 한다. PM10의 주된 구성성분으로 $SO_2$, $NO_2$, 중금속, 곰팡이, 꽃가루, 엔도톡신(endotoxin) 등이 있고, PM2.5의 구성성분으로 원소탄소, 탄화수소, $SO_2$, $NO_2$, 중금속 등이 있으며, PM0.1의 구성성분으로 탄화수소, 중금속 등이 있다. 미세먼지의 구성성분은 성분은 미세먼지가 발생한 지역이나 계절, 기상 조건 등에 따라 달라질 수 있으며 독성은 구성성분의 분율이나 발생원에 따라 다르다. Park 등 (2018) 에 따르면, 디젤엔진 배기가스 입자, 가솔린 엔진 배기가스 입자, 바이오매스 연소 입자, 석탄 연소 입자, 도로 먼지 등의 순으로 독성이 강한 것으로 나타났다. 미세먼지는 호흡기를 통해 흡입되어 상기도나 기관지에 주로 흡착되고, 초미세먼지는 호흡기를 통해 폐에 침투하여 염증을 일으키고 폐를 손상시키며 후각세포 등을 통해 뇌로 직접 들어갈 수 있는 것으로 보고되고 있다. 지금까지의 연구 결과에 따르면, 미세먼지는 초과 사망과 심혈관질환 및 호흡기계 관련 질환을 증가시키고, 우울증, 자살, 신경퇴행성질환(알츠하이머, 파킨슨병 등)에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(명준표, 2016; Liu et al., 2021; Fu et al., 2020).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

가스상 물질로 아황산가스(Sulfur dioxide, $SO_2$), 이산화질소(Nitrogen dioxide, $NO_2$), 일산화탄소(Carbon monoxide, CO) 등이 있다. 아황산가스는 황을 함유한 화석연료 등의 연소, 금속 제련공정 등에서 발생하며, 자극적인 냄새가 나는 무색의 불연성 기체이다. 노출 시 인체의 점막을 자극하며 폐렴, 천식, 기관지염 등을 유발하는 것으로 나타났다. 이산화질소는 자극성 냄새가 있는 적갈색의 독성 기체로 자동차, 고온 연소과정 등을 통해 발생하며, 점막 자극, 만성 기관지염, 폐렴 등의 호흡계에 영향이 있는 것으로 알려져 있다. 일산화탄소는 무색, 무취의 유독성 가스로 탄소 성분의 불완전 연소, 연료 연소로 인해 발생한다. 일산화탄소 노출 시 헤모글로빈이 카르복시헤모글로빈으로 변성되어 산소 운반 기능을 저하 시킨다. 오존(Ozone, $O_3$)은 주요 2차 오염물질로, 대기 중 질소산화물과 휘발성유기화합물이 자외선에 의해 촉매반응을 일으켜 생성되는 무색, 청색, 무미의 기체이다. 노출시 호흡기계, 신경계(두통, 의식불명 등), 두통, 의식 불분명, 눈이나 코 등 자극, 시력 저하 등이 나타날 수 있다(김운수, 2014; Rich et al., 2019; 서형준 and 이형석, 2019).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 1.2. 허혈성심질환

허혈성심질환(Ischemic heart disease, IHD)는 심장 근육에 산소와 영양 등을 공급하는 동맥혈관인 관상동맥이 좁아지거나 막혀 심장으로의 관류가 불충분하게 되어 심근의 산소 수요와 관동맥의 혈류량이 불균형이 되어 심장 기능의 부전을 일으키는 질환이다(그림 2).

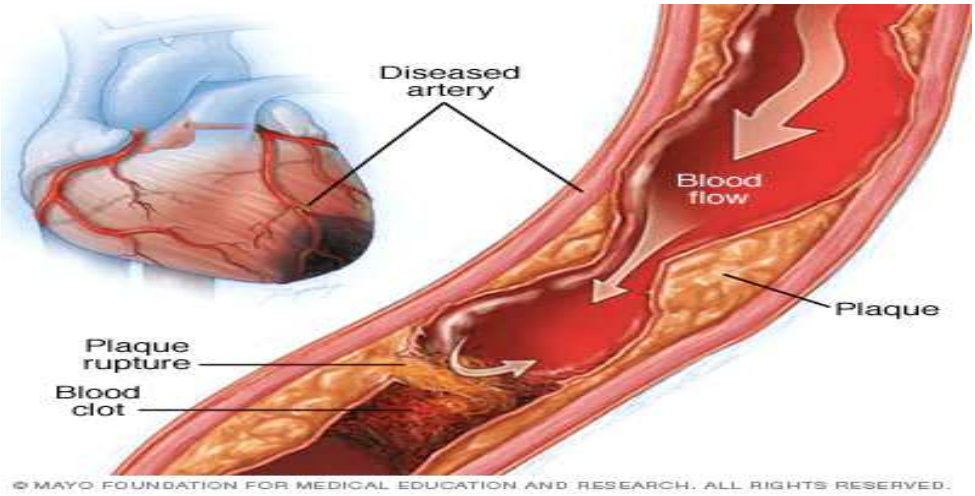



**그림 2** Ischemic heart disease (출처: MAYO CLINIC 2022)

혈류의 두절 정도에 따라, 혈류가 일과성으로 부족한 협심증과 이와 반대로 장시간 지속되어 심근이 괴사에 빠지게 되는 경우인 심근경색으로 분류할 수 있다. 협심증은 원인에 따라 동맥경화로 인해 관상동맥이 만성적으로 협착되어 항상 혈류량이 저하되어있어, 육체적 활동과 감정적 흥분에 의해 유발되는 안정형 협심증과 관상동맥의 연축(spasm)으로 인해 유발되는 이형협심증으로 분류된다.

급성관상동맥증후군(ACS)은 관상동맥에 일시적으로 발생한 혈전 등으로 인해 완전히 혹은 불완전하게 막히게 되어 심근의 괴사가 발생하는 질환을 의미하며, 이 증후군에 급성심근경색증과 무증상이다가 새로 협심증이 발생한 경우나 안정되어

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

있다 악화되는 불안정협심증이 속한다(연세대학교 의과대학 의학을 쉽게 푸는 모임, 2014).

허혈성심질환으로 인한 질병부담은 전 세계적으로 증가하고 있으며, 2019년 Global burden of disease 연구에서 허혈성심질환으로 인해 1억 8,200만 명이 조기 사망하는 것으로 추정되었다(GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020). 우리나라의 경우 통계청 2021년 사망원인통계에 따르면 심장질환으로 인한 사망이 전체 사망원인의 2위이며, 허혈성심질환으로 인한 사망이 심장질환 사망 내에서 가장 많이 발생한 것으로 나타났다. 또한 환자 수와 입원율은 지속적으로 증가하는 추세를 보이고 있다(Lee et al., 2021). 2012년부터 2017년까지 5년간의 허혈성심질환의 진료 경향을 분석한 결과, 세부 분류별 비율은 협심증, 만성 허혈성심질환, 급성심근경색증 등의 순으로 나타났고(김지우, 2017). 건강보험심사평가원에 따르면 2016년 대비 2020년 협심증 환자 7.0%, 심근경색증 환자 29.6% 증가한 것으로 나타났다.

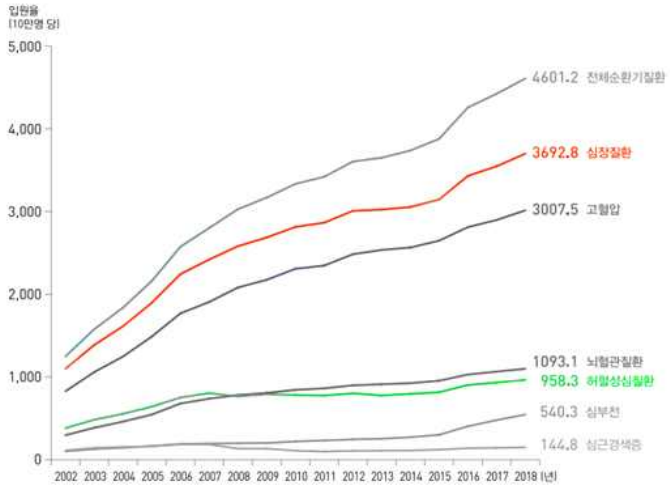



**그림 3.** 전체 주상병 기준, 10만 명 당 심질환 입원율 추이(Heart Diease Fact Sheet, 2020)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 1.3. 고혈압 환자에서의 대기오염 노출과 허혈성심질환 발생 위험

대기오염의 장단기 노출은 허혈성심질환의 발생과 사망 위험을 증가시키고(Xie et al., 2015; Kim et al., 2021; Xu et al., 2021; de Bont et al., 2022), 미세먼지와 같은 대기오염 물질이 전신 염증(systemic inflammation) 상태를 유발시킴으로써 심혈관질환의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다(Brook 2010). 뉴욕의 한 대규모 환자-교차 연구에서는 PM2.5 수치가 높을수록 허혈성심질환의 초과 입원이 사분위수 범위 증가당 2.8% 증가하였고 심근경색의 초과 입원이 2.3% 증가하는 것으로 나타났다 (Zhang et al., 2018). 한국의 한 대규모 코호트 연구에서는 PM2.5 장기 노출이 1.4배의 심근경색 위험 증가와 연관성을 보였으며, $NO_2$, $SO_2$, CO도 심근경색의 위험을 유의하게 증가시켰다 (Kim et al., 2017).

고혈압, 당뇨 등의 기저질환을 앓고 있거나 심뇌혈관계, 호흡기계 과거력을 가지고 있는 사람에서 대기오염에 따른 심혈관계 위험이 더 큰 것으로 보고되고 있다(Pope et al., 2006; Sacks et al., 2011; Sohn et al., 2016). 고혈압은 허혈성심질환 위험에 가장 크게 기여하는 위험요인이다(Razo et al., 2022). 고혈압은 혈압이 과도하게 높은 상태가 지속되는 것으로 통계적으로 고혈압으로 인한 합병증이 크게 증가하는 시점을 기준으로 정의된다. 우리나라는 대한고혈압학회 기준에 따라 수축기 혈압(Systolic blood pressure; SBP) 140mmHg 이상 또는 이완기혈압(Diastolic blood pressure; DBP) 90mmHg 이상이거나 고혈압을 진단받고 약을 복용하고 있는 경우 고혈압으로 정의된다. 고혈압은 발생 원인과 혈압의 수준에 따라 분류할 수 있다. 원인이 밝혀지지 않은 본태성 고혈압과 신장이나 내분비계통 등의 분명한 원인 질환으로 발생하는 이차성 고혈압으로 분류할 수 있고, 혈압의 수준에 따라 정상 혈압(SBP<120mmHg 및 DBP<80mmHg), 주의 혈압(SBP 120~129mmHg 및 DBP<80mmHg), 고혈압 전 단계(SBP 120~139mmHg 또는 DBP 80~90mmHg)으로 분류할 수 있다(Larson et al., 2020; 연세대학교 의과대학 의학을 쉽게 푸는 모임, 2014).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

39개의 무작위 배정 임상시험과 코호트 연구를 메타분석 한 결과 허혈성심질환 발생 및 사망 위험은 수축기 혈압 100mmHg 대비, 120mmHg에서 1.39 (95% UI 1.34-1.44), 130mmHg에서 1.81 (1.70-1.93), 165mmHg에서 4.48 (3.81-5.26) 배 높게 나타났으며 용량-반응 관계를 보였다(Bundy et al., 2017). 이외에 개인적 요인으로 고지혈증, 흡연, 당뇨, 비만 등이 있으며, 환경 요인 중에선 미세먼지 노출의 기여가 가장 높은 것으로 보고되었다(그림 4).

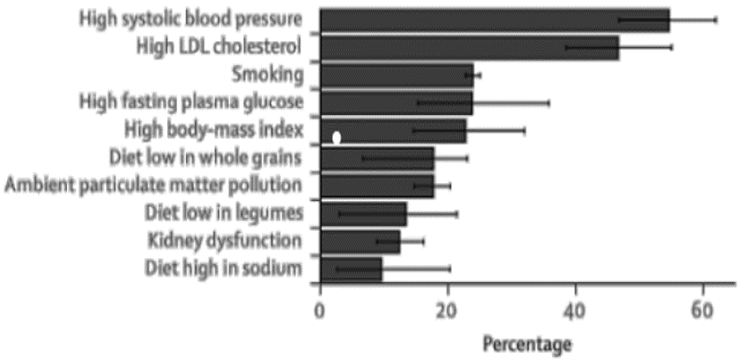



그림 4 Percentage of DALYs attributable to top risk factors for both sexes combined, 2019

(GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 1.4. 고혈압 환자의 약물 복용

고혈압 치료는 생활 습관 변화와 항고혈압제 치료가 있으며, 환자의 혈압을 적정 수준으로 강하 및 유지하여 심뇌혈관질환을 예방하고 사망률을 낮추는 것을 목표로 한다. 고혈압 치료 계획은 심뇌혈관 질환의 위험인자, 동반질환, 고혈압 합병증 등의 환자의 상태를 고려하여 결정된다(그림 1).

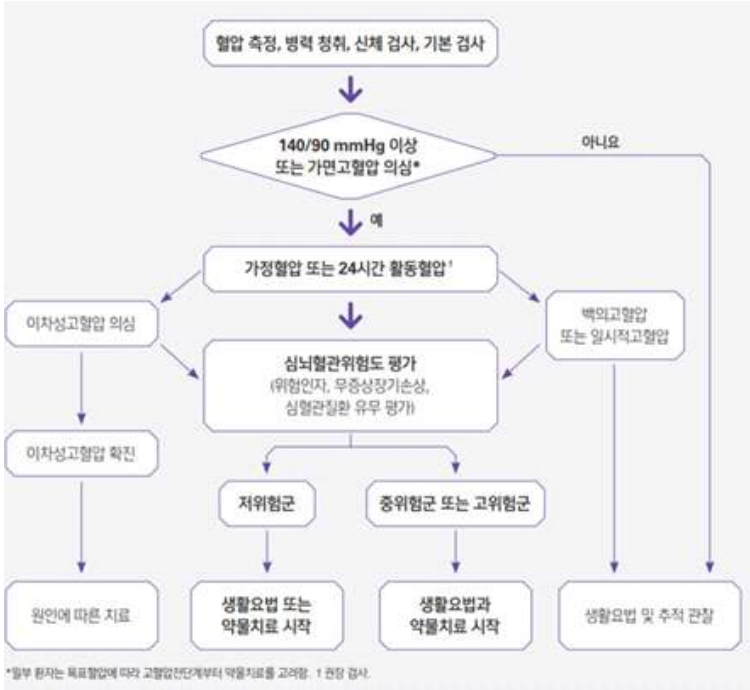



그림 5 고혈압 치료 지침(대한고혈압학회 진료지침제정위원회, 2018)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

고혈압학회의 고혈압 치료 지침 2018에 의하면, 대부분의 고혈압 환자는 체중 감소, 칼륨과 칼슘이 풍부한 식이, 나트륨 섭취 제한, 정기적인 운동, 음주량 제한 등의 생활 습관 변화를 통해 혈압을 조절하게 된다. 소금 섭취 제한은 수축기 혈압-5.1 /이완기혈압 -2.7, 체중 감량은 -1.1/-0.9, 절주는 -3.9/-2.4, 운동은 -4.9/-3.7, 식사 조절은 -11.4/-5.5 의 혈압 감소(mmHg)의 효과가 있는 것으로 나타났다. 이와 같은 생활 습관 변화로 혈압 조절이 되지 않는 경우 약물치료를 진행하도록 권고한다.

약물치료에 사용되는 항고혈압제는 크게 이뇨제(diuretics), 항아드레날린성 약제(antiadrenergic agents), 혈관확장제(vasodilators), 칼슘 차단제(Calcium channel blockers; CCB), 안지오텐신 전환효소억제제(Angiotensin-converting enzyme(ACE) inhibiors; ACEi), 안지오텐신 수용체 차단제(Angiotensin recedptor blockers; ARB) 6가지가 있다. 혈관확장제를 제외한 나머지 5가지 약제는 일차약제로 사용이 권고된다. 환자의 혈압과 심뇌혈관 위험도에 따라 권고되는 약제나 병용요법이 있다(그림 6). 고혈압 환자 대부분 단일요법(1가지 항고혈압제 사용)으로 조절이 어려운 경우가 많다. 단일요법과 비교해 혈압강하력을 더 높일 수 있는 병용요법(2가지 이상의 항고혈압제 병용)을 사용한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

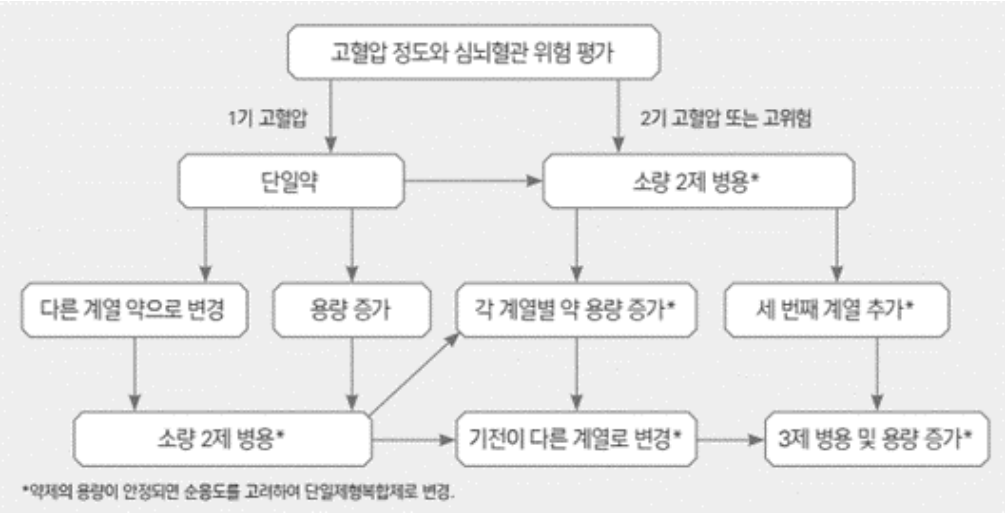



**그림 6** 고혈압 환자의 상태에 따른 약물치료요법 (대한고혈압학회 진료지침제정위원회, 2018)

고혈압 환자에서의 혈압 강하는 심혈관 질환의 위험을 감소시킬 수 있어 중요하다. 무작위 배정 임상시험 연구를 메타 분석한 연구에 의하면 수축기 혈압의 5mmHg 강하는 심혈관 질환의 과거 진단과 관계없이 주요 심혈관 질환의 위험을 약 10% 감소시키는 것으로 나타났다(Nazarzadeh 2022).

건강인, 만성 폐쇄성 폐질환자, 허혈성심질환자 대상으로 한 무작위 교차연구에서 약물 복용에 따른 층화 분석 결과, 약물을 사용하지 않은 허혈성심질환자들에서만 대기오염에 따른 해로운 영향이 나타났다(Sinharay et al., 2018). 한 코호트 연구에서 아스피린, 심장약, 고혈압 약제, 이뇨제 등 약물 복용 상태를 고려하여 층화 분석한 결과, 심장약, 고혈압 약제, 이뇨제 복용군에서 대기오염으로 인한 심혈관 사망 위험이 작게 나타나 심장약, 고혈압 약제, 이뇨제 복용이 대기오염에 의한 심혈관 사망 위험 증가를 감쇠(attenuation)시키는 효과가 있음을 시사한다(Pope et al. 2015).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

스타틴(statin, HMG-CoA 환원효소 억제제)은 지질 개선 효과가 있어 현재 이상지질혈증의 약물치료로 가장 널리 사용된다. 현재 사용되는 스타틴제제는 총 7개 (Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin)이 있다. 저밀도지단백 콜레스테롤(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)을 낮추는 효과가 가장 뛰어나며 중성지방을 낮추며 고밀도지단백 콜레스테롤(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)을 증가시킨다 (한국지질동맥경화학회, 2010). 일부 선행 연구들의 결과를 통해, 스타틴제제의 복용은 지질 개선 외에도 ESR (Zeka et al., 2006), sICAM-1 (Alexeeff et al., 2011), CRP (Garshick et al., 2018), IL-6 (Busenkell et al., 2022) 등의 염증 지표들의 수치를 감소시키는 항염증 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 스타틴제제의 사용이 대기오염에 의한 심혈관계 영향을 감소시킬 수 있을 것으로 추정되고 있다.

그러나 대기오염의 영향을 완화시킬 수 있는 약물에 대한 근거는 여전히 미약한 실정이며, 대기오염과 허혈성심질환의 관련성에서 스타틴 복용의 효과 변경(effect modification)을 직접적으로 보기 위해 디자인된 연구는 거의 없었다. 대부분 진행된 연구는 대기오염의 장기 노출에 초점이 맞추어진 연구로 단기 노출을 본 연구는 미비한 실정이다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 2. 연구 목표

따라서 본 연구는 서울 지역을 대상으로, 고혈압 환자에서의 스타틴제제의 사용이 대기오염 단기 노출에 따른 허혈성심질환으로 인한 입원 위험에 미치는 영향을 감쇠시키는지 확인하고자 한다. 자세한 연구 목표는 다음과 같다.

1. 서울 지역의 대기오염 단기 노출과 고혈압 환자의 허혈성심질환 응급실 입원 사이의 관련성을 확인한다.

2. 대기오염 노출과 허혈성심질환으로 인한 응급실입원 발생 사이의 연관성에서 항고혈압제 복용의 효과 변경을 확인한다.

3. 대기오염 노출과 허혈성심질환으로 인한 응급실입원 발생 사이의 연관성에서 스타틴제제 복용의 효과 변경을 확인한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# II. 재료 및 방법

## 1. 연구 설계

본 연구에서는 시간-층화 환자-교차 연구설계를 적용하여, 대기오염으로 인한 심혈관계 영향을 추정하고자 한다. 이 연구설계는 위험요인의 노출이 인체에 일시적으로 영향을 미치는 요인과 급성으로 나타나는 건강영향 사이의 연관성을 평가하는데 사용된다. 주로 환경역학에서 사용되며 최근 약물 역학에서도 적용되고 있다(김선지 and 박병주, 2020).

연구 대상이 건강영향 발생 직전(위험기간; risk period)에는 환자군이 되고, 위험기간을 기준으로 건강영향 발생과 무관한 시기(대조기간; control period)에는 대조군이 되는 연구설계로 별도의 대조군 선정이 불필요하다(Maclure et al., 1991; Janes et al., 2005; Jaakkola, 2003;  Lewer et al., 2022).

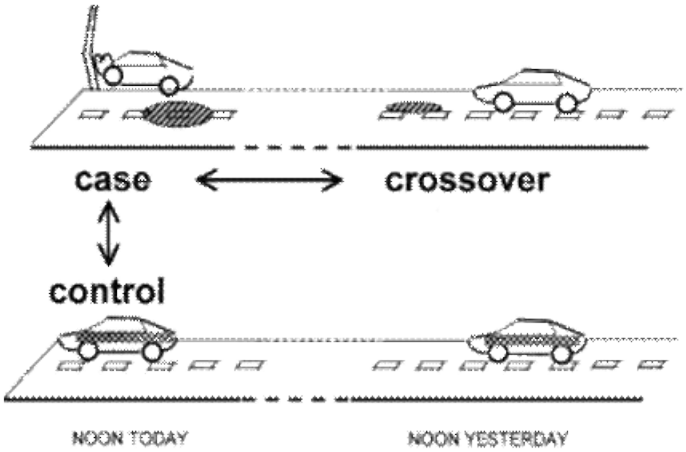



**그림 7** 환자-교차연구설계

(Maclure and Mittleman,, 2000)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

환자-교차 연구 설계는 대조기간의 선정 방식에 따라 세부적으로 나눌 수 있다. 본 연구에서는 그 중 시간 층(time strata)를 설정하여 위험기간 전후로 대조기간을 선정하는 시간-층화 환자-교차설계(time-stratified case-crossover study design)을 사용하였다. 한 달(month)을 층으로 설정하여 심혈관질환으로 인한 응급실 입원일과 같은 달, 다른 주, 같은 요일을 대조기간으로 선정하였다. 각 사건에 대한 시간 층의 예시는 그림 8과 같으며, 하나의 위험기간은 3~4개의 대조기간을 가질 수 있다(Lumley and Levy, 2000; Carracedo-Martinez et al., 2010).

**그림 8** 시간-층화 환자-교차설계 - 각 사건에 대한 시간 층 예시

상기 방식을 통해 선정된 위험기간과 대조기간에서의 위험요인의 노출 수준을 비교하여 위험요인 노출과 건강영향의 발생 사이의 연관성을 확인할 수 있다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 2. 허혈성심질환 응급실 입원

## 2.1. 허혈성심질환 입원 자료

본 연구는 국민건강보험공단 맞춤형자료(National Health Insurance Service)를 이용하여 서울 지역에서 심혈관질환을 주부상병으로 입원한 대상자의 2015년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지의 의료이용 자료를 획득하였다.

NHIS는 국민건강보험공단이 수집, 보유, 관리하는 급여 및 보험청구를 위해 구축된 건강보험청구자료 중 하나로, 정책 및 학술 연구목적으로 이용할 수 있도록 연구자의 수요에 맞게 가공하여 식별이 불가능한 형태로 제공하고 있다. 해당 자료에는 성별, 연령, 거주지역, 소득분위 등 대상자의 개인정보를 담은 자격 및 보험료 자료(BFC), 주상병과 부상병코드, 요양개시일자 등의 요양기관의 청구 단위 명세서 자료(T20), 수신자가 진료받은 모든 주부상병, 진료과목코드 등의 상세상병내역 자료(T40), 원외처방내역 자료인 처방전교부 상세내역 자료(T60), 국민건강검진 변수 등의 일반1차검진 결과 및 문진 자료(G1E) 등이 포함되어 각 DB별, 월별로 자료가 제공된다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 2.2. 허혈성심질환 응급실 입원의 정의

본 연구는 대기오염의 단기노출에 따른 건강 영향을 살펴보고자, 질환의 증상 악화와 같은 증상학적인 측면에 초점을 두어 응급실 입원을 결과변수로 보았다. 이에 따라, 2018년부터 2019년 사이에 입원 경로 구분 코드가 “응급실"이고 심혈관질환 진단코드를 주부상병으로 처음 입원한 대상자를 심혈관질환 응급실 입원으로 정의하였다.

대상이 되는 심혈관질환은 허혈성심질환(Ischemic heart disease; IHD) 이며, 모든 진단 코드는 International Classification of Disease, 10th Revision(ICD-10)을 기준으로 하였다(표 1).

**표 1.** 허혈성심질환 진단코드(International Classification of Disease, 10th Revision; ICD-10)

| 진단코드 | 질환명 |
|---|---|
| I20 | 협심증 |
| I21 | 급성 심근경색증 |
| I22 | 후속 심근경색증 |
| I23 | 급성 심근경색 후 특정 현존 합병증 |
| I24 | 기타 급성 허혈성심장질환 |

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 3. 고혈압 환자와 항고혈압제 복용군

본 연구에서는 심혈관질환 응급실 입원 전 1년 동안의 항고혈압제 복용 여부에 따른 효과 변경을 확인하고자 한다. 따라서 최소 1년간의 약물 처방 이력을 확보를 위해 그림 9와 같이 관찰 기간을 구분하여 구축하였다. 입원 전 3년 동안의 고혈압 진단 이력과 약물 처방 이력을 통해 고혈압 환자군을 선정한 다음, 고혈압 환자군의 입원 전 1년의 약물 복용 이력을 확인하여 약물복용군을 선정한다.

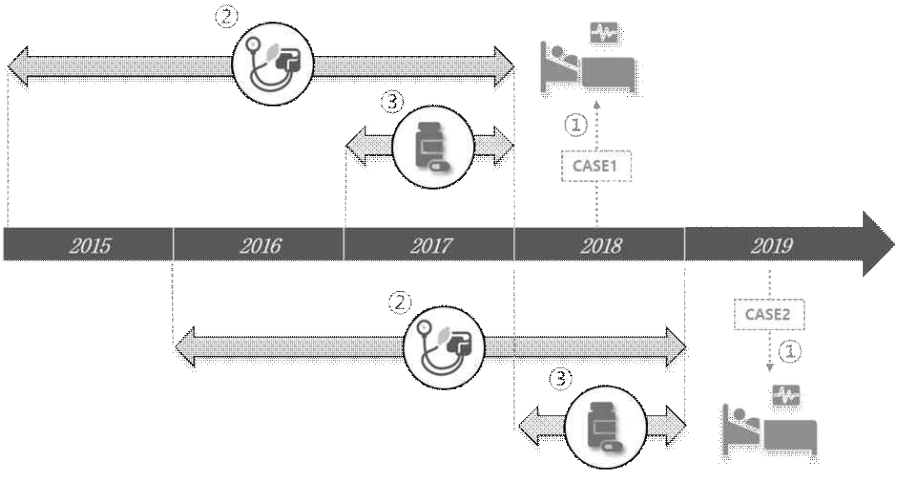



**그림 9** 고혈압 진단 이력 및 약물 처방 이력 관찰 기간

자세한 선정 방법은 다음과 같다. 2018~2019년 사이의 허혈성 심질환으로 인한 응급실 입원 대상자를 추출한다(그림9-①). 추출된 대상자의 입원일부터 입원일 전 과거 3년의 의료이용 기록을 통해 고혈압을 주부상병으로 한 의료이용 기록(외래, 입원, 응급실 방문 무관)이 1건 이상 있는 대상자를 고혈압 환자군으로 선정한다(그림9-②). 선정된 고혈압 환자군에서 입원일 기준으로 과거 1년 동안의 항고혈압제 처방 이력을 통해 1번 이상의 처방 이력이 있는 경우 항고혈압제 복용군으로 정의한다(그림9-③).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

분석에 포함된 항고혈압제는 이뇨제(diuretics), 항아드레날린성 약제(antiadrenergic agents; α-blocker, β-blocker), 칼슘 차단제(Calcium channel blockers; CCB), 안지오텐신 전환효소억제제(Angiotensin-converting enzyme(ACE) inhibitors; ACEi), 안지오텐신 수용체 차단제(Angiotensin receptor blockers; ARB)이다. 주성분코드를 기준으로 총 313가지(단일제 141개, 복합제 172)가 선정되었고, 그중 항고혈압제는 안지오텐신 수용체 차단제(Angiotensin receptor blockers; 이하 ARB)는 주성분코드를 기준으로 총 62가지(단일제 35개, 복합제 27)가 선정되었다. 안지오텐신 수용체 차단제 주성분코드만 있는 약제의 경우 ARB 단일제로, 안지오텐신 수용체 차단제 주성분코드와 스타틴제제 주성분코드가 함께 있는 약제의 경우 ARB 스타틴 복합제로 범주화하였다(표 2).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 2 고혈압 진단코드 및 항고혈압제 종류

| 분류 | 진단코드/주성분코드 | |
|---|---|---|
| **고혈압 진단 코드** | | |
| I10 | 본태성(원발성 고혈압) | |
| I11 | 고혈압성 심장병 | |
| I12 | 고혈압성 신장병 | |
| I13 | 고혈압성 심장 및 신장병 | |
| I15 | 이차성 고혈압 | |
| **항고혈압제** | | |
| **이뇨제** | amiloride | spironolactone |
| | furosemide | hydrochlorothiazide |
| **항아드레날린성 약제** | | |
| 알파 차단제 | terazosin | phenoxybenzamine |
| 베타 차단제 | arotinolol | esmolol |
| | atenolol | levobunolol |
| | betaxolol | metoprolol |
| | bevantolol | nadolol |
| | bisoprolol | nebivolol |
| | carteolol | propranolol |
| | celiprolol | timolol |
| **칼슘 차단제** | amlodipine | lercanidipine |
| | barnidipine | manidipine |
| | benidipine | nicardipine |
| | cilnidipine | nifedipine |
| | efonidipine | nimodipine |
| | felodipine | nisoldipine |
| | lacidipine | |
| **안지오텐신 전환효소억제제** | alacepril | lisinopril |
| | captopril | perindopril |
| | cilazapril | ramipril |
| | enalapril | zofenopril |
| | imidapril | |
| **안지오텐신 수용체 차단제** | candesartan | telmisartan |
| | losartan | fimasartan |
| | valsartan | eprosartan |
| | irbesartan | azilsartan |
| | olmesartan medoxomil | |
| **스타틴제제** | atorvastatin rosuvastatin | pitavastatin |

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 4. 대기오염 자료

대기오염물질 자료는 에어코리아(www.airkorea.or.kr)에서 제공되는 환경부의 대기오염 자동측정망 모니터링 자료를 사용하였다. 본 연구에서는 서울특별시의 미세먼지(PM10), 초미세먼지(PM2.5), 아황산가스($SO_2$), 오존($O_3$), 이산화질소($NO_2$), 일산화탄소(CO) 자료를 사용하였다. 서울특별시 내의 25개 측정소의 대기오염자동측정망(Telemetering system)에서 1시간 간격으로 연속 자동측정이 실시되며, 시간별 자료로 제공된다. 따라서 측정소별 일별 평균 농도를 구한 후 서울시의 일별 평균 농도를 산출하여 분석에 사용하였다.

**그림 10** 서울특별시의 25개 도시대기 측정소

(서울특별시보건환경연구원, 2020)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 5. 기상자료

심혈관질환 발생 및 사망에 영향을 미치는 것으로 잘 알려진 기온(℃)과 상대습도(%)를 기상변수로 고려하였다(Giang et al., 2014). 서울지역의 일일 평균 기온과 일일 평균 상대습도 자료는 기상청의 기상자료 개방 포털(https://data.kma.go.kr/cmmn/main.do)에 공개된 자료를 신청하여 분석에 사용하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 6. 통계 분석 방법

시간-층화 환자-교차연구설계는 자기 자신이 대조군이 되므로, 위험요인의 노출을 제외한 시간에 따라 변하지 않는 개인 특성들이 통제되는 일종의 짝지은 환자-대조군 연구(Matched case-control study)라 할 수 있다(Jaakkola, 2003). 사건 전후의 대기오염 농도를 비교하여 노출 요인과 사건 간의 연관성을 추정하므로, 조건부 로지스틱 회귀분석(conditional logistic regression)을 이용한다. 모델에 혼란변수로 작용하는 공휴일과 기상변수를 추가로 포함하여 이를 영향을 통제하였다. 심혈관질환으로 인한 응급실 입원 위험은 대기오염 노출 한 단위 증가당 오즈비(Odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(95% confidence interval, 95% CI)으로 표현된다.

대기오염과 심혈관질환 입원 위험 사이의 연관성에서 고혈압 환자의 약물 복용력에 따른 효과 변경을 확인하기 위해 단일 시차에서 유의한 lag를 탐색한 후 구축한 누적 시차 모형에 한하여 층화 분석을 수행하였다. 일반적인 역학 연구에서 효과 변경(effect modification)은 연구 집단에 대한 층화분석(stratified analysis)을 통해 확인할 수 있으나, 시간-층화 환자-교차설계는 분석 단위가 개인이 아닌 날짜(day)이므로 각 날짜별 입원 건수(종속변수)를 산출하는 단계에서 미리 층화가 이루어져야 한다. 따라서 항고혈압제 복용과 순응도에 대하여 층(strata) 또는 하위 집단(subgroup)을 먼저 분류한 뒤 층별로 재산출된 일일 심혈관질환 입원 건수를 종속변수로 두어 각 strata에서 조건부 로지스틱 분석을 시행하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

ARB 단일제 복용군이 ARB 스타틴 복합제 복용군에서 대기오염과 심혈관 입원 위험 간 연관성의 강도(OR)가 통계적으로 유의하게 작아지는 경우, 높은 약물 순응도가 대기오염에 의한 심혈관질환 위험 증가를 감쇠(attenuation)시키는 것으로 보았다. Strata 별 RR 값 간에 차이가 있는지는, 두 개의 RR 간 차이의 통계적 유의성을 확인하는 공식(Altman and Bland, 2003)을 이용해 p for interaction을 산출하여 확인하였다(수식 1). P for interaction의 통계적 유의성은 0.05 미만을 기준으로 하였다.

$$Difference(d) = RR_1 - RR_2$$

$$Standard\ \ Error(SE_d) = \sqrt{SE(RR_1)^2 - SE(RR_2)^2)}$$

$$Confidential\ \ Interval(CI_d) = d \pm 1.96 \times SE_d$$

$$Test\ \ of\ \ interaction(z) = \frac{CI_d}{SE(d)}$$

**수식 1** P for interaction 산출 식

대기오염의 건강 영향은 노출 당일뿐만 아니라 일정 시간 후 나타날 수 있으며 누적된 과거의 노출이 현재 증상에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 대기오염의 건강 영향을 평가하기 위해선 시차 효과 (lag effect)의 고려가 필요하다. 노출 시점마다 영향을 평가하는 단일 시차 모형 (single-lag model)과 누적된 노출을 평가하는 누적 시차 모형 (cumulative lag model)을 구축하여 시차 효과를 고려하였다. 누적 시차 모형은 시차(lag)가 길어질수록 그 은값 커지게 되므로, lag 길이에 따라 효과의 크기가 달라질 수 있다. 이에 입원일부터 7일 전까지의 단일 시차 모형(lag 0~lag 7) 탐색을 통하여 대기오염의 영향을 잘 설명할 수 있는 시차를 확인하여 해당 시차만큼의 누적 시차 모형을 구축하고자 하였다. 누적 시차 모형은 해석의 직관성을 위해, 시차 효과가 일정하게 영향을 준다는 것을 가정하는 이동평균 모형을

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

이용하였다. Lag 0은 입원일과 같은 날의 대기오염 농도를 의미하고, Lag 1은 입원일 하루 전날의 대기오염 농도, Lag 01은 입원일부터 입원 하루 전날의 평균 대기오염 농도를 의미한다.

기온과 상대습도는 일일 변동이 크고 비선형적인 일별 분포를 가지기 때문에, 3차원 다항식을 이용해 값 사이를 매끄럽게 보정해주는 natural cubic spline(NCS) 보간법을 활용하였다. NCS 보간법은 지정된 자유도에 따라 보정의 정도(부드러운 정도)가 결정되는데, 자유도가 너무 작으면 과소적합 되거나 너무 크게 되면 과적합 되게 될 수 있다. 이 경우 보정된 값이 실제 값을 반영하지 못하게 되므로, 적합한 자유도를 지정해야 한다(Wood, 2017). 일반적으로 선행연구에서는 기온과 상대습도의 1년당 자유도(degrees of freedom)로 6과 3을 사용하였다(Ha et al., 2011; Cho et al., 2014). 따라서 본 분석에서는 선행연구에 따라 기온은 자유도 12(degrees of freedom of 6 x 2 years), 상대습도는 6(degrees of freedom of 3 x 2 years)으로 설정하였다. PROC TRANSREG를 이용하여 일일 평균값을 보정하였으며, 대기오염과 같은 시점의 농도를 고려해주기 위해 단일 시차 모형과 누적 시차 모형을 구축하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 7. 민감도 분석

## 7.1. 대상자 재정의

### 7.1.1. 동반질환(이상지질혈증/당뇨병)

이상지질혈증(Dyslipidemia)과 당뇨병(Diabetes)은 고혈압의 동반질환으로 잘 알려져 있다(Seo et al., 2022). 스타틴제제의 경우 이상지질혈증 치료에 가장 흔히 사용되는 약제이다. 또한 당뇨병 환자의 경우 이상지질혈증을 동반할 가능성이 높으며 당뇨병 환자에서 스타틴의 복용으로 인한 혈중 콜레스테롤 수치의 개선이 심혈관질환 발생 위험을 감소시키는 것으로 알려져, 당뇨병 환자에서 이상지질혈증 개선을 위해 스타틴 처방이 이루어지고 있으며, 이상지질혈증의 급여기준보다 낮은 급여 기준이 적용된다 (한국지질 동맥경화학회, 2010). ARB 스타틴 복합제 복용군은 이상지질혈증이나 당뇨병을 동반질환으로 가지고 있을 확률이 높아 confounding by indication의 문제가 발생할 수 있다(Walker, 1996). 이를 위해 약물 적응증이 같은 집단 내에서 연구 및 비교가 필요하다. 따라서 허혈성심질환 응급실 입원 전 과거 3년 동안 이상지질혈증(E780~E785), 당뇨병(E10, E11, E13)을 주부상병으로 입원 1회 이상 또는 외래 2회 이상 진단 이력이 있는 대상자만을 선택하여 민감도 분석을 수행하였다.

### 7.1.2. 고혈압군 재정의

고혈압군 정의와 항고혈압제 치료의 지속성은 연관성에 영향을 미칠 수 있으므로, 고혈압군을 더 엄격히 정의하여 민감도 분석을 수행하였다. 허혈성심질환 입원 발생 전 과거 3년 동안의 약물복용 이력을 확인하여, ARB 계열 항고혈압제를 2번 이상 혹은 180일 이상 처방받은 이력이 있는 대상으로 국한하여 민감도 분석을 수행하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 7.2. 결과변수 재정의 - 급성심근경색

허혈성심질환 중 협심증(I20)은 관상동맥이 만성적으로 협착되어 발생하는 질환으로 심근경색에 비해 만성적인 성향을 가지고 있어, 결과변수를 허혈성심질환 진단코드를 부상병으로 응급실 입원한 경우 해당 응급실 입원이 협심증으로 인한 응급실 입원인지 구분하는 것에 한계가 있다. 이에 결과변수를 비교적 급성(일시적)으로 발생하는 질환 급성심근경색으로 제한하여 추가 분석을 수행하였다.

이와 더불어, ARB 약물 종류에 따른 순응도를 확인하고자 하였다. 약물 순응이란 복약의 시기, 용량, 빈도에 관하여 제공자가 권고하는 사항을 준수하는 행위로, 처방된 간격과 투약계획의 용량에 따른 환자의 행동 범위로 정의할 수 있어 일정 기간 동안의 측정을 통해 그 정도(백분율)를 제시할 수 있다(Cramer et al., 2008). 이에 본 연구에서는 2차 자료 기반 측정 지표 중 하나인 약물 소지 비율 MPR(Medication Possession Ratio)을 이용하였으며, 관찰 기간 내 최초 처방 시점부터 마지막 시점까지의 약물 투약/처방 일수 비율로 계산되었다. 약물복용 관찰 기간을 넘는 경우 100%로 간주하였으며, 처방 기간이 겹치는 경우 개별 건으로 보았다(Sperber et al., 2017).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 8. 통계 분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)와 R statistical software (version 3.4.1, R Foundation)을 이용하였고, 각 모델의 유의확률(p-value)이 0.05 미만인 경우, 유의한 연관성을 보이는 것으로 평가하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 9. 연구 윤리

본 연구는 연세의료원 연구심의 위원회(Institutional Review Board, IRB) 심의에서 IRB 면제심의 승인을 받았다(IRB number: 4-2022-1247).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# III. 연구 결과

## 1. 연구 대상자의 특성

2018년에서 2019년에 허혈성심질환으로 처음 응급실 입원한 대상자는 62,351명이었다. 고혈압 과거력이 있는 대상자 38,289명 중 ARB 계열 항고혈압제 복용군 11,206명이 연구의 대상자로 선정되었다. 자세한 대상자 선정 흐름과 대상자 수는 그림 11와 같다.

| First ED admission for IHD in Seoul (2018-2019) |
|---|
| 62,351 |

⇓

| Patients with hypertension | |
|---|---|
| NO | YES |
| 20,216 | 42,135 |

⇓

| Patients with medication | |
|---|---|
| NO | YES |
| 10,763 | 31,372 |

⇓

| ARB pill type | | |
|---|---|---|
| Non-ARB | ARB Single-pill | ARB Single-pill combination with statin |
| 19,749 | 10,449 | 1,174 |

**그림 11** 연구대상자 선정 기준 및 대상자 수

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

최종 연구대상자 특성은 표 3와 같다. 최종 연구대상자는 총 11,623명으로 연도별 대상자 특성을 살펴본 결과 2018년에 5,376 (51.4%)명, 2019년에 5,073 (48.6%)명이 허혈성심질환으로 응급실 입원하였다. 성별은 남성이 5,869 (56.2%)로 여성 4,575 (43.8%)명보다 많았다(결측 5명). 연령 구간 별로 확인한 결과, 65세 이상이 7,526 (72.0%)명으로 가장 많았고, 40~60세 (2,826 [27.0]%)명, 20~39세 (76 [0.7%])명, 19세 이하 (16 [0.2%])명 순으로 나타났다. 가구 소득 20분위를 기준으로 Q1(1~5분위, lowest), Q2(6~10분위), Q3(11~15분위), Q4(16~20분위)로 분류하여, 소득분위 별 대상자 특성을 확인한 결과, 가장 높은 소득분위 군(Q4)이 4,606 (39.6%)명으로 가장 많았으며, Q3 (2,196 [18.9%]명), Q1 (1,971 [17.0%]명), Q2 (1,666 [14.3%]명) 순으로 나타났다. 3~5월을 봄, 6~8월을 여름, 9~10월을 가을, 11월~2월을 겨울로 정의하여, 계절 별 허혈성심질환 발생 건수를 확인한 결과, 겨울에 입원한 대상자가 3,488 (33.4%)명으로, 사계절 중 가장 많이 발생하였으며, 그 다음으로 봄은 2,888 (27.6%)명, 여름은 2,589 (24.8%)명, 가을은 1,484 (14.2%)명으로 나타났다.

ARB 단일제 복용군은 10,449 (89.9%)명, ARB 스타틴 복합제 복용군은 1,174 (10.1%)명으로 대상자의 대부분이 ARB 단일제 치료를 하는 것으로 나타났다. ARB 약제 종류에 따라 확인한 대상자 특성은 전체 대상자 특성과 비슷하였으며, 모든 특성에 대해 두 군 사이의 유의한 차이를 확인할 수 없었다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 3 최종 연구대상자의 특성

| | Total | ARB Single-pill | ARB Single-pill combination with statin | p-value |
|---|---|---|---|---|
| | n=11,623 | n=10,449 | n=1,174 | |
| Year, N(%) | | | | 0.1666 |
| 2018 | 6,005 (51.7) | 5,376 (51.4) | 629 (53.6) | |
| 2019 | 5,618 (48.3) | 5,073 (48.6) | 545 (46.4) | |
| Sex, N(%) | | | | 0.794 |
| Male | 6,523 (56.1) | 5,869 (56.2) | 654 (55.7) | |
| Female | 5,095 (43.8) | 4,575 (43.8) | 520 (44.3) | |
| Missing | 5 (0.04) | 5 (0.04) | - | |
| Age group, N(%) | | | | 0.4748 |
| <=19 years | 17 (0.1) | 16 (0.2) | 1 (0.1) | |
| 20-39 years | 81 (0.7) | 76 (0.7) | 5 (0.4) | |
| 40-64 years | 3,159 (27.2) | 2,826 (27.0) | 333 (28.4) | |
| ≥65 years | 8,631 (74.3) | 7,526 (72.0) | 835 (71.1) | |
| Missing | 5 (0.04) | 5 (0.05) | - | |
| Household income quartile, N(%) | | | | 0.2430 |
| Q1(Lowest) | 1,971 (17.0) | 1,764 (16.9) | 207 (17.6) | |
| Q2 | 1,666 (14.3) | 1,504 (14.4) | 162 (13.8) | |
| Q3 | 2,196 (18.9) | 1,954 (18.7) | 242 (20.6) | |
| Q4(Highest) | 4,606 (39.6) | 4,166 (39.9) | 440 (37.5) | |
| Missing | 1,184 (10.2) | 1,061 (10.2) | 123 (10.5) | |
| Season, N(%) | | | | 0.5635 |
| Spring | 3,223 (27.7) | 2,888 (27.6) | 335 (28.5) | |
| Summer | 2,881 (24.8) | 2,589 (24.8) | 292 (24.9) | |
| Fall | 1,653 (14.2) | 1,484 (14.2) | 169 (14.4) | |
| Winter | 3,866 (33.3) | 3,488 (33.4) | 378 (32.2) | |

*Note:* The characteristics of the groups defined by Statin use were compared using the chi-square test and t-test.
*Abbreviation:* ARB, Angiotensin II Receptor Blockers

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 2. 서울 지역 대기오염 농도

2018년에서 2019년 동안 서울특별시의 대기 오염 물질 기술 통계량을 산출한 결과는 표 4과 같다. 산출된 기술 통계량은 평균, 표준편차, 최솟값, 25% 백분위 수, 중앙값, 75% 백분위 수, 사분위수 범위, 최댓값이다. 대기오염물질 사이의 관련성을 직관적으로 살펴보기 위하여, 모든 물질의 상관관계를 나타낸 상관 행렬을 시각적으로 표현할 수 있는 히트맵 (Heat map) 분석을 통해 각 지표 간의 상관계수를 살펴보았다(그림 12). 상관계수는 피어슨 상관계수를 통해 살펴보았으며, 히트맵에서 색깔이 진한 것은 상관관계가 높은 것을 나타낸다. 파란 색상은 양의 상관관계를 의미하며, 빨간 색상은 음의 상관관계를 의미한다. 각 대기 오염 물질 별 일일 평균 농도는 그림 13과 같다.

연구 기간 동안의 각 대기오염별 평균(표준편차) 농도는 PM10 40.631(SD, 24.551)㎍/㎥, PM2.5 23.801(16.677)㎍/㎥, SO2 0.004(0.001)ppm, O3는 0.024(0.012)ppm, NO2 0.028(0.012)ppm, CO 0.514(0.172)ppm 로 나타났다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

**표 4** 2018년부터 2019년까지의 서울특별시의 대기오염물질 별 농도

| | Mean | SD | Min | 25% percentile | 50% percentile | 75% percentile | IQR | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PM10 (㎍/㎥) | 40.631 | 24.551 | 6.005 | 23.894 | 35.901 | 51.339 | 27.445 | 186.824 |
| PM2.5 (㎍/㎥) | 23.801 | 16.677 | 2.649 | 12.323 | 20.515 | 29.625 | 17.302 | 135.822 |
| $SO_2$ (ppm) | 0.004 | 0.001 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.005 | 0.002 | 0.009 |
| $O_3$ (ppm) | 0.024 | 0.012 | 0.003 | 0.015 | 0.023 | 0.032 | 0.017 | 0.067 |
| $NO_2$ (ppm) | 0.028 | 0.012 | 0.007 | 0.019 | 0.026 | 0.036 | 0.017 | 0.077 |
| CO (ppm) | 0.514 | 0.172 | 0.251 | 0.387 | 0.466 | 0.599 | 0.212 | 1.425 |

***Abbreviation:*** SD, Standard deviation; Min, Minimum; IQR, Interquartile range; Max, Maximum; Particulate matter, PM; Sulfur dioxide, $SO_2$; Ozone, $O_3$; Nitrogen dioxide, $NO_2$

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

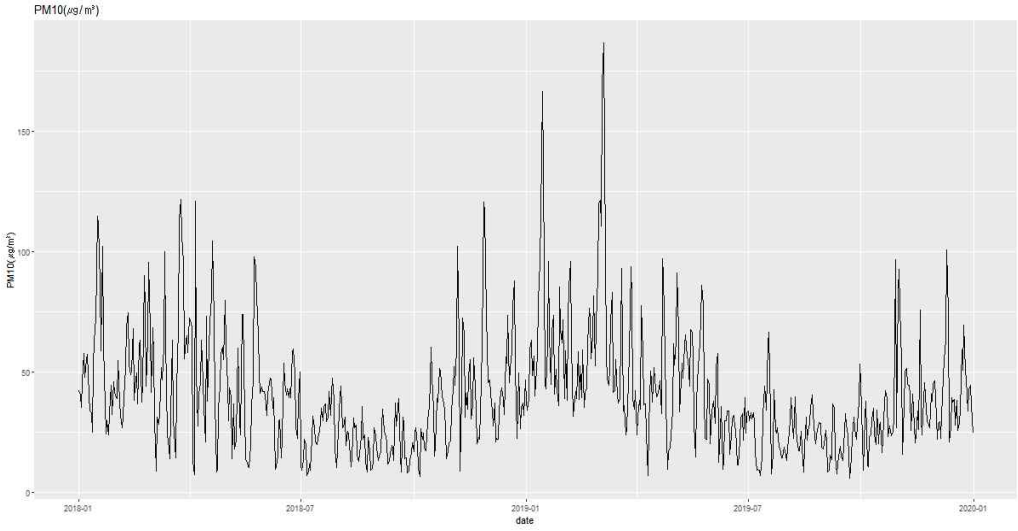
대기오염 물질 간의 상관관계를 확인한 결과, PM10은 PM2.5 (r=0.91, p=<.0001), $SO_2$ (r=0.66, p=<.0001), $NO_2$ (r=0.65, p=<.0001), CO (r=0.75, p=<.0001)와, PM2.5는 $SO_2$ (r=0.64, p=<.0001), $NO_2$ (r=0.66, p=<.0001), CO (r=0.79, p=<.0001)와, $SO_2$ 는 $NO_2$ (r=0.67, p=<.0001), CO (r=0.66, p=<.0001)와, $NO_2$ 는 CO (r=0.89, p=<.0001)와 양의 상관관계를 보였으며, $O_3$ 는 $SO_2$ (r=-0.16, p=<.0001), $NO_2$ (r=-0.48, p=<.0001), CO (r=-0.46, p=<.0001) 와 음의 상관관계를 보였으며 통계적으로 유의하였다 (그림 11).

**그림 12** 대기오염 물질 간 상관관계

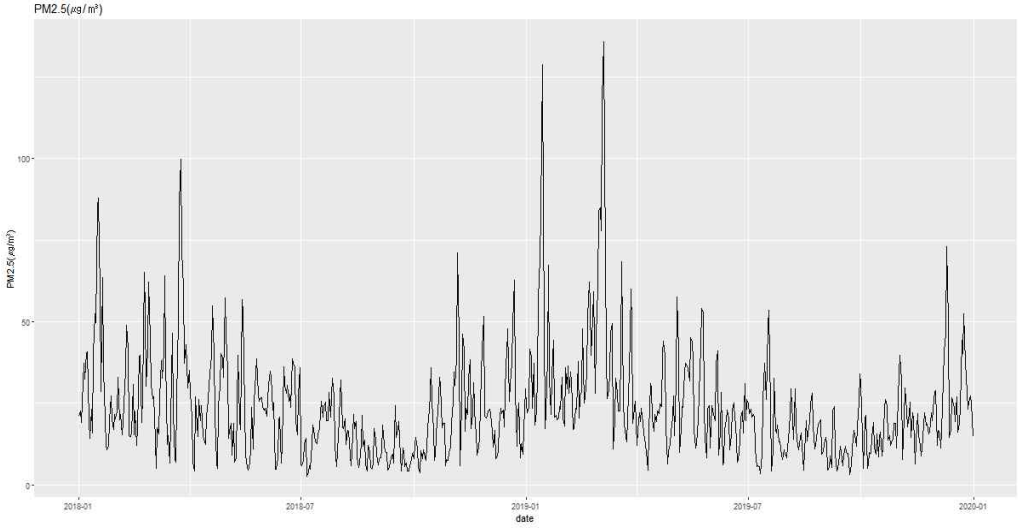
연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

**그림 13** 연구기간 동안 서울특별시의 대기오염 물질 별 일일 평균 농도

1) PM10 (㎍/㎥)

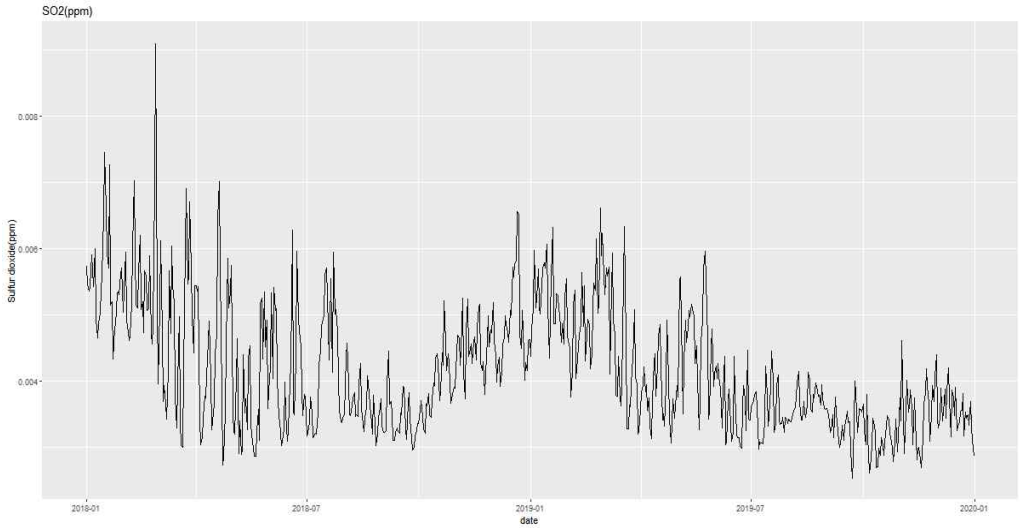



2) PM2.5 (㎍/㎥)

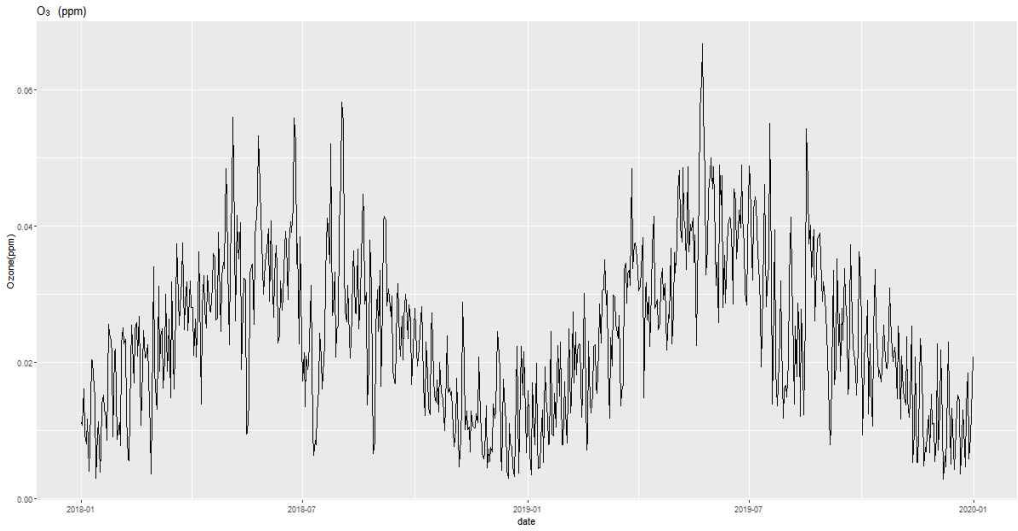


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3) $SO_2$ (ppm)

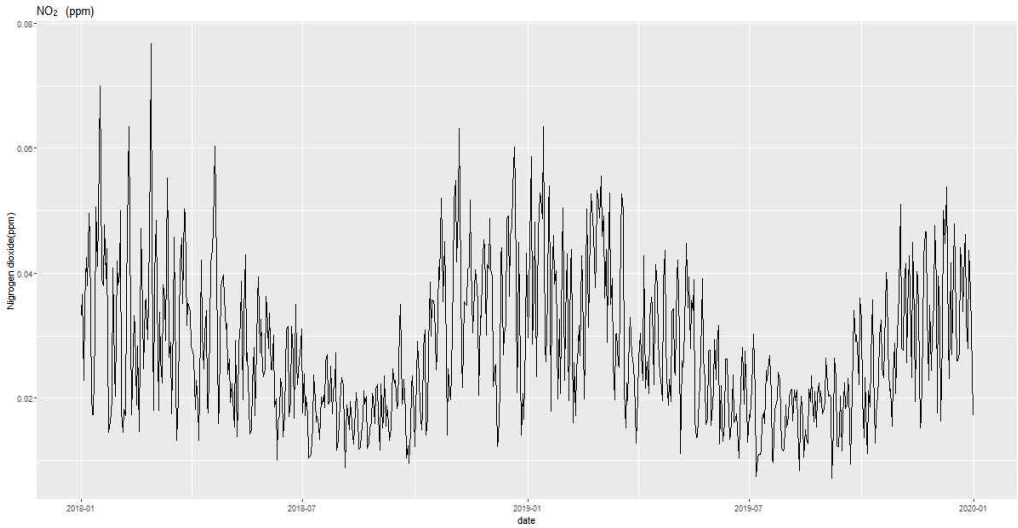



4) $O_3$ (ppm)

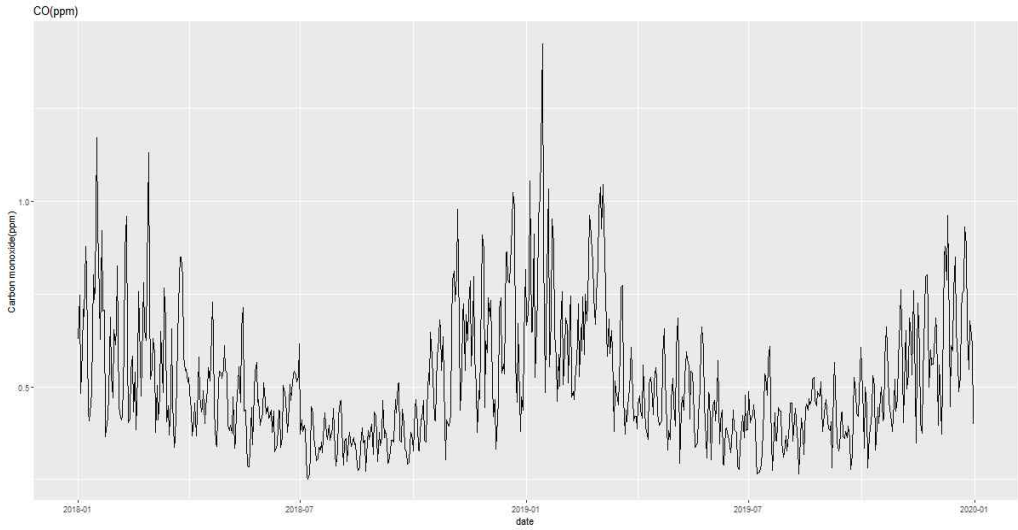


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5) $NO_2$ (ppm)




6) CO (ppm)



연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 3. 서울 지역 온도 및 상대습도

2018년에서 2019년 동안 서울특별시의 일일 평균 온도 및 상대습도의 기술 통계량을 산출한 결과는 표 5과 같다. 산출된 기술 통계량은 평균, 표준편차, 최솟값, 25% 백분위 수, 중앙값, 75% 백분위수, 사분위수 범위, 최댓값이다. 연구 기간의 평균 온도는 13.3 (표준 편차 10.9)°C 였고, 평균 상대습도는 57.1 (15.3)% 였다(표 5).

연구기간 동안 일일 평균 기온 및 상대습도의 NCS 보간 전후는 그림 14, 그림 15과 같다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

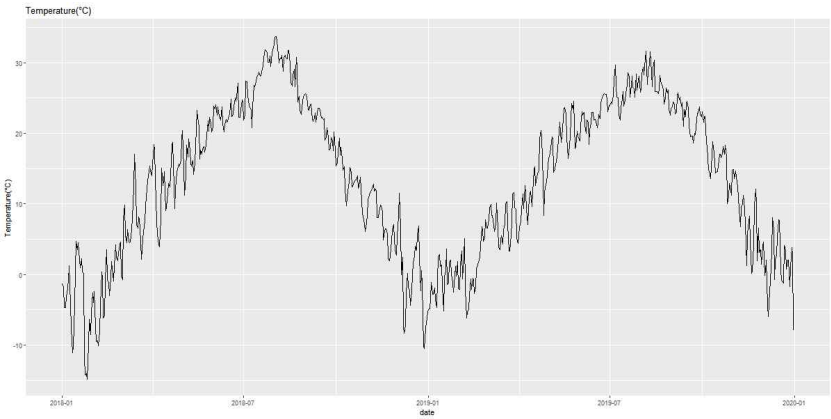
표 5 2018년부터 2019년까지의 서울특별시의 온도 및 상대습도 기술통계량

| | Mean | SD | Min | 25% percentile | 50% percentile | 75% percentile | IQR | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Temperature (°C) | 13.3 | 10.9 | -14.8 | 4.3 | 14.35 | 22.8 | 18.5 | 33.7 |
| Relative humidity (%) | 57.1 | 15.3 | 22.9 | 46.1 | 56.4 | 66.9 | 20.8 | 97.0 |

*Abbreviation:* SD, Standard deviation; Min, Minimum; IQR, Interquartile range; Max, Maximum

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

NCS 보간 전




NCS 보간 후

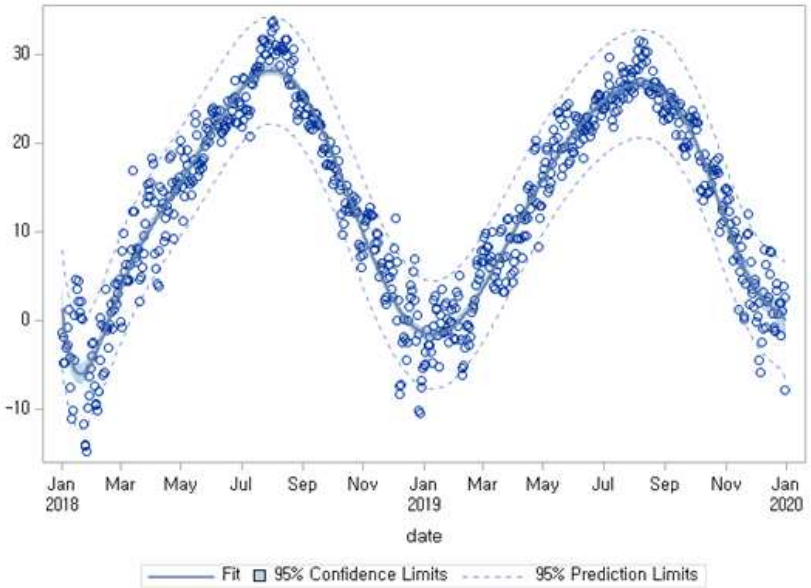
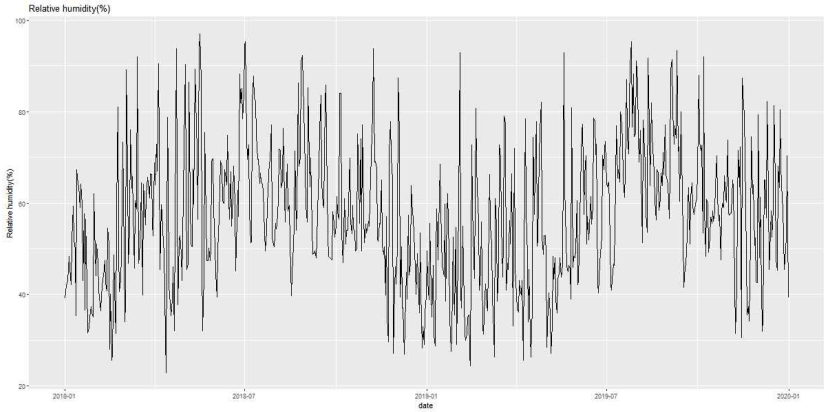



**그림 14** 연구기간 동안 서울특별시의 일일 평균 온도(NCS 보간 전후)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

NCS 보간 전




NCS 보간 후

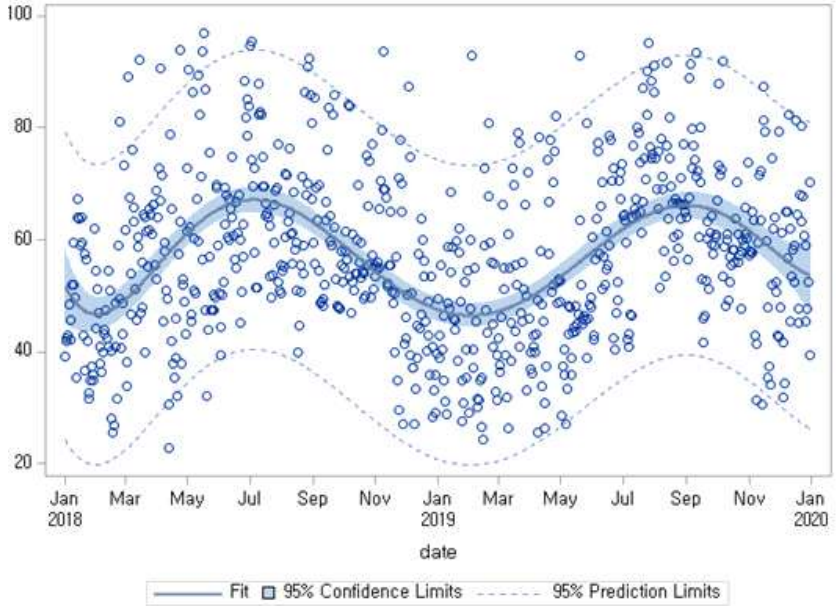



**그림 15** 연구기간 동안 서울특별시의 일일 평균 상대습도(NCS 보간 전후)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 4. 대기오염과 허혈성심질환 응급실 입원

각 대기오염 물질의 단기 노출(농도 1 단위 증가)에 대한 고혈압 환자의 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험을 입원 당일과 각각 단일 시차와 누적 시차에서 확인하였다. 증가 단위는 입자상 물질인 PM10과 PM2.5는 10$\mu g/m^3$를 사용하였으며, 가스상 물질인 $SO_2$, $O_3$, $NO_2$, CO는 10ppb를 사용하였다.

통계적으로 유의하지 않았으나 단일 시차 모형 결과에 따르면, 대체로 대기오염물질들이 lag 5까지 증가(OR>1)하다 그 이후 시차부터 감소하는(OR<1) 경향을 보였다. 이를 바탕으로 lag 05(입원 당일부터 입원 전 5일의 평균 농도)까지 누적 시차 모형을 구축하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

### 1) 고혈압군의 응급실 입원 위험

고혈압군에서 허혈성심질환 응급실 입원 발생 오즈비는 입원 당일 일일 평균 오존($O_3$) 농도가 10ppb 증가할 때 1015 (95% 신뢰구간 1.001-1.028)배 증가하는 것으로 나타났으나, 미세먼지(PM10), 초미세먼지(PM2.5), 이산화황($SO_2$ ), 이산화질소($NO_2$)와는 유의한 연관성을 확인할 수 없었다(표 6).

표 6 고혈압군의 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험(Lag 0)

| | Patients with Hypertension | |
|---|---|---|
| | Odds ratio | 95% Confidence interval |
| PM10 | 1.0018 | 0.997-1.007 |
| PM2.5 | 1.0019 | 0.995-1.009 |
| $SO_2$ | 1.0772 | 0.921-1.260 |
| $O_3$ | 1.0145 | 1.001-1.028 |
| $NO_2$ | 0.9987 | 0.988-1.010 |
| CO | 1.0001 | 0.999-1.001 |

Note: Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity.
*Abbreviation:* PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

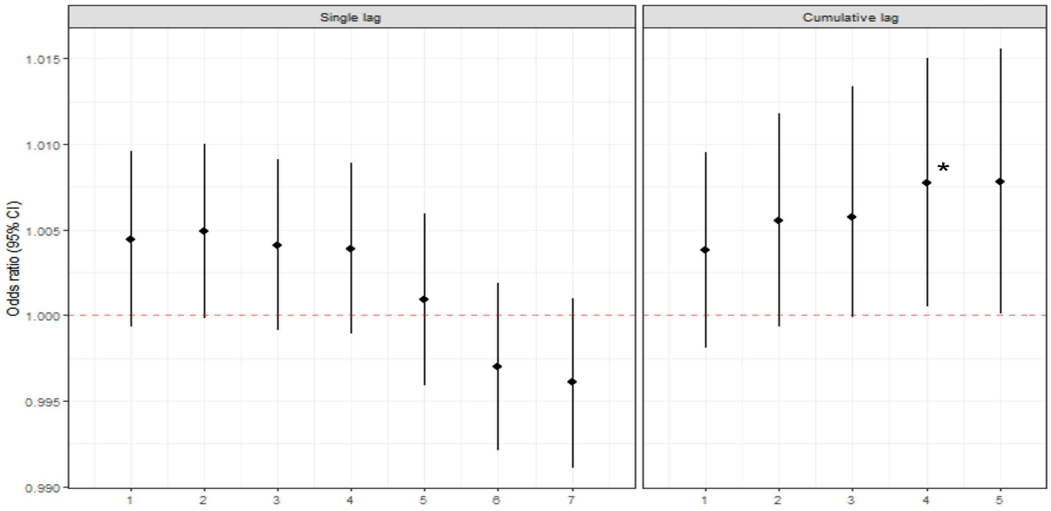
시차 모형에 대한 분석 결과는 그림 16과 같다. 단일 시차 분석 결과, 허혈성심질환 응급실 입원 4일 전의 $SO_2$ 농도가 10ppb 증가할수록 허혈성심질환 응급실 입원 위험이 1.177 (1.009-1.372)배 증가하였다. 이외의 시차나 PM10 PM2.5, $O_3$, $NO_2$, CO에 대해서는 유의한 연관성을 확인할 수 없었다.

누적 시차 분석 결과, PM10의 경우 입원일부터 입원일 4일 전(1.008; 1.001-1.015)과 5일 전(1.009; 1.000-1.016)에서 응급실 입원 발생 위험이 증가하였고, $SO_2$의 경우 입원일부터 4일 전(1.280; 1.022-1.603), 5일 전(1.274; 1.001-1.620)에서 위험이 증가하였다. 그러나 그 외의 대기오염물질과 누적 시차에서 통계적으로 유의한 연관성을 확인하지 못하였다.

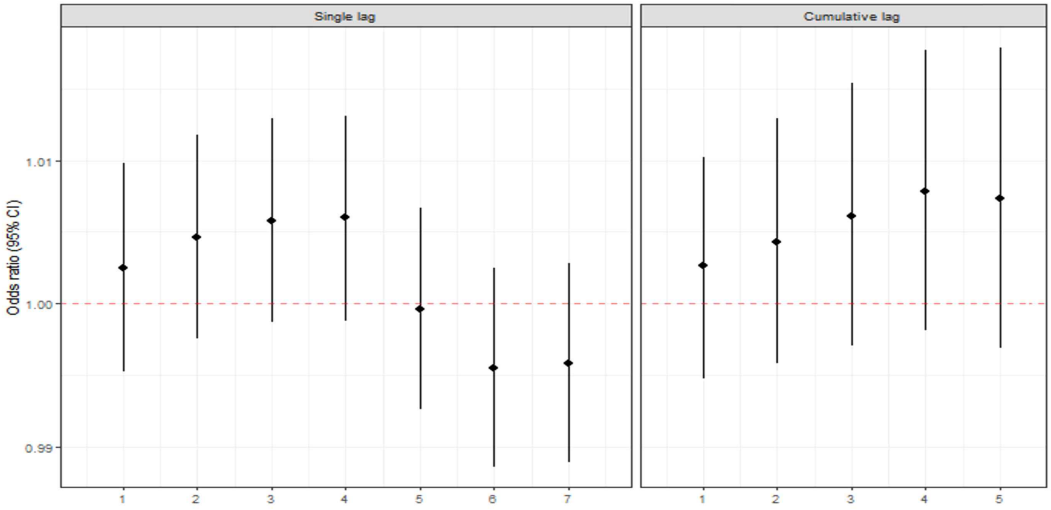
연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

**그림 16** 시차 모형에서의 고혈압군의 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험

1) PM10

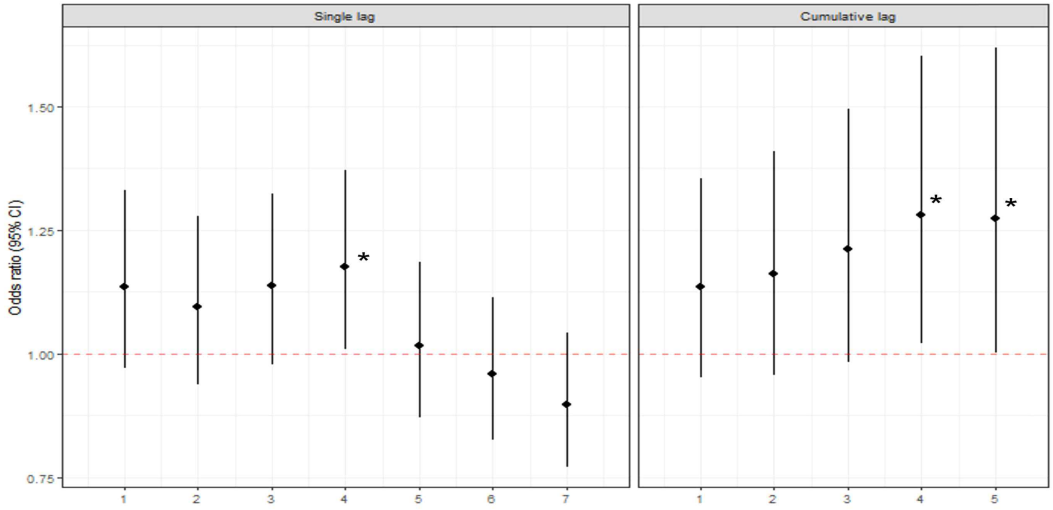



2) PM2.5

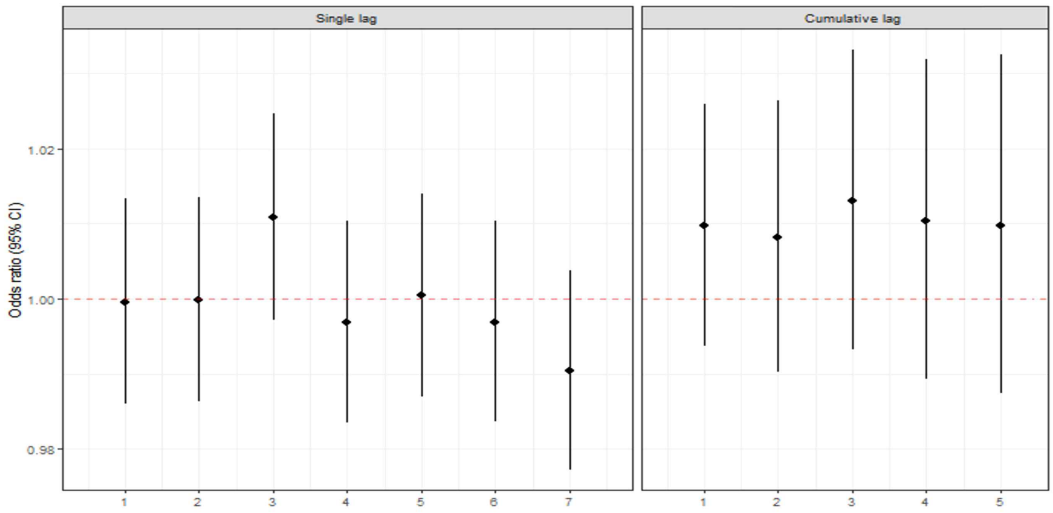


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3) $SO_2$

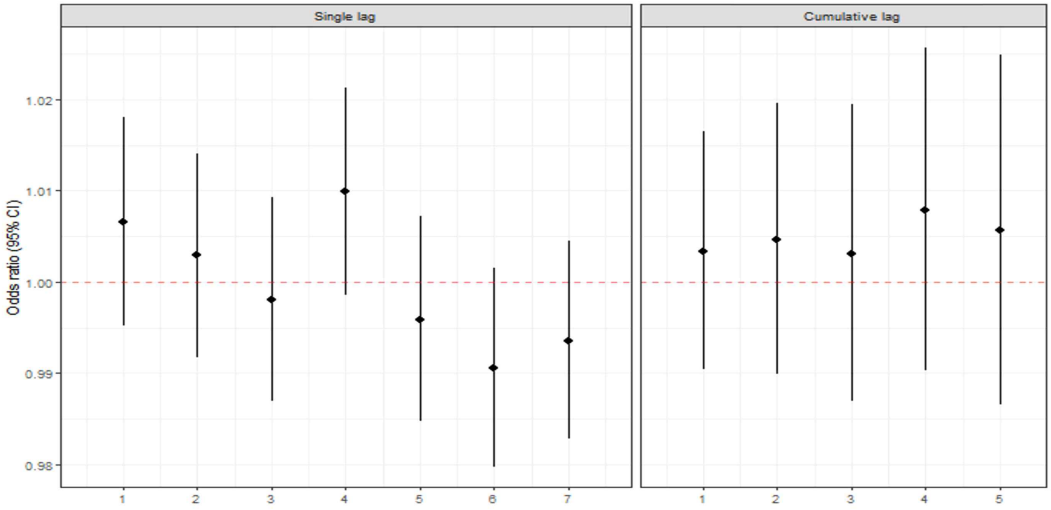



4) $O_3$

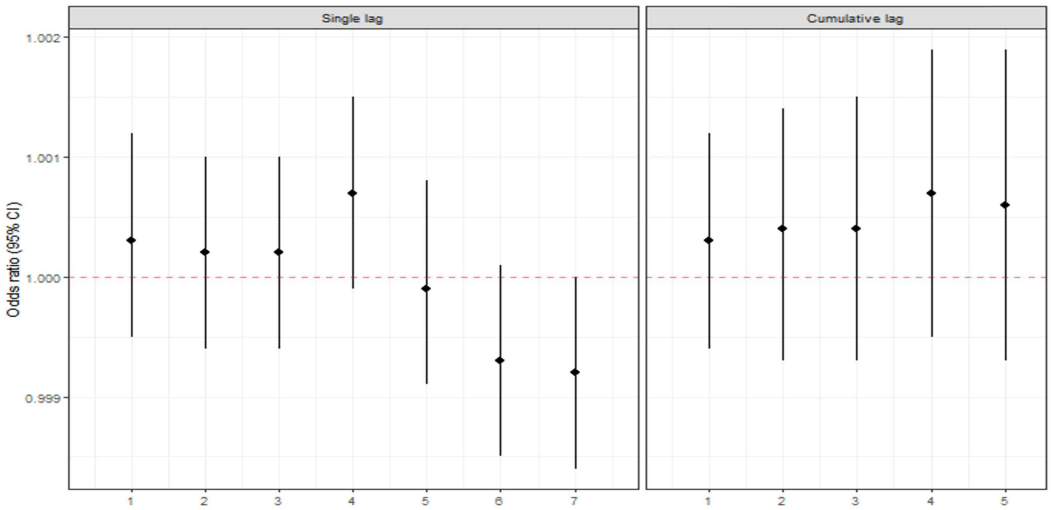


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5) NO2




6) CO




**Note:** Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity. * – $p<0.05$

***Abbreviation:*** PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

### 2) 고혈압 약물복용군의 응급실 입원 위험

고혈압 약물복용군에서 입원 당일의 모든 대기오염 물질 노출과 허혈성심질환 응급실 입원 발생 간의 유의한 연관성을 확인할 수 없었다.

**표 7** 고혈압 약물복용군의 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험(Lag0)

| | Patients with Medication | |
|---|---|---|
| | Odds ratio | 95% Confidence interval |
| PM10 | 0.9999 | 0.994-1.006 |
| PM2.5 | 0.9997 | 0.992-1.008 |
| SO2 | 1.064 | 0.889-1.274 |
| O3 | 1.012 | 0.996-1.028 |
| NO2 | 0.998 | 0.985-1.011 |
| CO | 0.9999 | 0.999-1.001 |

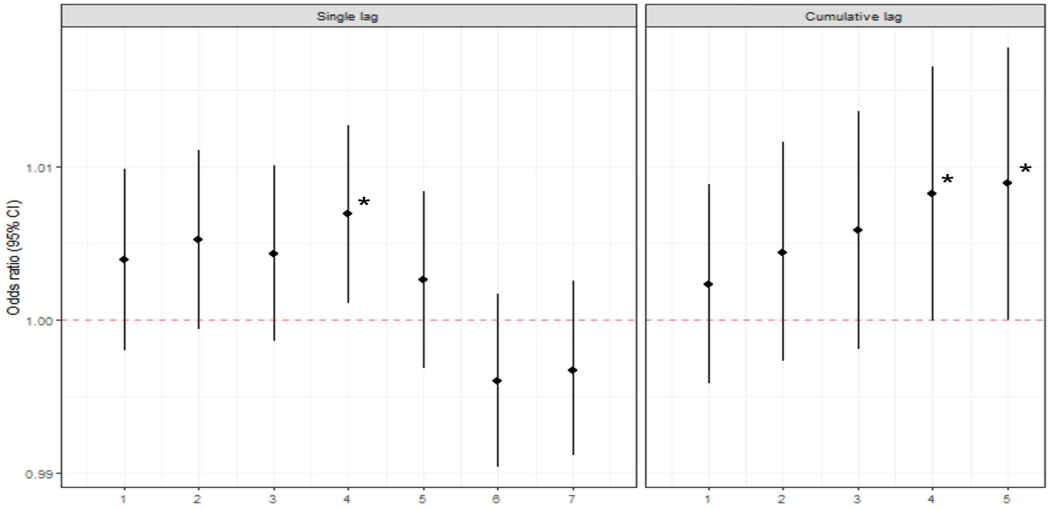
Note: Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity.
*Abbreviation:* PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

시차 모형에 대한 분석 결과는 그림 17과 같다. 단일 시차 분석 결과, 허혈성심질환 응급실 입원 4일 전의 PM10 (1.007; 1.001-1.013), PM2.5 (1.009; 1.0003-1.017), $NO_2$ (1.013; 1.0001-1.026) 그리고 입원 3일 전(1.193; 1.002-1.421), 4일 전(1.216; 1.019-1.450)의 $SO_2$의 농도 1단위 증가는 허혈성심질환 응급실 입원 위험을 증가시켰다. 누적 시차의 경우, $SO_2$의 입원일부터 입원일 4일 전(1.340; 1.004-1.736), 5일 전(1.324; 1.003-1.747)에서만 입원 위험이 증가를 확인할 수 있었다.

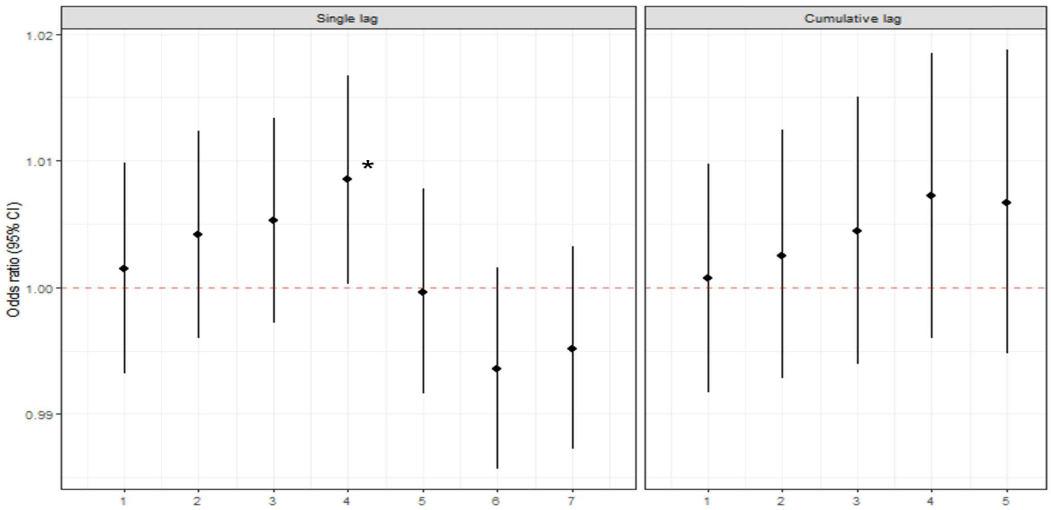
연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

**그림 17** 시차 모형에서의 고혈압 약물복용군의 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험

1) PM10

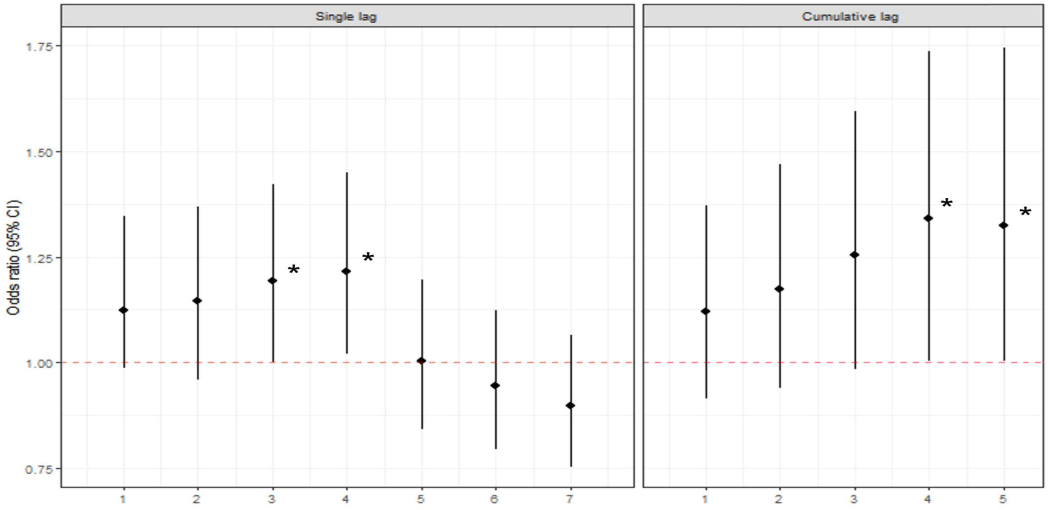



2) PM2.5

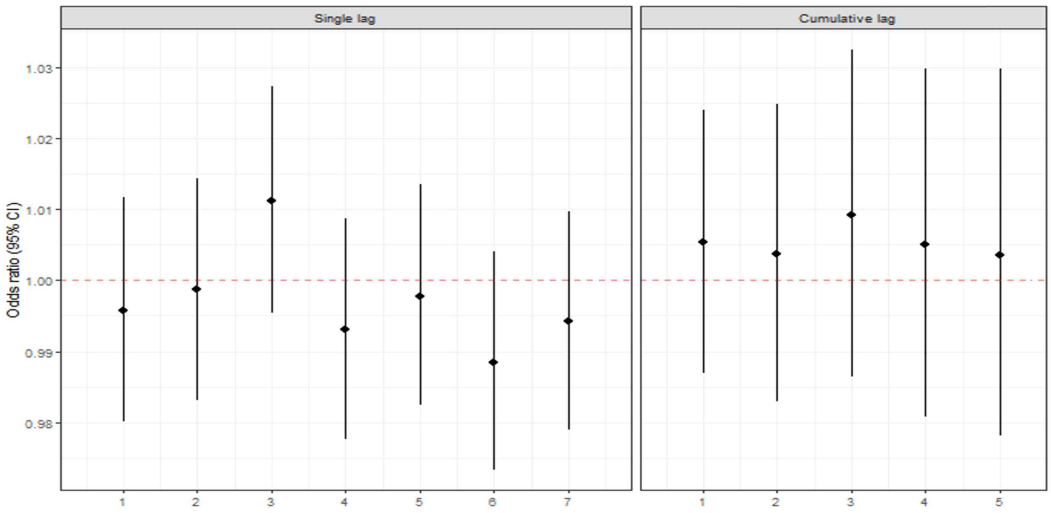


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3) $SO_2$

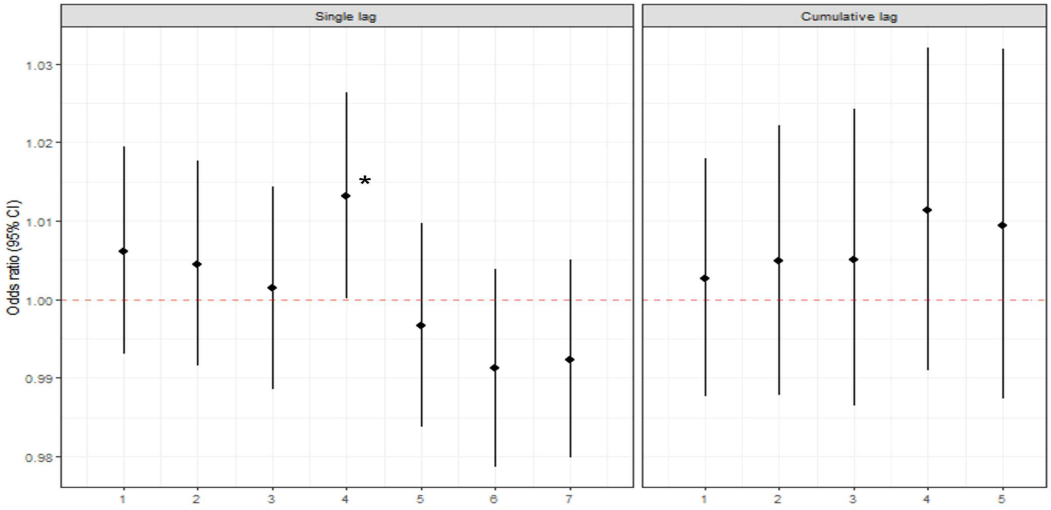



4) $O_3$

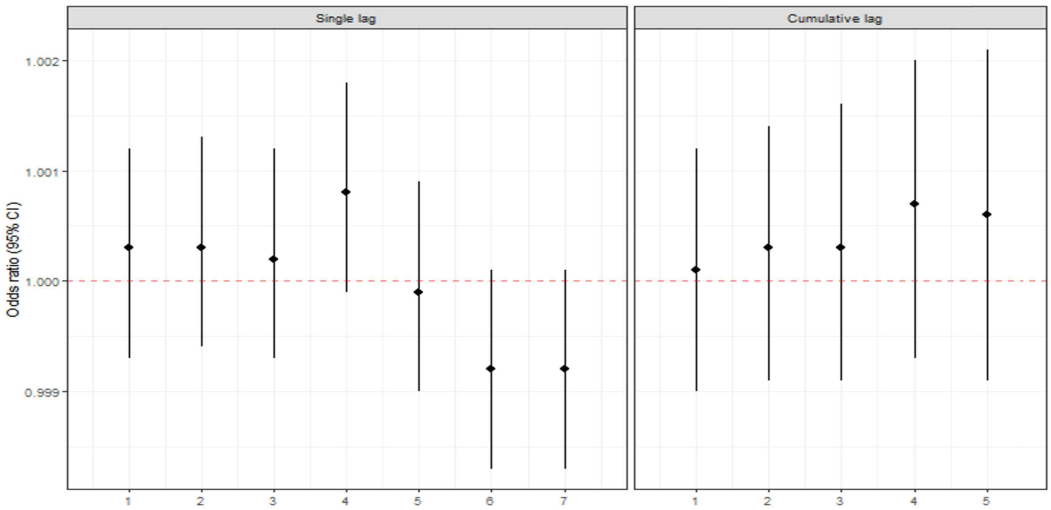


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5) $NO_2$




6) CO




**Note:** Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity.
* - $p < 0.05$
***Abbreviation:*** PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

## 5. 항고혈압제 복용에 따른 효과 변경

대기오염과 심혈관질환 입원 위험 사이의 연관성에서 고혈압 환자의 약물 복용력에 따른 효과 변경을 확인하기 위해 ARB 단일제군과 ARB 스타틴 복합제군으로 층화하여 분석한 결과는 그림 18과 같다. 모든 분석은 시차모형(lag01~lag05)에 대해서만 수행되었다.

입원일에서 입원 하루전의 PM10 평균 농도가 10μg/$m^3$ 증가할 때, ARB 스타틴 복합제군의 허혈성심질환 응급실 입원 위험(0.964; 0.930-0.998)은 ARB 단일제군(1.005; 0.994-1.017)보다 낮았으며, 두 군 사이의 입원 위험의 차이는 통계적으로 유의하였다(p for interaction = 0.025). 이외의 시차에서는 두 군 사이의 입원위험도 차이가 통계적으로 유의하지 않았다 (p for interaction >0.05).

PM2.5의 경우도, 입원일에서 입원 하루전의 평균 농도가 10μg/$m^3$ 증가할 때, ARB 스타틴 복합제군의 허혈성심질환 응급실 입원 위험(0.946; 0.900-0.995)은 ARB 단일제군(1.003; 0.988-1.019)보다 낮았으며, 두 군 사이의 입원 위험의 차이는 통계적으로 유의하였다(p for interaction = 0.028). 이외의 시차에서는 두 군 사이의 입원위험도 차이가 통계적으로 유의하지 않았다 (p for interaction >0.05).

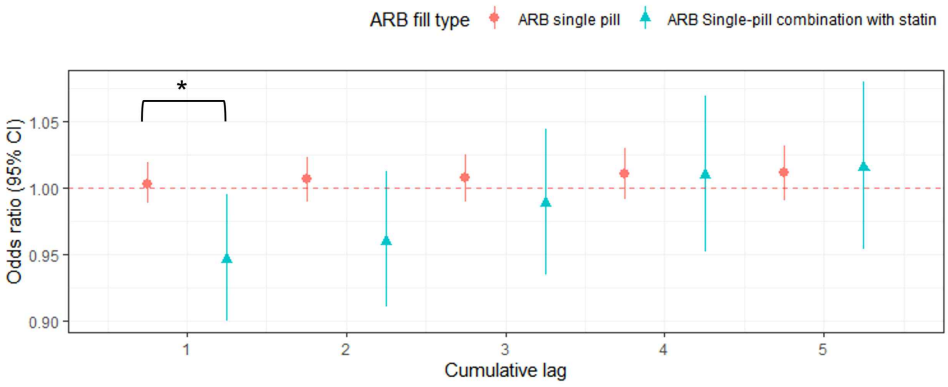
$SO_2$, $O_3$, $NO_2$, CO 와 같은 가스상 물질의 경우, 모든 시차에서 두 군 사이의 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었다 (p for interaction >0.05).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

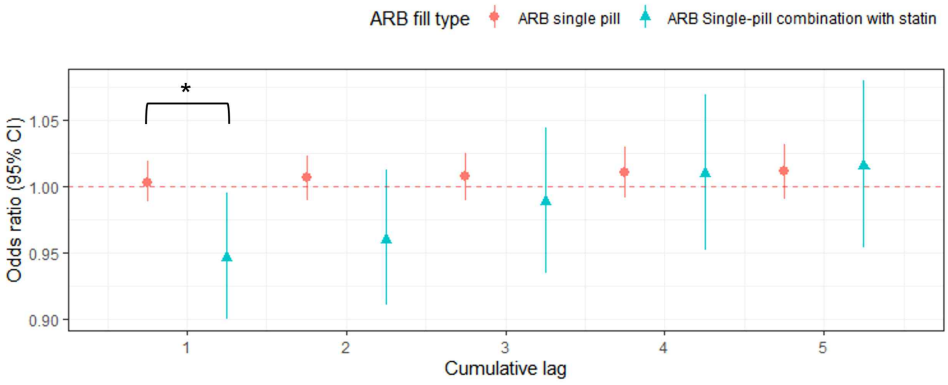
**그림 18** 시차모형에 대한 ARB 복용에 따른 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험

차이

1) PM10

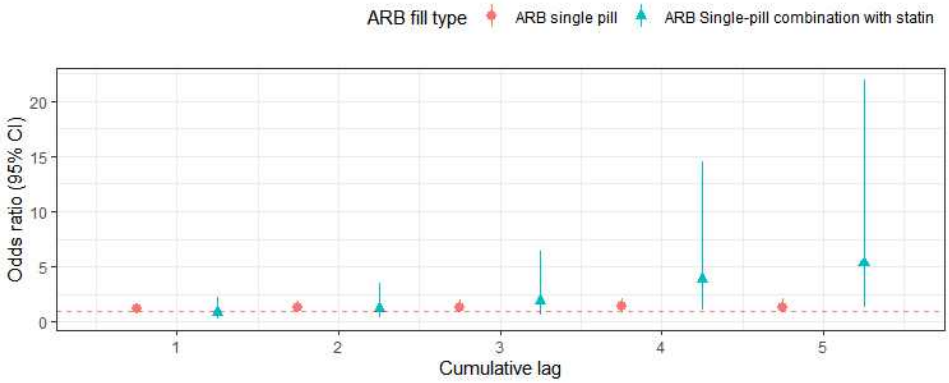



2) PM2.5

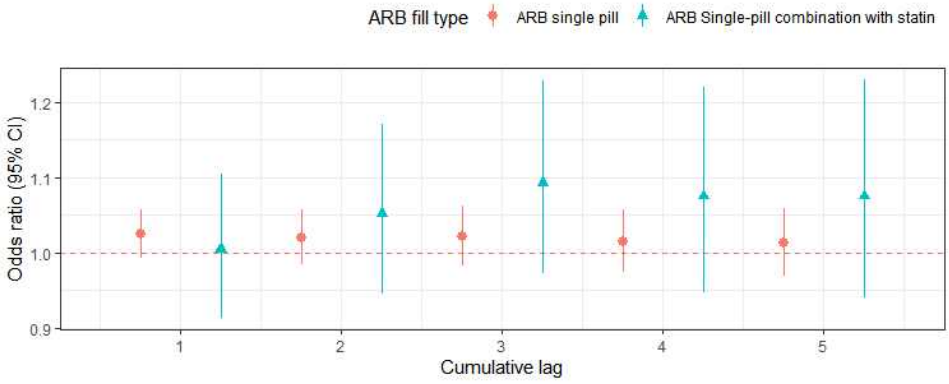


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3) $SO_2$

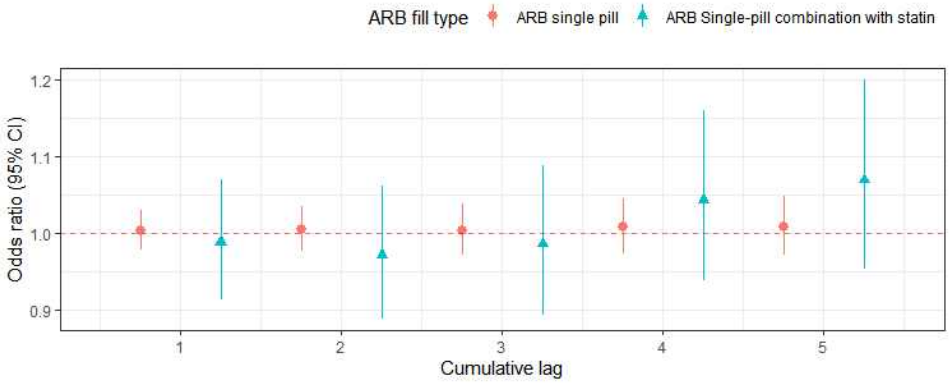



4) $O_3$

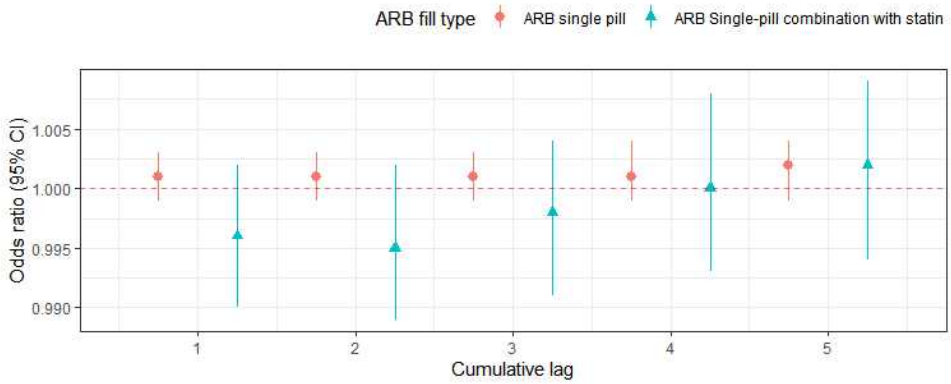


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5) $NO_2$




6) CO




**Note:** Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity. * - p for interaction < 0.05
***Abbreviation:*** PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 6. 민감도 분석

## 6.1. 대상자 재정의

### 6.1.1. 동반질환(이상지질혈증 및 당뇨병)

고혈압 관찰기간(입원 전 3년부터 입원까지) 내에 이상지질혈증 및 당뇨병을 주부상병으로 입원 1회 이상 또는 외래 2회 이상 방문한 대상자로 제한한 결과 10,245명이 민감도 분석에 포함되었다. ARB 단일제 복용군은 9,095 (88,8%)명, ARB 스타틴 복합제 복용군은 1,050 (11,2%)명으로, 대상자의 대부분이 이상지질혈증 및 당뇨병을 동반질환으로 가지고 있는 것으로 나타났다. ARB 약제 종류에 따라 확인한 대상자 특성은 전체 대상자 특성과 비슷하였으며, 모든 특성에 대해 두 군 사이의 유의한 차이를 확인할 수 없었다 (표 8).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 8 이상지질혈증 및 당뇨병을 동반질환으로 가진 대상자의 특성

| | Total | ARB Single-pill | ARB Single-pill combination with statin | p-value |
|---|---|---|---|---|
| | n=10,245 | n=9,095 | n=1,150 | |
| Year, N(%) | | | | 0.255 |
| 2018 | 5,317 (51.9) | 4,702 (51.7) | 615 (53.5) | |
| 2019 | 4,928 (48.1) | 4,393 (48.3) | 535 (46.5) | |
| Sex, N(%) | | | | 0.962 |
| Male | 5,706 (55.7) | 5,066 (55.7) | 640 (55.7) | |
| Female | 4,535 (44.3) | 4,025 (44.3) | 510 (44.3) | |
| Missing | | | | |
| Age group, N(%) | | | | 0.497 |
| ≤19 years | 11 (0.1) | 10 (0.1) | 1 (0.1) | |
| 20-39 years | 54 (0.5) | 49 (0.5) | 5 (0.4) | |
| 40-64 years | 2,700 (26.4) | 2,376 (26.1) | 324 (28.2) | |
| ≥65 years | 7,476 (73.0) | 6,656 (73.2) | 820 (71.3) | |
| Missing | | | | |
| Household income quartile, N(%) | | | | |
| Q1(Lowest) | 1,725 (16.8) | 1,521 (16.7) | 204 (17.7) | 0.214 |
| Q2 | 1,439 (14.0) | 1,280 (14.1) | 159 (13.8) | |
| Q3 | 1,927 (18.8) | 1,691 (18.6) | 236 (20.5) | |
| Q4(Highest) | 4,071 (39.7) | 3,641 (40.0) | 430 (37.4) | |
| Missing | 1,083 (10.6) | 962 (10.6) | 121 (10.5) | |
| Season, N(%) | | | | 0.603 |
| Spring | 2,862 (27.9) | 2,531 (27.8) | 331 (28.8) | |
| Summer | 2,533 (24.7) | 2,247 (24.7) | 286 (24.9) | |
| Fall | 1,462 (14.3) | 1,297 (14.3) | 165 (14.3) | |
| Winter | 3,388 (33.1) | 3,020 (33.2) | 368 (32.0) | |

*Note:* The characteristics of the groups defined by Statin use were compared using the chi-square test and t-test.
*Abbreviation:* ARB, Angiotensin II Receptor Blockers

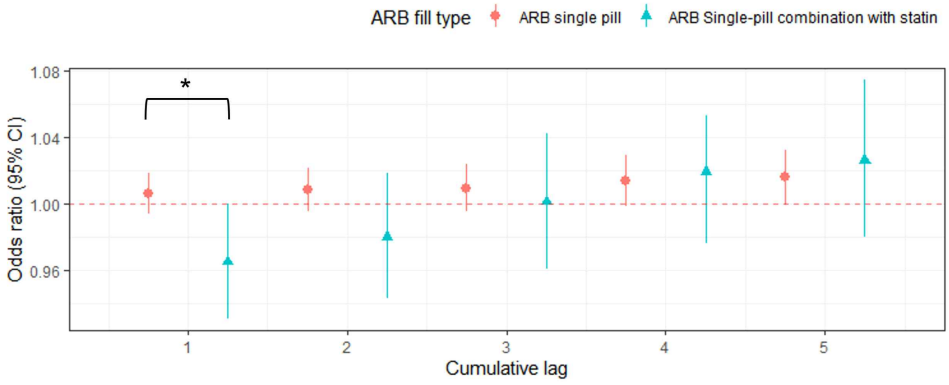
연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

ARB 단일제군과 ARB 스타틴 복합제군에 대한 층화 분석 결과(그림 19), 메인 분석 결과와 일관된 결과를 보였다. 입원일에서 입원 하루전의 PM10, PM2.5 평균 농도가 10μg/$m^3$ 증가할 때, ARB 단일제군(PM10: 1.006; 0.994-1.018, PM2.5: 1.003; 0.987-1.020)보다 ARB 스타틴 복합제군(PM10: 0.965; 0.931-1.000, PM2.5: 0.947; 0.901-0.996)에서 더 낮은 허혈성심질환 응급실 입원 위험을 나타났으며, 두 군 사이의 입원 위험의 차이는 통계적으로 유의하였다(p for interaction: $PM_{10}$ 0.031; $PM_{2.5}$ 0.033). 그러나 이외의 시차와 $SO_2$, $O_3$, $NO_2$, CO에 대해서는 두 군 사이의 입원위험도 차이가 통계적으로 유의하지 않았다 (p for interaction >0.05).

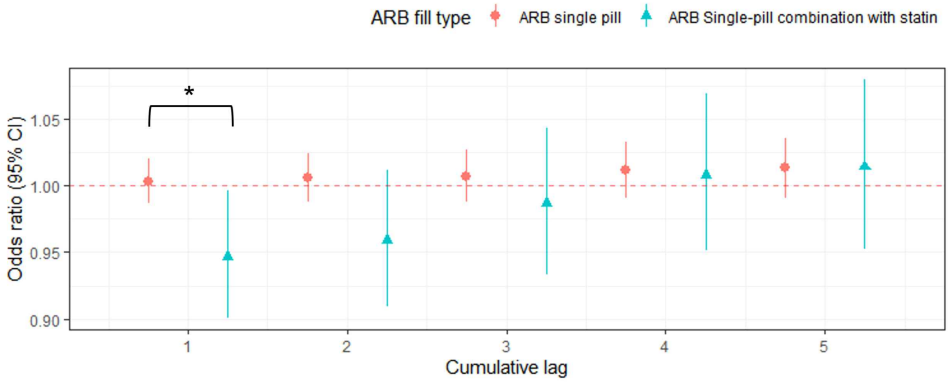
연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

**그림 19** 동반질환 민감도 분석 결과

1) PM10

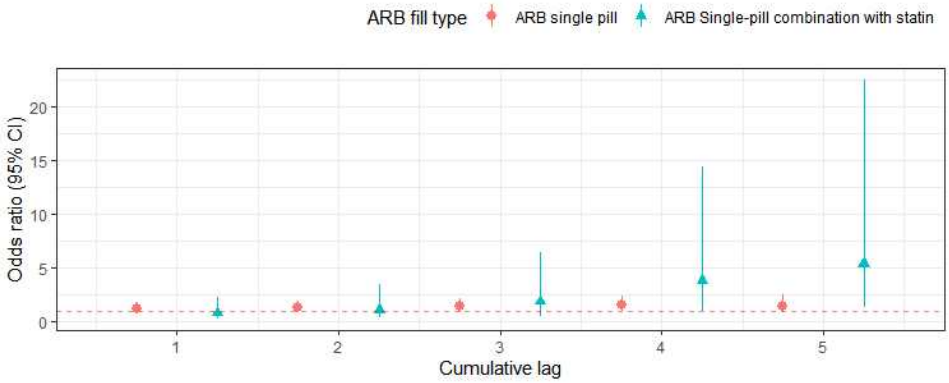



2) PM2.5

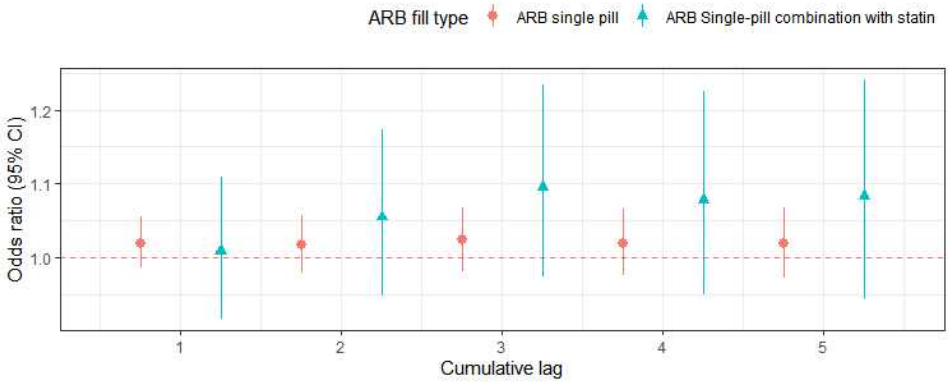


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3) $SO_2$

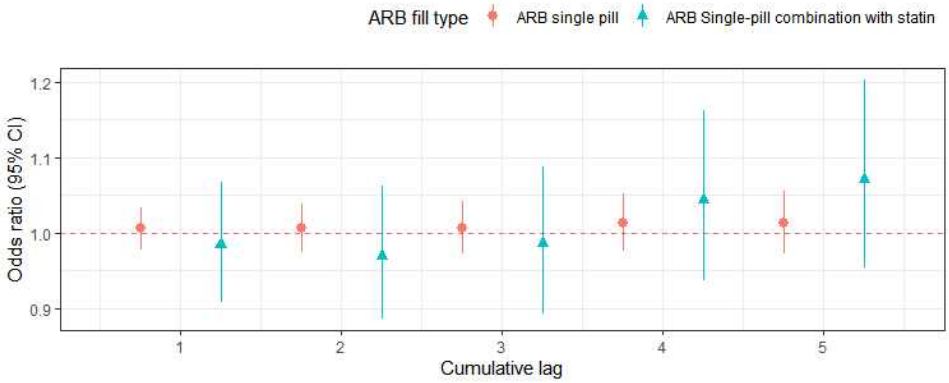



4) $O_3$

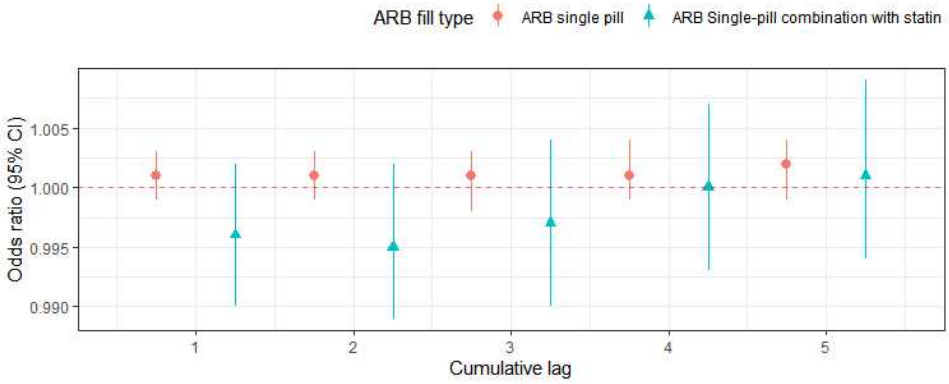


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5) $NO_2$




6) CO




**Note:** Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity. * - p for interaction < 0.05.
***Abbreviation:*** PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

### 6.1.2. 고혈압군 재정의

고혈압 관찰기간(입원 전 3년부터 입원까지) 내에 항고혈압제 처방일 2회 이상 받거나 총 처방일이 180일 이상인 대상자로 제한한 결과 총 9,486명이 민감도 분석에 포함되었다. ARB 단일제 복용군은 8,458 (89.2%)명, ARB 스타틴 복합제 복용군은 1,028 (10.8)명으로 나타났다. ARB 약제 종류에 따라 확인한 대상자 특성은 전체 대상자 특성과 비슷하였으며, 모든 특성에 대해 두 군 사이의 유의한 차이를 확인할 수 없었다(표 9).

ARB 단일제군과 ARB 스타틴 복합제군에 대한 층화 분석 결과는 그림 20과 같으며, 모든 대기오염물질과 누적 시차에서 통계적으로 유의한 연관성을 확인하지 못하였다 (p for interaction>0.05).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 9 재정의된 고혈압 대상자의 특성

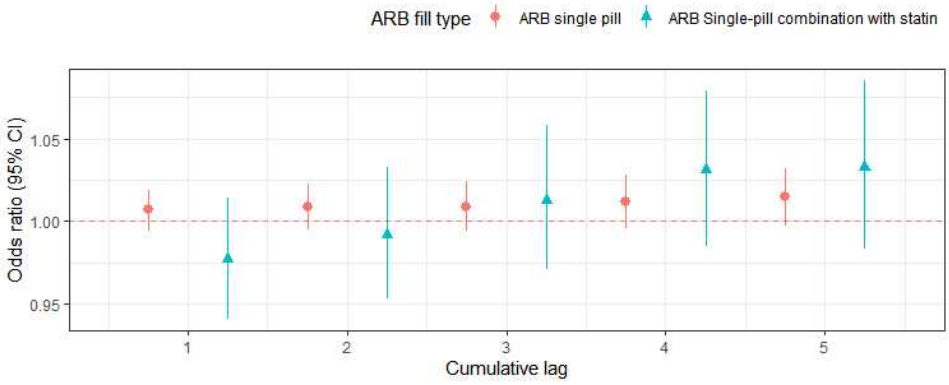
| | Total | ARB Single-pill | ARB Single-pill combination with statin | p-value |
|---|---|---|---|---|
| | n=9,486 | n=8,458 | n=1,028 | |
| **Year, N(%)** | | | | 0.308 |
| 2018 | 4,942 (52.1) | 4,391 (51.92) | 551 (53.6) | |
| 2019 | 4,544 (47.9) | 4,067 (48.08) | 477 (46.4) | |
| **Sex, N(%)** | | | | 0.842 |
| Male | 5,303 (55.9) | 4,731 (55.94) | 572 (55.6) | |
| Female | 4,178 (44.0) | 3,722 (44.01) | 456 (44.4) | |
| Missing | 5 (0.05) | 5 (0.06) | - | |
| **Age group, N(%)** | | | | 0.678 |
| ≤19 years | 9 (0.1) | 8 (0.09) | 1 (0.1) | |
| 20-39 years | 36 (0.4) | 33 (0.39) | 3 (0.3) | |
| 40-64 years | 2,415 (25.5) | 2,138 (25.28) | 277 (26.9) | |
| ≥65 years | 7,021 (74.0) | 6,274 (74.18) | 747 (72.7) | |
| Missing | 5 (0.05) | 5 (0.06) | - | |
| **Household income quartile, N(%)** | | | | 0.563 |
| Q1(Lowest) | 1,603 (16.9) | 1,418 (16.77) | 185 (18.0) | |
| Q2 | 1,332 (14.0) | 1,194 (14.12) | 138 (13.4) | |
| Q3 | 1,748 (18.4) | 1,535 (18.15) | 213 (20.7) | |
| Q4(Highest) | 3,890 (41.0) | 3,497 (41.35) | 393 (38.2) | |
| Missing | 913 (9.6) | 814 (8.9) | 99 (9.63) | |
| **Season, N(%)** | | | | 0.506 |
| Spring | 2,568 (27.1) | 2,274 (26.89) | 294 (28.6) | |
| Summer | 2,359 (24.9) | 2,105 (24.89) | 254 (24.7) | |
| Fall | 1,439 (15.2) | 1,280 (15.13) | 159 (15.5) | |
| Winter | 3,120 (32.9) | 2,799 (33.09) | 321 (31.2) | |

*Note:* The characteristics of the groups defined by Statin use were compared using the chi-square test and t-test.
*Abbreviation:* ARB, Angiotensin II Receptor Blockers

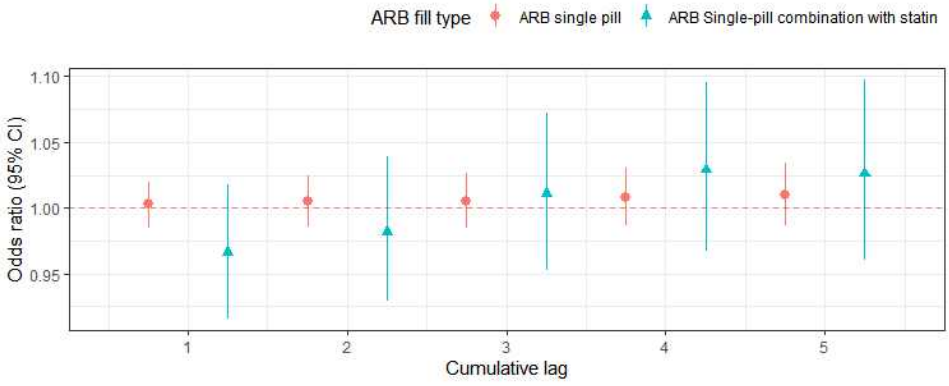
연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

**그림 20** 고혈압군 재정의 민감도 분석 결과

1) PM10

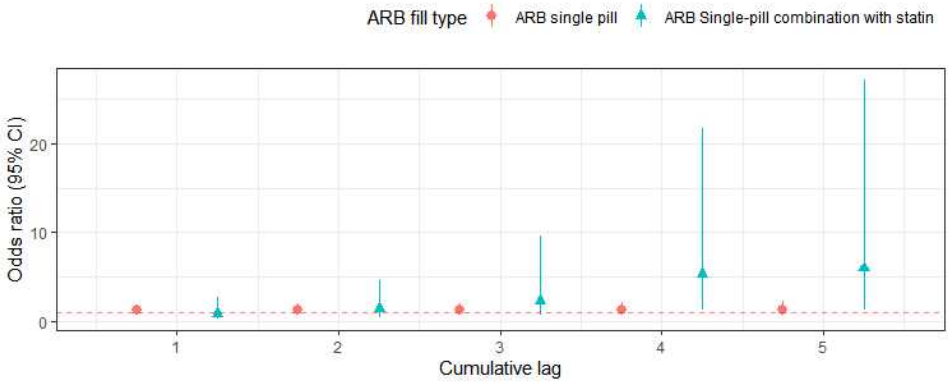



2) PM2.5

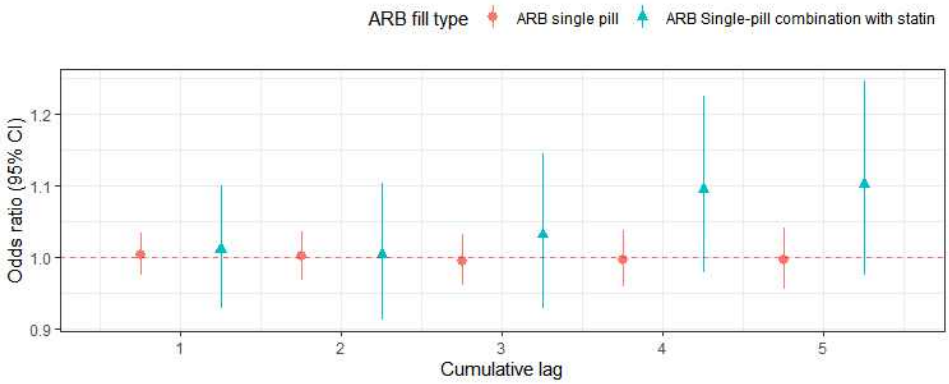


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3) $SO_2$

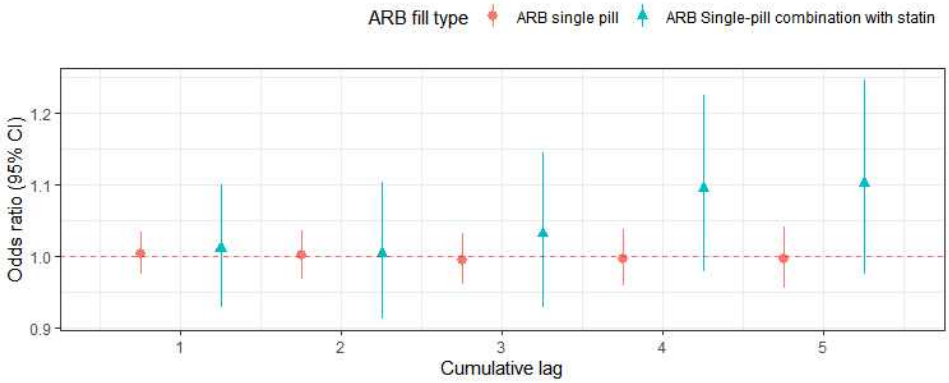



4) $O_3$

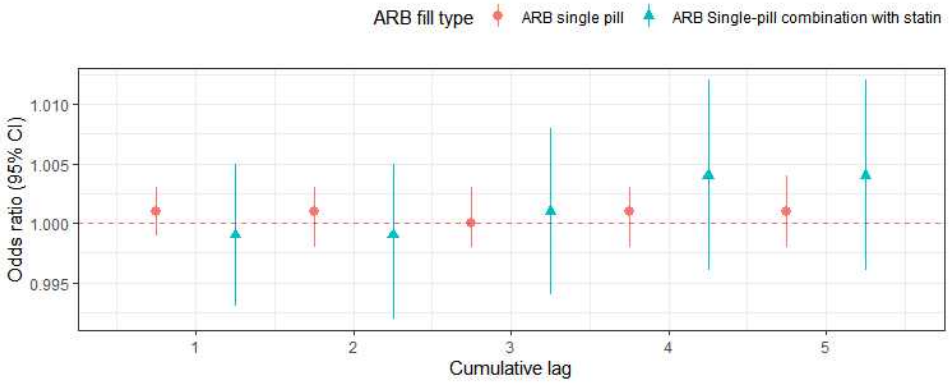


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5) $NO_2$




6) CO




**Note:** Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity. * - p for interaction < 0.05.
***Abbreviation:*** PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

### 2) 결과변수 재정의 - 급성심근경색

급성심근경색으로 결과 변수를 제한하여 선정된 2,533명이 분석에 포함되었으며, ARB 단일제 복용군은 2,311 (91.2%)명, ARB 스타틴 복합제 복용군은 222 (8.8%)명으로 나타났다. 대부분 ARB 단일제 복용군이었으며 허혈성심질환에 비해 ARB 스타틴 복합제군의 비율이 작은 것으로 나타났다. ARB 약제 종류에 따라 확인한 대상자 특성은 전체 대상자 특성과 비슷하였으며, 모든 특성에 대해 두 군 사이의 유의한 차이를 확인할 수 없었다(표 10).

ARB 단일제군과 ARB 스타틴 복합제군에 대한 층화분석을 수행한 결과는 그림 21과 같으며, 모든 대기오염물질과 누적 시차에서 통계적으로 유의한 연관성을 확인할 수 없었다 (p for interaction>0.05).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 10 결과변수 재정의: 급성심근경색 대상자의 특성

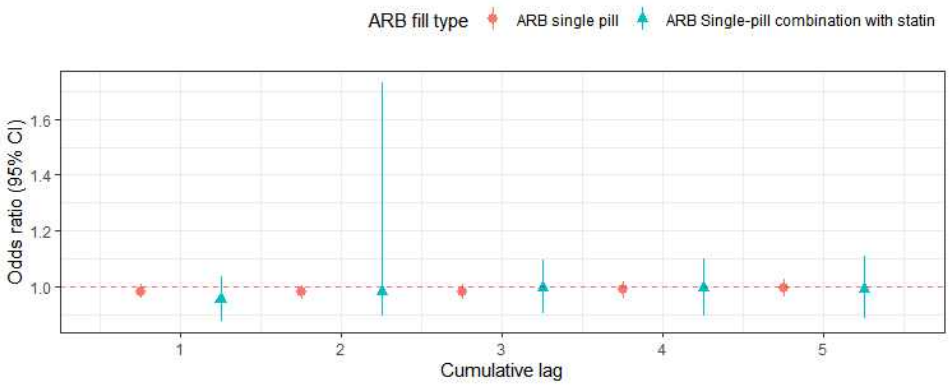
| | Total | ARB Single-pill | ARB Single-pill combination with statin | p-value |
|---|---|---|---|---|
| | n=2,533 | n=2,311 | n=222 | |
| **Year, N(%)** | | | | 0.319 |
| 2018 | 1,276 (50.4) | 1,157 (50.06) | 119 (53.6) | |
| 2019 | 1,257 (49.6) | 1,154 (49.94) | 103 (46.4) | |
| **Sex, N(%)** | | | | 0.271 |
| Male | 1,670 (65.9) | 1,531 (66.25) | 139 (62.6) | |
| Female | 862 (34.0) | 779 (33.71) | 83 (37.4) | |
| Missing | 1 (0.0) | (0.00) | (0.0) | |
| **Age group, N(%)** | | | | 0.558 |
| ≤19 years | 2 (0.1) | 2 (0.09) | - | |
| 20-39 years | 12 (0.5) | 12 (0.52) | - | |
| 40-64 years | 824 (32.5) | 757 (32.76) | 67 (30.2) | |
| ≥65 years | 1,694 (66.9) | 1,539 (66.59) | 155 (69.8) | |
| Missing | 1 (0.0) | 1 (0.04) | (0.0) | |
| **Household income quartile, N(%)** | | | | 0.421 |
| Q1(Lowest) | 466 (18.4) | 425 (18.39) | 41 (18.5) | |
| Q2 | 417 (16.5) | 386 (16.70) | 31 (14.0) | |
| Q3 | 461 (18.2) | 412 (17.83) | 49 (22.1) | |
| Q4(Highest) | 943 (37.2) | 860 (37.21) | 83 (37.4) | |
| Missing | 246 (9.7) | 228 (9.87) | 18 (8.1) | |
| **Season, N(%)** | | | | 0.962 |
| Spring | 694 (27.4) | 632 (27.35) | 62 (27.9) | |
| Summer | 637 (25.1) | 583 (25.23) | 54 (24.3) | |
| Fall | 363 (14.3) | 329 (14.24) | 34 (15.3) | |
| Winter | 839 (33.1) | 767 (33.19) | 72 (32.4) | |

*Note:* The characteristics of the groups defined by Statin use were compared using the chi-square test and t-test.
*Abbreviation:* ARB, Angiotensin II Receptor Blockers

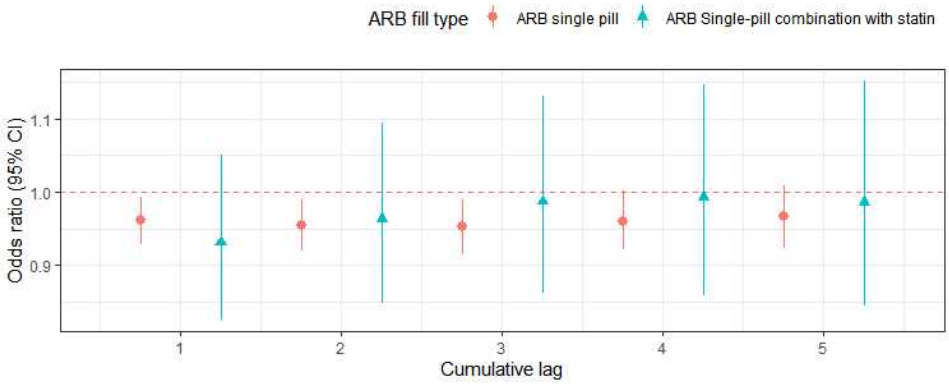
연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

그림 21 결과변수 민감도 분석 결과

1) PM10

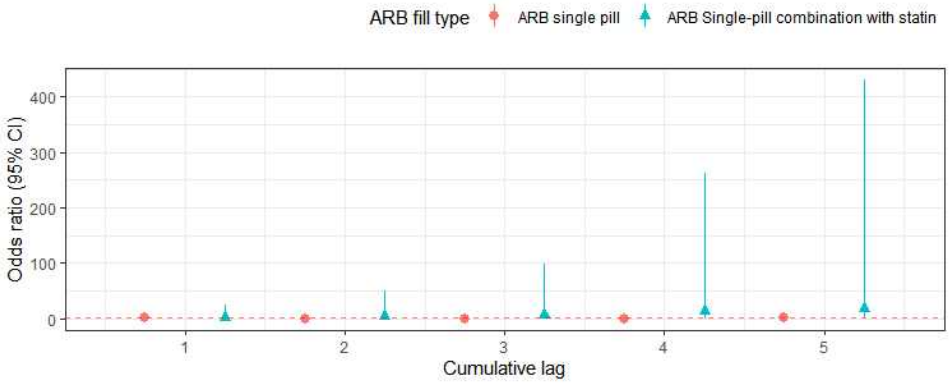



2) PM2.5

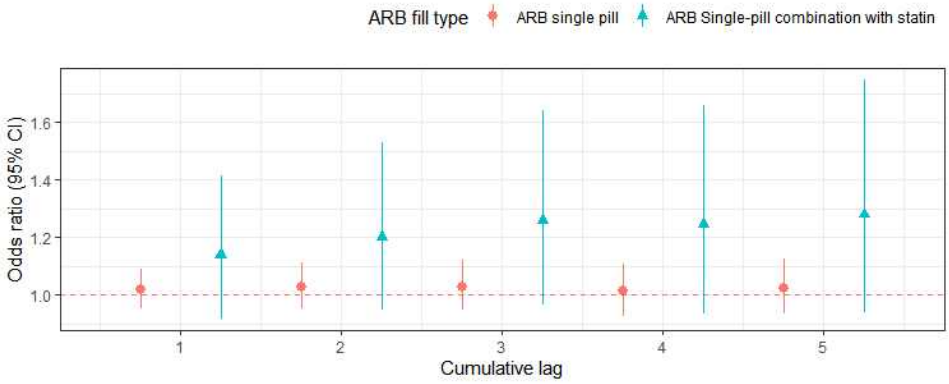


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3) $SO_2$

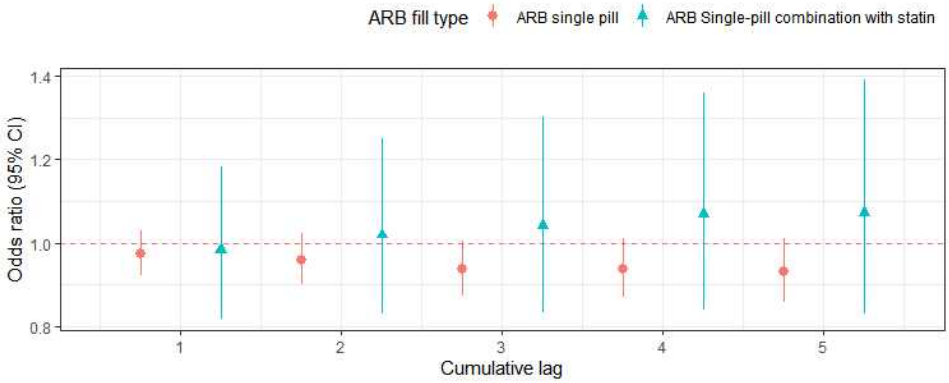



4) $O_3$

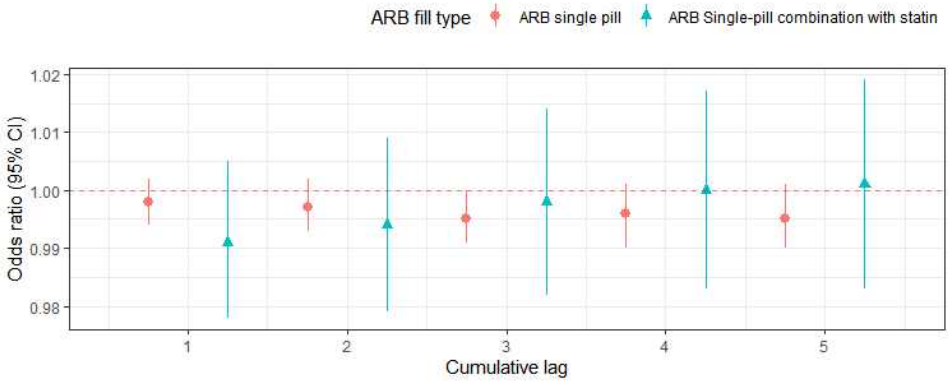


연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

5) $NO_2$




6) CO




**Note:** Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity. * - p for interaction < 0.05.
***Abbreviation:*** PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

입원 2~3년 전 고혈압 진단을 받은 대상에 대해 1년 약물순응도를 확인한 결과, 총 11,206명이 분석에 포함되었으며 ARB 단일제군은 10,062명, ARB 스타틴 복합제군은 1,144명이었다. ARB 스타틴 복합제군의 평균 1년 약물 순응도는 55.1 (0.9)로 ARB 단일제군 (49.8; 0.3)보다 높게 나타났으며 통계적으로 두 군간 유의한 차이가 있었다. 최적의 순응도 기준(MPR 80 이상)에 따라 두 군의 순응도를 비교한 결과, ARB 스타틴 복합제에서 최적의 순응도를 가지는 대상자의 비율이 높은 것으로 확인되었다(표 11).

**표 11** ARB 약제 종류에 따른 순응도

| | ARB Single-pill | ARB Single-pill combination with statin | p-value |
|---|---|---|---|
| **MPR Mean, SD** | 49.8 (0.3) | 55.1 (0.9) | <.0001 |
| **Adherence N (%)** | | | <.0001 |
| Good (≥80%) | 8,472 (81.1) | 885 (75.4) | |
| Poor (<80%) | 1,977 (18.9) | 289 (24.6) | |

*Note:* The characteristics of the groups defined by Statin use were compared using the chi-square test and t-test.
*Abbreviation:* ARB, Angiotensin II Receptor Blockers; SD, Standard deviation. MPR, Medication Possession Ratio

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# IV. 고찰

본 연구는 시간-층화 환자-교차 연구설계를 통해 서울지역 고혈압 환자의 ARB 스타틴 복합제의 복용이 대기오염 노출로 인한 허혈성심질환 응급실 입원의 위험을 감쇠시키는지 확인한 첫 연구이다.

고혈압군과 항고혈압제 약물복용군에서 대기오염으로 인한 허혈성심질환 응급실 입원 위험을 살펴본 결과, 고혈압군의 경우 PM10, SO2. 항고혈압제 약물복용군의 경우 PM10, PM2.5, SO2, NO2 농도 증가와 입원 위험 사이의 유의한 연관성을 확인할 수 있었다. 대기오염 노출과 허혈성심질환 입원 위험에 대한 선행연구 결과와 일관된 결과를 보였다(Zhang et al., 2018; Kim et al., 2017). 손정우 등(2016)에 따르면, 고혈압군에서의 PM10 노출은 허혈성심질환 응급실 방문 위험을 1.018(95 % 신뢰구간 1.002-1.035)배 증가시키는 것으로 나타났다.

입원일에서 입원일 하루 전(cumulative lag 01)의 평균 PM10, PM2.5 노출과 허혈성심질환 응급실 입원 사이의 연관성의 크기는 ARB 단일제를 먹는 고혈압 환자에 비해 ARB 스타틴 복합제 사용하는 고혈압 환자에서 더 작게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이는 스타틴의 항염증 효과가 대기오염으로 인해 증가한 염증지표들을 낮추어 전신 염증을 완화시켜 허혈성심질환 발생에 미치는 영향을 감쇠시킬 수 있음을 시사한다. 최근의 연구들에 따르면 스타틴이 부분적으로는 염증지표인 CRP, sICAM-1, ESR, IL-6 등의 수치를 저하시킴으로써 보호 효과를 나타낼 수 있음이 보고되고 있다 (Zekaet et al., 2006; Alexeeff et al., 2011; Garshick et al., 2018; Busenkell et al., 2022). Jougasaki 등(2010)의 연구에 따르면, 스타틴은 염증반응을 유발하는 chemokine monocyte chemotactic protein-1(MCP-1) 등의 유도를 방지함으로써 대동맥 내피세포에 대한 IL-6의 효과를 차단하여 항염증 효과가 나타나는 것으로 보고되었다. 또한 염증자극은 sICAM-1 같은 접착 분자의 발현을 유도하여 면역 세포를 혈관 벽에 응축시키게 되고, 내피를

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

기능 장애를 유발하여 관상동맥 혈류의 흐름 및 산소 공급의 감소로 발생하는 허혈성심질환 발생을 증가시킬 수 있다. 그러나 스타틴은 이러한 접착 분자의 발현을 억제하여 혈관 벽 내 면역 세포 응축을 줄이고 염증을 감소시켜 내피 기능을 회복시키는 역할을 할 수 있다 (Jain et al., 2005). 입자상 물질에서만 ARB 스타틴 복합제군의 위험이 작게 나타난 것은 입자상 물질과 가스상 물질이 전신 염증을 일으키는 기전이 다르기 때문일 수 있으나, 이러한 가설을 검증하기 위한 생물학적 메커니즘에 관해 확인하는 실험연구가 진행돼야 할 것이다. 입원 2~3년 전 고혈압 진단을 받은 대상에 대해 1년 약물순응도를 확인한 결과, ARB 스타틴 복합제에서 평균 1년 약물 순응도가 높았으며, 최적의 순응도를 가진 대상자 비율이 더 높은 것으로 확인되었다. 항고혈압제 순응도가 높을수록 심혈관계 위험이 감소하기 때문에(Perreault et al., 2009; Lee et al., 2017; Lee et al., 2021), 이러한 결과는 단순히 ARB 스타틴 복합제군의 높은 순응도 때문일 수 있음을 시사한다.

항염증 작용이 있는 약물과 아닌 약물을 비교함으로써 스타틴의 항염증 효과가 대기오염이 허혈성심질환에 미치는 위험을 감쇠시키는지 확인하고자 하였다. 정보 제공의 한계로 스타틴 단일제 복용 여부를 확인할 수 없었다. 이에 ARB 단일제군과 ARB 스타틴 단일제 복용군에 스타틴 단일제 복용군이 포함되어 있을 가능성을 배제할 수 없어, confounding by indication의 문제가 발생할 수 있다. 이러한 가능성을 배제하기 위해 대상자들을 국한하여 약물 적응증이 같은 집단 내 비교를 하고자 하였다. 이상지질혈증 및 당뇨병을 동반질환으로 가지는 대상으로 제한하여 분석한 결과, 이전 결과와 일관되게 PM10, PM2.5에서 입원일 하루 전(cumulative lag 01)에서 ARB 스타틴 복합제군에서 입원 위험이 유의하게 감소하였다. 이처럼 두 집단에서 같은 방향, 동일한 확률로 오분류가 이루어져 발생하는 비차별적 편향(non-differential bias)이 발생할 수 있으나 오차는 귀무가설을 향하게 되어(toward the null) 연구 결과에 미치는 영향은 작을 것으로 사료된다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

국민건강보험이 전 국민에 대해 시행되어 비급여를 제외한 대부분의 의료이용에 대한 정보를 포함하고 있어 본 연구는 신뢰성과 대표성이 높은 국민건강보험공단 자료를 이용하였다는 장점을 가진다. 그러나 입원일, 진단 코드, 약물 처방 이력을 통한 조작적 정의를 통해 허혈성심질환 응급실 입원, 고혈압군, 약물복용군을 선정하여, 해당 과정에서 선택 바이어스나 오분류 바이어스가 발생하였을 수 있다. 특히, 고혈압 약물복용군이나 결과변수인 허혈성심질환의 정의는 연구 결과에 영향을 미칠 수 있다. 이에 고혈압군과 결과변수 더 엄격히 정의하여 민감도 분석을 수행하였다. 고혈압 관찰 기간 내 항고혈압제(ARB 계열)를 180일 이상 복용한 경우로 제한하여 분석한 결과와 심근경색을 결과변수로 정의한 결과 모두 ARB 단일제군과 ARB 스타틴 복합제 복용군 사이의 유의한 차이를 확인할 수 없었으나, 대체적으로 ARB 스타틴 복합제 복용군에서 허혈성심질환 응급실 입원 위험이 작은 경향을 보였다.

대기오염 자료는 자동측정망자료를 이용하여 서울지역의 25개 측정소의 일일 평균 농도를 사용하였고, 대상자의 주소지가 전부 제공되지 않기 때문에 개인의 대기오염 노출 정도, 공간 및 시간에 따른 대기오염의 농도 차이 등을 고려하지 못하였다. 이로 인해 측정오류가 발생할 수 있으나 이 또한 비차별적 편향이므로 연구 결과에 미치는 영향을 작을 것이다. 본 연구는 서울지역에 관한 연구로 일반화하기 어렵다. 이에 연구 결과의 일반화를 위한 전국 규모의 연구 혹은 메타 연구가 필요할 것이다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# V. 결론

서울지역의 대기오염, 특히 미세먼지와 관련된 허혈성심질환의 응급실 입원 위험은 PM10과 PM2.5에 대해 안지오텐신 수용체 차단제(ARB) 단일제를 복용하는 고혈압 환자에 비해 ARB 스타틴 복합제 사용하는 고혈압 환자에서 유의하게 낮게 나타났다. 이상지질혈증 및 당뇨병을 동반질환으로 가진 대상자에 한하여 분석한 결과 일관되게 ARB 스타틴 복합제군에서 허혈성심질환 응급실 입원 위험이 유의하게 작은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 ARB 스타틴 복합제의 사용은 고혈압 환자의 대기오염 노출로 인한 허혈성심질환의 위험을 약화시킬 수 있음을 시사한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 참 고 문 헌

Alexeeff, S. E., Liao, N. S., Liu, X., Van Den Eeden, S. K., & Sidney, S. (2021). Long-Term PM2.5 Exposure and Risks of Ischemic Heart Disease and Stroke Events: Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association, 10(1), e016890. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016890

Alexeeff, S. E., Litonjua, A. A., Sparrow, D., Vokonas, P. S., & Schwartz, J. (2007). Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. American journal of respiratory and critical care medicine, 176(8), 742?747. https://doi.org/10.1164/rccm.200705-656OC

Altman, D. G., & Bland, J. M. (2003). Interaction revisited: the difference between two estimates. BMJ (Clinical research ed.), 326(7382), 219. https://doi.org/10.1136/bmj.326.7382.219

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2021). Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet (London, England), 397(10285), 1625?1636. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0

Brook, R. D., Rajagopalan, S., Pope, C. A., 3rd, Brook, J. R., Bhatnagar, A., Diez-Roux, A. V., Holguin, F., Hong, Y., Luepker, R. V., Mittleman, M. A., Peters, A., Siscovick, D., Smith, S. C., Jr, Whitsel, L., Kaufman, J. D., & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Metabolism (2010). Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 121(21), 2331?2378. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181dbece1

Bundy, J. D., Li, C., Stuchlik, P., Bu, X., Kelly, T. N., Mills, K. T., He, H., Chen, J., Whelton, P. K., & He, J. (2017). Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA cardiology, 2(7), 775?781. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1421

Carracedo-Mart?nez, E., Taracido, M., Tobias, A., Saez, M., & Figueiras, A. (2010). Case-crossover analysis of air pollution health effects: a systematic review of methodology and application. Environmental health perspectives, 118(8), 1173?1182. https://doi.org/10.1289/ehp.0901485

Cho, J., Choi, Y. J., Suh, M., Sohn, J., Kim, H., Cho, S. K., Ha, K. H., Kim, C., & Shin, D. C. (2014). Air pollution as a risk factor for depressive episode in patients with cardiovascular disease, diabetes mellitus, or asthma. Journal of affective disorders, 157, 45?51. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.01.002

Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A., & Wong, P. K. (2008). Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value in health, 11(1), 44-47.

de Bont, J., Jaganathan, S., Dahlquist, M., Persson, ?., Stafoggia, M., & Ljungman, P. (2022). Ambient air pollution and cardiovascular diseases: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Journal of internal

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

medicine, 291(6), 779?800. https://doi.org/10.1111/joim.13467

Fu, P., & Yung, K. K. L. (2020). Air Pollution and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Alzheimer's disease : JAD, 77(2), 701?714. https://doi.org/10.3233/JAD-200483

Garshick, E., Grady, S. T., Hart, J. E., Coull, B. A., Schwartz, J. D., Laden, F., Moy, M. L., & Koutrakis, P. (2018). Indoor black carbon and biomarkers of systemic inflammation and endothelial activation in COPD patients. Environmental research, 165, 358?364. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.010

GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet (London, England), 396(10258), 1204?1222. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9

Giang, P. N., Dung, doV., Bao Giang, K., Vinhc, H. V., & Rockl?v, J. (2014). The effect of temperature on cardiovascular disease hospital admissions among elderly people in Thai Nguyen Province, Vietnam. Global health action, 7, 23649. https://doi.org/10.3402/gha.v7.23649

Ha, K. H., Suh, M., Kang, D. R., Kim, H. C., Shin, D. C., & Kim, C. (2011). Ambient Particulate Matter and the Risk of Deaths from Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. jksh, 17(2), 74-83.
https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00612.x

Jaakkola J. J. (2003). Case-crossover design in air pollution epidemiology. The

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

European respiratory journal. Supplement, 40, 81s?85s.
https://doi.org/10.1183/09031936.03.00402703

Jain, M. K., & Ridker, P. M. (2005). Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. Nature reviews. Drug discovery, 4(12), 977?987.
https://doi.org/10.1038/nrd1901

Janes, H., Sheppard, L., & Lumley, T. (2005). Case-crossover analyses of air pollution exposure data: referent selection strategies and their implications for bias. Epidemiology (Cambridge, Mass.), 16(6), 717?726.
https://doi.org/10.1097/01.ede.0000181315.18836.9d

Jougasaki, M., Ichiki, T., Takenoshita, Y., & Setoguchi, M. (2010). Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells. British journal of pharmacology, 159(6), 1294?1303.

Kim, H., Kim, J., Kim, S., Kang, S. H., Kim, H. J., Kim, H., Heo, J., Yi, S. M., Kim, K., Youn, T. J., & Chae, I. H. (2017). Cardiovascular Effects of Long-Term Exposure to Air Pollution: A Population-Based Study With 900 845 Person-Years of Follow-up. Journal of the American Heart Association, 6(11), e007170.
https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007170

Kim, S. Y., Kim, S. H., Wee, J. H., Min, C., Han, S. M., Kim, S., & Choi, H. G. (2021). Short and long term exposure to air pollution increases the risk of ischemic heart disease. Scientific reports, 11(1), 5108.
https://doi.org/10.1038/s41598-021-84587-x

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Korea Hypertension Fact Sheet 2022. Clinical Hypertension (inpress)
Korean Society of Hypertension (KSH) -Hypertension Epidemiology ResearchWorking Group.

Larson, S., Cho, M. C., Tsioufis, K., & Yang, E. (2020). 2018 Korean Society of Hypertension Guidelinefor the Management of Hypertension: A Comparison of American, European, and Korean Blood Pressure Guidelines. European heart journal, 41(14), 1384?1386. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa114

Lee, H. H., Cho, S. M. J., Lee, H., Baek, J., Bae, J. H., Chung, W. J., & Kim, H. C. (2021). Korea Heart Disease Fact Sheet 2020: Analysis of Nationwide Data. Korean circulation journal, 51(6), 495?503. https://doi.org/10.4070/kcj.2021.0097

Lee, H. J., Jang, S. I., & Park, E. C. (2017). Effect of adherence to antihypertensive medication on stroke incidence in patients with hypertension: a population-based retrospective cohort study. BMJ open, 7(6), e014486. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014486

Lee, H., Yano, Y., Cho, S. M. J., Heo, J. E., Kim, D. W., Park, S., Lloyd-Jones, D. M., & Kim, H. C. (2021). Adherence to Antihypertensive Medication and Incident Cardiovascular Events in Young Adults With Hypertension. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 77(4), 1341?1349. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16784

Lewer D, Petersen I, Maclure MThe case-crossover design for studying sudden eventsBMJ Medicine 2022;1:e000214. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000214

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Lewer, D., Petersen, I., & Maclure, M. (2022). The case-crossover design for studying sudden events. BMJ Medicine, 1(1).

Liu, Q., Wang, W., Gu, X., Deng, F., Wang, X., Lin, H., Guo, X., & Wu, S. (2021). Association between particulate matter air pollution and risk of depression and suicide: a systematic review and meta-analysis. Environmental science and pollution research international, 28(8), 9029?9049. https://doi.org/10.1007/s11356-021-12357-3

Lumley, T., & Levy, D. (2000). Bias in the case ? crossover design: implications for studies of air pollution. Environmetrics, 11, 689-704.

Maclure M. (1991). The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. American journal of epidemiology, 133(2), 144?153. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115853

Maclure, M., & Mittleman, M. A. (2000). Should we use a case-crossover design?. Annual review of public health, 21, 193?221. https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.21.1.193

Mayo clinic[Website]. (2022, Dec 14). https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/myocardial-ischemia/multimedia/causes-of-myocardial-ischemia/img-20008606

Nazarzadeh M, Canoy D, Bidel Z, Copland E, Rahimi K, Teo K, Davis BR, Chalmers J, Pepine CJ, Woodward M. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: methodological clarifications of recent reports. J Hypertens.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2022 May 1;40(5):847-852. doi: 10.1097/HJH.0000000000003107. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35221323.

Park, M., Joo, H. S., Lee, K., Jang, M., Kim, S. D., Kim, I., Borlaza, L. J. S., Lim, H., Shin, H., Chung, K. H., Choi, Y. H., Park, S. G., Bae, M. S., Lee, J., Song, H., & Park, K. (2018). Differential toxicities of fine particulate matters from various sources. Scientific reports, 8(1), 17007. https://doi.org/10.1038/s41598-018-35398-0

Perreault, S., Dragomir, A., Blais, L., B?rard, A., Lalonde, L., White, M., & Pilon, D. (2009). Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. European journal of clinical pharmacology, 65(10), 1013?1024. https://doi.org/10.1007/s00228-009-0673-0

Pope, C. A., 3rd, Muhlestein, J. B., May, H. T., Renlund, D. G., Anderson, J. L., & Horne, B. D. (2006). Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. Circulation, 114(23), 2443?2448. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.636977

Pope, C. A., 3rd, Turner, M. C., Burnett, R. T., Jerrett, M., Gapstur, S. M., Diver, W. R., Krewski, D., & Brook, R. D. (2015). Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. Circulation research, 116(1), 108?115. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305060

Razo, C., Welgan, C. A., Johnson, C. O., McLaughlin, S. A., Iannucci, V., Rodgers, A., Wang, N., LeGrand, K. E., Sorensen, R. J. D., He, J., Zheng, P.,

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Aravkin, A. Y., Hay, S. I., Murray, C. J. L., & Roth, G. A. (2022). Effects of elevated systolic blood pressure on ischemic heart disease: a Burden of Proof study. Nature medicine, 28(10), 2056?2065. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01974-1

Rich, D. Q., Zhang, W., Lin, S., Squizzato, S., Thurston, S. W., van Wijngaarden, E., Croft, D., Masiol, M., & Hopke, P. K. (2019). Triggering of cardiovascular hospital admissions by source specific fine particle concentrations in urban centers of New York State. Environment international, 126, 387?394. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.018

Sacks, J. D., Stanek, L. W., Luben, T. J., Johns, D. O., Buckley, B. J., Brown, J. S., & Ross, M. (2011). Particulate matter-induced health effects: who is susceptible?. Environmental health perspectives, 119(4), 446?454. https://doi.org/10.1289/ehp.1002255

Seo, E., Jung, S., Lee, H., & Kim, H. C. (2022). Sex-Specific Trends in the Prevalence of Hypertension and the Number of People With Hypertension: Analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 1998-2018. Korean circulation journal, 52(5), 382?392. https://doi.org/10.4070/kcj.2021.0347

Sinharay, R., Gong, J., Barratt, B., Ohman-Strickland, P., Ernst, S., Kelly, F. J., Zhang, J. J., Collins, P., Cullinan, P., & Chung, K. F. (2018). Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

study. Lancet (London, England), 391(10118), 339?349. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32643-0

Sohn, J., You, S. C., Cho, J., Choi, Y. J., Joung, B., & Kim, C. (2016). Susceptibility to ambient particulate matter on emergency care utilization for ischemic heart disease in Seoul, Korea. Environmental science and pollution research international, 23(19), 19432?19439. https://doi.org/10.1007/s11356-016-7144-9

Sperber, C. M., Samarasinghe, S. R., & Lomax, G. P. (2017). An upper and lower bound of the Medication Possession Ratio. Patient preference and adherence, 11, 1469?1478.

Walker A. M. (1996). Confounding by indication. Epidemiology (Cambridge, Mass.), 7(4), 335?336.

Wood, S.N. (2017). Generalized Additive Models: An Introduction with R, Second Edition (2nd ed.). Chapman and Hall/CRC. https://doi.org/10.1201/9781315370279

Xie, W., Li, G., Zhao, D., Xie, X., Wei, Z., Wang, W., Wang, M., Li, G., Liu, W., Sun, J., Jia, Z., Zhang, Q., & Liu, J. (2015). Relationship between fine particulate air pollution and ischaemic heart disease morbidity and mortality. Heart (British Cardiac Society), 101(4), 257?263. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306165

Xu, W., Liu, X., Huang, Z., Du, Y., Zhang, B., Wang, Q., Xiang, J., Zou, Y., & Ma, L. (2021). Acute Effects of Air Pollution on Ischemic Heart Disease Hospitalizations: A Population-Based Time-Series Study in Wuhan, China, 2017-2018. International journal of environmental research and public health, 18(23),

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

12527. https://doi.org/10.3390/ijerph182312527

Zeka, A., Sullivan, J. R., Vokonas, P. S., Sparrow, D., & Schwartz, J. (2006). Inflammatory markers and particulate air pollution: characterizing the pathway to disease. International journal of epidemiology, 35(5), 1347?1354. https://doi.org/10.1093/ije/dyl132

Zhang, W., Lin, S., Hopke, P. K., Thurston, S. W., van Wijngaarden, E., Croft, D., Squizzato, S., Masiol, M., & Rich, D. Q. (2018). Triggering of cardiovascular hospital admissions by fine particle concentrations in New York state: Before, during, and after implementation of multiple environmental policies and a recession. Environmental pollution (Barking, Essex : 1987), 242(Pt B), 1404?1416. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.08.030

김선지 and 박병주 (2020) 환자-교차연구와 환자-환자시간대조군연구의 개념과 약물역학연구에의 적용. 약물역학위해관리학회지. 12권 1호. p.8 ~ 14.

김운수 (2013) 서울시 기후,환경 변화의 건강영향 분석 연구

김운수 (2014) 고농도 오존의 시민 건강영향과 대응방안, 서울연구원 정책리포트 171

김지우. (2017). 최근 5년간“허혈성심질환” 진료경향 분석. HIRA 정책동향, 11(5), 59-67.

대한고혈압학회 진료지침제정위원회. (2018). 2018년 고혈압 진료지침

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

명준표. (2016). 미세먼지와 건강 장애. 대한내과학회지, 91(2), 106-113.

서울특별시보건환경연구원, 서울대기질평가보고서 2020 (과천 : ,서울특별시보건환경연구원, 2020)

서형준 and 이형석. (2019). 대기오염물질이 환경성 질환에 미치는 영향: 수도권지역의 자치구 및 시군을 중심으로. 서울도시연구, 20(3), 39-59.

연세대학교 의과대학 의학을 쉽게푸는 모임. (2014). 쉽게 풀어 쓴 심장학. 서울: 예당북스,

한국지질 동맥경화학회. (2010). 스타틴 임상연구의 근거. , VOL.- (NO.-).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# 부록

**부록 표 1** 고혈압군 및 고혈압약물복용군 특성

| | Paitients with hypertension n=42,135 | Paitients with hypertension medication n=31,372 |
|---|---|---|
| **Year, N(%)** | | |
| 2018 | 21,968 (52.1) | 16,285 (51.9) |
| 2019 | 20,167 (47.9) | 15,087 (48.1) |
| **Sex, N(%)** | | |
| Male | 24,768 (58.8) | 17,576 (56.0) |
| Female | 17,330 (41.1) | 13,771 (43.9) |
| Missing | 37 (0.1) | 25 (0.1) |
| **Age group, N(%)** | | |
| <=19 years | 121 (0.3) | 45 (0.1) |
| 20-39 years | 562 (1.3) | 273 (0.9) |
| 40-64 years | 12,239 (29.0) | 8,351 (26.6) |
| ≥65 years | 29,176 (69.2) | 22,678 (72.3) |
| Missing | 37 (0.1) | 25 (0.1) |
| **Household income quartile, N(%)** | | |
| Q1(Lowest) | 10,097 (24.0) | 7,423 (23.7) |
| Q2 | 10,113 (24.0) | 7,454 (23.8) |
| Q3 | 9,934 (23.6) | 7,377 (23.5) |
| Q4(Highest) | 11,438 (27.1) | 8,739 (27.9) |
| Missing | 553 (1.3) | 379 (1.2) |
| **Season, N(%)** | | |
| Spring | 10,838 (25.7) | 8,281 (26.4) |
| Summer | 10,387 (24.7) | 7,786 (24.8) |
| Fall | 6,538 (15.5) | 4,749 (15.1) |
| Winter | 14,372 (34.1) | 10,558 (33.7) |

***Note:*** The characteristics of the groups defined by Statin use were compared using the chi-square test and t-test.

***Abbreviation:*** ARB, Angiotensin II Receptor Blockers

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

**부록 표 2** 고혈압 환자군 및 고혈압 약물복용군에서 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험 (계속)

| | Patients with Hypertension | | Patients with Medication | |
|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI |
| $PM_{10}$ | | | | |
| Single lag | | | | |
| lag1 | 1.004 | 0.999-1.010 | 1.004 | 0.998-1.010 |
| lag2 | 1.005 | 1.000-1.010 | 1.005 | 0.999-1.011 |
| lag3 | 1.004 | 0.999-1.009 | 1.004 | 0.999-1.010 |
| lag4 | 1.004 | 0.999-1.009 | **1.007** | **1.001-1.013** |
| lag5 | 1.001 | 0.996-1.006 | 1.003 | 0.997-1.008 |
| lag6 | 0.997 | 0.992-1.002 | 0.996 | 0.990-1.002 |
| lag7 | 0.996 | 0.991-1.001 | 0.997 | 0.991-1.003 |
| Cumulative lag | | | | |
| lag01 | 1.004 | 0.998-1.010 | 1.002 | 0.996-1.009 |
| lag02 | 1.006 | 0.999-1.012 | 1.004 | 0.997-1.012 |
| lag03 | 1.006 | 1.000-1.013 | 1.006 | 0.998-1.014 |
| lag04 | **1.008** | **1.001-1.015** | **1.008** | **1.000-1.017** |
| lag05 | **1.008** | **1.000-1.016** | **1.009** | **1.000-1.018** |
| $PM_{2.5}$ | | | | |
| Single lag | | | | |
| lag1 | 1.003 | 0.995-1.010 | 1.002 | 0.993-1.010 |
| lag2 | 1.005 | 0.998-1.012 | 1.004 | 0.996-1.012 |
| lag3 | 1.006 | 0.999-1.013 | 1.005 | 0.997-1.013 |
| lag4 | 1.006 | 0.999-1.013 | **1.009** | **1.0003-1.017** |
| lag5 | 1.000 | 0.993-1.007 | 1.000 | 0.992-1.008 |
| lag6 | 0.996 | 0.989-1.003 | 0.994 | 0.986-1.002 |
| lag7 | 0.996 | 0.989-1.003 | 0.995 | 0.987-1.003 |
| Cumulative lag | | | | |
| lag01 | 1.003 | 0.995-1.010 | 1.001 | 0.992-1.010 |
| lag02 | 1.004 | 0.996-1.013 | 1.003 | 0.993-1.012 |
| lag03 | 1.006 | 0.997-1.015 | 1.004 | 0.994-1.015 |
| lag04 | 1.008 | 0.998-1.018 | 1.007 | 0.996-1.019 |
| lag05 | 1.007 | 0.997-1.018 | 1.007 | 0.995-1.019 |

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

**부록 표 2** 고혈압 환자군 및 고혈압 약물복용군에서 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험 (계속)

| | Patients with Hypertension | | Patients with Medication | |
|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI |
| $SO_2$ | | | | |
| Single lag | | | | |
| lag1 | 1.136 | 0.970-1.330 | 1.124 | 0.987-1.347 |
| lag2 | 1.094 | 0.937-1.278 | 1.145 | 0.958-1.369 |
| lag3 | 1.137 | 0.977-1.324 | **1.193** | **1.002-1.421** |
| lag4 | 1.177 | 1.009-1.372 | **1.216** | **1.019-1.450** |
| lag5 | 1.016 | 0.871-1.185 | 1.004 | 0.842-1.197 |
| lag6 | 0.959 | 0.826-1.114 | 0.945 | 0.795-1.123 |
| lag7 | 0.897 | 0.772-1.042 | 0.897 | 0.754-1.066 |
| Cumulative lag | | | | |
| lag01 | 1.136 | 0.952-1.355 | 1.119 | 0.914-1.372 |
| lag02 | 1.161 | 0.956-1.409 | 1.175 | 0.940-1.469 |
| lag03 | 1.212 | 0.983-1.494 | 1.253 | 0.985-1.596 |
| lag04 | **1.280** | **1.022-1.603** | **1.340** | **1.004-1.736** |
| lag05 | **1.274** | **1.001-1.620** | **1.324** | **1.003-1.747** |
| $O_3$ | | | | |
| Single lag | | | | |
| lag1 | 1.000 | 0.986-1.013 | 0.996 | 0.980-1.012 |
| lag2 | 1.000 | 0.986-1.014 | 0.999 | 0.983-1.014 |
| lag3 | 1.011 | 0.997-1.025 | 1.011 | 0.995-1.027 |
| lag4 | 0.997 | 0.984-1.010 | 0.993 | 0.978-1.009 |
| lag5 | 1.000 | 0.987-1.014 | 0.998 | 0.983-1.014 |
| lag6 | 0.997 | 0.984-1.010 | 0.989 | 0.973-1.004 |
| lag7 | 0.990 | 0.977-1.004 | 0.994 | 0.979-1.010 |
| Cumulative lag | | | | |
| lag01 | 1.010 | 0.994-1.026 | 1.005 | 0.987-1.024 |
| lag02 | 1.008 | 0.990-1.026 | 1.004 | 0.983-1.025 |
| lag03 | 1.013 | 0.993-1.033 | 1.009 | 0.987-1.033 |
| lag04 | 1.010 | 0.989-1.032 | 1.005 | 0.981-1.030 |
| lag05 | 1.010 | 0.988-1.033 | 1.004 | 0.978-1.030 |

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

**부록 표 2** 고혈압 환자군 및 고혈압 약물복용군에서 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험

| | Patients with Hypertension | | Patients with Medication | |
|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI |
| $NO_2$ | | | | |
| Single lag | | | | |
| lag1 | 1.007 | 0.995-1.018 | 1.006 | 0.993-1.019 |
| lag2 | 1.003 | 0.992-1.014 | 1.005 | 0.992-1.018 |
| lag3 | 0.998 | 0.987-1.009 | 1.001 | 0.989-1.014 |
| lag4 | 1.010 | 0.999-1.021 | **1.013** | **1.0001-1.026** |
| lag5 | 0.996 | 0.985-1.007 | 0.997 | 0.984-1.010 |
| lag6 | 0.991 | 0.980-1.002 | 0.991 | 0.979-1.004 |
| lag7 | 0.994 | 0.983-1.005 | 0.992 | 0.980-1.005 |
| Cumulative lag | | | | |
| lag01 | 1.003 | 0.991-1.017 | 1.003 | 0.988-1.018 |
| lag02 | 1.005 | 0.990-1.020 | 1.005 | 0.988-1.022 |
| lag03 | 1.003 | 0.987-1.020 | 1.005 | 0.987-1.024 |
| lag04 | 1.008 | 0.990-1.026 | 1.011 | 0.991-1.032 |
| lag05 | 1.006 | 0.987-1.025 | 1.009 | 0.987-1.032 |
| CO | | | | |
| Single lag | | | | |
| lag1 | 1.000 | 0.9995-1.001 | 1.000 | 0.999-1.001 |
| lag2 | 1.000 | 0.999-1.001 | 1.000 | 0.999-1.001 |
| lag3 | 1.000 | 0.999-1.001 | 1.000 | 0.999-1.001 |
| lag4 | 1.001 | 1.000-1.002 | 1.001 | 1.000-1.002 |
| lag5 | 1.000 | 0.999-1.001 | 1.000 | 0.999-1.001 |
| lag6 | 0.999 | 0.999-1.000 | 0.999 | 0.998-1.000 |
| lag7 | 0.999 | 0.998-1.000 | 0.999 | 0.998-1.000 |
| Cumulative lag | | | | |
| lag01 | 1.000 | 0.999-1.001 | 1.000 | 0.999-1.001 |
| lag02 | 1.000 | 0.999-1.001 | 1.000 | 0.999-1.001 |
| lag03 | 1.000 | 0.999-1.002 | 1.000 | 0.999-1.002 |
| lag04 | 1.001 | 1.000-1.002 | 1.001 | 0.999-1.002 |
| lag05 | 1.001 | 0.999-1.002 | 1.001 | 0.999-1.002 |

Note: Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity.
*Abbreviation:* PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

부록 표 3 ARB 복용에 따른 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험 차이 (계속)

| | ARB Single-pill | | ARB Single-pill combination with statin | | p for interaction |
|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | |
| $PM_{10}$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.005 | 0.994-1.017 | 0.964 | 0.930-0.998 | 0.025 |
| lag02 | 1.008 | 0.996-1.021 | 0.979 | 0.942-1.016 | 0.143 |
| lag03 | 1.009 | 0.996-1.022 | 1.000 | 0.961-1.041 | 0.691 |
| lag04 | 1.012 | 0.998-1.026 | 1.019 | 0.977-1.063 | 0.769 |
| lag05 | 1.014 | 0.999-1.030 | 1.026 | 0.980-1.073 | 0.640 |
| $PM_{2.5}$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.003 | 0.988-1.019 | 0.946 | 0.900-0.995 | 0.028 |
| lag02 | 1.006 | 0.989-1.023 | 0.959 | 0.910-1.012 | 0.093 |
| lag03 | 1.007 | 0.989-1.025 | 0.988 | 0.934-1.044 | 0.513 |
| lag04 | 1.010 | 0.991-1.029 | 1.009 | 0.952-1.069 | 0.982 |
| lag05 | 1.011 | 0.990-1.031 | 1.015 | 0.954-1.079 | 0.906 |
| $SO_2$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.179 | 0.831-1.672 | 0.803 | 0.285-2.258 | 0.490 |
| lag02 | 1.250 | 0.852-1.834 | 1.142 | 0.369-3.534 | 0.882 |
| lag03 | 1.307 | 0.864-1.978 | 1.887 | 0.552-6.454 | 0.576 |
| lag04 | 1.369 | 0.878-2.135 | 3.876 | 1.031-14.566 | 0.144 |
| lag05 | 1.345 | 0.835-2.167 | 5.300 | 1.282-21.912 | 0.073 |
| $O_3$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.025 | 0.993-1.058 | 1.005 | 0.914-1.104 | 0.695 |
| lag02 | 1.020 | 0.984-1.057 | 1.052 | 0.946-1.170 | 0.582 |
| lag03 | 1.022 | 0.983-1.062 | 1.093 | 0.973-1.228 | 0.283 |
| lag04 | 1.015 | 0.974-1.058 | 1.075 | 0.947-1.219 | 0.399 |
| lag05 | 1.013 | 0.970-1.059 | 1.075 | 0.940-1.229 | 0.410 |

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

부록 표 3 ARB 복용에 따른 허혈성심질환 응급실 입원 발생 위험 차이

| | ARB Single-pill | | ARB Single-pill combination with statin | | p for interaction |
|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | |
| $NO_2$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.004 | 0.978-1.030 | 0.989 | 0.913-1.070 | 0.724 |
| lag02 | 1.005 | 0.976-1.035 | 0.972 | 0.889-1.062 | 0.481 |
| lag03 | 1.004 | 0.972-1.038 | 0.986 | 0.894-1.088 | 0.729 |
| lag04 | 1.009 | 0.974-1.045 | 1.043 | 0.939-1.159 | 0.556 |
| lag05 | 1.009 | 0.971-1.048 | 1.069 | 0.954-1.199 | 0.339 |
| CO | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.001 | 0.999-1.003 | 0.996 | 0.990-1.002 | 0.124 |
| lag02 | 1.001 | 0.999-1.003 | 0.995 | 0.989-1.002 | 0.090 |
| lag03 | 1.001 | 0.999-1.003 | 0.998 | 0.991-1.004 | 0.335 |
| lag04 | 1.001 | 0.999-1.004 | 1.000 | 0.993-1.008 | 0.769 |
| lag05 | 1.002 | 0.999-1.004 | 1.002 | 0.994-1.009 | 1.000 |

Note: Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity.
*Abbreviation:* OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

부록 표 4 동반질환 민감도 분석 결과 (계속)

| | ARB Single-pill | | ARB Single-pill combination with statin | | p for interaction |
|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | |
| $PM_{10}$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.006 | 0.994-1.018 | 0.965 | 0.931-1.000 | 0.031 |
| lag02 | 1.008 | 0.995-1.021 | 0.980 | 0.943-1.018 | 0.166 |
| lag03 | 1.009 | 0.995-1.024 | 1.001 | 0.961-1.042 | 0.689 |
| lag04 | 1.014 | 0.998-1.029 | 1.019 | 0.976-1.053 | 0.823 |
| lag05 | 1.016 | 0.999-1.032 | 1.026 | 0.980-1.074 | 0.690 |
| $PM_{2.5}$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.003 | 0.987-1.020 | 0.947 | 0.901-0.996 | 0.033 |
| lag02 | 1.006 | 0.988-1.024 | 0.959 | 0.909-1.012 | 0.102 |
| lag03 | 1.007 | 0.988-1.027 | 0.987 | 0.933-1.043 | 0.495 |
| lag04 | 1.012 | 0.991-1.033 | 1.008 | 0.951-1.069 | 0.903 |
| lag05 | 1.013 | 0.991-1.035 | 1.014 | 0.952-1.079 | 0.988 |
| $SO_2$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.219 | 0.838-1.773 | 0.791 | 0.278-2.254 | 0.446 |
| lag02 | 1.302 | 0.863-1.962 | 1.118 | 0.357-3.502 | 0.806 |
| lag03 | 1.393 | 0.894-2.170 | 1.851 | 0.534-6.415 | 0.673 |
| lag04 | 1.508 | 0.936-2.428 | 3.784 | 0.991-14.448 | 0.205 |
| lag05 | 1.482 | 0.890-2.470 | 5.339 | 1.270-22.435 | 0.099 |
| $O_3$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.020 | 0.986-1.055 | 1.009 | 0.918-1.110 | 0.840 |
| lag02 | 1.018 | 0.980-1.058 | 1.055 | 0.948-1.173 | 0.542 |
| lag03 | 1.024 | 0.982-1.068 | 1.096 | 0.974-1.233 | 0.288 |
| lag04 | 1.020 | 0.976-1.067 | 1.079 | 0.950-1.226 | 0.417 |
| lag05 | 1.019 | 0.972-1.068 | 1.083 | 0.946-1.240 | 0.402 |

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

부록 표 4 동반질환 민감도 분석 결과

| | ARB Single-pill | | ARB Single-pill combination with statin | | p for interaction |
|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | |
| $NO_2$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.006 | 0.978-1.034 | 0.985 | 0.909-1.068 | 0.635 |
| lag02 | 1.006 | 0.974-1.038 | 0.970 | 0.887-1.062 | 0.463 |
| lag03 | 1.006 | 0.972-1.042 | 0.986 | 0.893-1.088 | 0.699 |
| lag04 | 1.013 | 0.976-1.052 | 1.044 | 0.938-1.162 | 0.604 |
| lag05 | 1.014 | 0.973-1.056 | 1.071 | 0.954-1.202 | 0.378 |
| CO | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.001 | 0.999-1.003 | 0.996 | 0.990-1.002 | 0.135 |
| lag02 | 1.001 | 0.999-1.003 | 0.995 | 0.989-1.002 | 0.105 |
| lag03 | 1.001 | 0.998-1.003 | 0.997 | 0.990-1.004 | 0.348 |
| lag04 | 1.001 | 0.999-1.004 | 1.000 | 0.993-1.007 | 0.745 |
| lag05 | 1.002 | 0.999-1.004 | 1.001 | 0.994-1.009 | 0.952 |

Note: Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity.
*Abbreviation:* OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

부록 표 5 고혈압군 재정의 민감도 분석 결과결과 (계속)

| | ARB Single-pill | | ARB Single-pill combination with statin | | p for interaction |
|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | |
| $PM_{10}$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.007 | 0.994-1.019 | 0.977 | 0.941-1.014 | 0.135 |
| lag02 | 1.009 | 0.995-1.023 | 0.992 | 0.953-1.033 | 0.448 |
| lag03 | 1.009 | 0.994-1.024 | 1.013 | 0.971-1.058 | 0.850 |
| lag04 | 1.012 | 0.996-1.028 | 1.031 | 0.985-1.079 | 0.453 |
| lag05 | 1.015 | 0.997-1.032 | 1.033 | 0.983-1.085 | 0.501 |
| $PM_{2.5}$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.003 | 0.985-1.020 | 0.966 | 0.916-1.018 | 0.185 |
| lag02 | 1.005 | 0.986-1.025 | 0.982 | 0.929-1.039 | 0.444 |
| lag03 | 1.005 | 0.985-1.026 | 1.011 | 0.953-1.072 | 0.869 |
| lag04 | 1.008 | 0.987-1.030 | 1.029 | 0.967-1.095 | 0.546 |
| lag05 | 1.010 | 0.987-1.034 | 1.026 | 0.960-1.097 | 0.664 |
| $SO_2$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.248 | 0.845-1.843 | 0.880 | 0.291-2.661 | 0.560 |
| lag02 | 1.256 | 0.819-1.927 | 1.367 | 0.408-4.580 | 0.897 |
| lag03 | 1.271 | 0.801-2.017 | 2.297 | 0.699-9.653 | 0.314 |
| lag04 | 1.286 | 0.784-2.110 | 5.289 | 1.285-21.773 | 0.064 |
| lag05 | 1.319 | 0.776-2.241 | 5.943 | 1.301-27.141 | 0.067 |
| $O_3$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.033 | 0.998-1.070 | 0.995 | 0.899-1.101 | 0.486 |
| lag02 | 1.031 | 0.991-1.073 | 1.035 | 0.923-1.160 | 0.957 |
| lag03 | 1.037 | 0.993-1.083 | 1.076 | 0.949-1.220 | 0.585 |
| lag04 | 1.031 | 0.984-1.080 | 1.060 | 0.925-1.213 | 0.706 |
| lag05 | 1.029 | 0.980-1.080 | 1.076 | 0.931-1.242 | 0.570 |

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

부록 표 5 고혈압군 재정의 민감도 분석 결과

| | ARB Single-pill | | ARB Single-pill combination with statin | | p for interaction |
|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | |
| $NO_2$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.004 | 0.975-1.034 | 1.011 | 0.929-1.100 | 0.881 |
| lag02 | 1.001 | 0.968-1.035 | 1.004 | 0.913-1.104 | 0.955 |
| lag03 | 0.995 | 0.960-1.032 | 1.031 | 0.929-1.145 | 0.528 |
| lag04 | 0.997 | 0.958-1.037 | 1.094 | 0.978-1.225 | 0.125 |
| lag05 | 0.997 | 0.955-1.040 | 1.102 | 0.975-1.245 | 0.128 |
| CO | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.001 | 0.999-1.003 | 0.999 | 0.993-1.005 | 0.577 |
| lag02 | 1.001 | 0.998-1.003 | 0.999 | 0.992-1.005 | 0.590 |
| lag03 | 1.000 | 0.998-1.003 | 1.001 | 0.994-1.008 | 0.838 |
| lag04 | 1.001 | 0.998-1.003 | 1.004 | 0.996-1.012 | 0.433 |
| lag05 | 1.001 | 0.998-1.004 | 1.004 | 0.996-1.012 | 0.486 |

Note: Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity.
*Abbreviation:* OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

부록 표 6 결과변수(급성심근경색) 재정의 민감도 분석 결과 (계속)

| | ARB Single-pill | | ARB Single-pill combination with statin | | p for interaction |
|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | |
| $PM_{10}$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 0.983 | 0.960-1.007 | 0.954 | 0.877-1.038 | 0.506 |
| lag02 | 0.979 | 0.953-1.005 | 0.981 | 0.896-1.730 | 0.966 |
| lag03 | 0.981 | 0.953-1.009 | 0.994 | 0.903-1.094 | 0.794 |
| lag04 | 0.988 | 0.958-1.018 | 0.993 | 0.895-1.102 | 0.918 |
| lag05 | 0.994 | 0.962-1.027 | 0.991 | 0.886-1.109 | 0.963 |
| $PM_{2.5}$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 0.961 | 0.929-0.993 | 0.931 | 0.826-1.050 | 0.626 |
| lag02 | 0.954 | 0.919-0.989 | 0.964 | 0.849-1.094 | 0.880 |
| lag03 | 0.952 | 0.915-0.990 | 0.987 | 0.863-1.130 | 0.611 |
| lag04 | 0.960 | 0.921-1.001 | 0.993 | 0.859-1.147 | 0.662 |
| lag05 | 0.966 | 0.924-1.009 | 0.986 | 0.845-1.151 | 0.799 |
| $SO_2$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 0.842 | 0.400-1.774 | 2.387 | 0.235-24.261 | 0.402 |
| lag02 | 0.724 | 0.320-1.637 | 4.081 | 0.336-49.614 | 0.197 |
| lag03 | 0.606 | 0.251-1.461 | 6.574 | 0.434-99.682 | 0.102 |
| lag04 | 0.672 | 0.261-1.728 | 13.610 | 0.709-261.156 | 0.057 |
| lag05 | 0.767 | 0.278-2.116 | 18.004 | 0.755-429.561 | 0.063 |
| $O_3$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 1.021 | 0.954-1.092 | 1.141 | 0.919-1.417 | 0.335 |
| lag02 | 1.030 | 0.955-1.112 | 1.204 | 0.947-1.530 | 0.225 |
| lag03 | 1.030 | 0.948-1.120 | 1.261 | 0.968-1.642 | 0.153 |
| lag04 | 1.015 | 0.928-1.109 | 1.246 | 0.934-1.662 | 0.181 |
| lag05 | 1.025 | 0.934-1.125 | 1.280 | 0.938-1.747 | 0.178 |

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

부록 표 6 결과변수(급성심근경색) 재정의 민감도 분석 결과

| | ARB Single-pill | | ARB Single-pill combination with statin | | p for interaction |
|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | |
| $NO_2$ | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 0.975 | 0.922-1.031 | 0.984 | 0.819-1.182 | 0.926 |
| lag02 | 0.959 | 0.900-1.022 | 1.019 | 0.830-1.251 | 0.579 |
| lag03 | 0.937 | 0.874-1.005 | 1.042 | 0.834-1.302 | 0.371 |
| lag04 | 0.939 | 0.870-1.012 | 1.069 | 0.840-1.361 | 0.314 |
| lag05 | 0.931 | 0.858-1.010 | 1.073 | 0.829-1.390 | 0.304 |
| CO | | | | | |
| Cumulative lag | | | | | |
| lag01 | 0.998 | 0.994-1.002 | 0.991 | 0.978-1.005 | 0.391 |
| lag02 | 0.997 | 0.993-1.002 | 0.994 | 0.979-1.009 | 0.746 |
| lag03 | 0.995 | 0.991-1.000 | 0.998 | 0.982-1.014 | 0.755 |
| lag04 | 0.996 | 0.990-1.001 | 1.000 | 0.983-1.017 | 0.606 |
| lag05 | 0.995 | 0.990-1.001 | 1.001 | 0.983-1.019 | 0.558 |

Note: Conditional logistic regression model was used after adjusting for national holidays, daily mean temperature, and relative humidity.
*Abbreviation:* OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; PM, particulate matter; $SO_2$, Sulfur dioxide; $O_3$ , Ozone; $NO_2$, Nitrogen dioxide; CO, Carbon monoxide

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

# ABSTRACT

## Effect modification of the association between Air pollution and Ischemic heart disease by Statin use in Hypertensive patients

Hyun Ji Park
Department of Public Health
The Graduate School Yonsei University
(Directed by Professor Jaelim Cho)

**Objectives:** Air pollution, such as particulate matter, exposures adversely affect cardiovascular health via systemic inflammation. However, there is little evidence on whether medications with anti-inflammatory properties reduce the cardiovascular effect of particulate matter, particularly the short-term effect. This study aimed to investigate whether the use of statin (which has anti-inflammatory properties) attenuates the short-term effect of particulate matter exposures on the risk of ischemic heart disease (IHD) admission in patients with hypertension.

**Methods & Materials:** For this time-stratified case-crossover study, the National Health Insurance Service provided healthcare utilization data of patients who were admitted for IHD in Seoul, Korea. Daily average concentrations of particulate matter (PM) with aerodynamic diameters of ≤10μm (PM10) and ≤2.5μm (PM2.5), Sulfur dioxide ($SO_2$), Ozon ($O_3$), Nitrogen dioxide ($NO_2$), and Carbon monoxide (CO) in Seoul were obtained from Air Korea. The concentration from the day of ischemic heart disease admission to 7 days before

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

the hospitalization day was used. We identified first admissions for IHD (via emergency department) in 2018-2019. Out of these, only patients with any visits for hypertension for three years prior to the admissions were considered. Based on prescription data one year prior to the IHD admissions, we identified individuals on angiotensin receptor blocker (ARB) single-pill and those on combined ARB and statins (the statin combination group) to carry out a head-to-head comparison. A conditional logistic regression analysis was performed in each of these two groups, adjusting for national holidayss and meteorological variables. The risk of IHD admission was expressed as an odds ratio (OR) per 10 μg/m$^3$ increase in each air pollutant and its 95% confidence interval (95% CI). Significant of difference in the risks between the two drug groups was tested (presented as a p for interaction).

**Results:** A total of 11,623 IHD patients with history of hypertension were included. A 10 μg/m$^3$ increase in PM10 (one day prior to an IHD admission) was associated with an increased risk of IHD admission in the ARB single-pill group (OR, 1.005; 95% CI, 0.994-1.017), but with a decreased risk in the statin combination group (0.964; 0.930-0.998) (p for interaction=0.03). A 10 μg/m$^3$ increase in PM2.5 (one day prior to an IHD admission) was associated with a decreased risk of IHD admission in the statin combination group (OR, 0.946; 95% CI, 0.900-0.995), but with an increased risk in the ARB single-pill group (1.003; 0.988-1.019) (p for interaction=0.03).

**Conclusions:** Our findings suggest that statin combination therapy may be protective of the short-term effects of particulate matter exposures on the risk of IHD in patients with hypertension.

---

**Keywords:** ischemic heart disease, air pollution, hypertension, statins