

간 효소(AST, ALT)와 전체원인사망 위험의 관련성: 한국인유전체역학조사 자료 활용

이태용^{1*}, 류효선², 박창수³

¹충남대학교 의학전문대학원 예방의학교실, ²대전보건대학교 의무행정정보학과,
³충남대학교 병원 핵의학과

Association Between Liver Enzyme and Risk of All-Cause Mortality: Use of Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) Data

Tae-Yong Lee^{1*}, Hyo-Sun Ryu², Chang-Soo Park³

¹Dept. of Preventive Medicine, Chungnam National University School of Medicine

²Dept. of Medical Administration & Information, Daejeon Health Institute of Technology

³Dept. of Nuclear Medicine, Chungnam National University Hospital

요약 간 효소(ALT와 AST)는 주로 간기능을 검사하는데 활용되지만, 간 효소와 심혈관질환 사망과의 관련성에 대한 연구들이 보고되고 있다. 본 연구는 간 효소와 전체사망원인의 관련성을 확인하고자 하였다. 연구자료는 2005년 8월과 2006년 12월에 한국농촌코호트(5개 지역) 연구에 참여한 40세 이상의 성인 10,110명의 건강검진 및 설문조사 자료와 2012년 12월 통계청의 사망자료를 병합하여 사용하였다. 분석방법은 5개 범주로 구분한 간 효소에 의한 사망위험비는 Cox의 비례위험모형을 이용하여 다른 위험요인들을 보정하여 분석하였다. 연구결과 지금까지 사망의 중요 위험요인들의 사망위험비는 65세 이상이 3.5배, 남자가 3.8배, 흡연 3.2배, WHR이 높을수록, 운동 안함 1.6배, 지질성분 및 PP2가 높을수록 높았으며, 이런 변수들을 보정한 상태에서 AST가 50 IU/L 이상일 때 사망위험비가 2.198배(95% CI: 1.217-3.971)였고, ALT도 증가하는 경향을 보였다. 이런 결과는 높은 값의 AST는 사망 위험을 높이는데 영향을 미치며, ALT도 사망을 예측하는데 유용한 도구가 될 수 있다는 것을 제시한다.

Abstract This study was conducted to investigate the association of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) with all-cause mortality among populations. The data used were from a Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) based on health examinations and questionnaires. The subjects consisted of 10,110 persons aged 40 and over. Hazard ratio was analyzed using Cox's proportional hazard model. The hazard ratio of AST (≥ 50.0 IU/L) was 2.198 (95% CI: 1.217-3.971) after being adjusted for age, sex, education, regular exercise, smoking, drinking, WHR, and TG. In conclusion, AST was an independent significant risk factor of all-cause mortality, and ALT showed a tendency to increase. Overall, these findings indicate that AST and ALT may be useful tools for predicting mortality.

Keywords : KoGES, AST, ALT, All-cause mortality, Hazard ratio

1. 서 론

일반적으로 간 질환의 진단에 중요하게 사용되는 생

화학적 물질에는 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GT), bilirubin,

이 논문은 2015년도 충남대학교 학술연구과제 지원에 의해서 수행됨.

*Corresponding Author : Tae-Yong Lee(Chungnam National University School of Medicine)

Tel: +82-10-9696-4055 E-mail: ttylee@cnu.ac.kr

Received August 8, 2016

Revised (1st August 18, 2016, 2nd August 25, 2016)

Accepted November 10, 2016

Published November 30, 2016

albumin 등이 있다. 최근 연구에서 이런 간 효소들이 전체원인사망(all-cause mortality) 또는 사인특수사망(cause-specific mortality)의 위험과 관련성이 있다는 연구들이 보고되고 있다[1]. 그러나 일반 인구집단의 전향적 연구에서 그 근거가 명확하지 않거나, 연구에 따라 결과의 차이를 보이고 있으며, 질병에 의한 사망은 성별과 인종에 따라 차이를 보이고 있다[1, 2]. 사망은 객관적으로 쉽게 인식할 수 있으며, 특정 상황에서의 사망은 보건의료의 질을 측정하는 유용한 도구로 간주된다[3]. 질병에 따라 사망의 위험도가 다르고, 위험요인의 종류도 다르지만, 지금까지 알려진 중요한 위험요인으로는 고혈압, 흡연, 고혈당, 신체적 비활동, 과체중과 비만이며, 이외에도 음주, 고지혈, 환경위생 등이 있으며, 이들 요인들은 심장질환, 당뇨병, 암 등의 발생 위험을 증가시켜 사망을 초래한다[4].

코호트연구는 인구집단에서 질병의 발생률과 발생의 원인 또는 영향을 주는 위험요인을 찾는 데 필요하며, 임상학적으로는 진단 및 예후 질문에 대한 근거중심의학 측면에서 매우 중요한 연구방법이다[5]. 미국에서 인구집단을 대상으로 수행된 코호트연구에서 비정상 수치의 AST와 ALT를 보였던 집단에서 사망률이 높았는데, 이는 심혈관질환의 위험을 높여 사망률을 높일 수 있다고 하였다[6]. 다른 연구[1, 2]에서는 정상범위 내에서 상승된 GGP, ALP는 전체원인사망률과 연관성이 있으나, AST의 연관성은 낮았다고 하여, ALT의 정상 상한치의 수정에 대한 논의가 필요한 것으로 보고하였다. 또한 ALT는 아시아인에서만 위험도가 뚜렷하게 높아, 종족 간에 차이가 있을 수 있다는 것을 시사하였는데, 이런 차이점을 보기 위한 연구는 우리나라와 아시아 지역에서 매우 드물다.

본 연구는 우리나라에서 실시된 코호트연구 자료를 이용하여 ALT와 AST가 전체원인사망과 연관성이 있는지를 파악하고, ALT와 AST의 수준에 따라 전체원인사망에 미치는 위험도를 파악하고자 하였다.

2. 연구대상 및 방법

2.1 연구대상 및 기간

본 연구는 한국인유전체역학조사에서 농촌코호트 연구의 일환으로 2005년 8월과 2006년 12월에 각 1개월씩 전국 5개 지역(강원도 원주시, 강릉시, 평창군, 충청남도

금산군, 전라남도 나주시)에서 기저조사(baseline study)를 실시한 40세 이상 성인 10,110명을 대상으로 하였다. 연구 시작 당시 이들에 대한 건강검진과 설문조사를 실시한 자료와 통계청에서 2012년 12월까지 이들의 사망여부가 확인된 자료를 병합하여 새로운 데이터 세트를 만들어 사용하였다.

2.2 조사방법 및 내용

농촌코호트 연구는 농촌지역 주민의 고혈압, 당뇨병, 심혈관질환 등의 만성질환 발생률과 발생 위험요인을 조사하기 위하여 질병관리본부에서 실시한 국가사업이다. 기저조사는 연구대상자들에게 신체검사(체중, 신장, 골밀도, EKG, 폐기능검사, 생화학적 검사 등)와 설문조사(생활습관, 병력 및 치료상태, 식이 등)를 실시하였다. 모든 생화학적 검사는 서울의과학연구소(Seoul Medical Science Institute, SCL)에 의뢰하여 표준화된 방법으로 수집 및 분석을 하였고, 설문조사와 신체계측은 사전에 교육을 받은 연구원들에 의하여 실시되었다. 본 연구에서 사용된 변수는 다음과 같다.

2.2.1 인구사회학적 변수

조사대상자의 인구사회학적 변수로는 연령, 성별, 교육수준, 월수입, 과거 병력으로 구성되었다. 연령은 '64세 이하와 65세 이상', 교육수준은 '초졸 이하, 중고졸, 대졸 이상', 월평균수입은 '100만원 미만, 100-300만원, 300만원 이상', 과거 병력은 의사진단 여부에 따라 '있음과 없음'으로 구분하였다.

2.2.2 생활습관과 스트레스

생활습관 변수는 운동, 흡연, 음주와 스트레스를 포함하였다. 운동은 규칙적인 운동을 1주당 3회 이상, 1회 30분 이상으로 정의하여 '한다와 안한다', 흡연은 '현재 흡연, 과거 흡연, 흡연 안함', 음주는 '현재 음주, 과거 음주, 음주 안함'으로 구분하였다.

스트레스는 Psychosocial Well-being Index-Short Form (PWI-SF)을 이용하였다. 18개 항목으로 4점척도(0-1-2-3)로 응답하도록 하였으며, 총점을 합하여 스트레스 수준을 측정하였다. 점수가 높을수록 스트레스가 높으며, 본 연구에서는 총점이 0-8점까지를 건강군, 9-26점까지를 잠재적 스트레스군, 27점 이상을 고위험군으로 구분하였다[7].

2.2.3 비만지수와 혈압수준

비만관련 지수는 체질량지수(body mass index, BMI), 허리 엉덩이 둘레비(waist to hip ratio, WHR), 허리둘레(waist circumference)를 이용하였다. BMI는 키와 몸무게를 이용하여 BMI 산출공식인 ‘체중(kg)/키(m)²’로 계산한 후 저체중(18.5 미만), 정상(18.5~22.9), 과체중(23.0~24.9), 비만(25.0 이상)으로 구분하였다. WHR은 ‘허리둘레/엉덩이둘레’로 계산한 후 4분위수로 구분하였으며, 허리둘레도 4분위수를 이용하였다.

수축기혈압은 대한고혈압학회의 고혈압 진료지침[8]의 5단계 혈압분류를 참고하여 수축기혈압은 정상혈압(120mmHg 미만), 고혈압전단계(120-139mmHg), 고혈압(140mmHg 이상)으로, 이완기혈압은 정상혈압(80mmHg 미만), 고혈압전단계(80-89mmHg), 고혈압(90mmHg 이상)의 3단계로 구분하였다. 또한 혈압수준은 수축기혈압과 이완기혈압을 합쳐서 정상, 고혈압전단계, 고혈압으로 구분하였다.

2.2.4 지질성분, γ -GT, 2시간 식후 혈당, HbA1c

지질성분(lipid profile)은 HDL 콜레스테롤(기준: 60 mg/dL 이상), LDL 콜레스테롤(기준: 130 mg/dl 미만), 중성지방(기준: 150 mg/dL 미만, triglyceride, TG)를 사용하였으며, 기준값을 중심으로 정상과 비정상으로 구분하였다. γ -GT는 정상(남자: 11-63 IU/L, 여자: 8-35 IU/L)과 비정상, 2시간 식후 혈당은 75g 경구혈당부하검사(oral glucose challenge) 후에 hexokinase method를 통해 측정된 값을 ‘140 mg/dL 미만’, ‘140-199 mg/dL’, ‘200 mg/dL 이상’으로, HbA1c는 ‘정상(6.5% 미만), 비정상(6.5% 이상)으로 구분하여 사용하였다.

2.2.5 아미노전이효소(aminotranferase)

아미노전이효소는 아스파테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST)와 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)를 측정하였다. 이 두 효소의 정상범위는 35-40 IU/L인데 본 연구에서는 19 IU/L 이하부터 50 IU/L 이상까지 10 IU/L 씩 5개의 범위로 구분하였다.

2.3 통계분석

본 연구의 통계분석에 사용한 통계프로그램은 SPSSWIN(버전 21.0)이며, 사용된 통계분석 방법은 다

음과 같다.

인구사회학적 특성, 건강행태, 비만지수, 혈압, 지질성분(lipid profile), HbA1c, 식후 2시간 혈당(PP2), AST와 ALT 등의 수준에 따른 사망률(death rate)의 차이는 카이제곱 검정을 사용하여 비교하였으며, 기저조사 이후 사망까지의 위험도는 Cox's proportional hazard model을 이용하여 위험비(hazard ratio, HR)를 계산하였다. 또한 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 변수들로 보정한 상태에서 AST와 ALT의 보정된 위험비를 구하였다. 통계적인 유의성은 $p < 0.05$ 수준에서 결정하였다.

3. 결 과

3.1 인구사회학적 특성에 따른 사망률과 사망 위험비

연령별 사망률은 65세 이상이 8.1%로 64세 이하의 2.4%에 비하여 높았고($p < 0.001$), 성별 사망률은 남자가 6.3%로 여자 1.7%에 비하여 높았다($p < 0.001$). 교육수준에 따른 사망률은 초졸 이하가 4.2%로 중졸(2.8%), 대졸 이상 1.3%에 비하여 높았고($p < 0.001$), 월수입에 따른 사망률은 100만원 미만이 4.8%로 100-300만원 2.1%, 300만원 이상 0.9%에 비하여 높았다($p < 0.001$). 과거 병력에 따른 사망률은 차이가 없었다(Table 1).

사망위험비는 연령별로 64세 이하를 기준했을 때 65세 이상은 3.449배(95% CI: 2.802-4.245) 높았고, 성별로는 여자 기준시 남자가 3.793배(95% CI: 3.015-4.770), 교육별로는 대졸 이상 기준시 초졸 이하가 3.258배(95% CI: 1.676-6.334), 중졸 2.112배(95% CI: 1.065-4.190), 월수입별로는 300만원 이상 기준시 100만원 미만이 5.357배(95% CI: 2.648-10.837), 100-300만원이 2.356배(95% CI: 1.131-4.906) 높았다.

3.2 건강행태와 스트레스에 따른 사망률과 사망 위험비

규칙적 운동 여부에 따른 사망률은 비운동군이 3.9%로 운동군 2.5%에 비하여 높았고($p < 0.001$), 흡연여부별 사망률은 과거 흡연자 7.0%, 현재 흡연자 6.6%로 비흡연자 2.2%에 비하여 높았다($p < 0.001$). 음주여부별 사망률은 과거 음주자 6.1%, 현재 음주자 4.3%, 비음주자 2.6%로 음주에 따라 차이가 있었다($p < 0.001$). 스트레스

Table 1. Death rate and hazard ratio of total mortality by general characteristics Unit: Number(%)

	Alive [†]	Dead [†]	Total	Hazard ratio	95% CI of HR
Age (years)^{***}					
≤64	7,885(97.6)	195(2.4)	8,080(100.0)	1	
≥65	1,866(91.9)	164(8.1)	2,030(100.0)	3.449	2.802-4.245
Gender^{***}					
Male	3,832(93.7)	257(6.3)	4,089(100.0)	3.793	3.015-4.770
Female	5,919(98.3)	102(1.7)	6,021(100.0)	1	
Education^{***}					
≤Elementary	5,818(95.8)	256(4.2)	6,074(100.0)	3.258	1.676-6.334
Middle & high	3,214(97.2)	91(2.8)	3,305(100.0)	2.112	1.065-4.190
≥College	676(98.7)	9(1.3)	685(100.0)	1	
Monthly income (10,000won)^{***}					
<100	4,763(95.2)	238(4.8)	5,001(100.0)	5.357	2.648-10.837
100-300	3,040(97.9)	66(2.1)	3,106(100.0)	2.356	1.131-4.906
≥300	875(99.1)	8(0.9)	883(100.0)	1	
Past medical history					
No	3,261(96.5)	118(3.5)	3,379(100.0)	1	
Yes	6,359(96.5)	233(3.5)	6,592(100.0)	1.013	0.812-1.265
Total	9,751(96.4)	359(3.6)	10,110(100.0)		

***: $p < 0.001$, † Missing value excluded from results

수준은 건강군이 4.0%, 잠재적 스트레스군 3.9%, 고위험군 3.5%로 스트레스 수준에 따라 차이가 없었다 (Table 2).

사망위험비는 규칙적 운동 여부별로 운동군 기준시 비운동군이 1.581배(95% CI: 1.209-2.068) 높았고, 흡연 여부별로는 비흡연자에 비해 과거 흡연자 3.236배(95%

Table 2. Death rate and hazard ratio of total mortality by lifestyle and stress Unit: Number(%)

	Alive [†]	Dead [†]	Total	Hazard ratio	95% CI of HR
Regular exercise^{***}					
No	7,212(96.1)	294(3.9)	7,506(100.0)	1.581	1.209-2.068
Yes	2,539(97.5)	65(2.5)	2,604(100.0)	1	
Smoking^{***}					
Never	6,954(97.8)	157(2.2)	7,111(100.0)	1	
Past	1,279(93.0)	96(7.0)	1,375(100.0)	3.236	2.511-4.170
Present	1,485(93.4)	105(6.6)	1,590(100.0)	3.043	2.377-3.894
Drinking^{***}					
Never	5,090(97.4)	134(2.6)	5,224(100.0)	1	
Past	693(93.9)	45(6.1)	738(100.0)	2.414	1.722-3.384
Present	3,960(95.7)	179(4.3)	4,139(100.0)	1.698	1.358-2.125
Stress(PWI score)					
Healthy(0-8)	48(96.0)	2(4.0)	50(100.0)	1	
Potentially stress(9-26)	2,486(96.1)	100(3.9)		0.963	0.237-3.903
High risk stress(≥27)	6,849(96.5)	245(3.5)		0.859	0.214-3.453
Total	9,751(96.4)	359(3.6)	10,110(100.0)		

***: $p < 0.001$, † Missing value excluded from results

CI: 2.511-4.170), 현재 흡연자 1.698배(95% CI: 2.377-3.894) 높았으며, 음주 여부별로는 비음주자 기준 시 과거 음주자 2.414배(95% CI: 1.722-3.384), 현재 음주자 1.698배(95% CI: 1.358-2.215) 높았다.

3.3 비만상태와 혈압수준에 따른 사망률과 사망위험비

체질량지수에 따른 사망률은 저체중이 11.6%로 정상 4.6%, 과체중 3.0%, 비만 2.6%에 비하여 높았고 ($p<0.001$), WHR은 제4 사분위수 4.9%, 제1 사분위수 4.4%로 제2 사분위수 3.4%, 제3 사분위수 3.5%에 비하여 높았으며($p<0.001$). 허리둘레, 수축기혈압, 이완기혈

압, 혈압수준에 따라서는 사망률에 차이가 없었다(Table 3).

3.4 지질성분, 감마-GT, 2시간 식후 혈당, HbA1c에 따른 사망률과 사망위험비

HDL에 따른 사망률은 정상이 4.2%로 비정상 3.0%에 비하여 높았고($p<0.001$), LDL도 정상이 3.9%로 비정상 3.0%보다 유의하게 높았다($p<0.001$). 그러나 TG는 비정상이 4.4%로 정상 3.0%보다 높았고($p<0.001$), γ -GT도 비정상이 5.4%로 정상 3.1%에 비하여 높았다 ($p<0.001$). HbA1c는 비정상이 4.1%로 정상 3.4%보다 높았고($p<0.05$), PP2는 200 mg/dL이 6.2%, 140-199

Table 3. Death rate and hazard ratio of total mortality by body composition and level of blood pressure

	Alive [†]	Dead [†]	Total	Hazard ratio	95% CI of HR
Unit: Number(%)					
BMI (kg/m2) ^{***}					
<18.5	160(88.4)	21(11.6)	181(100.0)	2.603	1.645-4.117
18.5-22.9	2,921(95.4)	140(4.6)	3,061(100.0)	1	
23.0-24.9	2,332(97.0)	71(3.0)	2,403(100.0)	.642	0.483-0.855
≥25.0	3,897(97.4)	102(2.6)	3,999(100.0)	.552	0.428-0.712
Waist to hip ratio (WHR) ^{***}					
≤0.841	2,354(97.8)	53(4.4)	2,407(100.0)	1	
0.842-0.881	2,325(96.6)	83(3.4)	2,408(100.0)	1.577	1.118-2.227
0.882-0.919	2,306(95.5)	84(3.5)	2,390(100.0)	1.609	1.141-2.269
≥0.920	2,364(95.1)	121(4.9)	2,485(100.0)	2.244	1.625-3.099
Waist circumference (cm)					
≤77	2,321(96.9)	75(3.1)	2,396(100.0)	1	
78-83	2,409(96.5)	88(3.5)	2,497(100.0)	1.126	0.828-1.533
84-88	2,076(96.5)	76(3.5)	2,152(100.0)	1.131	0.822-1.556
≥89	2,657(96.0)	110(4.0)	2,767(100.0)	1.277	0.952-1.713
Systolic blood pressure (mmHg)					
<120	2,265(96.8)	74(3.2)	2,339(100.0)	1	
120-139	4,124(96.4)	154(3.6)	4,278(100.0)	1.139	0.963-1.503
≥140	3,284(96.3)	126(3.7)	3,410(100.0)	1.172	0.880-1.562
Diastolic blood pressure (mmHg)					
<80	3,189(96.6)	111(3.4)	3,300(100.0)	1	
80-89	3,133(96.6)	111(3.4)	3,244(100.0)	1.018	0.783-1.325
≥90	3,347(96.2)	131(3.8)	3,478(100.0)	1.123	0.872-1.447
Level of blood pressure					
Normal	1,731(96.9)	56(3.1)	1,787(100.0)	1	
Prehypertension	3,537(96.5)	128(3.5)	3,665(100.0)	1.117	0.816-1.529
Hypertension	4,405(96.3)	169(3.7)	4,574(100.0)	1.183	0.875-1.601
Total	9,751(96.4)	359(3.6)	10,110(100.0)		

***: $p<0.001$, † Missing value excluded from results

mg/dL 4.8%, 140 mg/dL 미만 2.7%로 PP2가 높을수록 사망률이 높았다($p<0.001$)(Table 4).

사망위험비는 HDL에서 비정상인 HR이 0.700(95%CI: 0.569-0.863)으로 정상에 비하여 위험이 감소했고, LDL도 비정상인 0.761(95%CI: 0.606-0.955)로 감소하였다. TG는 비정상인 1.501배(95% CI: 1.220-1.847), γ -GT는 1.768배(95% CI: 1.413-2.214)며, PP2는 140-199 mg/dL에서 1.781배(95% CI: 1.391-2.281), 200 mg/dL 2.307배(95% CI: 1.727-3.082)로 값이 증가할수록 정상에 비하여 위험도가 높아지는 경향을 보였다.

3.5 ALT와 AST의 수준에 따른 사망률과 사망 위험비

ALT 수준별 사망률은 19.0 IU/L 2.7%, 20.0-29.9 IU/L 3.6%, 30.0-39.9 IU/L 4.8%, 40.0-49.9 IU/L 3.9%, 50 IU/L 이상 5.7%로 ALT가 증가할수록 사망률이 높아지는 경향을 보였고($p<0.001$). AST도 19.0 IU/L 1.8%, 20.0-29.9 IU/L 2.9%, 30.0-39.9 IU/L 4.7%,

40.0-49.9 IU/L 6.1%, 50 IU/L 이상 9.8%로 AST가 증가할수록 사망률이 높아지는 경향을 보였다($p<0.001$)(Table 5).

사망위험비는 ALT에서 19.0 IU/L을 기준하였을 때 20.0-29.9 IU/L 1.328배(95% CI: 1.032-1.710), 30.0-39.9 IU/L 1.766배(95% CI: 1.293-2.412), 50 IU/L 이상 2.100배(95% CI: 1.444-3.085)로 40.0-49.9 IU/L를 제외하고 모두 통계적으로 유의하게 위험도가 높았다. AST는 20.0-29.9 IU/L 1.616배(95% CI: 1.061-2.549), 30.0-39.9 IU/L 2.644배(95% CI: 1.695-4.122), 40.0-49.9 IU/L 3.462배(95% CI: 2.028-5.911), 50 IU/L 이상 5.681배(95% CI: 3.503-9.212)로 AST가 증가할수록 HR이 높아지는 경향을 보였다.

3.6 위험요인 보정 후 ALT와 AST의 수준에 따른 전체 사망 위험비

Cox의 proportional hazard model의 단변량 분석에서 통계적으로 유의했던 연령, 성별, 교육, 월수입, 규칙적

Table 4. Death rate and hazard ratio of total mortality by lipid profile, Gamma-GT, 2-hour postprandial glucose, and Hemoglobin A1c Unit: Number(%)

	Alive [†]	Dead [†]	Total	Hazard ratio	95% CI of HR
HDL^{***}					
Normal	4,509(95.8)	198(4.2)	4,707(100.0)	1	
Abnormal	5,238(97.0)	160(3.0)	5,398(100.0)	0.700	0.569-0.863
LDL[†]					
Normal	6,264(96.1)	252(3.9)	6,516(100.0)	1	
Abnormal	3,483(97.0)	106(3.0)	3,589(100.0)	0.761	0.606-0.955
TG^{***}					
Normal	6,029(97.0)	185(3.0)	6,214(100.0)	1	
Abnormal	3,718(95.6)	173(4.4)	3,891(100.0)	1.501	1.220-1.847
GGT^{***}					
Normal	7,817(96.9)	248(3.1)	8,065(100.0)	1	
Abnormal	1,930(94.6)	110(5.4)	2,040(100.0)	1.768	1.413-2.214
HbA1c[†]					
Normal	8,178(96.6)	291(3.4)	8,469(100.0)	1	
Abnormal	1,573(95.9)	68(4.1)	1,641(100.0)	1.215	0.933-1.582
PP2 (mg/dL)^{***}					
<140	6,847(97.3)	193(2.7)	7,040(100.0)	1	
140-199	1,833(95.2)	93(4.8)	1,926(100.0)	1.781	1.391-2.281
≥200	906(93.8)	60(6.2)	966(100.0)	2.307	1.727-3.082
Total	9,751(96.4)	359(3.6)	10,110(100.0)		

*: $p<0.05$, ***: $p<0.001$, † Missing value excluded from results

GGT(IU/L) Normal: 11-63(Men), Abnormal: 8-35(Women), HbA1c Normal: <6.5%, Abnormal: ≥6.5%

Table 5. Death rate and hazard ratio of total mortality by aminotransferases (ALT, AST) Unit: Number(%)

	Alive [†]	Dead [†]	Total	Hazard ratio	95% CI of HR
ALT (IU/L)^{***}					
≤19.0	3,988(97.3)	112(2.7)	4,100(100.0)	1	
20.0-29.9	3,470(96.4)	130(3.6)	3,600(100.0)	1.328	1.032-1.710
30.0-39.9	1,219(95.2)	61(4.8)	1,280(100.0)	1.766	1.293-2.412
40.0-49.9	492(96.1)	20(3.9)	512(100.0)	1.431	0.889-2.303
≥50.0	578(94.3)	35(5.7)	613(100.0)	2.110	1.444-3.085
AST (IU/L)^{***}					
≤19.0	1,372(98.2)	25(1.8)	1,397(100.0)	1	
20.0-29.9	5,684(97.1)	168(2.9)	5,852(100.0)	1.616	1.061-2.549
30.0-39.9	1,801(95.3)	88(4.7)	1,889(100.0)	2.644	1.695-4.122
40.0-49.9	450(93.8)	29(6.1)	479(100.0)	3.462	2.028-5.911
≥50.0	440(90.2)	48(9.8)	488(100.0)	5.681	3.503-9.212
Total	9,751(96.4)	359(3.6)	10,110(100.0)		

***: $p < 0.001$, † Missing value excluded from results

인 운동, 흡연, 음주, WHR, HDL, LDL, 중성지방, γ -GT, PP2를 보정한 상태에서 ALT와 AST의 수준별 위험도는 다음과 같다(Table 6).

ALT에서 19.0 IU/L을 기준하였을 때 20.0-29.9 IU/L 0.943배, 30.0-39.9 IU/L 1.025배, 40.0-49.9 IU/L 0.922배, 50 IU/L 이상 1.247배로 모두 통계적 유의성의 경계 부근의 값을 보였다. AST는 20.0-29.9 IU/L 1.137배, 30.0-39.9 IU/L 1.290배, 40.0-49.9 IU/L 1.409배(95% CI: 2.028-5.911), 50 IU/L 이상 2.198배(95% CI: 1.217-3.971)로 모두 1보다 컸지만 50 IU/L만 통계적인 유의성을 보였다.

Table 6. Hazard ratio of total mortality (95% confidence interval) by level of aminotransferases (ALT, AST)

	Hazard ratio	95% CI of HR
ALT (IU/L)		
≤19.0	1	
20.0-29.9	0.943	0.705-1.262
30.0-39.9	1.025	0.706-1.488
40.0-49.9	0.922	0.541-1.569
≥50.0	1.247	0.784-1.986
AST (IU/L)		
≤19.0	1	
20.0-29.9	1.137	0.701-1.845
30.0-39.9	1.290	0.767-2.172
40.0-49.9	1.409	0.755-2.630
≥50.0	2.198	1.217-3.971

Adjusted for age, sex, education, income, regular exercise, smoking, drinking, WHR, HDL, LDL, TG, GGT, and PP2

4. 고찰

AST와 ALT는 간 질환을 진단하는 중요한 효소로 활용되고 있다. 최근 연구에서 이런 효소들이 전체 사망, 또는 특정 질환의 사망과 관련성이 높은 것으로 보고되고 있고[1, 2], 일부 연구에서는 이런 관련성이 종족간에 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 약 8년간 추적관찰된 농촌코호트연구 자료를 활용하여 간 효소 (AST와 ALT)와 전체원인사망의 관련성을 파악하고자 하였다.

연령 65세 이상이 64세 이하보다, 남자가 여자보다 사망률과 위험비가 높은 것은 지금까지 많은 연구에서 연령과 성별이 사망과 질환의 중요한 위험요인으로 작용한다는 보고와 차이가 없었다[9]. 또한 낮은 교육과 수입에서 사망률과 위험비가 높은 것은 이런 요인들이 간접적인 영향을 주기도 하지만 농촌지역의 조사이므로 고연령층의 교육이 낮고, 수입이 낮기 때문인 것으로 보인다. 과거 병력에서 통계적인 유의성이 없는 것은 단면적 연구와 달리[10], 코호트연구의 특성에서 이미 사망위험이 높은 특정 질환을 갖은 사람들은 대상자에서 제외되었기 때문인 것으로 보인다.

비규칙적 운동군이 운동군보다, 과거 흡연자와 현재 흡연자가 비흡연자에 비해, 과거 음주자와 현재 음주자가 비음주자에 비해 사망률과 위험도가 높은 것은 세계 보건기구가 고혈압(13%), 흡연(9%), 고혈당(6%), 운동 부족(6%), 과체중 및 비만(5%)이 전 세계인의 사망에 중요한 위험인자로 작용하고 있다고 보고한 것[4]과 동

일한 결과로 보인다. 다만 과거 흡연자와 음주자가 현재 흡연자와 음주자에 비해 더 높은 것은 이들의 건강 의지가 높아지거나 건강 이상이 있어서 생긴 결과로 보인다. 심리사회적 스트레스는 뇌졸중과 같은 특정 질환의 위험요인으로 작용하는데[11], 본 연구에서 스트레스에서 유의성이 없었던 것은 추적기간이 짧고, 사망 결과에 대한 분석만을 했기 때문일 것이다.

비만 수준을 체질량지수 분석한 경우 저체중에서만, 허리둘레는 모두 유의성이 없었지만 WHR로 분석한 경우 높아질수록 사망률과 위험도가 높았다. 이는 다른 비만지표보다 WHR이 사망 위험을 측정하는데 적합한 것으로 판단된다. 일부 연구[12, 13, 14]에서는 허리둘레가 사망을 더 잘 예측하는 변수라는 결과도 있어서 추후 연구가 필요하다. 혈압은 수축기혈압, 이완기혈압, 혈압수준으로 구분하여 보았지만 사망에는 영향을 주지 못했다. 이는 혈압이 중요 위험요인으로 작용하는 뇌졸중, 심장질환 등이 발생하여 사망할 때까지의 추적기간이 짧았기 때문인 것으로 보인다. 또한 고혈압과 당뇨병 유병률의 변화도 감안하는 것이 필요하다고 본다[15].

지질성분 중 HDL과 LDL은 정상에서 사망률과 위험도가 높았는데 이는 저HDL에서 사망이 높다는 김 등의 연구[16]와 다른 결과를 보였다. 그러나 김 등의 연구는 연구대상이 65세 이상 노인이고, HDL과 혈압의 병용효과(combined effect)를 보았기 때문에 본 연구와 직접적인 비교는 어렵다고 본다. 추후 정상수준을 달리해서 심층분석을 할 필요가 있다고 본다. TG, GGT, HbA1c, PP2는 비정상에서 사망률과 위험도가 높아서 세계보건기구의 보고와 다른 연구들의 결과[1, 2, 4, 17]와 같은 양상이라고 보인다.

ALT와 AST 수준이 증가할수록 사망률과 위험도는 증가하는 경향을 보여, 다른 연구결과[1, 2]와 유사한 결과를 확인할 수 있었다. 사망에 영향을 주는 다른 위험요인들을 보정한 상태에서 ALT는 모든 수준에서 영향을 주지 못하였지만 사망위험비 통계적으로 유의한 경계부근의 값을 가졌고, AST는 50 IU/L 이상에서 위험도가 2.198배 증가하였고, 다른 AST 수준에서는 통계적인 유의성은 없었지만 증가하는 양상을 보여, 사망위험을 추정하는데 도움이 될 것으로 보인다. 그러나 아직까지 이런 물질의 증가가 사망률을 높이는 기전에 대한 정확한 보고는 없지만 AST는 간세포외에도 심근, 뇌 등 다른 장기 손상에도 증가하는 비특이적 효소로서 간 질환, 심

장 질환의 위험성이 높기 때문인 것으로 추측된다. 추후 장기간 추적관찰을 하면 우리나라에서 ALT와 AST가 사망에 미치는 영향을 더 정확하게 파악할 수 있을 것으로 보인다. 따라서 사망과 관련해서 간기능검사에 사용되는 물질들을 적극적으로 관리할 필요성이 있다.

연구의 제한점으로 전체원인사망 중 간 효소와 관련성이 적은 운수사고, 고의적 자해 등을 제외한 사망자들에 대해서만 분석을 하여야 하지만, 개인정보보호법에 의하여 사망원인을 정확히 알 수 없었다. 하지만 우리나라 10대 사인[18]을 감안할 때 고의적 자해가 전체 사인 중에서 차지하는 비율이 높지 않아서 결과에는 큰 영향을 주지 않았을 것으로 보인다.

5. 결론

본 연구는 2005년과 2006년에 실시된 농촌지역코호트 자료로 만 40세 이상 성인 10,110명을 대상으로 생활습관, 질병력 등의 설문조사와 건강검진을 실시한 자료와 통계청의 사망자료를 머지하여 AST와 ALT가 사망에 미치는 영향을 Cox's proportional hazard model을 이용하여 분석하였다.

분석 결과 지금까지 사망의 중요 위험요인으로 알려진 연령, 성별, 비만수준, 운동, 지질성분, PP2, HbA1c 등을 보정한 상태에서 사망위험비는 ALT에서 통계적으로 유의한 경계부근의 값을 가졌으며, AST는 50 IU/L 이상일 때 2.198배(95% CI: 1.217-3.971) 증가하였다.

이런 결과는 해당 코호트의 추적기간을 늘리고, 특정 사인을 제외해서 분석한 경우 ALT와 AST가 사망의 위험을 높이는데 영향을 미칠 가능성이 높으므로, 건강검진 단계에서 이런 물질의 수치가 높은 사람들의 건강관리에 유의할 필요가 있을 것으로 보인다. 이런 연구결과는 특정 생화학적 지표를 이용하여 사망위험도를 파악하고, 이를 감소시키기 위한 보건정책을 수립하는데 중요한 기초자료로 활용할 수 있을 것이다.

References

- [1] S. K. Kunutsor, T. A. Apekey, D. Seddoh, J. Walley. Liver enzymes and risk of all-cause mortality in general populations: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, vol. 43, pp.

- 187-201, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt192>
- [2] A. L. C. Schneider, M. Lazo, C. E. Ndumele, J. S. Pankow, J. Coresh, J. M. Clark, E. Selvin. Liver enzyme, race, gender and diabetes risk: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetic Medicine*, vol. 30, pp. 926-933, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12187>
- [3] D. S. Charles. Perioperative and perinatal death as measures for quality assurance. *Quality in Health Care*, vol. 2, pp.235-241, 1990.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intqhc/2.3-4.235>
- [4] World Health Organization. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risk. WHO Press, 2009.
- [5] The Korean Society for Preventive Medicine, Preventive medicine and public health, 2nd edition. p. 194, Gyechuk Publishing Company, 2015.
- [6] T. H. Lee, W. R. Kim, J.T. Benson, T.M. Therneau, L. J. Melton. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology*, vol. 47, no. 3, pp. 880-887, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22090>
- [7] The Korean Society for Preventive Medicine. The standardization of health statistics data collection and measurement. Gyechuk Munhyasa, pp. 128-132, 2000.
- [8] The Korean Society of Hypertension. Hypertension treatment guideline 2013. p. 9, 2013.
- [9] P. Jousilahti, E. Vartiainen, J. Tuomilehto, P. Puska. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease. *Circulation*, vol. 99, pp. 1165-1172, 1999.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.99.9.1165>
- [10] H. K. Kim, K. H. Choi, S. W. Lim, H. S. Rhee. Development of prediction model for prevalence of metabolic syndrome using data mining; Korea National Health and Nutrition Examination Study. *Journal of Digital Convergence*, vol. 14, no. 2, pp. 325-332. 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.14400/JDC.2016.14.2.325>
- [11] J. Booth, L. Connelly, M. Lawrence, C. Chalmers, S. Joice, C. Becker, N. Dougall. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor in adults: a meta-analysis. *BMC Neurology*, vol. 15, pp. 233-245, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-015-0456-4>
- [12] T. L. Visscher, J. C. Seidell, A. Molaris, D. van der Kuip, A. Hofman, J. C. Witteman. A comparison of body mass indexes, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: The Rotterdam Study. *International Journal of Obesity*, vol. 25, pp. 1730-1735, 2001.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801787>
- [13] K. F. Adams, A. Scharzkin, T. B. Harris, V. Kipnis, T. Mouw, R. Ballard-Barbash, A. Hollenbeck, M. F. Leitzmann. Overweight, obesity, and mortality in large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *The New England Journal of Medicine*. vol. 355, no. 8, pp. 763-778, 2006.
- [14] D. H. Nam. The measures of agreement between the classification standard of BMI and that of CDRS in women university students. *Journal of Digital Convergence*, vol. 14, no. 2, pp. 519-527. 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.14400/JDC.2016.14.2.519>
- [15] Y. M. Kim, S. H. Kang. Changes and determinants affecting on geographic variations in health behavior, prevalence of hypertension and diabetes in Korean. *Journal of Digital Convergence*, vol. 13, no. 11, pp. 241-254. 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.14400/JDC.2015.13.11.241>
- [16] N. H. Kim, H. J. Cho, Y. J. Kim, M. J. Cho, H. Y. Choi, C. R. Eun, J. H. Kim. K. M. Choi. Combined effect of high-normal blood pressure and low HDL cholesterol on mortality in an elderly Korean population: The South-West Seoul Study. *American Journal of Hypertension*, vol. 24, no. 8, pp. 918-923, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2011.78>
- [17] C. Anderson, L. van Gaal, I. D. Caterson, P. Weeke, W.P.T. James, W. Couthino, N. Finer, A. M. Sharma, A. P. Maggioni, C. Torp-Pedersen. Relationship between HbA1c levels and risk of cardiovascular adverse outcomes and all-cause mortality in overweight and obese cardiovascular high-risk women and men with type 2 diabetes. *Diabetologia*, vol. 55, pp. 2348-2355, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2584-3>
- [18] Statistics Korea. Statistical database: Cause of death, 2014.

이 태 용(Tae-Yong Lee) [정회원]



- 1981년 2월 : 충남대학교 의과대학 (의학사)
- 1984년 8월 : 연세대학교 대학원 (보건학 석사)
- 1990년 8월 : 연세대학교 대학원 (보건학 박사)
- 1988년 3월 ~ 현재 : 충남대학교 의학전문대학원 예방의학과 교수

<관심분야>

역학 (순환기질환, 암, 전염병)

류 효 선(Hyo-Sun Ryu) [정회원]



- 2004년 2월 : 충남대학교 보건대학원 (보건학 석사)
- 2016년 8월 : 충남대학교 보건대학원 (보건학 박사 재학중)
- 2014년 3월 ~ 현재 : 대전보건의료 학교 의무행정정보학과 조교수

<관심분야>

보건학, 의무기록

박 창 수(Chang-Soo Park)

[정회원]



- 2007년 2월 : 충남대학교 보건대학원 (보건학 석사)
- 2014년 2월 : 충남대학교 보건대학원 (보건학 박사)
- 1991년 2월 ~ 현재 : 충남대학교 병원 핵의학과 재직

<관심분야>

보건학, 핵의학