연구보고서

다발성경화증 환자-대조군 연구 설계 및 구축

송재철 · 김인아 · 김호진 · 김수현 · 박보영

산업재해예방
안전보건공단
산업안전보건연구원

제 출 문

산업안전보건연구원장 귀하

본 보고서를 “다발성경화증 환자-대조군 연구 설계 및 구축”의 최종 연구결과 보고서로 제출합니다.

2018 년 11 월

요 약 문

연구기간	2018년 4월 12일 ~ 2018년 11월 15일
핵심단어	다발성경화증, 직업적 위험요인
연구과제명	다발성경화증 환자-대조군 연구 설계 및 구축

1. 연구배경

다발성경화증은 20~40대의 젊은 나이에 발생하고, 여성에서 2배 정도 많이 나타나는 특징을 가진 중추신경계의 탈수초성 만성염증성 질환이다. 유병률은 10만 명 당 3.5~3.6명으로 추정되며 환자 수는 대략 1,402명에서 1,902명 정도일 것으로 판단되는 희귀질환 중 하나이다.

발병원인은 일반적으로 유전적 요인이 있는 환자에서 주위 환경에 의해 일어나는 자가면역반응인 것으로 추정된다. 외국 연구결과들을 바탕으로 의심되는 직업적 요인으로는 자외선, 교대근무, 스트레스, 유기용제, 농약, 결정형 유리규산, 납, 전자기장 등이 있으나 대부분 충분한 인과관계가 확립되지 못하였다. 이 연구는 다발성경화증 환자의 발생률과 유병률을 확인하고 직업적·환경적 위험요인을 파악하기 위한 환자-대조군 연구를 설계하고 조사틀을 구축하고자 하였다.

2. 연구내용 및 방법

다발성경화증에 대한 환자-대조군 모형을 설계하기 위하여 직업적·환경적 위험요인 대한 문헌검토를 시행한 후에 설문도구를 확정하였다. 개발한 설문도구를 바탕으로 예비조사를 수행하여 조사 가능성을 검토하였다. 또한 국내 다발성경화증 환자의 업종별, 직업별 발생률과 유병률을 확인하고 직업적·환경적 특성을 파악하여 연구의 실현 가능성을 감안하여 연구 대상자 규모와 기간 등을 산출하였다. 또한, 직업적·환경적 위험요인과 상호작용하는 유전적·면역학적 특성을 파악하기 위한 기초조사로서 환자군의 기본적인 특성을 파악하였으며, 이를 바탕으로 이후 수행 가능한 연구 체계를 제안하였다.

3. 연구 결과

다발성경화증의 발병원인과 기전은 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않다. 가장 일반적인 가설은 T림프구가 주된 역할을 하여 중추신경계에 존재하는 말이집 및 신경에 자가면역세포가 침착하여 발생한다는 것이다. 다발성경화증의 위험요인으로는 유전적 요인, 비타민 D, 엡스타인-바바이러스(Epstein-Barr virus), 흡연 등의 가능성이 제시되고 있으며 직업적 위험요인으로는 교대근무, 유기용제, 중금속, 마취가스, 극저주파 전자기장, 스트레스 등이 제시되고 있다. 그러나 이들 중 명확하게 인과관계가 확인되었다고 말할 수 있는 것은 없다.

문헌고찰을 통해 확인된 직업적 위험요인과 함께 환경적 위험요인

에 대한 고찰 내용을 추가하여 환자-대조군 연구에 사용할 조사지를 개발하였다. 국제적 다기관 연구에서 사용하고 있는 조사지를 참고로 하여, 국내 인구 특성과 생활 특성을 감안해 수정하였다. 조사지에는 생년월일, 성별, 교육수준, 출생·성장·거주지역, 과거력과 흡연, 신체활동 요인, 호르몬 관련 요인을 개인적 요인으로 포함하였다. 환경적 요인으로 햇빛 노출의 정도를 평가하기 위해 야외활동 빈도, 자외선 차단제, 피부색 및 유형을 포함하였다. 직업적 요인과 관련해서는 매우 다양한 물리적, 화학적, 사회심리적 요인과의 관련성이 제기되고 있는 만큼 '열린 질문'과 '닫힌 질문'을 모두 사용하여 조사하고자 하였으며, 대상자의 전체 직업력을 감안하여 각각의 요인에 대한 평가가 가능하도록 하였다. 직업-노출 매트릭스 구축이 가능하도록 질문지를 설계하였다. 개발된 조사도구를 사용하여 4명의 환자에 대하여 예비조사를 실시하였다. 남성 1명, 여성 3명이 참여하였으며, 4명 모두 과거 및 현재 직업력 상 교대근무를 수행한 적이 있었다.

환자-대조군 연구 설계를 위하여 다양한 노출률을 고려하여 표본수를 산출하였다. 대조군에서의 노출률을 15%로 가정하고 환자군과 대조군은 1:4로 짝지을 경우 397명의 환자와 1,588명의 대조군에 대한 조사가 필요하였다. 이 경우 유의성을 확인할 수 있는 유해요인으로는 교대근무와 유기용제 복합노출, 중금속 복합노출 등이 가능할 것이다.

한편, 직업적, 환경적 요인에 대한 추가 조사에 앞서 조사 기관 환자의 일반적 특성과 직업적, 환경적 특성을 확인하였다. 총 100명의 환자들을 대상으로 확인을 한 결과 20대 후반에서 30대 초반의 여성

이 27명으로 가장 많았으며 100명중 10명을 제외하고는 20대에서 40대까지의 환자들이었다. 진단 당시 거주지는 64명이 서울, 인천, 경기이고 그 외 지역 중 가장 빈도가 많은 곳은 충북이었다. 15세 이전 거주지역이나 발생 시 거주 지역 역시 모두 서울경기 지역이 가장 많았다. 진단 당시 환자의 직업은 무직인 경우가 19명으로 가장 많았으며 다음으로 주부가 13명, 학생이 13명이었다. 간호사(4명), 군인(2명), 자동차 생산직(1명), 미용사(2명), 의사(1명) 등 화학적 요인 및 야간 근무 등에 노출되었을 것으로 판단되는 직업군이 일부 있었다.

앞서 산출한 연구 대상자 수의 적용 가능성을 파악하기 위하여 건강보험공단의 빅데이터를 이용해 발생률과 유병률을 확인하였다. 진단의 모호성과 전문성을 고려하여 가장 보수적인 기준으로 청구자료상 환자를 정의하였다. 연도별 유병자 수는 2002년에 남성 721명, 여성 575명이었으나 2017년에 남성 756명, 여성 1314명이었다. 연도별 유병률은 주민등록연앙인구를 기준으로 할 때 2017년 10만 명당 남성에서 3.60, 여성에서 6.58이었다. 신규 발생 환자의 수는 매우 적어서 매년 200명에서 300명 정도였으며 2017년의 경우 남성 80명, 여성 140명이었다. 신규 발생 환자 중 약 30%가 직장가입자였고 제조업에 종사하는 경우는 3.5%였다. 여성의 경우에는 상대적으로 보건업 및 사회복지서비스업 종사자의 비율이 4.2%로 높았다.

건강보험공단의 빅데이터로 확인한 전체 환자의 규모를 볼 때 환자-대조군 연구 수행을 위해서는 신규 발생자만을 연구대상으로 할 경우 실제 연구 수행의 어려움이 예상되는 상황이었다. 또한 다발성경화

증이 악화와 완화를 반복하며 오랜 기간 유병상태가 지속되는 질병이고, 직업적 요인 및 환경적 요인이 악화에 기여하는 바가 있다는 주장 등을 감안하면 유병 환자를 연구대상으로 하여 충분한 통계적 검정력을 확보하는 것이 더 중요하다고 판단하였다.

이상의 연구 결과를 감안할 때 2017년 개정된 진단기준에 따라 다발성경화증으로 확진된 유병 환자를 대상으로 환자-대조군 연구를 수행할 경우 직업적 요인으로서 야간근무를 포함한 교대근무, 유기용제 복합노출, 중금속 노출 등과의 관련성을 확인할 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 다발성경화증 환자들에 대한 인터뷰 기반 연구를 통해 직업력을 바탕으로 가능한 직업적 위험 요인을 확인하거나 새로운 가설을 구축할 수 있는 기술적 역학 연구를 수행할 수 있다. 특히 환자-대조군 연구는 환경적 요인에 대한 추가 조사를 통하여 한국의 다발성경화증의 직업적 위험요인을 환경적 위험요인의 영향을 고려하여 평가할 수 있다는 점에서 그 의미가 크다고 할 수 있다. 최근 희귀 자가면역질환에 있어서 환경적 요인과의 영향에 대한 연구가 외국에서 활발하다는 점을 감안하면, 희귀 자가면역질환의 직업적 요인을 밝히는데 있어 환경적 요인의 영향을 감안하는 연구방법을 구축하는 효과도 추가로 기대할 수 있다. 적절한 통계적 검정력을 확보하기 위해서는 최근 진단기준의 변화한 희귀질환임을 감안하여 이후 3년간 환자군에 대한 조사와 이에 짝지은 대조군에 대한 조사가 함께 이루어져야 할 것이다.

4. 연구 활용방안

이 연구는 다발성경화증 환자의 유병률 및 직업적·환경적 위험요인 위험요인을 확인하기 위한 조사로, 연구에서 도출된 결과를 통해 직업적 위험요인과의 관련성을 확인할 수 있는 환자-대조군 연구를 설계하였다. 이를 통해 향후 다발성경화증 환자의 직업적 요인을 확인하기 위한 연구의 수행과 결과 해석에 도움이 될 것으로 기대된다.

5. 연락처

- 연구책임자 : 한양대학교 의과대학 직업환경의학교실 교수 송재철
- 연구상대역 : 산업안전보건연구원 연구위원 박종수
  - ☎ 032) 510 - 0685
  - E-mail : jongsoo1@kosha.or.kr

차 례

Ⅰ. 서 론 ······························ 1

1. 연구목적 및 필요성 ······························ 1
2. 연구목표 ······························ 5

Ⅱ. 연구내용 및 방법 ······························ 6

1. 연구내용 및 범위 ······························ 6
2. 연구방법 ······························ 6
3. 연구추진체계 ······························ 12

Ⅲ. 연구결과 ······························ 13

1. 문헌고찰 ······························ 13
   1) 문헌검색전략 ······························13

2) 다발성경화증(MS)의 일반적 발병요인 ······ 14
3) 다발성경화증(MS)의 병태생리 ······ 15
4) 다발성경화증(MS)의 위험요인(Risk Factor) ······ 19
5) 다발성경화증(MS)의 직업적 위험요인 ······ 24
2. 다발성경화증(MS) 위험요인 평가도구 제작 ······ 31
3. 다발성경화증(MS) 평가도구에 의한 예비조사 결과 ······ 37
4. 환자-대조군 연구 설계 ······ 45
1) 환자-대조군 모집 방법 결정 ······ 45
2) 표본 수 산출 ······ 45
5. 국립암센터 다발성경화증 환자의 일반적 특성 ······ 50
6. 국민건강보험공단 빅데이터를 이용한 발생률/유병률 ······ 63

Ⅳ. 결론 및 요약 ······ 79

Ⅴ. 참고문헌 ······ 85

Ⅵ.부 록 ······ 97

부록 1. 예비연구절차 설명문 ······ 97
부록 2. 예비연구 동의서 ······ 99

부록 3. Environment Risk Factors in Multiple Sclerosis(EnvIMS) 연구에서 사용하고 있는 설문지(EnvIMS-Q) ··· 100
부록 4. 다발성경화증 환경적·직업적 위험요인 분석을 위한 조사지 ······ 108

표 차 례

<표 3-1> 다발성경화증의 환경적 위험요인 ··· 31

<표 3-2> EnvIMS-Q 문항 및 조사지의 구성 ··· 35

<표 3-3> 예비조사 대상 환자 특성 및 세부사항(1) ································ 40

<표 3-4> 예비조사 대상 환자 특성 및 세부사항(2) ································ 41

<표 3-5> 예비조사 대상 환자 특성 및 세부사항(3) ································ 42

<표 3-6> 예비조사 대상 환자 특성 및 세부사항(4) ································ 43

<표 3-7> Sample Size 산출기준 ··· 46

<표 3-8> 노출률 10%로 가정하여 산정한 표본 수 ································ 47

<표 3-9> 노출률 15%로 가정하여 산정한 표본 수 ································ 48

<표 3-10> 노출률 20%로 가정하여 산정한 표본 수 ······························ 49

<표 3-11> 국립암센터 다발성경화증 환자의 일반적 특성 ························ 51

<표 3-12> 국립암센터 다발성경화증 환자군의 개인적 특성 ······················ 53

<표 3-13> 국립암센터 다발성경화증 환자의 건강행태 ···························· 55

<표 3-14> 국립암센터 다발성경화증 환자의 지역분포 ···························· 56

<표 3-15> 국립암센터 다발성경화증 환자의 치료방향과 재발여부 ········· 58

<표 3-16> 국립암센터 다발성경화증 환자의 직업 ·································· 60

<표 3-17> 다발성경화증 연도별 유병자 기초특성 ·································· 65

<표 3-18> 다발성경화증 연도별 유병률 ·· 67

<표 3-19> 다발성경화증 발생자의 기초특성 ·· 69

<표 3-20> 다발성경화증 연도별 발생률 ·· 70

〈표 3-21〉 연령표준화 다발성경화증 연도별 발생률 ································ 72
〈표 3-22〉 다발성경화증 신규환자군의 가입자격에 따른 분포 ················· 73
〈표 3-23〉 다발성경화증 신규환자군의 소득수준에 따른 분포 ················· 75
〈표 3-24〉 다발성경화증 신규 환자 중 직장가입자의 산업별 분포 ········ 76

그 림 차 례

[그림 1-1] 2013 국가별 유병률 ··· 2
[그림 1-2] 국내의 다발성경화증 & 임상적단독증후군 환자 수 ··· 4
[그림 2-1] 2017 개정된 맥도날드 기준 1 ··· 7
[그림 2-2] 2017 개정된 맥도날드 기준 2 ··· 8
[그림 2-3] 연구 추진체계 ··· 12
[그림 3-1] 다발성경화증 환자에게 보이는 조직학적 소견 ··· 15
[그림 3-2] 다발성경화증에 영향을 주는 요인 ··· 20
[그림 3-3] 비타민 D의 면역학적 작용 ··· 22
[그림 3-4] 20세 이전에 교대근무 경험 및 지속기간과 다발성경화증의 연관성 ··· 26
[그림 3-5] 유기용제 노출과 다발성경화증의 연관성을 보고한 문헌들 ··· 29
[그림 3-6] 체질량 지수를 이용한 Stunkard' s figure rating scale ··· 39
[그림 3-7] 국립암센터 다발성경화증 환자 연령분포 ··· 52
[그림 3-8] 15세 이전 거주지역과 발생시 거주지역 ··· 57
[그림 3-9] 국립암센터 환자 직업분포 ··· 62
[그림 3-10] 다발성경화증 연도별 발생률 ··· 71
[그림 3-11] 제10차 표준산업 대분류 : 국민건강보험공단 자료 다발성경화증 환자 분포 ··· 78

I. 서 론

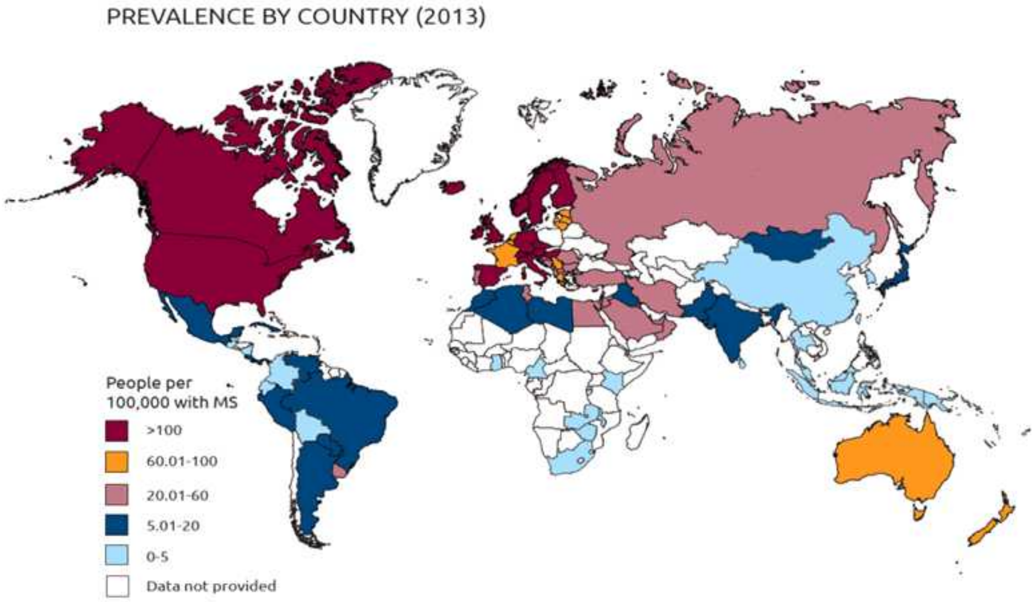
1. 연구목적 및 필요성

다발성경화증(Multiple Sclerosis)은 중추신경계의 대표적인 탈수초성 질환의 하나로 시신경, 척수 혹은 뇌의 초점성 증상들이 나타났다가 다양한 정도로 완화되고 수년의 기간 후 재발하면서 점차 진행하여 신경학적 장애를 유발하고 최종적으로 사망에 이르게 할 수 있는 질환이다.

1) 다발성경화증의 원인

다발성경화증의 원인에 대해서는 다양한 견해가 존재하나 일반적으로 면역학적 기전에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며 유전적 소인과 환경적 소인에 의해 그 발생의 감수성이 달라진다. 유전적으로는 HLA 항원 및 cytokine 유전자 등이 관여되어 있는 것으로 알려져 있고 환경적 소인으로는 자외선, 감염, 식이 등이 관련성이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 지리적으로 위도에 따라 유병률에 현저한 차이를 보이는데, 위도가 높은 지역일수록 유병률이 높다. 인종에 따라서도 발생률 차이를 보여서 흑인에서의 발병이 적다. 또한 가족집적성이 있으나 멘델형 유전 양상을 보이지 않으므로 유전자를 통한 유전이외에도 가족의 거주환경과 생활환경이 영향을 미칠 것으로 생각되고 지리적 차이는 주로 15세 이후에 이주해 올 경우 그 이전에 살던 지역의 유병률 양상을 따르고 주된 발병 연령은 20-40세 사이로 전체의 3분의 2가 이 연령에 발병한다.

또한 사회경제적 요인과 발병간의 관계가 명확하지 않으며 유전학적 연구결과 특정 형태의 HLA 항원과의 연관성에 대한 연구가 진행 중인데 그 관련성이 일반적으로 인정을 받고 있으며 특정 바이러스 감염과 연관성이 있다는 보고가 있고 자외선 노출은 다발성경화증의 발생과 역의 상관관계가 있다는 보고가 있다.



[그림1-1] 2013 국가별 유병률 (P Browne et al., 2013)

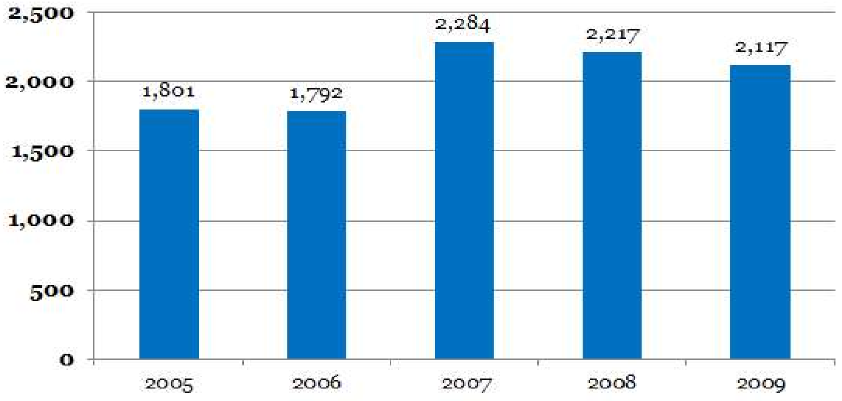
직업적인 요인들도 다발성경화증의 발병에 영향을 미칠 수 있는 것으로 보인다. 주로 외국에서 수행된 연구결과들을 바탕으로 의심되는 직업적 요인으로는 자외선, 교대근무, 스트레스, 유기용제, 농약, 결정형 유리규산, 납 노출, 전자기장 등이 있으나 대부분 충분한 인과관계가 확립되지 못하였다. 국내 관련

연구는 전무한 실정이다.

2) 다발성경화증의 역학

역학적 특성으로는 주로 20-40대의 젊은 나이에 발생하고, 여성에서 두 배정도 많이 발생하는 특징을 가진다. 다발성경화증의 유병률은 지난 수십 년 동안 점차 증가해서, 현재 세계적으로 250만 명의 환자가 있는 것으로 추정되고 있으며, 미국의 경우 30세 이상 인구 1,000명당 1명이 다발성경화증 환자이다. 한국의 다발성경화증의 발병은 서구사회에 비해 상당히 낮은 것으로 알려져 있다.

한국의 다발성경화증 등록과 다기관연구를 통해 다발성경화증 연구팀이 추정한 다발성경화증의 2005년 유병률은 추정방법에 따라 10만 명당 3.5 (95%CI=3.0-3.8) - 3.6 (95%CI=3.2-4.0) 이었다. 15세-19세의 유병률은 2.14, 20대의 유병률은 3.36. 30대의 유병률은 5.46, 40대의 유병률은 5.59 였으며 평균 발병 연령은 38.3세로 추정되었다. 그러나 [그림1-2]에서 제시한 바와 같이 2000년 초반까지도 다발성경화증과 유사 질환군에 대한 명확한 구분이 불가능한 상황이었다는 점을 감안하면, 당시의 추정 유병률에 대한 재확인도 필요한 상황이다.



[그림 1-2] 국내의 다발성경화증 & 임상적단독증후군환자 수
(출처: 건강보험심사평가원 보고서)

3) 다발성경화증의 질병 부담

다발성경화증은 발병 연령이 낮으며 유병 기간이 매우 길고 신경학적 장애를 유발하여 노동 기능을 상실하게 함으로써 높은 질병 부담을 보인다. 국내의 다발성경화증으로 인한 질병 부담(burden of disease)을 추정한 연구를 살펴보면, MS로 인한 총 질병 부담이 1,394 DALY(disability-adjusted life year)였으며 21%인 292 DALY가 조기 사망에서 기인하였고, 79%인 1,101 DALY는 장애로 인한 것이었다(Chung 등, 2012).

4) 환자-대조군 연구

다발성경화증과 같은 발병률과 유병률이 매우 낮은 희귀 신경계 질환의 경우 노출 여부에 따른 발생의 위험도 차이를 확인하기 위해서는 환자-대조군 연구가 유용한 것으로 알려져 있다.

2. 연구 목표

이에 따른 이 연구의 목표는 다음과 같다.

첫째, 국내 다발성경화증 환자의 발생률과 유병률을 확인한다.

둘째, 다발성경화증의 직업적·환경적 위험요인을 파악한다.

셋째, 직업적·환경적 위험요인과 다발성경화증의 관련성을 파악하기 위한 환자-대조군 연구를 설계한다.

넷째, 환자군의 특성을 파악한다.

II. 연구내용 및 방법

1. 연구내용 및 범위

1) 우리나라에서 발생한 다발성경화증의 직업적 특성을 분석하여 위험직종 및 업종을 파악

2) 환자-대조군 연구 설계

- 조사 대상 직업적 요인 확정 : 유해요인, 업종, 직종, 공정 등
- 요인별 평가 방법, 평가 단위 등 검토
- 이를 바탕으로 한 연구 설계 제안

3) 직업적 요인 확인을 위한 평가 도구 개발

- 조사 대상 직업적 요인 확정 : 유해요인, 업종, 직종, 공정 등
- pilot study

2. 연구방법

1) 환자-대조군 연구 설계

(1) 환자군의 정의

- 다발성경화증의 진단은 쉽지 않음

- CNS의 병변이 시간적(time), 공간적(space)으로 분산되어 파종성(dissemination)으로 나타나는 것이 확진에 중요함
- 2017년 개정된 맥도날드 기준(McDonald Critieria 2017) 적용하여 환자군 선별
- 의무 기록의 면밀한 검토를 전문가가 수행하고, 이후 기준을 통과한 사례(case)만을 환자군에 포함

National Multiple Sclerosis Society

2017 McDonald Criteria for the Diagnosis of Multiple Sclerosis

ECTRIMS EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

Diagnosis of MS requires elimination of more likely diagnoses and demonstration of dissemination of lesions in the CNS in space and time. See Lancet Neurology paper* for details.

CLINICAL PRESENTATION	ADDITIONAL DATA NEEDED TO MAKE MS DIAGNOSIS
...in a person with a typical attack/CIS at onset	(see KEY below for definitions)
• ≥2 attacks and objective clinical evidence of ≥2 lesions • ≥2 attacks and objective clinical evidence of 1 lesion with historical evidence of prior attack involving lesion in different location	None. Dissemination in space (**DIS**) and dissemination in time (**DIT**) have been met.
• ≥2 attacks and objective clinical evidence of 1 lesion	**One** of these criteria: – **DIS**: additional clinical attack implicating different CNS site – **DIS**: ≥1 **symptomatic or asymptomatic** MS-typical T2 lesions in ≥2 areas of CNS: periventricular, **juxtacortical/cortical**, infratentorial or spinal cord
• 1 attack and objective clinical evidence of ≥2 lesions	**One** of these criteria: – **DIT**: additional clinical attack – **DIT**: simultaneous presence of both enhancing and non-enhancing **symptomatic or asymptomatic** MS-typical MRI lesions – **DIT**: new T2 or enhancing MRI lesion compared to baseline scan (without regard to timing of baseline scan) – **CSF-specific (i.e. not in serum) oligoclonal bands**
	CONTINUED ON REVERSE

Colored text= revisions compared to previous McDonald Criteria
KEY: **CIS**: clinically isolated syndrome **CNS**: central nervous system **CSF**: cerebrospinal fluid **DIS**: dissemination in space
DIT: dissemination in time **T2 lesion**: hyperintense lesion on T2-weighted MRI
*Thompson AJ, et al. Lancet Neurol 2017; online Dec 21. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

[그림 2-1] 2017 개정된 맥도날드 기준 1

2017 McDonald Criteria for the Diagnosis of Multiple Sclerosis (continued)

CLINICAL PRESENTATION	ADDITIONAL DATA NEEDED TO MAKE MS DIAGNOSIS
…in a person with a typical attack/CIS at onset (continued)	(see KEY on reverse for definitions)
• 1 attack and objective clinical evidence of 1 lesion	**One** of these criteria: – **DIS**: additional attack implicating different CNS site – **DIS**: ≥1 MS-typical **symptomatic or asymptomatic** T2 lesions in ≥2 areas of CNS: periventricular, **juxtacortical/cortical**, infratentorial or spinal cord **AND** **One** of these criteria: – **DIT**: additional clinical attack – **DIT**: simultaneous presence of both enhancing and non-enhancing **symptomatic or asymptomatic** MS-typical MRI lesions – **DIT**: by new T2 or enhancing MRI lesion compared to baseline scan (without regard to timing of baseline scan) – **CSF-specific (i.e. not in serum) oligoclonal bands**
…in a person with progression of disability from onset	
• progression from onset	– 1 year of disability progression (retrospective or prospective) **AND** **Two** of these criteria: – ≥1 **symptomatic or asymptomatic** MS-typical T2 lesions (periventricular, **juxtacortical/cortical** or infratentorial) – ≥2 T2 spinal cord lesions – CSF-specific (i.e. not in serum) oligoclonal bands

The International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis was convened under the auspices of the International Advisory Committee on Clinical Trials in MS, sponsored by the National MS Society and the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis.
More resources for clinicians: https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Physicians
©2018 National Multiple Sclerosis Society 733 Third Avenue, New York, NY 10017-3288

[그림 2-2] 2017 개정된 맥도날드 기준 2

(2) 한국의 다발성경화증 유병률, 발생률에 대해 빅데이터 등을 활용한 기초자료 분석

- 건강보험공단 빅데이터 분석

(3) 환자군-대조군 모집 방법 결정, 표본 수 산출

가) 예상 표본크기

- 통계적 검정력 감안
- 대조군에서의 노출률을 15% 정도로 가정할 경우
- 환자군 397명, 대조군1,588명 목표

(기대하는 OR=1.5인 경우)

나) 환자군 enroll

- 병원 기반 : 다발성경화증 registry 운영 센터인 국립암센터를 중심으로 진행
- 진단기준에 따른 확진 환자 중 인지 기능에 문제가 없고, 조사에 동의한 환자를 대상으로 함

다) 대조군 enroll
- 지역사회 기반 1:4 matching (연령±2세, 성별, 진단 당시 거주지) 계획 하에 연구 대상자 규모 산출
- 대조군 조사 결과 노출률에 따라 설계 변경 가능함을 고려

라) 중장기 역학조사임을 감안하여 첫 해에는 환자군 조사를 통해 연구 참여 병원 환자군의 특성을 파악하고 이를 바탕으로 연구 가능성 평가

(4) 연구 참여 병원 섭외
- 다발성경화증 등록사업 중인 국립암센터 신경과 우선 참여
- 추후 환례 많은 병원 중심으로 추가 여부 판단

2) 직업적 위험요인 노출 평가를 위한 설문도구 확정

(1) 선정된 물질 및 공정에 대한 적절한 설문도구를 개발

(2) 노출 평가의 타당도, 신뢰도를 담보할 수 있도록 설문 문항을 개발

(3) 설문도구 확정 후 인지 조사 및 표본 조사 등의 과정을 거침
- registry 포함 환자군

3) 환자군의 직업적·환경적 특성 분석

(1) 직업적 특성(업종, 직무 등) 과 환경적 특성에 대한 기초 분석
- 활용 가능한 2차 자료를 통한 업종과 직종 등 분석
- 개발된 도구를 활용하여 registry 포함 환자군을 통해 모집한 대상 분석

(2) 사례 수집

4) 환자-대조군 연구 설계 및 조사 체계 구축

(1) 추정 유발물질에 노출된 근로자에서 비노출군에 비해 다발성 경화증 발생의 오즈비 확인을 위한 연구 설계

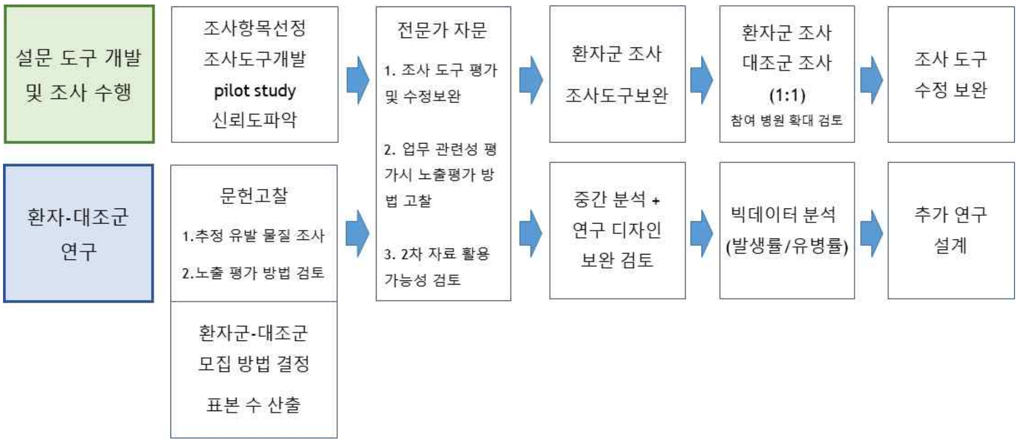
- 기존 문헌 등에서 의심물질로 언급되었던 유발물질 및 공정을 포괄하며 조사 및 분석 설계
- 기존 문헌에서 언급된 물질이 아니더라도 관련성 확인이 필요한 유발물질 및 공정(안전보건공단 연구원과 협의)을 포함하도록 함

(2) 국내에서의 다발성경화증의 고위험군을 확인하고 국외 결과와 비교가 가능하도록 연구 설계

(3) 통계적 검정력 확보를 위한 환자군 및 대조군 수 최종 산출

3. 연구추진체계

이 연구의 추진체계는 다음과 같다.



[그림 2-3] 연구 추진체계

III. 연구결과

1. 문헌고찰

1) 문헌검색 전략

다발성경화증의 직업적 위험 요인에 관한 문헌들의 검색은 다음과 같은 절차로 실시하였다. 찾고자 하는 주제의 관련 연구가 많지 않을 것으로 예상되므로, 가능한 넓은 범위의 검색을 위해 미국 의학도서관의 Pubmed와 Google 학술검색을 검색엔진으로 선택했다. 각 검색 엔진의 advanced 검색 기능을 활용하였으며 검색어로는 multiple sclerosis, occupational, risk factor, extremely low frequency electromagnetic field, ELF-EMF, shift work, organic solvent, heavy metal을 사용하였다.

[검색 식]

① multiple sclerosis AND occupational AND risk factor

② multiple sclerosis AND
(extremely low frequency electromagnetic field OR ELF-EMF)

③ multiple sclerosis AND shift work

④ multiple sclerosis AND
(organic solvent OR heavy metal) AND exposure)

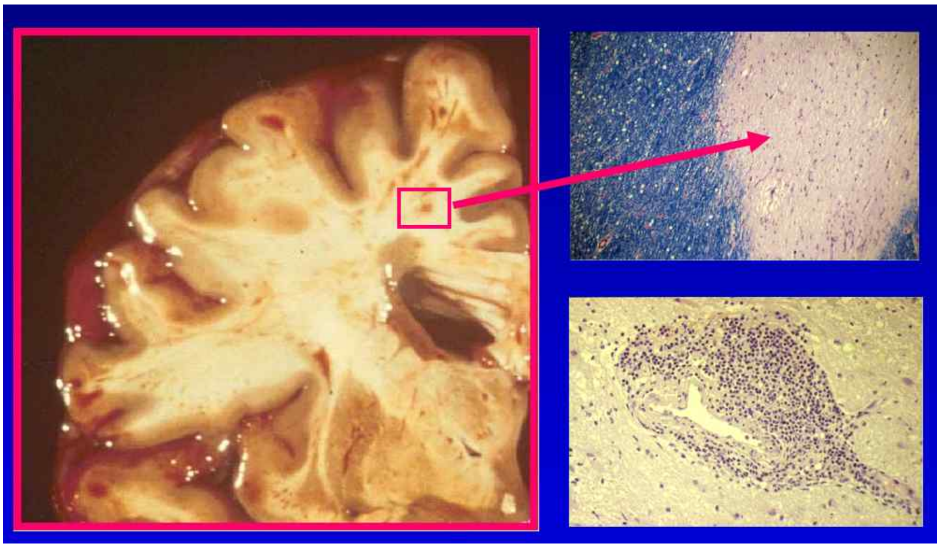
중복으로 검색된 연구들을 제거하고, 나머지 연구들은 제목과 초록을 확인하여 해당 주제와 거리가 먼 것으로 생각되는 것들을 제외시켰으며 가급적이면 2000년 이후 출판된 것들을 위주로 선별하였다. 선별된 연구들은 본문을 확인한 후 최종적으로 문헌 고찰에 포함시켰다.

2) 다발성경화증(MS)의 일반적 발병요인

다발성경화증은 중추신경계에 발생하는 대표적인 자가면역질환으로 병리학적으로는 중추 신경계의 염증, 말이집탈락(demyelination), 아교세포흉터형성(glialscarring)을 특징으로 한다. 질병의 경과 중 재발과 완화가 반복되며, 진행성으로 악화될 수도 있다. 다발성경화증의 유병률은 지난 수십 년 동안 점차 증가해서, 현재 세계적으로 약 250만 명의 환자가 다발성경화증을 앓고 있는 것으로 추정되고 있으며, 미국의 경우 30세 이상 인구 1,000명당 1명이 다발성경화증 환자이다. 국내에는 정확한 통계가 없으나 서구에 비해 발병률이 현저히 낮아 희귀, 난치성 질환으로 분류되어 있다. 하지만 다발성경화증의 진단이 적절하게 이루어지지 않는 실정이어서 실제 환자 수는 좀 더 많을 것으로 예상된다. 다발성경화증 발병 초기에는 재발 후 장애 없이 호전되는 경우가 많지만 시간이 지나고 재발이 반복되면서 완전히 호전되지 않고 장애가 남게 된다. 다발성경화증은 특히 발병 초기에 치료를 시작하면 자연적인 경과보다 좋은 결과를 얻을 수 있으므로 발병 후 빠른 시기에 질병을 인지하여 정확한 감별 진단을 시행하고, 되도록 빨리 치료를 시작하는 것이 예후를 좋게 하는데 매우 중요하다.

3) 다발성경화증(MS)의 병태생리

다발성경화증의 발병원인은 현재까지 완벽하게 정립되지 않았지만 유전적으로 감수성이 있는 사람에서 어떤 환경 인자에 의해 면역조절 기능이 깨졌을 경우 유발되는 자가면역질환으로 생각된다. 다발성경화증의 특징적인 조직학적 소견은 백질내 혈관 주위의 염증 세포의 침윤이다. 가장 일반적인 가설은 중추신경계에 존재하는 말이집 및 신경에 자가면역세포가 침착하여 다발성경화증의 병변이 생기는 것이다. 이 가설은 2000년 Luchinetti 등이 T림프구, B림프구, 대식세포, 보체 및 사이토카인등이 초기에 뇌실주위(periventricular area)에 침착 되는 것을 관찰한 것을 기반으로, 현재까지 다른 학자들에 의해 수차례 검증이 되었다(Lucchinetti et al., 2000).



[그림 3-1] 다발성경화증 환자에게 보이는 조직학적 소견 (탈수초화와 뇌실내 혈관 주위 염증)

(1) 자가반응성 T 림프구

많은 연구에 의해 다발성경화증의 면역 병리에는 자가반응성 전염증성 T세포(autoreactive pro-inflammatory T cell)가 가장 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 T 세포는 중추신경계 밖에서 활성화되기 때문에 혈액 뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)을 통과하기 위해서는 부착 분자(adhesion molecule), 케모카인(chemokine)과 케모카인 수용체(chemokine receptor), 기질금속단백분해효소(matrix metalloproteinase, MMPs) 등이 중요한 역할을 한다. 일단 중추신경계로 유입된 염증 세포는 미세아교세포(microglia)에 의해 발현된 수많은 항원을 만나 재활성화 되어 보다 많은 염증 세포의 유입을 촉발하는 면역연쇄증폭반응(immune cascade reaction)을 이루어 말이집 손상을 일으키는 것으로 알려졌다(Chofflon, 2015; Bar-Or, 2005)

(2) 체액성 자가면역

다발성경화증의 발병에 T 세포가 중추적인 역할을 하지만, 환자의 뇌척수액에서 면역글로불린이 증가하고 올리고 클론띠(oligoclonal band)와 항말이집항체가 발견되는 등 다발성경화증의 병태생리에 있어서 B세포의 활성화 및 항체반응도 중요한 역할을 할 것으로 생각된다(Archelos et al., 2000; Link et al., 1971; Raine et al., 1999).

(3) 사이토카인

사이토카인과 케모카인은 다발성경화증의 병태 생리에서 세포 상호작용을 조절한다. 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)-α, 인터페론(interferon, IFN)-γ 등의 전염증성(proinflammatory) Th1 사이토카인이 자가면역반응을 활성화하고 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 최근에는 다발성경화증 환자에서 단순히 말이집만 파괴되는 것이 아니라 말이집을 생성하는 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)에 주로 병리를 보이는 경우도 발견되었는데(Lucchinetti et al., 2000), 이 때 TNF-α및 IFN-γ가 희소돌기아교세포 손상에 관여하는 것으로 알려졌다(Buntinx et al., 2004).

(4) 신경변성

다발성경화증 환자들의 중추신경 병변을 관찰한 결과, 초기에는 염증소견이 두드러지나 진행과정에서 퇴행성 변화를 관찰할 수 있었다. 또한 질병 초기에 중추 신경계 염증이 저명한 상태에서도 축삭 소실(axonal loss) 및 뇌위축 등이 관찰되어 신경퇴행의 증거가 나타났으며, 이와는 반대로 병이 어느 정도 진행한 상황에서도 MRI 상 조영 증강되는 병변 및 중첩 재발(superimposed relapse)의 증거들을 관찰할 수 있어 중추신경계 퇴행 및 염증간의 관계는 현재까지 불명확한 상태이다(Trapp et al., 2008).

Frischer 등(2009)은 다양한 질병의 경과를 보였던 67명의 다발성경화증 환자의 뇌병변과 여러가지 뇌질환을 앓던 28명의 대조군을 통한 비교 연구를 통

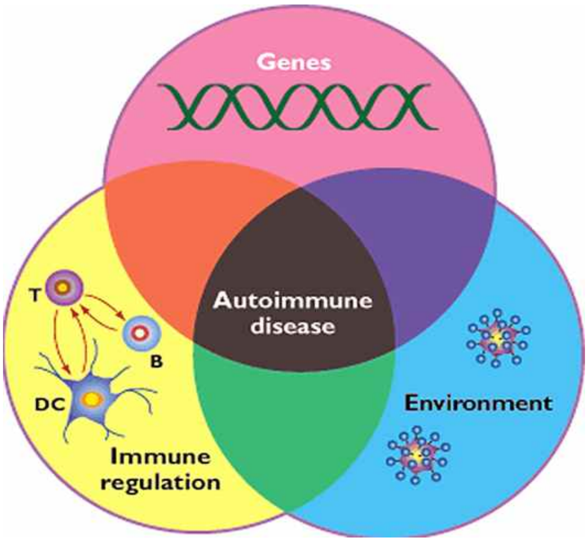
해, 뇌에 생기는 염증 소견은 발병 초기 및 재발-완화 다발성경화증(relapsing-remitting) 환자뿐 아니라 일차 진행(primary progressive) 및 이차 진행 다발성경화증(secondary progressive MS) 환자에게도 관찰할 수 있다는 사실을 발표하였다. 또한 중추신경계 염증이 심한 경우 퇴행의 정도 또한 비례하면서 심해지는 경향이 진행형(progressive) 다발성경화증뿐만 아니라 전체 다발성경화증 군에서도 확인 되었다(Frischer et al., 2009).

최근에는 다발성경화증이 자가면역성 염증 질환이라기보다는 오히려 퇴행성 질환으로 간주해야 된다는 학설이 있다. 이를 뒷받침 하는 근거로 Prineas 등(2009)의 연구에서 조직병리학적 소견을 제시한 연구 결과를 살펴보면, 탐식작용이 활발하게 일어나면서 말이집 파괴가 일어난 다발성경화증 병변이 각종 보체 및 면역글로불린지(immunoglobulin G, IgG)에 의해 염색되는 정도가 뇌경색을 포함한 다른 중추신경계 병변에 비해 뚜렷한 차이가 없음을 발견하였다(Barnett et al., 2009). 이후 제시된 연구에서 그는 임상적으로 발병 후 불과 몇 시간 밖에 경과되지 않았다고 추정되는 다발성경화증 환자의 병변을 관찰한 결과, 빠르게 진행하는 다발성경화증 병변 경계 조직에 명확한 희소 돌기 아교세포 손실 소견을 발견하였다. 초기 희소 돌기 아교 세포 손실이 일어난 병변(prephagocytic phase of the lesion) 및 미엘린(myelin) 탐식작용이 활발한 병변(phagocytic phase)에는 실질 T세포 및 B세포가 거의 발견되지 않았음에 반해, 발병 후기 탈수초 현상이 끝이 난 부위(myelin destructive lesion)에 면역글로불린지(IgG) 형질세포(plasma cells) 및 T세포 및 B세포가 뚜렷하게 관찰되었다(Henderson et al., 2009). 이러한 일차성 희돌기아교세포(oligodendrocyte) 공격은 아마도 글루타민 매개 세포독성(glutamate mediated

cytotoxicity) 또는 다른 기전에 의한 것으로 추정되나 아직까지 정립된 것은 없다.

4) 다발성경화증(MS)의 위험요인(Risk Factor)

최근 다발성경화증과 같은 자가면역질환의 발생은 면역학적 기전과 유전학적 요인에 작용하는 다양한 변화뿐만 아니라 이와 관련된 환경적 요인이 복합적으로 작용한다고 보는 것이 일반적이다. 즉 하나의 단일 요인이 독립적으로 작용하는 것이 아니라 관련 요인들이 모두 작용되어 발생하는 것으로 본다. 때문에 다발성경화증의 발생과 관련하여 유전적, 면역학적 요인과 함께 이 요인들이 작용할 수 있도록 하는 환경적 요인을 중요한 축으로 보고 있다. 이와 관련하여 [그림 3-2]에는 환경적으로 (Environment) 병원균에 노출된 유전적 성향이 있는 개인의 면역조절 반응이 자가면역질환(Autoimmune diseases)의 발생으로 이어질 수 있는 기전을 나타내고 있다. 이때, 다음의 벤 다이어그램에 표시된 단일 요소의 중요성은 개인과 질병마다 다를 수 있지만 자가면역질환의 발생은 세 가지 요소가 모두 융합되어야 발생할 수 있다는 것을 의미한다.



[그림 3-2] 다발성경화증에 영향을 주는 요인 (Autoimmune diseases: genes, bugs and failed regulation) (Ermann et al., 2001)

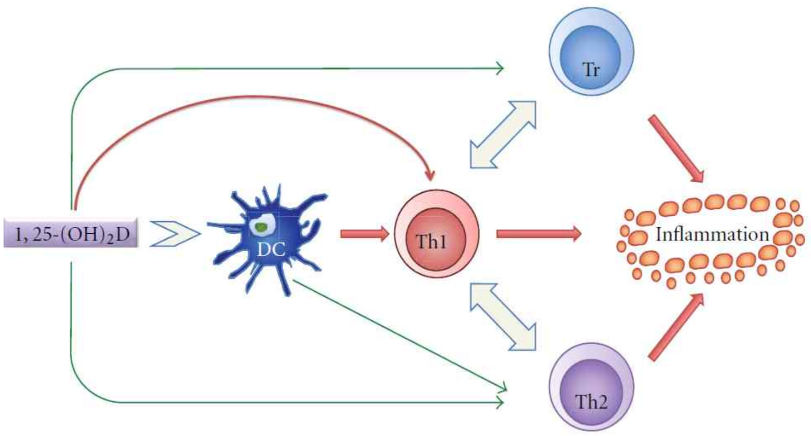
(1) 유전적 요인

MS는 유전병은 아니지만 가족 내에서 많이 발생하기 때문에 유전적 요인이 있을 것으로 생각되어 왔다. 1차 친족 간(first-degree relatives)의 MS의 위험은 일반인들에 비해 약 10-50 배 높은 것으로 알려져 있다. Linkage analysis 연구에서 여러 유전자가 위험요인으로 밝혀졌는데, 대표적인 것으로 HLA DR15/DQ6 allele가 있다(Sawcer et al., 2011; Mei et al, 2003). 최근에는 alleles of interleukin-2 receptor alpha gene (IL2RA)과 interleukin-7 receptor alpha gene (IL7RA)이 발견되었다(Sawcer et al,. 2011). 그러나 기본적인 취약

적으로 작용하는 유전적 요인은 대부분 밝혀지지는 않았고, 환경적 요인도 중요한 것으로 여겨지고 있다.

(2) Vitamin D

최근 MS의 발병률이 적도에서 멀수록 높아진다고 알려지면서, 햇볕에 노출되는 정도가 MS의 발병위험요인 중 하나로 대두되고 있다. 2003년 Tasmanian 지역에서 이루어진 연구에서 어린 시절 태양에 노출이 많이 된 경우 MS의 발병률이 그렇지 않은 경우에 비해 확연히 낮았다(AF van der Mei et al.,2003). Vitamin D의 혈중 농도가 높을수록 MS의 발병률이 낮아진다는 연구가 발표되면서 Vitamin D의 MS 보호 효과가 보고되기도 하였다(Munger et al., 2006; Munge et al., 2007). Vitamin D는 악화와 완화에도 관여하는데, MS의 완화시기에 비해 재발시기에서 혈중 Vitamin D 수치가 현저히 감소되었다. 면역학적 관찰 결과 활성화된 Vitamin D는 IL-10 생산세포의 발달을 촉진시키는 반면, pro-inflammatory cell IL-6 및 IL-17 분비세포를 감소시킨다는 사실이 밝혀졌다(Correale et al., 2009).



[그림 3-3] 비타민 D의 면역학적 작용 (WOOTLA et al., 2012)

(The effects of 1,25(OH)2D either directly or indirectly are depicted by arrows. While a green arrow represents positive influence, a red arrow represents the negative influence. The negative influence on inflammation indicates dampening of the inflammatory response. DC: dendritic cell; Th1: T helper type 1 lymphocyte; Th2: T helper type 2 lymphocyte; Tr: regulatory T lymphocyte)

(3) 엡스타인-바 바이러스 (Epstein-Barr virus, EBV)

MS의 발병에 각종 바이러스가 연관이 되어 있을 것이라는 가설에 대한 연구는 지난 수 십 년간 이루어져 왔으며, 최근 EBV와 MS의 연관성이 대두 되고 있다. MS 환자들에서의 EBV 감염의 기왕력은 대조군에 비해서 소아에서는 약 15배 높고, 성인에서는 약 30배 높다(Ascherio, 2013). 그러나 고위험 지역에서 저위험 지역으로 이주한 사람들을 대상으로 한 연구를 보면 다른 감염이나 감염 이외의 다른 인자가 관여하였을 가능성이 있다. 여러 관찰 역학연구에서는 위생상태가 좋고 어릴 적에 감염 기왕력이 적었던 선진국에서 자가면역질환(T-helper 1 mediated, and allergy; T-helper 2 mediated)이 증가한다는 이론이 있다(hygiene hypothesis)(Conradi et al., 2011). 그러나 이러한 이론은 도시지역 보다 시골지역에서 MS의 유병률이 높다는 것을 설명하지는 못한다(Sotgiu et al., 2003).

(4) 흡연

여러 연구에서 흡연과 MS의 위험도 및 병의 활동도의 관련성을 보고하였다(Wingerchuk, 2012). MS 발병에 대한 흡연의 오즈비는 약 1.5로 흡연은 MS 발병률을 높이는 것으로 보고되었다(Fragoso, 2014). 흡연은 유전적 요인과 다른 환경학적 요인과 함께 다발성경화증의 감수성을 높이는 것으로 생각된다.

5) 다발성경화증(MS)의 직업적 위험요인

다발성경화증(MS)과 연관성이 있는 것으로 확립된 직업적 위험 요인은 아직 없다. 면역계에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인들이 제시되고 있으며 여기에는 교대 근무, 유기 용제, 중금속, 마취 가스, 극저주파 전자기장, 스트레스 등이 포함된다.

(1) 교대 근무

자외선 조사와 비타민 D가 다발성경화증의 위험요인이 될 수 있다는 근거들이 늘어나면서 최근 교대근무와 다발성경화증의 관련성에 대한 논문이 발표되었다. 2011년 미국신경과협회 (American Neurological Association)에서 발간한 Annals of Neurology에 스웨덴에서 두 개의 대규모 다발성경화증 코호트를 기반으로 시행한 환자-대조군 연구 결과를 발표하였다. 이 연구에서 사용된 첫 번째 코호트는 Epidemiological Investigation of Multiple Sclerosis (EIMS) 로 스웨덴 전역의 모든 대학병원이 포함된 37개 연구 센터에서 발생 사례를 수집하는 코호트이다. 해당 코호트에서 수집된 1,343명의 환자군을 대상으로 하였으며 각각의 환례 1명에 대하여 연령, 성별, 거주지를 짝지어(matching) 국가인구등록에서 2명의 대조군을 무작위 선정하였다. 두 번째 코호트는 Genes and Environment in Multiple Sclerosis (GEMS) 로 스웨덴 국립 다발성경화증 등록에서 McDonald의 기준을 만족시키는 경우를 환례로 하여 연령, 성별, 질환 발생시의 거주지를 짝지어 국가인구등록에서 대조군을 선정하여 연구대상으로 포함시켰는데 5,129명의 환자와 4,509명의 대조군이 연구에 포함되었다. 이 연

구에서는 야간근무와 아침 7시 이전의 근무 및 밤 9시 이후의 근무를 포함하는 상시주간근무가 아닌 모든 근무를 교대근무로 정의하였다. 이 결과 두 코호트 모두에서 20세 이전에 교대근무를 시작한 경우는 교대근무를 전혀 하지 않은 군에 비해서 각각 1.6배 (95%CI=1.2-2.1, in EIMS), 1.3배 (95%CI=1.0-1.6, in GEMS) 정도 다발성경화증의 위험이 높아지는 것을 확인할 수 있었다. 20세 이전에 교대근무를 시작한 경우에는 교대근무의 지속기간에 따라서 양-반응 관계도 있는 것으로 나타났다.

저자들은 이런 현상이 나타나는 것에 대해서 비교적 어린 연령에서의 환경적 노출이 다발성경화증의 발병과 관련이 있는 경우가 많고, 교대근무가 생물학적 주기를 파괴하여 면역학적 변화를 일으키게 되며 교대근무로 인한 수면부족 역시 면역학적 변화를 유발하고, 교대근무로 인해 햇빛에 대한 노출이 불충분해지면서 비타민 D가 부족하게 되어 다발성경화증의 발병에 기여할 수 있다고 설명하였다(Hedström et al., 2011). 2015년 같은 저자들이 발표한 후속 연구(Hedström et al., 2015)에서도 비슷한 결과를 보였으며 20세 이전에 교대 근무를 시작한 경우에 OR이 1.5 (95% CI 1.2 - 1.8)로, 20세 이후에 교대 근무를 시작한 경우에는 OR이 1.2(95% CI 1.1 - 1.4)로 나타났다.

TABLE 4: ORs with 95% Confidence Intervals of Developing Multiple Sclerosis for Subjects Who Have Been Exposed to Shift Work Compared with Those Who Have Never Been Exposed, by the Duration in Years of Shift Work Before Age 20 Years

EIMS Duration	Cases/Controls[a]	OR[b]	OR[c]	OR[d]
0	909/2,097	1.0 (—)	1.0 (—)	1.0 (—)
<3	83/130	1.5 (1.1–1.9)	1.6 (1.1–2.2)	1.5 (1.1–2.1)
≥3	27/34	1.9 (1.1–3.1)	2.0 (1.2–3.5)	2.0 (1.2–3.6)
p for trend		0.0007	0.0003	0.0007
GEMS Duration	**Cases/Controls[a]**	**OR[b]**	**OR[e]**	**OR[f]**
0	4,193/3,716	1.0 (—)	1.0 (—)	1.0 (—)
<3	152/135	1.1 (0.8–1.4)	1.1 (0.8–1.4)	1.1 (0.9–1.4)
≥3	63/30	2.2 (1.3–3.5)	2.1 (1.3–3.4)	2.1 (1.3–3.4)
p for trend		0.006	0.01	0.008

[a]Number of exposed cases and controls.
[b]Adjusted for design variables (age, gender, residential area) and ancestry.
[c]Adjusted for design variables (age, gender, residential area), ancestry, smoking, sun exposure habits, and vitamin D level.
[d]Adjusted for design variables (age, gender, residential area), ancestry, smoking, sun exposure habits, vitamin D level, and body mass index.
[e]Adjusted for design variables (age, gender, residential area), ancestry, smoking, and sun exposure habits.
[f]Adjusted for design variables (age, gender, residential area), ancestry, smoking, sun exposure habits, and body mass index.
EIMS = Epidemiological Investigation of Multiple Sclerosis; GEMS = Genes and Environment in Multiple Sclerosis; OR = odds ratio.

[그림 3-4] 20세 이전에 교대근무 경험 및 지속기간과 다발성경화증의 연관성 (Hedström et al., 2011)

낮은 연령에서의 야간 근무가 연관성이 크다는 점을 주목하여, 15~19세만을 대상으로 진행한 환자-대조군 연구도 덴마크에서 있었다. Gustavsen(2016) 등은 1,723명의 환자군과 4,067명의 대조군을 대상으로 다발성경화증과 야간 근무의 연관성에 관한 환자-대조군 연구를 수행하였다. 그 결과로 야간 근무일이 100일이 늘어날 때마다 다발성경화증의 OR이 1.20(1.08-1.34)이었으며 야간 근무의 강도(야간근무일/월)에도 비례하여 OR이 1.04(1.01-1.06)였다.

(2) 중금속

다양한 종류의 중금속들이 면역 기능에 영향을 줄 수 있다고 알려져 있으며

그 중에 납과 수은이 다발성경화증(MS)의 발생과 관련성이 있는 것으로 보고되고 있다. 치과용 아말감에 함유된 수은 노출과 다발성경화증(MS)의 발생과 관련된 메타 분석 연구에서 pooled OR이 1.24(95% CI 0.96-1.61)로 보고(Aminzadeh et al., 2007)되었으나 포함된 연구의 숫자가 4개로 적고 결과가 일관되지 않아 한계가 있다.

납과 관련된 역학연구는 lead smelter 인근 초등학교 졸업생을 대상으로 한 연구로 다발성경화증의 유병률이 100,000명당 411(95%CI 197-603)이었고 SMR은 0.9(95%CI 0.51-1.44)부터 4.0(95%CI 2.29-6.5)라는 보고가 있었다(Henry et al., 2007). 그러나 비슷한 연구에서 납 노출과 다발성경화증에 있어서 통계적으로 유의한 관련성을 찾을 수 없었던 경우도 있다(Turabelidze et al., 2008). 이란에서 수행된 연구에서 토양의 중금속(납과 카드뮴 등)이 다발성경화증의 분포에 영향을 미친다는 보고가 있었다(Etemadifar et al., 2016). 최근 미국에서 수행된 환자-대조군 연구에서 납과 수은에 노출된 경험이 있는 사람들에서 OR이 각각 2.03과 2.06으로 보고(Napier et al., 2016)되었으며 TNF-α, TNF-β, VDR, MBP, ApoE 등의 SNP(single nucleotide polymorphism)와 연관성이 높았다.

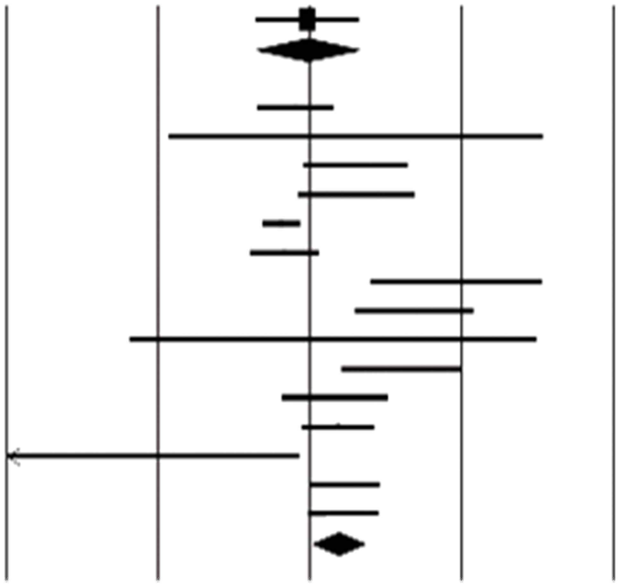
(3) 유기 용제

유기용제 노출과 다발성경화증과의 관련성을 밝힌 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석 연구에서 1982년에서 2006년까지 발표된 15개의 연구를 기반으로 하여 오즈비를 1.537(95% CI 1.031-2.293)로 제시하였다(Barragán et al., 2012).

11,542명의 도장공을 대상으로 한 코호트 연구에서 유기용제 비노출 직업군에 비해 2.0(95% CI, 0.9-4.5)배의 위험을 보인 연구도 있었다(Riise et al., 2002). 마취가스 취급 간호사에서 다발성경화증의 위험이 일정하게 상승한 결과도 있었다(Landtblom et al., 2006).

연구 결과들이 모두 동일한 것은 아니가 전반적으로 유기용제 취급과 다발성경화증의 발생과는 일정한 관련성을 가지고 있는 것으로 파악된다. 따라서 유기용제 노출은 다발성경화증의 발생을 유발하거나 악화시키는 요인으로 작용할 수 있을 것으로 생각되며 동물실험을 통해서 산화작용으로 인한 중추신경계 파괴를 의심 기전으로 제시하고는 있으나(Witherick et al., 2010) 아직까지 명확히 밝혀진 기전은 부족하다.

Group by Comparison	Study name	Autoimmune Disease	Statistics for each study				Assesment Exposure
			Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	
GN	Fored CM, et al. 2004	GN	0,960	0,436	2,115	0,919	Quantitative indirect
GN			0,960	0,436	2,115	0,919	
MS	Zorzon M, et al 2003	MS	0,804	0,448	1,444	0,466	Qualitative
MS	Nelson NA, et al 1. 1994	MS	2,000	0,116	34,364	0,633	Semi-quantitative
MS	Riise T, et al. 2002	MS	2,003	0,900	4,459	0,089	Qualitative
MS	Landtblom AM, et al. 2006	MS	2,027	0,830	4,946	0,121	Qualitative
MS	Mortensen JT, et al. 1998	MS	0,649	0,485	0,869	0,004	Qualitative
MS	Riise T, et al. 2011	MS	0,677	0,398	1,151	0,150	Qualitative
MS	Flodin U, et al.2003	MS	9,142	2,473	33,787	0,001	Qualitative
MS	Amaducci L, et al. 1982	MS	4,870	1,973	12,022	0,001	Qualitative
MS	Stenager E, et al. 2003	MS	1,415	0,064	31,179	0,826	Qualitative
MS	Casetta I, et al. 1994	MS	3,992	1,591	10,013	0,003	Qualitative
MS	Flodin U, et al. 1988	MS	1,450	0,643	3,268	0,370	Semi-quantitative
MS	Grønning M, et al. 1993	MS	1,532	0,879	2,669	0,132	Quantitative indirect
MS	Juntunen J, et al. 1989	MS	0,092	0,010	0,862	0,037	Semi-quantitative
MS	Koch-Henrikson N, et al. 1989	MS	1,685	0,980	2,897	0,059	Qualitative
MS	Landtblom AM, et al. 1993	MS	1,652	0,962	2,839	0,069	Semi-quantitative
MS			1,537	1,031	2,293	0,035	



[그림 3-5] 유기용제 노출과 다발성경화증의 연관성을 보고한 문헌들(Barragán et al., 2012)

(4) 극저주파 전자기장

전자파 노출과 다발성경화증의 관련성에 대한 연구는 많지 않다. 그러나 2004년 덴마크에서 발간한 전자파의 건강영향에 대한 420,000명의 휴대폰 사용자를 대상으로 한 코호트 연구에서는 통계적으로 유의하지는 않지만 남성과 여성 모두에서 50Hz 이상의 전자파에 노출된 군에서 다발성경화증의 발생이 증가한다고 보고하였다. 남성의 경우 기대 발생이 17.3 이었는데 21명이 발생해서 표준화발생비(SIR)가 1.2 (95%CI=0.8-1.9)였고 여성의 경우 기대발생이 6.4였는데 실제 발생은 11명으로 표준화발생비(SIR)가 1.7 (95%CI=0.9-3.1) 이었다 (Johansen, 2004) 2017년에는 덴마크의 전기공 코호트를 기반으로 한 연구에서 1.0μT 이상 노출된 그룹에서 다발성경화증의 발생률비(IRR)가 1.40(95% CI 0.79-2.46) 인 것으로 보고하였다(Pedersen et al., 2017).

(5) 스트레스

다발성경화증의 발병 원인이 과로와 스트레스라고 밝혀진 연구는 드물지만, 스트레스가 다발성경화증의 증상발현과 재발, 악화에 기여한다는 연구결과는 다수 있다(Laia et al., 2017). 이와 관련된 연구들에서 일관되게 과도한 스트레스가 다발성경화증이 잠재되어 있거나, 경증으로 관리되고 있는 환자에게 이를 악화시키는데 기여한다고 주장하고 있다.

2. 다발성경화증(MS) 위험요인 평가도구 제작

1) MS 위험요인 검토

MS의 위험요인에 대한 조사 항목을 선정하기에 앞서, 문헌에서 언급하고 있는 환경적 위험요인들을 정리했다. MS의 발병 위험요인들을 비감염적(non-infection) 위험요인과 감염적(infection) 위험요인으로 분류하였으며, 해당 요인들은 아래 <표 3-1>과 같다.

<표 3-1> 다발성경화증의 환경적 위험요인

분류	위험요인
비감염적	• **햇빛 노출**되는 정도가 MS 주요 위험요인으로 질병 연관성이 높음
	• 햇빛 노출과 관련하여 보호 효과를 일으킨 주된 매개체로 **비타민D**를 주목하고 있음
	• **흡연**은 MS 위험이 있는 사람들에게 영향을 미치는 요소지만 연관성에 대해서는 후속 연구가 필요
감염적	• **Epstein-Barr Virus(EBV)**의 과거 가설에 대한 연구는 크게 주목을 끌지 못했으나, 최근 EBV와 MS 연관성이 입증되고 있음
	• 나이에 따른 **지역 이주**에 의해 MS 발병이 영향을 받음

2) MS 위험요인을 위한 조사지 설계

MS의 환경적·직업적 위험요인 분석을 위한 조사지는 국제적 다기관에서 수행 중인 Environment Risk Factors in Multiple Sclerosis(EnvIMS)[1] 연구에서

사용하고 있는 설문지(EnvIMS-Q)를 기반으로 구성되었다. 국내 인구 및 생활 특성에 맞게 원 설문지를 수정하고(<표 3-2> 참고), 번역 및 역번역을 통해 문항의 의미가 정확히 반영되었는지 확인하였다. 세 차례 전문가 및 연구진 회의를 통해 최종적으로 조사지를 확정하였다(부록 4. 참고).

인구사회학적 정보에서는 생년월일, 성별, 교육수준, 출생·성장·거주 지역(나이에 따른 지역 이주와 MS 연관성)을 조사한다. 과거 의료기록에서는 응답자 및 응답자 가족의 과거 질병 진단 기록을 확인하고 연령별 감염 노출 정도를 평가하고자 한다. 흡연 및 신체활동 요인은 국민건강영양조사표의 문항으로 대체하여 직간접 흡연자의 노출 정도, 신체활동 시간, BMI를 조사한다. 여성 응답자만 해당하는 호르몬 요인에서는 임신경험 및 난임 시술의 여부, 호르몬 치료 경험, 피임약 사용 여부를 확인한다.

MS와 질병 연관성이 높다고 알려진 '햇빛 노출'에 관해서는 어린 시절 햇빛에 노출이 많이 된 경우, MS 발병률이 그렇지 않은 경우에 비해 확연히 낮기 때문에 15세 이전과 이후(5년 단위)로 나눠 추적 조사할 수 있도록 했다. 햇빛 노출과 관련하여 보호 효과를 일으키는 주된 매개체로 비타민D를 주목하고 있고 자외선 파장에 따라 비타민D 생성량이 다르기 때문에 여름 및 겨울철 야외 활동 빈도를 각각 조사한다. 그 외, 직업적으로 햇빛에 노출되는 정도, 자외선 차단제 사용 여부에 관해 질문을 구성했고, 피츠패트릭(Fitzpatrick) 피부 스케일[2)]을 이용하여 응답자의 피부색 및 피부유형을 확인하고자 한다.

---

1) 캐나다 및 유럽의 이탈리아, 노르웨이, 세르비아, 스웨덴에서 MS의 환경적 위험요인에 관해 연구하고 있으며 각 연구기관 간의 방법론을 일치하기 위해 설문지(EnvIMS-Q)를 개발함. EnvIMS-Q는 각 국가의 언어, 문화적 및 생활 특성에 맞게 번역되어 사용되고 있으며 2012년에 파일럿 스터디를 완료함

2) 색소질환 치료를 위해 광감각성에 따라 피부유형을 6가지로 분류. 한국인은 대체적으로 피부 유형 Ⅲ,Ⅳ에 해당함

3) 직업환경 요인

앞서 문헌고찰에서 살펴본 것처럼 다발성경화증과 관련성이 있을 것으로 생각되는 직업적 위험 요인에는 야간근무를 포함하는 교대 근무, 중금속, 유기 용제, 극저주파 전자기장, 정신적 스트레스 등이 있다. 이것을 평가하기 위해 구조화된 질문지를 사용하였으며 미리 훈련받은 면접자가 응답 내용을 최대한 자세히 기록하기로 하였다. 질문지의 문항에는 ‘열린 질문’과 ‘닫힌 질문’을 동시에 사용하였다. 예를 들면 납, 수은, 카드뮴과 같은 중금속에 대해서는 닫힌 질문으로 근무기간 별로 체크할 수 있도록 했고, 기타의 중금속에 대해서는 직접 기술하도록 했다. 직업력은 연도별 노출 매트릭스를 작성하여 조사하였으며 여기에는 근무기간, 직종, 취급한 화학물질과 금속 여부, 근무 형태, 주요 근로 시간대, 생산품 등이 포함되었다. 직업-노출 매트릭스는 근무기간을 년 월 단위로 조사하여 하나의 기간 당 하나의 행이 만들어지게 되며, 다시 각각의 행 당 직종(생산직, 사무직, 서비스직, 기타), 특정 화학물질 사용 여부(유기용제 중심으로 유기용제의 이름이 아니라 용도에 의한 분류로, 접착제, 코팅제, 세척제, 탈지제, 페인트/락카/니스/도장, 희석제(시너류), 절삭유, 윤활유, 연료 등), 금속 사용 여부(납, 수은, 카드뮴, 기타), 구체적인 직무 내용, 고용 형태/근무 형태(전일제, 시간제, 자영업, 자유계약/상시 주간, 교대제, 비표준적근무), 주요 근로 시간대, 평균 근무시간, 회사 소재 지역, 작업 장소(옥외, 옥내, 기타), 생산품과 같은 노출 변수들이 열을 만들게 된다(부록4. 조사지 참고).

근무 형태와 관련하여 상시 주간 근무는 아침 6시부터 밤 10시 사이에 연속적으로 8시간 이상을 근무하는 것을 의미하며, 교대제는 순환 교대제를 주로

의미하는 것으로 하루 24시간 또는 하루의 전체 업무 시간을 두 조 이상으로 나누어서 근무하는 경우를 의미하고 몇 조 몇 교대인지 확인할 수 있도록 하였다. 비표준적 근무는 정확하게 조와 교대를 특정할 수는 없으나 야간 고정 근무를 포함하여 밤 10시부터 아침 6시 사이에 근무를 하는 상시 주간근무와 교재제가 아닌 모든 형태의 근무를 의미한다.

<표 3-2> EnvIMS-Q 문항 및 조사지의 구성

구분	항목	조사지에 포함 여부	조사지에 제외한 이유
1. 인구사회학적	생년월일	O	
	응답자 및 부모님의 교육수준	△ (응답자만)	
	과거 거주 지역	O (현재 거주 지역 추가)	
	부모님 국적	X	• 한국 국적의 사람을 대상으로 함
	형제/자매의 성별 및 생년월일	X	• 본 연구에서 MS의 유전적 요인은 제외함
2. 햇빛 노출	응답자의 phototype	△ (피부색만)	
	여름 및 겨울의 야외 활동 빈도	O	
	직업적 및 주말에 햇빛에 노출되는 정도	O	
	자외선 차단제 사용 횟수	O	
3. 식이 요인	계절별/평소 섭취 음식	X	• 외국과 한국의 식이습관이 달라 EnvIMS-Q 문항을 적용하기 어려움 • 국민건강영양조사 식품섭취빈도조사표에서 비타민D의 반영 및 산출 항목이 적절하지 않음
	생선, 물, 오일 종류별 섭취 정도	X	
	보조제 섭취 종류	X	
	유아 시기에 섭취한 우유 종류	X	

구분	항목	조사지에 포함 여부	조사지에 제외한 이유
4. 의료기록	연령별/계절별 IM 진단 경험	O	
	기생충 감염 및 알레르기 증상 경험	△ (알레르기 증상만)	
	응답자 및 가족의 질병 진단 경험	O	
5. 흡연 및 생활습관 요인	직간접 흡연자의 흡연량 및 시작 나이	O (국민건강영양조사표로 대체)	
	직장 내 흡연이 가능한 곳에서 일한 경험		
	신체활동 정도		
	Body shape 및 BMI	O	
6. 호르몬 요인 (여성만)	임신 경험 및 난임 시술의 여부	O	
	피임약의 사용 시기 및 기간	O	
	다모증 유무 및 호르몬 치료의 경험	X	• 다모증은 서양인의 50~80%에서 나타나는 반면, 한국인은 약 7%에서 나타나므로 조사 항목에서 제외함

3. 다발성경화증 위험요인 평가도구에 의한 예비조사 결과

1) 예비조사 진행

국내 다발성경화증 등록 체계를 가지고 있는 국립암센터 외래환자를 대상으로 환자군 예비조사를 진행하였다. 예비조사에는 남성 1명, 여성 3명의 환자가 참여하였다.

예비조사는 위험요인 평가도구의 문제점이나 수정이 필요한 사항, 조사 절차 상의 문제점이나 고려해야 할 변수 등을 점검하고, 실제 본 조사 전에 보완할 수 있도록 대비하기 위한 목적으로 진행되었다.

2) 예비조사 결과

대상자 1인당 설명 및 동의 안내, 위험요인 평가도구 작성에 소요되는 시간은 평균적으로 20분 이내였다. 인지능력 저하가 있는 경우 질문에 대한 이해도 저하와 과거 경험에 대한 회상의 어려움을 호소하며 30분 이상 소요되는 경우도 있었다. 예비조사 상 다발성경화증 위험요인 평가도구 문항들 중 일부 문항에서 환자가 과거의 일을 회상하기에 제한적인 부분이 있어서 수정하였다.

수정 사항으로는 다음과 같다.

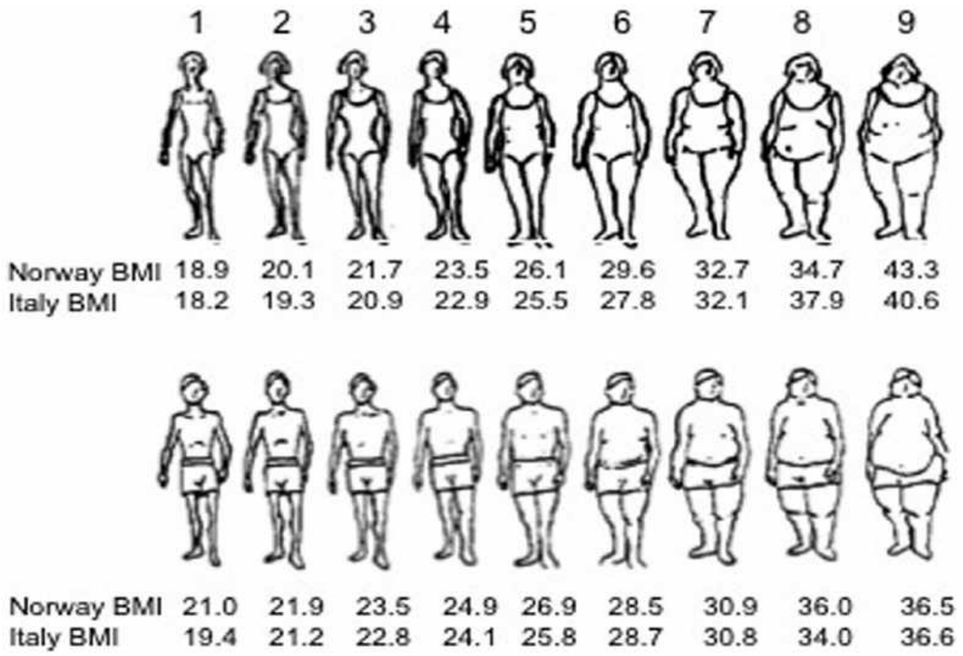
(1) 인구사회학적 정보 수집 단계에서 대체적으로 과거의 출생 지

역과 거주 지역을 시군구 단위로까지 기억하지 못하였다. 조사의 목적이 위도 차이를 확인하기 위함으로 2차 예비조사 시 광역단위로 간소화 하여 진행하였다.

(2) 햇빛 노출요인을 확인하기 위한 피부색 대조 시 색이 명확하게 구분하지 않아 환자의 피부색이 어디에 해당하는지 조사자가 확인하는데 어려움을 보였다. 따라서 비교적 보편적으로 사용되는 fitzpatrick skin type 을 사용하여 구분하기로 하였다. 피부색 대조표를 만들어 조사에 용의하게 하였다.

(3) 여성의 호르몬 치료 조사 단계에서는 불임으로 인한 호르몬 치료라 제한하여 불임 이외의 질환으로 호르몬 치료를 받는 경우 체크할 문항이 없어 '불임으로 인한' 문장을 제외하고 '호르몬 치료' 라고 변경하여 작성하였다.

(4) 조사자가 환자의 과거 이야기를 듣고 체형을 선택할 때 주관적 기준이 많이 포함되며 그림 속 체형의 구분이 명확하지 않다는 의견이 있었다. 이에 각 연령대에 환자가 기억하는 키/몸무게를 기준으로 BMI를 구한 후 이탈리아 BMI 기준을 따라 체형을 선택하였다 [그림 3-6].



[그림 3-6] 체질량 지수를 이용한 Stunkard's figure rating scale(Wesnes et al., 2015)

수정된 조사지를 사용하여 2차 예비조사 시행 시 조사자가 문답지를 작성하는 데에 특별한 어려움을 느끼거나 오류가 있는 문항은 없었으나 직업적 요인에 대한 질문 시 제한적으로 답변을 하는 환자에 대해 다양한 답변을 얻을 수 있도록 교육하였다.

다음은 예비조사 대상자 특성에 관한 표이다.

<표 3-3> 예비조사 대상 환자 특성 및 세부사항(1)

일련번호	1	출생년도	1993
진단연도	2014년	성별	여성
가장 오래 근무한 직업			
근무시작	2016년	근무종료	2018년
근무형태	시간제	근무시간(1일)	8시간
주요 근로 시간대	13:00～22:00		
구체적인 직무내용	미술학원강사		
취급했던 금속 및 화학물질	-		
회사지역	경기		
주로 일한 작업장소	옥내		
생산품	-		
두 번째로 오래 종사한 직업			
근무시작	2015	근무종료	2016
근무형태	교대제	근무시간(1일)	10시간
직무내용	판매직원		

<표 3-4> 예비조사 대상 환자 특성 및 세부사항(2)

일련번호	2	출생년도	1984
진단연도	2013	성별	남성
가장 오래 근무한 직업			
근무시작	2016년	근무종료	2018년
근무형태	전일제	근무시간(1일)	8시간
주요 근로 시간대	9:00 ~ 18:00		
구체적인 직무내용	물류센터		
취급했던 금속 및 화학물질	-		
회사지역	경기		
주로 일한 작업장소	옥내		
생산품	-		
두 번째로 오래 종사한 직업			
근무시작	2016	근무종료	2016
근무형태	교대제	근무시간(1일)	10시간 이상
직무내용	원양어선 항해사		

<표 3-5> 예비조사 대상 환자 특성 및 세부사항(3)

일련번호	3	출생년도	1991
진단연도	2014년	성별	여성
가장 오래 근무한 직업			
근무시작	2014년	근무종료	2017년
근무형태	전일제	근무시간(1일)	8시간
주요 근로 시간대	9:00~18:00		
구체적인 직무내용	컴퓨터 프로그래머		
취급했던 금속 및 화학물질	납 (납땜 공정하는 환경에서 함께 근무함)		
회사지역	경기		
주로 일한 작업장소	옥내		
생산품	프린터 감열지에 사용되는 리본 카트리지		
두 번째로 오래 종사한 직업			
근무시작	2017	근무종료	2018
근무형태	교대제	근무시간(1일)	8시간
직무내용	커피 바리스타		

<표 3-6> 예비조사 대상 환자 특성 및 세부사항(4)

일련번호	4	출생년도	1984년
진단연도	2010년	성별	여성
가장 오래 근무한 직업			
근무시작	2006년	근무종료	2014년
근무형태	교대제	근무시간(1일)	10시간 이상
주요 근로 시간대	오후 1시 ~ 밤 10시		
구체적인 직무내용	산부인과 간호사		
취급했던 금속 및 화학물질	항생제		
회사지역	서울		
주로 일한 작업장소	옥내		
생산품	-		
두 번째로 오래 종사한 직업			
근무시작	2016	근무종료	2018
근무형태	전일제	근무시간(1일)	10시간 이상
직무내용	사무직		

2018년 6, 7월 2달간 예비 조사에 참여한 인원은 총 4명이다. 남성이 1명 여성이 3명으로 조사 당시 연령대는 20대 2명, 30대 2명이다. 예비조사 참여자 4명 모두 대학 이상을 졸업하였고 현재는 대부분 사무직이나 기술직에 종사하고 있었다.

환자군의 진단 연도는 2010, 2013, 2014년으로 확인되었으며 발병 당시 나이는 20대였다. 새롭게 질병이 발병한 환자는 예비조사 연구에 참여하지 않았다.

관련성이 의심되는 유해요인에 노출과 관련한 취미생활을 한 경우는 없었으며, 1명의 환자에게서 학창 사절 납에 노출된 이력을 확인할 수 있었다. 실제로 납 공정을 했던 기간은 한 달 미만이었으나 납땜을 시행하는 공간에서 2013~2014까지 1년간 함께 작업을 했다고 표현하며 이후 질병이 발병했다고 환자는 말하였다. 4명이 모두 과거나 현재 직업력 상에서 교대근무를 수행한 것이 특징적이라 할 수 있었다.

본 조사 시행 시 평가도구의 ‘구체적인 직무 내용 기술’ 부분을 통해, 객관식 체크에서는 놓치거나 오분류될 수 있는 유해요인 노출을 최대한 다시 확인할 수 있도록 연구조사원에 대한 교육을 시행하였다.

4. 환자-대조군 연구 설계

1) 환자-대조군 모집 방법 결정

환자군은 국립암센터 신경과 외래를 통해 내원하는 다발성경화증 신환 및 기존 환자를 대상으로 연구 목적 및 절차에 대한 설명 및 동의를 구한 후 상기 위험요인 평가도구를 활용한 조사를 실시할 예정이다.

대조군은 리서치 업체를 섭외하여 환자군의 4배수를 확보하고 직접 해당 지역사회에 방문하여 인터뷰를 진행할 예정이다. 환자군과 연령, 성별, 지역 변수를 매칭하여 대조군을 선발함으로써 교란변수 영향을 최소화 할 예정이다.

2) 표본 수 산출

표본 수 산출을 위해 다음과 같은 값을 사용하였다. 기대하는 교차비는 기존 연구 결과들을 참고하여 1.5로 책정하였다. 노출률을 산출하기 위해서는 다음의 사실들을 확인하였다.

(1) 근로시간 중 1/4 이상 화학물질 또는 기타 물질에 노출되는 경우 (2014년 제4차 근로환경조사 결과)

- 화학물질 : 여성과 남성이 각각 6.7%, 10.4%
- 연기/먼지 흡입 : 여성과 남성이 각각 9.9%, 21.9%
- 증기흡입 : 여성과 남성이 각각 3.7%, 8.7%

(1) 야간작업 노출률 (4차 국민건강영양조사 결과)

- 임금근로자 중 12.1%

위 자료를 바탕으로 대조군에서의 노출률을 10%, 15% 20% 로 가정하여 sample size를 산출하였다. 이 외 기준은 각 노출률에 대해 모두 동일하게 적용하였으며, 아래 <표 3-7> 에 나타내었다.

<표 3-7> Sample Size 산출기준

※집단별 평가 변수의 대푯값 : 평균표준편차, 비율 등의 값	
환자군에서 기대하는 Odds ratio	1.5
유의수준 a	0.05
검정력 1-β	0.8
위험요인에의 노출률	표 3-8. 10% 표 3-9. 15% 표 3-10. 20%
환자/대조군 비율	환자/대조군 비율 : 1:4

<표 3-8> 노출률 10%로 가정하여 산정한 표본 수

Input		
	Tail(s)	= Two
	Odds ratio	= 1.5
	Proportion p2	= 0.1
	a error prob	= 0.05
	Power(1-β error prob)	= 0.8
	Allocation ratio N2/N1	= 4
Out put		
	Sample size group 1	= 546
	Sample size group 2	= 2,184
	Total sample size	**= 2,730**
	Actual a	= 0.049
	Actual power	= 0.8

앞서 선정한 샘플사이즈 선정 기준과 함께, 대조군에서의 노출률을 10%로 채택하여 양측검정을 시행 할 경우, 환자군 546명과 대조군 2,184명으로 총 2,730명에 대한 조사가 필요한 것으로 나타났다.

<표 3-9> 노출률 15%로 가정하여 산정한 표본 수

Input	
Tail(s)	= Two
Odds ratio	= 1.5
Proportion p2	= 0.15
a error prob	= 0.05
Power(1-β error prob)	= 0.8
Allocation ratio N2/N1	= 4
Out put	
Sample size group 1	= 397
Sample size group 2	= 1,588
Total sample size	**= 1,985**
Actual a	= 0.05
Actual power	= 0.8

대조군에서의 노출률을 15%로 채택하는 경우, 환자군 397명과 대조군 1,588명으로 총 1,985명에 대한 조사가 필요한 것으로 나타났다.

<표 3-10> 노출률 20%로 가정하여 산정한 표본 수

Input		
	Tail(s)	= Two
	Odds ratio	= 1.5
	Proportion p2	= 0.2
	a error prob	= 0.05
	Power(1-β error prob)	= 0.8
	Allocation ratio N2/N1	= 4
Out put		
	Sample size group 1	= 324
	Sample size group 2	= 1,296
	Total sample size	**= 1,620**
	Actual a	= 0.05
	Actual power	= 0.8

대조군에서의 노출률을 20%로 채택하는 경우, 환자군 324명과 대조군 1,296명으로 총 1,620명에 대한 조사가 필요한 것으로 나타났다.

각 노출률에 따른 표본수 산정 결과, 기존 선행연구의 노출률에 가깝게 반영하여 15% 노출률을 채택하였으며, 가설에 따라 양측검정을 시행한 결과를 최종적으로 반영하였다. 따라서 환자군 397명과 대조군 1,588명으로 총 1,985명에 대한 조사를 제시하고자 한다.

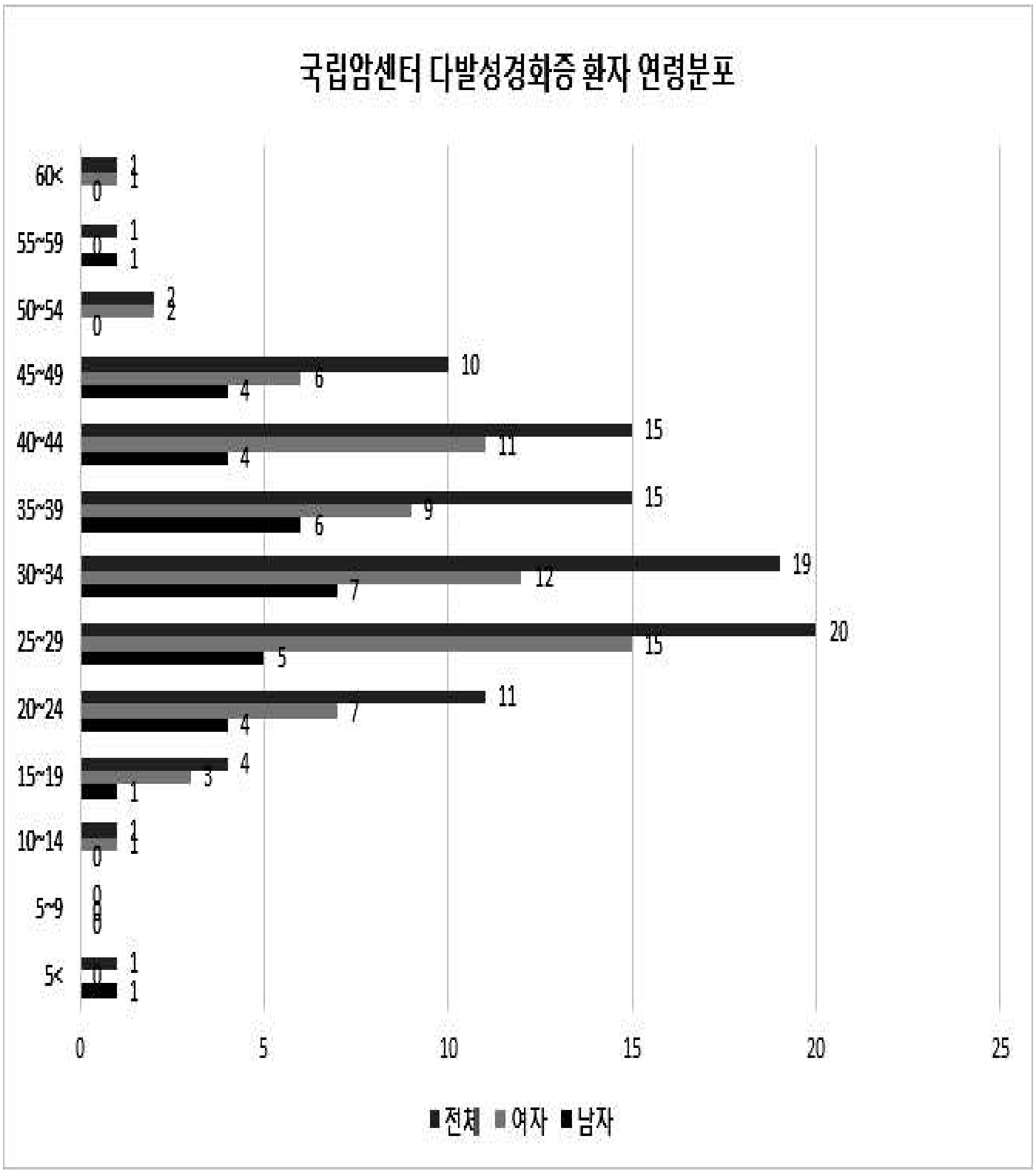
5. 국립암센터를 방문하는 다발성경화증 환자의 일반적 특성

다발성경화증 환자군 예비조사에 앞서 국립암센터를 방문한 환자군의 특성을 조사하였다. 2014년부터 2018년까지 국립암센터를 방문한 환자군 100명이 조사에 포함 되었으며, 남성이 33명(33%) 여성이 67명(67%)으로 여성에서 13% 더 높은 비를 차지하였다.

성별, 연령에 따른 분포를 확인하기 위해 5세단위로 범주화 하여 확인하였다. 전체 대상자 중 25~29세 연령에서 20%로 가장 높은 분율을 나타냈고, 30~34세에서 19%, 35~39세와 40~44세에서 15%, 20~24세 11%, 45~49세 10% 순으로 나타났으며<표 3-11>, [그림 3-7]을 통해 20~40대 연령이 높은 분율을 차지함을 확인할 수 있다. 성별을 층화하여 연령에 따른 분포를 확인한 결과, 남성에서는 30~34세 연령이 7명(21.27%)으로 가장 높은 분율을 나타냈으며, 35~39세에서 6명(18.2%), 25~29세에서 5명(15.2%) 순으로 나타났다. 여성에서는 25~29세가 15명(22.4%)으로 가장 높은 분율을 나타냈으며, 30~34세 12명(17.9%), 40~44세 11명(16.4%), 35~39세에서 9명(13.4%) 순으로 나타났다<표 3-11>. [그림 3-7]을 통해 대부분의 연령대에서 여성 환자가 더 높은 빈도로 조사된 것을 확인 할 수 있다.

<표 3-11> 국립암 센터 다발성경화증 환자의 일반적 특성

	남자		여자		전체	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
연령						
5>	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
5~9	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
10~14	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.0)
15~19	1	(3.0)	3	(4.5)	4	(4.0)
20~24	4	(12.1)	7	(10.5)	11	(11.0)
25~29	5	(15.2)	15	(22.4)	20	(20.0)
30~34	7	(21.2)	12	(17.9)	19	(19.0)
35~39	6	(18.2)	9	(13.4)	15	(15.0)
40~44	4	(12.1)	11	(16.4)	15	(15.0)
45~49	4	(12.1)	6	(9.0)	10	(10.0)
50~54	0	(0.0)	2	(3.0)	2	(2.0)
55~59	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
60<	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.0)



[그림 3-7] 국립암센터 다발성경화증 환자 연령분포

환자군의 개인적 특성에 따른 분포를 확인하기 위해, 결혼상태와 키, 몸무게에 대한 조사 결과를 아래 <표 3-12>에 제시하였다. 결혼상태는 기혼, 미혼으로 구분하여 조사하였으며, 남성은 미혼자가 21명(63.6%), 기혼자가 12명(36.4%)으로 미혼자가 기혼자에 비해 많았고, 여성은 미혼자가 34명(50.7%), 기혼자가 32명(47.8%)으로 비슷하였다. 남성의 평균키는 173.8±4.2cm, 평균 몸무게는 72.6±8.6kg으로 나타났고, 여성의 평균키는 161.6±4.8cm, 평균 몸무게는 57.0±12.5kg으로 나타났다.

<표 3-12> 국립암센터 다발성경화증 환자군의 개인적 특성

		남성		여성	
		N/MEAN	(%/±SD)	N/MEAN	(%/±SD)
결혼		33	(100.0)	67	(100.0)
	기혼	12	(36.4)	32	(47.8)
	미혼	21	(63.6)	34	(50.7)
	결측	0	(0.0)	1	(1.5)
키/몸무게					
	키	173.8	(±4.2)	161.6	(±4.8)
	몸무게	72.6	(±8.6)	57.0	(±12.5)

환자군의 건강행태를 확인하기 위해 흡연력과 음주력에 대한 조사를 실시하였다. 남성은 흡연자가 15명(45.5%), 비흡연자가 15명(45.5%)으로 같은 비를 나타냈으며, 흡연자의 주당 평균 흡연빈도는 6±2.4회이고, 평균 흡연양은 13.5±8.9개피로 나타났다. 여성은 흡연자가 3명(4.5%), 비흡연자가 53명(79.1%)으로 나타났으나 무응답자의 비가 높아 결과의 과대 또는 과소 추정의 영향이 있을 것으로 보인다. 흡연자의 주당 평균 흡연빈도는 7±0.0회이고, 평균 흡연양은 8.0±2.8개피로 나타났다.

음주력에 대한 조사는 남성에서 음주자가 13명(39.3%), 비음주자가 17명(51.5%)로 비음주자의 많았으며, 음주자의 주당 평균 음주빈도는 1.2±0.8회였고, 평균 음주 양은 6.7±4.9잔이었다. 여성은 음주자가 13명(19.4%), 비음주자가 43명(64.1%)로 나타났으나 흡연력과 마찬가지로 무응답자의 비가 높아 결과의 과대 또는 과소 추정의 영향이 있을 것으로 보인다. 음주자의 주당 평균 음주빈도는 1.0±0.8회로 나타났고, 평균 음주 양은 4.1±2.4잔으로 나타났다.

<표 3-13> 국립암센터 다발성경화증 환자의 건강행태

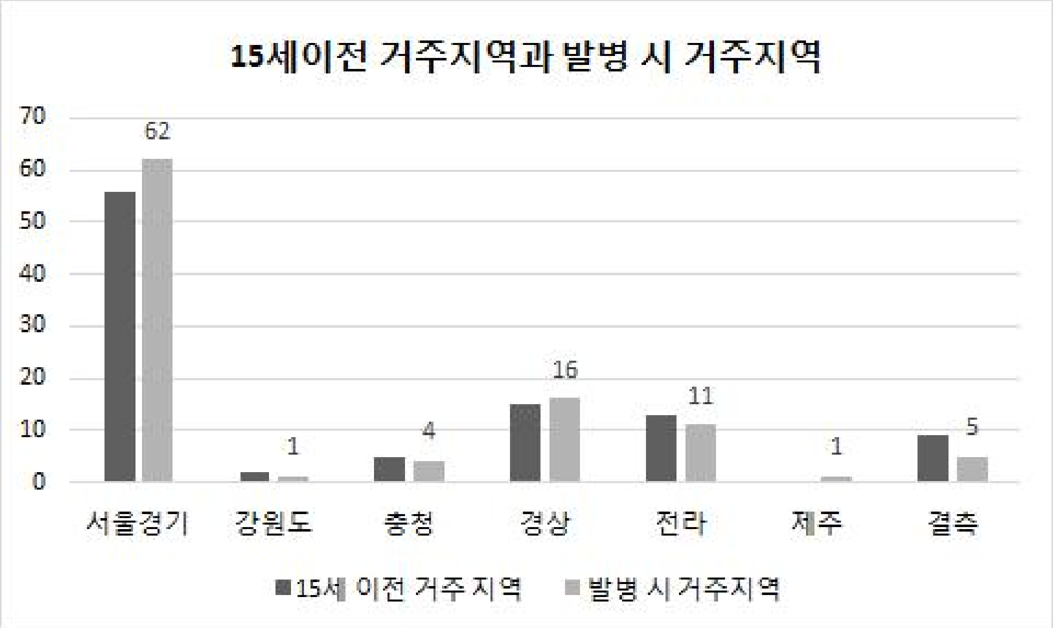
	남성		여성		전체	
	N	(%/±SD)	N	(%/±SD)	N	(%/±SD)
흡연						
유	15	(45.5)	3	(4.5)	18	(18.0)
무	15	(45.5)	53	(79.1)	68	(68.0)
무응답	3	(9.0)	11	(16.4)	14	(14.0)
흡연 빈도(주)	6.0	(±2.4)	7.0	(±0.0)	6.1	(±2.2)
흡연 양(개피)	13.5	(±8.9)	8.0	(±2.8)	12.8	(±8.5)
음주						
유	13	(39.3)	13	(19.4)	26	(26.0)
무	17	(51.5)	43	(64.1)	60	(60.0)
결측	3	(9.1)	11	(16.4)	14	(14.0)
음주 빈도(주)	1.2	(±0.8)	1.0	(±0.8)	1.1	(±0.8)
음주 양(잔)	6.7	(±4.9)	4.1	(±2.4)	5.4	(±4.0)

진단 당시 실제 거주 지역은 서울 17%, 경기 34% 로 전체의 51%를 차지하였다. 그 외 지역으로는 충청북도 17%, 인천광역시 13%, 부산광역시와 강원도가 각각 2%, 대구광역시와 대전광역시가 각각 1%로 확인되었다. 15세 이전 거주지역과 발병 시 거주지역은 서울경기지역이 각각 56%, 62%로 가장 높은 비율을 차지하였다. 그 외 지역으로는 경상도, 전라도, 충청도, 강원도, 제주도가 있었다.

<표 3-14> 국립암센터 다발성경화증 환자의 지역분포

	N(MEAN)	%(±SD)
실제 거주 지역 1. 광역단위		
서울특별시	17	17
부산광역시	2	2
대구광역시	1	1
인천광역시	13	13
광주광역시	7	7
대전광역시	1	1
울산광역시	2	2
세종특별자치시	0	0
경기도	34	34
강원도	2	2
충청북도	21	21
충청남도	0	0
전라북도	0	0
전라남도	0	0
경상북도	0	0
경상남도	0	0
제주특별자치도	0	0
15세 이전 거주 지역		
서울경기	56	56
강원도	2	2
충청	5	5
경상	15	15
전라	13	13
제주	0	0
결측	9	9

발병시 거주지역			
	서울경기	62	62
	강원도	1	1
	충청	4	4
	경상	16	16
	전라	11	11
	제주	1	1
	결측	5	5



[그림 3-8] 15세 이전 거주지역과 발생시 거주지역

환자가 병을 발견한 이후 아무 치료 받지 않는 경우가 14%, 고용량 스테로이드 치료로 시작하는 경우가 55%, 그 외 주사제와 면역 억제제를 혼용하거나 혈전용해제 복용 하는 경우가 기타로 31%로 확인 되었다.

전체 환자 중에서 재발 경험이 있는 자는 82% 이다. 이는 탈수초와 축삭손상이 발생하였다가 다시 회복되기를 반복하는 다발성경화증의 특성을 잘 나타내고 있다.

발병 후 3일 이내 치료 받은 대상자가 14%, 3-7일이 20%, 1-2주 사이 23%, 치료까지 2주 이상 걸린 대상자가 30% 이상으로 가장 많은 것으로 확인되었다.

<표 3-15> 국립암센터 다발성경화증 환자의 치료방향과 재발여부

		N	%
발병 후 치료 방향			
	아무 치료 받지 않음	14	14
	고용량 스테로이드 치료	55	55
	그 외 기타 치료	31	31
발병 후 치료 시기			
	3일 이하	14	14
	3-7일	20	20
	1-2주	23	23
	2주 이상	30	30
	결측	13	13
재발 유무			
	재발 있음	18	18
	재발 없음	82	82

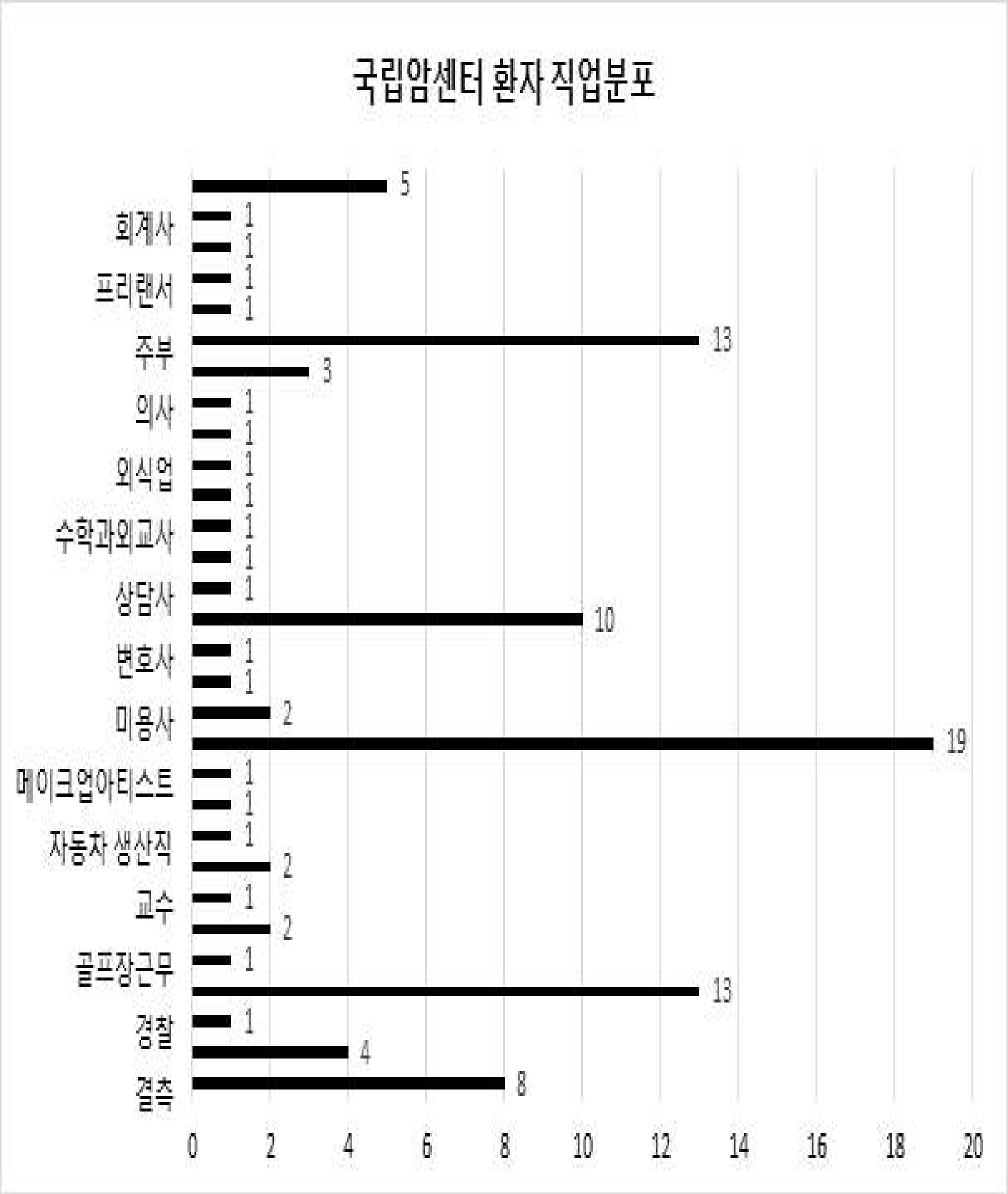
조사대상 환자의 질병발생 이후 치료 당시 직업 분포를 확인한 결과 무응답자 8명을 제외한 총 92명의 직업력을 확인할 수 있었다. 무직이 19명(19.0%)로 가장 높게 나타났고, 주부 13명(13.0%), 학생 13명(13.0%), 사무직 10명(10.0%), 회사원 5명(5.0%), 간호사 4명(4.0%), 자영업 3명(3.0%)순으로 나타났다. 그 외 직업에 대해서는 1명-2명 정도로 조사되었다.

교대근무 중인 대상자는 의사, 간호사, 경찰, 자동차 공장 생산직으로 6%로 확인되었다. 무직으로 경제활동을 하지 않는 환자는 19%로 높은 수준으로 확인되었다. 다음으로 사무직과 회사원이라고 답한 비율이 15% 학생이 13% 순으로 높았다. 그 외에 교사, 군인, 자영업, 디자이너, 메이크업아티스트, 수녀, 치위생사 등이 있다.

<표 3-16> 국립암센터 다발성경화증 환자의 직업

직업군	N	%
결측	8	8
간호사	4	4
경찰	1	1
학생	13	13
골프장근무	1	1
교사	2	2
교수	1	1
군인	2	2
자동차 생산직	1	1
디자이너	1	1
메이크업아티스트	1	1
무직	19	19
미용사	2	2
바리스타	1	1
변호사	1	1
사무직	10	10
상담사	1	1
수녀	1	1
수학과외교사	1	1
영양사	1	1

직업군	N	%
외식업	1	1
은행원	1	1
의사	1	1
자영업	3	3
주부	13	13
치위생사	1	1
프리랜서	1	1
학원강사	1	1
회계사	1	1
회사원	5	5



[그림 3-9] 국립암센터 환자 직업분포

6. 국민건강보험공단 빅데이터를 이용한 발생률/유병률

다발성경화증 환자군의 특성을 파악하기 위해 국민건강보험공단의 빅데이터를 분석하여 환자군의 발생과 유병 현황과 가입자격, 소득수준, 업종에 따른 분포를 기술하였다.

2002년부터 2017년까지 해당 연도에 한 번 이상 다발성경화증으로 병원을 방문한 사람을 연도별 유병자로 정의하였다. 다발성경화증 환자의 판단은, 주상병 1개와 부상병 1개 중 질병분류 코드로 G35(다발성경화증)가 등록된 사람 중 신경과 진료기록과 종합병원 이상의 병원에서 진료 기록이 있는 사람을 다발성경화증 환자로 정의하였다. 질병의 특성을 감안하여 첫 수진 시점 시 60세 이상인 자는 다발성경화증 환자에서 제외하였다. 이 경우 건강보험공단 자료에서 환자로 확인된 경우의 신뢰도는 비교적 높은 수준이라고 볼 수 있다. 그러나 다발성경화증 환자의 신경학적 증상이 모호하고 정확한 진단이 매우 어렵기 때문에 의원이나 병원급에서 다른 진단명으로 진료를 받고 있는 경우도 있을 수 있다는 점을 감안하면, 지금의 유병자 수는 과소 평가된 것이라고 보는 것이 더 타당할 것이다.

연도별 유병자 수는 2002년 남성 721명, 여성 575명, 총 1,296명이었으며 2017년에는 남성 756명, 여성 1314명으로 총 2,070명이다. 이는 다발성경화증 환자 수의 증가를 직접적으로 의미하는 것이 아니므로 해석에 주의를 기울여야 한다. 국민건강보험공단 데이터는 보험공단에의 청구자료를 기반으로 만들어지

므로 데이터를 구축하는 과정에서 진단 코드의 변화, 다발성경화증에 대한 진단 기준의 변화, 한국에서의 진단 성향의 변화, 산정 특례 적용 등 보험 관련 정책의 변화와 진단 기술의 발달로 인해 건강보험공단 청구에 포함되는 유병자 수가 계속 증가한 것으로 볼 수 있다. 진단 기술의 발전 정도와 산정 특례의 체계화 등을 감안할 때 최근의 유병자 수가 타당한 수치라고 볼 수 있다.

다발성경화증 환자의 남녀 비율은 2002년부터 2004년 까지는 남성이 1.2배 정도 다소 높은 수준으로 확인 되나 2005년부터는 꾸준히 여성 유병자의 빈도가 높았다. 2002년부터 2017년까지 15년간 전체 비율은 남성 42.1%, 여성 57.8%로 여성이 15.6% 높았다.

가장 최근인 2017년 유병자수를 기준으로 남성 유병자 수는 756명, 여성 유병자 수는 1,314명으로 전체적으로 2,070명의 환자가 있는 것을 확인하였다. 유병자의 평균 연령은 45.6세였으며 남성 유병자의 평균 연령이 47.3세로 여성의 44.5세보다 더 높았다.

<표 3-17> 다발성경화증 연도별 유병자 기초특성

	남성			여성			전체		
	N	MEAN(±SD)		N	MEAN(±SD)		N	MEAN(±SD)	
2002년	721	55.1	(±16.5)	575	44.2	(±15.8)	1296	50.3	(±17.1)
2003년	782	56.1	(±15.7)	574	42.8	(±14.6)	1356	50.4	(±16.6)
2004년	629	52.2	(±16.2)	553	41.5	(±14.2)	1182	47.2	(±16.2)
2005년	627	48.3	(±15.8)	698	42.0	(±14.1)	1325	45.0	(±15.3)
2006년	663	47.0	(±14.8)	790	42.4	(±14.4)	1453	44.5	(±14.8)
2007년	891	51.0	(±16.8)	958	43.7	(±14.6)	1849	47.2	(±16.1)
2008년	851	51.1	(±17.0)	1015	43.5	(±14.4)	1866	47.0	(±16.1)
2009년	722	48.5	(±15.9)	1064	43.5	(±14.3)	1786	45.6	(±15.2)
2010년	767	48.6	(±15.4)	1078	43.7	(±13.8)	1845	45.7	(±14.7)
2011년	821	49.1	(±16.3)	1205	44.3	(±14.2)	2026	46.3	(±15.3)
2012년	770	48.0	(±15.4)	1204	43.9	(±13.6)	1974	45.5	(±14.5)
2013년	715	47.9	(±14.8)	1245	44.5	(±13.5)	1960	45.7	(±14.1)
2014년	746	47.4	(±14.4)	1340	44.5	(±13.5)	2086	45.5	(±13.9)
2015년	759	47.2	(±14.5)	1382	44.8	(±13.9)	2141	45.7	(±14.2)
2016년	755	47.2	(±14.5)	1433	44.8	(±14.1)	2188	45.6	(±14.3)
2017년	756	47.3	(±14.9)	1314	44.5	(±14.3)	2070	45.6	(±14.6)

2004년부터 2017년까지 각 연도별 남녀 유병률을 나타내었다 <표 3-18>. 유병률은 인구 10만 명당 유병률을 나타내었으며, 각 연도별 남녀 유병률 산출을 위해 통계청의 연도별 성별에 따른 주민등록 연앙인구를 분모로 이용하였다. 10만 명당 유병률 산출 결과 2005년 까지 여성보다 남성이 높은 수준으로 확인되었으나, 2006년 이후 꾸준히 여성 유병률이 높게 확인되었다.

<표 3-18> 다발성경화증 연도별 유병률

	남성		여성		전체	
	N	유병률†	N	유병률†	N	유병률†
2004	629	2.88	553	2.68	1,182	2.78
2005	627	2.87	698	3.38	1,325	3.12
2006	663	3.04	790	3.82	1,453	3.42
2007	891	4.09	958	4.64	1,849	4.35
2008	851	3.90	1,015	4.92	1,866	4.40
2009	722	3.32	1,064	5.16	1,786	4.21
2010	767	3.53	1,078	5.23	1,845	4.36
2011	821	3.78	1,205	5.85	2,026	4.79
2012	770	3.55	1,204	5.85	1,974	4.67
2013	715	3.31	1,245	6.07	1,960	4.66
2014	746	3.47	1,340	6.56	2,086	4.97
2015	759	3.55	1,382	6.81	2,141	5.14
2016	755	3.56	1,433	7.11	2,188	5.29
2017	756	3.60	1,314	6.58	2,070	5.05

† 10만 명당 유병률/ 통계청 주민등록연앙인구

2004년부터 2017년 까지 다발성경화증으로 병원을 방문한 환자를 대상으로 종합병원 혹은 상급종합병원 신경과 진료를 받은 자 중에서 최초 진단일을 구분하고 이를 기준으로 연도별 신규 환자 수를 확인하였다. 신규 발생을 확인하기 위하여 2002년, 2003년 대상자는 발생자에서 제외하였다. 2004년부터 2017년까지 연평균 신규환자 수는 287.8명, 남녀 비율은 남성이 41.0%, 여성이 58.9%로 여성이 남성보다 17.8% 높은 비율을 보였다. 13년간 총 발생한 신규환자 수는 남성이 1,655명, 여성이 2,375명으로 총 4,030명이 확인되었다.

<표 3-19> 다발성경화증 발생자의 기초특성

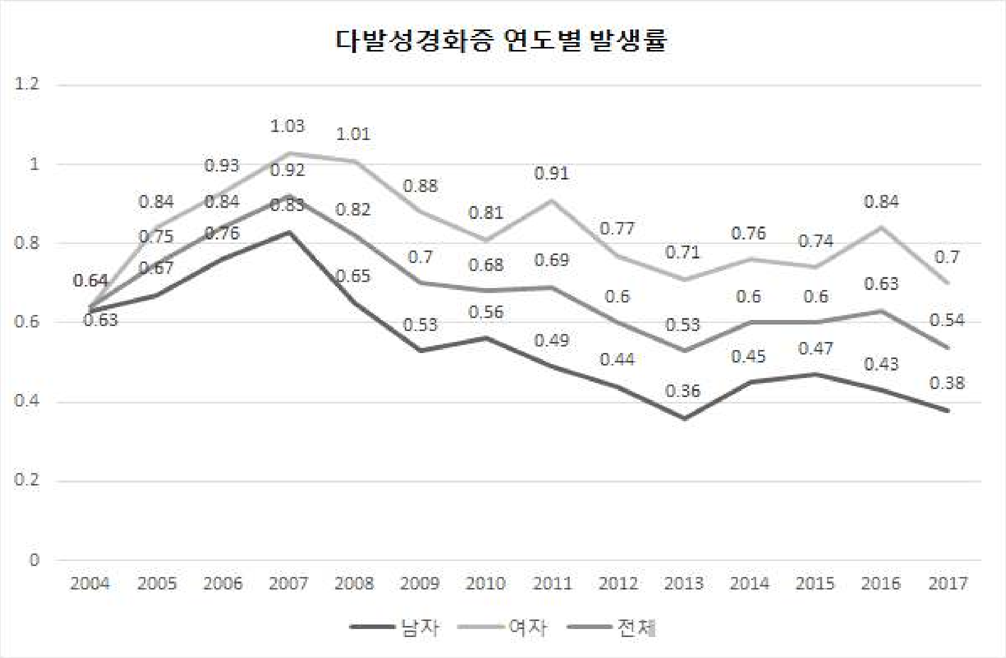
	남성			여성			전체		
	N	MEAN(±SD)		N	MEAN(±SD)		N	MEAN(±SD)	
2004	137	40.2	(±11.5)	133	36.2	(±11.3)	270	38.2	(±11.6)
2005	146	39.8	(±10.7)	173	37.2	(±11.6)	319	38.4	(±11.3)
2006	165	40.5	(±10.6)	193	37.3	(±11.1)	358	38.8	(±11.0)
2007	180	39.6	(±11.4)	212	38.4	(±11.4)	392	39	(±11.4)
2008	141	39.2	(±11.1)	209	37.6	(±11.9)	350	38.3	(±11.6)
2009	116	39.6	(±11.4)	181	37.9	(±12.0)	297	38.6	(±11.8)
2010	122	37.6	(±10.6)	166	37.6	(±11.0)	288	37.6	(±10.8)
2011	106	39.8	(±12.6)	187	38.4	(±11.6)	293	38.9	(±11.9)
2012	96	39.4	(±10.9)	158	38.2	(±12.5)	254	38.7	(±11.9)
2013	78	39.1	(±11.3)	146	38.6	(±11.7)	224	38.7	(±11.5)
2014	97	39.9	(±11.1)	156	36.7	(±12.1)	253	37.9	(±11.8)
2015	100	38.5	(±11.2)	151	36.5	(±12.4)	251	37.3	(±12.0)
2016	91	36.4	(±11.0)	170	36.4	(±12.3)	261	36.4	(±11.9)
2017	80	36.3	(±10.6)	140	36.3	(±11.3)	220	36.3	(±11.0)

2004년부터 2017년까지 각 연도별 남녀 발생자와 발생률을 나타내었다<표 3-20>. 발생률은 인구 10만 명당 발생률을 나타내었으며, 각 연도별 남녀 발생률 산출을 위해 통계청의 연도별 성별에 따른 주민등록 연앙인구를 분모로 이용하였다.

<표 3-20> 다발성경화증 연도별 발생률

	남		여		전체	
	N	발생률†	N	발생률†	N	발생률†
2004	137	0.63	133	0.64	270	0.64
2005	146	0.67	173	0.84	319	0.75
2006	165	0.76	193	0.93	358	0.84
2007	180	0.83	212	1.03	392	0.92
2008	141	0.65	209	1.01	350	0.82
2009	116	0.53	181	0.88	297	0.70
2010	122	0.56	166	0.81	288	0.68
2011	106	0.49	187	0.91	293	0.69
2012	96	0.44	158	0.77	254	0.60
2013	78	0.36	146	0.71	224	0.53
2014	97	0.45	156	0.76	253	0.60
2015	100	0.47	151	0.74	251	0.60
2016	91	0.43	170	0.84	261	0.63
2017	80	0.38	140	0.70	220	0.54

† 10만 명당 유병률/ 통계청 주민등록연앙인구



[그림 3-10] 다발성경화증 연도별 발생률

13년간 평균적으로 발생률은 남성이 10만 명당 0.55명, 여성이 10만 명당 0.83 명, 전체 10만 명당 0.68명이었다. 남녀 발생 비율은 남성 41.0%, 여성 58.9% 로 여성 17.8% 높은 비율을 차지했다. 다발성경화증 발생은 2007년까지 증가 추세를 보이다가 이후 감소하는 그래프를 보였다. 그러나 이는 실제 발생이 감소해서 나타나는 현상이라기보다는 진단의 정밀성이 증가하면서 유사 질환군의 분류가 명확해지기 때문에 나타나는 현상으로 보는 것이 타당하다.

<표 3-21> 연령표준화 다발성경화증 발생률

	발생률	95% 신뢰구간
2004	0.7	(0.62-0.79)
2005	0.8	(0.72-0.90)
2006	0.9	(0.80-1.00)
2007	1.0	(0.88-1.08)
2008	0.9	(0.77-0.95)
2009	0.7	(0.65-0.82)
2010	0.7	(0.61-0.77)
2011	0.7	(0.63-0.79)
2012	0.6	(0.53-0.68)
2013	0.5	(0.47-0.61)
2014	0.6	(0.53-0.68)
2015	0.6	(0.53-0.68)
2016	0.6	(0.55-0.71)
2017	0.5	(0.46-0.60)

※ 표준인구 : 2015년 주민등록 연앙인구

연령표준화 발생률 산출을 위해 2015년 주민등록 연앙인구를 표준인구로 설정하였다. 2004년 10만 명당 0.7명으로 시작해 2007년 10만 명당 1.0명으로 가장 높은 수준을 차지했다. 2014년부터 2016년에는 10만 명당 0.6명 2017년은 10만 명당 0.5명으로 매년 비슷한 추이의 발생률을 나타낸다.

다발성경화증 신규 환자군의 건강보험 가입자격에 따른 남녀 분포를 확인하였다 <표 3-22>. 가입자격은 지역가입자, 지역피부양자, 직장가입자, 직장피부양자, 의료급여 세대주, 의료급여 세대원으로 구분하였다. 남성 1,655명과 여성 2,375명으로 총 4,030명이 조사 되었으며 전체 대상자 중 직장피부양자(30.8%), 직장가입자(29.5%)가 높은 분율을 차지하였다. 남성 신규환자는 직장가입자가 36.9%로 가장 높은 분율을 나타냈으며, 지역가입자 21.9%, 직장피부양자 19.8%, 지역피부양자 12.7%, 의료급여세대주 5.8%, 의료급여 세대원 0.7% 순으로 나타났다. 여성 신규환자는 직장피부양자가 38.4%로 가장 높은 분율을 나타냈으며, 직장가입자 24.3%, 지역 피부양자 20.1%, 지역가입자 10.0%, 의료급여 세대주 3.5%, 의료급여 세대원 1.5% 순으로 나타났다.

<표 3-22> 다발성경화증 신규환자군의 가입자격에 따른 분포

가입자격	남성		여성		합계	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
지역가입자	362	(21.9)	237	(10.0)	599	(14.9)
지역피부양자	211	(12.7)	478	(20.1)	689	(17.1)
직장가입자	611	(36.9)	578	(24.3)	1189	(29.5)
직장피부양자	328	(19.8)	913	(38.4)	1241	(30.8)
의료급여세대주	96	(5.8)	84	(3.5)	180	(4.5)
의료급여세대원	12	(0.7)	36	(1.5)	48	(1.2)
결측 값	35	(2.1)	49	(2.1)	84	(2.1)
합계	1655	(100.0)	2375	(100.0)	4030	(100.0)

다발성경화증 신규 환자군의 건강보험 소득수준에 따른 남녀 분포를 확인하였다 <표 3-23>. 지역가입자 및 직장가입자의 소득수준 파악을 위해 매달 소득수준에 따라 지불하는 보험료 등급을 확인하였다. 1~20 등급으로 분류되어 있는 보험료 등급에 따라, 1~5등급(소득분위 0~25%), 6~10등급(소득분위 26~50%), 11~15등급(소득분위 51~75%), 16~20등급(소득분위 76~100%)으로 구분하였고, 보험료 20등급으로 분류 되지 않은 의료급여 수급권자도 함께 구분하여 제시하였다. 전체 대상자 중 소득분위 76~100%에 해당하는 경우가 28.0%로 가장 많았으며, 소득분위 51~75%인 경우가 24.4%로 신규환자의 절반 이상이 소득분위 51%이상에 해당하였다. 이어서 소득분위 26~50%가 19.3%, 소득분위 0~25%가 16.3%, 의료급여수급권자가 12.0%로 나타나 소득이 줄어듦에 따라 신규환자 발생 분율도 적게 나타났다. 소득수준에 따른 남성, 여성 신규 환자군을 층화하여 확인한 결과에서도 마찬가지로, 소득분위 76~100%에서 가장 높은 분율을 차지하였으며(남성 28.2%, 여성 27.8%), 소득분위 51~75%, 소득분위 26~50%, 소득분위 0~25%, 의료급여수급권자 순으로 나타나 소득이 낮을수록 두 집단 모두 적은 분율을 나타내었다.

<표 3-23> 다발성경화증 신규환자군의 소득수준에 따른 분포

소득수준	남성		여성		합계	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
의료급여수급권자	211	(12.7)	272	(11.5)	483	(12.0)
소득분위 0~25%	249	(15.0)	409	(17.2)	658	(16.3)
소득분위 26~50%	301	(18.2)	477	(20.1)	778	(19.3)
소득분위 51~75%	427	(25.8)	557	(23.5)	984	(24.4)
소득분위 76~100%	467	(28.2)	660	(27.8)	1127	(28.0)
합계	1655	(100.0)	2375	(100.0)	4030	(100.0)

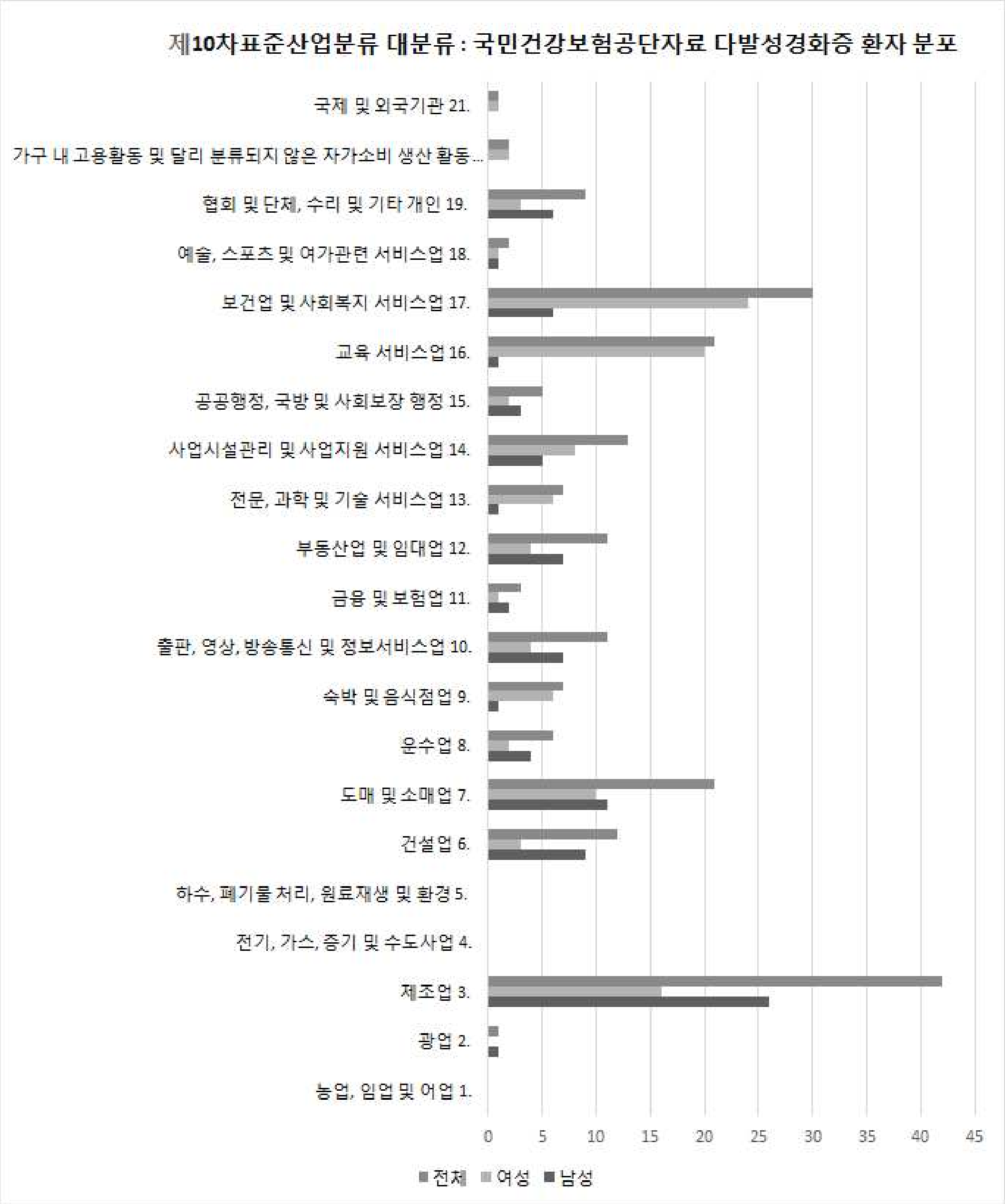
다발성경화증 신규환자군 중 직장가입자 1,189명에 대한 산업 분포를 확인하였으며, 그 중 985명이 결측으로 확인되어 총 204명에 대한 결과를 확인하였다. ‘제 10차 표준산업분류 대분류’에 따라 21개의 분류를 확인하였고, 전체 대상자 중 제조업이 3.5%로 가장 높게 나타났다.

산업대분류에 따른 다발성경화증 신규 환자군을 남, 녀 층화하여 확인한 결과, 남성은 제조업이 4.3%로 가장 높게 나타났으며, 이어서 도매 및 소매업 1.8%, 건설업 1.5%순으로 나타났다. 여성은 보건업 및 사회복지 서비스업에서 4.2%로 가장 높게 나타났으며, 이어서 교육 서비스업에서 3.5%, 제조업 2.8%순으로 나타났다.

<표 3-24> 다발성경화증 신규 환자 중 직장가입자의 산업별 분포

제 10차 표준산업분류 대분류	남성 N	남성 (%)	여성 N	여성 (%)	전체 N	전체 (%)
농업, 임업 및 어업	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
광업	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
제조업	26	(4.3)	16	(2.8)	42	(3.5)
전기, 가스, 증기 및 수도사업	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
하수, 폐기물 처리, 원료재생 및 환경 복원업	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
건설업	9	(1.5)	3	(0.5)	12	(1.0)
도매 및 소매업	11	(1.8)	10	(1.7)	21	(1.8)
운수업	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
숙박 및 음식점업	1	(0.2)	6	(1.0)	7	(0.6)
출판, 영상, 방송통신 및 정보서비스업	7	(1.1)	4	(0.7)	11	(0.9)
금융 및 보험업	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
부동산업 및 임대업	7	(1.1)	4	(0.7)	11	(0.9)
전문, 과학 및 기술 서비스업	1	(0.2)	6	(1.0)	7	(0.6)
사업시설관리 및 사업지원 서비스업	5	(0.8)	8	(1.4)	13	(1.1)
공공행정, 국방 및 사회보장 행정	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
교육 서비스업	1	(0.2)	20	(3.5)	21	(1.8)

제 10차 표준산업분류 대분류	남성 N	남성 (%)	여성 N	여성 (%)	전체 N	전체 (%)
보건업 및 사회복지 서비스업	6	(1.0)	24	(4.2)	30	(2.5)
예술, 스포츠 및 여가관련 서비스업	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
협회 및 단체, 수리 및 기타 개인 서비스업	6	(1.0)	3	(0.5)	9	(0.8)
가구 내 고용활동 및 달리 분류되지 않은 자가소비 생산 활동	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
국제 및 외국기관	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
결측 값	520	(85.1)	465	(80.4)	985	(82.8)
전체	611	(100.0)	578	(100.0)	1189	(100.0)



[그림 3-11] 제10차 표준산업분류 대분류: 국민건강보험공단 자료 다발성경화증 환자 분포

Ⅳ. 결론 및 요약

다발성경화증은 중추신경계의 대표적인 탈수초성 질환의 하나로 시신경, 척수 혹은 뇌의 초점성 증상들이 나타났다가 다시 회복되기를 반복하는 질환이다. 수년의 기간 동안 재발하면서 점차 진행하여 신경학적 장애를 유발하고 최종적으로 사망에 이르게 할 수 있는 질환으로 그 원인에 대해서는 다양한 견해가 존재한다. 일반적 원인으로는 면역학적 기전에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며, HLA 항원 및 cytokine 유전자 등의 유전학적 요인과 자외선, 감염, 식이, 지리적 위치 등의 환경적 요인이 관련성 있는 것으로 알려졌다. 반면 사회 경제적 요인과 발병간의 관계는 명확하게 밝혀진 바가 없고, 교대근무, 유기용제, 중금속, 마취가스, 극저주파 전자기장, 스트레스 등의 직업적 요인은 의심되는 요인으로 연구가 되었으나 대부분 충분한 인과관계가 확립되지 못하였다.

우리나라에서도 다발성경화증의 직업적 발병원인에 관한 관심이 높아져, 산재 신청이 이루어지고 대법원에서의 인정 판결이 나오고 있으나 업무 관련성에 대한 의학적 평가 기준이 명확하지 않은 실정이다. 따라서 이 연구는 환자군과 대조군을 정의하고 발병률이 낮은 다발성경화증의 특성을 감안하여 환자군의 인구학적, 직업적 특성과 질병 악화에 영향을 주는 직업적·환경적 위험요인을 규명하는데 필요한 조사틀을 구축하고자 하였다.

연구진은 문헌고찰을 통해 확인된 직업적 위험요인과 함께 환경적 위험요인에 대한 고찰 내용을 추가하여 환자-대조군 연구에 사용할 조사지를 개발하였

다. 국제적 다기관 연구에서 사용하고 있는 조사지를 참고로 하여, 국내 인구 특성과 생활 특성을 감안하여 수정을 하였으며, 조사지에는 생년월일, 성별, 교육수준, 출생·성장·거주지역, 과거력과 흡연, 신체활동 요인, 호르몬 관련 요인을 개인적 요인으로 포함하였다. 환경적 요인은 햇빛 노출의 정도를 평가하기 위해 야외활동 빈도, 자외선 차단제 사용, 피부색 및 유형을 포함하였다. 직업적 요인과 관련해서는 매우 다양한 물리적, 화학적, 사회심리적 요인과의 관련성이 제기되고 있는 만큼 ‘열린 질문’과 ‘닫힌 질문’을 모두 사용하여 조사 대상자의 전체 직업력을 감안할 때 각각의 요인에 대한 평가가 가능하도록 하였다.

개발된 조사도구를 사용하여 국립암센터 외래환자를 대상으로 예비조사를 실시하였다. 남성 1명, 여성 3명의 환자가 참여하였으며 4명 모두 과거 및 현재 직업력 상 교대근무를 수행한 것으로 확인되었다. 그 중 1명의 환자에게서 납노출 이력을 확인하였다.

다발성경화증 환자의 업종별, 직업별 발생률과 유병률을 확인하고 직업적 환경적 특성을 파악하기 위해 연구대상자의 규모와 기간 등을 산출하였다. 대조군에서의 노출률을 15%로 가정하고, 통계적 검정력 80%, α error 5%, 오즈비 1.5 으로 설정하여 환자와 대조군을 1:4로 매칭 할 경우 397명의 환자와 1,588명의 대조군에 대한 조사가 필요하였다. 이 경우 유의성을 확인할 수 있는 유해요인으로는 교대근무와 유기용제 복합노출, 중금속 복합노출 등이 가능할 것이다.

한편, 직업적, 환경적 요인에 대한 추가 조사에 앞서 조사 기관 환자의 일반적 특성과 직업적, 환경적 특성을 확인하였다. 국립암센터를 내원하는 총 100명

의 환자들을 대상으로 특성을 확인을 한 결과 20대 후반에서 30대 초반의 여성이 27명으로 가장 많았다. 100명중 10명을 제외하고는 20대에서 40대까지의 환자들이었다. 진단당시 거주지는 64명이 서울, 인천, 경기이고 지방 중 가장 빈도가 높은 곳은 충북이었다. 15세 이전 거주지역이나 발생 시 거주지역 역시 모두 서울경기 지역이 가장 많았다. 진단 당시 환자의 직업은 무직인 경우가 19명으로 가장 많았으며 다음으로 주부가 13명, 학생이 13명이었다. 간호사(4명), 군인(2명), 자동차 생산직(1명), 미용사(2명), 의사(1명) 등 일부 화학적 요인 및 야간 근무 등에 노출되었을 것으로 판단되는 직업군이 일부 있었다.

산출한 연구 대상자 수의 적용 가능성을 파악하기 위하여 건강보험공단의 빅데이터를 이용해 발생률과 유병률을 확인하였다. 진단의 모호성과 전문성을 고려하여 가장 보수적인 기준으로 청구자료 상 환자를 정의하였다. 연도별 유병자 수는 2002년에 남성 721명, 여성 575명이었으나 2017년에 남성 756명, 여성 1314명이었다. 연도별 유병률은 주민등록연앙인구를 기준으로 할 때 2017년 10만 명당 남성에서 3.60, 여성에서 6.58이었다. 신규 발생 환자의 수는 매우 적어서 매년 200명에서 300명 정도였으며 2017년의 경우 남성 80명, 여성 140명이었다. 신규 발생 환자 중 약 30%가 직장가입자였고 제조업에 종사하는 경우는 3.5% 였다. 여성의 경우에는 상대적으로 보건업 및 사회복지 서비스업 종사자의 비율이 4.1%로 높았다.

건강보험공단의 빅데이터로 확인한 전체 환자의 규모를 볼 때 환자-대조군 연구 수행을 위해서는 신규 발생자만을 연구대상으로 해서는 실제 연구 수행의 어려움이 있을 것으로 보인다. 또한 다발성경화증이 악화와 완화를 반복하며 오랜 기간 유병상태가 지속되는 질병이고, 직업적 요인 및 환경적 요인이 악화

에 기여하는 바가 있다는 주장 등을 감안하면 유병 환자를 연구대상으로 하여 충분한 통계적 검정력을 확보하는 것이 더 중요하다고 판단하였다.

즉, 다발성경화증과의 관련성이 제기되고 있는 직업적 위험요인의 영향을 파악하기 위해서는 유병 환자를 대상으로 하여, 자세한 직업력과 근무 형태, 고용형태, 환경적 위험요인을 포함한 조사가 필요한 상황이며, 약 400여명의 환자에 대한 조사가 필요할 것으로 판단하였다. 유병자의 규모를 감안하면, 3년 정도의 시간이 주어질 경우 환자군에 대한 조사와 대조군에 대한 조사는 가능하다고 판단하였다. 다만 2017년에 마련된 새로운 진단기준을 적용하기 위해서는 진단에 대한 질적 관리가 가능한 기관을 중심으로 제한적으로 시행을 하는 것이 타당한데, 실제 희귀질환의 특성상 진단과 치료가 매우 제한적인 기관에서 이루어지고 있으므로 이에 대한 접근은 가능할 것으로 판단하였다. 이렇게 조사를 수행할 경우 야간근무의 영향, 화학적 요인에 대한 복합 노출 등에 대해서는 확인이 가능할 것으로 판단하였다.

이상의 연구 결과를 감안할 때 2017년 개정된 진단기준에 따라 다발성경화증으로 확진된 유병 환자를 대상으로 환자-대조군 연구를 수행할 경우 직업적 요인으로서 야간근무를 포함한 교대근무, 유기용제 복합노출, 중금속 노출 등과의 관련성을 확인할 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 다발성경화증 환자들에 대한 인터뷰 기반 연구를 통해 직업력을 바탕으로 가능한 직업적 위험 요인을 확인하거나 새로운 가설을 구축할 수 있는 기술적 역학 연구를 수행할 수 있다. 개별 사례에 대한 기술적 역학 연구는 현재까지 밝혀지지 않은 가설을 수립하는 한편, 한국에서 다빈도로 나타나는 직업적 요인에 대한 기본 현황 분석이 가능하도록 하는데 기여할 것이다. 이러한 사례 연구는 한국의 다발성경화증

환자들의 직업적 특성을 파악한다는 점에서도 큰 의미가 있을 것이다.

한편, 개발된 조사도구를 활용한 환자-대조군 연구는 환경적 요인에 대한 추가 조사를 통하여 한국의 다발성경화증의 직업적 위험요인을 환경적 위험요인의 영향을 고려하여 평가할 수 있다는 점에서 그 의미가 크다고 할 수 있다. 최근 희귀 자가면역질환에 있어서 환경적 요인과의 영향에 대한 연구가 외국에서 활발하다는 점을 감안하면, 희귀 자가면역질환의 직업적 위험 요인을 밝히는데 있어 환경적 요인의 영향을 감안하는 연구방법을 구축하는 효과도 추가로 기대할 수 있다. 적절한 통계적 검정력을 확보하기 위해서는 최근 진단기준의 변화한 희귀질환이라는 점을 감안하여 이후 3년간 환자군에 대한 조사와 이에 짝지은 대조군에 대한 조사가 함께 이루어져야 통계적 검정력을 확보할 수 있는 충분한 환자군 조사가 가능할 것이다. 즉, 2019년부터 2021년 3개년간 추가 연구를 진행하면서 2121년 여름까지 환자군 및 짝지은 대조군에 대한 조사를 마무리하고, 이후 수집된 자료들을 바탕으로 조사한 직업적 위험요인과 환경적 위험요인의 연관성의 강도 등에 대한 통계적 분석을 시행해야 한다. 2019년 환자군에 대한 조사를 집중적으로 수행하여 1차 사례 연구를 진행 한 후 이 연구결과를 바탕으로 조사도구에 대한 수정 보완을 실시하여 2차 사례 연구 및 환자군 조사를 2021년까지 지속적으로 진행해야 한다. 희귀 질환임을 감안할 때 환자군에 대한 조사가 완료된 이후에 대조군에 대한 조사를 하는 것은 한계가 있을 것으로 판단되므로 환자군 조사와 동시에 짝지은 지역사회 대조군 조사를 지속적으로 수행하도록 해야할 것이다.

이번 연구는 진단이 쉽지 않은 환자군 정의에 대해 전문가의 의견을 통해 제안하였고 건강보험 공단의 빅데이터를 이용하여 현재 국내 다발성경화증 환

자의 유병과 발생현황을 확인하였다. 또한 현재 충분한 인과관계가 확인 되지 못한 희귀질환의 직업적 위험요인의 원인적 연관성을 확인하기 위해 타당한 연구 설계를 제안하고 방법론을 제시하였다는 점에서 그 의의가 있다. 이를 바탕으로 후속 연구를 진행하고 연구 대상 위험요인의 관련성에 대한 통계적인 입증이 가능할 것으로 기대된다.

Ⅴ. 참 고 문 헌

ACKERMAN, Kurt D., et al. Stressful life events precede exacerbations of multiple sclerosis. Psychosomatic Medicine, 2002, 64.6: 916-920.

AMINZADEH, Kevin K.; ETMINAN, Mahyar. Dental amalgam and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Journal of public health dentistry, 2007, 67.1: 64-66.

ARCHELOS, Juan J.; STORCH, Maria K.; HARTUNG, Hans-Peter. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Associationand the Child Neurology Society, 2000, 47.6: 694-706.

ASCHERIO, Alberto. Environmental factors in multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics, 2013, 13.sup2: 3-9.

BARNETT, Michael H., et al. Immunoglobulins and complement in postmortem multiple sclerosis tissue. Annals of neurology, 2009, 65.1: 32-46.

BAR-OR, Amit. Immunology of multiple sclerosis. Neurologic clinics, 2005, 23.1: 149-175.

BARRAGÁN-MARTÍNEZ, Carolina, et al. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and

meta-analysis. PLoS One, 2012, 7.12: e51506.
BJØRNEVIK, Kjetil, et al. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: the EnvIMS study. Multiple Sclerosis Journal, 2014, 20.8: 1042-1049.
BRIONES-BUIXASSA, Laia, et al. A case-control study of psychosocial factors and their relationship to impairment and functionality in multiple sclerosis. Journal of health psychology, 2017, 1359105317692142
BROWN, R. F., et al. A review of stress-relapse interactions in multiple sclerosis: important features and stress-mediating and-moderating variables. Multiple Sclerosis Journal, 2005, 11.4: 477-484.
BROWN, R. F., et al. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part II. Direct and indirect relationships. Multiple Sclerosis Journal, 2006, 12.4: 465-475.
BULJEVAC, Dragan, et al. Self reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study. Bmj, 2003, 327.7416: 646.
BROWNE, Paul, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. Neurology, 2014, 83.11: 1022-1024.
BUNTINX, Mieke, et al. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-γ and TNF-α on apoptosis. Journal of neuroscience

research, 2004, 76.6: 834-845
CHOFFLON, Michel. Mechanisms of action for treatments in multiple sclerosis. BioDrugs, 2005, 19.5: 299-308.
CHUNG, Soo-Eun, et al. Burden of disease of multiple sclerosis in Korea. Epidemiology and health, 2012, 34.
CONRADI, Silja, et al. Environmental factors in early childhood are associated with multiple sclerosis: a case-control study. BMC neurology, 2011, 11.1: 123.
CORREALE, Jorge; YSRRAELIT, María Célica; GAITÁN, María Inés. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. Brain, 2009, 132.5: 1146-1160.
D'HOOGHE, M. B., et al. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 2010, 16.7: 773-785.
DUAN, Shurong, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neuroscience letters, 2014, 570: 108-113.
ERMANN, Joerg; FATHMAN, C. Garrison. Autoimmune diseases: genes, bugs and failed regulation. Nature immunology, 2001, 2.9: 759
ETEMADIFAR, M., et al. Soil heavy metals are associated with the distribution of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. Acta Neurologica Scandinavica, 2016, 134.4: 292-299.
FISCHER, Jill S., et al. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple

sclerosis? A practitioner's guide. Journal of Neurologic Rehabilitation, 1994, 8.3: 151-164.

FRAGOSO, Yara Dadalti. Modifiable environmental factors in multiple sclerosis. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2014, 72.11: 889-894.

FRISCHER, Josa M., et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. Brain, 2009, 132.5: 1175-1189.

GIORDANO, A., et al. The Multiple Sclerosis Knowledge Questionnaire: a self-administered instrument for recently diagnosed patients. Multiple Sclerosis Journal, 2010, 16.1: 100-111.

GOLDMAN CONSENSUS GROUP. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 2005, 11.3: 328-337.

GOODIN, D. S., et al. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 1999, 52.9: 1737-1737.

GUSTAVSEN, S., et al. Shift work at young age is associated with increased risk of multiple sclerosis in a Danish population. Multiple sclerosis and related disorders, 2016, 9: 104-109.

Handel, A. E., Giovannoni, G., Ebers, G. C., &Ramagopalan, S. V.

(2010). Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology, 6(3), 156.

HANDEL, Adam E., et al. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology, 2010, 6.3: 156.

HARTL, Christina, et al. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. Journal of the neurological sciences, 2017, 375: 160-164.

HEDSTRÖM, A. K., et al. Shift work influences multiple sclerosis risk. Multiple Sclerosis Journal, 2015, 21.9: 1195-1199.

HEDSTRÖM, Anna Karin, et al. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. Annals of neurology, 2011, 70.5: 733-741.

HEIM, Christine, et al. Regional prevalence of fatiguing illnesses in the United States before and after the terrorist attacks of September 11, 2001. Psychosomatic medicine, 2004, 66.5: 672-678

HENDERSON, Andrew PD, et al. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. Annals of neurology, 2009, 66.6: 739-753.

HENRY, Judy P., et al. Investigation of a cluster of multiple sclerosis in two elementary school cohorts. Journal

of environmental health, 2007, 69.10: 34-40.
ISLAM, Talat, et al. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. Neurology, 2007, 69.4: 381-388.
JOHANSEN, Christoffer. Electromagnetic fields and health effects—epidemiologic studies of cancer, diseases of the central nervous system and arrhythmiarelated heart disease. Scandinavian journal of work, environment &health, 2004, 1-80.
KERN, S.; ZIEMSSEN, T. Brain—immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 2008, 14.1: 6-21.
KIM, Inah, et al. Working hours and depressive symptomatology among full-time employees: Results from the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2007—2009). Scandinavian journal of work, environment &health, 2013, 515-520.
KIM, N.-H., et al. Prevalence of multiple sclerosis in Korea. Neurology, 2010, 75.16: 1432-1438.
LANDTBLOM, Anne-Marie, et al. Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence. Epidemiology, 1996, 429-433.
LANDTBLOM, Anne-Marie, et al. The risk for multiple sclerosis in female nurse anaesthetists: a register based study. Occupational and environmental medicine, 2006, 63.6:

387-389.
LI, Jiong, et al. The risk of multiple sclerosis in bereaved parents A nationwide cohort study in Denmark. Neurology, 2004, 62.5: 726-729.
LINK, Hans; MÜLLER, Ragnar. Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system. Archives of neurology, 1971, 25.4: 326-344.
LUCAS, R. M., et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. Neurology, 2011, 76.6: 540-548.
LUCCHINETTI, Claudia, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Annals of Neurology: Official Journal of the American NeurologicalAssociation and the Child Neurology Society, 2000, 47.6: 707-717.
MAGALHAES, Sandra, et al. The EnvIMS study: design and methodology of an international case-control study of environmental risk factors in multiple sclerosis. Neuroepidemiology, 2015, 44.3: 173-181.
MOHR, David C., et al. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. Bmj, 2004, 328.7442: 731.
MOHR, David C., et al. Moderating effects of coping on the relationship between stress and the development of new brain lesions in multiple sclerosis. Psychosomatic

medicine, 2002, 64.5: 803.
MOHR, David C., et al. Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. Neurology, 2000, 55.1: 55-61.
MOWRY, Ellen M., et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. Annals of neurology, 2010, 67.5: 618-624.
MUNGER, Kassandra L., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. Jama, 2006, 296.23: 2832-2838.
MUNGER, Kassandra L., et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology, 2004, 62.1: 60-65.
NAPIER, Melanie D., et al. Heavy metals, organic solvents, and multiple sclerosis: An exploratory look at gene-environment interactions. Archives of environmental & occupational health, 2016,71.1:26-34.
OLSSON, Tomas; BARCELLOS, Lisa F.; ALFREDSSON, Lars. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology, 2017, 13.1: 25.
PEDERSEN, Camilla, et al. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and risk for central nervous system disease: an update of a Danish cohort study among utility workers. International archives of

occupational and environmental health, 2017, 90.7: 619-628.

POTAGAS, C., et al. Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: a prospective study. Multiple Sclerosis Journal, 2008, 14.9: 1262-1268.

PUGLIATTI, Maura, et al. A questionnaire for multinational case–control studies of environmental risk factors in multiple sclerosis (E nv IMS-Q). Acta Neurologica Scandinavica, 2012, 126: 43-50.

RAINE, Cedric S., et al. Demyelination in primate autoimmune encephalomyelitis and acute multiple sclerosis lesions: a case for antigen-specific antibody mediation. Annals of neurology, 1999,46.2:144-160.

RAMAGOPALAN, S. V., et al. Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. Neurology, 2011, 76.16: 1410-1414.

RIISE, Trond; MOEN, Bente E.; KYVIK, Knut Rasmus. Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. Epidemiology, 2002, 13.6: 718-720.

SAWCER, Stephen, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature, 2011, 476.7359: 214.

SIMPSON JR, Steve, et al. sun exposure across the life course significantly Modulates early Multiple sclerosis clinical

course. Frontiers in neurology, 2018, 9: 16.
SIMPSON, Steve, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. Annals of neurology, 2010, 68.2: 193-203.
SLOKA, Scott, et al. A quantitative analysis of suspected environmental causes of MS. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2011, 38.1: 98-105.
SMOLDERS, Joost, et al. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 2008, 14.9: 1220-1224.
SOILU-HANNINEN, M., et al. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact PTH levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery &Psychiatry, 2007.
STEFANO, Sotgiu, et al. Review Does the "Hygiene Hypothesis" Provide an Explanation for the High Prevalence of Multiple Sclerosis in Sardinia?. Autoimmunity, 2003, 36.5: 257-260.
TRAPP, Bruce D.; NAVE, Klaus-Armin. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder?. Annu. Rev. Neurosci., 2008, 31: 247-269.
TURABELIDZE, George, et al. Multiple sclerosis prevalence and possible lead exposure. Journal of the neurological sciences, 2008, 269.1-2: 158-162.

VAN DER MEI, Ingrid AF, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. Bmj, 2003, 327.7410: 316.

VAN DER MEI, Ingrid AF, et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. Journal of neurology, 2007, 254.5: 581.

WATERMAN, Stacey J.; EL-FAWAL, H. A.; SNYDER, Carroll A. Lead alters the immunogenicity of two neural proteins: a potential mechanism for the progression of lead-induced neurotoxicity. Environmentalhealth perspectives, 1994, 102.12: 1052.

WESNES, Kristin, et al. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: the EnvIMS study. Multiple Sclerosis Journal, 2015, 21.4: 388-395.

WESTBERG, M., et al. Occupational exposure to UV light and mortality from multiple sclerosis. American journal of industrial medicine, 2009, 52.5: 353-357.

WINGERCHUK, Dean M. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. Therapeutic advances in neurological disorders, 2012, 5.1: 13-22.

WITHERICK, Jonathan, et al. Mechanisms of oxidative damage in multiple sclerosis and a cell therapy approach to treatment. Autoimmune diseases, 2011, 2011.

WOOTLA, Bharath; ERIGUCHI, Makoto; RODRIGUEZ, Moses. Is

multiple sclerosis an autoimmune disease?. Autoimmune diseases, 2012,
2012.

VI. 부 록

부록1) 예비연구 절차 설명문

연구 제목 : 다발성경화증 환자-대조군 연구를 위한 설문지 준비조사

다음 설명문은 본 연구에 참여할 경우 귀하의 역할을 자세히 설명해 놓은 것이니 꼭 읽어보십시오. 이 연구는 자발적으로 참여 의사를 밝히신 분에 한하여 수행될 것이며, 귀하께서는 본 연구에 참여 의사를 결정하기에 앞서, 연구가 왜 수행되고, 귀하의 정보가 어떻게 사용될지, 연구가 어떤 것을 포함하고 있는지와 가능한 이점, 위험, 불편함은 무엇인지에 대하여 이해하는 것이 중요합니다. 다음의 설명을 신중하게 시간을 가지고 주의 깊게 읽어보시기 바라며 본 설명서는 귀하가 모르는 용어들이 있을 수 있으므로, 잘 모르는 부분에 대해서는 연구책임자 혹은 연구담당자에게 문의하시기 바랍니다.

책임연구자 : 한양대학교 의과대학 직업환경의학교실 교수 송 재 철
연구담당자 : 국립암센터 연구간호사 박 나 영

1. 연구 목적

이 연구의 목적은 다발성경화증 환자군을 정의하고 지역사회기반 환자-대조군 모형을 구축하기 위함에 있습니다. 국내 다발성경화증 환자의 업종별, 직업별 발생률과 유병률을 확인하고, 직업적·환경적 위험요인에 노출과 질병 발생을 관련성을 파악하며, 직업적·환경적 위험요인과 상호작용하는 유전적·면역학적 특성과 질병 악화에 영향을 주는 요인을 파악하기 위한 연구입니다.

2. 연구 방법에 관한 설명

1) 예측 연구 참여자 수

- 연구 시작일(IRB승인 이후)부터 ~ 2020년 11월까지 총 1,985명(환자군: 397명, 대조군: 1,588명)이 본 연구에 참여할 예정입니다.

2) 조사방법

- 연구 일정에 맞추어 환자의 일반적 사항 및 직업적 위험요인에 대한 설문조사를 시행합니다.

3. 연구 참여자에게 예견되는 부작용

- 환경 노출 및 직업력에 대한 설문조사를 시행합니다. 연구 참여에 따른 부작용은 거의 없습니다.

4. 금전적 비용

- 연구에 참여하는 데 따른 추가적인 금전적 부담은 없습니다.

5. 자발적인 참여

- 귀하의 사전조사연구 참여 여부 결정은 자발적인 것이므로 참여를 거부하실 수 있으며, 귀하는 절대 억지로 참여해서는 안 되며 참여를 결정한 후에도 언제든지 중단할 수 있습니다.
- 귀하가 본 연구의 사전조사에 참여하지 않아도 아무런 불이익을 받지 않을 것입니다.

6. 신분의 비밀 보장

- 귀하의 신원정보를 포함하여 모든 설문조사내용은 기밀이 유지 될 것이며, 해당 법규 및 규정이 허용하는 범위 정도로만 허용되고, 공개적으로 이용되지 않을 것입니다.
- 이 연구의 결과가 의학 문헌에 발표되는 경우에도 귀하의 신원정보는 공개되지 않을 것입니다.

부록2)

연구 동의서

1. 본인은 연구에 대해 구두로 설명을 듣고 상기 설문조사 대상자 설명문을 읽었으며, 이 연구에 충분히 이해한 것을 확인합니다.

2. 본인에게 질문을 할 기회가 주어졌습니다.

3. 본인의 참여가 자발적이라는 것을 이해하고 있으며 참여하는 것에 대하여 자발적으로 동의합니다.

4. 본인은 이후의 치료에 영향을 받지 않고 언제든지 연구의 참여를 거부하거나 연구의 참여를 중도에 철회할 수 있고 이러한 결정이 나에게 해가 되지 않으리라는 것을 알고 있습니다.

5. 이 설명서 및 동의서에 서명함으로써 의학 연구 목적으로 나의 개인정보가 현행 법률과 규정이 허용하는 범위 내에서 연구자가 수집하고 처리하는 데 동의합니다.

6. 본인은 이 동의서 사본을 받을 것을 알고 있습니다.

설 문 대 상 자 : (성명)______________(서명) ______________(서명일)____________

동의서를 설명한 사람 : (성명)______________(서명) ______________(서명일)____________

책 임 연 구 자 : (성명)______________(서명) ______________(서명일)____________

부록3) Environment Risk Factors in Multiple Sclerosis(EnvIMS) 연구에서 사용하고 있는 설문지(EnvIMS-Q)

1

This Questionnaire will be read by an automatic optical reader.

- Please use a blue or black pen to indicate your answer choice.
- Put an X in the box which corresponds to your correct answer choice: ☒
- If you put an X in the wrong box, please fill in the whole box entirely and then select the correct answer by placing an X in the correct box. ■
- Please note the * next to the question number indicates a question that you will be asked to evaluate on the Questionnaire Evaluation Form that came with this questionnaire.

Participant ID:______________

Start time of questionnaire: ☐☐ : ☐☐ **AM / PM (Circle one)** **Date:**____/____/__________

Section 1: Demographics

1. Year of birth:

19 ☐☐

2. What is the highest level of education attained by yourself, your mother and your father?

	Yourself	Your mother	Your father
Did not complete elementary school	☐	☐	☐
Completed elementary school	☐	☐	☐
High school diploma	☐	☐	☐
CEGEP or college diploma	☐	☐	☐
Technical or trade school diploma	☐	☐	☐
University degree (Bachelor's)	☐	☐	☐
Graduate studies	☐	☐	☐
↳ (Specify level e.g. Master's, PhD, etc)	______	______	______
Don't know	☐	☐	☐

3*. Please complete the following table with information about where you lived at the following ages:

	Town/City	Province/State & Country
At birth		
0-5 yrs		
6-10 yrs		
11-15 yrs		
16-20 yrs		
21-25 yrs		
26-30 yrs		

4*. What are your birth parents' ethnicities?

	Your father	Your mother
White	☐	☐
Chinese	☐	☐
Latin American	☐	☐
Arab	☐	☐
Aboriginal (e.g. North American Indian, Inuit)	☐	☐
West Asian (e.g. Iranian, Afghan)	☐	☐
Black	☐	☐
Japanese	☐	☐
Southeast Asian (e.g. Vietnamese, Cambodian)	☐	☐
Korean	☐	☐
South Asian (e.g. Indian, Sri Lankan)	☐	☐
Filipino	☐	☐
Other (Specify) ______	☐	☐

5*. Please indicate the year of birth of your brothers and sisters. I am an only child ☐

	1	2	3	4	5	6
Year of Birth:	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐
Sex (M/F)	M☐ F☐	M☐ F☐	M☐ F☐	M☐ F☐	M☐ F☐	M☐ F☐

Section 2: Sun Exposure

1*. Please select the corresponding box below to the colour that best matches the natural colour of your skin at the inner upper arm (without tanning). Set the colour chart against the inner part of your arm, between the elbow and the armpit, and select the number that corresponds best to the part of the figure that is closest to the colour of your skin.

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2

2*. What is the tanning reaction of your skin to its first sun exposure in the summer, with *no* use of sunscreen?

1. Always burn, never tan ☐
2. Usually burn, tan less than average (with difficulty) ☐
3. Sometimes mild burn, tan about average ☐
4. Rarely burn, tan more than average (with ease) ☐
5. Don't know ☐

3*. What is the natural colour of your hair as an adult?

1. Black ☐
2. Dark Brown ☐
3. Light Brown ☐
4. Blonde ☐
5. Red ☐

4*. What colour are your eyes?

1. Black ☐
2. Brown ☐
3. Grey, green ☐
4. Blue ☐
5. Hazel ☐

5*. In the past, in summer, how often did your activities (playing, participating in sports, watching sports, gardening, walking, work activities, etc.) take you outside at the following ages?

	Not that often	Reasonably often	Quite often	Virtually all the time
0-5 yrs	☐	☐	☐	☐
6-10 yrs	☐	☐	☐	☐
11-15 yrs	☐	☐	☐	☐
16-20 yrs	☐	☐	☐	☐
21-25 yrs	☐	☐	☐	☐
26-30 yrs	☐	☐	☐	☐
In the past 3 years	☐	☐	☐	☐

6*. In the past, in winter, how often did your activities (playing, participating in sports, watching sports, shovelling snow, walking, work activities, etc.) take you outside at the following ages?

	Not that often	Reasonably often	Quite often	Virtually all the time
0-5 yrs	☐	☐	☐	☐
6-10 yrs	☐	☐	☐	☐
11-15 yrs	☐	☐	☐	☐
16-20 yrs	☐	☐	☐	☐
21-25 yrs	☐	☐	☐	☐
26-30 yrs	☐	☐	☐	☐
In the past 3 years	☐	☐	☐	☐

7*. At the following ages, where have your work and occupational activities (including parenting, caregiving, etc.) been carried out:

	Mainly indoors	Mainly outdoors	Same time spent indoors and outdoors
16-20 yrs	☐	☐	☐
21-25 yrs	☐	☐	☐
26-30 yrs	☐	☐	☐

8*. On weekends and holidays, how much time did you normally spend outside at these ages:

	Never	<1 hour/day	1-2 hours/day	3-4 hours/day	>4 hours/day
0-5 yrs	☐	☐	☐	☐	☐
6-10 yrs	☐	☐	☐	☐	☐
11-15 yrs	☐	☐	☐	☐	☐
16-20 yrs	☐	☐	☐	☐	☐
21-25 yrs	☐	☐	☐	☐	☐
26-30 yrs	☐	☐	☐	☐	☐

9*. How often did you go on vacation to sunny places during winter months at these ages?

	Never/seldom	1 week/year or less	1-2 weeks/year	4+ weeks/year
0-5 yrs	☐	☐	☐	☐
6-10 yrs	☐	☐	☐	☐
11-15 yrs	☐	☐	☐	☐
16-20 yrs	☐	☐	☐	☐
21-25 yrs	☐	☐	☐	☐
26-30 yrs	☐	☐	☐	☐

10*. How often did you use sun protection (sunscreen or protective clothing such as hats, long sleeves) at these ages?

	Never/seldom	Sometimes	Quite often	Almost always
0-5 yrs	☐	☐	☐	☐
6-10 yrs	☐	☐	☐	☐
11-15 yrs	☐	☐	☐	☐
16-20 yrs	☐	☐	☐	☐
21-25 yrs	☐	☐	☐	☐
26-30 yrs	☐	☐	☐	☐

11. How often did you use sunlamps or tanning beds at these ages?

	Never/Seldom	Less than once/year	Less than once/month	Once or more/month
16-20 yrs	☐	☐	☐	☐
21-25 yrs	☐	☐	☐	☐
26-30 yrs	☐	☐	☐	☐

SECTION 3: DIET

We would like to ask you information about your diet when you were a **"teenager" (between 13 and 19 years old).** If your diet changed substantially during this period of time, please try to report the average consumption for the period.

1*. Please indicate in which season(s) you generally consumed the following foods while you were a teenager (age 13-19 years)?
(you may choose more than one checkbox per row).

	Winter	Spring	Summer	Fall	Never/ seldom
Cows' milk (liquid or reconstituted powdered)	☐	☐	☐	☐	☐
Other type of milk (Specify: ________)	☐	☐	☐	☐	☐
Yogurt	☐	☐	☐	☐	☐
Eggs (prepared any style)	☐	☐	☐	☐	☐
Fresh cheeses (e.g. fresh ricotta, cottage cheese, cream cheese)	☐	☐	☐	☐	☐
Aged cheeses (e.g. Parmesan, strong cheddar)	☐	☐	☐	☐	☐
Smoked cheeses	☐	☐	☐	☐	☐
Other cheeses (e.g. cheddar, marble, feta, havarti, mozzarella, Monterey jack, gouda, pecorino, Gloucester, Cheshire)	☐	☐	☐	☐	☐
Red meat (e.g. Beef, lamb, venison, bison) or Cold cuts (of all types)	☐	☐	☐	☐	☐
Smoked meat & pork	☐	☐	☐	☐	☐
Hot dogs, frankfurters, weiners	☐	☐	☐	☐	☐
Fresh fish	☐	☐	☐	☐	☐
Frozen fish	☐	☐	☐	☐	☐
Preserved fish (in oil, in salt, dried)	☐	☐	☐	☐	☐
Smoked fish	☐	☐	☐	☐	☐
Shellfish					
(i) Molluscs (cuttlefish, octopus, squid, mussels, clams, oyster, scallops, etc.)	☐	☐	☐	☐	☐
(ii) Crustaceans (prawns, scampi, lobster, shrimp, crab, etc.)	☐	☐	☐	☐	☐

2a*. Please indicate how often you generally consumed the following foods while you were a teenager (age 13-19 years).
(please select only one box per row).

	Never	Less than once/month	1-3 times/ month	Once/week	2-3 times/ week	More than 3 times/week
Cows' milk (liquid or reconstituted powdered)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Other type of milk (Specify: ________)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Yogurt	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Eggs (prepared any style)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fresh cheeses (e.g. fresh ricotta, cottage cheese, cream cheese)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Aged cheeses (e.g. Parmesan, strong cheddar)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Continues next page

4

	Never	Less than once/month	1-3 times/ month	Once/week	2-3 times/ week	More than 3 times/week
Smoked cheeses						
Other cheeses (e.g. cheddar, marble, feta, havarti, mozzarella, Monterey jack, gouda, pecorino, Gloucester, Cheshire)						
Red meat (e.g. Beef, lamb, venison, bison) or Cold cuts (of all types)						
Smoked meat & pork						
Hot dogs, frankfurters, weiners						
Fresh fish						
Frozen fish						
Preserved fish (in oil, in salt, dried)						
Smoked fish						
Shellfish						
(i) Molluscs (cuttlefish, octopus, squid, mussels, clams, oyster, scallops, etc.)						
(ii) Crustaceans (prawns, scampi, lobster, shrimp, crab, etc.)						

2b*. We are particularly interested in how often you consumed the following specific types of fish as a teenager:

	Never	Less than once/month	1-3 times/ month	Once/week	2-3 times/ week	More than 3 times/week
Canned salmon						
Fresh or frozen salmon (not including smoked)						
Canned tuna						
Fresh or frozen tuna						
Trout, Carp						
Halibut						
Sardines, anchovies						
Fresh or frozen mackerel						
Cod						
Herring						
Grouper, swordfish						
Flounder, sole, smelt						
Pickerel, snapper, perch						
Other: specify ______						

3*. What type of water did you usually drink when you were a teenager? *(you can check more than one box per row)*

	No Consumption	For drinking	For cooking	To make coffee/tea/hot drinks	Don't remember
Well water, spring water					
Tap water					
Bottled water					
Don't know					

4*. How often did you use the following condiments and oils as a teenager (including as dressings, or sauces, and for cooking)?
(Please check only one box per row)

	Never	Less than once/ mth	1-3 times/ mth	Once/ week	2-3 times/ week	4-5 times/ week	More than 5 times/week
Butter							
Margarine							
Lard							
Mayonnaise							
Vegetable oil							
(i) Corn, sesame, walnut, sunflower, flaxseed, safflower oil							
(ii) Canola, peanut, olive, coconut, avocado, almond oil							
(iii) Other vegetable oils. Specify: ______							

5*. Did you take any of the following dietary supplements while you were a *teenager*?

	Yes	No	Don't know
Cod liver oil liquid	☐	☐	☐
Cod liver oil capsules	☐	☐	☐
Fish oil capsules	☐	☐	☐
Multivitamins	☐	☐	☐
Calcium	☐	☐	☐
Vitamin B12	☐	☐	☐
Vitamin C	☐	☐	☐
Vitamin D	☐	☐	☐

6*. Please report what type of milk you were given when you were a baby. *(You can select more than one box per column and line).*

	At Birth	From 1-3 mths	From 4-6 mths	From 7-9 mths	From 10 mths & older
Breast milk	☐	☐	☐	☐	☐
Artificial formula	☐	☐	☐	☐	☐
Other milk (e.g. cow, soy, etc.) Specify:______________	☐	☐	☐	☐	☐
Don't know	☐	☐	☐	☐	☐

SECTION 4: MEDICAL HISTORY

The following questions concern illnesses that you may have had when you were younger.

1*. Please indicate at what age you had the following illnesses or surgical interventions. To help you remember, think about which school grade you were in when you had the illness/surgery. Check all that apply.

	Didn't have	Don't know	Did have	Age at diagnosis 0-5 yrs	6-10 yrs	11-15 yrs	16-20 yrs	21-25 yrs	26-30 yrs
Tonsillectomy (tonsil removal)	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Measles	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Mumps	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Rubella (German Measles)	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Chicken pox	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Pneumonia (check as many times as applies)	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐

2a*. Have you had infectious mononucleosis (also called "mono" or "the kissing disease")?

Yes ☐ → go to question **#2b**

No ☐ Don't know ☐ → if no or don't know, skip to question **#4**

2b*. If yes, do you recall if you had a blood test done to verify the diagnosis?

Yes ☐ No ☐ Don't remember ☐

2c. At what age did you have mononucleosis?

0-5 yrs	6-10 yrs	11-15 yrs	16-20 yrs	21-25 yrs	26-30 yrs
☐	☐	☐	☐	☐	☐

3a*.Do you remember in which month you were diagnosed with mono?

☐☐ 01-12 → If you know the month skip to question **#4.**

3b. If you don't remember the exact month, can you recall in which season you had mono?

Spring	Summer	Fall	Winter	Don't Remember
☐	☐	☐	☐	☐

4. Have you ever had a urinary tract infection (UTI)? If yes, please give your best estimate of the age(s) when it/they occurred.

Ages when UTI occurred. *(you can check more than one box in the same row)*

No	Don't know	Yes	0-5 yrs	6-10 yrs	11-15 yrs	16-20 yrs	21-25 yrs	26-30 yrs
☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐

5*. Have you ever had a parasitic infection (eg. tenia or tapeworm, ossiuri, ascarides, giardia, cryptosporidium, etc.)? If yes, please give your best estimate of your age when it first occurred.

Age of first infection

No	Don't know	Yes	0-5 yrs	6-10 yrs	11-15 yrs	16-20 yrs	21-25 yrs	26-30 yrs
☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐

6*. Do you have a history of allergy (such as conjunctivitis or red itchy watery eyes, rhinitis or runny nose, eczema, hives, asthma) to any of the following? If yes, please estimate the approximate age at which you experienced the first symptoms (i.e., when did the allergies begin?)

	No	Don't know	Yes	0-5 yrs	6-10 yrs	11-15 yrs	16-20 yrs	21-25 yrs	26-30 yrs
Pollens	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐
House dust	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Animal dander / fur	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Any food	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Other allergies Specify: ____________	☐	☐	☐→	☐	☐	☐	☐	☐	☐

7. Has a doctor ever told you that you had any of the following disorders?

	No	Don't know	Yes	Age at first diagnosis		No	Don't know	Yes	Age at first diagnosis
Systemic lupus erythematosus (Lupus)	☐	☐	☐→	__ yrs	Celiac disease	☐	☐	☐→	__ yrs
Rheumatoid arthritis	☐	☐	☐→	__ yrs	Psoriasis	☐	☐	☐→	__ yrs
Hypothyroidism	☐	☐	☐→	__ yrs	Leukemia	☐	☐	☐→	__ yrs
Hyperthyroidism	☐	☐	☐→	__ yrs	Hodgkin's lymphoma	☐	☐	☐→	__ yrs
Multiple sclerosis	☐	☐	☐→	__ yrs	Non Hodgkin's lymphoma	☐	☐	☐→	__ yrs
Optic neuritis	☐	☐	☐→	__ yrs	Melanoma skin cancer	☐	☐	☐→	__ yrs
Crohn's disease	☐	☐	☐→	__ yrs	Non-melanoma skin cancer	☐	☐	☐→	__ yrs
Ulcerative colitis	☐	☐	☐→	__ yrs	Kidney disorders	☐	☐	☐→	__ yrs
Type I diabetes mellitus (juvenile diabetes)	☐	☐	☐→	__ yrs	Other medical disorders, specify: ____________	☐	☐	☐→	__ yrs

8. To your knowledge, does anyone in your family have a history of any of the following diseases?

	No	Father	Mother	Brother/Sister	Child	Don't know
Systemic lupus erythematosus (lupus)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Rheumatoid arthritis	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hypothyroidism	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hyperthyroidism	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Multiple sclerosis	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Optic neuritis	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Crohn's disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ulcerative colitis	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Type I diabetes mellitus (juvenile diabetes)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Celiac disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Psoriasis	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Leukemia	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hodgkin's lymphoma	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Non Hodgkin's lymphoma	☐	☐	☐	☐	☐	☐

SECTION 5: SMOKING HABITS AND LIFESTYLE FACTORS

1. Have you ever been a regular smoker ("regular" = smoked one or more cigarettes per day for 6 months or longer)?

Yes ☐ No ☐→ if your answer is no skip to question #5

2. If yes, how many cigarettes per day on average did you smoke at the following ages?

	Never smoked	1-4 cig./day	5-10 cig./day	11-20 cig./day	21+ cig./day
11-15 yrs	☐	☐	☐	☐	☐
16-20 yrs	☐	☐	☐	☐	☐
21-25 yrs	☐	☐	☐	☐	☐
26-30 yrs	☐	☐	☐	☐	☐

3. At what age did you begin to smoke cigarettes daily? ☐☐ (Age)

4. How many years have you smoked in total? ☐☐ (Total years)

5. Did your mother smoke while she was pregnant with you?

No ☐ Don't know ☐ Yes ☐ → How many cigarettes per day did she smoke? < 10 ☐ 10+ ☐

6. Did your father smoke inside the house when you were a child?

She was a non smoker ☐ No, she didn't ☐ Don't know ☐ Yes ☐ → How many cigarettes per day did he smoke inside the house? < 10 ☐ 10+ ☐

7. Did your mother smoke inside the house when you were a child?

He was a non smoker ☐ No ☐ Don't know ☐ Yes ☐ → How many cigarettes per day did she smoke inside the house? < 10 ☐ 10+ ☐

8. Did you live with anybody else who smoked inside the house before you were age 21?

No ☐ Yes ☐ →

Who?		How many cigarettes a day were smoked inside the house?	
Brother	☐	< 10 ☐	10+ ☐
Sister	☐	< 10 ☐	10+ ☐
Other	☐	< 10 ☐	10+ ☐

9. Did you live with anybody else who smoked inside the house when you were between the ages of 21-25?

No ☐ Yes ☐ → How many cigarettes per day were smoked inside the house? < 10 ☐ 10+ ☐

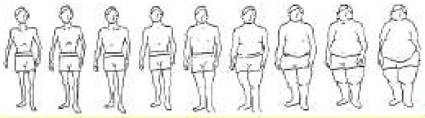
10. Did you live with anybody else who smoked inside the house when you were between the ages of 26-30?

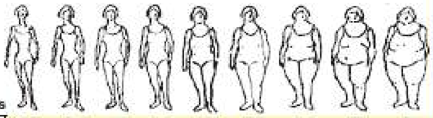
No ☐ Yes ☐ → How many cigarettes per day were smoked inside the house? < 10 ☐ 10+ ☐

11. Have you ever worked in an environment where someone regularly smoked inside your workplace?

No ☐ Yes ☐

12*. MEN and WOMEN. What figure best depicts the shape of your body at the different ages. Also, please indicate approximately how long you were in this shape?





										# of years									
At 5-years	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
At 10-years	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
At 15-years	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
At 20-years	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
At 25-years	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
At 30-years	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Today	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

13. What is your current weight? ☐☐☐ (Pounds) or ☐☐☐ (Kilograms)

14. What is your current height? ☐ (Feet & ☐☐ Inches) or ☐☐☐ (Centimeters)

15. What was your level of physical activity per week when you were a teenager (between 13 and 19 years old)? (For example, light physical activities refer to activities that require light physical effort such as walking leisurely, stretching, vacuuming or light yard work. Vigorous physical activities refer to activities that take heavy physical effort such as jogging, running, stair machine, sports (e.g. tennis, basketball, soccer, etc.)).

	None	< once/week	1-2 times/week	3 or more times/week
Light physical activity (your heart beats slightly faster than normal)	☐	☐	☐	☐
Vigorous physical activity (your heart rate increases a lot)	☐	☐	☐	☐

SECTION 6: HORMONAL FACTORS WOMEN ONLY.

Men, please proceed to the last question (#14) on page 10.

1*. How old were you when you started menstruation? (started getting your period)? ☐☐ (Age)

2*. Are you pregnant now? Yes ☐ No ☐

3*. Have you ever been pregnant? Yes ☐ No ☐ → if no skip to question **#5.**

4*. If yes, please provide the following information on the outcome of each pregnancy and the year(s).

	1st pregnancy	2nd pregnancy	3rd pregnancy	4th pregnancy	5th pregnancy	6th pregnancy
Born alive	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Breastfeeding for at least 1 month	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Lost pregnancy (spontaneous or induced abortion, interuterine death, still born)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Lost at # weeks:	____	____	____	____	____	____
Year of outcome:	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐

5*. Have you ever undergone hormonal treatment for infertility? Yes ☐ No ☐ → if no skip to question **#7.**

6*. If yes, please indicate the year(s) you received treatment and the number of cycles per year.

Year:	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐	☐☐☐☐
No. of cycles/year:	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐

7*. Have you ever used a birth control pill (not the "mini-pill" that contains progesterone only, but the type that is taken for 3 weeks, followed by 1 week replacement with "sugar-pills"), hormonal patches, vaginal hormonal rings, or hormonal inter-uterine devices (IUD)?

Yes ☐ No ☐ → if no skip to question **#10.**

8*. How old were you when you started using these contraceptives? ☐☐ Age

9*. For how long did you/have you used these contraceptives?

<1 year	1-3 years	4-5 years	6-9 years	10+ years
☐	☐	☐	☐	☐

10*. Have you ever suffered from hirsutism, that is, from an excess of coarse hair in areas of the body where it is not normally found (e.g. face, chest, back, abdomen)? Yes ☐ Don't know ☐ No ☐ → if no/don't know skip to last question **#14.**

11. If yes, have you ever been given hormonal therapies to treat this? Yes ☐ No ☐ → if no skip to last question **#14.**

12. At what age did you start these therapies? ☐☐ Age

13. For how long did you take these therapies?

<1 year	1-3 years	4-5 years	6-9 years	10+ years
☐	☐	☐	☐	☐

14. Lastly, we would like to know if someone else helped you fill out the questionnaire.

No ☐ Yes ☐ → Who?

Mother	Father	Sibling	Husband/Wife	Child
☐	☐	☐	☐	☐

End time of completed questionnaire: ☐☐ : ☐☐ **AM / PM (Circle one)**

Thank you for your participation!

부록 4) 다발성경화증 환경적·직업적 위험요인 분석을 위한 조사지

다발성경화증의 환경적·직업적 위험요인 분석을 위한 조사지

안녕하십니까?

본 설문지는 환경적·직업적 위험요인과 다발성경화증의 관련성을 파악하고 향후 다발성경화증의 진단과 치료 및 직업적 보상의 근거를 마련하기 위한 연구의 자료로 매우 중요하게 활용될 예정입니다. 이에 바쁘시더라도 잠시만 시간을 내셔서 설문에 응답해 주시면 대단히 감사하겠습니다.

대 상 자 ID		날 짜	2018년 ____ 월 ____일
		조 사 자	

1. 인구사회학적 정보

1 생년월일 __________년 ____ 월 ____일

2 성 별 □①남 □②여

3 귀하는 학교를 어디까지 다니셨습니까? 혹은 다니고 계십니까?

① 무학 ② 초등학교 ③ 중학교 ④ 고등학교
⑤ 2/3년제 대학 ⑥ 4년제 대학 ⑦ 대학원

4 귀하의 출생/성장/거주 지역에 대한 질문입니다. (*아래 번호로 기입*)

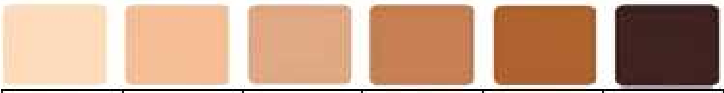
1. 출생 지역	_________		(국외: ______________)
2. 15세까지 성장한 지역	지역1	_________	(국외: ______________)
	지역2	_________	(국외: ______________)
	지역3	_________	(국외: ______________)
	지역4	_________	(국외: ______________)
3. 발병 시 거주 지역	_________		(국외: ______________)

※ 환자가 아닐 경우, 3번 문항은 건너뜀

①서울특별시	②부산광역시	③대구광역시	④인천광역시	⑤광주광역시	⑥대전광역시
⑦울산광역시	⑧세종특별자치시	⑨경기도	⑩강원도	⑪충청북도	⑫충청남도
⑬전라남도	⑭경상북도	⑮경상남도	⑯제주특별자치도		

2. 햇빛노출 요인

1 아래 차트에서 귀하의 피부색에 가까운 곳에 표시해주십시오.
(타기 이전 피부색, 안쪽 팔의 색과 가깝게)



□ 1	□ 2	□ 3	□ 4	□ 5	□ 6

2 여름에 자외선 차단제를 사용하지 않았을 때, 피부가 그을리는 정도는 어떻습니까?

① 항상 빨갛게 타고, 검게 그을리지 않는다
② 종종 빨갛게 타고, 약간 검게 그을린다
③ 보통 빨갛게 타고, 검게 그을리기도 한다
④ 거의 빨갛게 타지 않고, 보통 검게 그을린다
⑤ 잘 모른다

3 과거 **여름**에 얼마나 자주 실외 활동을 하였습니까? (스포츠, 경기관람, 산책 등, 직업적 활동을 제외)

	거의 없다	가끔 한다	자주 한다	항상 한다	해당 없음
1. 15세 이전	①	②	③	④	⑤
2. 16세~20세	①	②	③	④	⑤
3. 21세~25세	①	②	③	④	⑤
4. 26세~30세	①	②	③	④	⑤
5. 최근 3년간	①	②	③	④	⑤

※ 해당 없음 : 대상자의 나이가 포함되는 구간이 아닐 때 표시
※ 30세 이전 대상자 : 5번 문항 건너뜀

4 과거 **겨울**에 얼마나 자주 실외 활동을 하였습니까? (스포츠, 경기관람, 산책 등, 직업적 활동을 제외)

	거의 없다	가끔 한다	자주 한다	항상 한다	해당 없음
1. 15세 이전	①	②	③	④	⑤
2. 16세~20세	①	②	③	④	⑤
3. 21세~25세	①	②	③	④	⑤
4. 26세~30세	①	②	③	④	⑤
5. 최근 3년간	①	②	③	④	⑤

※ 해당 없음 : 대상자의 나이가 포함되는 구간이 아닐 때 표시
※ 30세 이전 대상자 : 5번 문항 건너뜀

5 과거 또는 현재 **직업 활동**이 이루어지는 곳은 어디입니까? (가사, 육아, 학교생활 등 포함)

	주로 실내	주로 실외	실내 및 실외	해당 없음
1. 16세~20세	①	②	③	④
2. 21세~25세	①	②	③	④
3. 26세~30세	①	②	③	④
4. 최근 3년간	①	②	③	④

※ 해당 없음 : 대상자의 나이가 포함되는 구간이 아닐 때 표시
※ 30세 이전 대상자 : 4번 문항 건너뜀

6 **주말 및 휴가** 기간에 **실외 활동**을 몇 시간 정도 하였습니까? (1일 평균 시간을 기준)

	전혀 없음	1시간 이내	1~2시간	3~4시간	4시간 이상	해당 없음
1. 15세 이전	①	②	③	④	⑤	⑥
2. 16세~20세	①	②	③	④	⑤	⑥
3. 21세~25세	①	②	③	④	⑤	⑥
4. 26세~30세	①	②	③	④	⑤	⑥
5. 최근 3년간	①	②	③	④	⑤	⑥

※ 해당 없음 : 대상자의 나이가 포함되는 구간이 아닐 때 표시
※ 30세 이전 대상자 : 5번 문항 건너뜀

7 얼마나 자주 **자외선**을 차단하십니까? (선크림, 모자, 팔토시, 긴팔 등 사용 포함)

	거의 안한다	가끔 한다	자주 한다	항상 한다	해당 없음
1. 15세 이전	①	②	③	④	⑤
2. 16세~20세	①	②	③	④	⑤
3. 21세~25세	①	②	③	④	⑤
4. 26세~30세	①	②	③	④	⑤
5. 최근 3년간	①	②	③	④	⑤

※ 해당 없음 : 대상자의 나이가 포함되는 구간이 아닐 때 표시
※ 30세 이전 대상자 : 5번 문항 건너뜀

3. 과거 의료기록

1 다음 **질병에 대해 치료**받은 적이 있습니까? *(중복 체크 가능)*
처음 진단받은 대략적인 나이에도 표시해 주십시오.

	모름	아니요	예		처음 진단 받은 나이	
					15세 이전	16세 ~30세
1. 편도선 수술	①	②	③	→	④	⑤
2. 홍역	①	②	③	→	④	⑤
3. 볼거리 (또는 유행성 이하선염)	①	②	③	→	④	⑤
4. 풍진	①	②	③	→	④	⑤
5. 수두	①	②	③	→	④	⑤
6. 폐렴	①	②	③	→	④	⑤
7. 아토피	①	②	③	→	④	⑤
8. 천식	①	②	③	→	④	⑤
9. 알레르기 (꽃가루, 동물 털, 먼지, 음식 등)	①	②	③	→	④	⑤
10. 두부외상*	①	②	③	→	④	⑤
11. 감염단핵구증**	①	②	③	→	④	⑤

* 교통사고, 낙상, 또는 폭행 등의 물리력에 의하여 머리와 뇌가 손상을 입는 것을 말함
** Epstein-Barr 바이러스에 의해서 일어나는 급성 감염성 질환으로, 타액에 의한 감염이 많음

2 다음 **질병**에 대해 병원에서 **진단**받은 적이 있습니까? *(중복 체크 가능)*

	모름	아니요	예		처음 진단 받은 나이
1. 루푸스 (또는 전신홍반루푸스)	①	②	③	→	______ 세
2. 골관절염 (또는 류마티스관절염)	①	②	③	→	______ 세
3. 갑상선 기능 저하증	①	②	③	→	______ 세
4. 갑상선 기능 항진증	①	②	③	→	______ 세
5. 시신경염	①	②	③	→	______ 세
6. 크론병	①	②	③	→	______ 세
7. 궤양성 대장염	①	②	③	→	______ 세
8. 천식	①	②	③	→	______ 세
9. 제 1형 당뇨병	①	②	③	→	______ 세

	모름	아니요	예		처음 진단 받은 나이
10. 셀리악병	①	②	③	→	______ 세
11. 건선	①	②	③	→	______ 세
12. 백혈병	①	②	③	→	______ 세
13. 호지킨 림프종	①	②	③	→	______ 세
14. 비호지킨 림프종	①	②	③	→	______ 세
15. 흑색종 피부암	①	②	③	→	______ 세
16. 비흑색종 피부암	①	②	③	→	______ 세
17. 신장병	①	②	③	→	______ 세
18. 척수염	①	②	③	→	______ 세
19. 기타 ( )	①	②	③	→	______ 세

[3] **가족 구성원** 중에서 다음 질병을 진단받은 적이 있습니까?

※ 형제/자매, 자녀는 해당사항 없을 시 건너뜀

	부	모	형제/자매	자녀
1. 루푸스 (또는 전신홍반루푸스)	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름
	□④모두 아니오 □⑤모두 모름			
2. 골관절염 (또는 류마티스관절염)	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름
	□④모두 아니오 □⑤모두 모름			
3. 갑상선 기능 저하증	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름
	□④모두 아니오 □⑤모두 모름			
4. 갑상선 기능 항진증	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름
	□④모두 아니오 □⑤모두 모름			

	부	모	형제/자매	자녀
5. 다발성경화증	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름
	☐④모두 아니오 ☐⑤모두 모름			
6. 시신경염	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름
	☐④모두 아니오 ☐⑤모두 모름			
7. 크론병	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름
	☐④모두 아니오 ☐⑤모두 모름			
8. 궤양성 대장염	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름
	☐④모두 아니오 ☐⑤모두 모름			
9. 제 1형 당뇨병	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름
	☐④모두 아니오 ☐⑤모두 모름			
10. 셀리악병	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름
	☐④모두 아니오 ☐⑤모두 모름			
11. 건선	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름
	☐④모두 아니오 ☐⑤모두 모름			
12. 백혈병	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름	☐①예 ☐②아니오 ☐③모름
	☐④모두 아니오 ☐⑤모두 모름			

	부	모	형제/자매	자녀
13. 호지킨 림프종	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름
	□④모두 아니오 □⑤모두 모름			
14. 비호지킨 림프종	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름
	□④모두 아니오 □⑤모두 모름			
15. 척수염	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름	□①예 □②아니오 □③모름
	□④모두 아니오 □⑤모두 모름			

4. 흡연 및 생활습관 요인

[1] 현재 담배를 피우십니까?

① 매일 피운다 → [1]-1. 하루 평균 흡연량은 몇 개비 입니까? ____ 개비

② 가끔 피운다 → [1]-2. 최근 1달 간 흡연 일수는 며칠입니까? ____ 일
[1]-3. 흡연한 날 하루 평균 흡연량은 몇 개비 입니까? __개비

③ 과거에는 피웠으나 현재 피우지 않는다
→ [1]-4. 과거 흡연 기간은 얼마나 되셨습니까? ____ 년 ____ 개월
[1]-5. 과거 담배를 피울 때 하루 평균 흡연량은 얼마나 됩니까? ____ 개비
[1]-6. 담배를 끊은지 얼마나 되셨습니까? ____ 년 ____ 개월
(→ [4]번으로)

④ 피운 적 없다 **(→ [4]번 으로)**

[2] 담배를 처음 피운 나이는 몇 살 입니까? ____ 세

[3] 현재까지 총 흡연 기간은 얼마나 되셨습니까? ____ 년

※ 4번~5번은 **간접흡연**에 대한 질문입니다. 대상자 모두 질문에 응답해 주십시오.

4 **가정의 실내**에서 다른 사람이 피우는 담배연기를 맡은 적이 있습니까?

① 예 →

4-1. 언제였습니까?	□ 15세 이전	□ 16세 이후	
4-2. 흡연량은 얼마나 됩니까?	□ 10개비 이하	□ 10개비 이상	□ 모름

② 아니요

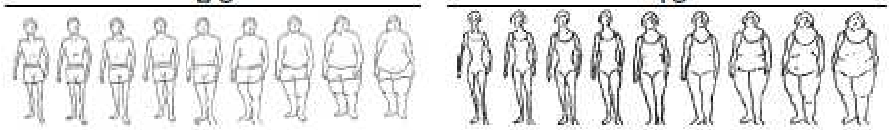
5 **직장의 실내**에서 다른 사람이 피우는 담배연기를 맡은 적이 있습니까?

① 예

② 아니요

③ 직장에 다니지 않는다

6 과거 또는 현재 **체형**에 가까운 모습을 선택해 주시기 바랍니다.



	남성									여성								
1. 15세 이전	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
2. 16세~20세	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
3. 21세~25세	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
4. 26세~30세	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
5. 현재	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□

7 현재 **키**는 어떻게 되십니까? ______ cm

8 현재 **몸무게**는 어떻게 되십니까? ______ kg

※ 다음은 **10대(*13세~19세*)**에 참여한 신체활동 시간과 관련된 질문입니다.
'**고강도 활동**'은 격렬한 신체활동으로 숨이 많이 차거나 심장이 매우 빠르게 뛰는 활동을,
'**중강도 활동**'은 중간 정도의 신체활동으로 숨이 약간 차거나 심장이 약간 빠르게 뛰는 활동을 말합니다.

[9] 평균 최소 10분 이상 계속 숨이 많이 차거나 심장이 매우 빠르게 뛰는 **고강도 스포츠, 운동 및 여가 활동**을 하셨습니니까? (예: 달리기, 등산, 농구, 수영, 배드민턴 등)

① 예 → [9]-1. 평소 일주일 동안 고강도의 스포츠, 운동 및 여가 활동을 몇 일 하십니까?
일주일에 _____ 일
[9]-2. 평소 하루에 고강도의 스포츠, 운동 및 여가 활동을 몇 분 하십니까?
하루에 _____ 분

② 아니요

[10] 평균 최소 10분 이상 계속 숨이 많이 차거나 심장이 매우 빠르게 뛰는 **중강도 스포츠, 운동 및 여가 활동**을 하셨습니까? (예: 빠르게 걷기, 가볍게 뛰기, 근력 운동, 골프, 필라테스 등)

① 예 → [10]-1. 평소 일주일 동안 중강도의 스포츠, 운동 및 여가 활동을 몇 일 하십니까?
일주일에 _____ 일
[10]-2. 평소 하루에 중강도의 스포츠, 운동 및 여가 활동을 몇 분 하십니까?
하루에 _____ 분

② 아니요

5. 호르몬 요인 (여성만)

발 현재 어떤 상태 입니까?

① 초경하기 전
② 생리 중
③ 임신 중
④ 출산 후 수유 중
⑤ 자연 폐경 → 만 _____ 세
⑥ 인공 폐경 → 만 _____ 세
⑦ 기타 (   )

[2] 초경한 시기는 언제였습니까? _____ 세

③ 임신경험이 있습니까? (현재 임신중, 자연유산, 인공유산, 자궁 외 임신 등 모두 포함)

① 예 (→ ④번으로)

② 아니요 (→ 번으로)

④ 임신 경험이 있으시면, 다음 각 항목에 응답해주십시오.

	1번째 임신	2번째 임신	3번째 임신	4번째 임신
1. 임신 나이	______ 세	______ 세	______ 세	______ 세
2. 분만	① 정상분만 (____주) ② 인공유산 (____주) ③ 자연유산 (____주)	① 정상분만 (____주) ② 인공유산 (____주) ③ 자연유산 (____주)	① 정상분만 (____주) ② 인공유산 (____주) ③ 자연유산 (____주)	① 정상분만 (____주) ② 인공유산 (____주) ③ 자연유산 (____주)
3. 모유 수유	① 했다 (_____개월) ② 안했다	① 했다 (_____개월) ② 안했다	① 했다 (_____개월) ② 안했다	① 했다 (_____개월) ② 안했다

최소 한달 이상 경구피임제 복용 및 호르몬 패치, 질 내 고리(vaginal ring), 자궁 내 장치 (interuterine device)를 사용한 경험이 있으십니까?

① 예 →
-1. 처음 복용 및 사용한 나이는 몇 살입니까? _____ 세
-2. 복용 및 사용한 기간은 얼마나 되십니까?
□①1년 이내 □②1~3년 □③4~5년 □④6~9년 □⑤10년 이상

② 아니요

⑥ 호르몬 치료를 받은 적이 있습니까?

① 예 →
⑥-1. 처음 치료를 받은 나이는 몇 살입니까? _____ 세
⑥-2. 치료를 받은 년도 및 주기는 얼마나 되십니까?

_______ 년도 기간 ______ 개월	_______ 년도 기간 ______ 개월	_______ 년도 기간 ______ 개월	_______ 년도 기간 ______ 개월

⑥-3. 치료를 받은 목적은 무엇입니까?
□①불임 □②생리불순 □③다낭성난소증후군 □④기타( )

② 아니요

6. 직업환경 요인

※ 조사자 주의 사항

(1) 근무기간은 연 단위로 기재하되, 기억을 하는 경우 월 단위도 기재

(4) 구체적 직무 내용은 조사자가 주관식으로 자세히 기재하고, 설문지 코딩시 한국표준산업분류(10차)에 따라 5 digit까지 찾아 기재

(5) 근무형태에서 ② 교대제 선택시 **교대형태 기록함** (예; 4조3교대, 3조2교대 등)

(6)주요 근로시간 대

① 주간 (오전 6시~저녁 6시 사이)
② 저녁 근무 (오후 2시~자정 사이)
③ 밤 근무 (저녁 9시~다음날 오전 8시 사이)
④ 주야간 규칙적 교대근무
⑤ 24시간 교대 근무
⑥ 분할 근무 (하루에 일하는 시간대가 2개 이상)
⑦ 불규칙 교대 근무
⑧ 기타 (   )

(7) 평균 근로시간 : 주당 평균 근로시간 환산이 불가능 할 경우 연 평균 근무 개월, 월 평균 근무일과 근무하는 날의 평균 근무시간 기재

(10) 생산품 (또는 주로 다룬 물품)이 여러 개일 경우, 가장 많이 다룬 물품 순으로 기재

1 귀하가 20세 이후 현재까지 근무했던 직업별 해당 내용을 기술해 주세요. (*시간 순으로 기입*)

(1)근무기간	(2)취급 화학물질	(3)취급금속	(4)구체적인 직무 내용	(5)근무형태	(6)주요 근로시간대	(7)평균 근로시간	(8)회사지역	(9)작업장소	(10)생산품
근무년도를 기입 예) 2002년 3월 ~2007년 2월	**취급했던 화학물질 체크** (기타 화학물질은 체크 후 상세 기입)	**취급했던 금속 체크** (기타금속은 체크 후 상세기입)	**직무를 최대한 자세히 기술** 예) 사무직원, 000 판매직원, 00 부품 생산직, 유치원 보모, 학원 강사, 조리 보조원 등	① 전일제 ② 시간제 ③ 자영업 ④ 자유계약/ 상시주간 ⑤ 교대제 ⑥비표준적근무	앞 장의 주요 근로시간대 질문 참조	주당 평균 근로시간	주로 일한 지역, 시군구 단위	주로 일한 장소 ①옥외작업 ②옥내작업 ③기타(상세)	제조업의 경우 생산품 그 외 업종은 주로 다룬 물품
■ 가장 오래 종사한 직업 년 월~ 년 월	□농약 □접착제 □코팅제 □페인트/락카/니스/도장 □절삭유 □윤활유□세척제 □탈지제 □연료(석유류) □희석제(시너류) □마취가스( ) □기타( )	□납 □수은 □카드뮴 □기타 ( )							
■ 두 번째 오래 종사한 직업 년 월~ 년 월	□농약 □접착제 □코팅제 □페인트/락카/니스/도장 □절삭유 □윤활유 □세척제 □탈지제 □연료(석유류) □희석제(시너류) □마취가스( ) □기타( )	□납 □수은 □카드뮴 □기타 ( )							
■ 세 번째 오래 종사한 직업 년 월~ 년 월	□농약 □접착제 □코팅제 □페인트/락카/니스/도장 □절삭유 □윤활유□세척제 □탈지제 □연료(석유류) □희석제(시너류) □마취가스( ) □기타( )	□납 □수은 □카드뮴 □기타 ( )							
■ 진단 이후 직업 년 월~ 년 월	□농약 □접착제 □코팅제 □페인트/락카/니스/도장 □절삭유 □윤활유□세척제 □탈지제 □연료(석유류) □희석제(시너류) □마취가스( ) □기타( )	□납 □수은 □카드뮴 □기타 ( )							

《연　구　진》

연 구 기 관 : 한양대학교 산학협력단

연구책임자 : 송재철 (한양대학교 직업환경의학교실 교수)
연　구　원 : 김인아 (한양대학교 직업환경의학교실 부교수)
김호진 (국립암센터 교수)
김수현 (국립암센터 신경과전문의)
박보영 (한양대학교 의학과 부교수)
연구보조원 : 박나영 (국립암센터 연구간호사)
장현민 (국립암센터 연구간호사)
김호길 (한양대학교병원 직업환경의학 전공의)
곽인혜 (한양대학교 직업환경의학교실 연구원)
신양준 (한양대학교 직업환경의학교실 연구원)
보　조　원 : 정혜정 (대한직업환경의학회 연구원)
연구상대역 : 류향우 (산업안전보건연구원 연구위원)

《연 구 기 간》

2018.4.12. ~ 2018.11.15.

본 연구는 산업안전보건연구원의 2018년도 위탁연구 용역사업에 의한 것임

본 연구보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며, 우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

산업안전보건연구원장

다발성경화증 환자-대조군 연구 설계 및 구축

(2018-연구원-877)

- 발 행 일 : 2018년 11월 15일
- 발 행 인 : 산업안전보건연구원장 직무대리 이관형
- 연구책임자 : 한양대학교 의과대학 송재철
- 발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원
- 주 소 : (44429) 울산광역시 중구 종가로 400
- 전 화 : (052) 703-0871
- F A X : (052) 703-0332
- Homepage : http://oshri.kosha.or.kr

[비매품]