



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



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

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

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

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

[Disclaimer](#)

대장암 환자의
조기 발생 만성질환과 생존율 간의 관계
: K-CURE 암 공공 라이브러리 데이터를
이용한 랜드마크 분석

연세대학교 보건대학원
보건정보통계학과 보건정보통계전공
황 주 연

대장암 환자의
조기 발생 만성질환과 생존율 간의 관계
: K-CURE 암 공공 라이브러리 데이터를
이용한 랜드마크 분석

지도 박 소 희 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2025년 6월

연세대학교 보건대학원

보건정보통계학과 보건정보통계전공

황 주 연

황주연의 석사 학위논문으로 인준함

심사위원 _____ 박 소 희 _____ ①인

심사위원 _____ 하 민 진 _____ ①인

심사위원 _____ 최 동 우 _____ ①인

연세대학교 보건대학원

2025년 6월

감사의 말씀

퇴근길 사람들 사이로 다시 가방을 챙겨 학교로 향하던 저녁들, 하루를 마무리하기보다는 또 다른 하루를 시작하는 마음으로 운전대를 잡았던 순간들이 떠오릅니다. 몸은 지치기도 했지만 ‘이 길 끝에서 무언가를 해내보자’는 다짐이 그 시간을 견디게 했고, 그렇게 쌓인 날들이 지금 이 순간까지 이끌어준 것 같습니다. 2년 6개월이라는 시간은 결코 가볍지 않았지만, 그 무게만큼 저를 단단하게 만들어준 여정이었습니다.

이 글을 쓰는 지금, 그 길 위에서 함께해주신 모든 분들께 진심 어린 감사를 전하고자합니다.

익숙하지 않았던 통계라는 학문에 첫 발을 디딜 수 있도록 이끌어주시고, 가르침과 방향을 제시해 주신 박소희 교수님, 하민진 교수님, 남정모 교수님께 진심으로 감사드립니다. 특히 지도교수님으로서 바쁘신 일정 속에서도 따뜻한 조언을 해주신 박소희 교수님께 깊은 감사의 마음을 전합니다.

대학원 진학을 고민하던 시기에, 망설이던 저에게 격려와 도전할 수 있는 용기를 심어주셨던 국립암센터 김현진 팀장님께 진심으로 감사드립니다. 지금 이 자리에 닿기까지, 시작점에는 팀장님의 따뜻한 격려가 있었습니다.

지칠 때마다 옆에서 응원해주었던 친구들, 그리고 언제나 변함없이 저를 믿고 지지해준 가족들에게도 이 자리를 빌려 고마운 마음을 전합니다.

조금씩 쌓아온 시간과 노력, 그 위에 많은 분들의 응원이 더해져 논문이 완성될 수 있었습니다. 함께해주신 모든분들께 깊이 감사드립니다.

2025년 6월

황주연 올림

차 례

국문 요약	v
I. 서론	1
1. 연구 배경	1
2. 연구 목적	3
II. 연구방법	4
1. 연구의 틀	4
2. 연구 대상 및 수집 방법	5
3. 변수 생성 및 정의	7
4. 분석 방법	19
III. 결과	21
1. 대상자 인구 사회학적 및 임상적 특징	21
2. Kaplan-Meier 생존곡선 분석	28
3. 콕스 비례위험모형 분석	38
IV. 고찰	97
1. 주요 결과 및 해석	98
2. 연구의 강점 및 제한점	101
V. 결론	102
참고문헌	103
Abstract	107

표 차 례

<표 1> 연구에 활용된 K-CURE 원시 테이블 및 변수 목록	8
<표 2> 치료 변수 생성에 사용된 코드 정의	11
<표 3> Charlson 동반질환지수 가중치 체계	16
<표 4> 변수 요약	18
<표 5> 암 진단 후 1년 이내 만성질환 발생 여부에 따른 대상자 특성 (중증 기준) .	22
<표 6> 암 진단 후 1년 이내 만성질환 발생 여부에 따른 대상자 특성 (포괄 기준) .	24
<표 7> 생존 상태에 따른 대상자 특성 비교 (중증 기준)	26
<표 8> 생존 상태에 따른 대상자 특성 비교 (포괄 기준)	27
<표 9> 만성질환 여부에 따른 사망 위험	40
<표 10> 병기별, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	42
<표 11> 항암 치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	44
<표 12> 항암 비치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	45
<표 13> 수술군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	46
<표 14> 비수술군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	47
<표 15> 호르몬 치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	48
<표 16> 호르몬 비치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	49
<표 17> 면역 치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	50
<표 18> 면역 비치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	51
<표 19> 표적 치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	52
<표 20> 표적 비치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	53
<표 21> 방사선 치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	54
<표 22> 방사선 비치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험	55
<표 23> 개별 만성질환 사망 위험	57
<표 24> 병기별, 개별 만성질환 사망 위험	59
<표 25> 당뇨와 치료 여부에 따른 사망 위험	61
<표 26> 고혈압과 치료 여부에 따른 사망 위험	63
<표 27> 이상지질혈증과 치료 여부에 따른 사망 위험	65
<표 28> 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험	67

<표 29> 병기별, 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험	69
<표 30> 항암화학요법 여부에 따른 만성질환 동반 개별 전체 사망 위험	71
<표 31> 수술 여부에 따른 만성질환 동반 개별 전체 사망 위험	74
<표 32> 호르몬 치료에 따른 만성질환 동반 개별 전체 사망 위험	77
<표 33> 면역 치료에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험	80
<표 34> 표적 치료에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험	83
<표 35> 방사선 치료에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험	86
<표 36> 만성질환 조합 유형별 빈도 분포	89
<표 37> 만성질환 조합 유형별 생존, 사망 빈도 분포	91
<표 38> 만성질환 조합 유형에 따른 사망 위험	93

그 립 차 례

<그림 1> 분석 대상자 선정 및 연구의 틀	4
<그림 2> 당뇨병 유무에 따른 생존곡선 (중증 기준)	29
<그림 3> 고혈압 유무에 따른 생존곡선 (중증 기준)	30
<그림 4> 이상지질혈증 유무에 따른 생존곡선 (중증 기준)	31
<그림 5> 만성질환 여부에 따른 생존곡선 (중증 기준)	32
<그림 6> 당뇨병 유무에 따른 생존곡선 (포괄 기준)	34
<그림 7> 고혈압 유무에 따른 생존곡선 (포괄 기준)	35
<그림 8> 이상지질혈증 유무에 따른 생존곡선 (포괄 기준)	36
<그림 9> 만성질환 여부에 따른 생존곡선 (포괄 기준)	37
<그림 10> 항암화학요법 치료군/비치료군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비 .	72
<그림 11> 수술군/비수술군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비	75
<그림 12> 호르몬 치료군/비치료군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비 . .	78
<그림 13> 면역 치료군/비치료군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비 . .	81
<그림 14> 표적 치료군/비치료군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비 . .	84
<그림 15> 방사선 치료군/비치료군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비 .	87
<그림 16> 만성질환 조합별 Kaplan-Meier 생존 곡선 (중증 기준)	95
<그림 17> 만성질환 조합별 Kaplan-Meier 생존 곡선 (포괄 기준)	96

국 문 요 약

대장암 환자의 조기 발생 만성질환과 생존율 간의 관계 : K-CURE 암 공공 라이브러리 데이터를 이용한 랜드마크 분석

배경

대장암은 국내에서 높은 발생률과 사망률을 보이는 대표적 암종으로, 고령화에 따라 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 등 만성질환의 동반 빈도가 증가하고 있다. 이러한 만성질환은 대장암 환자의 생존에 영향을 미칠 수 있으나, 대부분의 선행 연구는 단일기관 또는 지역 기반 자료에 의존해 결과의 일반화에 한계가 있었다.

방법

보건복지부 K-CURE 사업을 통해 연계된 암 공공 라이브러리 표본 데이터를 활용하여, 2012년부터 2019년까지 새롭게 대장암으로 진단된 환자들을 대상으로 후향적 코호트를 구축하였으며, 최종적으로 33,776명의 환자를 분석에 포함하였다. 만성질환은 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증으로 정의하고, 입원 진단(중증 기준)과 외래 진단 및 약물 처방(포괄 기준)을 각각 적용하였다. 생존율은 진단 후 1년을 기준으로 한 랜드마크 분석과 콕스 비례위험 회귀모형을 통해 평가하였다.

결과

대장암 진단 후 1년 이내 새롭게 발생한 만성질환은 환자의 전체 생존에 유의한 영향을 미쳤다. 당뇨병(HR=1.53, 95% CI: 1.27-1.83)과 고혈압(HR=1.58, 95% CI: 1.22-2.04)의 신규 진단은 모두 사망 위험 증가와 통계적으로 유의한

관련이 있었으며, 만성질환 동반 개수별 분석에서는 1개와 2개 보유군이 각각 사망 위험이 1.66배(HR=1.66 95% CI: 1.16-2.38), 1.70배(HR=1.70 95% CI: 1.24-2.33)로 증가하였고, 3개 보유군에서는 1.44배(HR=1.44 95% CI: 1.19-1.76) 높았다. 또한, 고혈압과 당뇨병을 동시에 보유한 조합은 단독 보유군에 비해 사망 위험이 2.37배 더 높았다(HR=2.37, 95% CI: 1.18-4.74).

결론

본 연구는 전국 단위의 대표 표본 데이터를 바탕으로, 대장암 진단 초기 단계에서 새롭게 발생한 만성질환이 생존에 미치는 영향을 체계적으로 평가하였고, 특히 랜드마크 분석을 적용하여 시간 관련 편향을 효과적으로 제거함으로써, 만성질환 발생 시점과 사망 간의 인과적 연관성을 보다 정확히 추정할 수 있었다는 점에서 의의가 크다. 당뇨병과 고혈압의 신규 진단은 사망 위험을 유의하게 증가시키는 요인으로 확인되었으며, 두 질환의 동반은 누적 위험을 더욱 가중시키는 주요 조합으로 나타났다. 이러한 결과는 대장암 환자의 치료 및 예후 관리 과정에서 진단 초기의 만성질환 발생 여부를 고려한 선제적이고 통합적인 관리 전략이 필요함을 시사한다. 향후 임상 지침 및 보건정책 수립 시, 암 중심의 접근을 넘어 동반 만성질환에 대한 조기 개입과 다학제적 대응이 병행되어야 할 것이다.

Key words : 대장암, 만성질환, 생존율, 랜드마크 분석

I. 서론

1. 연구 배경

대장암(colorectal cancer, CRC)은 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 보이는 주요 암종 중 하나로, 개인의 건강뿐 아니라 국가 의료재정에도 상당한 부담을 초래하고 있다. 우리나라에서는 2021년 기준으로 연간 약 32,751건의 대장암 신규 진단이 보고되었고, 5년 생존율은 약 74.3%(남성: 75.3%, 여성: 72.7%)로 지속적인 개선세를 보이고 있다 (Park EH et al., 2021). 그러나 고령화 사회의 진입과 더불어, 대장암 환자에서 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증과 같은 대사성 만성질환의 동반 유병률이 꾸준히 증가하고 있으며, 이는 생존율과 장기 예후에 중요한 영향을 미칠 수 있는 요인으로 주목되고 있다 (van Leersum NJ et al., 2013).

다수의 선행 연구에서는 만성질환이 대장암 생존에 미치는 영향을 실증적으로 제시한 바 있다. 한 연구에서는 SEER-Medicare 데이터를 기반으로 67세 이상 대장암 환자 약 3만 명을 분석하여, 심부전, 당뇨병, 만성 폐질환 등의 동반 질환이 전체 사망률 증가에 기여하는 Population Attributable Risk(PAR)를 정량화하였다 (Gross CP et al., 2006). 이 연구에서는 다질환 상태(multi morbidity)가 암 진단 이후 생존에 독립적으로 부정적인 영향을 미친다고 분석하였다. 또 다른 연구에서는 이탈리아 단일기관에서 수술 및 보조 항암치료를 받은 대장암(병기 II/III) 환자에서 Charlson Comorbidity Index(CCI)가 높을수록 전반적인 생존율이 유의하게 낮다고 보고하였다 (Baretti M et al., 2018). 특히 CCI 점수가 3을 초과하는 환자군에서 10년 전체 생존율이 29.4%에 불과하였으며, 이는 CCI 3 이하 집단의 95.7%에 비해 현저히 낮은 수치였다.

만성질환은 단순히 예후에 영향을 미치는 생물학적 위험요인일 뿐만 아니라, 치료 선택 및 접근성에도 중대한 영향을 미친다. 다학제 진료 환경에서 동반질환이 치료 전략 결정에 실질적으로 영향을 미치며, 이로 인해 항암치료 지연 또는 변경이 발생할 수 있음이 보고된 바 있다 (Stairmand J et al., 201

5). 또한 만성질환과 허약 상태 동반은 고령 대장암 환자의 치료 중단 및 생존률 저하의 주요 원인이 될 수 있음이 밝혀졌다 (Boakye D et al., 2018).

그럼에도 불구하고 기존 연구는 대부분 단일기관 또는 특정 지역 집단에 한정되어 있어 일반화에 한계가 있으며, 국내 전체 암 생존자 집단을 대표할 수 있는 대규모 자료를 활용한 연구는 부족한 실정이다. 특히 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증과 같은 대사성 질환 각각의 영향뿐 아니라, 이들이 복합적으로 생존율에 미치는 영향을 종합적으로 분석한 사례는 드물다. 또한 암 진단 시점을 기준으로 만성질환의 보유 여부를 어떻게 정의할 것인가에 대한 기준도 연구마다 상이하여, 분석 기준의 정합성 측면에서도 보완이 요구된다.

이에 본 연구는 국립암센터에서 제공하는 K-CURE 암 공공 표본 데이터베이스를 활용하여, 대장암 환자의 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 보유 여부에 따른 전체 생존율의 차이를 평가하고, 다중 만성질환이 생존에 미치는 누적적 영향을 분석하고자 한다. 이를 통해 대장암 생존자 예후에 영향을 미치는 주요 비암성 요인을 규명하고, 향후 환자 맞춤형 생존자 관리 전략 및 보건 정책 설계에 실증적 근거 제공에 기여하고자 한다.

2. 연구 목적

국립암센터의 K-CURE 공공 데이터를 활용하여, 대장암으로 진단된 환자에서 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증과 같은 대사성 만성질환 보유 여부에 따라 전체 생존율에 차이가 존재하는지를 분석하고자 한다. 이를 통해 대사성 만성질환이 대장암 환자의 장기 생존에 미치는 영향을 정량적으로 규명하고, 향후 생존자 맞춤형 건강관리 전략 수립에 실증적 근거를 제공하고자 한다.

세부 목적은 다음과 같다.

첫째, 대장암 환자 중 암 진단 이후 1년 내 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 중 하나 이상이 새롭게 진단된 환자를 정의하고, 해당 여부에 따른 생존율 차이를 분석한다.

둘째, 각 만성질환(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)이 생존율에 미치는 독립적인 영향을 파악하기 위해, 질환별 생존율을 개별적으로 분석한다.

셋째, 질환의 동반 수(0~3점 합계 기준)에 따라 생존율이 선형적으로 변화하는지를 평가하고, 누적 질환 부담의 영향을 분석한다.

II. 연구방법

1. 연구의 틀

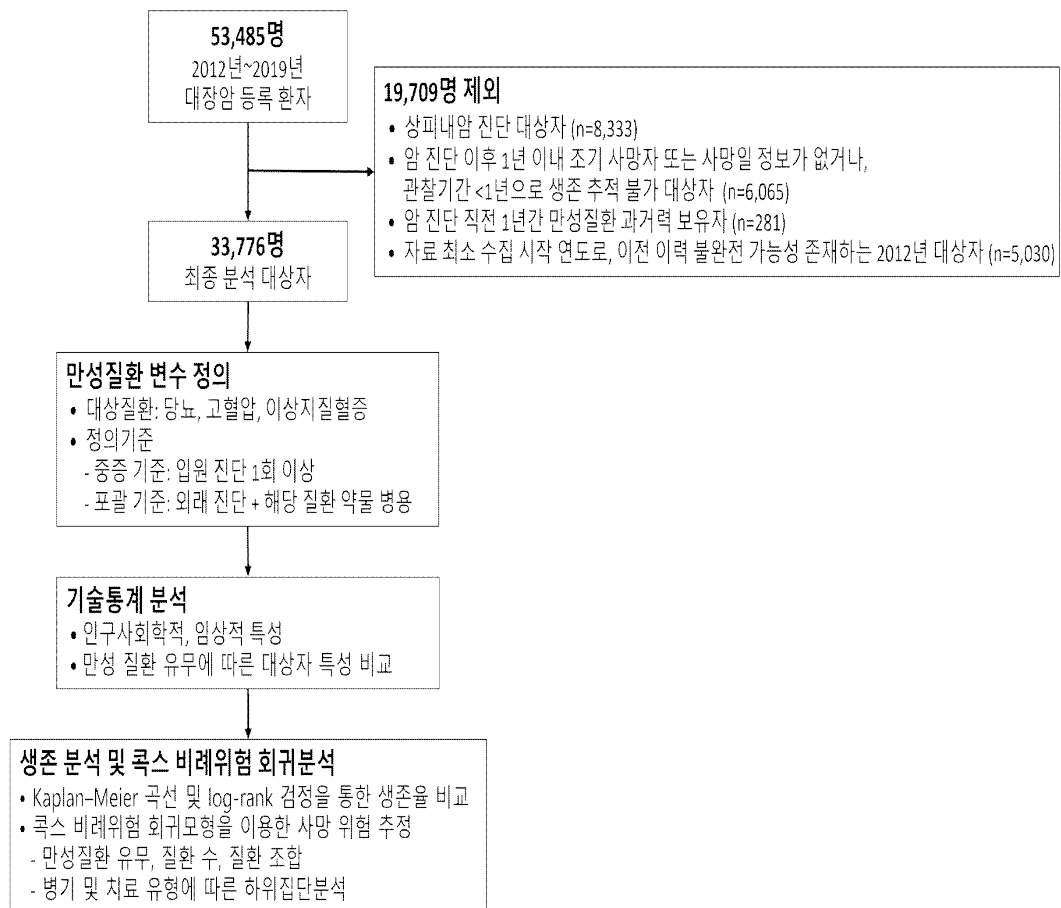


그림 1. 분석 대상자 선정 및 연구의 틀

2. 연구 대상 및 수집 방법

가. 데이터 출처 및 개요

암 생존자에 대한 장기적 건강 관리와 관련 요인 분석을 위해, 본 연구에서는 「암 공공 표본 데이터베이스(Cancer Public Library Database, CPLD)」를 활용하였다. 이 데이터베이스는 ‘K-CURE(Korean Clinical Data Utilization for Research Excellence)’ 사업의 일환으로 구축된 국가 단위의 공공 연구자 원으로, 국내 암등록 환자의 전주기 의료 이력을 통합하여 암 연구에 활용할 수 있도록 설계되었다 (Choi DW et al., 2024).

이 데이터베이스는 중앙암등록본부(Korea Central Cancer Registry), 국민건강보험공단(National Health Insurance Service), 건강보험심사평가원(Health Insurance Review & Assessment Service), 통계청(Statistics Korea) 등 4개 기관의 인구 기반 공공 데이터를 연결하여 구축되었으며, 암 등록일을 기준으로 암 진단 이전부터 이후까지의 진료이력, 사망 정보, 건강검진, 보험 자격 및 청구 기록 등 전주기적 건강 정보가 포함되어 있어, 임상 및 역학 연구에서의 활용 가치가 높다.

본 연구는 연세대학교 세브란스병원 연구윤리심의위원회로부터 심의 면제를 받았다 (IRB No. 4-2024-1542).

나. 대장암 표본 정의

CPLD에서 대장암(colorectal cancer) 환자를 분석에 활용하였다. 대상자 선정은 국제질병분류 제10차 개정판(ICD-10) 코드에 따라 C18.X(결장암[Malignant neoplasm of colon]), C19.X(직장S상결장 접합부암[Malignant neoplasm of rectosigmoid junction]), C20.X(직장암[Malignant neoplasm of rectum]), D01.0(결장 상피내암[Carcinoma in situ of colon]), D01.1(직장S상결장 접합부 상

피내암[Carcinoma in situ of rectosigmoid junction]), D01.2(상피내암[Carcinoma in situ of rectum])로 진단받은 환자를 포함한다. CPLD의 원자료 중 해당 코드에 해당하는 대장암 등록환자는 총 261,792명이며, 이 중 약 20.4% 수준인 53,485명이 층화 임의추출(stratified random sampling)을 통해 표본으로 구성된 자료를 활용하였다.

다. 대상자 선정

대상자 선정을 위해 다음과 같은 제외 기준을 적용하였다.

첫째, 암의 진행 특성이 상이할 수 있는 상피내암 진단자(n=8,333)는 분석에서 제외하였다.

둘째, 진단 후 1년 이내에 사망하거나 사망일 정보가 없어 관찰기간이 1년 미만인 대상자(n=6,065)는 충분한 생존 추적이 어렵다고 판단되어 제외하였다.

셋째, 분석의 교란 요인을 최소화하기 위해 암 진단 직전 1년 이내에 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 중 하나라도 진단받은 이력이 있는 환자(n=281)는 제외하였다.

넷째, 데이터 수집 시작 연도인 2012년에 진단된 환자(n=5,030)는 진단 이전 이력이 불완전할 수 있어 포함하지 않았다.

이와 같은 기준을 적용한 결과, 최종 분석에는 총 33,776명의 대장암 환자가 포함되었다. 이들은 암 진단 시점 기준으로 만성질환 과거력이 없고, 최소 1년 이상의 생존 추적이 가능한 환자로 구성되었다. 연구 설계와 분석 목적에 부합하도록 표본의 대표성과 자료의 완결성을 모두 고려하여 구축된 대상 집단이다.

3. 변수 생성 및 정의

가. 데이터 구성

다양한 공공기관 자료가 연계되어 있는 복합 구조의 데이터를 기반으로 한다.

분석에 활용된 주요 데이터 테이블은 다음과 같다.

- 1) 암등록정보 (대장암 진단 연월 포함, 성별, 요약병기),
- 2) 사망자료 (사망 연월),
- 3) 보험 자격정보 (기준연도, 거주주소코드),
- 4) 명세서 내역 (서식 구분코드, 주/부상병 분류 기호),
- 5) 진료내역 (수가 코드 등),

이와 같은 원천 자료를 환자별로 연결하여, 한 명의 환자에 대한 모든 정보를 통합하였다 (표 1).

표 1. 연구에 활용된 K-CURE 원시 데이틀 및 변수 목록

설명	값
성별	1: 남자, 2: 여자
국제질병분류코드 ICD-10	ICD-10(국제질병분류)
최초진단연월	YYYYMM
요약병기	0: 상피내암(Carcinoma in situ) 1:국한(Localized) 2:국소(Regional) 7:원격(Distant) 9:모름(Unknown)
2012~2021년까지의 사망자료	YYYYMM
기준연도	2012~2022
실거주주소코드	1: 서울 2:광역시(부산,대구,인천,광주,대전,울산) 3:그외(경기,강원,충북,충남,전북,전남,경북,경남,제주,세종) - 요양급여비용심사(의료보호) 청구서 및 명세서의 진료 구분명세서 서식 구분
서식구분코드	021:의과입원,031:의과외래,041:치과입원,051:치과외 래,061:조산원입원,071:보건기관입원의과,072:보건기관입 원치과,073:보건기관입원한방,081:보건기관외래의과,082: 보건기관외래치과,083:보건기관외래한방,091:정신과낮병 동,101:정신과입원,111:정신과외래,121:한방입원,131:한방 외래,151:의료급여혈액투석정액,201:약국직접조제,211:약 국처방조제,991:조산원외래
주된 상병 분류기호	주된 상병 분류기호(한국표준질병사인분류, KCD 사용)
주된 상병 분류기호 외,	주된 상병 분류기호외의 추가 상병 분류기호
추가 상병 분류기호	
수진자의 진료 시작일자	YYYYMMDD
수가, 약가, 재료대 보험코드	수가, 약가, 재료대 보험코드
- 진료행위코드: 전체제공	
- 치료재료코드: 앞 5자리 제공	
- 약기코드: '*' 10자리로 가명처리	
일반명코드	의약품의 주성분코드 앞 4자리

나. 데이터 전처리

1) 암 진단일 기준일 변환

환자의 암 진단 시점을 일 단위의 날짜형 변수로 변환하여 기준 시점을 일 관되게 정의하였다. 원자료에서는 암 진단 시점이 연도 (YYYY) 또는 연월 (YYYYMM) 형식으로 제공되었기 때문에, 이 값을 '해당 연도 또는 연월의 1일'로 보정하여 'YYYYMMDD' 형식의 날짜형 변수로 변환하였다. 예를 들어, 암 진단 시점이 2015인 경우에는 2015년 1월 1일, 201504인 경우에는 2015년 4월 1일로 간주하여 일자 값을 생성하였다. 이렇게 전처리된 변수는 이후 생존 기간 산출 및 시점 기준 변수 생성의 기준일로 활용되었다.

2) 사망 여부 및 관찰기간 계산

생존 분석을 위한 주요 변수로 환자의 사망 여부와 관찰기간을 정의하였다. 사망 여부는 통계청에서 제공된 사망자료를 기반으로, 사망일이 존재하는 경우 해당 날짜를 사망일로 사용하였다. 사망일 정보가 결측일 경우, 생존으로 간주하고 관찰 종료일은 자료 제공이 마감된 2021년 12월 31일로 대체하였다. 관찰기간은 암 진단일(기준일)로부터 사망일 또는 관찰 종료일까지의 일 수로 산출하였다. 이때 INTCK ('day', 암진단일, 사망일 또는 종료일) 함수를 사용하여 두 날짜 간의 차이를 계산하였다. 이 변수는 생존 시간으로 활용되며, 생존 여부는 이벤트 변수로 처리되어 0=생존, 1=사망으로 이분화되었다. 본 분석은 landmark 방식에 따라 설계되었으며, 암 진단 시점 이후 1년 이내에 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 중 하나 이상의 만성질환이 새롭게 발생한 여부를 기준으로 환자를 분류하고, 이후 시점부터의 생존기간을 분석하였다. 이러한 접근을 통해 만성질환 발생과 사망 간의 시간적 인과관계를 확보하고, 예후 분석의 타당성을 높이고자 하였다.

3) 치료 유형 정보

암 진단 이후 환자가 받은 치료 유형을 파악하기 위해, 항암화학요법, 호르몬요법, 면역항암치료, 표적치료, 방사선치료, 수술치료의 여부를 구분하였다.

이 정보는 진료내역과 원외처방 명세서를 기반으로 추출된 약품 및 진료 행위 코드에서 확인하였다.

치료 여부는 암 진단일로부터 1년 이내에 시행된 치료 이력만을 포함하여 정의하였다. 구체적으로, 약제 처방일 또는 진료일이 암 진단일 이후 365일 이내에 해당하는 경우에 한해 해당 치료를 받은 것으로 간주하였다. 먼저 약제 관련 변수인 의약품 주성분 코드를 통해 항암제 및 표적치료제 등 각 치료 범주에 해당하는 코드를 사전에 정의하고, 해당 코드가 존재하는 경우 치료를 받은 것으로 간주하였다. 진료 행위 관련 변수인 수가/약가/재료대 코드를 활용하여 수술이나 방사선 치료 여부를 식별하였다. 각 치료 항목별로 치료 이력이 존재할 경우 1, 그렇지 않을 경우 0으로 이분화하였으며, 이 변수들은 이후 생존 분석 시 주요 보정 공변량으로 포함되었다 (표 2).

표 2. 치료 변수 생성에 사용된 코드 정의

구분	치료 유형	코드 정의
주성분코드	항암화학요법	'1494(doxorubicin hydrochloride)', '1406(daunorubicin hydrochloride)', '1730(idarubicin hydrochloride)', '1964(mitomycin C)', '1527(epirubicin hydrochloride)', '1390(cyclophosphamide)', '1309(chlorambucil)', '1899(melphalan)', '1733(ifosfamide)', '6146(bendamustine hydrochloride)', '1206(busulfan)', '1980(thiotepa)', '3582(temozolomide)', '1399(dacarbazine)', '4812(dacarbazine)', '1906(mercaptopurine hydrate)', '1601(fludarabine phosphate)', '6143(clofarabine)', '1519(enocitabine)', '1493(doxifluridine)', '1396(cytarabine)', '1614(5-fluorouracil)', '1649(gemcitabine hydrochloride)', '1227(capecitabine)', '4843(azacitidine)', '4956(decitabine)', '3096(tegafur, uracil)', '3641(tegafur, uracil)', '3097(tegafur, uracil)', '4524(gimeracil, tegafur, oteracil postassium)', '4525(gimeracil, tegafur, oteracil postassium)', '2478(vinblastine sulfate)', '2480(vincristine sulfate)', '2482(vinorelbine tartate)', '1571(etoposide)', '2078(paclitaxel)', '5037(paclitaxel)', '1483(docetaxel)', '6139(cabazitaxel acetone solvate)', '2419(polypeptide)', '1774(irinotecan hydrochloride)', '4528(velotecan)', '1965(mitoxantrone hydrochloride)', '1688(heptaplatin)', '1345(cisplatin)', '1237(carboplatin)', '2058(oxaliplatin)', '3583(altretamine)', '1720(hydroxyurea)', '1551(estramustine sodium phosphate)', '5689(fulvestrant)', '1348(cladribine)', '1921(methotrexate)', '2021(nimustine hydrochloride)', '4778(fludarabine phosphate)'
	호르몬치료	'2361(testosterone cyclopentylpropionate)', '1889(medroxyprogesterone acetate)', '1893(megestrol acetate)', '1826(leuprolide acetate)', '1672(goserelin acetate)', '2449(triptorelin acetate)', '4675(triptorelin pamoate)', '2345(tamoxifen citrate)', '2421(toremifene citrate)', '1172(bicalutamide)', '6274(enzalutamide)', '1090(anastrozole)', '1822(letrozole)', '3584(exemestane)', '6244(degarelix)', '6204(abiraterone acetate)'

표 2. 치료 변수 생성에 사용된 코드 정의 (계속)

구분	치료 유형	코드 정의
주성분코드	면역치료	'6333(lpilimumab)', '6384(nivolumab)', '6390(pembrolizumab)', '6577(atezolizumab)', '6769(durvalumab)', '6788(avelumab)', '1755(interferon α-2a)', '1756(interferon α-2b)', '1045(aldesleukin)', '2111(peptides from thymus)', '2153(polysaccharide iron complex, polysaccharide-K)', '1001(phellinus linteus mycellium ext.)', '4857(thalidomide)', '5882(lenalidomide)', '6280(homatropine hydrobromide)', '2319(streptococcus pyogenese)'
	표적치료	'4127(imatinib mesylate)', '6696(ponatinib hydrochloride)', '7177(bosutinib monohydrate)', '2428(trastuzumab)', '5075(lapatinib ditosylate)', '6246(pertuzumab)', '6260(trastuzumab emtansine)', '6281(ibrutinib)', '4633(bortezomib)', '6478(carfilzomib)', '6814(ixazomib citrate)', '4877(sunitinib malate)', '4880(sorafenib tosylate)', '4933(dasatinib)', '5543(bevacizumab)', '5626(nilotinib hydrochloride monohydrate)', '6118(pazopanib hydrochloride)', '6588(aflibercept)', '5036(ranibizumab)', '6177(radotinib hydrochloride)', '4530(gefitinib)', '4774(erlotinib hydrochloride)', '6261(afatinib dimaleate)', '6525(osimertinib mesylate)', '6916(dacomitinib hydrate)', '6205(vemurafenib mixture)', '6631(dabrafenib mesylate)', '6175(crizotinib)', '6344(ceritinib)', '6562(alectinib hydrochloride)', '6757(brigatinib)', '6454(trametinib dimethyl sulfoxide)', '6552(palbociclib)', '6842(ribociclib succinate)', '6866(abemaciclib)', '5682(temsirolimus)', '6230(ruxolitinib phosphate)', '6210(axitinib)', '6241(vandetanib)', '6248(regorafenib hydrate)', '6664(cabozantinib s-malate)', '6452(lenvatinib mesylate)', '4226(rituximab)', '6289(obinutuzumab)', '6765(inotuzumab ozogamicin)', '6671(daratumumab)', '5564(cetuximab)', '6393(ramucirumab)', '6245(brentuximab vedotin)', '6477(blinatumomab)', '6435(olaparib)', '6789(niraparib tosylate)', '6213(eribulin mesylate)', '6806(venetoclax)', '4856(everolimus)', '6479(siltuximab)', '6524(olmutinib hydrochloride)', '6589(olaratumab)'

표 2. 치료 변수 생성에 사용된 코드 정의 (계속)

구분	치료 유형	코드 정의
수가코드	방사선치료	'HZ(영상진단 및 방사선치료료)', 'HD(영상진단 및 방사선치료료)'
	수술	'Q1261(결장절제술)', 'Q1262(결장절제술)', 'Q2671(결장절제술)', 'Q2672(결장절제술)', 'Q2673(결장절제술)', 'Q2679(결장절제술)', 'Q2761(장간막종양적출술)', 'Q2762(장간막종양적출술)', 'Q2890(직장종양절제술)', 'Q2891(직장종양절제술)', 'Q2892(직장종양절제술)', 'Q2893(직장종양절제술)', 'Q2921(직장밋에스장절제술)', 'Q2922(직장밋에스장절제술)', 'Q2923(직장밋에스장절제술)', 'Q2924(직장밋에스장절제술)', 'Q2925(직장밋에스장절제술)', 'Q2926(결장밋 직장전절제술)', 'Q2927(결장밋 직장전절제술)', 'QA671(결장절제술)', 'QA672(결장절제술)', 'QA673(결장절제술)', 'QA679(결장절제술및결장루,원위장폐쇄)', 'QA921(직장밋에스장절제술)', 'QA922(직장밋에스장절제술)', 'QA923(직장밋에스장절제술)', 'QA924(직장밋에스장절제술)', 'QA925(결장밋직장전절제술)', 'QA926(결장밋직장전절제술)', 'QX703(점막하종양절제술)', 'QX706(결장경하종양수술)', 'Q2928(직장밋에스장절제술)', 'QA921(직장밋에스장절제술)', 'QA922(직장밋에스장절제술)', 'QA923(직장밋에스장절제술)', 'QA924(직장밋에스장절제술)', 'QA926(결장밋직장전절제술)', 'Q2680(결장밋직장전절제술)', 'Q0292(직장밋에스장절제술)', 'QA928(직장밋에스장절제술)', 'ADC03(복강경수술)', 'Q9921(복강경하수술)'

4) 만성질환 진단 여부

암 진단 이후 일정 기간 이내에 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증과 같은 만성 질환의 발생 여부를 확인하기 위해, 진료데이터 내 상병 코드를 기반으로 각 질환의 발생 여부를 이분형 변수로 생성하였다.

기준 시점은 암등록자료에 수록된 암 진단일(연월 정보)을 일 단위 날짜형 변수로 전처리하여 정의하였으며, 외래 또는 입원 진료 명세서상 진료 시작일이 이 기준일 이후 1년 이내, 즉 암 진단일 당일부터 365일째 되는 날 전날까지의 범위에 해당하는 경우를 암 진단 후 새롭게 발생한 만성질환으로 간주하였다.

만성질환 분류는 보건의료에서 사용되는 국제질병분류 (International Classification of Diseases, ICD-10) 코드에 따라 다음과 같이 정의하였다.

(가) 당뇨병: E11, E12, E13, E14

(나) 고혈압: I10, I11, I12, I13, I15

(다) 이상지질혈증: E78

위 범위에 해당하는 ICD-10 코드가 입원 진료 명세서의 주상병 또는 부상병으로 1회 이상 기록되어 있는 경우, 해당 질환이 있는 것으로 간주하고 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 각각에 대해 값 1을 부여하였다. 반대로 해당 진단 내역이 전혀 확인되지 않은 경우는 0으로 처리하였다. 이때 주상병과 부상병 모두를 포함하여, 만성질환 진단 여부를 포괄적으로 반영하였다.

추가적으로, 외래 진단과 해당 약물 복용 이력이 병행된 경우까지 포함하는 포괄적 정의도 함께 적용하였다. 즉, 외래 진료기록에서 해당 질환의 진단 코드가 확인되고, 해당 질환에 대한 치료약제가 병용된 경우에도 해당 질환이 발생한 것으로 간주하였다.

이 기준에 따라, 각 질환별로 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 여부를 나타내는 이분형 변수(0=없음, 1=있음)를 생성하였다. 또한, 세 질환 중 하나라도 발생한 경우를 포괄하는 변수와, 발생 질환의 총 개수를 나타내는 변수를 구성

하였으며, 입원 진단 기준만을 충족한 경우는 별도의 변수로 구분하였다. 이를 통해 만성질환 발생의 중증도에 따른 생존 영향 차이를 함께 평가하였다.

이와 같은 방식으로 생성된 변수들은 이후 생존 분석에서 주요 독립 변수로 활용되었으며, 암 진단 이후 일정 기간 내 만성질환 발생이 전체 생존율에 미치는 영향을 평가하는 데 사용되었다.

또한, 보다 포괄적인 환자의 기저 건강 상태를 반영하기 위해 Charlson 동반질환지수(Charlson Comorbidity Index, CCI)를 산출하였다. CCI는 암 진단일을 기준으로 직전 1년간의 진료기록을 바탕으로 산출하였으며, 해당 기간 내 상병 이력이 확인된 17개 질환 항목에 대해 가중치를 부여하여 점수를 계산하였다. 이와 같은 변수 구성은 분석 목적에 따라 서로 다른 시점을 기준으로 만성질환 여부를 구분하여 적용한 것으로, CCI는 암 진단 이전의 기저 건강 상태에 대한 보정 변수로, 고혈압·당뇨병·이상지질혈증은 암 진단 이후의 건강 변화에 따른 주요 노출 변수로 활용되었다 (표 3).

표 3. Charlson 동반질환지수 가중치 체계

질환군	가중치	ICD-10 코드
급성 심근경색	1	I21, I22, I252
울혈성 심부전	1	I43, I50, I099, I110, I130, I132, I255, I420-I429, P290
말초혈관질환	1	I70, I71, I731, I738, I739, I771, I790, I792, K551, K558, K559, Z958, Z959
뇌혈관질환	1	G45, G46, I60-I69, H340
치매	1	F00, F01, F02, F03, G30, F051, G311
만성폐질환	1	J45, J46, J60-J67, I278, I279, J684, J701, J703
류마티스질환	1	M05, M32, M33, M34, M06, M315, M351, M353, M360
소화성궤양	1	K25, K26, K27, K28
경증 간질환	1	B18, K73, K74, K700-K703, K709, K717, K713-K715, K760, K762-K764, K768, K769, Z944
합병증 없는 당뇨	1	E100-E101, E106, E108-E111, E116, E118-E121, E126, E128-E131, E136, E138-E141, E146, E148-E149
합병증 있는 당뇨	2	E102-E105, E107, E112-E115, E117, E122-E125, E127, E132-E135, E137, E142-E145, E147
반신마비	2	G81, G82, G041, G114, G801, G802, G830-G834, G839
신장질환	2	N18, N19, N052-N057, N250, I120, I131, N032-N037, Z490-Z492, Z940, Z992
암	2	C00-C97
중증 간질환	3	I850, I859, I864, I982, K704, K711, K721, K729, K765-K767
전이성 종양	6	C77-C80
후천성면역결핍증	6	B20, B21, B22, B24

5) 복합 만성질환 지표 변수 생성

당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증의 동반 여부를 종합적으로 평가하기 위해, 개별 질환 플래그 변수를 활용하여 다음과 같은 복합 지표들을 생성하였다.

(가) 만성질환 보유 여부 이분형 변수

세 질환 중 하나라도 보유한 경우를 1, 모두 보유하지 않은 경우를 0으로 정의한 이분형 변수로, 만성질환이 있는 군과 없는 군 간의 생존율 차이를 비교하기 위한 기본 비교 지표로 사용되었다.

(나) 질환 조합 유형 변수

세 가지 만성질환의 보유 여부(0 또는 1)를 각각 결합하여 생성한 3자리 문자열 변수로, 각 환자가 어떤 질환 조합을 가지고 있는지를 구분할 수 있도록 하였다. 예를 들어, 당뇨병과 이상지질혈증을 동시에 보유한 경우는 “101”, 고혈압만 보유한 경우는 “010” 등으로 표시된다.

(다) 질환 동반 개수 변수

당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 각각의 보유 여부를 합산하여, 해당 환자가 총 몇 가지 만성질환을 동시에 보유하고 있는지를 0점부터 3점까지의 누적 점수로 나타내었다. 이 변수는 만성질환의 개수가 증가함에 따라 생존율에 미치는 영향을 연속적인 척도로 분석할 수 있도록 구성하였다.

이와 같이 구성된 복합 변수들은 단일 질환의 효과뿐만 아니라, 다중 질환의 동반 여부가 환자의 생존율에 미치는 누적적 영향을 평가하는 데 사용되었다.

다. 변수 요약

분석 목적에 따라 변수를 종속 변수, 주요 독립 변수, 통제 변수로 구분하여 정의하였다. 각 변수는 암 진단 시점을 기준으로 파생되었으며, 이후 생존 분석 모델에 적용되었다 (표 4).

표 4. 연구 변수 요약

구분	변수 설명
종속 변수	전체 생존시간, 사망 여부
독립 변수	당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 만성질환 보유 여부, 조합 패턴, 동반 개수
통제 변수	나이, 성별, 지역, SEER stage 항암, 호르몬, 면역, 표적 치료, 방사선, 수술 동반질환지수

4. 분석 방법

본 연구에서는 대장암 환자의 생존율에 영향을 미치는 만성질환의 효과를 분석하기 위해 생존 분석 기법을 활용하였다. 전체 생존기간은 암 진단일로부터 사망일까지의 일수로 산정하였으며, 사망 여부는 통계청 사망자료를 기반으로 정의하였으며 1=사망, 0=생존으로 구분하였다.

분석의 타당성을 확보하기 위해, 암 진단 후 1년 이내 사망하거나 사망일 정보가 없는 대상자는 제외하고, 암 진단 후 최소 1년 이상 생존한 환자만을 분석에 포함하였다. 이러한 기준은 단기간 내 사망으로 인해 만성질환 발생 여부를 판단하기 어려운 혼란 가능성을 줄이기 위한 것으로, 1년 생존자를 기준 시점으로 고정한 랜드마크 분석(landmark analysis)의 형태로 분석이 수행되었다. 생존 분석 시 특정 시점을 기준으로 분석 대상을 설정하는 랜드마크 분석은 시간에 따라 변하는 노출 변수의 효과를 평가할 때 자주 활용되는 방법으로, 사망 시점이 노출보다 먼저 발생하는 경우 생길 수 있는 시간 의존적 편향을 줄이는 데 효과적이다 (van Houwelingen HC et al., 2007).

먼저, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 및 복합 만성질환 보유 여부에 따른 생존율 비교를 위해 Kaplan - Meier 방법을 이용한 생존곡선을 작성하고, log-rank 검정을 통해 군 간 생존곡선 차이의 통계적 유의성을 평가하였다. 이어서, 콕스비례위험모형(Cox proportional hazards regression model)을 적용하여 만성질환 여부가 사망 위험에 미치는 영향을 분석하였다. 콕스 비례위험 회귀모형은 여러 공변량을 동시에 고려하면서도 생존 시간 자료의 검열(censoring)을 적절히 다룰 수 있어(Cox DR, 1972), 다음 네 가지 방식으로 수행하였다.

- ① 하나 이상의 만성질환 유무에 따른 이분형 비교,
- ② 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 개별 질환별 영향 분석,
- ③ 동반 질환의 개수(0~3개)에 따른 사망 위험 확인.
- ④ 동반 질환의 조합에 따른 사망 위험 확인

분석에는 연령, 성별, SEER 병기, 지역, 수술 여부, 치료 이력(항암화학요법, 호르몬요법, 면역항암치료, 표적치료, 방사선치료), CCI 점수를 공변량으로 포

함하였으며, p -value < 0.05 를 통계적으로 유의한 수준으로 간주하였다.

분석은 국립암센터 서버 환경에서 수행하였으며 자료 전처리 및 통계 분석은 SAS Studio Enterprise (릴리스 5.2, Viya V.03.05; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 이용하여 수행하였고, 시각화는 R (version 3.6.3; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 통하여 진행하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 대상자 인구 사회학적 및 임상적 특징

가. 암 진단 후 1년 이내 만성질환 발생 여부에 따른 대상자 특성

1) 중증 기준(입원 진료 1회 이상)에 따른 만성질환 발생 유무별 대상자 특성
전체 분석대상자 33,776명 중, 암 진단 이후 1년 이내에 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 중 하나 이상이 새롭게 진단된 환자는 441명이었다. 만성질환이 발생하지 않은 집단의 평균 연령은 63.3세 \pm 12.1였으며, 만성질환이 있는 집단은 68.8세 \pm 9.7로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$).

성별, 요약병기, 항암화학요법, 면역 치료, 표적 치료, 방사선 치료와 같은 항목에서는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 거주지, 수술 여부, 호르몬 치료, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, CCI에서는 유의한 차이를 보였다.

특히, 만성질환 있는 집단에서는 호르몬 치료를 받은 비율이 29.0%로, 만성질환 없는 집단 19.2%에 비해 높았으며($p < 0.001$), 수술은 만성질환 있는 집단에서 81.0%, 만성질환 없는 집단에서 75.7%로 역시 유의한 차이가 있었다($p = 0.010$). CCI 점수 또한 만성질환이 없는 집단은 평균 1.5점 \pm 2.0, 있는 군은 2.9점 \pm 2.3으로, 기저 건강 상태의 차이를 보여주었다($p < 0.001$) (표 5).

표 5. 암 진단 후 1년 이내, 만성질환 발생 여부에 따른 대상자 특성 (중증 기준)

	만성질환 없음 (n=33,335)	만성질환 있음 (n=441)	p-value
당뇨병			<.001
있음	—	297 (67.3)	
없음	33,335 (100.0)	144 (32.7)	
고혈압			<.001
있음	—	148 (33.6)	
없음	33,335 (100.0)	293 (66.4)	
이상지질혈증			<.001
있음	—	6 (1.4)	
없음	33,335 (100.0)	435 (98.6)	
Charlson 동반질환지수	1.5 ± 2.0	2.9 ± 2.3	<.001
나이	63.3 ± 12.1	68.8 ± 9.7	<.001
성별			0.383
남성	19,800 (50.4)	271 (61.5)	
여성	13,535 (40.6)	170 (38.5)	
거주지			<.001
서울	6,189 (18.6)	49 (11.1)	
광역시	8,474 (25.4)	118 (26.8)	
그 외	18,672 (56.0)	274 (62.1)	
요약병기			0.281
국한	12,692 (38.1)	149 (33.8)	
국소	14,966 (44.9)	208 (47.2)	
원격	4,166 (12.5)	60 (13.6)	
모름	1,511 (4.5)	24 (5.4)	
수술			0.010
예	25,224 (75.7)	357 (81.0)	
아니오	8,111 (24.3)	84 (19.0)	
항암화학요법			0.756
예	16,878 (50.6)	220 (49.9)	
아니오	16,457 (49.4)	221 (50.1)	
호르몬 치료			<.001
예	6,409 (19.2)	128 (29.0)	
아니오	26,926 (80.8)	313 (71.0)	
면역 치료			0.426
예	3,035 (9.1)	45 (10.2)	
아니오	30,300 (90.9)	396 (89.8)	
표적 치료			0.331
예	3,338 (10.0)	38 (8.6)	
아니오	29,997 (90.0)	403 (91.4)	
방사선 치료			0.457
예	15,635 (46.9)	199 (45.1)	
아니오	17,700 (53.1)	242 (54.9)	

2) 포괄 기준(외래진단 및 약물 처방 복용 포함)에 따른 만성질환 유무별 대상자 특성

암 진단 이후 1년 이내에 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 중 하나 이상이 발생한 환자를 입원 진단 또는 외래 진단을 받고 약물 복용도 같이하는 대상을 기준으로 정의한 결과, 만성질환이 발생한 군의 평균 연령은 67.8세(± 9.7), 비발생군은 63.3세(± 12.1)로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.001$). CCI 점수 또한 각각 2.9점(± 2.3), 1.5점(± 2.0)으로 나타나, 만성질환 보유군에서 기저 질환 부담이 유의하게 높았다($p < 0.001$).

성별, 요약병기, 항암화학요법, 면역치료, 표적치료, 방사선치료 항목에서는 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 반면, 거주지, 수술 여부, 호르몬 치료 유무, 그리고 세 가지 만성질환 항목(당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증)의 발생 여부에서는 두 군 간 유의한 차이를 보였다. 특히, 호르몬 치료를 받은 비율은 만성질환 보유군에서 29.0%, 만성질환 없는 집단에서 19.2%로 차이가 있었으며($p < 0.001$), 수술 여부에 따라서는 만성질환 보유군에서 81.0%, 만성질환 없는 집단에서 75.7%로 유의미한 차이를 보였다($p = 0.010$).

중증 기준에서 포괄 기준으로 정의를 확장함에 따라, 당뇨병은 297명에서 346명으로, 고혈압은 148명에서 386명으로, 이상지질혈증은 6명에서 352명으로 증가하였다. (표 6).

표 6. 암 진단 후 1년 이내, 만성질환 발생 여부에 따른 대상자 특성 (포괄 기준)

	만성질환 없음 (n=33,335)	만성질환 있음 (n=441)	p-value
당뇨병			<.001
있음	—	346 (78.5)	
없음	33,335 (100.0)	95 (21.5)	
고혈압			<.001
있음	—	386 (87.5)	
없음	33,335 (100.0)	55 (12.5)	
이상지질혈증			<.001
있음	—	352 (79.8)	
없음	33,335 (100.0)	89 (20.2)	
Charlson 동반질환지수	1.5 ± 2.0	2.9 ± 2.3	<.001
나이	63.3 ± 12.1	68.8 ± 9.7	<.001
성별			0.383
남성	19,800 (59.4)	271 (61.5)	
여성	13,535 (40.6)	170 (38.5)	
거주지			<.001
서울	6,189 (18.6)	49 (11.1)	
광역시	8,474 (25.4)	118 (26.8)	
그 외	18,672 (56.0)	274 (62.1)	
요약병기			0.281
국한	12,692 (38.1)	149 (33.8)	
국소	14,966 (44.9)	208 (47.2)	
원격	4,166 (12.5)	60 (13.6)	
모름	1,511 (4.5)	24 (5.4)	
수술			0.010
예	25,224 (75.7)	357 (81.0)	
아니오	8,111 (24.3)	84 (19.0)	
항암화학요법			0.756
예	16,878 (50.6)	220 (49.9)	
아니오	16,457 (49.4)	221 (50.1)	
호르몬 치료			<.001
예	6,409 (19.2)	128 (29.0)	
아니오	26,926 (80.8)	313 (71.0)	
면역 치료			0.426
예	3,035 (9.1)	45 (10.2)	
아니오	30,300 (90.9)	396 (89.8)	
표적 치료			0.331
예	3,338 (10.0)	38 (8.6)	
아니오	29,997 (90.0)	403 (91.4)	
방사선 치료			0.457
예	15,635 (46.9)	199 (45.1)	
아니오	17,700 (53.1)	242 (54.9)	

나. 생존 상태에 따른 대상자 특성 비교

관찰 기간 내 생존한 환자는 25,905명, 사망한 환자는 7,871명이다.

중증 기준에서 생존군과 사망군의 평균 연령은 62.1세(± 11.8), 67.6세(± 11.9)로, 사망군에서 유의하게 고령이었고($p < 0.001$), 남성이 60.8%, 여성은 39.2%를 차지하여 성별 분포에서도 유의한 차이가 있었다($p = 0.003$). 당뇨병을 보유한 환자는 117명(1.5%), 고혈압은 59명(0.7%)으로 이는 생존군에서 당뇨병 있는 대상자 180명(0.7%), 고혈압 있는 대상자 89명(0.3%)에 비해 유의하게 높았다($p < 0.001$). 이상지질혈증의 경우 사망자가 없어 양 군 간 비교는 제외되었다.

포괄 기준에서도 당뇨병, 고혈압을 가지고 있는 대상자 사망 빈도가 134명(1.7%), 147명(1.9%)로 더 높은 빈도를 보였고, 이상지질혈증은 생존 219명(0.8%), 사망 133명(1.7%)의 분포를 보였으며 생존과 사망간 유의성을 확인하였다($p < 0.001$).

CCI 점수는 사망군이 평균 1.78점, 생존군이 1.45점으로 나타났으며, 두 군 간 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$).

치료 유형별로는 사망군에서 항암화학요법 63.0%, 호르몬 치료 35.3%, 면역 치료 10.3%, 표적 치료 28.5%, 방사선 치료 60.7%로, 생존군보다 모두 유의하게 높았으며, 반대로 수술 치료는 생존군에서 더 높은 비율로 시행되었다($p < 0.001$) (표 7).

포괄 기준(입원 진료 또는 외래 진단과 약물 처방 병용)에서는, 사망군 내 당뇨병을 보유한 환자는 134명(1.7%), 고혈압은 147명(1.9%), 이상지질혈증은 133명(1.7%)이며, 생존군에서는 각각 212명(0.8%), 230명(0.9%), 219명(0.8%)으로 나타났다. 세 질환 모두에서 두 군 간 보유 비율 차이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$) (표 8).

표 7. 생존 상태에 따른 대상자 특성 비교 (중증 기준)

	생존 (n=25,905)	사망 (n=7,871)	p-value
당뇨병			<.001
있음	180 (60.6)	117 (39.4)	
없음	25,725 (76.8)	7,754 (23.2)	
고혈압			<.001
있음	89 (60.1)	59 (39.9)	
없음	25,816 (76.8)	7,812 (23.2)	
이상지질혈증			0.177
있음	6 (100.0)	—	
없음	25,899 (76.7)	7,871 (23.3)	
Charlson 동반질환지수	1.45 ± 2.0	1.78 ± 2.2	<.001
나이	62.1 ± 11.8	67.6 ± 11.9	<.001
성별			0.003
남성	15,282 (76.1)	4,789 (23.9)	
여성	10,623 (77.5)	3,082 (22.5)	
거주지			<.001
서울	4,877 (78.2)	1,361 (21.8)	
광역시	6,681 (77.8)	1,911 (22.2)	
그 외	14,347 (75.7)	4,599 (24.3)	
요약병기			<.001
국한	11,396 (88.7)	1,445 (11.3)	
국소	12,090 (79.7)	3,084 (20.3)	
원격	1,372 (32.5)	2,854 (67.5)	
모름	1,047 (68.2)	488 (31.8)	
수술			<.001
예	20,348 (79.5)	5,233 (20.5)	
아니오	5,557 (67.8)	2,638 (32.2)	
항암화학요법			<.001
예	12,141 (71.0)	4,957 (29.0)	
아니오	13,764 (82.5)	2,914 (17.5)	
호르몬 치료			<.001
예	3,757 (57.5)	2,780 (42.5)	
아니오	22,148 (81.3)	5,091 (18.7)	
면역 치료			<.001
예	2,270 (73.7)	810 (26.3)	
아니오	23,635 (77.0)	7,061 (23.0)	
표적 치료			<.001
예	1,132 (33.5)	2,244 (66.5)	
아니오	24,773 (81.5)	5,727 (18.5)	
방사선 치료			<.001
예	11,053 (69.8)	4,781 (30.2)	
아니오	14,852 (82.8)	3,090 (17.2)	

표 8. 생존 상태에 따른 대상자 특성 비교 (포괄 기준)

	생존 (n=25,905)	사망 (n=7,871)	p-value
당뇨병			<.001
있음	212 (61.3)	134 (38.7)	
없음	25,693 (76.9)	7,737 (23.1)	
고혈압			<.001
있음	239 (61.9)	147 (38.1)	
없음	25,666 (76.9)	7,724 (23.1)	
이상지질혈증			<.001
있음	219 (62.2)	133 (37.8)	
없음	25,686 (76.8)	7,738 (23.2)	
Charlson 동반질환지수	1.45 ± 2.0	1.78 ± 2.2	<.001
나이	62.1 ± 11.8	67.6 ± 11.9	<.001
성별			0.003
남성	15,282 (76.1)	4,789 (23.9)	
여성	10,623 (77.5)	3,082 (22.5)	
거주지			<.001
서울	4,877 (78.2)	1,361 (21.8)	
광역시	6,681 (77.8)	1,911 (22.2)	
그 외	14,347 (75.7)	4,599 (24.3)	
요약병기			<.001
국한	11,396 (88.7)	1,445 (11.3)	
국소	12,090 (79.7)	3,084 (20.3)	
원격	1,372 (32.5)	2,854 (67.5)	
모름	1,047 (68.2)	488 (31.8)	
수술			<.001
예	20,348 (79.5)	5,233 (20.5)	
아니오	5,557 (67.8)	2,638 (32.2)	
항암화학요법			<.001
예	12,141 (71.0)	4,957 (29.0)	
아니오	13,764 (82.5)	2,914 (17.5)	
호르몬 치료			<.001
예	3,757 (57.5)	2,780 (42.5)	
아니오	22,148 (81.3)	5,091 (18.7)	
면역 치료			<.001
예	2,270 (73.7)	810 (26.3)	
아니오	23,635 (77.0)	7,061 (23.0)	
표적 치료			<.001
예	1,132 (33.5)	2,244 (66.5)	
아니오	24,773 (81.5)	5,727 (18.5)	
방사선 치료			<.001
예	11,053 (69.8)	4,781 (30.2)	
아니오	14,852 (82.8)	3,090 (17.2)	

2. Kaplan - Meier 생존곡선 분석

가. 중증 대상자 기준

1년 랜드마크 분석(1-year landmark analysis)를 통해, 암 진단 후 1년 이내 만성질환별 발생 여부에 따른 전체 생존율을 Kaplan - Meier 생존곡선을 통해 비교한 결과, 사망자가 발생하지 않은 이상지질혈증을 제외한 당뇨병, 고혈압, 만성질환 보유군에서 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다.

첫째, 당뇨병 진단 여부에 따른 생존곡선 비교에서, 당뇨병이 있는 군은 전체 297명 중 117명(39.4%)이 사망하였고, 당뇨병이 없는 군은 33,479명 중 7,754명(23.2%)이 사망하였다. 당뇨병 보유군에서는 분석 시작 시점부터 생존곡선이 상대적으로 가파르게 감소하는 경향을 보였으며, 전체 추적 기간 동안 지속적으로 낮은 생존율이 관찰되었다. Log-rank 검정 결과, 두 군 간 생존곡선 차이는 통계적으로 유의하였다($\chi^2=48.3$, $p<0.001$). (그림 2).

둘째, 고혈압 진단 여부에 따른 생존곡선 비교에서, 고혈압이 있는 군은 전체 148명 중 59명(39.9%)이 사망하였고, 고혈압이 없는 군은 33,628명 중 7,812명(23.2%)이 사망하였다. 고혈압 보유군에서도 생존곡선이 상대적으로 가파르게 감소하는 양상을 보였으며, Log-rank 검정 결과 통계적으로 유의한 생존곡선 차이가 확인되었다($\chi^2=28.3$, $p<0.001$) (그림 3).

셋째, 이상지질혈증의 경우 전체 6명이 있었고, 해당 집단에서는 사망 사례가 발생하지 않아, 생존곡선 간 통계적 유의성은 확인되지 않았다(Log-rank $\chi^2=1.78$, $p=0.183$) (그림 4).

넷째, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 중 하나라도 진단된 경우를 '만성질환 보유군'으로 정의하여 생존곡선을 비교한 결과, 보유군은 전체 441명 중 171명(38.8%)이 사망하였고, 비보유군은 33,335명 중 7,700명(23.1%)이 사망하였다. 만성질환 보유군에서는 분석 초기부터 생존곡선이 상대적으로 가파르게 감소하는 경향을 보였으며, Log-rank 검정 결과 통계적으로 유의한 생존곡선 차이가 확인되었다($\chi^2=68.5$, $p<0.001$) (그림 5).

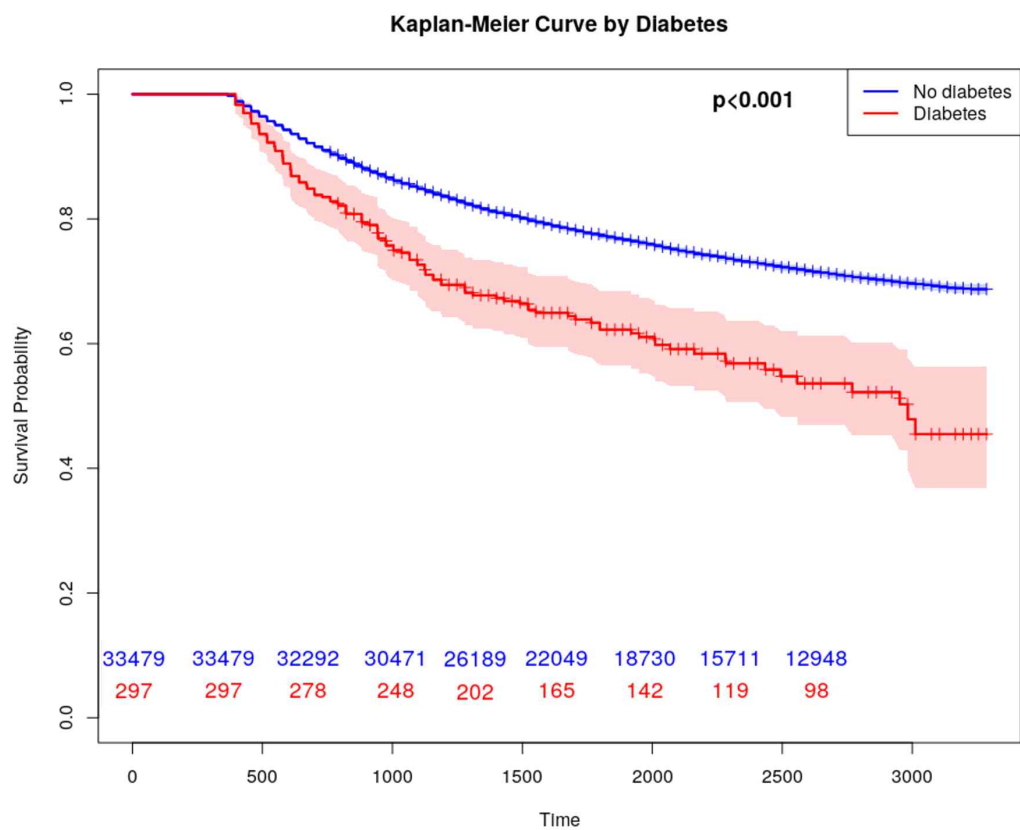


그림 2. 당뇨병 유무에 따른 생존곡선 (중증 기준)

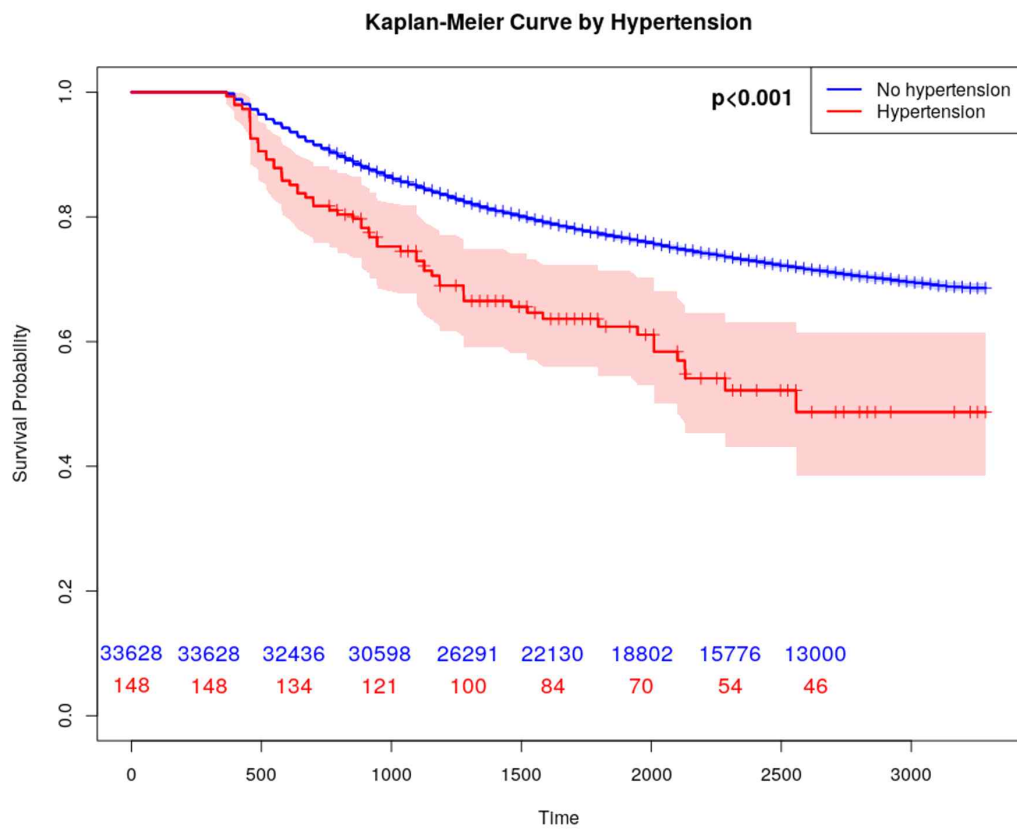


그림 3. 고혈압 유무에 따른 생존곡선 (중증 기준)

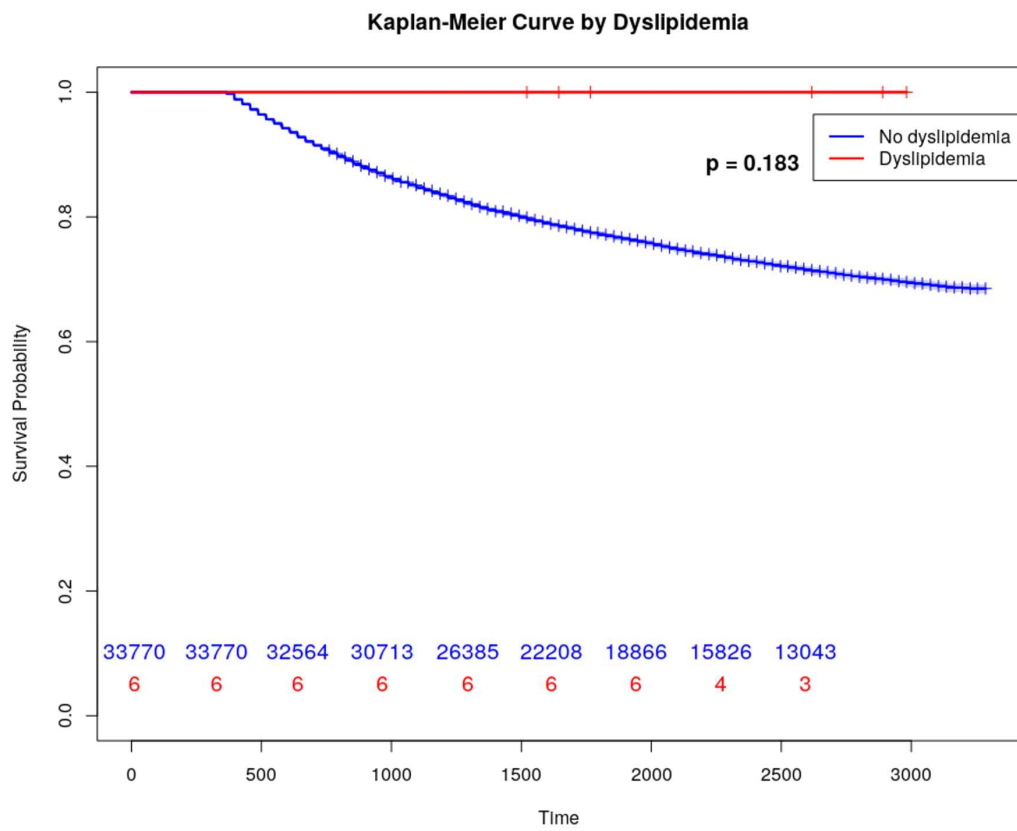


그림 4. 이상지질혈증 유무에 따른 생존곡선 (중증 기준)

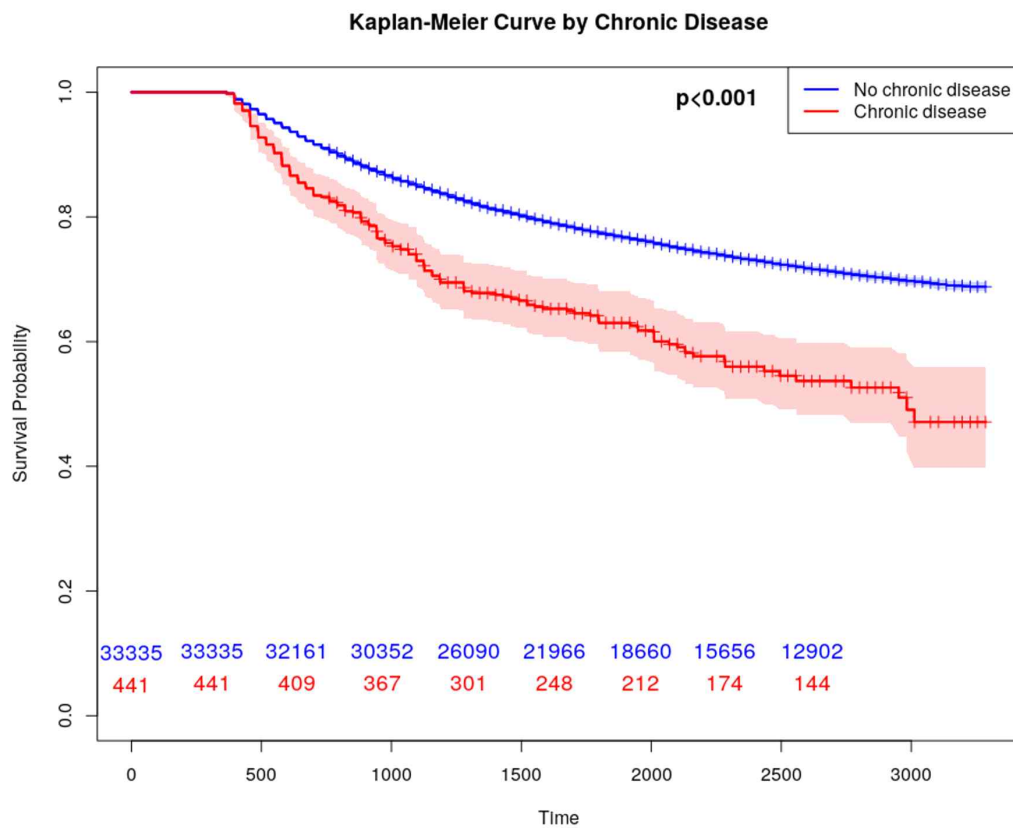


그림 5. 만성질환 여부에 따른 생존곡선 (중증 기준)

나. 포괄적(외래 진단 및 약물 복용 포함) 대상자 기준

앞서 중증 기준에서와 동일한 방식으로, 포괄 기준에 따라 정의한 만성질환별 발생 여부에 따른 Kaplan - Meier 생존곡선을 비교한 결과, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 만성질환 보유군에서 통계적으로 유의한 생존곡선 차이가 확인되었다.

첫째, 당뇨병 진단 여부에 따른 생존곡선 비교에서, 당뇨병이 있는 군은 전체 346명 중 134명(38.7%)이 사망하였고, 당뇨병이 없는 군은 33,430명 중 7,737명(23.1%)이 사망하였다. 당뇨병 보유군에서는 분석 시작 시점부터 생존곡선이 상대적으로 가파르게 감소하는 경향을 보였으며, 전체 추적 기간 동안 지속적으로 낮은 생존율을 나타냈다. Log-rank 검정 결과, 두 군 간 생존곡선 차이는 통계적으로 유의하였다($\chi^2=52.24$, $p<0.001$) (그림 6).

둘째, 고혈압 유무에 따른 생존곡선 비교에서, 고혈압이 있는 군은 전체 386명 중 147명(38.1%)이 사망하였고, 고혈압이 없는 군은 33,390명 중 7,724명(23.1%)이 사망하였다. 고혈압 보유군에서도 생존곡선이 상대적으로 가파르게 감소하는 양상을 보였으며, Log-rank 검정 결과 통계적으로 유의한 생존곡선 차이가 확인되었다($\chi^2=53.50$, $p<0.001$) (그림 7).

셋째, 이상지질혈증 진단 여부에 따른 생존곡선 비교에서, 이상지질혈증이 있는 군은 전체 352명 중 133명(37.8%)이 사망하였고, 이상지질혈증이 없는 군은 33,424명 중 7,738명(23.1%)이 사망하였다. 이상지질혈증 보유군의 생존곡선 역시 상대적으로 가파르게 감소하는 경향을 보였으며, Log-rank 검정 결과 두 군 간 생존곡선 차이는 통계적으로 유의하였다($\chi^2=44.66$, $p<0.001$) (그림 8).

넷째, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 중 하나라도 진단된 경우를 '만성질환 보유군'으로 정의하여 생존곡선을 비교한 결과, 보유군은 전체 441명 중 171명(38.8%)이 사망하였고, 비보유군은 33,335명 중 7,700명(23.1%)이 사망하였다. 만성질환 보유군의 생존곡선은 분석 초기부터 상대적으로 가파르게 감소하는 경향을 보였으며, Log-rank 검정 결과 통계적으로 유의한 생존곡선 차이가 확인되었다($\chi^2=68.49$, $p<0.001$) (그림 9).

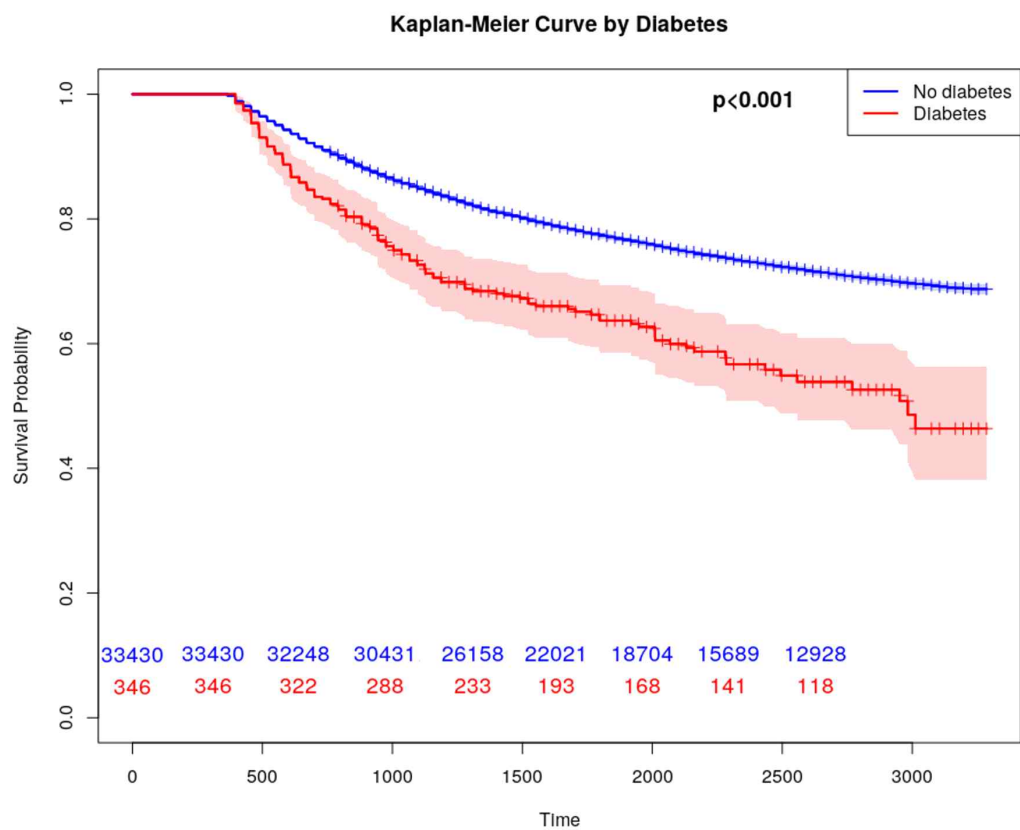


그림 6. 당뇨병 유무에 따른 생존곡선 (포괄 기준)

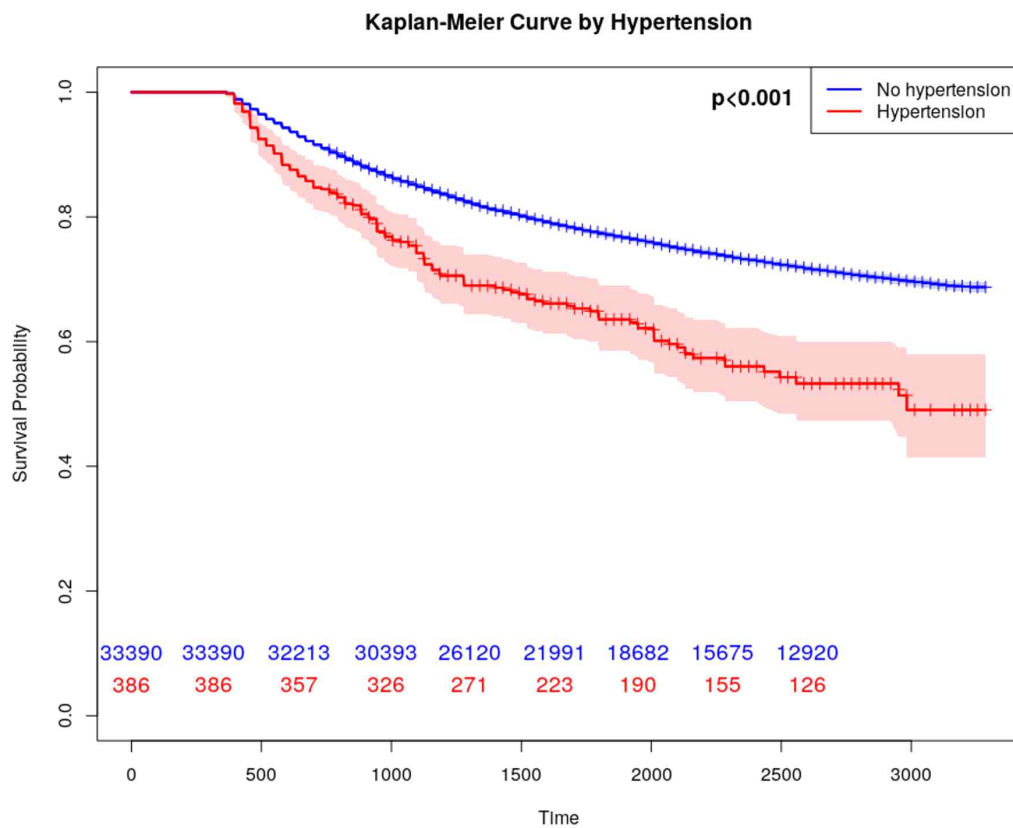


그림 7. 고혈압 유무에 따른 생존곡선 (포괄 기준)

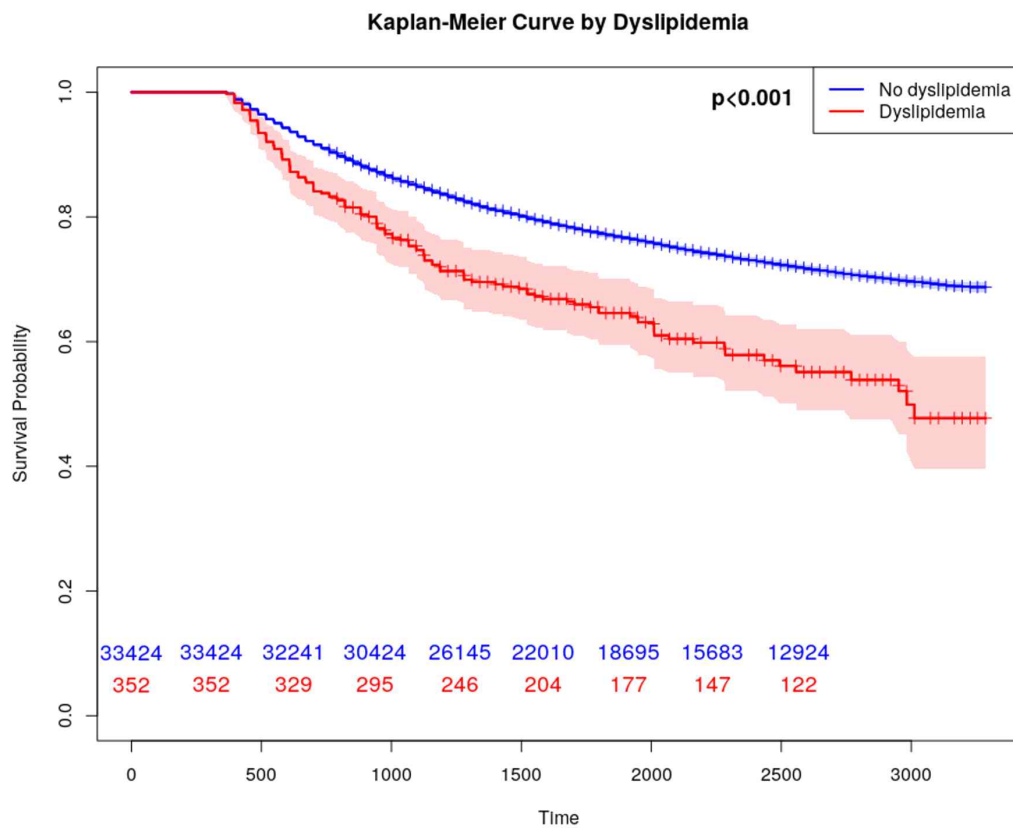


그림 8. 이상지질혈증 유무에 따른 생존곡선 (포괄 기준)

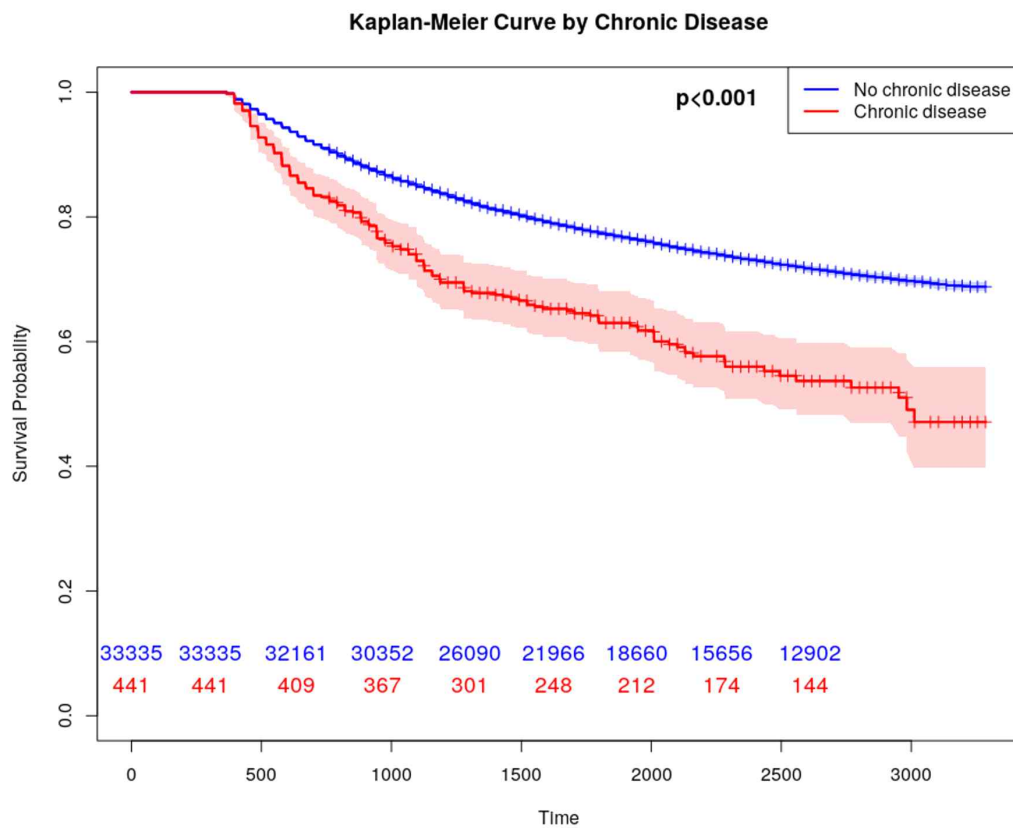


그림 9. 만성질환 여부에 따른 생존곡선 (포괄 기준)

3. 콕스 비례위험모형 분석

가. 만성질환(당뇨, 고혈압, 이상지질혈증 중 하나 이상 진단된 경우) 유무에 따른 사망 위험

1) 전체 대상자 분석 결과

암 진단 후 1년 이내에 새롭게 진단된 만성질환 여부와 전체 생존율 간의 관련성을 평가하기 위해 콕스 비례위험 회귀모형을 적용하였다. 분석에는 연령, 성별, 거주지, Charlson 동반질환지수(CCI), 요약병기, 치료 유형(수술, 항암화학요법, 호르몬요법, 면역치료, 표적치료, 방사선치료)을 공변량으로 포함하였다 (표 9).

만성질환이 있는 환자군(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 중 하나 이상 진단)은 만성질환이 없는 환자군에 비해 사망 위험이 1.53배 높았으며, 이는 통계적으로 유의하였다 (HR=1.53, 95% CI: 1.32 - 1.78, $p<0.001$).

연령은 연속형 변수로 모형에 포함되었으며, 연령이 1세 증가할 때마다 사망 위험이 1.05배 증가하였다 (HR=1.05, 95% CI: 1.05 - 1.05, $p<0.001$). 성별의 경우, 여성은 남성에 비해 사망 위험이 1.11배 높았다 (HR=1.11, 95% CI: 1.06 - 1.16, $p<0.001$). 거주지에서는 서울 거주자를 기준으로 광역시 (HR=0.92, 95% CI: 0.87 - 0.98, $p=0.006$) 및 기타 지역 (HR=0.93, 95% CI: 0.88 - 0.98, $p=0.005$) 거주자의 사망 위험이 유의하게 낮았다.

요약병기에서는 국한 병기를 기준으로, 국소 병기 (HR=2.10, 95% CI: 1.95 - 2.26), 원격전이 (HR=6.75, 95% CI: 6.19 - 7.36), 병기 미상 (HR=2.58, 95% CI: 2.33 - 2.86) 모두에서 사망 위험이 유의하게 증가하였다 ($p<0.001$).

치료 유형별로는, 수술을 받은 환자에서 사망 위험이 0.47배로 나타났고 (HR=0.47, 95% CI: 0.44 - 0.49, $p<0.001$), 항암화학요법을 받은 경우 사망 위험은 0.92배로 유의하게 낮았다 (HR=0.92, 95% CI: 0.86 - 0.98, $p=0.011$). 호르몬 치료를 받은 환자에서는 사망 위험이 1.48배로 높았다 (HR=1.48, 95% CI: 1.41 - 1.56, $p<0.001$). 면역 치료는 사망 위험과 유의한 관련이 없었다 (HR=1.02, $p=0.657$). 미치료군 대비 방사선 치료군에서는 1.23배 ($p<0.001$), 표적 치료군

에서는 2.37배로 사망 위험이 유의하게 증가하였다 (HR=2.37, 95% CI: 2.20 - 2.55, $p<0.001$). CCI는 1점 증가할 때마다 사망 위험이 1.03배 높았으며 (HR=1.03, 95% CI: 1.02 - 1.04, $p<0.001$), 이는 공변량으로 보정한 결과이다.

표 9. 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			<.001
예	1.53	1.32 - 1.78	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.03	1.02 - 1.04	<.001
나이	1.05	1.05 - 1.05	<.001
성별			
남성	1.00	-	
여성	1.11	1.06 - 1.16	<.001
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.92	0.87 - 0.98	0.006
그 외	0.93	0.88 - 0.98	0.005
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	2.10	1.95 - 2.26	<.001
원격	6.75	6.19 - 7.36	<.001
모름	2.58	2.33 - 2.86	<.001
수술			<.001
예	0.47	0.44 - 0.49	
아니오	1.00	-	
항암화학요법			0.011
예	0.92	0.86 - 0.98	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.48	1.41 - 1.56	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.657
예	1.02	0.94 - 1.10	
아니오	1.00	-	
표적 치료			<.001
예	2.37	2.20 - 2.55	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			<.001
예	1.23	1.17 - 1.29	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

2) 병기별 사망위험 분석 결과

암 진단 후 1년 이내에 새롭게 발생한 만성질환 유무와 사망 위험 간의 관련성을 병기에 따라 분석한 결과는 다음과 같다(표 10). 콕스 비례위험 회귀모형을 적용하였으며, 각 병기 내에서 연령, 성별, 거주지, Charlson 동반질환지수, 치료 유형(수술, 항암화학요법, 호르몬요법, 면역치료, 표적치료, 방사선치료)을 공변량으로 보정하였다 (표10).

국한(Local) 병기군에서는 만성질환이 있는 환자군의 사망 위험이 만성질환이 없는 환자군에 비해 1.77배 높았으며, 통계적으로 유의하였다 (HR=1.77, 95% CI: 1.27 - 2.48, $p<0.001$).

국소(Regional) 병기군에서도 만성질환 보유군의 사망 위험이 1.79배 높게 나타났으며, 유의한 결과를 보였다 (HR=1.79, 95% CI: 1.43 - 2.24, $p<0.001$).

원격전이(Distant) 병기군에서는 사망 위험이 1.27배로 나타나였으나, 이는 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=0.108$).

표 10. 병기별, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
국한			<.001
예	1.77	1.27 - 2.48	
아니오	1.00	-	
국소			<.001
예	1.79	1.43 - 2.24	
아니오	1.00	-	
원격			
예	1.27	0.95 - 1.70	0.108
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*모름으로 응답한 경우, 분석에서 제외함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

3) 치료 유형별 사망위험 분석 결과

암 진단 후 1년 이내에 새롭게 발생한 만성질환 유무와 사망 위험 간의 관련성을 치료 유형에 따라 분석하였다 (표 11 - 22). 각 분석에서는 연령, 성별, 거주지, Charlson 동반질환지수, 요약병기를 공변량으로 포함하여 콕스 비례위험 회귀모형을 수행하였다.

항암화학요법을 받은 군에서는 만성질환 보유군의 사망 위험이 1.56배 높았으며 (HR=1.56, 95% CI: 1.27 - 1.92, $p<0.001$), 치료를 받지 않은 군에서도 사망 위험이 1.44배로 유의하게 증가하였다 (HR=1.44, 95% CI: 1.15 - 1.80, $p=0.002$).

수술을 받은 군에서는 만성질환 보유군의 사망 위험이 1.69배로 유의하게 높게 나타났으며 (HR=1.69, 95% CI: 1.42 - 2.01, $p<0.001$), 수술을 받지 않은 군에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (HR=1.20, 95% CI: 0.87 - 1.66, $p=0.274$).

호르몬 치료를 받은 환자군 (HR=1.56, 95% CI: 1.23 - 1.97, $p<0.001$)과 받지 않은 환자군 (HR=1.54, 95% CI: 1.28 - 1.88, $p<0.001$) 모두에서 만성질환 보유는 만성질환 없는 군 대비 사망 위험 증가와 유의한 관련을 보였다.

면역치료를 받은 군에서는 사망 위험이 1.25배로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았고 (HR=1.25, 95% CI: 0.75 - 2.01, $p=0.383$), 비치료군에서는 사망 위험이 1.56배 유의하게 증가하였다 (HR=1.56, 95% CI: 1.33 - 1.83, $p<0.001$).

표적치료를 받은 환자군에서 만성질환 보유는 사망 위험이 1.61배로 유의하게 높았으며 (HR=1.61, 95% CI: 1.12 - 2.31, $p=0.010$), 치료를 받지 않은 군에서도 1.49배로 유의한 차이를 보였다 (HR=1.49, 95% CI: 1.25 - 1.76, $p<0.001$).

방사선 치료를 받은 군에서 사망 위험은 1.44배로 유의하게 증가하였으며 (HR=1.44, 95% CI: 1.17 - 1.77, $p=0.001$), 치료를 받지 않은 군에서도 유의한 위험 증가가 1.71배로 나타났다 (HR=1.71, 95% CI: 1.37 - 2.15, $p<0.001$).

표 11. 항암 치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			<.001
예	1.56	1.27 - 1.92	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.03	1.02 - 1.04	<.001
나이	1.03	1.02 - 1.03	<.001
성별			0.006
남성	1.00	-	
여성	1.08	1.02 - 1.15	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.95	0.89 - 1.03	0.219
그 외	0.92	0.86 - 0.99	0.017
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	0.99	0.89 - 1.11	0.896
원격	3.00	2.65 - 3.41	<.001
모름	1.61	1.32 - 1.96	<.001
수술			<.001
예	0.46	0.43 - 0.49	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.42	1.34 - 1.50	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.319
예	1.04	0.94 - 1.13	
아니오	1.00	-	
표적 치료			<.001
예	2.57	2.37 - 2.79	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			<.001
예	1.19	1.11 - 1.26	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 12. 항암 비치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			0.002
예	1.44	1.15 - 1.80	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.03	1.01 - 1.05	0.001
나이	1.11	1.10 - 1.12	<.001
성별			<.001
남성	1.00	-	
여성	1.32	1.23 - 1.42	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.90	0.89 - 1.00	0.053
그 외	0.96	0.87 - 1.05	0.322
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	2.22	2.03 - 2.44	<.001
원격	7.23	6.38 - 8.19	<.001
모름	2.36	2.09 - 2.67	<.001
수술			<.001
예	0.42	0.38 - 0.45	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.74	1.58 - 1.92	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.669
예	0.96	0.78 - 1.17	
아니오	1.00	-	
표적 치료			0.064
예	0.79	0.50 - 1.24	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			<.001
예	1.17	1.11 - 1.26	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 13. 수술군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			<.001
예	1.69	1.42 - 2.01	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.03	1.02 - 1.05	<.001
나이	1.04	1.04 - 1.05	<.001
성별			<.001
남성	1.00	-	
여성	1.19	1.12 - 1.26	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.92	0.86 - 0.99	0.020
그 외	0.95	0.89 - 1.01	0.110
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	1.97	1.81 - 2.15	<.001
원격	5.79	5.18 - 6.47	<.001
모름	2.32	1.93 - 2.79	<.001
항암화학요법 치료			<.001
예	0.88	0.81 - 0.94	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.48	1.40 - 1.58	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.628
예	1.02	0.94 - 1.11	
아니오	1.00	-	
표적 치료			<.001
예	2.84	2.60 - 3.10	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			<.001
예	1.20	1.13 - 1.27	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 14. 비수술군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			0.274
예	1.20	0.87 - 1.66	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.03	0.83 - 1.03	0.004
나이	1.06	1.05 - 1.06	<.001
성별			0.697
남성	1.00	-	
여성	0.98	0.91 - 1.07	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.92	0.83 - 1.03	0.145
그 외	0.90	0.82 - 0.99	0.025
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	2.29	1.95 - 2.59	<.001
원격	7.88	6.82 - 8.99	<.001
모름	2.72	2.39 - 3.10	<.001
항암화학요법 치료			0.248
예	1.08	0.95 - 1.28	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.45	1.32 - 1.59	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.781
예	0.97	0.78 - 1.20	
아니오	1.00	-	
표적 치료			<.001
예	1.61	1.41 - 1.84	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			<.001
예	1.24	1.14 - 1.35	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 15. 호르몬 치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			<.001
예	1.56	1.23 - 1.97	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.03	1.01 - 1.04	0.003
나이	1.03	1.03 - 1.03	<.001
성별			0.030
남성	1.00	-	
여성	1.09	1.01 - 1.17	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	1.02	0.93 - 1.18	0.651
그 외	0.95	0.87 - 1.09	0.253
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	1.16	1.02 - 1.33	0.029
원격	2.94	2.54 - 3.41	<.001
모름	1.69	1.35 - 2.12	<.001
항암화학요법 치료			<.001
예	0.71	0.63 - 0.79	
아니오	1.00	-	
수술			<.001
예	0.45	0.41 - 0.48	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.645
예	1.03	0.92 - 1.15	
아니오	1.00	-	
표적 치료			<.001
예	2.18	1.96 - 2.42	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			<.001
예	1.18	1.09 - 1.28	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 16. 호르몬 비치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			<.001
예	1.54	1.26 - 1.88	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.03	1.02 - 1.04	<.001
나이	1.06	1.05 - 1.06	<.001
성별			<.001
남성	1.00	-	
여성	1.14	1.08 - 1.21	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.86	0.80 - 0.93	<.001
그 외	0.90	0.85 - 0.97	0.003
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	2.32	2.13 - 2.52	<.001
원격	8.95	8.06 - 9.95	<.001
모름	2.75	2.44 - 3.09	<.001
항암화학요법 치료			0.247
예	0.96	0.89 - 1.03	
아니오	1.00	-	
수술			<.001
예	0.46	0.43 - 0.49	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.574
예	1.03	0.93 - 1.19	
아니오	1.00	-	
표적 치료			<.001
예	2.59	2.34 - 2.86	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			<.001
예	1.24	1.15 - 1.29	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 17. 면역 치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			0.388
예	1.25	0.75 - 2.01	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.09	1.00 - 1.07	0.030
나이	1.04	1.03 - 1.05	<.001
성별			0.051
남성	1.00	-	
여성	1.16	1.00 - 1.34	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.85	0.69 - 1.04	0.117
그 외	0.87	0.75 - 1.01	0.075
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	1.51	1.17 - 1.96	0.002
원격	4.85	3.53 - 6.67	<.001
모름	2.27	1.43 - 3.61	<.001
항암화학요법 치료			0.793
예	1.08	0.81 - 1.32	
아니오	1.00	-	
수술			<.001
예	0.49	0.39 - 0.62	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.32	1.13 - 1.54	
아니오	1.00	-	
표적 치료			<.001
예	3.12	2.49 - 3.92	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			0.336
예	1.08	0.92 - 1.28	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 18. 먼역 비치료군에서, 만성 질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성 질환			<.001
예	1.56	1.33 - 1.83	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.03	1.02 - 1.04	<.001
나이	1.05	1.05 - 1.05	<.001
성별			<.001
남성	1.00	-	
여성	1.11	1.06 - 1.16	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.93	0.87 - 0.99	0.020
그 외	0.98	0.88 - 0.99	0.016
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	2.15	2.00 - 2.33	<.001
원격	6.87	6.28 - 7.52	<.001
모름	2.59	2.33 - 2.88	<.001
항암화학요법 치료			0.015
예	0.92	0.86 - 0.98	
아니오	1.00	-	
수술			<.001
예	0.46	0.44 - 0.49	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.49	1.42 - 1.58	
아니오	1.00	-	
표적 치료			<.001
예	2.30	2.13 - 2.48	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			<.001
예	1.24	1.18 - 1.31	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 19. 표적 치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			0.010
예	1.61	1.12 - 2.31	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.00	0.98 - 1.03	0.729
나이	1.01	1.01 - 1.02	<.001
성별			0.068
남성	1.00	-	
여성	0.92	0.85 - 1.01	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	1.04	0.93 - 1.16	0.468
그 외	0.93	0.84 - 1.02	0.125
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	0.91	0.71 - 1.16	0.432
원격	1.09	0.82 - 1.31	0.770
모름	0.90	0.62 - 1.30	0.571
항암화학요법 치료			<.001
예	5.39	3.35 - 8.56	
아니오	1.00	-	
수술			<.001
예	0.48	0.44 - 0.52	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.28	1.17 - 1.39	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.005
예	1.23	1.06 - 1.41	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			0.819
예	1.01	0.92 - 1.11	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 20. 표적 비치료군에서, 만성 질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성 질환			<.001
예	1.49	1.26 - 1.76	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.03	1.02 - 1.05	<.001
나이	1.07	1.06 - 1.07	<.001
성별			<.001
남성	1.00	-	
여성	1.27	1.20 - 1.34	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.87	0.81 - 0.94	<.001
그 외	0.95	0.89 - 1.01	0.115
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	2.01	1.86 - 2.16	<.001
원격	8.93	8.17 - 9.75	<.001
모름	2.44	2.19 - 2.72	<.001
항암화학요법 치료			0.038
예	0.98	0.87 - 1.01	
아니오	1.00	-	
수술			<.001
예	0.43	0.41 - 0.46	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.59	1.49 - 1.69	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.528
예	0.97	0.89 - 1.06	
아니오	1.00	-	
방사선 치료			<.001
예	1.25	1.19 - 1.33	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 21. 방사선 치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			0.001
예	1.44	1.17 - 1.77	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.04	1.02 - 1.05	<.001
나이	1.04	1.03 - 1.04	<.001
성별			<.001
남성	1.00	-	
여성	1.13	1.06 - 1.20	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.96	0.89 - 1.09	0.325
그 외	0.93	0.86 - 0.99	0.027
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	1.69	1.54 - 1.86	<.001
원격	5.10	4.56 - 5.72	<.001
모름	2.15	1.82 - 2.53	<.001
항암화학요법 치료			0.252
예	0.95	0.88 - 1.09	
아니오	1.00	-	
수술			<.001
예	0.46	0.43 - 0.49	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.49	1.40 - 1.58	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.840
예	0.99	0.91 - 1.08	
아니오	1.00	-	
표적 치료			<.001
예	2.27	2.08 - 2.47	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

표 22. 방사선 비치료군에서, 만성질환 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
만성질환			<.001
예	1.71	1.37 - 2.15	
아니오	1.00	-	
Charlson 동반질환지수	1.02	1.00 - 1.08	0.054
나이	1.07	1.06 - 1.07	<.001
성별			0.004
남성	1.00	-	
여성	1.11	1.03 - 1.20	
거주지			
서울	1.00	-	
광역시	0.86	0.78 - 0.95	0.003
그 외	0.92	0.85 - 1.00	0.062
요약병기			
국한	1.00	-	
국소	2.48	2.23 - 2.77	<.001
원격	8.88	7.76 - 10.17	<.001
모름	2.91	2.54 - 3.33	<.001
항암화학요법 치료			0.001
예	0.84	0.75 - 0.98	
아니오	1.00	-	
수술			<.001
예	0.47	0.43 - 0.51	
아니오	1.00	-	
호르몬 치료			<.001
예	1.48	1.35 - 1.61	
아니오	1.00	-	
면역 치료			0.180
예	1.11	0.95 - 1.29	
아니오	1.00	-	
표적 치료			<.001
예	2.62	2.29 - 2.99	
아니오	1.00	-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

나. 개별 만성질환(당뇨, 고혈압, 이상지질혈증)의 독립적 영향에 따른 사망 위험

1) 전체 대상자 분석 결과

개별 만성질환이 대장암 환자의 사망 위험에 미치는 영향을 평가하기 위해 콕스 비례위험 회귀모형을 적용하였으며, 분석에는 연령, 성별, 거주지, Charlson 동반질환지수, 요약병기, 치료 정보를 공변량으로 포함하였다 (표 23).

먼저, 중증 중심 정의를 기준으로 분석한 결과, 당뇨병 보유군은 비보유군에 비해 사망 위험이 1.53배 높았으며 (HR=1.53, 95% CI: 1.27 - 1.83, $p<0.001$), 고혈압 보유군은 1.58배의 유의한 증가를 보였다 (HR=1.58, 95% CI: 1.22 - 2.04, $p=0.001$). 반면, 이상지질혈증 보유 여부는 사망 위험과 통계적으로 유의한 관련이 없었다 ($p=0.880$).

이어, 포괄적 정의를 기준으로 한 분석에서는, 당뇨병 보유군의 사망 위험이 1.76배로 증가하였고 이는 통계적으로 유의하였다 (HR=1.76, 95% CI: 1.01 - 3.07, $p=0.046$). 고혈압 보유군은 1.25배로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았으며 (HR=1.25, 95% CI: 0.91 - 1.70, $p=0.165$), 이상지질혈증 보유군 또한 유의한 차이를 보이지 않았다 (HR=0.72, 95% CI: 0.41 - 1.24, $p=0.232$).

표 23. 개별 만성질환 사망 위험

		위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
중증 중심 정의				
당뇨병				
있음	1.53	1.27	- 1.83	<.001
없음	1.00		-	
고혈압				
있음	1.58	1.22	- 2.04	0.001
없음	1.00		-	
이상지질혈증				
있음	0.00		-	0.880
없음	1.00		-	
포괄적 정의				
당뇨병				
있음	1.76	1.01	- 3.07	0.046
없음	1.00		-	
고혈압				
있음	1.25	0.91	- 1.70	0.165
없음	1.00		-	
이상지질혈증				
있음	0.72	0.41	- 1.24	0.232
없음	1.00		-	

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

2) 병기별 사망위험 분석 결과

병기별로 살펴본 개별 만성질환의 사망 위험 분석 결과는 다음과 같다 (표 24).

국한 병기군에서는, 당뇨병 보유군의 사망 위험이 비보유군에 비해 2.15배 높았으며 (HR=2.15, 95% CI: 1.51 - 3.06, $p<0.001$), 고혈압 보유군은 1.64배의 사망 위험 증가를 보였다 (HR=1.64, 95% CI: 1.10 - 1.12, $p=0.007$). 이상지질혈증 보유군도 1.75배로 유의하게 높았다 (HR=1.75, 95% CI: 1.21 - 2.54, $p=0.003$).

국소 병기군에서는, 당뇨병 (HR=1.80, 95% CI: 1.40 - 2.31, $p<0.001$), 고혈압 (HR=1.73, 95% CI: 1.36 - 2.21, $p<0.001$), 이상지질혈증 (HR=1.80, 95% CI: 1.40 - 2.31, $p<0.001$) 보유군 모두에서 사망 위험이 유의하게 증가하였다.

원격전이 병기군에서는 당뇨병 (HR=1.12, $p=0.526$), 고혈압 (HR=1.22, $p=0.231$), 이상지질혈증 (HR=1.11, $p=0.564$) 모두에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

표 24. 병기별, 개별 만성질환에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
국한			
당뇨	2.15	1.51 - 3.06	<.001
고혈압	1.64	1.10 - 2.44	0.007
이상지질혈증	1.75	1.21 - 2.54	0.003
국소			
당뇨	1.80	1.40 - 2.31	<.001
고혈압	1.73	1.36 - 2.21	<.001
이상지질혈증	1.80	1.40 - 2.31	<.001
원격			
당뇨	1.12	0.79 - 1.59	0.526
고혈압	1.22	0.88 - 1.67	0.231
이상지질혈증	1.11	0.78 - 1.56	0.564

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

3) 당뇨와 치료 여부에 따른 사망위험 분석 결과

당뇨병의 사망 위험에 대한 치료 유형별 상호작용을 평가하기 위해 치료 여부에 따라 각각의 군으로 분석하였다 (표 25).

항암화학요법을 받은 환자에서 당뇨병 보유군의 사망 위험은 비보유군에 비해 1.48배 높았으며 (HR=1.48, 95% CI: 1.17 - 1.88, $p=0.001$), 치료를 받지 않은 환자에서도 1.49배로 유의한 증가가 관찰되었다 (HR=1.49, 95% CI: 1.16 - 1.91, $p=0.002$).

수술을 받은 환자에서 당뇨병 보유군의 사망 위험은 1.68배로 나타났고 (HR=1.68, 95% CI: 1.39 - 2.05, $p<0.001$), 수술을 받지 않은 환자에서도 사망 위험이 1.09배로 높았으며, 이는 통계적으로 유의하였다 (HR=1.09, 95% CI: 1.05 - 1.06, $p<0.001$).

호르몬 치료를 받은 경우, 당뇨병 보유군의 사망 위험은 1.45배로 나타났고 (HR=1.45, 95% CI: 1.11 - 1.89, $p=0.007$), 치료받지 않은 환자에서도 1.66배로 유의한 증가를 보였다 (HR=1.66, 95% CI: 1.33 - 2.08, $p<0.001$).

면역 치료를 받은 환자에서는 사망 위험이 1.23배였으나 통계적으로 유의하지 않았다 (HR=1.23, 95% CI: 0.69 - 2.18, $p=0.484$). 반면, 면역 치료를 받지 않은 환자에서는 사망 위험이 1.58배로 유의한 증가를 보였다 (HR=1.58, 95% CI: 1.32 - 1.90, $p<0.001$).

표적 치료군에서는 치료를 받은 환자에서의 사망 위험이 1.45배였지만 통계적으로 유의하지 않았고 (HR=1.45, 95% CI: 0.95 - 2.21, $p=0.086$), 치료를 받지 않은 환자에서는 1.52배로 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (HR=1.52, 95% CI: 1.26 - 1.84, $p<0.001$).

방사선 치료를 받은 환자에서는 당뇨병 보유군의 사망 위험이 1.48배로 유의하게 증가하였으며 (HR=1.48, 95% CI: 1.18 - 1.86, $p=0.001$), 치료받지 않은 군에서도 1.72배로 통계적으로 유의하였다 (HR=1.72, 95% CI: 1.32 - 2.24, $p<0.001$).

표 25. 당뇨와 치료 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
항암치료			
예	1.48	1.17 - 1.88	0.001
아니오	1.49	1.16 - 1.91	0.002
수술			
예	1.68	1.39 - 2.05	<.001
아니오	1.09	1.05 - 1.06	<.001
호르몬 치료			
예	1.45	1.11 - 1.89	0.007
아니오	1.66	1.33 - 2.08	<.001
면역 치료			
예	1.23	0.69 - 2.18	0.484
아니오	1.58	1.32 - 1.90	<.001
표적 치료			
예	1.45	0.95 - 2.21	0.086
아니오	1.52	1.26 - 1.84	<.001
방사선 치료			
예	1.48	1.18 - 1.86	0.001
아니오	1.72	1.32 - 2.24	<.001

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

4) 고혈압과 치료 여부에 따른 사망위험 분석 결과

고혈압의 사망 위험에 대한 치료 유형별 상호작용을 평가하기 위해 치료 여부에 따라 각각의 군으로 분석하였다 (표 26).

항암화학요법을 받은 환자에서 고혈압 보유군의 사망 위험은 고혈압이 없는 환자에 비해 1.45배 높았으며 (HR=1.45, 95% CI: 1.15 - 1.83, $p=0.002$), 치료를 받지 않은 환자에서도 동일한 위험도 증가가 나타났다 (HR=1.45, 95% CI: 1.15 - 1.83, $p=0.002$).

수술을 받은 군에서는 고혈압 보유군의 사망 위험이 1.63배로 유의하게 높았으나 (HR=1.63, 95% CI: 1.35 - 1.96, $p<0.001$), 수술을 받지 않은 군에서는 유의한 차이가 없었다 (HR=1.18, 95% CI: 0.83 - 1.67, $p=0.360$).

호르몬 치료를 받은 환자에서는 사망 위험이 1.48배로 유의하였고 (HR=1.48, 95% CI: 1.15 - 1.90, $p=0.003$), 치료받지 않은 환자에서도 유사한 증가가 확인되었다 (HR=1.51, 95% CI: 1.22 - 1.87, $p<0.001$).

면역 치료를 받은 경우 고혈압 보유군의 사망 위험은 1.40배였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 (HR=1.40, 95% CI: 0.81 - 2.44, $p=0.231$), 치료받지 않은 경우에는 유의한 증가가 관찰되었다 (HR=1.49, 95% CI: 1.25 - 1.77, $p<0.001$).

표적 치료군에서는 치료를 받은 경우 1.57배 (HR=1.57, 95% CI: 1.06 - 2.33, $p=0.026$), 받지 않은 경우 1.07배 (HR=1.07, 95% CI: 1.06 - 1.07, $p<0.001$)로 모두 통계적으로 유의한 사망 위험 증가를 보였다.

방사선 치료를 받은 경우에는 사망 위험이 1.31배로 유의하게 높았고 (HR=1.31, 95% CI: 1.04 - 1.65, $p=0.020$), 치료를 받지 않은 군에서도 1.76배로 유의한 차이를 보였다 (HR=1.76, 95% CI: 1.39 - 2.22, $p<0.001$).

표 26. 고혈압과 치료 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
항암치료			
예	1.45	1.15 - 1.83	0.002
아니오	1.45	1.15 - 1.83	0.002
수술			
예	1.63	1.35 - 1.96	<.001
아니오	1.18	0.83 - 1.67	0.36
호르몬 치료			
예	1.48	1.15 - 1.90	0.003
아니오	1.51	1.22 - 1.87	<.001
면역 치료			
예	1.40	0.81 - 2.44	0.231
아니오	1.49	1.25 - 1.77	<.001
표적 치료			
예	1.57	1.06 - 2.33	0.026
아니오	1.07	1.06 - 1.07	<.001
방사선 치료			
예	1.31	1.04 - 1.65	0.020
아니오	1.76	1.39 - 2.22	<.001

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

5) 이상지질혈증과 치료 여부에 따른 사망위험 분석 결과

이상지질혈증의 사망 위험에 대한 치료 유형별 상호작용을 평가하기 위해, 각 치료 여부에 따라 분석하였다 (표 27).

항암치료를 받은 환자에서 이상지질혈증 보유군의 사망 위험은 비보유군에 비해 1.46배 높았으며 (HR=1.46, 95% CI: 1.15 - 1.84, $p=0.002$), 치료를 받지 않은 군에서도 1.38배로 통계적으로 유의하게 증가하였다 (HR=1.38, 95% CI: 1.07 - 1.78, $p=0.013$).

수술을 받은 환자에서는 이상지질혈증 보유군의 사망 위험이 1.68배 통계적으로 유의하게 높았으며 (HR=1.68, 95% CI: 1.38 - 2.04, $p<0.001$), 수술을 받지 않은 군에서는 사망 위험 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (HR=1.00, 95% CI: 0.68 - 1.48, $p=0.994$).

호르몬 치료군에서는 치료 여부와 관계없이 이상지질혈증 보유가 사망 위험 증가와 관련되었다. 치료군에서는 1.46배 (95% CI: 1.11 - 1.91, $p=0.006$), 비치료군에서는 1.51배 (95% CI: 1.20 - 1.89, $p<0.001$)으로 모두 통계적으로 유의하였다.

면역 치료를 받은 환자에서는 사망 위험이 1.28배로 관찰되었으나 유의하지 않았으며 (HR=1.28, 95% CI: 0.73 - 2.21, $p=0.389$), 비치료군에서는 사망 위험이 1.49배로 유의하게 증가하였다 (HR=1.49, 95% CI: 1.24 - 1.79, $p<0.001$).

표적 치료군에서는 치료를 받은 경우 사망 위험이 1.44배 높아짐을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고 (HR=1.44, 95% CI: 0.94 - 2.19, $p=0.093$), 비치료군에서는 1.43배로 통계적으로 유의한 결과를 보였다 (HR=1.43, 95% CI: 1.18 - 1.72, $p<0.001$).

방사선 치료를 받은 환자에서도 이상지질혈증 보유군의 사망 위험은 1.44배로 증가하였고 (HR=1.44, 95% CI: 1.15 - 1.80, $p=0.002$), 치료를 받지 않은 군에서도 1.57배로 유의한 위험 증가가 확인되었다 (HR=1.57, 95% CI: 1.20 - 2.06, $p<0.001$).

표 27. 이상지질혈증과 치료 여부에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	<i>p</i> -value
항암치료			
예	1.46	1.15 - 1.84	0.002
아니오	1.38	1.07 - 1.78	0.013
수술			
예	1.68	1.38 - 2.04	<.001
아니오	1.00	0.68 - 1.48	0.994
호르몬 치료			
예	1.46	1.11 - 1.91	0.006
아니오	1.51	1.20 - 1.89	<.001
면역 치료			
예	1.28	0.73 - 2.21	0.389
아니오	1.49	1.24 - 1.79	<.001
표적 치료			
예	1.44	0.94 - 2.19	0.093
아니오	1.43	1.18 - 1.72	<.001
방사선 치료			
예	1.44	1.15 - 1.80	0.002
아니오	1.57	1.20 - 2.06	<.001

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

다. 질환 동반 개수에 따른 누적 위험 변화

이 분석은 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 동반 개수(0개, 1개, 2개 이상)가 대장암 환자의 전체 생존율에 미치는 영향을 평가하기 위해 수행되었다. 세 가지 질환이 모두 없는 집단을 기준으로 설정하고, 동반 질환 수가 증가함에 따라 사망 위험이 어떻게 변화하는지를 평가하기 위해 콕스 비례위험 회귀 모형을 적용하였다. 분석에는 연령, 성별, 거주지, Charlson 동반질환지수, 요약병기, 치료 유형을 공변량으로 포함하였다 (표 28).

1) 전체 대상자 분석 결과

중증 중심 정의를 기준으로 분석한 결과, 1개 질환을 보유한 환자군은 세 질환이 모두 없는 환자군에 비해 사망 위험이 1.51배 높았고 (HR=1.51, 95% CI: 1.30 - 1.76, $p<0.001$), 2개 질환을 보유한 환자군에서는 사망 위험이 2.75배로 유의하게 증가하였다 (HR=2.75, 95% CI: 1.14 - 6.62, $p=0.024$). 해당 정의 기준에서는 3개 질환을 모두 보유한 환자는 존재하지 않았다.

포괄적 정의 기준의 분석에서도 유사한 경향이 관찰되었다. 1개 질환을 보유한 환자군은 사망 위험이 1.66배 높았으며 (HR=1.66, 95% CI: 1.16 - 2.38, $p=0.006$), 2개 질환 보유군에서는 1.70배 (HR=1.70, 95% CI: 1.24 - 2.33, $p=0.001$), 3개 질환을 모두 보유한 환자군에서는 1.44배의 사망 위험이 확인되었고 (HR=1.44, 95% CI: 1.19 - 1.76, $p<0.001$), 모두 통계적으로 유의하였다.

표 28. 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험

동반 질환 수	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
중증 중심 정의			
0개 (n= 33,335)	1.00	-	-
1개 (n= 431)	1.51	1.30 - 1.76	<.001
2개 (n= 10)	2.75	1.14 - 6.62	0.024
포괄적 정의			
0개 (n= 33,335)	1.00	-	-
1개 (n= 68)	1.66	1.16 - 2.38	0.006
2개 (n= 103)	1.70	1.24 - 2.33	0.001
3개 (n= 270)	1.44	1.19 - 1.76	<.001

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

2) 병기별, 만성질환 동반 개수에 따른 사망위험 분석 결과

병기별로 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험을 분석한 결과는 다음과 같다 (표 29). 기준군은 해당 병기 내에서 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증이 모두 없는 환자군이였다.

국한 병기군에서는 만성질환을 2개 보유한 환자군에서 사망 위험이 2.03배로 유의하게 증가하였고 (HR=2.03, 95% CI: 1.05 - 3.91, $p=0.036$), 3개 보유군에서도 1.88배로 통계적으로 유의하였다 (HR=1.88, 95% CI: 1.25 - 2.82, $p=0.002$). 반면, 1개 보유군에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (HR=0.80, $p=0.751$).

국소 병기군의 경우, 2개 보유군에서 사망 위험이 1.88배로 유의한 증가를 보였고 (HR=1.88, 95% CI: 1.18 - 3.00, $p=0.008$), 3개 질환을 보유한 환자군도 사망 위험이 1.77배로 유의하게 증가하였다 (HR=1.77, 95% CI: 1.33 - 2.36, $p<0.001$). 1개 보유군은 유의한 차이를 보이지 않았다 (HR=1.72, $p=0.062$).

원격 병기군에서는 1개 보유군에서만 사망 위험이 1.92배로 통계적으로 유의하게 증가하였고 (HR=1.92, 95% CI: 1.13 - 3.26, $p=0.016$), 2개 및 3개 질환 보유군에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (HR=1.46, $p=0.259$; HR=1.02, $p=0.930$).

표 29. 병기별, 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
국한			
0개	1.00	-	-
1개	0.80	0.20 - 3.20	0.751
2개	2.03	1.05 - 3.91	0.036
3개	1.88	1.25 - 2.82	0.002
국소			
0개	1.00	-	-
1개	1.72	0.97 - 3.03	0.062
2개	1.88	1.18 - 3.00	0.008
3개	1.77	1.33 - 2.36	<.001
원격			
0개	1.00	-	-
1개	1.92	1.13 - 3.26	0.016
2개	1.46	0.76 - 2.81	0.259
3개	1.02	0.68 - 1.53	0.930

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

3) 항암화학요법 여부에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험 분석 결과

만성질환의 누적 보유가 대장암 환자의 사망 위험에 미치는 영향을 항암화학요법 치료 여부에 따라 분석한 결과는 다음과 같다 (표 30, 그림 10).

항암화학요법을 받은 환자군에서는 만성질환이 0개인 경우 대비, 만성질환이 1개 또는 2개 있는 경우 모두 사망 위험이 1.99배로 동일하게 높았고 (HR=1.99, 95% CI: 1.25 - 3.17, $p=0.004$; HR=1.99, 95% CI: 1.34 - 2.96, $p=0.001$), 통계적으로 유의하였다. 반면, 만성질환을 3개 보유한 환자군에서는 사망 위험이 1.30배였으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (HR=1.30, 95% CI: 0.98 - 1.73, $p=0.065$).

항암화학요법을 받지 않은 환자군에서 질환 1개 보유군은 1.43배 (HR=1.43, 95% CI: 0.81 - 2.52, $p=0.222$), 2개 보유군은 1.38배로 (HR=1.38, 95% CI: 0.82 - 2.34, $p=0.228$) 모두에서 통계적으로 유의하지 않았으나, 3개 질환을 모두 보유한 환자군에서는 사망 위험이 1.45배로 유의한 증가가 관찰되었다 (HR=1.45, 95% CI: 1.10 - 1.91, $p=0.008$).

표 30. 항암화학요법에 따른 만성질환 동반 개수에 따른 전체 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	<i>p</i> -value
항암화학요법 여부			
예			
0개	1.00	-	-
1개	1.99	1.25 - 3.17	0.004
2개	1.99	1.34 - 2.96	0.001
3개	1.30	0.98 - 1.73	0.065
아니오			
0개	1.00	-	-
1개	1.43	0.81 - 2.52	0.222
2개	1.38	0.82 - 2.34	0.228
3개	1.45	1.10 - 1.91	0.008

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

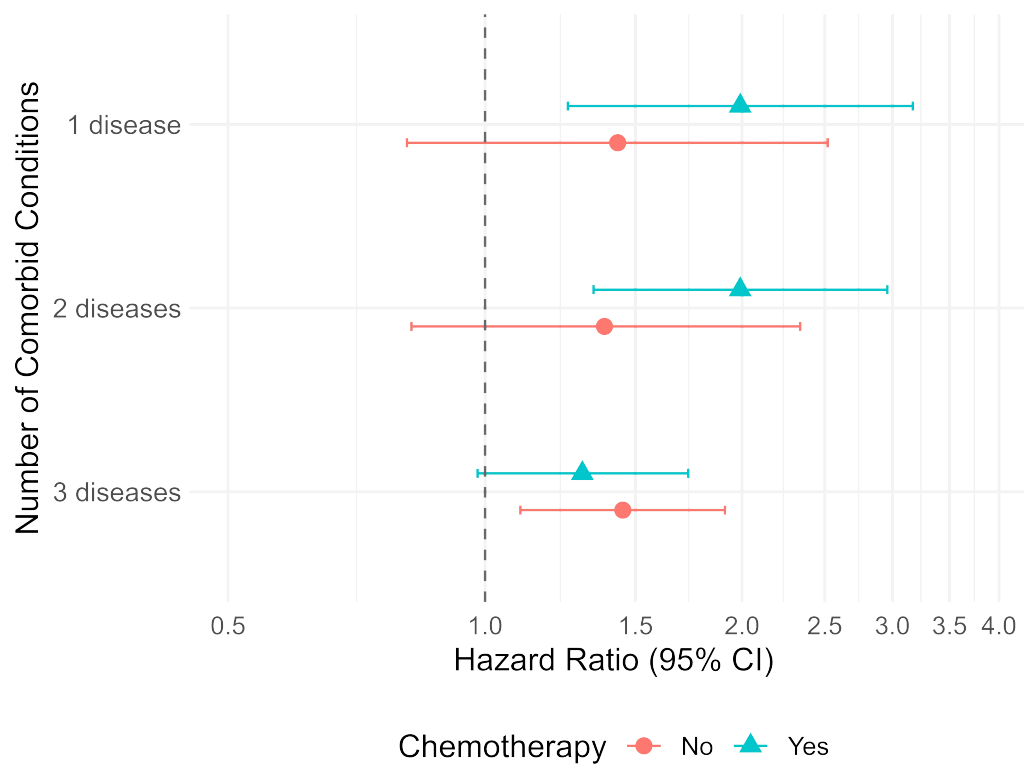


그림 10. 항암화학요법 치료군/비치료군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비

4) 여부에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험 분석 결과

수술 여부에 따라 만성질환 동반 개수가 대장암 환자의 사망 위험에 미치는 영향을 분석한 결과는 다음과 같다 (표 31, 그림 11).

수술을 받은 환자군에서는 질환이 0개인 군에 비해, 1개 보유군의 사망 위험은 1.66배로 통계적으로 유의하게 증가하였다 (HR=1.66, 95% CI: 1.09 - 2.52, $p=0.018$). 2개 보유군에서는 사망 위험이 2.02배로 증가하였으며 (HR=2.02, 95% CI: 1.41 - 2.87, $p<0.001$), 3개 보유군에서도 1.60배로 유의한 증가가 관찰되었다 (HR=1.60, 95% CI: 1.28 - 1.99, $p<0.001$).

반면, 수술을 받지 않은 환자군에서는 모든 질환 개수에서 유의한 위험 증가가 관찰되지 않았다. 1개 보유군 (HR=1.85, 95% CI: 0.92 - 3.70, $p=0.085$), 2개 보유군 (HR=1.16, 95% CI: 0.58 - 2.33, $p=0.673$), 3개 보유군 (HR=1.07, 95% CI: 0.70 - 1.65, $p=0.758$) 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

표 31. 수술 여부에 따른 만성질환 동반 개수에 따른 전체 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
수술 여부			
예			
0개	1.00	-	-
1개	1.66	1.09 - 2.52	0.018
2개	2.02	1.41 - 2.87	<.001
3개	1.60	1.28 - 1.99	<.001
아니오			
0개	1.00	-	-
1개	1.85	0.92 - 3.70	0.085
2개	1.16	0.58 - 2.33	0.673
3개	1.07	0.70 - 1.65	0.758

*나이, 성별, 거주지, 병기, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

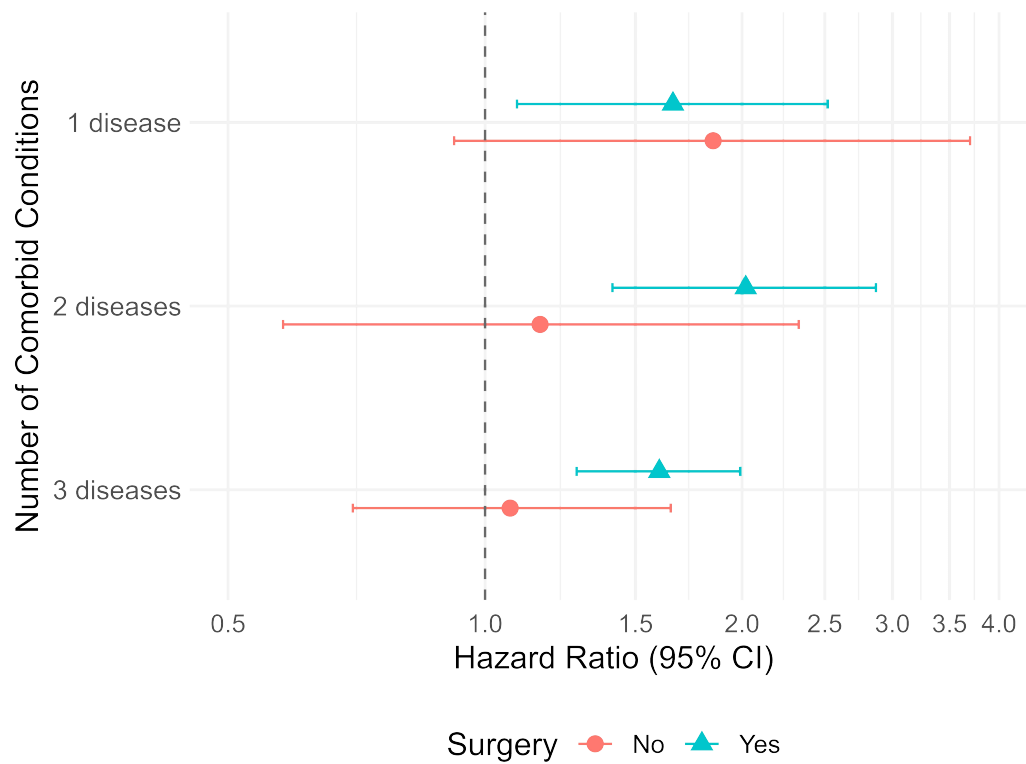


그림 11. 수술군/비수술군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비

5) 호르몬 치료에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험 분석 결과

호르몬 치료 여부에 따라 만성질환 동반 개수와 사망 위험 간의 관련성을 분석한 결과는 다음과 같다 (표 32, 그림 12).

호르몬 치료를 받은 환자군에서는 만성질환이 없는 환자에 비해, 1개 보유군의 사망 위험이 2.12배로 통계적으로 유의하게 증가하였다 (HR=2.12, 95% CI: 1.27 - 3.53, $p=0.004$). 2개 보유군 또한 1.91배로 유의한 위험 증가가 확인되었다 (HR=1.91, 95% CI: 1.13 - 3.23, $p=0.017$). 반면, 3개 보유군은 1.35배였으나 유의성의 경계에 있는 결과였다 (HR=1.35, 95% CI: 1.00 - 1.83, $p=0.052$).

호르몬 치료를 받지 않은 환자군에서는 질환이 1개인 경우 사망 위험이 1.33배로 나타났으나 유의하지 않았고 (HR=1.33, 95% CI: 0.80 - 2.21, $p=0.275$), 2개 보유군에서는 1.62배 (HR=1.62, 95% CI: 1.09 - 2.40, $p=0.017$), 3개 보유군에서는 1.56배 (HR=1.56, 95% CI: 1.21 - 2.03, $p=0.001$)로 유의한 위험 증가가 관찰되었다.

표 32. 호르몬 치료에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
호르몬 치료 여부			
예			
0개	1.00	-	-
1개	2.12	1.27 - 3.53	0.004
2개	1.91	1.13 - 3.23	0.017
3개	1.35	1.00 - 1.83	0.052
아니오			
0개	1.00	-	-
1개	1.33	0.80 - 2.21	0.275
2개	1.62	1.09 - 2.40	0.017
3개	1.56	1.21 - 2.03	0.001

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

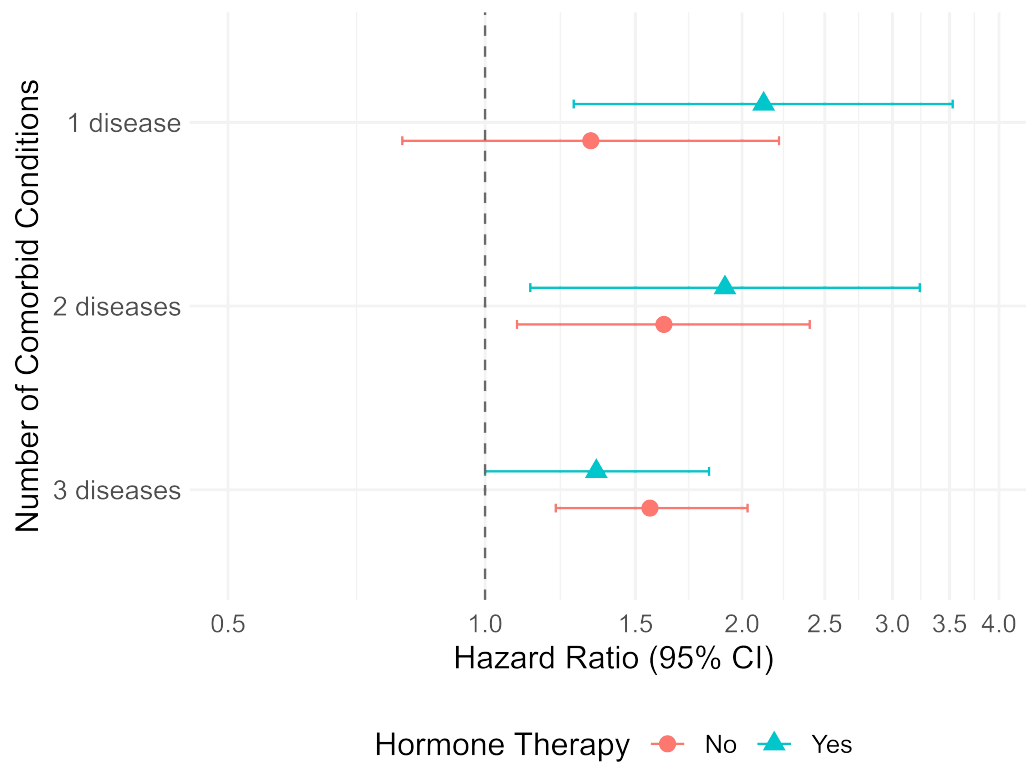


그림 12. 호르몬 치료군/비치료군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비

6) 면역 치료에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험 분석 결과

만성질환의 누적 보유가 대장암 환자의 사망 위험에 미치는 영향을 면역 치료 여부에 따라 분석한 결과는 다음과 같다 (표 33, 그림 13).

면역 치료를 받은 환자군에서는 만성질환이 없는 군 대비, 1개, 2개, 3개 보유한 경우 각각 사망 위험이 1.23배 (HR=1.23, 95% CI: 0.31 - 4.91, $p=0.774$), 0.89배 (HR=0.89, 95% CI: 0.29 - 2.80, $p=0.847$), 1.44배 (HR=1.44, 95% CI: 0.77 - 2.69, $p=0.260$)로 나타났으나, 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

반면, 면역 치료를 받지 않은 환자군에서는 만성질환이 1개, 2개, 3개 보유된 경우 각각 사망 위험이 1.70배 (HR=1.70, 95% CI: 1.17 - 2.47, $p=0.005$), 1.84배 (HR=1.84, 95% CI: 1.32 - 2.55, $p<0.001$), 1.44배 (HR=1.44, 95% CI: 1.17 - 1.77, $p=0.001$)로 나타났으며, 모두 통계적으로 유의한 증가를 보였다.

표 33. 면역 치료에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
면역 치료 여부			
예			
0개	1.00	-	-
1개	1.23	0.31 - 4.91	0.774
2개	0.89	0.29 - 2.80	0.847
3개	1.44	0.77 - 2.69	0.260
아니오			
0개	1.00	-	-
1개	1.70	1.17 - 2.47	0.005
2개	1.84	1.32 - 2.55	<.001
3개	1.44	1.17 - 1.77	0.001

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

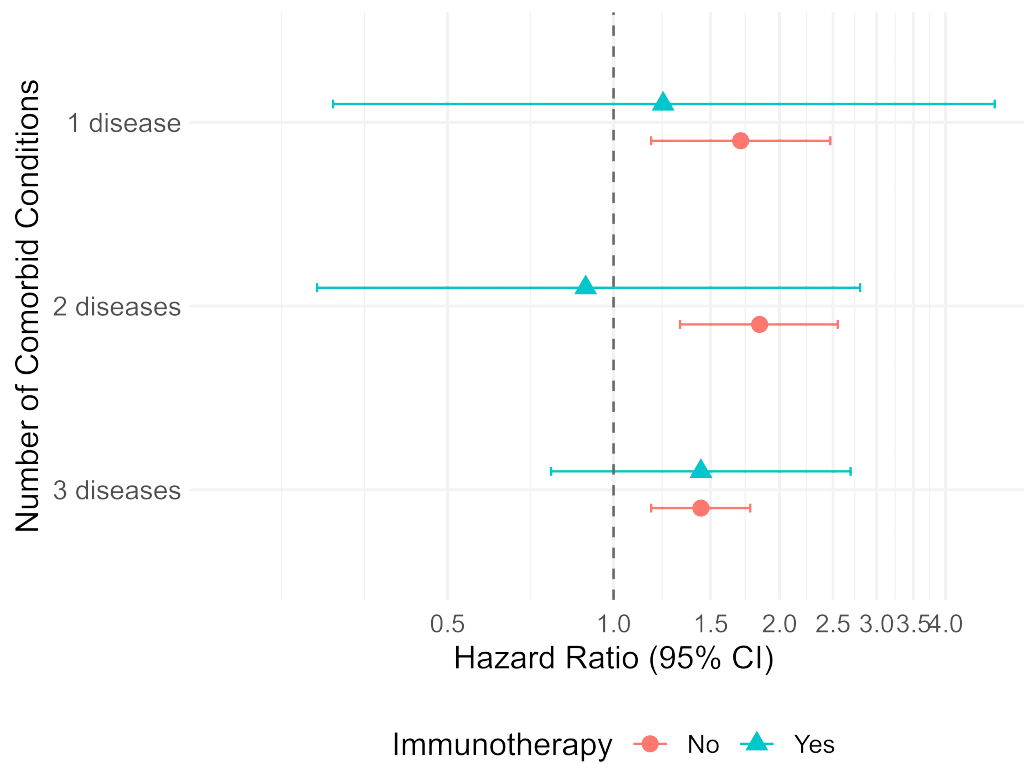


그림 13. 면역 치료군/비치료군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비

7) 표적 치료에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험 분석 결과

만성질환의 동반 개수가 대장암 환자의 사망 위험에 미치는 영향을 표적 치료 여부에 따라 분석한 결과는 다음과 같다 (표 34, 그림 14).

표적 치료를 받은 환자군에서 만성질환이 없는 군 대비, 만성질환이 1개인 경우에는 사망 위험이 2.38배로 통계적으로 유의하였다 (HR=2.38, 95% CI: 1.18 - 4.78, $p=0.015$). 하지만 2개 (HR=1.75, 95% CI: 0.73 - 4.22, $p=0.212$) 또는 3개 (HR=1.37, 95% CI: 0.85 - 2.21, $p=0.202$) 질환을 보유한 경우에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

표적 치료를 받지 않은 환자군에서는 만성질환이 1개, 2개, 3개로 증가함에 따라 각각 사망 위험이 1.56배 (HR=1.56, 95% CI: 1.03 - 2.38, $p=0.038$), 1.59배 (HR=1.59, 95% CI: 1.13 - 2.22, $p=0.007$), 1.43배 (HR=1.43, 95% CI: 1.15 - 1.78, $p=0.001$)로 모두 통계적으로 유의하게 증가하였다.

표 34. 표적 치료에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	<i>p</i> -value
표적 치료 여부			
예			
0개	1.00	-	-
1개	2.38	1.18 - 4.78	0.015
2개	1.75	0.73 - 4.22	0.212
3개	1.37	0.85 - 2.21	0.202
아니오			
0개	1.00	-	-
1개	1.56	1.03 - 2.38	0.038
2개	1.59	1.13 - 2.22	0.007
3개	1.43	1.15 - 1.78	0.001

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

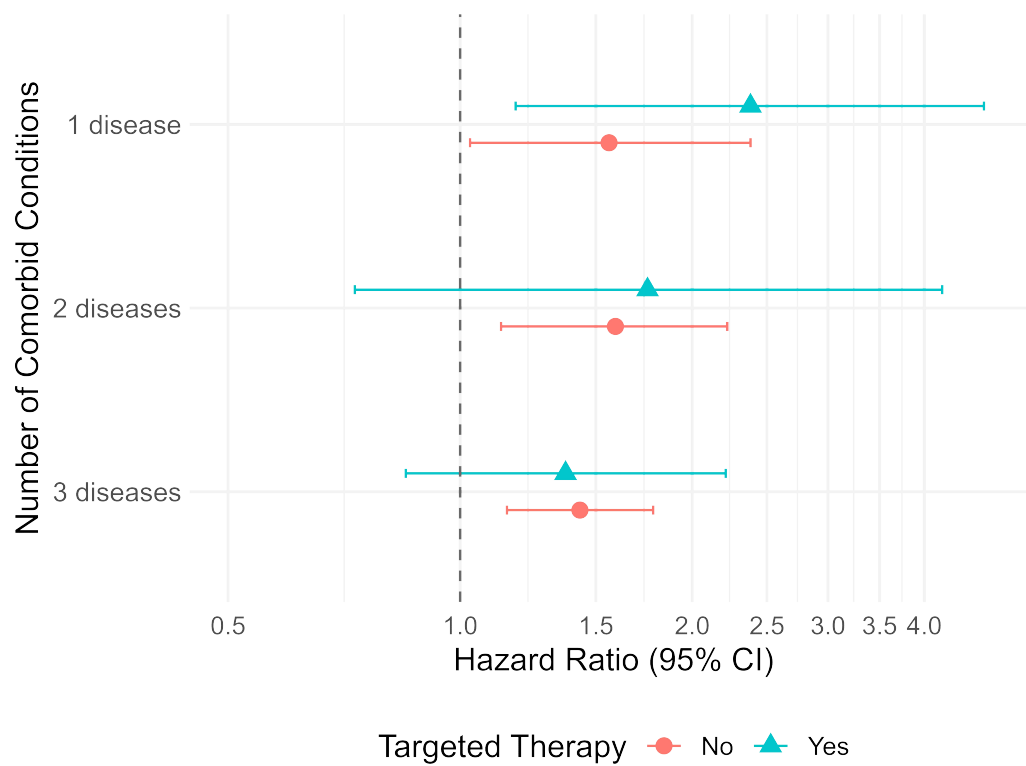


그림 14. 표적 치료군/비치료군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비

8) 방사선 치료 여부에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험 분석 결과

방사선 치료 여부에 따라 만성질환 동반 개수가 대장암 환자의 전체 사망 위험에 미치는 영향을 분석한 결과는 다음과 같다 (표 35, 그림 15).

방사선 치료를 받은 환자군에서는 만성질환이 없는 환자군 대비, 1개 보유군의 사망 위험은 1.50배 (HR=1.50, 95% CI: 0.89 - 2.55, $p=0.128$)로 통계적으로 유의하지 않았으나, 2개 보유군과 3개 보유군에서는 각각 1.72배 (HR=1.72, 95% CI: 1.12 - 2.64, $p=0.013$), 1.34배 (HR=1.34, 95% CI: 1.04 - 1.74, $p=0.026$)로 통계적으로 유의한 사망 위험 증가가 확인되었다.

방사선 치료를 받지 않은 환자군에서는 1개 보유군의 사망 위험이 1.83배 (HR=1.83, 95% CI: 1.12 - 3.00, $p=0.016$), 2개 보유군은 1.74배 (HR=1.74, 95% CI: 1.10 - 2.77, $p=0.019$), 3개 보유군은 1.66배 (HR=1.66, 95% CI: 1.23 - 2.25, $p=0.001$)로 나타나, 모두 통계적으로 유의한 사망 위험 증가가 관찰되었다.

표 35. 방사선 치료에 따른 만성질환 동반 개수별 전체 사망 위험

	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
방사선 치료 여부			
예			
0개	1.00	-	-
1개	1.50	0.89 - 2.55	0.128
2개	1.72	1.12 - 2.64	0.013
3개	1.34	1.04 - 1.74	0.026
아니오			
0개	1.00	-	-
1개	1.83	1.12 - 3.00	0.016
2개	1.74	1.10 - 2.77	0.019
3개	1.66	1.23 - 2.25	0.001

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

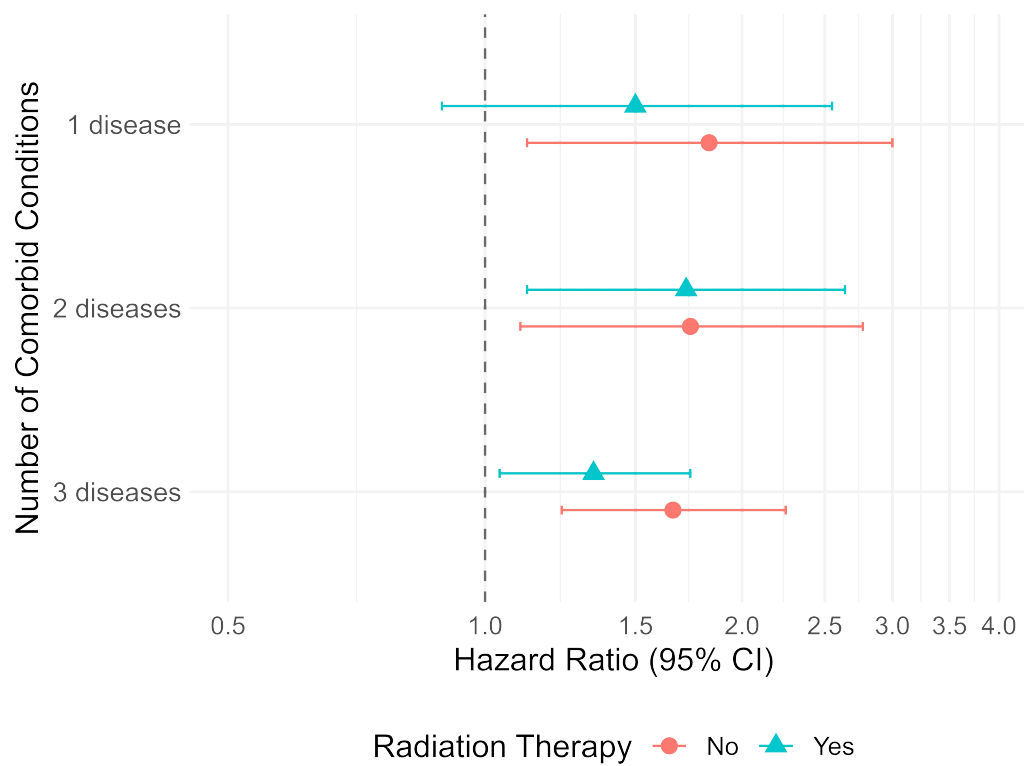


그림 15. 방사선 치료군/비치료군에서 만성질환 동반 개수에 따른 사망 위험비

라. 만성질환 조합 유형에 따른 사망 위험 비교

1) 만성질환 조합별 빈도 요약

고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 진단 여부를 각각 이진 변수(0: 진단 없음, 1: 진단 있음)로 정의한 뒤, 이를 조합한 문자열 코드(예: '010'은 당뇨병 단독 보유)를 생성하여 질환 조합 유형을 구분하였다. 이론적으로는 총 8개의 조합(000 - 111)이 가능하며, 중증 중심 정의와 포괄적 정의 각각에 대해 빈도 분포를 요약하였다 (표 36).

먼저, 중증 기준(입원)에서는 세 가지 만성질환이 모두 없는 경우 전체 대상자 중 98.69%를 차지해 대부분을 이루었고, 이상지질혈증 단독 0.01%, 당뇨병 단독 0.41%, 고혈압 단독 0.85%은 비교적 소수였다. 두 가지 질환을 동시에 보유한 조합(당뇨병과 이상지질혈증, 고혈압과 이상지질혈증, 고혈압과 당뇨병)은 각각 1명 또는 8명으로 관찰되었고, 세 질환을 모두 보유한 조합은 존재하지 않았다.

포괄적 기준(입원 또는 외래진단과 약물 복용)에서도 유사한 경향이 나타났으나, 조합 분포의 다양성과 빈도는 다소 증가하였다. 질환 없음은 여전히 98.69%로 가장 많았으며, 당뇨병 단독 0.20%, 고혈압과 이상지질혈증 0.16%, 세 질환 동시 보유군 0.80% 등도 일정 수 이상 관찰되었다. 특히 3가지 질환을 모두 가진 대상 그룹은 포괄적 정의 기준에서만 관찰되었다.

이와 같이 일부 조합(예: 당뇨병과 이상지질혈증, 고혈압과 이상지질혈증, 고혈압과 당뇨, 3가지 전체 질환에 해당)의 빈도가 중증 기준에서는 너무 낮아 통계적 추정의 신뢰성이 제한적이므로, 이후 다변량 분석에서는 상대적으로 빈도가 충분하고 해석 가능성이 있는 조합군(000: 질환 없음, 001: 이상지질혈증 단독, 010: 당뇨병 단독, 100: 고혈압 단독)에 대해서만 비교 분석을 수행하였다.

표 36. 만성질환 조합 유형별 빈도 분포

조합 코드	질환 조합 유형	빈도(n)	백분율(%)
중증 기준			
000	없음	33,335	98.69
001	이상지질혈증	4	0.01
010	당뇨	139	0.41
100	고혈압	288	0.85
011	당뇨 + 이상지질혈증	1	0
101	고혈압 + 이상지질혈증	1	0
110	고혈압 + 당뇨	8	0.02
포괄적 기준			
000	없음	33,335	98.69
001	이상지질혈증	1	0
010	당뇨	67	0.20
011	당뇨 + 이상지질혈증	27	0.08
101	고혈압 + 이상지질혈증	54	0.16
110	고혈압 + 당뇨	22	0.07
111	고혈압 + 당뇨 + 이상지질혈증	270	0.80
합계		33,776	100

2) 만성질환 조합별 생존, 사망 빈도 요약

고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 조합에 따라 대상자의 생존 및 사망 현황을 빈도 중심으로 요약하였다 (표 37). 중증 중심 정의 기준에서, 세 가지 질환이 모두 없는 조합은 전체 대상자 중 가장 큰 비중을 차지하며, 이 집단의 생존자 수는 25,635명(76.9%), 사망자는 7,700명(23.1%)으로 나타났다. 이상지질혈증 단독, 당뇨병 단독, 고혈압 단독 조합은 각각 4명, 139명, 288명으로 구성되어 있었으며, 이들 중 당뇨병 및 고혈압 단독 보유군의 사망자 수는 각각 54명, 112명으로 확인되었다. 반면, 두 가지 이상 질환이 동시 보유된 조합(당뇨와 이상지질혈증, 고혈압과 이상지질혈증, 고혈압과 당뇨)은 대상자 수가 매우 적고 사망 사례가 없거나 적어 통계적 해석에는 제한이 있다.

포괄적 정의 기준으로 분석한 결과에서도 유사한 양상이 관찰되었다. 질환 없음 조합은 생존 25,635명(76.9%), 사망 7,700명(23.1%)으로, 가장 많은 빈도를 차지하고 있었다. 당뇨병 단독, 이상지질혈증 단독은 각각 67명, 1명으로 구성되었으며, 이 중 당뇨병 단독군은 30명 사망하고 이상지질혈증은 사망 대상자가 나타나지 않았다. 당뇨와 이상지질혈증을 가진 집단은 27명 중 7명 사망, 고혈압 이상지질혈증 조합 집단에서는 54명 중 24명 사망, 고혈압과 당뇨 집단에서는 24명 중 8명 사망으로 나타났다. 세 가지 질환을 모두 보유한 조합은 270명으로 구성되었으며, 이 중 사망자는 102명, 생존자는 168명이었다.

표 37. 만성질환 조합 유형별 생존, 사망 빈도 분포

조합 코드	질환 조합 유형	생존 (%)	사망 (%)
중증 중심 정의			
000	없음	25,635 (76.9)	7,700 (23.1)
001	이상지질혈증	4 (100)	0 (0)
010	당뇨	85 (61.1)	54 (38.9)
100	고혈압	176 (61.1)	112 (38.9)
011	당뇨 + 이상지질혈증	1 (100)	0 (0)
101	고혈압 + 이상지질혈증	1 (100)	0 (0)
110	고혈압 + 당뇨	3 (37.5)	5 (62.5)
포괄적 정의			
000	없음	25,635 (76.9)	7,700 (23.1)
001	이상지질혈증	1 (100)	0 (0)
010	당뇨	37 (55.2)	30 (44.8)
011	당뇨 + 이상지질혈증	20 (74.1)	7 (25.9)
101	고혈압 + 이상지질혈증	30 (55.6)	24 (44.4)
110	고혈압 + 당뇨	14 (63.6)	8 (36.4)
111	고혈압 + 당뇨 + 이상지질혈증	168 (62.2)	102 (37.8)
합계		25,905 (76.7)	7,871 (23.3)

3) 만성질환 조합 유형에 따른 사망 위험 비교 분석 결과

고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 조합에 따른 사망 위험을 비교하기 위해 콕스 비례위험 회귀모형을 적용하였으며, 기준군은 세 질환이 모두 없는 집단으로 설정하였다 (표 38).

중증 중심 정의를 기준으로 분석한 결과, 세 질환이 모두 없는 집단에 비해 당뇨병 단독 보유군의 사망 위험은 1.55배로 유의하게 증가하였으며 (HR=1.55, 95% CI: 1.18 - 2.02, $p=0.001$), 고혈압 단독 보유군에서도 1.51배의 유의한 증가가 관찰되었다 (HR=1.51, 95% CI: 1.25 - 1.82, $p<0.001$). 반면, 이상지질혈증 단독 보유군에서는 사망 사건이 발생하지 않아 신뢰구간 산출이 불가능하였고, 통계적으로도 유의하지 않았다 ($p=0.896$).

포괄적 정의 기준에서는 보다 다양한 조합에 대해 분석이 가능하였다. 당뇨병 단독 보유군의 사망 위험은 1.67배로 유의하게 증가하였고 (HR=1.67, 95% CI: 1.17 - 2.40, $p=0.005$), 고혈압과 이상지질혈증을 동시에 보유한 군에서는 사망 위험이 1.93배로 유의한 상승을 보였다 (HR=1.93, 95% CI: 1.29 - 2.88, $p=0.001$). 고혈압과 당뇨병 동시 보유군의 사망 위험은 2.37배로 가장 높게 나타났으며 (HR=2.37, 95% CI: 1.18 - 4.74, $p=0.015$), 세 가지 질환 모두를 보유한 군 역시 사망 위험이 1.44배로 유의하게 증가하였다 (HR=1.44, 95% CI: 1.19 - 1.76, $p<0.001$). 반면, 당뇨병과 이상지질혈증 동시 보유군의 경우 사망 위험은 0.99배로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (HR=0.99, 95% CI: 0.47 - 2.08, $p=0.979$). 이상지질혈증 단독 보유군에서도 마찬가지로 유의한 차이는 없었다 ($p=0.929$).

표 38. 만성질환 조합 유형에 따른 사망 위험

조합 유형	위험비(HR)	95% 신뢰구간(CI)	p-value
중증 중심 정의			
없음(000)	1.00	—	—
이상지질혈증(001)	0.00	0.00 - Inf	0.896
당뇨(010)	1.55	1.18 - 2.02	0.001
고혈압(100)	1.51	1.25 - 1.82	<.001
포괄적 정의			
없음(000)	1.00	—	—
이상지질혈증(001)	0.00	0.00 - Inf	0.929
당뇨(010)	1.67	1.17 - 2.40	0.005
당뇨+이상지질혈증(011)	0.99	0.47 - 2.08	0.979
고혈압+이상지질혈증(101)	1.93	1.29 - 2.88	0.001
고혈압+당뇨(110)	2.37	1.18 - 4.74	0.015
고혈압+당뇨+이상지질혈증(111)	1.44	1.19 - 1.76	<.001

*나이, 성별, 거주지, 병기, 수술, 치료요법(항암화학, 호르몬, 면역, 표적, 방사선), Charlson 동반 질환 지수를 보정변수로 포함함

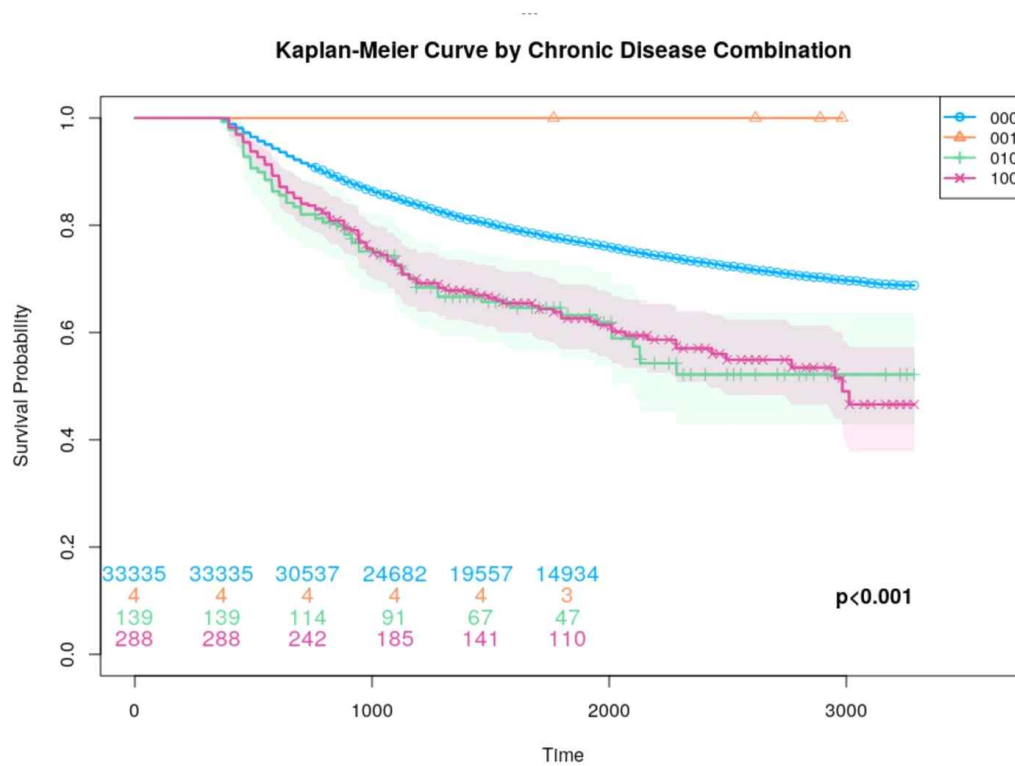
*HR은 위험비(hazard ratio), CI는 신뢰구간(confidence interval)을 의미함

4) 만성질환 조합에 따른 생존곡선 비교

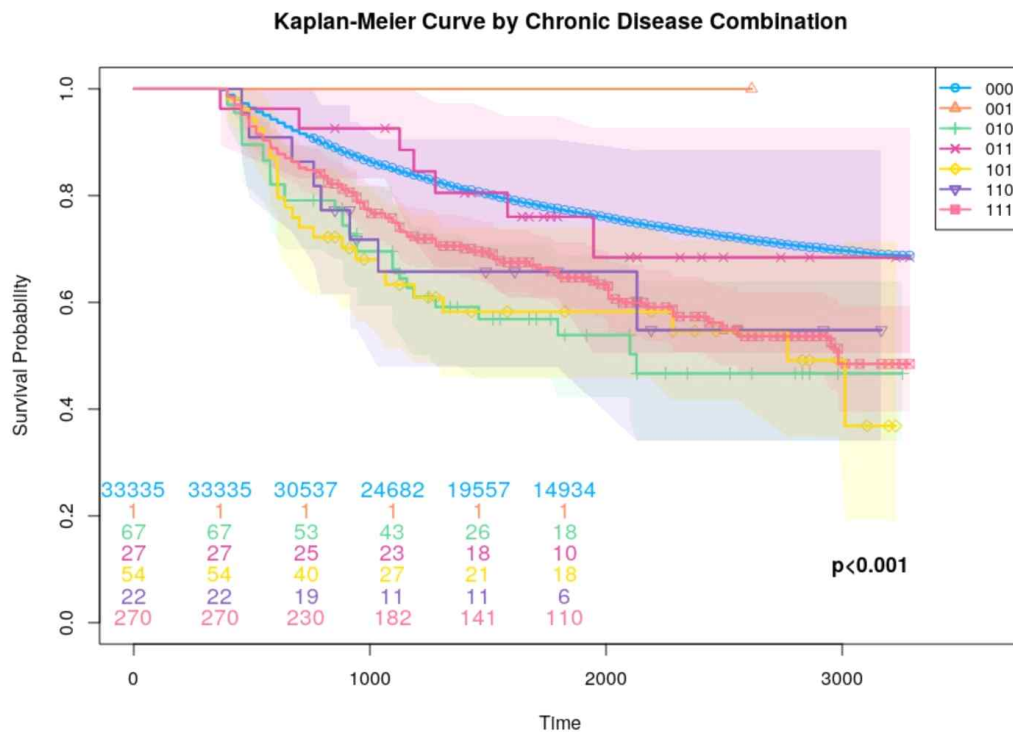
고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 다양한 조합에 따라 전체 생존률에 차이가 있는지를 Kaplan - Meier 생존곡선을 통해 비교하였다 (그림 16 - 17). 생존곡선은 중증 중심 정의와 포괄적 정의 각각에 대해 작성되었으며, log-rank 검정을 통해 생존 곡선 간의 통계적 차이를 평가하였다.

중증 중심 정의 기준에서 Kaplan - Meier 생존곡선은 조합에 따라 전체 생존률에서 차이를 보였으며, log-rank 검정 결과 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다 ($p < 0.001$). 고혈압 단독, 당뇨병 단독 보유군은 기준군에 비해 상대적으로 낮은 생존률을 보였고, 이상지질혈증 단독군은 분석 기간 중 사망 사례가 관찰되지 않아 생존 곡선이 수평을 유지하였다.

포괄적 정의 기준에서도 유사한 경향이 관찰되었으며, 질환 조합에 따라 생존 곡선이 구분되었다. 생존률이 가장 높은 집단은 이상지질혈증 단독 보유군으로, 사망 사례가 관찰되지 않았다. 당뇨병과 이상지질혈증을 동시에 보유한 조합은 질환 없음군과 유사한 생존률을 보였으며, 상대적으로 양호한 생존 양상을 나타냈다. 반면, 고혈압과 이상지질혈증을 함께 보유한 조합은 생존률이 가장 낮았고, 그 외에도 고혈압과 당뇨병 병합군, 세 가지 질환을 모두 보유한 군, 당뇨병 단독군에서도 생존률 저하가 확인되었다. 이와 같은 생존률 분포 차이는 통계적으로 유의하였다 (log-rank $p < 0.001$).



*000: 세 질환 모두 없음; 001: 이상지질혈증; 010: 당뇨; 100: 고혈압
 그림 16. 만성질환 조합별 Kaplan - Meier 생존곡선 (중증 기준)



*000: 세 질환 모두 없음; 001: 이상지질혈증; 010: 당뇨;
 011: 당뇨+이상지질혈증; 101: 고혈압+이상지질혈증; 110: 고혈압+당뇨; 111: 세 질환 모두 있음
 그림 17. 만성질환 조합별 Kaplan - Meier 생존곡선 (포괄 기준)

IV. 고찰

본 연구는 K-CURE 공공 표본 데이터베이스를 활용하여 대장암으로 진단 받은 환자 중 암 진단 이후 1년 이내 새롭게 발생한 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증이 생존율에 미치는 영향을 분석했습니다. 과거 해당 만성질환력이 없고 최소 1년 이상 생존한 33,776명의 대장암 환자를 대상으로 1년 시점 기준으로 랜드마크 분석을 수행했습니다. 이러한 랜드마크 분석 방법은 특정 기준 시점까지 생존한 환자들만을 대상으로 해당 시점 이후의 예후를 분석함으로써, 시간 경과에 따라 변화하는 임상 변수(새롭게 발생한 만성질환)의 영향을 평가하고, 사망 시점이 노출보다 먼저 발생하는 등의 시간 의존적 편향을 최소화하는 데 효과적입니다. 대규모 국가 단위 데이터를 활용했다는 점에서 결과의 일반화 가능성을 높입니다.

1. 주요 결과 및 해석

암 진단 후 1년 이내 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 중 하나 이상이 새롭게 발생한 환자군이 만성질환이 없는 환자군에 비해 사망 위험이 1.53배 높았습니다 (HR=1.53, 95% CI: 1.32 - 1.78, $p<0.001$). 이는 연령, 성별, 암 병기, Charlson 동반질환지수(CCI), 치료 유형 등 주요 교란 변수를 보정한 후에도 유의하게 나타났습니다. 이러한 결과는 기존 문헌과 일맥상통합니다. 예를 들어, SEER-Medicare 데이터를 기반으로 한 연구에서도 심부전, 당뇨병, 만성 폐 질환 등 동반 질환(multimorbidity)이 고령 대장암 환자의 전체 사망률 증가에 기여하며 암 진단 이후 생존에 독립적으로 부정적인 영향을 미친다고 보고한 바 있습니다 (Lines LM et al., 2020). 병기 II/III 대장암 환자에서 높은 CCI 점수가 전반적인 생존을 저하와 유의하게 관련 있음을 확인했습니다 (Lu B et al., 2024). 암 진단 시점 이후 새롭게 발생한 특정 대사성 만성질환에 초점을 맞췄음에도, 만성질환의 존재가 대장암 환자의 예후에 부정적인 영향을 미친다는 기존의 광범위한 연구 결과들을 지지합니다.

개별 질환별 분석 결과, 중증 기준(입원 진료 기준)에서는 당뇨병(HR=1.53, $p<0.001$)과 고혈압(HR=1.58, $p=0.001$)이 사망 위험 증가와 유의하게 관련되었습니다. 당뇨병이 대장암 환자의 예후에 부정적인 영향을 미친다는 결과는 여러 연구에서 일관되게 보고되고 있으며, 이는 인슐린 저항성, 고혈당 환경, 염증 반응 증가 등이 종양 성장 및 전이에 영향을 미칠 수 있다는 기전과 관련될 수 있습니다 (Vekic J et al., 2021; Li W et al., 2019; Mills KT et al., 2013; Luo J et al., 2014). 고혈압 또한 대장암 환자에서 흔히 동반되는 질환으로, 중증 기준 분석에서 유의한 사망 위험 증가와 연관된 것으로 나타났습니다. 포괄적 기준(외래 진단 및 약물 복용 포함)으로 확장했을 때는 당뇨병(HR=1.76, $p=0.046$)만이 사망 위험 증가와 유의한 관련을 보였습니다. 이는 질환 정의 기준에 따라 결과가 달라질 수 있음을 시사하며, 이상지질혈증은 중증 기준 분석($p=0.880$) 및 포괄 기준 분석($p=0.232$) 모두에서 사망 위험과 통계적으로 유의한 관련성이 확인되지 않았습니다. 이는 해당 질환의 특성이나 데이터의 특정 한계(낮은 사례 수 등)와 관련될 수 있습니다.

만성질환의 영향이 암 병기별로 다르게 작용할 수 있음을 보여주었습니다. 새롭게 발생한 만성질환 전체의 경우, 국한(HR=1.77, $p<0.001$) 및 국소

(HR=1.79, $p<0.001$) 병기에서 사망 위험이 유의하게 증가한 반면, 원격 전이 병기(HR=1.27, $p=0.108$)에서는 유의한 차이가 없었습니다. 개별 만성질환 또한 국한 및 국소 병기에서는 유의한 위험 증가와 관련되었지만, 원격 전이 병기에서는 통계적으로 유의미한 관련성이 확인되지 않았습니다. 이는 암이 이미 원격 전이된 경우, 암 자체의 진행이 환자의 예후에 미치는 영향이 커서 만성질환의 상대적인 영향력이 감소할 수 있음을 시사합니다. 이러한 결과는 기존 연구에서도 유사한 경향이 관찰된 바 있습니다. 대장암 환자를 대상으로 연령 증가와 암 병기 및 만성질환 부하(Charlson Index) 간의 상호작용 효과를 분석한 연구에서, 조기 병기(국한 및 국소)의 경우 연령 증가에 따른 사망 위험비(HR=1.79, $p<0.001$)가 유의하게 증가하였으나, 원격 전이 병기(HR=1.27, $p=0.108$)에서는 유의성이 상실되는 결과를 보고하였습니다 (Gheybi, K et al., 2023). 또한, 만성질환의 영향은 조기 병기에서만 예후 예측인자로 작용하며, 전이성 암에서는 종양 자체의 공격성이 만성질환 효과를 상쇄하는 competing risk 현상이 관찰된다고 제시하였습니다. 이는 본 연구의 결과가 조기 병기 및 원격 전이 병기에서의 만성질환 영향력 차이를 설명하는 데 기여할 수 있음을 뒷받침합니다.

만성질환의 개수가 사망 위험에 미치는 누적 효과를 확인하였습니다. 중증 기준 분석 결과, 만성질환 1개 보유군(HR=1.51, $p<0.001$) 및 2개 보유군(HR=2.75, $p=0.024$)에서 사망 위험이 유의하게 증가하였습니다. 포괄 기준 분석 결과에서도 만성질환 1개 보유군(HR=1.66, $p=0.006$), 2개 보유군(HR=1.70, $p=0.001$), 3개 보유군(HR=1.44, $p<0.001$) 모두 만성질환이 없는 군 대비 유의한 사망 위험 증가가 관찰되었습니다. 이는 만성질환 부담의 누적 효과가 사망 위험 증가에 기여하지만, 위험이 필연적으로 선형적으로 증가하지 않을 가능성을 시사합니다. 이러한 결과는 기존 문헌과도 일정 부분 유사한 경향을 보입니다. 메타분석 연구에 따르면, 대사 증후군 구성 요소의 개수가 1개에서 3개로 증가함에 따라 대장암 특이적 사망 위험이 유의하게 증가하였으며, 각각 HR=1.21 (95% CI, 1.03 - 1.41), HR=1.88 (1.25 - 2.82), HR=2.33 (1.26 - 4.29)을 보였습니다. 본 연구와 메타분석 결과는 질환 부담의 누적 효과가 대장암 환자의 생존에 부정적인 영향을 미칠 수 있다는 점에서 공통된 결론을 보였습니다 (Lu, B et al., 2022).

더 나아가, 특정 조합 패턴도 확인하였습니다. 포괄적 정의 기준에서 고혈압

과 이상지질혈증 조합($HR=1.93$, $p=0.001$), 고혈압과 당뇨병 조합($HR=2.37$, $p=0.015$), 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 조합($HR=1.44$, $p<0.001$)이 질환이 없는 군 대비 높은 사망 위험을 보였습니다. 이는 만성질환 간의 복합적인 상호작용이 예후에 더 큰 영향을 미칠 수 있음을 시사하며, 단순 합산 점수 외에 질환의 특정 조합을 고려한 접근이 필요할 수 있음을 보여줍니다.

만성질환 보유에 따른 사망 위험 증가는 항암화학요법, 수술, 방사선 치료 등 다양한 치료 유형을 받은 환자군에서도 상당 부분 유지되었습니다. 예를 들어, 항암화학요법을 받은 군과 받지 않은 군 모두에서, 수술을 받은 군, 호르몬 치료를 받은 군과 받지 않은 군, 표적 치료를 받은 군과 받지 않은 군, 방사선 치료를 받은 군과 받지 않은 군 모두에서 만성질환 보유 시 사망 위험이 유의하게 증가하는 양상이 관찰되었습니다. 이는 만성질환이 단순히 치료 접근성을 제한하는 요인일 뿐만 아니라, 치료의 효과를 부분적으로 상쇄하거나 다른 기전을 통해 예후에 영향을 미칠 수 있음을 시사합니다.

암 진단 전 기저 건강 상태를 나타내는 CCI(Charlson Comorbidity Index) 점수가 사망 위험 증가와 유의하게 관련됨을 확인했습니다(CI 1점 증가당 $HR=1.03$, $p<0.001$). 이는 기존 연구에서 보고된 만성질환 부담과 암 생존율 간의 연관성과 일치합니다. 대장암 특화 코호트 연구에서는 CCI 1점 증가당 초기 1년 사망률이 $HR=1.12$ 로 증가하며, CCI 4점 이상의 고위험군에서는 상호작용 기여도가 34%($p<0.001$)로 나타났습니다 (Erichsen R et al., 2013). 또한, 범암종 메타분석에서는 CCI 점수 증가가 전체 암 생존율 감소와 밀접히 연관되었으며, 대장암 환자의 경우 5년 사망률이 1.2 - 4.8배 증가한 결과를 보고하였습니다($p<0.001$) (Søgaard, M et al., 2013). 이러한 결과는 동반질환 부담이 암 환자의 예후에 중요한 변수로 작용함을 의미합니다.

2. 연구의 강점 및 제한점

주요 강점은 암 진단 후 새롭게 발생한 만성질환에 초점을 맞추고 1년 랜드마크 분석을 활용하여 시간 의존적 편향(immortal time bias)을 효과적으로 제어했다는 점입니다. 또한, 대규모 공공 데이터베이스인 K-CURE를 활용하여 한국 대장암 환자 집단을 대표하는 결과를 도출했다는 점에서 외부 타당도가 높습니다. 다양한 치료 변수와 CCI를 포함한 포괄적인 공변량 보정을 통해 만성질환의 독립적인 영향을 보다 신뢰성 있게 평가했습니다. 만성질환 정의를 중증 기준과 포괄 기준으로 나누어 다양한 임상적 상황을 반영하여 연구의 임상적 활용 가능성을 높이고자 하였습니다.

하지만 본 연구는 다음과 같은 제한점을 갖습니다. 첫번째로, 데이터가 2021년까지 수집되어 비교적 짧은 추적 기간으로 인해 만성질환의 장기적인 누적 효과나 치료 후 예후 변화를 충분히 반영하지 못했을 수 있습니다. 두번째로, 기저 만성질환 보유자를 배제하기 위하여 wash-out 기간을 적용하였으나, 이상지질혈증처럼 의료 이용이 적은 질환의 경우 실제 유병자임에도 불구하고 진단 및 처방 이력이 누락되어 오분류 가능성으로 인해 만성질환 발생 시점의 정확성에 영향을 미칠 수 있습니다. 세번째로, K-CURE 데이터 중 대장암 환자의 약 20%를 층화 임의 추출한 표본 데이터를 분석에 사용하였으며, 암이 없는 일반 인구의 데이터가 현재로써는 부재하여 비교 분석이 포함되지 않았다는 점도 한계로 남아있습니다. 마지막으로 진단일 및 사망일은 ‘연도와 월’ 단위로만 제공되어 생존 일수 산정 시 정확한 날짜 기반 계산이 불가하였고, 이는 분석의 정밀도에 영향을 미칠 수 있습니다.

V. 결론

본 연구는 대장암 진단 초기 단계에서 새롭게 발생한 만성질환, 특히 당뇨병과 고혈압 및 이들의 동반이 생존율에 미치는 영향을 체계적으로 평가하였습니다. 대장암 환자에서 당뇨병과 고혈압의 신규 진단은 사망 위험을 유의하게 증가시키는 요인으로 확인되었으며, 두 질환의 동반은 누적 위험을 더욱 가중시키는 주요 조합으로 나타났습니다. 이러한 결과는 대장암 환자의 치료와 예후 관리 과정에서 암 중심의 접근을 넘어, 진단 초기의 만성질환 발생 여부를 기반으로 한 선제적이고 통합적인 관리 전략의 필요성을 강조합니다.

랜드마크 분석을 활용하여 시간 관련 편향을 효과적으로 제거함으로써, 만성질환 발생 시점과 사망 간의 인과적 연관성을 보다 정확히 추정했다는 점에서 의의가 큼니다. 이는 암 치료 성공률 향상뿐만 아니라 암 생존자의 전신적 건강 상태를 통합적으로 관리하는 것이 중요함을 시사하며, 흔한 대사성 질환(예: 당뇨병과 고혈압)의 조기 발견과 적극적인 개입이 대장암 생존자의 장기 생존율 개선에 핵심적임을 보여줍니다. 추가적으로, 본 연구 결과는 단순히 만성질환의 개수만이 아닌, 특정 질환 조합 패턴이 생존율에 미치는 차별적인 영향을 평가해야 할 필요성을 제기합니다. 따라서 향후 연구에서는 전향적인 설계를 통해 생활 습관, 약물 치료 효과, 만성질환의 진단 시점과 중증도 변화 등 잠재적 요인을 보다 상세히 통제하고, 만성질환과 대장암 예후 간의 기전을 규명하는 작업이 필수적입니다. 특히, 특정 만성질환 조합에 따른 위험 평가를 기반으로, 맞춤형 환자 관리 프로그램 개발에도 초점이 맞춰져야 합니다.

한국 대장암 생존자의 진단 초기 만성질환 관리에 대한 실증적 근거를 제공하며, 향후 환자 중심의 통합적 건강 관리 및 다학제적 접근을 바탕으로 한 보건정책 설계와 임상적 실천 방향을 제시할 수 있을 것으로 기대됩니다.

참 고 문 헌

- Park EH, Jung KW, Park NJ, Kang MJ, Yun EH, Kim HJ, Kim JE, Kong HJ, Im JS, Seo HG, The Community of Population-Based Regional Cancer Registries. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2021. *Cancer Res Treat.* 2024;56(2):357-371. doi:10.4143/crt.2024.253
- van Leersum NJ, Janssen-Heijnen MLG, Wouters MWJM, Rutten HJT, Coebergh JWW, Tollenaar RAEM, Lemmens VEPP. Increasing prevalence of comorbidity in patients with colorectal cancer in the South of the Netherlands 1995 - 2010. *Int J Cancer.* 2013;132(9):2157-2163. doi:10.1002/ijc.27871
- Gross CP, Guo Z, McAvay GJ, Allore HG, Young M, Tinetti ME. Multimorbidity and survival in older persons with colorectal cancer. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(12):1898-1904. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00973.x
- Baretti M, Rimassa L, Personeni N, Giordano L, Tronconi MC, Pressiani T, Bozzarelli S, Santoro A. Effect of comorbidities in stage II/III colorectal cancer patients treated with surgery and neoadjuvant/adjuvant chemotherapy: A single-center, observational study. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(3):e489-e498. doi:10.1016/j.clcc.2018.03.010

- Stairmand J, Signal L, Sarfati D, Jackson C, Batten L, Holdaway M, Cunningham C. Consideration of comorbidity in treatment decision making in multidisciplinary cancer team meetings: A systematic review. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1325–1332. doi:10.1093/annonc/mdv025
- Boakye D, Rillmann B, Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Impact of comorbidity and frailty on prognosis in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2018;64:30–39. doi:10.1016/j.ctrv.2018.02.003
- Choi DW, Guk MY, Kim HR, Ryu KS, Kong HJ, Cha HS, Kim HJ, Chae HJ, Jeon YS, Kim H, Jung J, Im JS, Choi KS. Data resource profile: The Cancer Public Library Database in South Korea. *Cancer Res Treat*. 2024;56(4):1014–1026. doi:10.4143/crt.2024.207
- van Houwelingen HC. Dynamic prediction by landmarking in event history analysis. *Scand J Statist*. 2007;34(1):70–85. doi:10.1111/j.1467–9469.2006.00529.x
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Series B*. 1972;34(2):187–220.
- Lines LM, Tangka FKL, Hoover S, Subramanian S. People with colorectal cancer in SEER–Medicare: Part D uptake, costs, and outcomes. RTI Press. 2020 May 1. PMID: 33332073.

- Lu B, Qian JM, Li JN. The metabolic syndrome and its components as prognostic factors in colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024;38(2):187–196. doi:10.1111/jgh.16042
- Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Giglio RV, Ciaccio M, Rizzo M. Diabetes and colorectal cancer risk: a new look at molecular mechanisms and potential role of novel antidiabetic agents. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12409. doi:10.3390/ijms222212409
- Li W, Zhang X, Sang H, Zhou Y, Shang C, Wang Y, Zhu H. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38:327. doi:10.1186/s13046-019-1309-6
- Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(11):1304–1319. doi:10.1097/DCR.0b013e3182a479f9
- Luo J, Lin HC, He K, Hendryx M. Diabetes and prognosis in older persons with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1847–1854. doi:10.1038/bjc.2014.68
- Gheybi K, Buckley E, Vitry A, Roder D. Associations of advanced age with comorbidity, stage and primary subsite as contributors to

mortality from colorectal cancer. *Front Public Health*. 2023;11:1101771.
doi:10.3389/fpubh.2023.1101771

Erichsen R, Horvath-Puho E, Iversen LH, Lash TL, Sørensen HT. Does comorbidity interact with colorectal cancer to increase mortality? A nationwide population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2013;109(7):2005-2013. doi:10.1038/bjc.2013.541

Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol*. 2013;5(Suppl 1):3-29. doi:10.2147/CLEP.S47150

Abstract

Association between
early-onset chronic diseases and survival
in colorectal cancer patients
: A landmark analysis
using the K-CURE cancer public library data

Juyeon Hwang
Graduate School of Public Health
Yonsei University

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

Background

Colorectal cancer is one of the most prevalent and fatal malignancies in Korea. With an aging population, the incidence of chronic diseases such as hypertension, diabetes, and dyslipidemia is increasing among cancer patients. Although these conditions may affect cancer survival, most previous studies have been based on single-institution or region-specific data, limiting the generalizability of their findings.

Methods

A retrospective cohort was constructed using the Cancer Public Library Database, a national sample dataset linked through the Korean Clinical Data Utilization for Research Excellence (K-CURE) initiative. Among patients newly diagnosed with colorectal cancer between 2012 and 2019, a total of 33,776 individuals were included in the final analysis. Chronic diseases were defined as hypertension, diabetes, and dyslipidemia, and identified based on two criteria: inpatient records (severe definition) and outpatient diagnosis with medication use (comprehensive definition). A landmark analysis was conducted using a one-year time window after cancer diagnosis, and overall survival was evaluated using Cox proportional hazards regression models.

Results

The development of chronic diseases within one year of colorectal cancer diagnosis was significantly associated with poorer survival outcomes. New diagnoses of diabetes (HR=1.53, 95% CI: 1.27 - 1.83) and hypertension (HR=1.58, 95% CI: 1.22 - 2.04) were both linked to increased mortality. In the analysis by number of chronic diseases, patients with one and two conditions had 1.66-fold (HR=1.66, 95% CI: 1.16 - 2.38) and 1.70-fold (HR=1.70, 95% CI: 1.24 - 2.33) higher mortality risks, respectively, while those with all three conditions had a 1.44-fold increased risk (HR=1.44,

95% CI: 1.19 - 1.76). Notably, the combination of hypertension and diabetes was associated with a 2.37-fold higher risk of death (HR=2.37, 95% CI: 1.18 - 4.74) compared to those without these conditions.

Conclusion

This nationwide study systematically evaluated the impact of newly developed chronic diseases during the early phase of colorectal cancer and applied landmark analysis to effectively address time-related bias, enabling a more accurate estimation of the temporal association between disease onset and survival. The findings highlight diabetes and hypertension as significant predictors of mortality, particularly when occurring together. These results emphasize the importance of early identification and integrated management of chronic conditions during cancer care. Future clinical guidelines and public health policies should incorporate multidisciplinary approaches and proactive interventions targeting comorbid chronic diseases alongside cancer treatment.

Key words : Colorectal cancer, Chronic diseases, Survival, Landmark analysis