

속표지는 겉표지와 동일합니다.

표지 면지

표지디자인으로 교체할 부분입니다

연구보고서

다발성경화증 환자-대조군 연구 (Ⅲ)

송재철·김인아·김호진·김수현·현재원·김우준
이은재·임영민·김성민·박보영·김유미·함승헌

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



제 출 문

산업안전보건연구원장 귀하

본 보고서를 “다발성경화증 환자-대조군 연구 (Ⅲ)”의 최종 보고서로 제출합니다.

2021년 11월

연구진

연구기관 : **한양대학교 산학협력단**
연구책임자 : 송재철 (교수, 한양대학교 의과대학 직업환경의학교실)
연구원 : 김인아 (교수, 한양대학교 의과대학 직업환경의학교실)
연구원 : 김호진 (교수/수석연구원, 국립암센터 신경과)
연구원 : 김수현 (전문의, 국립암센터 신경과)
연구원 : 현재원 (전문의, 국립암센터 신경과)
연구원 : 김우준 (부교수, 서울성모병원 신경과)
연구원 : 이은재 (부교수, 아산병원 신경과)
연구원 : 임영민 (부교수, 아산병원 신경과)
연구원 : 김성민 (부교수, 서울대병원 신경과)
연구원 : 박보영 (부교수, 한양대학교 의과대학 예방의학교실)
연구원 : 김유미 (부교수, 한양대학교 의과대학 예방의학교실)
연구원 : 함승헌 (부교수, 가천대학교 의과대학)

요약문

- 연구기간 2021년 05월 ~ 2021년 11월
- 핵심 단어 다발성경화증, 환자-대조군 연구, 직업성 노출
- 연구과제명 다발성경화증 환자-대조군 연구(Ⅲ)

1. 연구 배경

다발성경화증처럼 발생률과 유병률이 낮은 희귀 질환에 대하여 노출 여부에 따라 질환의 발생 위험을 확인하려면 환자-대조군 연구가 유용하다.

기존 역학적 연구 결과에서 다발성경화증과 연관된 직업성 노출로 조사된 것은 교대근무, 유기용제 등이 있으나 대부분 인과관계가 확립되지 못했다.

최근 다발성경화증과 같은 희귀 질환에 대한 산업재해 보상 신청이 증가하고 있다. 한국의 작업환경, 지리적 특성, 유전적 요인을 고려하여, 직업성 노출과 다발성경화증의 연관성을 파악하는 것은 질병 발생 예방과 보상의 측면에서 중요하다.

2. 주요 연구 내용

1) 환자-대조군 연구 결과

직업성 노출을 평가하기 위한 설문조사 도구를 확정하고 2017년 개정된 진단기준에 따라 다발성경화증으로 확진된 환자를 대상으로 하였다.

대조군은 지역사회 기반으로 직접 인터뷰 방식의 짝지은 환자-대조군으로 연구를 설계하였다. 조사 결과를 바탕으로 직업성 노출에 대한 노출률을 산출하였다.

환자군 365명과 대조군 1,460명을 대상으로 결과를 분석하여, 비조건부 로지스틱 회귀분석 모형을 수립하였다. 이 모형을 통하여, 페인트/코팅제/시너 등의 유기용제에 3년 이상 노출되었을 때 OR 3.14(95% CI: 1.04-9.46), 밤/교대근무에 1년 이상 노출되었을 때 OR 2.49(95% CI: 1.22-5.05)로 그렇지 않은 경우에 비하여 위험한 것으로 나타났다.

2) 빅데이터 분석 연구 결과

국민건강보험공단의 청구자료를 빅데이터로 활용하여 다발성경화증 환자를 검색할 수 있는 알고리즘을 설계하였다.

이후 이를 통하여 다발성경화증 환자의 의료 이용 특성을 분석하여, 약제 사용 현황을 확인하였고, 다발성경화증 환자의 누적 유병률이 높은 특정 업종을 확인하였다. 보건업, 제조업 등에서 다소 높게 나타났으며, 중분류에서는 전자제품 제조업에서 높게 나타났다.

향후 이러한 연구는 다른 관찰연구의 결과와 종합하여 해석하여야 한다.

3. 연구의 활용 방안

이번 연구는 매우 희귀한 신경계 질환의 직업성 노출을 확인하기 위해 타당한 연구 설계 및 방법론을 제시하였다는 점에서 그 의의가 있다.

매우 드문 질환이기는 하나 노출률에 대한 평가 방식을 다양화하여 연구의 수행 가능성을 높일 수 있다는 것을 확인하였다.

따라서 향후 희귀 질환 또는 유사한 질환에 관해 후속 연구와 연구 대상 위험요인의 연관성에 대한 통계적인 입증이 가능할 것이다.

이러한 연구를 통해서 국내 산재 신청 사례의 업무관련성 판단의 근거를 마련할 수 있다. 또한 직업성 노출에 대한 예방 대책 수립에 이바지할 수 있다.

4. 연락처

- 연구책임자 : 한양대학교 의과대학 직업환경의학교실 교수 송재철
- 연구상대역 : 산업안전보건연구원 직업건강연구실 차장 권지운
 - ☎ 032) 5100. 752
 - E-mail : jwk@kosha.or.kr

〈차례〉

I. 서론	3
1. 연구 목적 및 필요성	3
1) 연구 목적	3
2) 연구 필요성	4
2. 연구 목표	5
II. 연구 방법	9
1. 연구 설계	9
1) 연구 계획	9
2) 환자-대조군 연구 방법론	10
3) 인과적 추론을 위한 역학적 연구 방법	12
4) 직업성 노출에 대한 역학적 연구 방법	13

목 차

2. 연구 실제	17
1) 환자군 및 대조군 모집	17
2) 직업성 노출에 대한 노출 평가 및 전문가 재평가	19
3. 연구 추진 체계	20
III. 연구 결과(1)	23
1. 다발성경화증의 특징	23
2. 다발성경화증의 역학	28
3. 다발성경화증의 개인적 위험요인	31
4. 다발성경화증의 직업성 노출	35
IV. 연구 결과(2): 환자-대조군 연구	51
1. 환자군과 대조군의 특성	51
1) 환자군과 대조군의 인구학적 특성	51

2) 환자군의 임상적 특성	58
3) 환자군과 대조군의 직업성 노출	61
4) 환자군과 대조군의 직업성 노출에 대한 전문가 평가	74
5) 화학물질의 직업성 노출이 있는 환자군 사례 분석	76
2. 환자-대조군 연구 결과(1): 회귀분석	82
1) 비조건부 로지스틱 회귀분석 결과	82
2) 조건부 로지스틱 회귀분석 결과	90
3) 민감도 분석	98
3. 환자-대조군 연구 결과(2): 매개분석	108
1) 방향성 비순환 그래프를 통한 매개분석 모형의 시각화	108
2) 매개분석 결과	109
4. 환자-대조군 연구 결과(3): 가설 및 모형의 선택	111
1) 가설 검토	111
2) 모형 선택	112
V. 연구 결과(3)	117
1. 국민건강보험 청구자료를 활용한 빅데이터 분석의 연구 설계	117

목 차

2. 국민건강보험 청구자료 분석을 위한 다발성경화증의 조작적 정의	120
1) 조작적 정의에 따른 연도별 다발성 경화증 환자의 발생자 수	120
2) 다발성경화증 환자의 의료 이용	126
3. 다발성경화증 환자의 발생자 수의 산업별 분포	127

VI. 연구 토의 및 결론 135

1. 최종 모형의 검토	135
1) 최종 모형 결과	135
2) 통계학적 바이어스 평가	140
2. 직업성 노출에 관한 토의	142
1) 노출 평가 및 전문가 재평가에 대한 토의	142
2) 유기용제와 다발성경화증	144
3) 교대근무와 다발성경화증	145
3) 제조업과 다발성경화증	146
3. 연구의 의의 및 향후 과제	147

참고문헌	151
Abstract	163
부록	169
부록 1: 연구 동의서	169
부록 2: 연구 설문지	170

표 목차

〈표 차례〉

〈표 Ⅲ-1〉 2017년 맥도날드 진단기준의 임상적 발현과 영상의학적 병변에 따른 기준	27
〈표 Ⅲ-2〉 직업성 노출에 대한 선행 연구 결과	36
〈표 Ⅳ-1〉 연구 대상자의 인구학적 특성(1)	53
〈표 Ⅳ-2〉 연구 대상자의 인구학적 특성(2)	54
〈표 Ⅳ-3〉 연구 대상자의 인구학적 특성(3)	55
〈표 Ⅳ-4〉 연구 대상자의 재분류한 인구학적 특성	57
〈표 Ⅳ-5〉 환자군이 현재 추적관찰 또는 치료를 받는 병원	59
〈표 Ⅳ-6〉 환자군의 임상적 특성	60
〈표 Ⅳ-7〉 연구 대상자의 모든 유기용제에 관한 직업성 노출	64
〈표 Ⅳ-8〉 연구 대상자의 페인트/코팅제/시너에 관한 직업성 노출	65
〈표 Ⅳ-9〉 연구 대상자의 접착제에 관한 직업성 노출	66
〈표 Ⅳ-10〉 연구 대상자의 윤활제/절삭유에 관한 직업성 노출	67
〈표 Ⅳ-11〉 연구 대상자의 세척제/탈지제에 관한 직업성 노출	68
〈표 Ⅳ-12〉 연구 대상자의 중금속에 관한 직업성 노출	69
〈표 Ⅳ-13〉 연구 대상자의 직업성 노출 기간 (년)	70
〈표 Ⅳ-14〉 연구 대상자의 밤/교대근무 노출	72
〈표 Ⅳ-15〉 연구 대상자의 밤/교대근무 노출 기간 (년)	73
〈표 Ⅳ-16〉 직업성 노출에 관한 응답과 재평가 비교	75
〈표 Ⅳ-17〉 환자군 사례 분석 (화학물질 노출력)	76
〈표 Ⅳ-18〉 인구학적 특성 단일 변수에 대한 비조건부 로지스틱 회귀분석	83

〈표 IV-19〉 직업성 노출 단일 변수에 대한 비조건부 로지스틱 회귀분석(1)	84
〈표 IV-20〉 직업성 노출 단일 변수에 대한 비조건부 로지스틱 회귀분석(2)	85
〈표 IV-21〉 직업성 노출에 대한 다변수 비조건부 로지스틱 회귀분석(1)	87
〈표 IV-22〉 직업성 노출에 대한 다변수 비조건부 로지스틱 회귀분석(2)	88
〈표 IV-23〉 재평가된 직업성 노출에 대한 다변수 비조건부 로지스틱 회귀분석	89
〈표 IV-24〉 인구학적 특성 단일 변수에 대한 조건부 로지스틱 회귀분석	91
〈표 IV-25〉 직업성 노출 단일 변수에 대한 조건부 로지스틱 회귀분석(1)	92
〈표 IV-26〉 직업성 노출 단일 변수에 대한 조건부 로지스틱 회귀분석(2)	93
〈표 IV-27〉 직업성 노출에 대한 다변수 조건부 로지스틱 회귀분석(1)	95
〈표 IV-28〉 직업성 노출에 대한 다변수 조건부 로지스틱 회귀분석(2)	96
〈표 IV-29〉 재평가된 직업성 노출에 대한 다변수 조건부 로지스틱 회귀분석	97
〈표 IV-30〉 다변수 로지스틱 회귀분석 모형의 분산팽창계수	99
〈표 IV-31〉 하위집단 분석	101
〈표 IV-32〉 일반 인구집단을 기준으로 한 표준화 노출률	107
〈표 IV-33〉 직업성 노출에 대한 매개분석	110
〈표 IV-34〉 최종 모형의 비조건부 로지스틱 회귀분석	113
〈표 V-1〉 연도별 다발성경화증 치료 약제 청구 신청 환자 빈도	119
〈표 V-2〉 다발성경화증 환자의 연도별 발생자 수	122
〈표 V-3〉 다발성경화증 환자의 연도별 및 성별 발생자 평균연령	124
〈표 V-4〉 다발성경화증 환자의 의료 이용	126
〈표 V-5〉 국민건강보험 가입 형태에 따른 다발성경화증 환자 수	129
〈표 V-6〉 2004-2017년도 산업별 종사자 수와 직장가입자 중 누적 발생자수 비	130
〈표 V-7〉 제조업 중분류별 다발성경화증 누적 발생자 수의 분포	131

그림 목차

〈그림 차례〉

[그림 Ⅰ-1] 연구 추진 체계	20
[그림 Ⅳ-1] 직업성 노출의 연속형 변수 사이의 상관성	103
[그림 Ⅳ-2] 직업성 노출의 1년 이상 노출 변수 사이의 상관성	103
[그림 Ⅳ-3] 흡연력과 성별 사이의 교호작용	104
[그림 Ⅳ-4] 페인트/코팅제/시너 노출기간과 밤/교대근무 노출 기간의 교호작용	105
[그림 Ⅳ-5] 페인트/코팅제/시너 3년이상 노출 여부와 밤/교대근무 1년이상 노출 여부 사이의 교호작용	105
[그림 Ⅳ-6] 매개분석의 방향성 비순환 그래프	108
[그림 Ⅴ-1] 빅데이터 분석 연구 추가 진행의 모식도	118
[그림 Ⅴ-2] 조작적 정의를 활용한 다발성경화증 환자군 분석의 흐름	121
[그림 Ⅴ-3] 다발성경화증 환자의 연도별 및 성별 발생자 평균 연령	123
[그림 Ⅴ-4] 다발성경화증 환자의 연도별 및 성별 발생자 평균 연령	125
[그림 Ⅵ-1] 최종 모형의 결과	138
[그림 Ⅵ-2] 최종 모형의 방향성 비순환 그래프를 통한 인과적 추론	139

1. 서론



I. 서론

1. 연구 목적 및 필요성

1) 연구 목적

다발성경화증(Multiple sclerosis; MS)과 연관된 직업성 노출을 찾고자 2018년 산업안전보건연구원에서는 「다발성경화증 환자-대조군 연구 설계 및 구축」 연구를 진행하였고, 이 연구에서 설계한 모형에 따라 환자-대조군 연구를 수행하여, 다발성경화증의 직업성 노출을 확인하는 것이 연구의 목적이다.

같은 목적으로 다년간 연구가 진행되었다. 2018년도에는 환자-대조군 연구 계획을 수립하였고, 이를 바탕으로 2019년도에는 환자-대조군 연구를 수행하여 환자군 64명과 4배수 대조군 256명에 대한 조사가 이루어졌다. 환자-대조군 연구 결과를 토대로 조건부 로지스틱 회귀 분석을 수행하였고, 교대근무와 야간작업 등 불규칙한 근무시각이 잠재적인 직업성 노출이 될 수 있음을 제시하였다.

2020년도 연구에서는 이전 연도 결과들을 바탕으로 통계적 유의성을 높이기 위해 환자군 및 대조군에 대한 추가 조사가 이루어졌다. 대상 환자군은 166명, 짝지음된 대조군은 664명이었으며, 교대근무와 화학물질 노출에 대한 오즈비(odds ratio; OR)가 연구 설계에서 기대했던 값인 1.5보다 비교적 크게 나타나 통계적 설명력은 충분하였다.

이번 연구에서는 전문가 검증을 추가하는 등의 방법으로 노출 평가에 대한 신뢰도를 높이고 바이어스를 줄이는 연구 설계를 보강하는 것이 목적이다.

2) 연구 필요성

희귀 질환, 특히 신경계 질환에 대한 산업재해 보상 신청이 증가하고 있으나, 한국 근로자를 대상으로 한 연구가 매우 부족하기 때문에, 직업성 노출을 제대로 파악하지 못하고 있다. 직업성 노출은 산업재해 보상뿐만 아니라 질병 예방의 측면에서도 중요하다.

다발성경화증은 나이로는 20대, 성별로는 여성에서 많이 발생하는 신경계 희귀 질환이다. 병리학적으로는 자가면역성 질환이며 중추신경계 탈수초성 만성 염증성 질환이고, 병인론적으로는 유전적 요인과 환경적 요인이 영향을 주는 다요인성 질환(multifactorial disease)이다. 그러나 직업성 노출은 상대적으로 연구가 적으며, 기존의 역학적 연구 결과에서 다발성경화증에 대하여 다른 직업성 노출에는 자외선, 교대근무, 스트레스, 유기용제, 농약, 결정형 유리규산, 납 노출, 전자기장 등이 있으나, 한국 근로자를 대상으로 한 연구는 없다.

한편, 2010년에 발표된 기존의 역학적 연구 결과에 따르면, 한국의 유병률은 10만 명당 3.5-3.6명, 환자 수는 대략 1,402명에서 1,902명 정도일 것으로 추정된다(Kim et al., 2010). 다발성경화증처럼 발생률과 유병률이 낮고 원인이 명확하게 알려지지 않은 희귀 질환의 경우, 환자-대조군 연구가 적합한 역학적 연구 방법이다.

2. 연구 목표

이번 연구의 목표는 다음과 같이 정리할 수 있다.

- 첫째, 국내 다발성경화증 환자의 역학적 특성을 확인한다.
- 둘째, 환자-대조군 연구를 통하여 직업성 노출 노출과 질병 발생과의 연관성을 파악한다.
- 셋째, 빅데이터 분석 연구를 통하여 역학적 특성과 연관성을 조사한다.

II. 연구 방법



II. 연구 방법

1. 연구 설계

1) 연구 계획

먼저 한국에서 발생한 다발성경화증 환자의 직업성 특성을 분석하여 직종 및 업종을 파악하였다. 이후 국민건강보험 빅데이터 자료를 활용하여 업종별 분포를 분석하였다.

환자-대조군 연구를 설계하기 위해 환자군 정의, 대조군 선정, 노출 평가, 조사 방법 등에 대하여 최근 환자-대조군 연구의 경향을 반영하였다. 이를 위해 기존의 환자-대조군 연구에 대해 문헌고찰을 시행하였으며, 역학 전문가와 신경과 전문의를 포함하여 적절한 연구 설계와 분석 전략을 수립하였다.

환자-대조군 연구 설계는 유해요인, 업종, 직종, 공정 등에 따라 대상의 직업성 노출을 확정하고 요인별 평가 방법, 평가 단위 등을 검토하였다. 이후 대조군 1차 조사를 통하여 대조군 노출률을 확인하고 이를 바탕으로 연구 대상자의 규모를 산출하였다.

2) 환자-대조군 연구 방법론

환자-대조군 연구는 역학적 연구 설계의 한 종류로 실제 연구에서 코호트 연구, 단면연구와 함께 가장 많이 사용되는 방법이다(Bouter et al., 2018). 환자-대조군 연구는 미리 정해진 인구집단을 대상으로 하지 않고 환자와 대조군을 선정한다. 일반적으로 환자는 병원, 의무기록, 보험기록 등을 통하여 선정되고 결정요인은 후향적으로 조사된다. 이후 환자군의 특성을 파악하여 환자군이 속한 모집단을 정의하고 이를 통해 적합한 대조군을 선정한다. 마지막으로 환자군과 대조군에서 결정요인에 대한 정보를 후향적으로 수집한다.

이 때문에 환자-대조군 연구는 코호트 연구에 비하여 역학적 연구 결과로서 신뢰성이 다소 떨어지지만 빠르게 수행할 수 있다는 장점이 있다. 뿐만 아니라 적은 수의 환자만 있어도 모집단을 추정할 수 있다면 결과를 확인할 수 있기 때문에 코호트 연구에서 다루기 어려운 희귀 질환을 연구할 때 유용하다. 따라서 유병률과 발생률이 낮은 다발성경화증의 역학적 특성을 고려하였을 때에 한국에서 적합한 연구 방법이라고 말할 수 있다.

짝지음(matching)은 환자-대조군 연구에서 종종 쓰이는 방법이다(Pearce, 2016). 이 방법은 중요한 교란변수들을 고려하여 대조군을 선정할 때에 가능한 환자와 유사한 사람을 선택하는 것이다. 짝지음한 변수가 진짜 교란변수라면, 짝지음을 하지 않은 환자-대조군 연구에서 다변수 데이터 분석을 통해 교란변수를 보정하는 것보다 짝지음을 하는 것이 더 효과적이다. 짝지음을 하는 방법은 크게 두 가지가 있는데 개별 짝지음은 각각 환자에 대하여 적합한 대조군을 찾는 방법이고 빈도 짝지음은 대조군의 변수 분포가 환자군과 같은 분포로 나타나도록 선정하는 방법이다. 짝지음에는 단점도 있는데 일단 하나의 변수에 대해서 짝지음이 이뤄지면 그 변수의 효과는 분석할 수 없게 된다.

일차적 노출과 강력하게 연관된 변수가 짝지음이 이뤄지면 관계가 마스킹 되는 결과를 초래하고 이를 과짝지음(overmatching)이라고 한다. 연구를 설계할 때에 짝지음하여 얻는 효과가 적합한 대조군을 선정하고자 들이는 노력과 비용, 시간을 상회하는지 고려해야 한다. 일반적으로 개별 짝지음을 활용한 환자-대조군 연구에서 오즈비를 계산할 때는, 짝지어진 환자-대조군 짝에 기반한 특수한 통계적 방법을 활용하여야 한다. 짝지음은 환자-대조군 연구에만 사용되는 것은 아니며, 코호트 연구, 무작위 대조군 시험(randomized controlled trial; RCT)에도 사용될 수 있고 블록 무작위화 역시 일종의 짝지음이라고 할 수 있다.

3) 인과적 추론을 위한 역학적 연구 방법

구체적으로 연관성과 인과성을 정립하기 위한 역학적 방법론을 추가한다. 환자-대조군 연구는 전통적인 역학적 연구 방법으로 교란변수를 보정하여 조건부 로지스틱 모형을 수립하여 오즈비를 산출한다. 설문지에 포함된 다양한 변수를 최대한 고려할 수 있도록 교란변수 이외의 상호작용(interaction), 매개변수(mediator) 등을 포함할 수 있는 역학적 모형을 설계할 계획이다.

역학적 모형을 설계하고 인과관계를 설명하는 주요한 방법 중 하나는 방향성 비순환 그래프(directed acyclic graph; DAG)이다. DAG를 통하여 주요한 변수의 인과적 관계를 추론하고, 노출 변수, 교란 변수 등의 관계를 정립하는데 활용할 수 있다.

4) 직업성 노출에 대한 역학적 연구 방법

(1) 직업성 노출 평가 방법

직업성 노출에 대한 역학 연구는 크게 산업 기반(industry-based) 또는 인구 기반(population-based, community-based)으로 이루어진다. 산업 기반 연구에서 직업성 노출에 대한 정보는 연구하고자 하는 산업에서의 작업 현장, 근로자와 직접 관련된 노출을 측정하고 평가하여 얻을 수 있으며 대부분 코호트 연구로 진행된다. 한편 인구 기반 연구는 일반적으로 사례 대조 연구로 진행하며 직업을 기반으로 연구 대상자를 선정하지 않는다. 따라서 인구 기반 연구는 산업 기반 연구에 비해 다양한 직업성 노출 이력을 얻을 수 있다. 물론 산업 기반의 코호트 내 환자-대조군 연구, 또는 인구 기반의 대규모 코호트 연구를 진행하는 것도 가능하다.

직업성 노출 정보는 다양한 방법으로 얻을 수 있다. 직업 또는 고용 이력, 작업 기술 특성에 대한 정보, 진료 기록, 인자에 대한 노출 기록, 비슷한 작업을 하는 동료 근로자 면담, 대사 산물로 노출 정보를 유추하는 방법 등이 가능하다. 개인에 대한 노출 측정을 전 작업일 동안, 각각의 모든 작업자에게서 측정할 수 없기 때문에 노출 그룹을 기반으로 한 추정치를 계산하고, 외삽할 필요성이 있다. 또한 노출 인자의 특성에 따라 추정치를 계산하고 건강 영향을 예측하는 방법이 다르다.

초기 연구들은 각 인자를 개별적으로 노출 평가하는 데 그쳤지만, 최근의 연구들은 연구 대상자 간 또는 산업 내에서 군집화하여 분석하는 혼합 효과 모델(mixed-effects models)을 이용하여 접근한다. 이외에도 노출 평가의 한계를 보완하기 위한 여러 모델이 고안되고 있다. 다중 모델 평균화(multi-model averaging)는 단일 모델이 아닌 여러 후보 모델을 이용하여 노출 평가를 시행한 후 각 모델의 상대적인 영향을 고려하여 노출을 결정한다.

다. 토빗 모델(Tobit model)은 측정 한계보다 적게 측정되어 중도 절단된 인자들을 분석하는 방법이다. 구조 방정식 모델(structural equation models)은 여러 측정 인자의 유형에 대한 패턴을 구분하는 방법이며, 베이저안 모델(Bayesian models)은 확률적 해석을 기반으로 하여 기존의 평가보다 유연한 모델 구조로 되어 있다.

(2) 인구 기반 연구

인구 기반 연구는 다양한 직업성 노출 이력을 얻을 수 있는 반면, 산업 기반 연구에 비해 특정 인자에 대해 노출된 연구 대상자의 수가 적을 수 있다는 문제가 있다. 따라서 여러 연구들을 풀링(pooling)하면 특정 인자에 노출되는 연구 대상자의 수와 노출 정도의 다양함을 꺾할 수 있으며 산업 기반 연구에 대등한 노출 인구 규모를 얻을 수 있다.

▪ 자가기입식 노출 평가(Self-reported exposure)

자가기입식 노출 평가는 연구 대상자 개개인의 노출을 평가할 수 있다는 이점이 있다. 그러나 설문 응답 정도에 따라, 그리고 설문 항목에 따라 오분류가 생긴다는 문제가 있다. 물질 노출에 대한 설문에는 화학명보다는 일반적인 이름이나 물질의 상호명을 물어보는 것이 더 높은 질의 답을 얻을 수 있으며, 개방형 질문보다는 작업 활동에 대한 구체적인 질문이나 즉각적인 노출에 대한 질문이 차별적 바이어스(differential bias)가 더 적다.

▪ 전문가 평가(Expert-based individual exposure assessment)

전문가가 연구 대상자의 직업 이력을 살펴보고, 어떤 직무에서 어떤 작업을 수행하였는지, 어떤 제품을 생산하였는지, 그리고 작업과 직업성 노출 정도에 대한 설문을 바탕으로, 합의된 기준에 따라 노출 평가를 진행한다. 전문가 간의 노출 평가가 일치하지 않는 경우가 필연적으로 존재하기 때문에 노출 평가를 표준화하기 위한 여러 연구와 개발이 이루어지고 있다.

- 직무-노출 매트릭스(Job-exposure matrices)

직무-노출 매트릭스는 위의 자가기입식 노출 평가, 전문가 평가에서 개개인의 노출을 평가했던 것과는 달리 직업 또는 작업 수준에서의 노출을 평가한다. 산업위생사 등의 전문가는 코드 된 직업 정보, 연구하고자 하는 인자, 인자에 노출된 시간 정보를 바탕으로 각 직업에서 연구하고자 하는 인자에 대한 노출의 가능성, 또는 노출의 정도를 평가한다. 직업 기록 또는 연구 대상자들에 의해 조사된 직업 이력을 바탕으로 노출 평가를 하는 것은 노출을 직접 조사하는 것에 비해 회상 바이어스의 영향을 적게 받는다는 강점이 있다. 그러나 같은 직업 코드에서도 인자에 대한 노출 정도는 다를 수 있다는 한계가 있다. 특히 전체 인구 집단에서 인자에 대한 노출이 적은 경우, 평가의 특이도를 높여야 특정 직업에서 인자에 대한 위험이 높다는 것을 밝혀낼 수 있다. 민감도가 너무 높은 경우, 실제로는 인자에 노출되지 않았는데 노출됐다고 평가할 가능성이 커진다.

- 노출 평가의 특성에 대한 비교

자가기입식 노출 평가는 회상 바이어스(recall bias)의 가능성이 높다. 전문가 평가는 회상 바이어스의 문제를 보완할 수 있다. 그러나 전문가 평가는 시간이 오래 걸리고, 비용이 많이 든다는 단점이 있다. 그리고 직무-노출 매트릭스는 전문가 평가에 비해 민감도는 낮으며, 특이도는 높은 경향이 있다. 각 노출 평가의 장단점을 고려하여 직무-노출 매트릭스를 기반으로 한 전문가 평가 등의 연구 설계가 가능하다.

(3) 직업성 노출 평가와 역학적 연구

환자-대조군 연구를 비롯하여 후향적으로 수행되는 역학적 연구에서 직업력을 조사할 때는 회상 바이어스(recall bias)를 비롯한 여러가지 한계가 있다(Stewart et al., 1998). 사업장 환경에 대한 정보를 수집하는 방법은 일반적으로 노출에 대한 자가-보고 또는 직무명, 사업주의 종류, 직무를 했던 날짜 등으로 제한된다. 회상 바이어스와 직무에 따른 노출의 다양성 때문에 이런 정보만으로는 노출의 가능성이나 수준을 판단하기에는 부족하다.

이런 문제점을 해결하고자 직무-특이적 모듈을 개발하여 사용한 연구들이 있다(Gerin et al., 1985; Stewart et al., 1996). 먼저 일반적인 직업력에 대한 정보를 자가-보고 형태로 작성한 후 검토하여 직무-특이적 설문조사로 직업력을 보충하는 방식이다. 이 방법은 같은 직무를 하더라도 개인마다 노출 수준이 다를 수 있는 점까지 확인할 수 있도록 고안되었다. 이를 통하여 사업장 유해(workplace hazard)가 동질성이 있다고 가정하여 진행된 이전의 방법들보다 노출에 대한 오분류를 줄이고 통계적 검정력을 늘릴 수 있다(Dewar et al., 1991).

한편, 직업력에 대한 설문은 표준화시키기 어려우므로 새롭게 설문을 고안할 때에는 설문의 길이, 문항 등의 내적 타당도부터 연구집단의 크기, 검정력 등의 통계적 설계까지 고려하여 수행하여야 한다(Nieuwenhuijsen, 2005).

2. 연구 실제

1) 환자군 및 대조군 모집

다발성경화증은 진단이 어려운 질환으로 환자군의 정의를 내리기 까다롭다. 중추신경계의 병변이 시간적(time), 공간적(space)으로 일정하지 않게 분포되어 파종성(dissemination)으로 나타나는 것이 확진에 중요하다. 2017년 개정된 맥도날드 기준(McDonald Criteria 2017) 적용하여 환자군을 선별하였다. 2017년 이전에 발생한 환자의 경우에는 이 기준에 따라 전문의가 재평가를 하여 진단명이 확정된 경우에만 연구대상에 포함시켰으며, 신환의 경우에도 전문가가 의무 기록을 면밀한 검토하여, 해당 기준을 통과한 환자만을 환자군에 포함하였다.

환자-대조군 모집은 병원 기반과 지역사회 기반으로 이뤄졌다. 환자군은 국립암센터 신경과에 내원한 다발성경화증 신규 환자와 기존 환자를 대상으로 하여 모집하였으며, 추가적인 환자군 조사를 위하여, 서울대병원, 서울성모병원, 영남대병원, 이대목동병원, 현대아산병원 등의 연구 참여 타당성과 진단기준을 확인하고, 병원별 IRB 심사를 진행하였다. 환자군에 대한 조사는 위험요인 평가도구를 활용하여 훈련된 연구원의 면접을 통한 조사를 시행하였다. 대조군은 직접 해당 지역사회에 방문하여 인터뷰를 진행, 환자군 4배수 확보하고 환자군과 나이, 성별, 지역 변수를 매칭해 교란변수 영향을 최소화하였다.

표본 수 산출을 위한 교차비의 기댓값은 문헌 고찰을 바탕으로 1.5로 책정하였고, 2014년 4차 근로환경조사 결과를 기반으로 근로시간 중 25% 이상 화학물질 또는 기타 물질에 노출되는 경우를 분류하였다. 교대근무와 야간작업의 경우, 2009년 4차 국민건강영양조사를 기반으로 조사하였다. 선행 연구

에서 확인된 노출률은 다음과 같다.

- 화학물질 : 여성 6.7%, 남성 10.4%
- 연기/먼지 흡입 : 여성 9.9%, 남성 21.9%
- 증기흡입 : 여성 3.7%, 남성 8.7%
- 야간작업 노출률 : 전체 12.1%

이후 대조군에서의 노출률을 현재 뿐만 아니라 과거에도 야간작업을 경험하였을 경우로 어림잡아 20%로 가정하여 연구를 설계하였다. 통계 프로그램 R version 4.1.0, epiR 패키지(Stevenson et al., 2021)를 사용해 적절한 환자군과 대조군의 표본 수를 계산하였다.

선행 역학적 연구 결과를 참조하여 OR 1.5, 대조군 노출율(p_0) 20%, 통계적 설명력(β) 80%, 짝지은 환자군과 대조군의 노출율 상관계수(ρ) 0.2, 환자군과 대조군 짝지음 비(m) 4로 표본 수를 산출하면, 필요한 환자군 숫자는 370명, 대조군은 1480명이 된다.

연구 종료까지 환자군은 369명이 확보되었고, 4배수 대조군 1,496명에 대한 조사가 완료되었다.

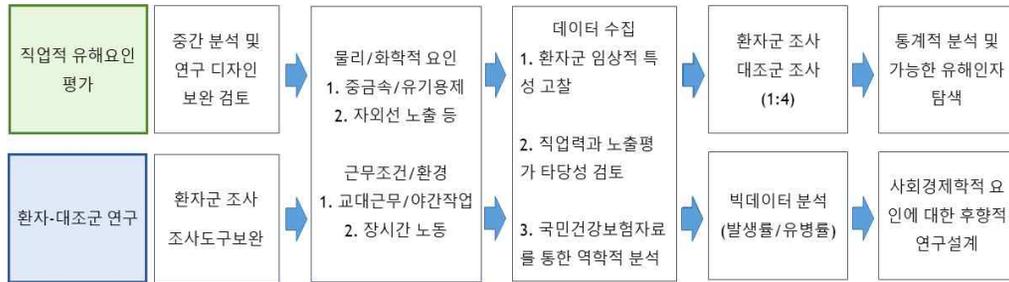
2) 직업성 노출에 대한 노출 평가 및 전문가 재평가

자가기입식 노출평가를 사용하고자 직업성 노출의 선정, 노출 수준 등에 대해 검토를 통해 한국인에서 다발성경화증의 직업성 노출에 대해 적절한 평가가 가능한 도구를 개발하였다. 다발성경화증의 직업성 노출 분석을 위한 조사지는 국제적 다기관에서 수행 중인 다발성경화증 환경 위험요인 (Environment Risk Factors in Multiple Sclerosis; EnvIMS) 연구에서 사용하고 있는 설문지를 기반으로 구성되었다. 국내 인구 및 생활 특성에 맞게 원 설문지를 수정하고, 번역 및 역번역을 통해 문항의 의미가 정확히 반영되었는지 확인한 후, 전문가와 연구진 회의를 통해 조사지를 확정하였다.

직업성 노출에 대한 설문지는 목록형으로 구성하였다. 연구 대상자가 실제로 일하였던 직종의 근무기간을 쓰고 구체적으로 어떤 직업이었는지 주관식으로 기술하도록 하였으며, 해당 직업에 종사하는 동안에 취급하였던 화학물질, 금속을 체크하도록 하였다. 화학물질은 농약, 접착제, 코팅제, 페인트/락카/니스/도장, 절삭유, 윤활유, 세척제, 탈지제, 연료(석유류), 희석제(시너류), 마취가스 등이었으며, 금속은 납, 수은, 카드뮴 등이었다. 이외에 주요 근로시간이 어떠하였는지 주간, 저녁, 밤, 교대근무 중 체크하도록 하였다. 두 가지 이상의 직업에 종사한 경우에는 목록형으로 이어서 기술하도록 하였다.

자가기입식 노출평가의 한계점으로 지적될 수 있는 회상 바이어스에 대한 평가를 진행하고자 전문가 재평가를 진행하였다. 박사학위 소지자 이상의 10년 이상 관련 경력이 있는 산업위생 전문가 3인이 환자군과 대조군의 구별이 블라인드된 상태로 직업성 노출에 대한 설문지를 검토하여, 연구 대상자의 직종과 생산품 등을 고려하여 실제로 취급한 화학물질이나 금속이 타당한지 확인하였다. 3인의 의견이 일치되지 않는 기록에 대해서는 3인이 토의를 통해 합의하여 최종적으로 해당 직종에 해당 화학물질 또는 금속이 취급되었다고 볼 수 있는지 결정하였다.

3. 연구 추진 체계



[그림 1-1] 연구 추진 체계

Ⅲ . 연구 결과(1)



III. 연구 결과(1): 문헌 조사

1. 다발성경화증의 특징

(1) 다발성경화증의 병태생리학적 특징

다발성경화증은 뇌와 척수에 발생하는 염증성 및 신경퇴행성 질환이다 (Cree and Hauser, 2018). 다발성경화증에 이환되면 1회 이상의 신경학적 기능장애 삽화가 일어나며, 질환의 경과는 악화와 회복이 반복되는 양상으로 환자마다 다양하게 나타난다. 중추신경계의 병변이 시간과 해부학적 위치에 따라 산발적으로 발생하는 것이 다발성경화증의 주요한 특징이다. 이러한 특징을 시간파종(DIT; dissemination in time)과 공간파종(DIS, dissemination in space)이라고 하며 다발성경화증의 감별진단에 중요한 기준이 된다(Compston and Coles, 2008). 새로운 병변의 발생은 MRI를 통해 확인할 수 있는데, 임상적 재발과 질환의 진행은 몇 년에 걸쳐 나타나는 가장 흔한 경과이다(Oh et al., 2018).

다발성경화증은 자가면역질환으로 추정되며, 유전적 소인과 환경적 영향의 조합으로 나타나는 다요인성 질환으로 생각된다(Axisa and Hafler, 2016). 유럽 인구에서 더 흔하고, 임상적 발생은 주로 50세 이전의 성인에서 나타나지만 소아나 60세 이상에서도 나타나며, 여성에서 더 흔하다(Faguy, 2016).

(2) 다발성경화증의 임상적 특징

다발성경화증은 임상적 경과에 따라서 크게 4종류로 분류할 수 있다(Oh et al., 2018). 임상적 경과를 설명할 때 다발성경화증이 활동성이라는 뜻은 정기적인 검진(보통 연간)의 MRI 검사에서 새로운 병변이나 재발이 관찰된 경우를 말하며, 진행성이란 임상적 증상이 악화하였음을 의미한다.

- 임상적 단독 증후군(CIS; clinically isolated syndrome)은 1곳 이상의 중추신경계에 급성 탈수초성 삼화가 나타나는 것을 말한다. 염증성 탈수초를 보이면 다발성경화증일 가능성이 있지만 시간에 따라 산발적으로 분포해야 한다는 진단기준을 만족하지 못하는 상태다.
- 재발-경감(relapsing-remitting) 다발성경화증은 신경학적 기능장애가 며칠 또는 몇 주 동안 발생하는 것으로 임상적 안정기 동안에 완전 또는 불완전한 회복을 동반한다.
- 이차 진행성 다발성경화증은 재발-경감 다발성경화증이 시작된 환자에서 진행된 경과가 나타나는 것으로 재발이 지속될 수도 있고 아닐 수도 있다.
- 일차 진행성 다발성경화증은 점진적으로 발생 이후에 신경학적 기능이 감퇴하는 것으로 급성 발생은 동반하지 않는다.

다발성경화증의 평가는 80% 이상의 환자는 임상적 단독 증후군의 형태로 시작된다. 임상적으로 명확한 다발성경화증으로 진단되기 전에 가장 흔하게 나타나는 임상적 단독 증후군은 시신경염이다. 새로운 진단기준에서는 탈수 초 증상이 1번만 일어나도 MRI 병변이 다수가 관찰되면 다발성경화증으로 진단할 수 있다(Faguy, 2016). 임상적 증상은 매우 다양하게 나타나며 다음의 증상 또는 증후군 중에 하나 또는 그 이상이 포함될 수 있다.

- 피로 또는 열 불내성 등의 전반적인 증후군
- 안구운동 시에 나타나는 안구 뒤쪽 통증, 시력저하, 색각저하, 시야 안점 등의 증상을 동반하는 시신경염
- 인지 기능 저하 또는 단측성 운동 및 감각 증상 등 대뇌 증상
- 복시, 시야 흐림, 핵간 안근마비, 안진, 연하 및 발성 장애, 현기증, 구음 장애, 운동실조, 경직 등의 뇌간 증상
- 균형 문제, 현기증, 조화 장애 등의 소뇌 증상
- 부분적인 감각 또는 운동 장애, 레미떼 징후, 장 및 방광 기능장애를 나타내는 척수 증상(척수염)

(3) 다발성경화증의 진단: 맥도날드 진단기준

맥도날드 진단기준(McDonald diagnostic criteria)에 의거해야 하며 현재 2017년 개정판이 발간되었다. 2010년 맥도날드 진단기준과 비교하였을 때 가장 주요한 차이점은 MRI 진단기준이다. 시간파종과 공간파종의 기준을 완화하여 민감도와 특이도에 영향을 주지 않고 조기에 진단하고자 하였다.

임상적 증상 발현이 2회 이상이고 영상의학적 병변이 2개 이상 확인되거나 병변이 1개일지라도 과거 병력이 있는 것으로 확인되면 진단할 수 있다. 임상적 증상 발현이 1회일 경우에는 영상의학적 병변이 시간파종이나 공간파종이 있거나 뇌척수액 검사에서 올리고클론 밴드(oligoclonal band)가 나타날 때 진단이 가능하다. 임상적 증상발현을 나타낸 환자에 대한 기준은 표1과 같다 (Thompson et al., 2018).

다발성경화증을 평가하고 진단하기 위해서는 임상적 특징 뿐만 아니라 영상의학적 평가, 병변과 증상이 나타나는 위치와 시간의 분포까지 고려해야 하므로 정확한 진단을 내리기 쉽지 않다. 예를 들어, 미국 23개 병원을 대상으로 한 연구 결과 오진율이 25%로 확인된 바가 있었다(Solomon et al., 2016). 이와 같이 다발성경화증의 진단이 까다롭다는 점을 고려하여 역학적 연구의 결과를 해석과 연구 설계에도 신중해야 한다.

〈표 Ⅲ-1〉 2017년 맥도날드 진단기준의 임상적 발현과 영상의학적 병변에 따른 기준

Number of clinical attacks	Number of lesions with objective clinical evidence	Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location)	None
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MR
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands
1 clinical attack		Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands

* 출처: Thompson et al., 2018

2. 다발성경화증의 역학

(1) 다발성경화증의 기술역학

2016년 하버드대학교 보건대학원에서는 다발성경화증의 역학적 연구 결과에 대한 최신 지견을 종합한 체계적 고찰을 발표하였다. 연구진에서는 이를 인용하여 다발성경화증의 기술역학과 위험요인에 대한 전반적인 사항을 정리하였다(Ascherio and Munger, 2016).

다발성경화증의 유병률과 발생률은 지역에 따라 상이하게 나타나는 것으로 알려져 있다. 이에 따라 전문가들은 다발성경화증의 유병률을 중심으로 ①높음(10만명당 30명 초과), ②중간(10만명당 5-25명), ③낮음(10만명당 5명 미만)의 3수준으로 지역을 분류하는 방법을 제안하였다(Kurtzke, 1980). 북미, 캐나다, 뉴질랜드, 남호주 등이 발생률과 유병률이 높은 지역이었으며 아시아와 열대, 아열대 지방이 낮은 지역이었다. 위도가 높을수록 다발성경화증의 유병률과 발생률이 높아지는 것으로 알려져 있는데 최근 북반구에서는 이러한 경향이 감소하는 것을 보여준 연구 결과가 있고 미국에서는 사실상 이러한 경향이 사라졌다(Koch-Henriksen and Sorensen, 2011)는 보고도 있다.

한편, 여성 대 남성 비는 1.5:1에서 2.5:1까지 조사되며 최근 연구일수록 더 높은 추세다. 발생 나이는 지역이 달라도 거의 유사한 형태를 보이는데 유년기에는 낮고 사춘기가 지나면서 급격히 증가하여 25-35세에 정점을 이루고 서서히 감소한다(Koch-Henriksen and Sorensen, 2010).

(2) 동아시아의 다발성경화증

1950년 01월 01일부터 2014년 12월 30일까지 출판된 연구논문을 대상으로 동아시아, 동남아시아, 남아시아 국가의 다발성경화증의 역학에 대해 정리한 체계적 고찰을 인용하여, 일본, 중국, 홍콩, 대만의 연구를 정리하였다(Eskandarieh et al., 2016).

일본에서 다발성경화증의 유병률은 증가하는 추세를 보인다. 일본 홋카이도의 도카치 지방에 거주하는 일반 인구집단을 대상으로 다발성경화증의 유병률은 2003, 2006, 2011년에 각각 10만명당 7.7, 13.1, 16.2명으로 나타났다(Houzen et al., 2008). 전체 일본 인구집단을 대상으로 조사된 유병률은 10만명당 7.7명(95% CI: 7.1-8.4)이다(Houzen et al., 2012). 여성 대 남성비는 1955년 1:1에서 2011년 3.38로 증가하였으며, 평균 발생 나이는 1972년 33±13세에서 2011년 28.3세로 감소하였다. 이러한 감소는 MRI 검사의 접근성 향상으로 나타난 것으로 생각된다(Osoegawa et al., 2009).

상하이 일반인구집단을 대상으로 한 다발성경화증의 유병률 연구에서는 10만명당 1.39명(95% CI: 1.16-1.66)이었다(Cheng et al., 2007). 중국에서 다발성경화증 환자의 평균 발생 나이는 1993년 46.5세에서 2006년 32.6세로 낮아졌다(Cheng et al., 2010, Liu et al., 2011). 홍콩의 유병률은 10만명당 0.77명에서 4.8명 사이로 보고된 연구들이 있으며, 유럽의 코카시안 인종보다 임상적 결과가 나쁘다는 연구 결과가 있었다. 평균 발생 나이는 1999년 31.8세에서 2001년 25.9세로 낮아졌다(Lau et al., 2008).

(3) 한국의 다발성경화증 유병률

한국인을 인구집단으로 한 다발성경화증의 역학적 연구 결과는 거의 없다. 1968년 다발성경화증의 유병률을 조사한 결과가 있으나 현재의 진단기준에 비춰 봤을 때 큰 의미는 없다고 할 수 있다(Kurtzke et al., 1968).

2010년 발표된 한국의 다발성경화증 환자의 유병률에 대한 연구논문이 역학적으로 의미 있는 유일한 연구 결과로 볼 수 있다(Kim et al., 2010). 이 연구에서는 2000-2005년 38개 병원에서 확인된 환자와 국민건강보험 자료, 통계청 사망자료를 활용하였다. 38개 병원에서 다발성경화증 환자 레지스트리를 구축하여 28개 병원 1,352명의 환자 데이터를 등록하였다. 2명의 신경과 전문의가 레지스트리를 검토하여 병원별, 지역별 등의 변수에 따라 맥도날드 진단기준에 따른 진단 타당도(diagnostic validity)를 추정하였고, 다발성경화증 환자 레지스트리에서 785명이 정확한 진단으로 확인되었다.

이를 국민건강보험 자료를 대조하여 중층화 방법과 선형 회귀 방법으로 2005년의 환자 수를 추정하였다. 2005년 전체 다발성경화증 환자 수는 중층화 방법으로는 1,681명(95% CI: 1,490-1,902), 선형 회귀 방법으로는 1,640명(95% CI: 1,402-1,789)으로 계산되었다. 조유병률(crude prevalence)은 100,000명당 3.5-3.6명이며, 남녀비는 1.26로 여자가 많았다. 발생률, 사망률 등에 대한 국내 연구 결과는 없는 상황이다.

3. 다발성경화증의 개인적 위험요인

(1) 다발성경화증과 비타민D

비타민D 결핍이 다발성경화증의 위험인자라는 가설은 다발성경화증의 다양한 기술역학적 특성을 설명할 수 있을 뿐만 아니라, 강력한 근거수준의 여러 역학적 연구 결과가 지지하는 사실이다. 이와 관련된 2개의 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study)가 있다.

먼저, 미국 직업군인을 대상으로 한 코호트에서 전향적, 종적 연구를 진행하였다(Munger et al., 2006). 비타민D 결핍 여부를 파악할 수 있는 생물학적 지표는 혈청 25(OH)D(25-hydroxyvitamin D)이며, 환자 257명, 짝지어진 대조군 514명에 대하여 초기 혈청 25(OH)D 수준에 따라 인종별로 위험도를 분석하였다. 히스패닉이 아닌 백인에서 혈청 25(OH)D 수준이 가장 높은 사분위(>99.2nmol/L)에 속하는 집단이 가장 낮은 사분위 집단(<63.2nmol/L)보다 비교위험도(relative risk; RR)가 0.3(95% CI: 0.19-0.75)으로 유의하였다.

두 번째로, 북스웨덴 모성 코호트와 북스웨덴 건강 및 질병 코호트에서 192명의 환자와 384명의 짝지어진 대조군에 대하여 25(OH)D 수준이 75nmol/L 이상과 이하로 집단을 나누었을 때 이상인 집단의 RR이 0.39(95% CI: 0.16-0.98)인 연구 결과가 있다(Salzer et al., 2012).

혈청 25(OH)D 수준 대신 비타민D 섭취 여부를 변수로 한 연구도 다수 있으며 비타민D를 멀티비타민 등의 형태로 복용하여 다른 영양소를 섭취한 효과를 제거하긴 어려우나 비교적 일관된 결과를 나타내었고 비타민D에 의한 효과라는 설명이 다른 영양소에 대한 것보다 생물학적 개연성이 더 높다고 할

수 있다. 식이를 통한 섭취에서도 비타민D의 보호 효과에 대한 근거가 있다.

다발성경화증에 대한 역학 연구(EIMS; Epidemiological Investigation of MS)인 스웨덴의 환자-대조군 연구에서는 1,879명의 환자와 4,135명의 대조군을 분석한 결과, 연구 시작 전 5년 간 1주일에 지방성 생선을 1-7회 먹은 경우가 거의 먹지 않은 경우에 비해 RR이 0.82(95% CI=0.68-0.98)였다(Baarnhielm et al., 2014). 또한, 노르웨이 인구집단의 다발성경화증에 대한 환경 요인(Norwegian population of the Environmental Factors in MS; EnvIMS) 연구에서 953명의 환자와 1,717명의 대조군을 분석할 결과, 13-18세에 대구 간유(cod-liver oil)를 섭취한 경우가 아닌 경우에 비해 RR이 0.67(95% CI=0.52-0.86)이었다(Cortese et al., 2015). 이러한 지방성 생선은 북유럽에서 비타민D의 주요한 공급원이다.

2015년 멘델리안 무작위(Mendelian Randomization) 연구에서 25(OH)D 수준을 낮추는 대립유전자(allele)를 갖고 있는 경우 그렇지 않은 경우보다 다발성경화증의 위험이 더 높았다(Mokry et al., 2015). 이는 일광 노출이 다발성경화증의 위험을 낮춘다는 기존의 연구 결과가 일광 노출에 의한 직접적 면역효과보다 비타민D 합성을 증가시키기 때문이라는 증거가 될 수 있어 25(OH)D 수준과 다발성경화증 위험의 인과관계를 입증하고 있다고 볼 수 있다(Lucas and Ponsonby, 2006).

(2) 다발성경화증과 비만

비만한 사람은 정상 체중인 사람에 비하여 혈청 25(OH)D 수준이 더 낮고 이에 따라 다발성경화증의 위험이 더 클 것으로 예상된다(Pereira-Santos, Costa et al., 2015). 간호사 건강 연구 코호트에서 18세에 BMI 30 이상이었던 경우에 그렇지 않은 경우보다 다발성경화증의 RR이 2.25(95% CI: 1.50-3.37)였는데, 이후 나이에서 비만이 된 경우에는 다발성경화증의 위험이 증가하지 않았다(Munger et al., 2013). 앞서 언급된 노르웨이의 EnvIMS 연구에서는 5-30세까지 5세 구간마다 자신의 체형에 대하여 9개의 실루엣 중 가까운 것을 선택하라는 설문을 제시했다. 그 결과, 어떤 나이에서든 비만에 해당하는 실루엣을 고른 경우가 그렇지 않은 경우보다 다발성경화증의 OR이 높았으며 25세에서 가장 높았다. 남성에서 OR 2.21(95% CI: 1.09-4.46)이고 여성에서 OR 1.43(95% CI: 0.90-2.27)이었다(Wesnes et al., 2015).

유년 시절 비만한 사람에게서 비타민D가 낮아 다발성경화증의 위험이 증가한다는 설명이 생물학적 개연성이 높은 설명이지만, 비만 조직(adipose tissue)이 가지고 있는 면역조절기능이 영향을 주었을 가능성은 배제하기 어렵다.

(3) 다발성경화증과 전염성단핵구증 및 흡연

다발성경화증의 병인론에는 유년기에 다양한 감염에 노출되면 Th2 세포와 조절성(regulatory) T세포에 대한 면역반응이 조절되고 전염증성(proinflammatory) Th1 세포면역이 감쇠하여, 다발성경화증의 위험이 감소한다는 위생가설이 있다(Sewell et al., 2002). 전염성단핵구증(IM; Infectious mononucleosis)은 엡스타인-바 바이러스(EBV; Epstein-Barr virus)에 사춘기 이후 감염되었을 때 나타나는 질환이다. 전염성단핵구증이 단순히 유년기 시절의 위생이 좋았다는 점을 대변하는 지표인지 EBV 감염 자체가 다발성경화증의 병인론에서 직접적으로 주요한 역할을 하는지가 위생가설의 쟁점이다(Warner and Carp, 1981). 현재까지 역학적 연구 결과를 검토하면, EBV 감염은 강력한 위험인자이며 다발성경화증의 일종의 EBV 감염의 드문 합병증이라고 볼 수도 있다(Ascherio and Munch, 2000; Ascherio and Munger, 2007).

흡연은 1965년 이스라엘의 환자-대조군 연구를 통해서 가장 먼저 밝혀진 다발성경화증의 위험인자이며 이후 수많은 역학적 연구 결과를 통해 입증되었다(Antonovsky et al., 1965). 4개의 전향적 연구를 메타-분석한 결과 현재 흡연자는 아닌 경우보다 다발성경화증의 위험이 40% 증가하며, 양-반응 관계도 성립한다(Ascherio and Munger, 2007).

4. 다발성경화증의 직업성 노출

(1) 직업성 노출에 대한 다발성경화증의 병인론적 선행 연구

미국 국립보건원의 국립의학도서관에서 제공하는 Pubmed 검색엔진 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)을 활용하여 MEDLINE 데이터베이스에 등록된 연구논문을 대상으로 선행연구를 검색하였다. 국립의학도서관의 의학주제표목(MeSH; Medical subject headings)을 활용하여 검색전략을 수립하였다.

1990년 01월 01일부터 2020년 10월 31일까지 발간된 연구논문 중에서 인간을 대상으로 하며 연구논문의 초록과 전문에 접근할 수 있고 영어로 쓰인 것을 대상으로 의학 주제 표목의 "Multiple Sclerosis"와 "Occupational exposure"를 포함하고 있는 연구논문을 검색하였다. ("Multiple sclerosis"[MeSH Terms] AND "Occupational exposure"[MeSH Terms]) 검색결과, 총 29건이 검색되었고 2007 STROBE statement에 따라 설계된 것으로 확인된 연구논문 21건을 선별하였다. 세부 내용은 표 III-2와 같다.

〈표 III-2〉 직업성 노출에 대한 선행 연구 결과

#	저자/연도	제목	연구 집단	유해인자	결과	연구 방법	결과	결론
1	(Harris et al., 2017)	Mortality from multiple sclerosis in British military personnel.	1979-2010년까지 England와 Wales의 20-74세의 정규직 남자의 3,688,916의 사망자료.	British military (occupation)	Deaths by Multiple Sclerosis.	PMR(Proportion al mortality ratio)를 분석.	1979-2010년까지 군인 직업을 가진 다발성경화증 사망자의 PMR 243(95% CI: 203-288)로 나타남.	영국 군인에서 다발성경화증으로 인한 사망이 통계적으로 유의하게 높게 나타남.
2	(Pedersen et al., 2017)	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.	1900-1993년 덴마크의 전기설비업체 99개를 대상으로 32,006명의 남자 근로자를 대상으로 1982-2010년까지 추적관찰한 코호트	ELF-MF (<0.1, 0.1-0.99, and $\geq 1.0\mu T$)	Occurrence of CNS diseases.	Cohort study를 통하여 IRR(incidence rate ratio)을 분석.	$\geq 0.1T$ 의 ELF-MF에 노출된 근로자에서 multiple sclerosis와 epilepsy의 IRR은 통계적으로 유의한 차이가 없음. $\geq 1.0T$ 이상의 높은 ELF-MF에서는 dementia, MND, MS, epilepsy 각각 IRR 1.44, 1.78, 1.40, 1.34로 증가.	ELF-MF에 노출된 근로자에서 dementia, MND, MS, epilepsy의 위험이 증가하고 PD의 위험은 감소하는 결과를 cohort study에서 관찰함.

#	저자/연도	제목	연구 집단	유해인자	결과	연구 방법	결과	결론
3	(Angle et al., 2015)	Occupational mercury exposure in association with prevalence of multiple sclerosis and tremor among US dentists.	1986-2007년과 2011-2012년의 미국치과의사협회 연간모임 13,906명의 치과의사를 대상.	Hg(0).	Occurrence of tremor and MS.	Cross-sectional study by a survey.	Hg(0) 노출과 MS 사이에 연관성은 확인되지 않음. Hg(0) 노출과 tremor는 OR 1.10(95% CI: 1.00-1.22)로 높게 나타남.	치과의사에서 수은의 직업성 노출과 MS의 연관성이 확인되지 않음.
4	(Magyari et al., 2014)	Physical and social environment and the risk of multiple sclerosis.	여자 939명과 남자 46명, 총 1403명을 대상으로 2000-2004년 사이에 임상적 발생이 시작된 1-55세	Physical and social environment	Occurrence of MS.	Cohort study.	여자 농업 종사자에서 OR 3.52(95% CI: 1.38-9.00)임. 실외작업자에서 12명이 통계적으로 초과되어 OR 1.94(95% CI: 1.06-3.55)	출산 이외에 MS 발생률의 증가를 설명할 수 있는 요인을 찾지 못함.

#	저자/연도	제목	연구 집단	유해인자	결과	연구 방법	결과	결론
5	(Valery et al., 2013)	Occupational exposure and risk of central nervous system demyelination.	CNS demyelination으로 초진을 받은 환자 276명과 538명의 대조군을 2003-2006년 호주에서 matching.	Occupational history	First diagnosis of CNS demyelination.	Matched case-control study.	여성에서 10년 이상 가축에 노출 AOR 2.78(95% CI: 1.22-6.33), 6년 이상 농업에 종사한 경우 AOR 2.00(95% CI: 1.23-3.25)	여성에서 10년 이상 가축에 노출되거나 6년 이상 농업에 종사한 경우 중추신경계 탈수초 진단을 받을 위험성이 높다.
6	(Hedstrom et al., 2013)	Exposure to anaesthetic agents does not affect multiple sclerosis risk.	Incident case에 대하여 1789명의 환자와 3907명의 대조군, prevalent case에 대하여 5216명의 환자와 4701명의 대조군을 대상.	Occupational exposure to anaesthetic agents	Occurrence of MS.	Case-control study.	통계적으로 유의한 OR이 산출되지 않음.	직업성 노출로 인한 마취가스, 일반적인 마취가스, 산화질소 가스에 대한 노출은 MS 위험을 없음.

#	저자/연도	제목	연구 집단	유해인자	결과	연구 방법	결과	결론
7	(Riise et al., 2011)	Risk of MS is not associated with exposure to crude oil, but increases with low level of education.	1981-2003년 노르웨이 근로자 및 사업주 등록에 포함된 offshore worker 27,900명과 366,805명의 reference worker를 matching한 cohort.	Offshore workers.	Occurrence of MS.	Cohort study.	Offshore worker로 일하는 것이 MS의 위험을 증가시키지 않음. 교육수준과 MS의 위험은 반비례 관계로 대학 학위가 있는 경우가 초등학교만 졸업한 경우보다 RR; rate ratio 0.48(95% CI: 0.53-0.88)	석유산업과 MS의 병인론적 연구를 하지는 못하였으나 lifestyle factor와 연관성을 시사함.
8	(Barth et al., 2009)	Neurological mortality among U.S. veterans of the Persian Gulf War: 13-year follow-up.	1990-1991년 걸프전에 참전한 퇴역군인 621,902명과 퇴역군인이 아닌 자 746,248명을 대상으로한 cohort.	걸프전 참전 여부	Mortality of brain cancer, ALS, PD, MS.	Cohort study.	aRR; adjusted mortality ratio rate가 통계적으로 유의하게 높지 않음. brain cancer의 각각 aRR 2.71(95% CI: 1.25-5.87), 1.81(95% CI: 1.00-3.27)	걸프전 참전과 CNS mortality의 연관성은 부족하다.

#	저자/연도	제목	연구 집단	유해인자	결과	연구 방법	결과	결론
9	(Westberg et al., 2009)	Occupational exposure to UV light and mortality from multiple sclerosis.	1980년 스웨덴 센서스에서 설계된 cohort를 대상으로 JEM을 분석. MS으로 인한 사망 839건.	Occupational exposure to UV light	Deaths by MS.	adjusted RR.	SES adjusted RR in high-exposure group 0.48(95% CI: 0.28-0.80) intermediate-exposure group 0.88(95% CI 0.73-1.06)	자외선에 직업성으로 노출되는 경우 그렇지 않은 경우보다 MS 위험이 낮은 것과 연관성이 있다.
10	(Li et al., 2008)	Regional, socioeconomic and occupational groups and risk of hospital admission for multiple sclerosis: a cohort study in Sweden.	1987-2001년 스웨덴 센서스 데이터와 병원 퇴원 데이터를 연계.	Regional, socioeconomic, occupational group.	Hospitalization for MS.	SIR, cohort study.	지역에 따른 차이는 발견되지 않음. SES에 따른 차이는 발견되지 않음. 남성 종교 근로자, 남성 우편업 근로자, 여성 관리자에서 레퍼런스 그룹보다 높음. 직업에 따른 차이는 발견되지 않음.	MS 입원 여부와 지역, 사회경제적, 직업성 조건은 영향이 크지 않음.

#	저자/연도	제목	연구 집단	유해인자	결과	연구 방법	결과	결론
11	(Landt blom et al., 2006)	The risk for multiple sclerosis in female nurse anaesthetists: a register based study.	1985년 스웨덴 센서스 자료와 1985-200년 사회보험자료를 활용하여 여성 마취과 간호사, 여성 다른과 간호사, 여성 선생님.	Occupational group	Occurrence of MS.	Cumulative incidence rate ratio of MS.	통계적으로 유의한 차이가 발견되지 않음.	
12	(Flodin et al., 2003)	Multiple sclerosis in nurse anaesthetists.	스웨덴 간호사조합과 신경과 환자 연합을 통해 90명의 간호사 중에서 85명이 응답하고 13명이 마취과 간호사였음. (1980-1999)	Nurse anaesthetist	Occurrence of MS.	Case series	13명의 마취과 간호사 중 10명이 MS 발생 전에 마취가스에 평균 14.4년 노출. 덴마크 괴텐버그 데이터와 대조하면 SIR 2.9로 증가.	마취과 간호사와 MS 연관성.

#	저자/연도	제목	연구 집단	유해인자	결과	연구 방법	결과	결론
13	(Riise et al., 2002)	Organic solvents and the risk of multiple sclerosis.	1970년 노르웨이 컨세스 데이터를 기반으로 한 cohort. 11,542명의 페인터, 36,899명의 건설업 종사자, 9,314명의 식품가공 종사자를 대상으로 1986년까지 연금자료로 분석.	Occupational group.	Occurrence of MS.	Cohort study	9명의 페인터, 12명의 건설업종사자, 6명의 식품가공 종사자가 MS로 연금을 받음. 페인터에서 유기용제 노출되지 않은 그룹과 비교하였을 때 RR 2.0(95% CI: 0.9-4.5).	유기용제 노출과 MS 발생 연관성.
14	(Axelson et al., 2001)	Multiple sclerosis and ionizing radiation.	174명의 환자와 815명의 대조군.	전리 방사선 노출.	Occurrence of MS.	Case-control study	방사선 종사자와 X선 검진에 대해 OR 4.4(95% CI: 1.6-11.6), 1.8(95% CI: 1.2-2.6).	방사선 노출과 MS 연관성.

#	저자/연도	제목	연구 집단	유해인자	결과	연구 방법	결과	결론
15	(Freedman et al., 2000)	Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates.	1984-1995년 미국 24개주의 사망자료를 대상으로 MS로 사망한 자와 다른 암이나 신경계 질환이 아닌 이유로 사망한 자를 matching.	지역과 직업성 노출로 인한 햇볕 노출.	Deaths by MS and non-melanoma skin cancer.	Case-control study	지역적 햇볕 노출에 대해 OR 0.52(MS), 1.24(skin cancer). 직업성 햇볕 노출에 대해 MS의 OR 0.74(95% CI: 0.61-0.89), skin cancer의 OR 1.21(95% CI: 1.09-1.34). 합치면 MS 0.24, skin cancer 1.38.	햇볕에 노출되면 MS는 위험 감소하고 skin cancer는 위험 증가.
16	(Johansen et al., 1999)	Multiple sclerosis among utility workers.	1900-1993년 덴마크 전기설비 근로자 31,990명을 nationwide cohort.	Utility workers	Occurrence of MS.	Cohort study.	32명의 MS 진단되었고 국가 발생률로 기대발생자는 23.7명으로 SIR 1.35(95% CI: 0.92-1.91).	전자기장의 직업성 노출과 MS 연관성은 떨어짐.

#	저자/연도	제목	연구 집단	유해인자	결과	연구 방법	결과	결론
17	(Mortensen et al., 1998)	Multiple sclerosis and organic solvents.	1970년 컨센스 데이터. 1,768,846명의 남자 근로자 15-84명. 124,766명의 유기용제 노출자와 87,501명 유기용제 비노출자확인.	직업.	Occurrence of MS.	Cohort study.	통계적으로 유의한 결과 없음.	유기용제 노출과 MS 위험에 대한 연관성 확인되지 않음.
18	(Hermouet et al., 1996)	Methyl iodide poisoning: report of two cases.	2명의 근로자.	Methyl iodide.	MS.	Case report.	2명의 근로자가 methyl iodide에 노출된 이후 유사한 임상양상을 보이며 MS에 이환됨. 비전형MS.	
19	(Nelson et al., 1994)	A case-control study of chronic neuropsychiatric disease and organic solvent exposure in automobile assembly plant workers.	1980-1988년 은퇴한 299명의 환자.	Plant workers.	만성 정신과, 신경과 질환.	Case-control study.	정신과적 질환의 위험이 대조군보다 낮음. 신경과적 질환의 위험에 대한 통계적으로 유의한 결과는 없음.	

#	저자/연도	제목	연구 집단	유해인자	결과	연구 방법	결과	결론
20	(Casetta et al., 1994)	Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy.	이탈리아 환자 대상으로.	SES, environmental factors	Occurrence of MS.	Case-control study.	높은 교육수준, 공공기관 임용, 알리지 과거력, MMR 감염력 등이 연관성.	
21	(Gronning et al., 1993)	Organic solvents & multiple sclerosis: a case-control study.	서부 노르웨이 1976-1986년 환자 155명, 대조군 200명.	유기 용제 노출.	Occurrence of MS.	Case-control study.	통계적으로 유의한 결론 도출 안됨.	

(4) 다발성경화증과 유기용제 노출

다발성경화증과 유기용제 노출은 직업과 관련된 위험요인 중 가장 오래 전부터 연구되었다. 그러나 많은 연구에서 일관된 결과가 없었고 최근 종설 논문에서 이에 대한 결과를 종합하였다(Landtblom et al., 2019).

위의 종설 논문에서 다발성경화증과 유기용제 노출에 대한 문헌을 종합하여 13개 관찰연구에 대하여 메타분석을 수행한 결과, 유기용제에 노출되는 경우 다발성경화증의 발생이 OR 1.53(95% CI: 1.03-2.29)로, 경미하지만 유의미한 증가를 보였다(Barragan-Martinez et al., 2012).

다발성경화증 이외에 유기용제 노출로 인한 신경염증에 대하여, 유기용제에 노출된 자와 노출되지 않은 다발성경화증 환자군 사이의 잠재적인 차이에 대해 조사한 결과, 두 그룹 간의 임상적 차이는 없었지만, 유기용제에 노출된 환자군의 MRI T2 영상의 기저핵의 저장도 비율이 상당히 높았다(Landtblom et al., 2003).

마취가스에 자주 노출되는 간호사 직종에 대하여 여러 연구가 수행되었으나, 유의미한 결과가 없었고 최근의 보건관리규제 때문에 연구에 제약이 많았다(Stenager et al., 2003).

종합하면, 유기용제 노출은 잠재적인 위험요인이라고 할 수 있으나, 아직까지 연관성을 확정할만한 유의미한 결과는 없었다(Landtblom et al., 2019).

(5) 다발성경화증과 교대근무

자외선 조사와 비타민 D가 다발성경화증의 위험요인이 될 수 있다는 근거들이 늘어나면서 최근 교대근무와 다발성경화증의 연관성에 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 연구에서는 야간근무와 아침 7시 이전의 근무 및 밤 9시 이후의 근무를 포함하는 상시주간근무가 아닌 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 수면 부족 역시 면역학적 변화를 유발하고, 교대근무로 인해 햇빛에 대한 노출이 불충분해지면서 비타민 D가 부족하게 되어 다발성경화증의 발병에 기여할 수 있다고 설명하였다(Hedstrom et. al. 2011). 2015년 같은 저자들이 발표한 후속 연구(Hedstrom et. al. 2015)에서도 비슷한 결과를 보였으며 20세 이전에 교대근무를 시작한 경우에 OR이 1.5 (95% CI 1.2-1.8)로, 20세 이후에 교대근무를 시작한 경우 OR이 1.2(95% CI 1.1-1.4)로 나타났다.

IV . 연구 결과(2)



IV. 연구 결과(2): 환자-대조군 연구

1. 환자군과 대조군의 특성

1) 환자군과 대조군의 인구학적 특성

(1) 재분류 전 인구학적 특성

전체 연구 대상자 1,845명 중에서 환자군은 369명, 대조군은 1,476명으로 4배수로 짝지음이 되었다. 이 중에서 다발성경화증 진단일이 정확히 기록되지 않은 환자 4명과 짝지음된 대조군 16명을 제외하여, 환자군 365명, 대조군 1,460명을 대상으로 연구를 수행하였다.

주요한 인구학적 특성은 나이, 성별, 교육 수준, 흡연력, 15세 미만 유년기의 체형, 현재 피부색, 현재 거주 지역 등이 있다.

교육 수준은 연구 대상자가 마지막으로 다닌 학교의 종류를 고르는 방법으로 조사하였다. 체형과 피부색은 연구 대상자가 스스로 척도형 선택지 중 선택하도록 한 주관적인 답변이다.

나이, 성별, 교육 수준, 흡연력은 표 IV-1에, 유년기 체형과 현재 피부색은 표 IV-2에, 현재 거주 지역은 표 IV-3에 나타내었다.

나이를 짝지음을 수행하였지만, 환자군 나이와 비교하여 정확히 일치하는 대조군을 선정한 것이 아니라 5세 전후를 기준으로 하였다. 이 때문에 환자군의 평균 나이 36.8세(표준편차 10.6세)와 대조군의 평균 나이 37.0세(표준편차 10.6세)가 정확히 일치하지는 않았지만, 통계학적인 차이는 없었고, 표준편차는 같았다.

성별은 정확히 일치하도록 짝지음을 하였기 때문에, 남성 28.5%와 여성 71.5%로 비율이 같다.

현재 거주 지역도 광역시도 단위로 짝지음을 하였고 성별과 마찬가지로 일치하도록 하여 비율이 같으며, 서울이 29.9%로 가장 많고, 경기도가 26.6%, 인천이 9.6%로 수도권이 대부분을 차지하였다.

교육 수준은 환자군과 대조군 각각 166명(45.1%), 628명(42.5%)으로 대학교까지 다녔다고 응답한 비율이 가장 높았다.

흡연력은 피운 적이 없다고 응답한 경우가 환자군에서 245명(66.4%), 대조군에서 1,115명(75.5%)으로 통계학적으로 차이가 났다.

15세 미만의 유년기 체형은 비만한 체형일수록 숫자가 커지는 9단계 척도로 나타내었고 6번 척도 이상으로 비만하다고 응답한 비율이 환자군에서 더 높았다.

현재 피부색은 피부가 검을수록 숫자가 커지는 6단계 척도로 나타내었고, 환자군에서 가장 하얀 척도인 1번과 그다음으로 하얀 척도인 2번으로 응답한 경우가 각각 138명(38.1%), 143명(39.5%)이었으나, 대조군에서는 1번은 128명(8.3%)이었으나, 2번과 3번으로 응답한 경우가 675명(45.7%), 538명(36.4%)으로, 환자군에서 더 현재 피부색이 하얗다고 답변한 비율이 높았다.

〈표 IV-1〉 연구 대상자의 인구학적 특성(1)

구분	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	p값
나이	36.8 ± 10.6	37.0 ± 10.6	0.700
성별			1.000
• 남성	104 (28.5%)	416 (28.5%)	
• 여성	261 (71.5%)	1044 (71.5%)	
교육 수준			<0.001
• 초등학교	7 (1.9%)	2 (0.1%)	
• 중학교	5 (1.4%)	7 (0.5%)	
• 고등학교	85 (23.1%)	408 (27.6%)	
• 2년제 또는 3년제 대학	70 (19.0%)	418 (28.3%)	
• 대학교	166 (45.1%)	628 (42.5%)	
• 대학원	34 (9.2%)	13 (0.9%)	
• 무응답	1 (0.3%)	0 (0.0%)	
흡연력			<0.001
• 매일 피운다.	44 (11.9%)	201 (13.6%)	
• 가끔 피운다.	10 (2.7%)	42 (2.8%)	
• 과거에는 피웠다.	70 (19.0%)	118 (8.0%)	
• 피운 적 없다.	245 (66.4%)	1115 (75.5%)	

〈표 IV-2〉 연구 대상자의 인구학적 특성(2)

구분	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	p값
15세 미만 유년기의 체형			<0.001
• 1번 척도 (가장 날씬함)	26 (7.2%)	169 (11.4%)	
• 2번 척도	65 (17.9%)	345 (23.4%)	
• 3번 척도	80 (22.0%)	317 (21.5%)	
• 4번 척도	81 (22.3%)	313 (21.2%)	
• 5번 척도	71 (19.6%)	237 (16.1%)	
• 6번 척도	25 (6.9%)	85 (5.8%)	
• 7번 척도	9 (2.5%)	10 (0.7%)	
• 8번 척도	4 (1.1%)	0 (0.0%)	
• 9번 척도 (가장 비만함)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	
현재 피부색			<0.001
• 1번 척도 (가장 하얀 피부)	138 (38.1%)	123 (8.3%)	
• 2번 척도	143 (39.5%)	675 (45.7%)	
• 3번 척도	62 (17.1%)	538 (36.4%)	
• 4번 척도	14 (3.9%)	135 (9.1%)	
• 5번 척도	1 (0.3%)	5 (0.3%)	
• 6번 척도 (가장 검은 피부)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	
• 무응답	3 (0.9%)	0 (0.0%)	

〈표 IV-3〉 연구 대상자의 인구학적 특성(3)

구분	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	p값
현재 거주 지역			1.000
• 강원	6 (1.6%)	24 (1.6%)	
• 경기	97 (26.6%)	388 (26.6%)	
• 경기도	3 (0.8%)	12 (0.8%)	
• 경남	12 (3.3%)	48 (3.3%)	
• 경북	22 (6.0%)	88 (6.0%)	
• 광주	12 (3.3%)	48 (3.3%)	
• 대구	21 (5.8%)	84 (5.8%)	
• 대전	8 (2.2%)	32 (2.2%)	
• 부산	9 (2.5%)	36 (2.5%)	
• 서울	109 (29.9%)	436 (29.9%)	
• 울산	2 (0.5%)	8 (0.5%)	
• 인천	35 (9.6%)	140 (9.6%)	
• 전남	4 (1.1%)	16 (1.1%)	
• 전북	3 (0.8%)	12 (0.8%)	
• 제주	3 (0.8%)	12 (0.8%)	
• 충남	6 (1.6%)	24 (1.6%)	
• 충북	13 (3.6%)	52 (3.6%)	

(2) 재분류 후 인구학적 특성

환자-대조군 연구의 통계학적 분석을 위하여 공변수로 활용할 인구학적 특성은 나이, 성별, 교육 수준, 흡연력, 15세 미만 유년기의 체형, 현재 피부색이다. 이러한 공변수는 노출 변수가 아니며 보정에 활용할 것이므로 다항(multinomial) 변수는 통계학적 유의성을 고려하여 이항(binomial) 변수로 재분류하였다. 재분류는 각 변수 결과값의 분포를 토대로 경계를 설정하였다. 재분류한 변수의 빈도와 환자군과 대조군의 차이에 관한 통계학적 유의성은 표 IV-4에 나타내었다.

교육 수준은 마지막으로 다닌 학교의 종류가 초등학교, 중학교, 고등학교, 2년제 또는 3년제 대학일 때는 “비고등교육”으로, 대학교, 대학원일 때는 “고등교육”으로 분류하였다.

흡연력은 현재 담배를 피우거나 과거에 피운 적이 있을 때는 “흡연력 있음”으로, 담배를 피운 적이 없었던 때는 “흡연력 없음”으로 분류하였다.

15세 미만 유년기의 체형은 9단계 척도에서 1번부터 5번까지는 “정상형” 체형으로 6번부터 9번까지는 “비만형” 체형으로 분류하였다.

현재 피부색은 6단계 척도에서 1번 또는 2번은 피부가 “하얗다”로 3번부터 6번까지는 “하얗지 않다”로 분류하였다.

교육 수준에서 고등교육으로 응답한 연구 대상자는 환자군 199명(54.8%), 대조군 631명(43.2%)으로 환자군이 통계학적으로 유의하게 높았다.

재분류한 흡연력 변수에 관하여 흡연력 있음에 해당하는 연구 대상자는 환자군에서 121명(33.2%), 대조군에서 355명(24.3%)로 흡연력이 있는 경우의 비율이 환자군에서 통계학적으로 유의하게 높았다.

유년기 체형이 비만형에 해당하는 연구 대상자는 환자군에서 40명(11.1%), 대조군에서 95명(6.5%)로, 현재 피부색이 하얗다에 해당하는 경우는 환자군, 대조군에서 각각 278명(76.2%), 786명(53.8%)으로 통계학적으로 유의하게 차이가 있었다.

〈표 IV-4〉 연구 대상자의 재분류한 인구학적 특성

구분	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	p값
교육 수준			<0.001
• 고등교육	199 (54.8%)	631 (43.2%)	
• 비고등교육	164 (45.2%)	829 (56.8%)	
흡연력			0.001
• 흡연력 없음	244 (66.8%)	1105 (75.7%)	
• 흡연력 있음	121 (33.2%)	355 (24.3%)	
유년기 체형			<0.0001
• 정상형 체형	320 (88.9%)	1365 (93.5%)	
• 비만형 체형	40 (11.1%)	95 (6.5%)	
현재 피부색			0.004
• 피부색이 하얗지 않다.	77 (21.7%)	674 (46.2%)	
• 피부색이 하얗다.	278 (78.3%)	786 (53.8%)	

2) 환자군의 임상적 특성

환자군의 임상적 특성으로 현재 추적관찰 또는 치료를 받는 병원, 진단 시 나이, 첫 증상이 발생하고 진단받기까지 걸린 시간, 진단과 조사 사이의 시간 간격을 조사하였다.

환자군이 현재 다니는 병원(환자군 조사가 이뤄진 병원)은 진단 일자가 없는 환자군 4명을 제외하지 않고 빈도를 나타내었고, 국립암센터, 서울대학교 병원, 영남대학교병원, 서울성모병원, 현대아산병원 등이 있었다(표 IV-5).

환자군의 진단 시 나이, 첫 증상과 진단 간 간격, 진단과 조사 간 간격은 중앙값과 최솟값, 최댓값으로 나타내었으며, 중앙값은 진단 시 나이 남자 32.1세, 여자 31.2세이었고, 진단 지연은 남자 6.0개월, 여자 3.9개월이었고, 진단과 조사 사이의 간격은 남자 61.9개월, 여자 46.4개월이었다(표 IV-6).

진단과 조사 사이의 간격을 기준으로, 12개월 이상 차이가 나면 유질환자(prevalent case), 12개월 미만 차이가 나면 신규 환자(incident case)로 분류하였을 때, 285명(78.1%)이 유질환자, 80명(21.9%)이 신규 환자였다.

〈표 IV-5〉 환자군이 현재 추적관찰 또는 치료를 받는 병원

구분	남자 (N = 106)	여자 (N = 263)	p값
현재 다니는 병원			0.954
• 국립암센터	60 (56.6%)	143 (54.4%)	
• 서울대학교병원	19 (17.9%)	46 (17.5%)	
• 영남대학교병원	10 (9.4%)	24 (9.1%)	
• 서울성모병원	9 (8.5%)	23 (8.7%)	
• 현대아산병원	8 (7.5%)	27 (10.3%)	

〈표 IV-6〉 환자군의 임상적 특성

구분	남자 (N = 104)			여자 (N = 261)			p값
	중앙값	최소값	최대값	중앙값	최소값	최대값	
진단 시 나이 (세)	32.1	15.6	59.6	31.2	15.5	67.0	0.433
첫 증상, 진단 간 간격 (개월)	6.0	0.0	202.0	3.90	0.0	318.0	0.164
진단, 조사 간 간격 (개월)	61.9	1.0	289.9	46.4	0.0	278.1	0.068

3) 환자군과 대조군의 직업성 노출

(1) 직업성 노출의 노출 기간 설정

직업성 노출의 노출 기간은 다발성경화증이 만성 퇴행성 질환임을 고려하면 잠복기(incubation period)가 있을 것이므로, 환자군은 진단 일자로부터 1년 이전까지는 제외하였다. 이에 따라 대조군의 직업성 노출이 상대적으로 과대추정될 수 있으므로 대조군은 짝지음이 수행된 환자군의 진단 일자의 1년 이전까지만 직업성 노출의 노출 기간에 포함했다.

노출 기간에 따라 노출 경험이 있는 경우와 1년 이상, 3년 이상, 5년 이상 노출되었을 때로 변수를 설정하였으며, 노출 기간이 명시되지 않았으나 직업성 노출이 있다고 응답한 경우는 노출 경험에 관한 변수의 “해당 있음”으로 정하였다.

(2) 화학물질 및 중금속의 직업성 노출

화학물질 또는 중금속에 대한 노출을 확인하고자 중복으로 표시가 가능한 체크리스트를 만들었다. 체크리스트는 접착제, 페인트/락카/니스/도장, 시너, 코팅제, 세척제, 탈지제, 윤활제, 절삭유, 납, 수은, 카드뮴 등이었다. 이를 재분류하여 다음과 같이 나누었다.

- 페인트/코팅제/시너 등
- 접착제
- 윤활제/절삭유 등
- 세척제/탈지제 등
- 중금속

응답만을 토대로 하여 노출에 관한 변수를 설정하고, 이후에 연구 대상자가 직업에 대한 기록한 사항과 화학물질 또는 중금속에 대한 체크리스트를 산업위생 전문가 3인이 검토한 이후 합의하여 노출 재평가를 수행하였다. 5개의 화학물질 또는 중금속에 관한 이항 변수를 산업위생 전문가가 노출 재평가를 수행한 결과로 다시 설정한 변수를 추가하였다.

중금속을 제외한 모든 종류의 유기용제에 관한 직업성 노출은 표 IV-7에 나타내었다. 아래부터는 빈도 분석의 결과는 전문가 재평가로 설정한 변수를 기준으로 설명한다. 유기용제에 노출된 경험이 있는 경우는 환자군 46명(12.6%), 대조군 29명(2.0%)이었으며, 5년 이상 장기간 노출된 경우는 환자군 19명(5.2%), 대조군 10명(0.7%)이었다.

페인트/코팅제/시너 등의 유기용제에 관한 직업성 노출은 표 IV-8에 나타내었으며, 노출된 경험이 있는 경우는 환자군 29명(7.9%), 대조군 20명(1.4%)이었고, 5년 이상 장기간 노출은 환자군 13명(3.6%), 대조군 8명(0.5%)이었다.

접착제는 표 IV-9에 나타냈고, 노출된 경험이 있는 경우는 환자군 22명(6.0%), 대조군 19명(1.3%)이었고, 5년 이상 장기간 노출은 환자군 7명(1.9%), 대조군 8명(0.5%)이었다.

윤활제/절삭유는 표 IV-10에 나타냈고, 노출된 경험이 있는 경우는 환자군 7명(1.9%), 대조군 10명(0.7%)이었고, 5년 이상 장기간 노출은 환자군 3명(0.8%), 대조군 6명(0.4%)이었다.

세척제/탈지제는 표 IV-9에 나타냈고, 노출된 경험이 있는 경우는 환자군 21명(5.8%), 대조군 15명(1.0%)이었고, 5년 이상 장기간 노출은 환자군 8명(2.2%), 대조군 6명(0.4%)이었다.

마지막으로 증금속은 표 IV-12에 나타냈고, 노출된 경험이 있는 경우는 환자군 8명(2.2%), 대조군 7명(0.5%)이었고, 5년 이상 장기간 노출은 환자군 2명(0.5%), 대조군 4명(0.3%)이었다.

비노출자와 노출 기간에 대한 기록이 없는 경우를 제외하고 노출 기간의 중앙값을 확인하였을 때는 모든 유기용제에 관하여 4.7년, 페인트/코팅제/시너는 5.2년, 접착제는 4.0년, 윤활제/절삭유는 6.4년, 세척제/탈지제는 6.0년, 증금속은 5.0년이었다.

〈표 IV-7〉 연구 대상자의 모든 유기용제에 관한 직업성 노출

구분	대상자 응답		전문가 재평가		p값 (응답) (재평가)
	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	
유기용제 노출 경험					
• 없음	331 (90.7%)	1433 (98.2%)	319 (87.4%)	1431 (98.0%)	0
• 있음	34 (9.3%)	27 (1.8%)	46 (12.6%)	29 (2.0%)	0
유기용제 노출 1년 이상					
• 비해당	343 (94.0%)	1442 (98.8%)	332 (91.0%)	1440 (98.6%)	0
• 해당	22 (6.0%)	18 (1.2%)	33 (9.0%)	20 (1.4%)	0
유기용제 노출 3년 이상					
• 비해당	349 (95.6%)	1450 (99.3%)	341 (93.4%)	1449 (99.2%)	0
• 해당	16 (4.4%)	10 (0.7%)	24 (6.6%)	11 (0.8%)	0
유기용제 노출 5년 이상					
• 비해당	352 (96.4%)	1450 (99.3%)	346 (94.8%)	1450 (99.3%)	0
• 해당	13 (3.6%)	10 (0.7%)	19 (5.2%)	10 (0.7%)	0

〈표 IV-8〉 연구 대상자의 페인트/코팅제/시너에 관한 직업성 노출

구분	대상자 응답		전문가 재평가		p값 (응답 재평가)
	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	
페인트/코팅제/시너 노출 경험					
• 없음	342 (93.7%)	1443 (98.8%)	336 (92.1%)	1440 (98.6%)	0
• 있음	23 (6.3%)	17 (1.2%)	29 (7.9%)	20 (1.4%)	0
페인트/코팅제/시너 노출 1년 이상					
• 비해당	349 (95.6%)	1448 (99.2%)	343 (94.0%)	1446 (99.0%)	0
• 해당	16 (4.4%)	12 (0.8%)	22 (6.0%)	14 (1.0%)	0
페인트/코팅제/시너 노출 3년 이상					
• 비해당	354 (97.0%)	1452 (99.5%)	350 (95.9%)	1451 (99.4%)	0.007
• 해당	11 (3.0%)	8 (0.5%)	15 (4.1%)	9 (0.6%)	0
페인트/코팅제/시너 노출 5년 이상					
• 비해당	357 (97.8%)	1452 (99.5%)	352 (96.4%)	1452 (99.5%)	0
• 해당	8 (2.2%)	8 (0.5%)	13 (3.6%)	8 (0.5%)	0

〈표 IV-9〉 연구 대상자의 접착제에 관한 직업성 노출

구분	대상자 응답		전문가 재평가		p값 (응답 (재평가))
	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	
접착제 노출 경험					
• 없음	331 (90.7%)	1433 (98.2%)	343 (94.0%)	1441 (98.7%)	0
• 있음	34 (9.3%)	27 (1.8%)	22 (6.0%)	19 (1.3%)	0
접착제 노출 1년 이상					
• 비해당	343 (94.0%)	1442 (98.8%)	350 (95.9%)	1446 (99.0%)	0
• 해당	22 (6.0%)	18 (1.2%)	15 (4.1%)	14 (1.0%)	0
접착제 노출 3년 이상					
• 비해당	349 (95.6%)	1450 (99.3%)	354 (97.0%)	1451 (99.4%)	0
• 해당	16 (4.4%)	10 (0.7%)	11 (3.0%)	9 (0.6%)	0
접착제 노출 5년 이상					
• 비해당	352 (96.4%)	1450 (99.3%)	358 (98.1%)	1452 (99.5%)	0
• 해당	13 (3.6%)	10 (0.7%)	7 (1.9%)	8 (0.5%)	0.023

〈표 IV-10〉 연구 대상자의 윤활제/절삭유에 관한 직업성 노출

구분	대상자 응답		전문가 재평가		p값 (응답 (재평가))
	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	
윤활제/절삭유 노출 경험					
• 없음	358 (98.1%)	1454 (99.6%)	358 (98.1%)	1450 (99.3%)	0.007
• 있음	7 (1.9%)	6 (0.4%)	7 (1.9%)	10 (0.7%)	0.059
윤활제/절삭유 노출 1년 이상					
• 비해당	360 (98.6%)	1455 (99.7%)	359 (98.4%)	1451 (99.4%)	0.047
• 해당	5 (1.4%)	5 (0.3%)	6 (1.6%)	9 (0.6%)	0.105
윤활제/절삭유 노출 3년 이상					
• 비해당	362 (99.2%)	1455 (99.7%)	361 (98.9%)	1453 (99.5%)	0.425
• 해당	3 (0.8%)	5 (0.3%)	4 (1.1%)	7 (0.5%)	0.326
윤활제/절삭유 노출 5년 이상					
• 비해당	362 (99.2%)	1455 (99.7%)	362 (99.2%)	1454 (99.6%)	0.425
• 해당	3 (0.8%)	5 (0.3%)	3 (0.8%)	6 (0.4%)	0.559

〈표 IV-11〉 연구 대상자의 세척제/탈지제에 관한 직업성 노출

구분	대상자 응답		전문가 재평가		p값 (응답 (재평가))
	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	
세척제/탈지제 노출 경험					
• 없음	353 (96.7%)	1452 (99.5%)	344 (94.2%)	1445 (99.0%)	0
• 있음	12 (3.3%)	8 (0.5%)	21 (5.8%)	15 (1.0%)	0
세척제/탈지제 노출 1년 이상					
• 비해당	357 (97.8%)	1456 (99.7%)	353 (96.7%)	1451 (99.4%)	0
• 해당	8 (2.2%)	4 (0.3%)	12 (3.3%)	9 (0.6%)	0
세척제/탈지제 노출 3년 이상					
• 비해당	362 (99.2%)	1458 (99.9%)	355 (97.3%)	1454 (99.6%)	0.003
• 해당	3 (0.8%)	2 (0.1%)	10 (2.7%)	6 (0.4%)	0
세척제/탈지제 노출 5년 이상					
• 비해당	360 (98.6%)	1458 (99.9%)	357 (97.8%)	1454 (99.6%)	0.093
• 해당	5 (1.4%)	2 (0.1%)	8 (2.2%)	6 (0.4%)	0.002

〈표 IV-12〉 연구 대상자의 중금속에 관한 직업성 노출

구분	대상자 응답		전문가 재평가		p값 (응답 (재평가))
	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	
중금속 노출 경험					
• 없음	362 (99.2%)	1454 (99.6%)	357 (97.8%)	1453 (99.5%)	0.559
• 있음	3 (0.8%)	6 (0.4%)	8 (2.2%)	7 (0.5%)	0.004
중금속 노출 1년 이상					
• 비해당	362 (99.2%)	1455 (99.7%)	359 (98.4%)	1454 (99.6%)	0.425
• 해당	3 (0.8%)	5 (0.3%)	6 (1.6%)	6 (0.4%)	0.025
중금속 노출 3년 이상					
• 비해당	362 (99.2%)	1456 (99.7%)	360 (98.6%)	1455 (99.7%)	0.298
• 해당	3 (0.8%)	4 (0.3%)	5 (1.4%)	5 (0.3%)	0.759
중금속 노출 5년 이상					
• 비해당	364 (99.7%)	1457 (99.8%)	363 (99.5%)	1456 (99.7%)	1
• 해당	1 (0.3%)	3 (0.2%)	2 (0.5%)	4 (0.3%)	0.047

〈표 IV-13〉 연구 대상자의 직업성 노출 기간 (년)

구분	대상자 응답					전문가 재평가				
	빈도	평균	중앙값	최솟값	최댓값	빈도	평균	중앙값	최솟값	최댓값
모든 유기용제										
• 전체	46	7.0	4.7	0.2	24.4	59	6.8	4.7	0.2	24.4
• 환자군	25	6.8	5.0	0.2	24.4	36	6.7	5.0	0.4	24.4
• 대조군	21	7.2	2.8	0.2	21.5	23	6.8	2.8	0.2	21.5
페인트/코팅제/시너										
• 전체	30	7.6	5.2	0.2	24.4	38	7.3	5.2	0.4	24.4
• 환자군	17	6.9	4.3	0.2	24.4	23	6.9	5.0	0.4	24.4
• 대조군	13	8.6	6.6	0.4	21.5	15	7.9	5.4	0.4	21.5
접착제										
• 전체	19	6.5	3.2	0.4	20.1	33	6.6	4.0	0.4	21.5
• 환자군	8	6.3	3.6	0.5	18.0	18	5.3	3.7	0.4	18.0
• 대조군	11	6.7	2.8	0.4	20.1	15	8.1	5.4	0.4	21.5
윤활제/절삭유										
• 전체	10	11.6	12.8	2.3	21.5	15	8.9	6.4	1.5	21.5
• 환자군	5	6.6	6.2	2.3	15.5	6	6.1	4.7	2.3	15.5
• 대조군	5	16.6	17.7	10.1	21.5	9	10.8	10.1	1.5	21.5
세척제/탈지제										
• 전체	16	4.8	2.5	0.2	24.4	26	7.2	6.0	0.2	24.4
• 환자군	10	5.4	3.0	0.5	24.4	15	7.2	5.4	0.4	24.4
• 대조군	6	3.8	2.0	0.2	10.1	11	7.2	6.6	0.2	17.9
중금속										
• 전체	8	5.1	5	2.8	10.4	12	5.8	5.0	2.7	15.6
• 환자군	3	4.0	3.6	3.1	5.2	6	4.3	3.7	2.7	7.2
• 대조군	5	5.8	5.2	2.8	10.4	6	7.4	5.5	2.8	15.6

(3) 밤/교대근무의 직업성 노출

주요 근로시간 대를 조사하고자 연구 대상자가 직업에 대하여 기록할 때 주간(오전 6시 ~ 오후 6시), 저녁(오후 2시 ~ 오전 00시), 밤(오후 9시 ~ 오전 8시), 주야간 규칙적 교대근무, 24시간 교대근무, 분할 근무, 불규칙 교대근무 중 하나를 선택하도록 하였고, 다음과 같이 재분류하였다.

- 정상 근무(주간 또는 저녁)
- 밤 또는 교대근무

밤/교대근무에 노출된 경험이 있는 경우는 환자군에서 39명(10.7%), 대조군에서 35명(2.4%)이었으며, 1년 이상 노출된 경험이 있는 경우는 환자군에서 17명(4.7%), 대조군에서 21명(1.4%)이었고, 5년 이상 장기간 노출 경험은 환자군에서 7명(1.9%), 대조군에서 9명(0.6%)이 있었다(표 IV-14).

노출 기간이 기록된 경우는 환자군과 대조군에서 각각 24명으로 밤/교대근무 노출 기간의 전체 중앙값은 3.2년, 환자군에서 2.0년, 대조군에서 4.2년이 었다(표 IV-15).

〈표 IV-14〉 연구 대상자의 밤/교대근무 노출

구분	환자군 (N = 365)	대조군 (N = 1,460)	p값
밤/교대근무 노출 경험			<0.001
• 없음	326 (89.3%)	1425 (97.6%)	
• 있음	39 (10.7%)	35 (2.4%)	
밤/교대근무 노출 1년 이상			<0.001
• 비해당	348 (95.3%)	1439 (98.6%)	
• 해당	17 (4.7%)	21 (1.4%)	
밤/교대근무 노출 3년 이상			0.034
• 비해당	355 (97.3%)	1444 (98.9%)	
• 해당	10 (2.7%)	16 (1.1%)	
밤/교대근무 노출 5년 이상			0.038
• 비해당	358 (98.1%)	1451 (99.4%)	
• 해당	7 (1.9%)	9 (0.6%)	

〈표 IV-15〉 연구 대상자의 밤/교대근무 노출 기간 (년)

구분	빈도	평균	중앙값	최솟값	최댓값
밤/교대근무					
• 전체	48	4.3	3.2	0.2	20.4
• 환자군	24	3.6	2.0	0.2	11.2
• 대조군	24	5.1	4.2	0.5	20.4

4) 환자군과 대조군의 직업성 노출에 대한 전문가 평가

연구 대상자의 응답과 전문가 평가의 결과에 관한 변수 사이의 일치도는 전반적으로 높았으며, 응답에서 비노출로 표시하였으나 전문가 평가에서 노출로 판단한 경우가 많았다.

응답에서 비노출로 체크하였으나 전문가 재평가에서 노출로 확인된 경우는 윤활유/절삭유를 제외하고 환자군이 대조군보다 더 많이 나타났다. 접착제, 세척제/탈지제/중금속 등은 전문가 재평가로 노출률이 2배 가까이 증가하였다(표 IV-16).

〈표 IV-16〉 직업성 노출에 관한 응답과 재평가 비교

구분	응답/재평가 노출	응답 비노출/ 재평가 노출	응답 노출/ 재평가 비노출
모든 유기용제			
• 전체	60	15	0
• 환자군	33	13	1
• 대조군	27	2	0
페인트/코팅제/시너			
• 전체	39	10	1
• 환자군	22	7	1
• 대조군	17	3	0
접착제			
• 전체	26	15	0
• 환자군	11	11	0
• 대조군	15	4	0
윤활제/절삭유			
• 전체	12	5	1
• 환자군	6	1	1
• 대조군	6	4	0
세척제/탈지제			
• 전체	19	17	1
• 환자군	11	10	1
• 대조군	8	7	0
중금속			
• 전체	9	6	0
• 환자군	3	5	0
• 대조군	6	1	

5) 화학물질의 직업성 노출이 있는 환자군 사례 분석

〈표 IV-17〉 환자군 사례 분석 (화학물질 노출력)

성별	남자	출생연도	1976	진단연도	2015
근무시작	2005.1	근무종료	2008.4	근로시간대	주간 근무
직종1	관리직	직무내용	건설현장 관리, 현장점검		
응답	접착제, 코팅제, 페인트/락카/니스/도장, 세척제				
전문가 평가	접착제, 코팅제, 페인트/락카/니스/도장, 세척제, 화석제, 연료(석유류), 기타분진 대상자가 직접 기술한 것을 존중하여 3번 전문가의 기존 의견을 대체하여 세척제에 노출된다고 재 판단.				

성별	남자	출생연도	1986	진단연도	2016
근무시작	2000.1	근무종료	2015.10	근로시간대	주간 근무
직종1	생산직	직무내용			
응답	절삭유				
전문가 평가	절삭유, 플라스틱				
근무시작	2015.10	근무종료	2016.6	근로시간대	기타
직종2	사무직&생산직	직무내용	플라스틱 사출사 사무직, 생산업무 병행		
응답					
전문가 평가	1.3부타디엔. 스티렌. 아크릴로 니트릴, 흙				

근무시작	2016.6	근무종료	2019.4	근로시간대	주간 근무
직종1	사무생산영업직	직무내용	알루미늄 가공업 생산, 영업, 납품, 사무		
응답	절삭유				
전문가 평가	절삭유, 금속가공유 생산직을 겸업 했고, 직접 했다면 절삭유 노출 되었다고 추정				

성별	남자	출생연도	1963	진단연도	2010
근무시작	1992.2	근무종료	2019.5	근로시간대	주간 근무
직종1	의사	직무내용	내과 의사		
응답	알코올				
전문가 평가	세척제, 마취가스, 알코올, 수술시 (포름알데히드) 손세정제, 기타 알콜류 세척제를 세척제로 판단.				

성별	남자	출생연도	1976	진단연도	2015
근무시작	2005.3	근무종료	2014.9	근로시간대	주간 근무
직종1	사무직	직무내용	바른손카드행정업무		
응답	접착제, 코팅제				
전문가 평가	접착제, 코팅제 간접 노출 된다고 합의				

성별	여자	출생연도	1990	진단연도	2017
근무시작	2009.1	근무종료	2019.6	근로시간대	주간 근무
직종1	미용사	직무내용			
응답	파마약 염색약 중화제				
전문가 평가	코팅제, 세척제, 암모니아, 과산화수소, 파마약염색약중화제 전문가 판단에 의해, 코팅제, 세척제 사용할 것으로 판단.				

성별	여자	출생연도	1992	진단연도	2019
근무시작	2012.4	근무종료	2019.5	근로시간대	주간 근무/밤 근무
직종1	안경사	직무내용			
응답	연료(석유류)				
전문가 평가	접착제, 코팅제, 세척제 직무기술이 부족함, 접착제, 코팅제, 세척제, 연료에 노출 될 것으로 판단.				

성별	남자	출생연도	1983	진단연도	2018
근무시작	2012.1 2016.2	근무종료	2015.1 2019.7	근로시간대	주간 근무
직종1	조선설계	직무내용			
응답	페인트/락카/니스/도장, 철가루				
전문가 평가	페인트/락카/니스/도장, 희석제, 철분진 조선업 특성상 페인트와 희석제가 사용될 것으로 판단				

성별	여자	출생연도	1983	진단연도	2015
근무시작	2002.3	근무종료	2015.	근로시간대	저녁 근무
직종1	메이크업아티스트	직무내용			
응답	접착제				
전문가 평가	접착제, 아세톤등 유기화합물, 분진, 이산화티타늄				

성별	여자	출생연도	1987	진단연도	2017
근무시작	2008.2	근무종료	2019.10	근로시간대	주간 근무
직종1	품질관리	직무내용	모니터검수자		
응답					
전문가 평가	희석제, 탈지제, 알코올류 현 상태로 합의				

성별	남자	출생연도	1976	진단연도	2017
근무시작	2000.3	근무종료	2004.3	근로시간대	주간 근무
직종1	생산직	직무내용	제조업(테프론 가루 취급)		
응답					
전문가 평가	테프론 분진 현 상태로 합의				
근무시작	2010.3	근무종료	2019.10	근로시간대	주간 근무
직종2	생산직	직무내용	제조업		
응답	절삭유				
전문가 평가	절삭유, 에탄올 아민 가능 현 상태로 합의				

성별	여자	출생연도	1982	진단연도	2014
근무시작	2010.3	근무종료	2015.5	근로시간대	불규칙 교대근무
직종1	동도금회사	직무내용	품질검사		
응답	세척제, 희석제				
전문가 평가	윤활제, 세척제, 탈지제, 산 및 알칼리 간접노출 윤활제 사용 가능 한 것으로 합의				

성별	남자	출생연도	1992	진단연도	2019
근무시작	2011.1	근무종료	2016.12	근로시간대	주간 근무
직종1	부서관	직무내용			
응답	페인트/락카/니스/도장				
전문가 평가	페인트/락카/니스/도장, 희석제 페인트와 희석제 포함				
근무시작	2019.10	근무종료	2020.5	근로시간대	주간 근무
직종2	방열문제조업체	직무내용	방열문제조		
응답	페인트/락카/니스/도장				
전문가 평가	코팅제, 페인트/락카/니스/도장, 희석제, 탈지제, 금속류 가능 직무기술 부족, 보수적으로 접근하면 현상태로 합의함				

성별	남자	출생연도	1967	진단연도	2010
근무시작	1993.3	근무종료	2020.5	근로시간대	주간 근무
직종1	인쇄소운영	직무내용			
응답	아세톤류				
전문가 평가	접착제, 코팅제, 페인트/락카/니스/도장, 세척제, 희석제, 유기화합물 현 상태로 합의				

성별	여자	출생연도	1993	진단연도	2019
근무시작	2015.3	근무종료	2020.5	근로시간대	주간 근무
직종1	치위생사	직무내용			
응답					
전문가 평가	접착제, 마취가스, 방사선, 염소, 소음, 차아염소산 치위생사와 간호조무사의 직무에 따라 다르겠지만 보수적으로 판단하여 노출되는 것으로 판단.				

성별	여자	출생연도	1989	진단연도	2015
근무시작	2011.2	근무종료	2020.5	근로시간대	주간 근무
직종1	치위생사	직무내용			
응답					
전문가 평가	접착제, 마취가스, 방사선, 염소, 소음, 차아염소산 치위생사와 간호조무사의 직무에 따라 다르겠지만 보수적으로 판단하여 노출되는 것으로 판단.				

성별	여자	출생연도	1982	진단연도	2020
근무시작	2012.	근무종료	2017.	근로시간대	저녁 근무
직종1	네일아트	직무내용			
응답					
전문가 평가	접착제, 코팅제, 페인트/락카/니스/도장, 아세톤등 유기화합물, 분진 접, 코, 페 사용 하는 것으로 합의				

성별	남자	출생연도	1967	진단연도	2009
근무시작	2002.4	근무종료	2019.7	근로시간대	저녁 근무
직종1	생산직	직무내용			
응답	절삭유, 윤활제				
전문가 평가	절삭유, 윤활제, 소음 현 상태로 합의				

성별	남자	출생연도	1958	진단연도	2010
근무시작	1984.10	근무종료	2019.5	근로시간대	미기입
직종1	자영업	직무내용	자영업, 생산판매		
응답	페인트/락카/니스/도장, 세척제, 희석제				
전문가 평가	페인트/락카/니스/도장, 세척제, 희석제				

성별	남자	출생연도	1982	진단연도	2019
근무시작	2005.1	근무종료	2018.	근로시간대	주간 근무
직종1	조선소용접공	직무내용			
응답	코팅제, 페인트/락카/니스/도장				
전문가 평가	코팅제, 페인트/락카/니스/도장, 희석제, 용접흄, 금속류, 자외선, 오존, 일산화탄소				

성별	여자	출생연도	1980	진단연도	2018
근무시작	1999.3	근무종료	2018.3	근로시간대	저녁 근무
직종1	조각가	직무내용	조각, 학생 강의		
응답	접착제, 페인트/락카/니스/도장, 희석제				
전문가 평가	접착제, 페인트/락카/니스/도장, 희석제, 목분진, 금속류(알루미늄외)				

성별	여자	출생연도	1977	진단연도	2012
근무시작	1999.3	근무종료	2019.2	근로시간대	주간 근무
직종1	화가	직무내용			
응답	페인트/락카/니스/도장, 연료(석유류)				
전문가 평가	페인트/락카/니스/도장, 희석제, 연료(석유류), 유기화합물, 안료 페인트와 희석제 포함				
근무시작	2010.1	근무종료	2012.6	근로시간대	주간 근무
직종2	화가	직무내용			
응답	페인트/락카/니스/도장, 연료(석유류)				
전문가 평가	페인트/락카/니스/도장, 희석제, 연료(석유류), 유기화합물, 안료 페인트와 희석제 포함				

성별	여자	출생연도	1975	진단연도	2020
근무시작	1996.	근무종료	2001.	근로시간대	저녁 근무
직종1	인테리어현장 일	직무내용			
응답	페인트/락카/니스/도장, 희석제				
전문가 평가	접착제, 페인트/락카/니스/도장, 희석제, 기타광물성분진, 석면외 현 상태로 합의				

성별	여자	출생연도	1990	진단연도	2021
근무시작	2013.3	근무종료	2021.6	근로시간대	주간 근무
직종1	연구직	직무내용	실험실 연구(신약, 화장품)		
응답	세척제, 희석제, 탈지제				
전문가 평가	세척제, 희석제, 탈지제				

성별	여자	출생연도	1975	진단연도	2014
근무시작	1996.3	근무종료	2001.5	근로시간대	주간 근무
직종1	생산직	직무내용	정밀기계 납땜		
응답	세척제				
전문가 평가	세척제				
근무시작	2009.5	근무종료	2014.6	근로시간대	주간 근무
직종2	생산직	직무내용	정밀기계 조립		
응답	접착제, 세척제				
전문가 평가	접착제, 세척제				

2. 환자-대조군 연구 결과(1): 회귀분석

1) 비조건부 로지스틱 회귀분석 결과

(1) 단일 변수에 대한 비조건부 로지스틱 회귀분석 결과

인구학적 특성과 직업성 노출을 변수로 사용하여 비조건부 로지스틱 회귀 분석을 수행하였다. 먼저 비보정 오즈비를 산출하였고, 나이와 성별을 보정하여 오즈비를 산출하였다. 직업성 노출에 대하여는 인구학적 특성을 모두 보정하였다. 인구학적 특성 변수를 사용할 때, 통계학적 유의성 확보를 위하여 임의적으로 교육 수준 결측값 2개는 비고등교육으로, 피부색 결측값 10개는 하양지 않다고 응답한 것으로, 유년 비만 결측값 5개는 정상형으로 처리하였다.

비보정과 나이/성별 보정을 통한 비조건부 로지스틱 회귀분석 모형에서 인구학적 특성은 교육 수준, 피부색, 유년 비만, 흡연력이 통계학적으로 유의한 결과가 산출되었다. 나이/성별을 보정하였을 때, 교육 수준은 비고등교육에 대하여 고등교육이 OR 0.63(95% CI: 0.50-0.80), 피부색은 하양지 않다는 응답에 대하여 하양다는 응답이 OR 2.88(95% CI: 2.20-3.76), 유년 비만은 정상형에 대하여 비만형이 OR 1.77(95% CI: 1.20-2.61), 흡연력은 OR 2.38(95% CI: 1.66-3.41)로 나타났다.

직업성 노출에 대한 변수는 노출 기간을 연도로 한 연속형 변수, 노출 경험에 대한 변수, 각각 1년/3년/5년 이상 노출되었을 때 변수를 설정하였다. 1년 이상 노출되었을 때 변수에 대하여 인구학적 변수를 보정한 분석 결과는 페인트/코팅제/시너 OR 6.38(95% CI: 2.87-14.2), 밤/교대근무 OR 2.70(95% CI: 1.36-5.35), 세척제 OR 6.51(95% CI: 1.88-22.5), 윤활제/절삭유 OR 3.99(95% CI: 1.05-15.1)로 나타났다.

〈표 IV-18〉 인구학적 특성 단일 변수에 대한 비조건부 로지스틱 회귀분석

구분	비보정			나이/성별 보정		
	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%
나이	1.00	0.99	1.01			
성별 (여성)	1.00	0.78	1.29			
교육 수준 (고등교육)	0.63	0.50	0.80	0.63	0.50	0.80
피부색 (하얗다)	2.74	2.11	3.56	2.88	2.20	3.76
유년 비만 (비만형)	1.77	1.20	2.61	1.77	1.20	2.61
흡연력	1.54	1.20	1.98	2.38	1.66	3.41

〈표 IV-19〉 직업성 노출 단일 변수에 대한 비조건부 로지스틱 회귀분석(1)

구분	비보정			나이/성별 보정			인구학적 변수 보정		
	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%
페인트/코팅제/시너									
• 기간 (년)	1.11	1.03	1.20	1.11	1.03	1.20	1.13	1.04	1.22
• 경험	5.71	3.02	10.8	5.91	3.10	11.2	6.32	3.23	12.4
• 1년 이상	5.53	2.59	11.8	5.71	2.66	12.3	6.38	2.87	14.2
• 3년 이상	5.64	2.25	14.1	5.81	2.31	14.6	6.12	2.33	16.1
• 5년 이상	4.07	1.52	10.9	4.17	1.55	11.3	4.78	1.70	13.4
밤/교대근무									
• 기간 (년)	1.13	1.02	1.25	1.13	1.03	1.25	1.10	1.00	1.22
• 경험	4.87	3.04	7.81	4.96	3.09	7.98	4.29	2.62	7.04
• 1년 이상	3.35	1.75	6.41	3.42	1.78	6.57	2.70	1.36	5.35
• 3년 이상	2.54	1.14	5.65	2.61	1.17	5.82	2.13	0.92	4.92
• 5년 이상	3.15	1.17	8.52	3.23	1.19	8.77	2.29	0.81	6.48

〈표 IV-20〉 직업성 노출 단일 변수에 대한 비조건부 로지스틱 회귀분석(2)

구분	비보정			나이/성별 보정			인구학적 변수 보정		
	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%
접착제									
• 기간 (년)	1.08	0.98	1.20	1.09	0.98	1.20	1.09	0.98	1.21
• 경험	2.99	1.36	6.57	3.05	1.38	6.72	3.47	1.51	7.98
• 1년 이상	2.42	0.88	6.71	2.49	0.89	6.94	2.82	0.96	8.29
• 3년 이상	4.04	1.16	14.0	4.15	1.19	14.5	4.05	1.10	15.0
세척제/탈지제									
• 기간 (년)	1.29	1.03	1.62	1.29	1.03	1.62	1.24	1.01	1.51
• 경험	6.17	2.50	15.2	6.20	2.51	15.3	5.25	2.06	13.4
• 1년 이상	8.16	2.44	27.4	8.21	2.45	27.5	6.51	1.88	22.5
• 3년 이상	10.1	1.96	52.4	10.3	1.99	53.4	8.26	1.53	44.7
윤활제/절삭유									
• 기간 (년)	1.03	0.93	1.14	1.03	0.93	1.14	1.02	0.92	1.14
• 경험	4.74	1.58	14.2	4.90	1.62	14.8	6.03	1.79	20.3
• 1년 이상	4.04	1.16	14.0	4.19	1.19	14.7	3.99	1.05	15.1
• 3년 이상	2.41	0.57	10.1	2.50	0.59	10.6	2.44	0.53	11.3
중금속									
• 기간 (년)	1.08	0.83	1.42	1.09	0.83	1.43	1.06	0.80	1.40
• 경험	2.01	0.50	8.07	2.01	0.50	8.09	1.72	0.40	7.46
• 1년 이상	2.41	0.57	10.1	2.42	0.57	10.2	2.17	0.47	10.1
• 3년 이상	3.02	0.67	13.5	3.04	0.68	13.6	2.32	0.48	11.2

(2) 다변수 비조건부 로지스틱 회귀분석 결과

직업성 노출 변수를 모두 결과 변수로 보지 않고, 일부는 공변수 또는 교란 변수로 보고, 인구학적 변수와 직업성 노출 변수를 함께 보정하여 다변수 비조건부 로지스틱 회귀분석을 수행하였다.

노출 기간을 모두 동일하게 설정한 분석을 먼저 수행하였을 때, 페인트/코팅제/시너와 밤/교대근무에서 통계학적으로 유의한 결과가 많이 산출되었다. 노출 경험에 대한 변수로 설정하였을 때 페인트/코팅제/시너 OR 4.43(95% CI: 1.85-10.6), 밤/교대근무 OR 3.90(95% CI: 2.35-6.47)이었고, 1년 이상 노출에 대한 변수는 페인트/코팅제/시너 OR 5.24(95% CI: 1.80-15.2), 밤/교대근무 OR 2.28(95% CI: 1.12-4.61)이었다.

이에 대하여 페인트/코팅제/시너와 밤/교대근무에 대한 노출 기간을 다르게 변경하면서 다른 직업성 노출에 대한 노출 기간은 노출 경험에 대한 것으로 고정하여 보정에 사용하는 변수로 활용한 모형을 수립한 후, 다변수 비조건부 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 페인트/코팅제/시너와 밤/교대근무 노출 기간이 1년 이상일 때 변수를 사용한 모형 1과 페인트/코팅제/시너는 3년 이상, 밤/교대근무 노출 기간이 1년 이상일 때 변수를 사용한 모형 2에서 통계학적으로 유의한 결과가 산출되었다.

모형 1에서는 페인트/코팅제/시너 1년 이상 노출 OR 3.40(95% CI: 1.32-8.76), 밤/교대근무 1년 이상 노출 OR 2.29(95% CI: 1.13-4.65)이었고, 모형 2에서는 페인트/코팅제/시너 3년 이상 노출 OR 3.07(95% CI: 1.02-9.27), 밤/교대근무 1년 이상 노출 OR 2.49(95% CI: 1.24-5.03)이었다. 모든 모형의 최대우도 카이제곱 검정량은 통계학적으로 유의하였고, 모형 1에서 137.44, 모형 2에서 135.03으로 다른 모형보다 값이 더 컸다.

〈표 IV-21〉 직업성 노출에 대한 다변수 비조건부 로지스틱 회귀분석(1)

구분	OR	2.5%	97.5%
노출 기간 (년)			
• 페인트/코팅제/시너	1.17	1.02	1.34
• 밤/교대근무	1.10	1.00	1.22
• 접착제	1.02	0.89	1.17
• 세척제/탈지제	1.18	0.91	1.53
• 윤활제/절삭유	0.86	0.72	1.02
• 중금속	1.02	0.75	1.39
노출 경험			
• 페인트/코팅제/시너	4.43	1.85	10.64
• 밤/교대근무	3.90	2.35	6.47
• 접착제	0.85	0.27	2.64
• 세척제/탈지제	2.34	0.77	7.08
• 윤활제/절삭유	2.06	0.47	9.08
• 중금속	1.32	0.25	6.95
1년 이상 노출			
• 페인트/코팅제/시너	5.24	1.80	15.19
• 밤/교대근무	2.28	1.12	4.61
• 접착제	0.70	0.18	2.76
• 세척제/탈지제	2.06	0.48	8.87
• 윤활제/절삭유	1.25	0.27	5.83
• 중금속	2.30	0.47	11.21
3년 이상 노출			
• 페인트/코팅제/시너	5.16	1.37	19.45
• 밤/교대근무	1.94	0.81	4.63
• 접착제	1.21	0.24	6.06
• 세척제/탈지제	1.96	0.26	14.56
• 윤활제/절삭유	0.61	0.09	4.06
• 중금속	2.17	0.42	11.21
5년 이상 노출			
• 페인트/코팅제/시너	4.57	1.05	19.89
• 밤/교대근무	2.19	0.76	6.30
• 접착제	0.89	0.13	6.02
• 세척제/탈지제	1.84	0.19	18.18
• 윤활제/절삭유	0.68	0.10	4.57
• 중금속	0.90	0.07	11.98

〈표 IV-22〉 직업성 노출에 대한 다변수 비조건부 로지스틱 회귀분석(2)

구분	노출 기간	OR	2.5%	97.5%	최대우도 카이제곱 검정량
모형 1					137.44
• 페인트/코팅제/시너	1년	3.40	1.32	8.76	
• 밤/교대근무	1년	2.29	1.13	4.65	
• 접착제	경험	1.54	0.57	4.16	
• 세척제/탈지제	경험	2.44	0.83	7.18	
• 윤활제/절삭유	경험	2.36	0.57	9.84	
• 중금속	경험	1.18	0.23	6.13	
모형 2					135.03
• 페인트/코팅제/시너	3년	3.07	1.02	9.27	
• 밤/교대근무	1년	2.49	1.24	5.03	
• 접착제	경험	1.88	0.72	4.88	
• 세척제/탈지제	경험	2.62	0.91	7.53	
• 윤활제/절삭유	경험	2.58	0.63	10.55	
• 중금속	경험	1.07	0.20	5.78	
모형 3					132.98
• 페인트/코팅제/시너	5년	2.30	0.70	7.59	
• 밤/교대근무	1년	2.51	1.25	5.05	
• 접착제	경험	2.02	0.79	5.17	
• 세척제/탈지제	경험	2.94	1.05	8.21	
• 윤활제/절삭유	경험	2.72	0.65	11.30	
• 중금속	경험	1.01	0.18	5.62	
모형 4					128.85
• 페인트/코팅제/시너	5년	2.25	0.68	7.43	
• 밤/교대근무	3년	1.97	0.83	4.68	
• 접착제	경험	2.07	0.80	5.31	
• 세척제/탈지제	경험	3.08	1.11	8.54	
• 윤활제/절삭유	경험	2.69	0.64	11.20	
• 중금속	경험	0.98	0.17	5.49	
모형 5					128.46
• 페인트/코팅제/시너	5년	2.24	0.68	7.39	
• 밤/교대근무	5년	2.13	0.73	6.22	
• 접착제	경험	2.04	0.79	5.26	
• 세척제/탈지제	경험	3.19	1.16	8.80	
• 윤활제/절삭유	경험	2.66	0.64	11.11	
• 중금속	경험	0.97	0.17	5.46	

〈표 IV-23〉 재평가된 직업성 노출에 대한 다변수 비조건부 로지스틱 회귀분석

구분	노출 기간	OR	2.5%	97.5%	최대우도 카이제곱 검정량
모형 6					136.28
• 페인트/코팅제/시너	3년	4.14	1.27	13.49	
• 밤/교대근무	1년	2.55	1.25	5.19	
• 접착제	1년	1.88	0.65	5.42	
• 세척제/탈지제	1년	1.61	0.48	5.41	
• 윤활제/절삭유	1년	0.57	0.14	2.32	
• 중금속	1년	2.10	0.52	8.50	
모형 7					132.65
• 페인트/코팅제/시너	3년	3.76	1.16	12.16	
• 밤/교대근무	3년	2.10	0.89	4.94	
• 접착제	1년	2.10	0.74	5.99	
• 세척제/탈지제	1년	1.76	0.53	5.90	
• 윤활제/절삭유	1년	0.57	0.14	2.36	
• 중금속	1년	1.93	0.48	7.80	
모형 8					135.46
• 페인트/코팅제/시너	5년	3.91	1.16	13.23	
• 밤/교대근무	1년	2.51	1.24	5.12	
• 접착제	1년	2.08	0.74	5.81	
• 세척제/탈지제	1년	1.66	0.50	5.56	
• 윤활제/절삭유	1년	0.60	0.15	2.39	
• 중금속	1년	2.21	0.55	8.88	
모형 9					131.95
• 페인트/코팅제/시너	5년	3.58	1.06	12.07	
• 밤/교대근무	3년	2.08	0.88	4.91	
• 접착제	1년	2.29	0.83	6.35	
• 세척제/탈지제	1년	1.81	0.55	6.02	
• 윤활제/절삭유	1년	0.60	0.15	2.43	
• 중금속	1년	2.03	0.50	8.17	
모형 10					131.23
• 페인트/코팅제/시너	5년	3.44	1.02	11.57	
• 밤/교대근무	5년	2.16	0.74	6.27	
• 접착제	1년	2.25	0.82	6.23	
• 세척제/탈지제	1년	1.89	0.57	6.27	
• 윤활제/절삭유	1년	0.64	0.16	2.58	
• 중금속	1년	1.99	0.49	8.00	

2) 조건부 로지스틱 회귀분석 결과

(1) 단일 변수에 대한 조건부 로지스틱 회귀분석 결과

비조건부 로지스틱 회귀분석과 마찬가지로 변수를 사용하여 분석을 수행하였으나, 조건부 로지스틱 회귀분석에서는 환자군과 대조군의 성별 비율이 정확히 일치하므로 성별은 보정하지 않았다.

비보정과 나이 보정을 통한 조건부 로지스틱 회귀분석 모형에서 인구학적 특성은 교육 수준, 피부색, 유년 비만, 흡연력이 통계학적으로 유의한 결과가 산출되었다. 나이를 보정하였을 때, 교육 수준은 비고등교육에 대하여 고등교육이 OR 0.57(95% CI: 0.44-0.73), 피부색은 하양지 않다는 응답에 대하여 하양다는 응답이 OR 3.41(95% CI: 2.54-4.56), 유년 비만은 정상형에 대하여 비만형이 OR 1.87(95% CI: 1.23-2.83), 흡연력은 OR 2.46(95% CI: 1.69-3.58)로 나타났다.

직업성 노출에 대한 변수는 노출 기간을 연도로 한 연속형 변수, 노출 경험에 대한 변수, 각각 1년/3년/5년 이상 노출되었을 때 변수를 설정하였다. 1년 이상 노출되었을 때 변수에 대하여 인구학적 변수를 보정한 분석 결과는 페인트/코팅제/시너 OR 8.83(95% CI: 3.76-20.7), 밤/교대근무 OR 2.99(95% CI: 1.41-6.31), 세척제 OR 6.78(95% CI: 1.73-26.6), 윤활제/절삭유 OR 5.35(95% CI: 1.41-20.3)로 나타났다.

〈표 IV-24〉 인구학적 특성 단일 변수에 대한 조건부 로지스틱 회귀분석

구분	비보정			나이 보정		
	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%
나이	0.69	0.59	0.80			
교육 수준 (고등교육)	0.58	0.45	0.75	0.57	0.44	0.73
피부색 (하얗다)	3.36	2.51	4.49	3.41	2.54	4.56
유년 비만 (비만형)	1.86	1.24	2.81	1.87	1.23	2.83
흡연력	2.50	1.72	3.63	2.46	1.69	3.58

〈표 IV-25〉 직업성 노출 단일 변수에 대한 조건부 로지스틱 회귀분석(1)

구분	비보정			나이 보정			인구학적 변수 보정		
	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%
페인트/코팅제/시너									
• 기간 (년)	1.11	1.03	1.20	1.13	1.04	1.22	1.15	1.06	1.25
• 경험	5.87	3.05	11.3	6.23	3.20	12.1	7.52	3.69	15.3
• 1년 이상	5.64	2.61	12.2	6.20	2.82	13.6	8.83	3.76	20.7
• 3년 이상	6.00	2.32	15.5	6.68	2.52	17.7	8.14	2.90	22.9
• 5년 이상	4.31	1.55	12.0	4.94	1.73	14.1	6.84	2.28	20.5
밤/교대근무									
• 기간 (년)	1.13	1.02	1.26	1.14	1.02	1.26	1.10	0.99	1.22
• 경험	5.40	3.27	8.92	5.78	3.47	9.63	5.23	3.04	8.99
• 1년 이상	3.59	1.82	7.08	3.74	1.88	7.46	2.99	1.41	6.31
• 3년 이상	2.56	1.15	5.72	2.64	1.17	5.95	2.02	0.83	4.94
• 5년 이상	3.29	1.18	9.12	3.30	1.18	9.24	1.91	0.63	5.86

〈표 IV-26〉 직업성 노출 단일 변수에 대한 조건부 로지스틱 회귀분석(2)

구분	비보정			나이/성별 보정			인구학적 변수 보정		
	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%
접착제									
• 기간 (년)	1.08	0.98	1.20	1.10	0.99	1.22	1.12	1.01	1.25
• 경험	2.93	1.35	6.39	3.07	1.39	6.78	3.93	1.69	9.14
• 1년 이상	2.40	0.87	6.60	2.64	0.94	7.38	3.64	1.21	11.0
• 3년 이상	4.00	1.16	13.8	4.48	1.26	15.9	5.55	1.48	20.7
세척제/탈지제									
• 기간 (년)	1.29	1.03	1.62	1.32	1.04	1.67	1.24	0.99	1.54
• 경험	6.57	2.58	16.7	5.77	2.22	15.0	5.05	1.90	13.4
• 1년 이상	9.94	2.62	37.7	9.57	2.44	37.5	6.78	1.73	26.6
• 3년 이상	10.0	19.4	51.5	10.5	1.95	56.6	6.91	1.26	37.8
윤활제/절삭유									
• 기간 (년)	1.03	0.93	1.14	1.06	0.95	1.17	1.06	0.96	1.18
• 경험	4.67	1.57	13.9	5.65	1.85	17.2	7.34	2.26	23.8
• 1년 이상	4.00	1.16	13.8	5.16	1.44	18.4	5.35	1.41	20.3
• 3년 이상	10.0	1.94	51.5	3.04	0.70	13.3	3.89	0.86	17.6
중금속									
• 기간 (년)	1.08	0.83	1.42	1.10	0.83	1.45	1.07	0.81	1.42
• 경험	2.00	0.50	8.00	1.98	0.49	8.00	1.86	0.41	8.48
• 1년 이상	2.40	0.57	10.0	2.38	0.56	10.1	2.29	0.47	11.2
• 3년 이상	3.00	0.67	13.4	2.95	0.65	13.4	2.42	0.48	12.3

(2) 다변수 조건부 로지스틱 회귀분석 결과

인구학적 변수와 직업성 노출 변수를 함께 보정하는 방법을 다시 사용하였으며, 다변수 조건부 로지스틱 회귀분석을 수행하였다.

노출 기간을 모두 동일하게 설정한 분석을 먼저 수행하였을 때, 페인트/코팅제/시너와 밤/교대근무에서 통계학적으로 유의한 결과가 많이 산출되었다. 노출 경험에 대한 변수로 설정하였을 때 페인트/코팅제/시너 OR 5.36(95% CI: 2.14-13.5), 밤/교대근무 OR 4.68(95% CI: 2.69-8.14)이었고, 1년 이상 노출에 대한 변수는 페인트/코팅제/시너 OR 7.45(95% CI: 2.43-22.9), 밤/교대근무 OR 2.47(95% CI: 1.15-5.31)이었다.

이에 대하여 페인트/코팅제/시너와 밤/교대근무에 대한 노출 기간을 다르게 변경하면서 다른 직업성 노출에 대한 노출 기간은 노출 경험에 대한 것으로 고정하여 보정에 사용하는 변수로 활용한 모형을 수립한 후, 다변수 비조건부 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 페인트/코팅제/시너와 밤/교대근무 노출 기간이 1년 이상일 때 변수를 사용한 모형 1과 페인트/코팅제/시너는 3년 이상, 밤/교대근무 노출 기간이 1년 이상일 때 변수를 사용한 모형 2에서 통계학적으로 유의한 결과가 산출되었다.

모형 1에서는 페인트/코팅제/시너 1년 이상 노출 OR 4.68(95% CI: 1.72-12.7), 밤/교대근무 1년 이상 노출 OR 2.43(95% CI: 1.13-5.22)이었고, 모형 2에서는 페인트/코팅제/시너 3년 이상 노출 OR 3.80(95% CI: 1.15-12.6), 밤/교대근무 1년 이상 노출 OR 2.63(95% CI: 1.23-5.62)이었다. 다변수 조건부 로지스틱 회귀모형에서는 적합도 검정은 생략하였다.

〈표 IV-27〉 직업성 노출에 대한 다변수 조건부 로지스틱 회귀분석(1)

구분	OR	2.5%	97.5%
노출 기간 (년)			
• 페인트/코팅제/시너	1.20	1.03	1.40
• 밤/교대근무	1.08	0.98	1.20
• 접착제	1.06	0.90	1.25
• 세척제/탈지제	1.17	0.90	1.51
• 윤활제/절삭유	0.86	0.72	1.04
• 중금속	1.03	0.75	1.41
노출 경험			
• 페인트/코팅제/시너	5.36	2.14	13.45
• 밤/교대근무	4.68	2.69	8.14
• 접착제	0.87	0.27	2.76
• 세척제/탈지제	1.63	0.48	5.53
• 윤활제/절삭유	2.75	0.64	11.76
• 중금속	1.23	0.22	6.87
1년 이상 노출			
• 페인트/코팅제/시너	7.45	2.43	22.86
• 밤/교대근무	2.47	1.15	5.31
• 접착제	0.77	0.19	3.08
• 세척제/탈지제	1.39	0.29	6.56
• 윤활제/절삭유	1.48	0.31	7.06
• 중금속	2.40	0.46	12.46
3년 이상 노출			
• 페인트/코팅제/시너	6.36	1.56	25.91
• 밤/교대근무	1.75	0.70	4.38
• 접착제	1.67	0.32	8.74
• 세척제/탈지제	1.34	0.18	9.70
• 윤활제/절삭유	0.95	0.15	6.16
• 중금속	2.17	0.39	12.00
5년 이상 노출			
• 페인트/코팅제/시너	5.95	1.26	28.14
• 밤/교대근무	1.71	0.56	5.22
• 접착제	1.17	0.15	8.97
• 세척제/탈지제	1.22	0.11	13.03
• 윤활제/절삭유	1.08	0.17	6.99
• 중금속	1.26	0.10	15.52

〈표 IV-28〉 직업성 노출에 대한 다변수 조건부 로지스틱 회귀분석(2)

구분	노출 기간	OR	2.5%	97.5%
모형 1				
• 페인트/코팅제/시너	1년	4.68	1.72	12.73
• 밤/교대근무	1년	2.43	1.13	5.22
• 접착제	경험	1.68	0.62	4.55
• 세척제/탈지제	경험	1.79	0.57	5.60
• 윤활제/절삭유	경험	2.75	0.67	11.26
• 중금속	경험	1.18	0.22	6.33
모형 2				
• 페인트/코팅제/시너	3년	3.80	1.15	12.56
• 밤/교대근무	1년	2.63	1.23	5.62
• 접착제	경험	2.11	0.80	5.60
• 세척제/탈지제	경험	2.07	0.68	6.26
• 윤활제/절삭유	경험	3.05	0.76	12.29
• 중금속	경험	1.03	0.19	5.73
모형 3				
• 페인트/코팅제/시너	5년	2.98	0.83	10.77
• 밤/교대근무	1년	2.64	1.24	5.64
• 접착제	경험	2.27	0.87	5.94
• 세척제/탈지제	경험	2.31	0.78	6.80
• 윤활제/절삭유	경험	3.20	0.78	13.16
• 중금속	경험	0.97	0.17	5.51
모형 4				
• 페인트/코팅제/시너	5년	2.95	0.81	10.65
• 밤/교대근무	3년	1.78	0.71	4.43
• 접착제	경험	2.32	0.88	6.09
• 세척제/탈지제	경험	2.50	0.85	7.33
• 윤활제/절삭유	경험	3.13	0.76	12.86
• 중금속	경험	0.94	0.16	5.40
모형 5				
• 페인트/코팅제/시너	5년	2.94	0.81	10.63
• 밤/교대근무	5년	1.64	0.53	5.05
• 접착제	경험	2.31	0.88	6.07
• 세척제/탈지제	경험	2.57	0.88	7.49
• 윤활제/절삭유	경험	3.10	0.76	12.73
• 중금속	경험	0.93	0.16	5.37

〈표 IV-29〉 재평가된 직업성 노출에 대한 다변수 조건부 로지스틱 회귀분석

구분	노출 기간	OR	2.5%	97.5%
모형 6				
• 페인트/코팅제/시너	3년	5.48	1.58	19.08
• 밤/교대근무	1년	2.72	1.26	5.89
• 접착제	1년	2.16	0.75	6.23
• 세척제/탈지제	1년	1.31	0.35	4.94
• 윤활제/절삭유	1년	0.67	0.15	2.93
• 중금속	1년	2.22	0.56	8.86
모형 7				
• 페인트/코팅제/시너	3년	5.08	1.46	17.66
• 밤/교대근무	3년	2.05	0.83	5.09
• 접착제	1년	2.39	0.84	6.83
• 세척제/탈지제	1년	1.52	0.40	5.72
• 윤활제/절삭유	1년	0.63	0.14	2.80
• 중금속	1년	2.04	0.51	8.07
모형 8				
• 페인트/코팅제/시너	5년	5.80	1.59	21.16
• 밤/교대근무	1년	2.71	1.25	5.88
• 접착제	1년	2.36	0.84	6.62
• 세척제/탈지제	1년	1.32	0.36	4.83
• 윤활제/절삭유	1년	0.69	0.16	2.93
• 중금속	1년	2.41	0.62	9.45
모형 9				
• 페인트/코팅제/시너	5년	5.42	1.48	19.81
• 밤/교대근무	3년	2.06	0.83	5.13
• 접착제	1년	2.58	0.93	7.18
• 세척제/탈지제	1년	1.50	0.41	5.52
• 윤활제/절삭유	1년	0.65	0.15	2.80
• 중금속	1년	2.22	0.57	8.69
모형 10				
• 페인트/코팅제/시너	5년	5.17	1.42	18.75
• 밤/교대근무	5년	1.81	0.59	5.52
• 접착제	1년	2.54	0.92	7.05
• 세척제/탈지제	1년	1.57	0.43	5.75
• 윤활제/절삭유	1년	0.70	0.17	2.96
• 중금속	1년	2.16	0.55	8.43

3) 민감도 분석

(1) 로지스틱 회귀분석 모형의 다중공선성 검정

비조건부 로지스틱 회귀모형 중에서 모형 2를 예로 사용하여, 변수 간의 독립성과 통계학적 유의성을 검정하기 위하여 다중공선성(multicollinearity)을 확인하였다. 모형 2에 사용한 변수의 분산팽창계수(variance inflation factor; VIF)를 구하였다. 일반적으로 VIF가 9가 넘는 경우 변수에서 탈락시키는 것을 고려한다. 검정 결과, 성별과 흡연력은 2, 다른 변수는 모두 1에 가까운 수치를 보여, 다중공선성은 존재하지 않는 것으로 판단하였다.

〈표 IV-30〉 다변수 로지스틱 회귀분석 모형의 분산팽창계수

구분	노출 기간	분산팽창계수
모형 2		
• 나이		1.05
• 성별		2.17
• 교육 수준		1.04
• 피부색		1.07
• 유년기 비만		1.01
• 흡연력		2.09
• 페인트/코팅제/시너	3년	1.18
• 밤/교대근무	1년	1.01
• 접착제	1년	1.15
• 세척제/탈지제	1년	1.15
• 윤활제/절삭유	1년	1.12
• 중금속	1년	1.05

(2) 하위집단 분석

민감도 분석에서 가장 많이 수행하는 방법의 하나인 하위집단 분석을 수행하였다. 성별로 나눈 하위집단 분석, 조사 시점과 진단 시점의 간격을 1년 이상과 미만으로 나누어 유질환자와 신규 환자로 나눈 하위집단 분석, 조사 시점의 나이가 35세 이상인 경우와 미만인 경우로 나눈 하위집단 분석을 수행하였다.

성별 하위집단 분석에서는 남성 하위집단에서는 통계학적으로 유의한 결과가 나타나지 않았으나, 여성 하위집단에서는 페인트/코팅제/시너 1년 이상 노출에 대하여 OR 5.01(95% CI: 1.16-21.7), 밤/교대근무 1년 이상 노출에 대하여 OR 3.36(95% CI: 1.43-7.88)으로 나타났다.

유질환자/대조군과 신규 환자/대조군으로 나누었을 때는 신규 환자/대조군에서 표본 수가 부족하여 직업성 노출을 공변수로 사용하지 않고 분석하였고, 신규 환자/대조군에서는 밤/교대근무 1년 이상 노출에 대하여 OR 11.5(95% CI: 2.03-64.4), 유질환자/대조군에서는 페인트/코팅제/시너 1년 이상 노출에 대하여 OR 5.47(95% CI: 2.18-13.8)이 통계학적으로 유의한 결과였다.

나이 하위집단 분석은 35세 미만에서 페인트/코팅제/시너 1년 이상 노출에 대하여 OR 10.3(95% CI: 1.71-61.7)이었으며, 이외에는 통계학적으로 유의한 결과가 나타났다고 보기 어려웠다.

〈표 IV-31〉 하위집단 분석

구분	집단1			집단2		
	OR	2.5%	97.5%	OR	2.5%	97.5%
성별	남성 (N = 520)			여성 (N = 1,305)		
• 페인트/코팅제/시너 (1년)	2.85	0.75	10.76	5.01	1.16	21.74
• 밤/교대근무 (1년)	0.91	0.23	3.66	3.36	1.43	7.88
• 접착제	0.94	0.21	4.24	2.39	0.55	10.26
• 세척제/탈지제	2.14	0.47	9.78	4.58	0.73	28.89
• 윤활제/절삭유	3.89	0.91	16.66	0.29	0.01	10.45
• 중금속	0.35	0.03	4.85	3.47	0.32	37.31
조사 시점	신규 환자/대조군 (N = 336)			유병자/대조군 (N = 1,489)		
• 페인트/코팅제/시너 (1년)	8.62	1.41	52.77	5.47	2.18	13.68
• 밤/교대근무 (1년)	11.45	2.03	64.40	1.57	0.69	3.62
나이	35세 이상 (N = 922)			35세 미만 (N = 903)		
• 페인트/코팅제/시너 (1년)	2.85	0.77	10.55	10.28	1.71	61.73
• 밤/교대근무 (1년)	2.03	0.84	4.88	2.94	0.81	10.60
• 접착제	1.94	0.55	6.89	1.17	0.21	6.50
• 세척제/탈지제	5.81	1.17	28.92	1.06	0.19	5.94
• 윤활제/절삭유	0.50	0.06	3.97	24.12	2.15	271.1
• 중금속	0.33	0.01	7.31	2.57	0.22	30.68

(3) 상관성 및 교호작용 확인

직업성 노출에 관한 변수 사이의 상관성을 확인하였다. 노출 기간에 대한 연속형 변수 사이에는 페인트/코팅제/시너와 세척제/탈지제, 페인트/코팅제/시너와 윤활제/절삭유 사이에서 각각 피어슨 상관계수(Pearson coefficient) 0.53, 0.61로 나타났으며, 1년 이상 노출 변수 사이에는 페인트/코팅제/시너와 세척제/탈지제, 페인트/코팅제/시너와 윤활제/절삭유 사이에서 각각 피어슨 상관계수(Pearson coefficient) 0.43, 0.35로 나타났다(그림 IV-1, 그림 IV-2).

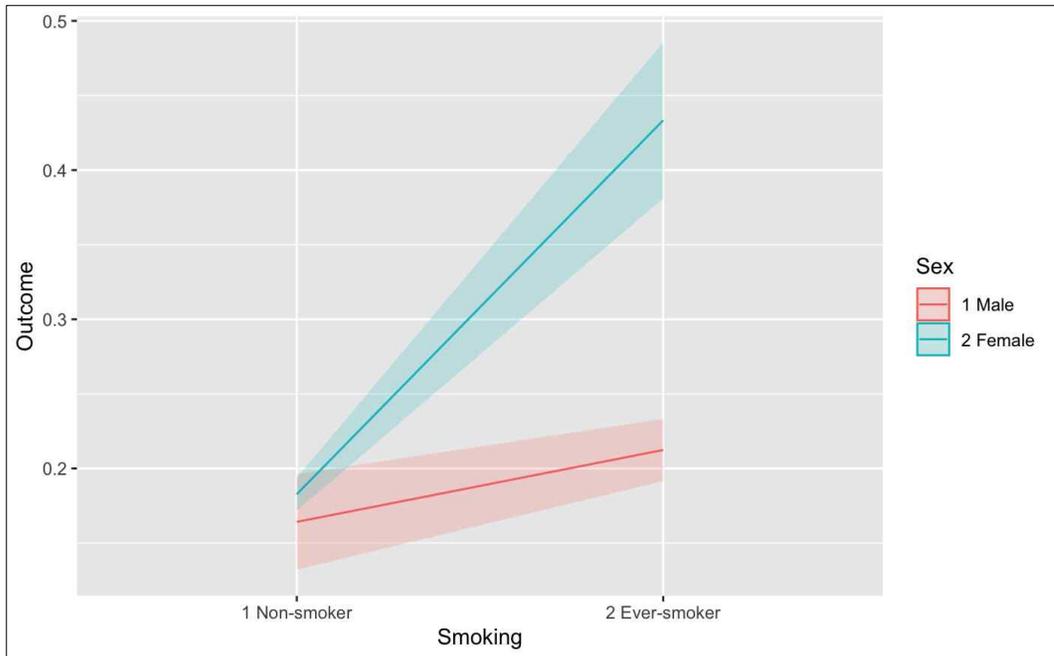
다른 직업성 변수를 보정하지 않은 모형을 활용하여 교호작용을 검증하였을 때, 흡연력과 성별 사이에서 교호작용이 확인되었고, 밤/교대근무와 페인트/코팅제/시너, 흡연력 사이에서는 교호작용을 확인할 수 없었다(그림 IV-3, 그림 IV-4, 그림 IV-5).



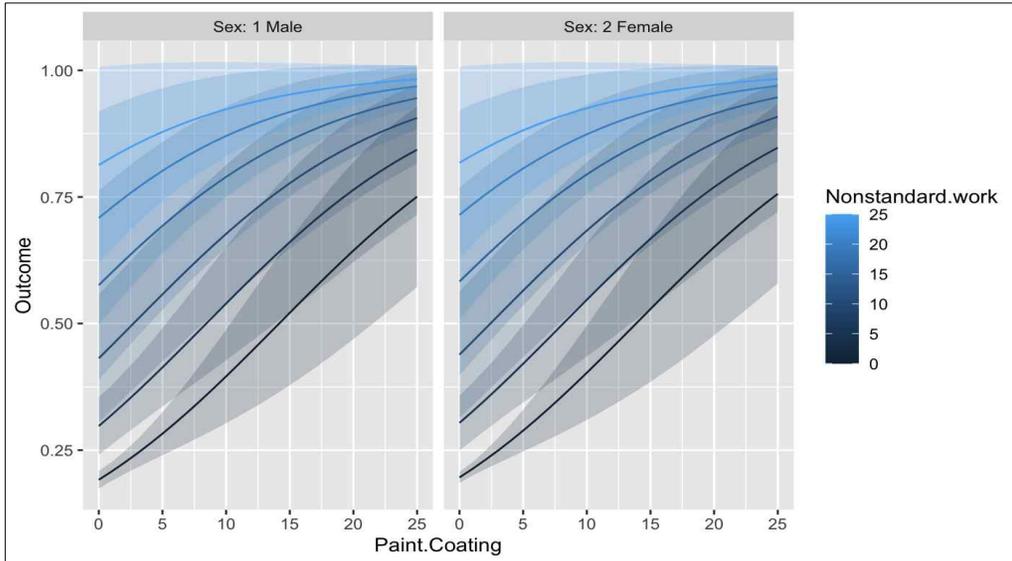
[그림 IV-1] 직업성 노출의 연속형 변수 사이의 상관성



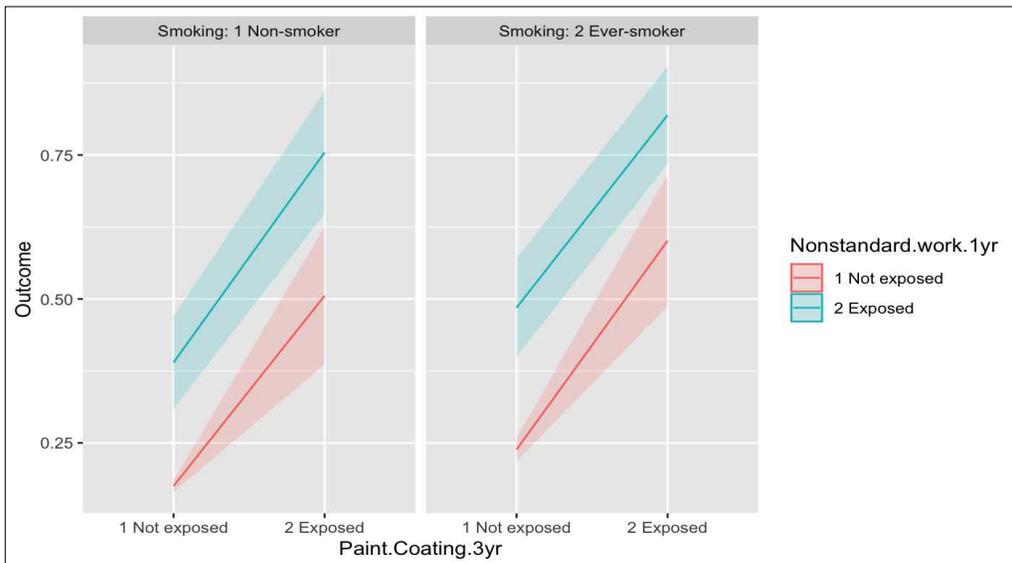
[그림 IV-2] 직업성 노출의 1년 이상 노출 변수 사이의 상관성



[그림 IV-3] 흡연력과 성별 사이의 교호작용



[그림 IV-4] 페인트/코팅제/시너 노출기간과 밤/교대근무 노출 기간의 교호작용



[그림 IV-5] 페인트/코팅제/시너 3년이상 노출 여부와 밤/교대근무 1년이상 노출 여부 사이의 교호작용

(4) 일반 인구집단과 노출 비율 간접 비교

직업성 노출에 대한 민감도를 평가하는 방법으로 일반 인구집단과 노출 비율을 간접적으로 비교하는 방법을 사용하였다. 2007년부터 2009년까지 3개년의 국민건강영양조사 원시자료를 활용하여, 화학물질 노출과 밤/교대근무 노출을 진단 시 나이를 기준으로 나이/성별 표준화하여 비교하였다. 국민건강영양조사의 문항은 단면적으로 설계되었고, 환자-대조군 연구에서 직업성 노출은 누적 노출이기 때문에, 환자-대조군 연구의 노출률이 다소 높을 것으로 예상할 수 있으며, 직접적인 비교는 어렵다.

연구 대상자 전체의 밤/교대근무 노출률은 4.1%, 화학물질 노출률은 3.3%이며, 전문가 재평가한 화학물질 노출률은 4.1%이다.

환자군의 밤/교대근무 노출률은 10.7%, 화학물질 노출률은 9.3%이며, 전문가 재평가한 화학물질 노출률은 12.6%이다.

대조군의 밤/교대근무 노출률은 2.4%, 화학물질 노출률은 1.8%이며, 전문가 재평가한 화학물질 노출률은 2.0%이다.

3개년 국민건강영양조사에서 밤/교대근무 노출률은 5.2%, 화학물질 노출률은 9.2%이다.

3개년 국민건강영양조사를 기준으로 기댓값을 산출하여 표준화율을 산출한 결과, 연구 대상자 전체의 밤/교대근무 표준화 노출률은 0.53, 화학물질 표준화 노출률은 0.47이며, 전문가 재평가한 화학물질 노출률은 0.57이다.

환자군의 밤/교대근무 표준화 노출률은 1.38, 화학물질 표준화 노출률은 1.30이며, 전문가 재평가한 화학물질 표준화 노출률은 1.76이다.

대조군의 밤/교대근무 표준화 노출률은 0.31, 화학물질 표준화 노출률은 0.26이며, 전문가 재평가한 화학물질 표준화 노출률은 0.28이다.

〈표 Ⅳ-32〉 일반 인구집단을 기준으로 한 표준화 노출률

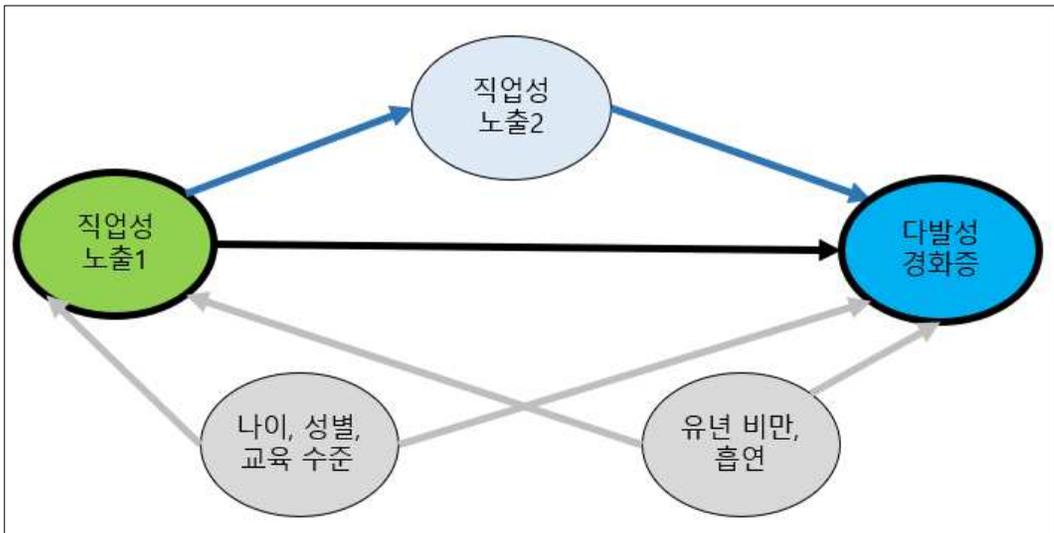
구분	표본 수	밤/교대근무			화학물질			전문가 재평가 화학물질		
		관측값	기댓값	표준화율	관측값	기댓값	표준화율	관측값	기댓값	표준화율
• 전체	1,825	74	141	0.53	61	131	0.47	75	131	0.57
• 환자군	365	39	28.2	1.38	34	26.2	1.30	46	26.2	1.76
• 대조군	1,460	35	112	0.31	27	104	0.26	29	104	0.28

3. 환자-대조군 연구 결과(2): 매개분석

1) 방향성 비순환 그래프를 통한 매개분석 모형의 시각화

분석에 사용하는 각 변수 사이의 인과적 관계를 추론할 때, 방향성 비순환 그래프(directed acyclic graph; DAG)를 사용하여 모형을 시각화할 수 있다. 직업성 노출에 관한 변수 사이의 인과적 관계를 추론하고자 매개분석을 수행하였으며, 기본적인 모형은 그림6과 같다.

이러한 매개분석 모형에서는 주요한 노출 변수인 직업성 노출1이 직접적으로 다발성경화증의 원인이 되는 직접 경로와 매개변수인 직업성 노출2를 거쳐 간접적으로 다발성경화증의 원인이 되는 간접 경로로 나누어진다.



[그림 IV-6] 매개분석의 방향성 비순환 그래프

2) 매개분석 결과

매개분석의 방법은 R의 medflex 패키지를 사용하여, 자연 효과 모형(natural effect model)을 수립하고 비모수적 부트스트랩을 활용한 대체법 접근(imputation approach with the non-parametric bootstrap)으로 선정하였다. 직업성 노출의 변수는 전문가 재평가가 이뤄진 것으로 페인트/코팅제/시너 3년 이상 노출, 다른 직업성 노출은 1년 이상 노출로 선택하였고, 인구학적 특성을 공변수로 보정하고, 매개변수 이외의 다른 직업성 노출은 교란변수로 보정하지 않았다.

페인트/코팅제/시너가 노출 변수일 때에는 직접 효과는 모두 통계학적으로 유의하였으며, 간접 효과는 모두 유의하지 않았으나 90% 수준에서 밤/교대근무에 대한 간접 효과가 확인되었다.

세척제/탈지제, 접착제, 윤활제/절삭유 등 유기용제와 관련된 직업성 노출이 노출 변수인 자연 효과 모형에서는 직접 효과는 모두 통계학적으로 유의하지 않았고, 페인트/코팅제/시너를 매개변수로 하는 간접 효과는 모두 통계학적으로 유의하였다.

〈표 IV-33〉 직업성 노출에 대한 매개분석

구분	OR	2.5%	97.5%
페인트/코팅제/시너(노출) - 밤/교대근무(매개)			
• 직접 효과	6.77	2.51	18.24
• 간접 효과	1.05	0.95	1.17
페인트/코팅제/시너(노출) - 접촉제(매개)			
• 직접 효과	4.33	1.29	14.59
• 간접 효과	1.65	0.84	3.22
페인트/코팅제/시너(노출) - 세척제(매개)			
• 직접 효과	4.79	1.44	15.98
• 간접 효과	1.46	0.72	2.96
윤활제/절삭유(노출) - 페인트/코팅제/시너(매개)			
• 직접 효과	1.06	0.09	12.92
• 간접 효과	2.52	1.07	5.92
접착제(노출) - 페인트/코팅제/시너(매개)			
• 직접 효과	2.41	0.80	7.24
• 간접 효과	2.08	1.09	3.96
세척제(노출) - 페인트/코팅제/시너(매개)			
• 직접 효과	2.03	0.57	7.24
• 간접 효과	2.61	1.18	5.80

4. 환자-대조군 연구 결과(3): 가설 및 모형의 선택

1) 가설 검토

먼저, 비조건부 로지스틱 회귀분석과 조건부 로지스틱 회귀분석을 서로 비교하였을 때, 조건부 로지스틱 회귀분석에서 주요한 노출변수의 95% 신뢰구간, 특히 상한값이 더 크게 나타나고, 오즈비의 통계학적 유의성이 다소 떨어졌다. 이러한 결과는 통계 바이어스(statistical bias)에 의한 것으로 생각되며, 비조건부 로지스틱 회귀분석이 더 합리적인 모형으로 볼 수 있다.

직업성 노출 변수 사이의 인과적 관계를 검토하였을 때, 중금속은 제외하였고, 다른 유기용제는 페인트/코팅제/시너를 매개변수로 하여 노출 변수로 작용한다고 볼 수 있었다. 페인트/코팅제/시너와 밤/교대근무는 서로 매개변수로 작용할 가능성이 있어 각각에 대하여 보정이 필요한 노출 변수였다.

흡연력과 성별은 서로 교호작용이 확인되었기 때문에 흡연력과 성별에 대한 교호작용을 분석에 활용하는 것이 타당하다.

2) 모형 선택

페인트/코팅제/시너 3년 이상 노출, 밤/교대근무 1년 이상 노출을 노출 변수로 하고, 다른 유기용제 노출 경험을 교란변수로 한 뒤에, 흡연력과 성별의 교호작용 항을 추가하여 인구학적 특성을 공변수로 보정한 비조건부 로지스틱 회귀분석 모형을 최종적인 모형으로 채택하였다(표 IV-34).

〈표 IV-34〉 최종 모형의 비조건부 로지스틱 회귀분석

구분	OR	2.5%	97.5%
• 나이	1.00	0.99	1.02
• 성별	0.37	0.12	1.15
• 흡연력	1.30	0.76	2.24
• 교육 수준	0.64	0.50	0.81
• 피부색	2.67	2.03	3.52
• 유년 비만	1.81	1.20	2.71
• 페인트/코팅제/시너	3.14	1.04	9.46
• 밤/교대근무	2.49	1.22	5.05
• 접착제	2.56	0.90	7.32
• 세척제/탈지제	2.46	0.64	9.50
• 윤활제/절삭유	1.91	0.74	4.94
• 성별 * 흡연력	2.71	1.32	5.54

V . 연구 결과(3)



V. 연구 결과(3): 빅데이터 연구

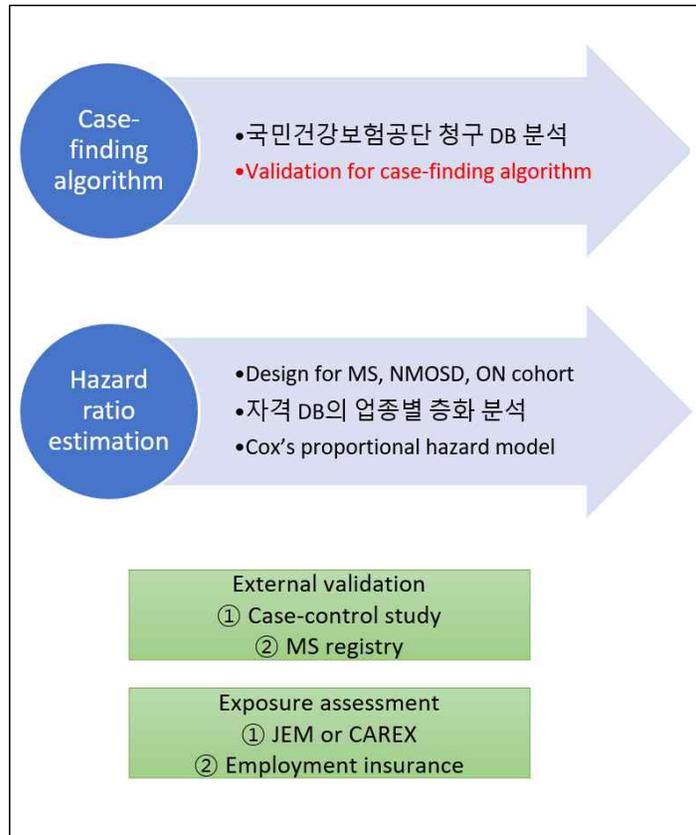
1. 국민건강보험 청구자료를 활용한 빅데이터 분석의 연구 설계

국민건강보험 청구자료와 같은 건강보험 관련 자료(health claim data)를 일반적으로 분석하는 방법은 환자 탐색 알고리즘에서 출발한다. 다발성경화증과 같은 임상적으로 진단이 까다로운 질환은 환자 탐색 알고리즘의 민감도와 특이도를 계산하는데 많은 연구가 필요하다.

환자 탐색 알고리즘에는 외래 및 입원 의료 이용, 영상의학 기기 이용, 치료제 이용 등이 활용되며 이에 대한 기초적인 조사가 선행되어야 한다.

다발성경화증 진단에는 MRI가 이용되며 치료에 활용되는 약제는 인터페론 1-a, 인터페론 1-b, 페그-인터페론, 나탈리주맙, 알렙투주맙, 핀골리모드, 디메틸푸마르산, 테리플루노미드 등이 있다. 각 약제에 대한 연도별 청구를 신청한 환자 빈도수를 확인하였다. 신약에 대한 청구는 2017년에 이르러서야 확대되고 있음을 수치로 볼 수 있다.

정확한 환자 탐색 알고리즘은 추가적인 연구가 필요한 상황이다. 이번 연구에서는 다발성경화증 환자에 대한 조작적 정의를 활용한 전년도 연구 결과를 준용하여 직업성 노출과 다발성경화증의 연관성을 정리하였다.



[그림 V-1] 빅데이터 분석 연구 추가 진행의 모식도

〈표 V-1〉 연도별 다발성경화증 치료 약제 청구 신청 환자 빈도

연도	인터페론1-a	인터페론1-b	페그-인터페론	나탈리주맙	알렙투주맙	핀골리모드	디메틸퓨마르산	테리플루노미드
2002	72	95	-	-	-	-	-	-
2003	92	157	-	-	-	-	-	-
2004	91	207	-	-	-	-	-	-
2005	102	269	-	-	-	-	-	-
2006	104	368	-	-	-	-	-	-
2007	93	496	-	-	-	-	-	-
2008	107	502	-	-	-	-	-	-
2009	134	520	-	-	-	-	-	-
2010	153	562	-	-	-	-	-	-
2011	181	571	-	-	-	-	-	-
2012	204	555	-	-	-	-	-	-
2013	207	545	-	-	-	-	-	-
2014	250	489	-	-	-	-	-	28
2015	316	420	-	-	3	-	-	144
2016	269	366	-	4	26	-	1	188
2017	96	317	14	6	43	15	90	249

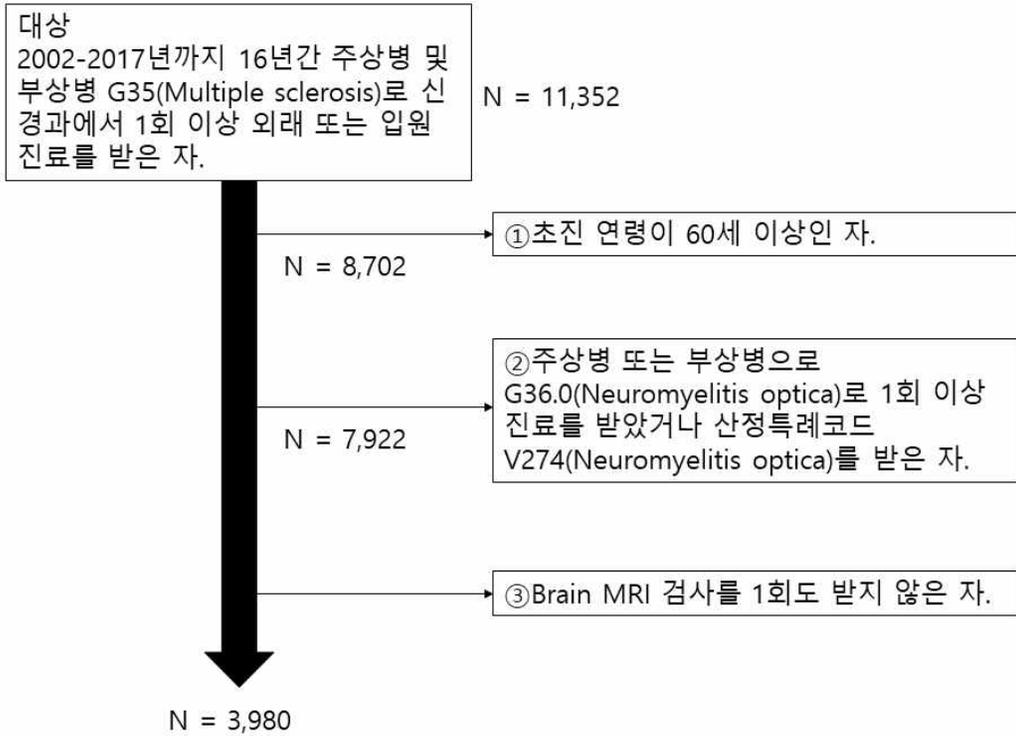
2. 국민건강보험 청구자료 분석을 위한 다발성경화증의 조작적 정의

1) 조작적 정의에 따른 연도별 다발성 경화증 환자의 발생자 수

조작적 정의를 적용한, 2004-2017년까지 각 연도별 발생자수를 산출하였다. 2002년과 2003년이 최초 증상의 발현 시점인 경우는 2002년 이전에 최초 증상의 발현 시점이지만 데이터가 확인되지 못하였을 가능성이 있으므로 제외하였다.

대상 기준에 적용되는 발생자 수의 누적 합계는 총 8332명이며, 배제 기준을 모두 적용하였을 때는 3,609명으로 43.3% 수준이다. 특히, 연령 기준과 시신경척수염 감별 기준인 기준1과 기준2를 적용하였을 때보다 Brain MRI 검사에 대한 기준3을 적용하였을 때 훨씬 큰 폭으로 감소하였다. 순차적 배제 기준 적용으로 인한 감소폭의 직접 비교는 불가능했으나, 다발성경화증의 질병 코드인 G35로 진료를 본 환자의 상당수가 McDonald 기준을 만족하지 못하는 부정확한 진단명임을 추정할 수 있다.

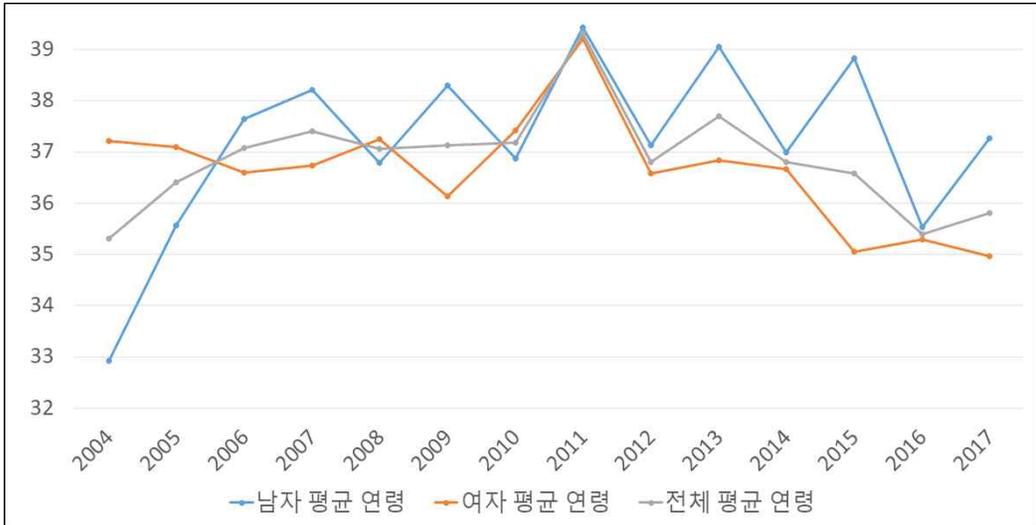
환자군 중에서 연령 정보가 없는 11명을 제외하고 3,598명을 대상으로 평균 연령을 산출하였다. 전체 누적 발생자의 평균 연령은 36.96세(± 11.63)이며, 남성은 37.31세(± 11.28)이고 여성은 36.7세(± 11.87)로 여성이 다소 낮다. 또 여성은 시간이 지남에 따라 평균 연령이 감소 추세이나 남성은 뚜렷한 경향을 보이지 않았다.



[그림 V-2] 조작적 정의를 활용한 다발성경화증 환자군 분석의 흐름

〈표 V-2〉 다발성경화증 환자의 연도별 발생자 수

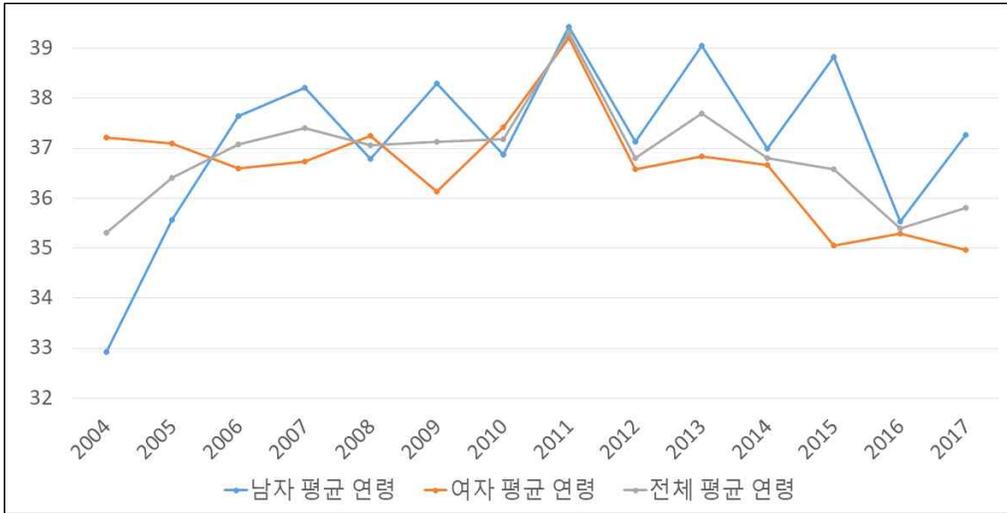
연도	전체 대상	기준1 제외	기준2 제외	기준 3 제외
2004	688	539	490	140
2005	837	647	610	289
2006	769	617	579	337
2007	812	649	599	403
2008	645	551	508	338
2009	597	512	459	326
2010	584	498	451	290
2011	603	479	415	261
2012	469	367	311	200
2013	492	369	325	198
2014	512	411	359	240
2015	443	343	302	202
2016	468	369	336	211
2017	413	326	307	174
합계	8332	6677	6051	3609



[그림 V-3] 다발성경화증 환자의 연도별 및 성별 발생자 평균 연령

〈표 V-3〉 다발성경화증 환자의 연도별 및 성별 발생자 평균연령

연도	남자	평균 연령 (±표준편차)	여자	평균 연령 (±표준편차)
2004	62	32.9(±11.9)	78	37.2(±11.9)
2005	131	35.6(±10.2)	157	37.1(±11.5)
2006	152	37.6(±10.8)	185	36.6(±10.9)
2007	184	38.2(±11.7)	215	36.7(±12.1)
2008	138	36.8(±11.7)	197	37.3(±11.9)
2009	149	38.3(±10.5)	176	36.1(±11.5)
2010	128	36.9(±11.2)	162	37.4(±12.0)
2011	107	39.4(±12.1)	154	39.2(±11.7)
2012	80	37.1(±10.88)	119	36.6(±13.1)
2013	76	39.1(±10.8)	121	36.8(±12.1)
2014	96	37(±11.6)	144	36.7(±12.5)
2015	82	38.8(±11.7)	120	35.1(±11.8)
2016	92	35.5(±11.1)	119	35.2(±11.9)
2017	63	37.3(±10.9)	111	35.0(±10.7)
합계	1540	37.3(±11.3)	2058	36.7(±11.9)



[그림 V-4] 다발성경화증 환자의 연도별 및 성별 발생자 평균 연령

2) 다발성경화증 환자의 의료 이용

다발성경화증 환자군이 병원의 종류와 무관하게 신경과에서 G35로 외래 또는 입원 진료를 이용한 환자수를 연도별로 산출하였다.

2004년 329명에서 2017년 1734명으로 크게 증가하였다. 또 매년 95% 이상 종합병원을 이용하는 것으로 나타나 종합병원 이용률이 높은 편이었다.

〈표 V-4〉 다발성경화증 환자의 의료 이용

연도별	남자	여자	전체	종합병원 이용률(%)
2004	120	209	329	95.7
2005	231	355	586	97.1
2006	329	470	799	97.9
2007	416	579	995	98.5
2008	454	637	1091	98.0
2009	467	691	1158	98.4
2010	514	723	1237	98.0
2011	557	802	1359	98.0
2012	547	826	1373	97.4
2013	574	884	1458	97.2
2014	602	978	1580	97.3
2015	620	987	1607	96.5
2016	624	1044	1668	97.4
2017	640	1094	1734	97.3

3. 다발성경화증 환자의 발생자 수의 산업별 분포

전체 환자군의 가입 자격에 따른 분포는, 2017년 기준 전체 환자군 3,980명 중에서 정보가 없는 14명을 제외하고 남자의 경우 직장가입자가 685명(41.0%)으로 가장 많았고 직장피부양자가 307명(18.4%)으로 뒤를 이었다. 여자는 직장피부양자가 864명(37.6%), 직장가입자가 574명(25%)으로 나타났다.

조작적 정의를 적용하여 산출한 2004-2017년까지 누적 발생자수 중 이에 대한 정보가 없는 124명을 제외한 직장가입자수는 1093명이었다. 이를 대상으로 최초 증상의 발현 시점 당시에 가입 자격을 분류하였다. 9차 한국 표준 산업분류 대분류 기준에 따라 최초 증상의 발현시점 당시에 가입 자격 정보를 분류한 결과, 제조업에서 전체 294명(26.9%)으로 가장 많았으며 보건업 및 사회복지서비스업이 105명 (9.6%)으로 그 뒤를 이었다.

다발성경화증에 대한 산업별 위험을 비교하기 위해 2010년 통계청 인구총조사 자료를 사용하였다. 산업별 종사자를 분모로, 다발성경화증 누적 발생자수를 분자로 하여 비를 산출하였으며, 이를 산업별 위험의 간접적 지표로 참고하였다.

제조업 중 중분류 정보가 있는 292명을 대상으로 다시 분류하였다. 그 결과, 기타 기계 및 장비 제조업 71명 (24.3%), 기타 제품 제조업 45명 (15.4%), 전자부품, 컴퓨터, 영상, 음향 및 통신장비 제조업 31명 (10.6%) 순이었다. 가장 누적 발생자 수가 많은 분류는 반도체, 컴퓨터 부품 등의 첨단 장비와 관련된 제조업이다.

국민건강보험 청구자료와 유사한 형태의 건강 청구자료를 빅데이터로 활용하여 분석할 때에는 환자-검색 알고리즘이 중요하다. 특히, 다발성경화증과 같은 희귀질환 또는 진단이 어려운 질환인 경우에는 환자-검색 알고리즘에 따라 연구 결과가 달라질 수 있다.

이번 연구에서는 외래 및 입원, 영상의학 기기 이용 등의 자료를 활용하여 환자에 대한 조작적 정의를 수립하였으며 2017년 기준 환자 3,980명으로 나타났다.

국민건강보험 보험자격의 정보를 활용하여 다발성경화증 환자의 직업에 대한 특성을 분석한 결과, 환자군이 가장 많은 업종은 제조업이었고 발생률이 가장 높은 업종은 10만명 당 8.99명으로 보건업 및 사회복지서비스업이었다.

〈표 V-5〉 국민건강보험 가입 형태에 따른 다발성경화증 환자 수

가입자격	남자	여자	전체
지역가입자	395 (23.7%)	251 (10.9%)	646 (16.3%)
지역피부양자	221 (13.2%)	535 (23.3%)	756 (19.1%)
직장가입자	685 (41.0%)	574 (25%)	1259 (31.7%)
직장피부양자	307 (18.4%)	864 (37.63)	1171 (29.5%)
의료급여세대주	48 (2.9%)	41 (1.8%)	89 (2.2%)
의료급여세대원	14 (0.8%)	31 (1.4%)	45 (1.1%)
합계	1670 (100%)	2296 (100%)	3966 (100%)

〈표 V-6〉 2004-2017년도 산업별 종사자 수와 직장가입자 중 누적 발생자수 비

대분류	발생자 수/ 종사자 수 (10만명당)
A. 농업, 임업 및 어업	0.23
B. 광업	5.36
C. 제조업	7.54
D. 전기,가스,증기 및 수도사업	5.52
E. 하수 폐기물처리, 원료재생 및 환경복원업	0.00
F. 건설업	4.37
G. 도매 및 소매업	4.12
H. 운수업	4.19
I. 숙박 및 음식점업	1.92
J. 출판, 영상 방송통신 및 정보서비스업	6.92
K. 금융 및 보험업	6.98
L. 부동산업 및 임대업	4.99
M. 전문,과학 및 기술서비스업	5.61
N. 사업시설관리 및 사업지원서비스업	5.82
O. 공공행정, 국방 및 사회보장행정	4.28
P. 교육서비스업	4.37
Q. 보건업 및 사회복지서비스업	8.99
R. 예술, 스포츠 및 여가 관련 서비스업	3.69
S. 협회 및 단체, 수리 및 기타 개인서비스업	5.74
T. 가구 내 고용활동 및 달리 분류되지 않은 자가생산활동	2.64
U. 국제 및 외국기관	0
합계	5.48

〈표 V-7〉 제조업 중분류별 다발성경화증 누적 발생자 수의 분포

제조업 중분류	N
식료품 제조업	10 (3.4%)
섬유제품 제조업;의복제외	12 (4.1%)
의복, 의복액세서리 및 모피제품 제조업	3 (1.0%)
가죽, 가방 및 신발 제조업	0 (0%)
목재 및 나무제품 제조업;가구제외	3 (1.0%)
펄프, 종이 및 종이제품 제조업	6 (2.1%)
인쇄 및 기록매체 복제업	10 (3.4%)
코크스, 연탄 및 석유정제품 제조업	4 (1.4%)
화학물질 및 화학제품 제조업;의약품 제외	13 (4.5%)
의료용 물질 및 의약품 제조업	0 (0%)
고무제품 및 플라스틱제품 제조업	8 (2.7%)
비금속 광물제품 제조업	5 (1.7%)
1차 금속 제조업	8 (2.7%)
금속가공제품 제조업;기계 및 가구 제외	10 (3.4%)
전자부품, 컴퓨터, 영상, 음향 및 통신장비 제조업	31 (10.6%)
의료, 정밀, 광학기기 및 시계 제조업	0 (0%)
전기장비 제조업	7 (2.4%)
기타 기계 및 장비 제조업	71 (24.3%)
자동차 및 트레일러 제조업	28 (9.6%)
기타 운송장비 제조업	11 (3.8%)
가구 제조업	7 (2.4%)
기타 제품 제조업	45 (15.4%)
합계	292 (100%)

VI. 연구 토의 및 결론



VI. 연구 토의 및 결론

1. 최종 모형의 검토

1) 최종 모형 결과

환자-대조군 연구를 통하여 도출된 최종 모형의 결과는 그림1과 같다. 현재 피부색은 다발성경화증의 알려진 위험인자인 비타민D 결핍, 15세 미만 유년기 체형은 유년기 비만에 대한 대리지표(surrogate)로 활용하였으며, 선행 연구 결과와 같은 방향으로 나타났으며, 통계학적으로 바이어스가 관찰된다고 보기 어려워 공변수로 활용한 것은 타당하다고 할 수 있다.

흡연력과 여성 성별 역시 각각 알려진 위험인자인데 이번 연구 결과에서는 교호작용이 관찰되어 여성이면서 흡연력이 있을 때 교호작용으로 위험이 증가하였다. 이에 대하여는 흡연력을 노출 변수로 하는 추가적인 연구가 필요할 것이나, 가능한 모형 중에서 가장 통계학적인 유의성을 확보할 수 있는 모형으로서 교호작용을 활용하였다.

주요 노출 변수로 활용할 수 있는 직업성 노출에 대하여는 모두 단일 변수로 활용하기에는 체크리스트가 너무 많았기 때문에 재분류를 할 필요성이 있었다. 전문가 재평가가 직업력에 대한 구체적인 내용을 토대로 하여 전문가의 경험과 판단에 따라 이뤄졌기 때문에, 재분류 역시 이에 대한 평가 의견을 토대로 이뤄졌다. 페인트/코팅제/시너 등은 도장 작업에 같이 사용되는 유기용제이며, 절삭유/윤활유는 금속 가공에, 세척제/탈지제는 완성된 제품의 세척 등에 활용된다. 이러한 산업위생학적 분류에 따라 제조업 등에서 자주 볼 수 있는 공정을 기반으로 화학물질을 분류하였고, 금속은 노출률이 낮았기 때문에 하나의 노출로 분류하였다.

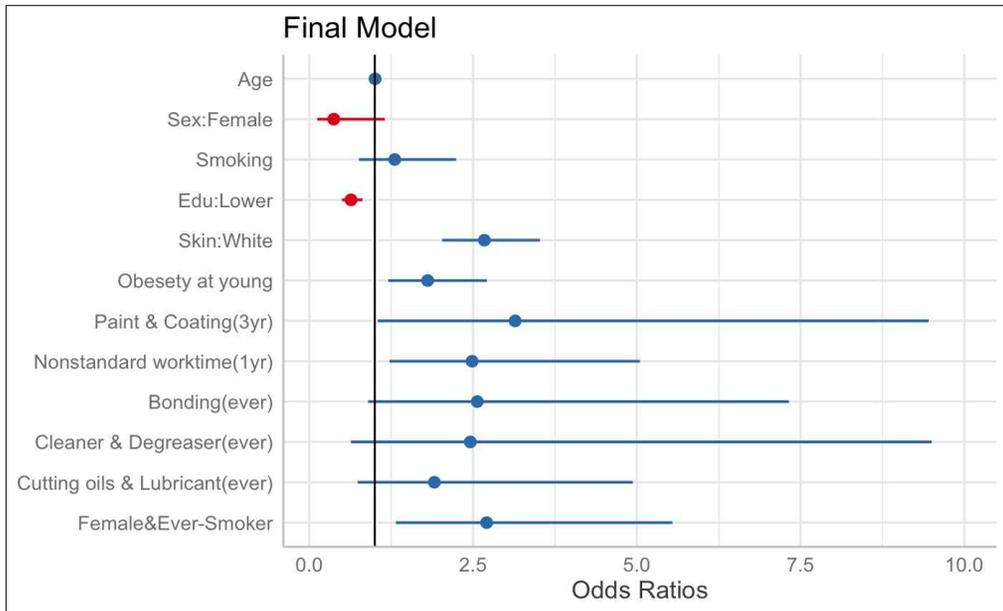
또한, 직업성 노출의 노출 기간을 설정하는 것이 최종 모형을 선정할 때, 중요한 과제 중 하나였다. 직업성 노출이 10년 이상 장기간 진행된 경우는 매우 드물었기 때문에 노출 경험, 1년 이상 노출, 3년 이상 노출, 5년 이상 노출의 4개의 수준으로 재분류를 하여 빈도 분석을 수행하였다. 그 결과, 5년 이상 노출에서도 대부분 직업성 노출에서 노출된 연구 대상자의 수가 환자군, 대조군 모두 10명 미만으로 나타났다. 같은 원리로 전체적으로 직업성 노출의 노출 기간이 길어질수록 환자군과 대조군의 차이가 실제보다 작게 평가되고 오즈비 상한값이 커지는 형태의 통계학적 바이어스가 발생했다고 보았다.

통계학적 평가를 수행하는 대신에 수준별로 전부 모형을 만들고 나열식으로 평가하여 가장 노출 기간이 길면서 통계학적 바이어스가 적다고 판단할 수 있는 노출 변수를 선정하였고, 페인트/코팅제/시너에 해당하는 유기용제 노출이 3년 이상 있을 때, 밤/교대근무 노출이 1년 이상 있을 때를 주요한 노출 변수로 채택하였다.

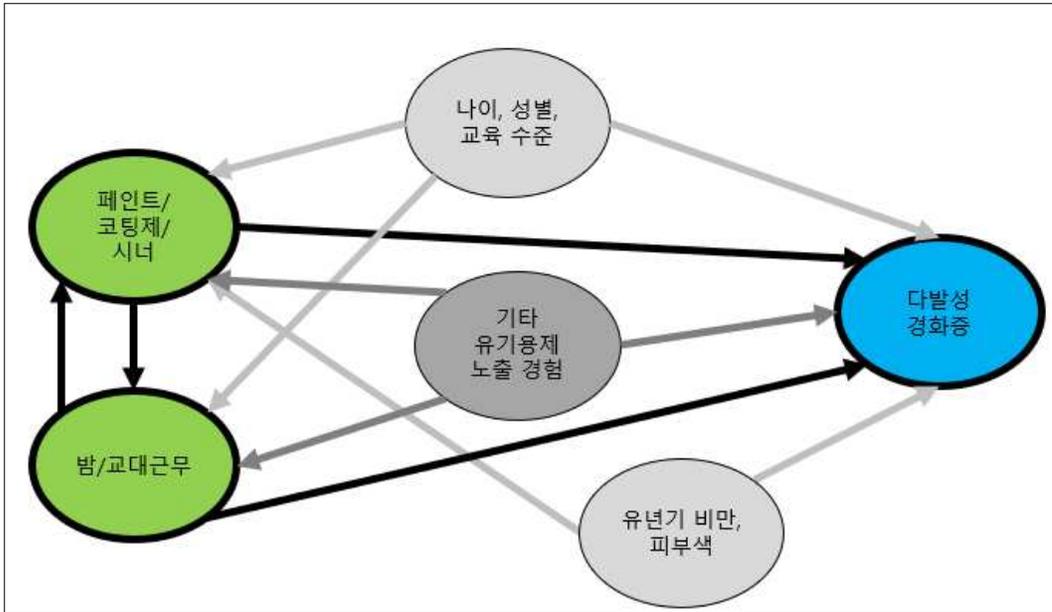
이러한 방법은 연구자의 경험이나 지식에 의존한다는 한계점이 있으나, 통계학적 평가를 수행하기에 연구 대상자의 크기가 충분하지 않고, 변수의 숫자를 고려할 때, 직업 역학의 특성상 선행연구 결과나 산업 독성학 등에 기반하지 않고 변수의 선택을 통계학적 평가에만 의존하는 것이 더욱 부정확할 수 있다. 북유럽, 북미 등에서 충분한 연구 대상자를 두고 진행한 선행연구에서도 유사한 형태의 변수 선택을 하였다는 점을 고려하였을 때도, 이번 연구에서 사용한 노출 기간에 대한 정성적 변수 선택의 방법은 타당하다고 여겨지며, 회귀분석을 사용하는 다른 연구에도 적용할 수 있는 방법으로 보인다.

이후 매개분석 등으로 변수 사이의 인과적 관계를 추론하여 노출 변수와 공변수를 구분하고 교호작용을 검토하는 방식으로 최종 모형을 선정하였다. 노출 변수에 대한 시간적 순서를 비교하고, 화학물질 사이의 가능한 생물학적 기전 또는 노출 방식의 기전을 엄밀하게 토의하지 못하였다는 제한점이 있다. 그러나 교란변수를 선정하기 위한 간접적인 근거로 매개효과에 관하여 확인한 수준에서는 의의가 있다. 페인트/코팅제/시너 노출은 다른 모든 화학물질 노출의 간접 효과가 유의하지 않았고, 다른 모든 화학물질 노출은 직접 효과는 유의하지 않고, 페인트/코팅제/시너 노출에 대한 간접 효과만 유의하였다.

그 결과, 다른 유기용제와 관련한 직업성 노출 변수는 노출 경험에 대한 것으로 설정하여, 교란변수로 모형에 포함했다. 이러한 변수 사이의 인과적 관계는 그림 VI-2를 통하여 나타냈다.



[그림 VI-1] 최종 모형의 결과



[그림 VI-2] 최종 모형의 방향성 비순환 그래프를 통한 인과적 추론

2) 통계학적 바이어스 평가

환자-대조군 연구는 후향적 연구로서 역학 연구의 내재적인 바이어스인 선택 바이어스와 정보 바이어스를 반드시 검토하여야 한다. 이번 연구 결과에서 주요 노출 변수인 페인트/코팅제/시너 종류의 유기용제 노출과 밤/교대근무 노출에 대한 오즈비가 선행연구 결과에 비하여 다소 높으며, 신뢰구간 역시 비교적 넓게 산출되어, 바이어스의 가능성을 보인다.

회귀분석 모형에서 신뢰구간의 상한값이 높게 나타나는 형태에서는 선택 바이어스나 정보 바이어스가 아닌 통계 바이어스가 원인일 가능성이 크다. 특히, 조건부 로지스틱 회귀분석 모형에서 짝지음 때문에, 분석의 대상이 되는 셀(cell)에 표본 수가 적어지는 현상이 발생한다. 이러한 통계 바이어스를 희소-데이터 바이어스(sparse-data bias)라고 하며, 이번 연구 결과에 가장 주요한 바이어스일 것으로 생각된다.

연구 대상자 중에서 환자군의 발병 나이의 중앙값은 31~32세로 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic lateral sclerosis; ALS)와 같은 다른 만성 퇴행성 질환과 비교하면 낮아서, 직업성 노출의 기회 자체가 상대적으로 적다. 대조군 역시 직업성 노출을 과대추정하는 것을 방지하고자 잠복기를 고려한 짝지음을 수행한 환자군과 마찬가지로 그에 해당하는 발병 연도의 1년 전까지로 제한하였기 때문에, 통상적으로 직업성 노출이 영향력이 커지는 10년 이상의 노출이 이뤄진 경우가 매우 드물었다. 이러한 경우에 분산이 커지기 때문에 조건부 로지스틱 회귀분석을 수행하면 작은 오분류에 의해서도 오즈비가 크게 변하는 결과를 초래한다.

이는 짝지음을 수행한 환자-대조군 연구에서 흔하게 볼 수 있는 희소-데이터 바이어스다. 희소-데이터 바이어스를 보정하는 방법은 다양하며, 환경역학의 연구처럼 변수의 숫자가 많으면 LASSO 회귀분석 등 통계학적인 방법을 통하여 변수 선택 과정을 거치고 영향력을 축소하기도 한다.

그러나 이번 연구는 환경역학과 비교하였을 때 변수에 숫자가 많다고 볼 수는 없고, 변수의 선택에서 선행연구 결과 등을 고려한 정성적인 평가가 동반될 수밖에 없는 상황이다. 희소-데이터 바이어스를 줄이는 가장 손쉬운 방법은 짝지움에 활용한 요인이 노출 변수에 크게 의존하지 않는다면, 짝지움을 해제하는 것이다. 비조건부 로지스틱 회귀분석의 결과와 조건부 로지스틱 회귀분석의 결과를 비교하였을 때, 비조건부 로지스틱 회귀분석이 상대적으로 안정된 오즈비를 산출하였기 때문에, 이번 연구에서도 짝지움을 해제하는 것이 적합한 방법으로 생각되었다.

내재적 바이어스의 가능성이 남아있지만, 공변수의 방향성과 페인트/코팅제/시너라는 유기용제의 종류를 특정하였고, 이에 대한 OR 3.14(95% CI: 1.04-9.46), 밤/교대근무에 대한 OR 2.49(95% CI: 1.22-5.05)는 위험요인을 규명하였다고 볼 수 있고, 선행연구 결과와 합리적으로 비교할 수 있는 수치라고 판단할 수 있다.

2. 직업성 노출에 관한 토의

1) 노출 평가 및 전문가 재평가에 대한 토의

이번 연구는 산업이 아닌 인구집단을 기반으로 진행한 조사이기 때문에 자가입식 노출 평가를 사용하였다. 또한, 특정한 노출에 대한 조사가 아닌 가능한 전반적인 직업성 노출에 관한 평가를 진행할 수 있는 설문지를 설계하였기 때문에 정보 바이어스, 특히 회상 바이어스에 대한 우려가 있다.

이러한 정보 바이어스는 환자군과 대조군이 같이 작용하는 무차별적 분류 오류(non-differential misclassification)와 환자군과 대조군이 다르게 작용하는 차별적 분류오류(differential misclassification)로 나누어 볼 수 있다. 이러한 정보 바이어스에 대한 평가를 통계학적 검정을 통하여 진행하는 방법도 있으나, 다른 인구학적 특성 등을 다루는 연구에 비하여 변수의 숫자가 많고 한국의 추정 환자의 10% 이상을 모집하였음에도 전체 연구 대상자의 숫자가 2,000명에 미치지 못한다는 점을 고려하였을 때, 직업성 노출에 대한 설문지 자체에 대한 전문가의 정성적 평가와 일반 인구집단의 노출률과 간접 비교를 통한 민감도 분석을 진행하였다.

전문가 재평가는 노출 평가에 대한 도구를 개발하여 진행한 것이 아니라 산업위생에 대한 충분한 지식과 경험을 토대로 3인의 토의 과정을 거쳐 진행하였다. 만약 전문가 재평가에서 노출률이 더 낮게 나타난다면, 연구 대상자가 기술한 직업력과 비교하였을 때 체크한 화학물질에 노출되었을 개연성이 떨어진다고 볼 수 있고, 그렇다면 노출률이 증가할 회상 바이어스가 작용하였을 가능성이 있다. 이러한 회상 바이어스는 특성상 환자군에 더 크게 작용할 가능성이 크다. 반대로 전문가 재평가에서 노출률이 더 높게 나타난다면 실제 화학물질 노출보다 더 낮게 조사되었을 개연성이 크며, 회상 바이어스가 작용하여도 환자군과 대조군에 무차별적인 기억에 의한 것일 가능성이 크다.

화학물질에 관한 자세한 전문가 토의 결과는 환자군 사례 분석에 관한 <표 IV-17>을 통하여 모두 제시하였다. 전문가 재평가에서 환자군과 대조군 모두 높은 일치율을 보였으나, 주요 노출 변수인 페인트/코팅제/시너에서 환자군의 노출률이 전문가 재평가에서 다소 높게 증가하였다. 이러한 결과를 보았을 때, 환자군이 노출에 대하여 과도하게 응답하였을 회상 바이어스의 가능성은 적을 것으로 평가할 수 있었다.

다만, 대조군의 경우, 일반 인구집단의 노출률의 30% 수준으로 낮게 나타났기 때문에 이에 대한 토의가 필요하다. 전문가 재평가에서 대조군도 더 노출률이 높아졌으나 환자군보다 그 정도는 작았다. 이는 정보 바이어스보다도 지역사회에서 모집한 대조군이 직업성 노출의 기회가 적었을 가능성, 즉, 일종의 선택 바이어스에 의한 결과일 가능성이 있다. 사업장을 방문하여 조사한 것이 아니라 이동량이 많은 지역사회 주요 시설을 방문하였기 때문이다.

그러나 직업성 노출에 대한 평가가 짝지음에 수행된 환자군의 진단 시점의 1년 전으로 제한적이었다는 점 등을 고려하였을 때, 국민건강영양조사와 대조군 모집단의 차이에서 비롯되었다고 볼 수도 있다.

이외에도 나이와 진단 시점에 따른 하위집단 분석을 통하여 환자군과 대조군 사이의 차별적 오분류를 검토하려 했지만, 노출된 경우가 충분하지 않아 희소-데이터 바이어스가 발생하여 통계학적인 유의성을 확보하기 어려웠다.

직업성 노출의 비율이 환자군과 짝지음을 수행한 대조군의 인구 구성에 따른 모집단의 실제값에 얼마나 가까운지에 대한 평가, 즉, 노출 평가에 한계에 대한 검토는 최대한 다양한 관점에서 이뤄졌다고 볼 수 있으며, 환자군과 대조군의 차별적 정보 바이어스에 대한 가능성은 작고, 대조군의 선택 바이어스에 대한 가능성은 어느 정도 있으며, 이는 연구의 한계점이지만, 역학적 연구에 사용할 수 있는 정도의 합리적인 수준으로 이뤄졌다고 결론 지을 수 있다.

2) 유기용제와 다발성경화증

유기용제 노출은 신경염증(neuroinflammation)을 일으킬 수 있는 위험인자다. 유기용제의 대사체(metabolite)가 뇌-혈관 장벽을 통과하여, 중추신경계에 영향을 준다는 기초적인 산업 독성학의 원리를 적용할 수 있다. 그러나 역학적 연구 결과에서는 일관된 결과를 보이지 않고 있는데, 코호트 연구에서는 연관성이 적게 나타나고 환자-대조군 연구에서는 연관성이 크게 나타나는 경향이 있다. 이와 더불어서 환자-대조군 연구에서는 흡연력이나 유전자와의 교호작용이 있을 때 더 유의한 결과가 나타난다.

이러한 선행연구 결과들과 비교하여 볼 때, 이번 연구의 설계에는 좀 더 설득력을 높이는 지점이 있다. 먼저, 대부분 선행연구 결과는 한국보다 다발성경화증의 유병률과 발생률이 현저하게 높은 북유럽 등에서 수행되었다는 점이다. 한국의 연구 대상자에는 비타민D 결핍을 초래하는 일조량 차이라는 가장 중요한 환경적 소인과 인종에 따른 유전적 소인의 비율이 상대적으로 매우 적기 때문에, 직업성 노출의 영향이 커지게 된다고 생각할 수 있다. 다시 말하면, 지역과 인종이라는 공변수에 의한 영향이 적으므로, 노출 변수의 효과가 커질 가능성이 있다.

또한, 이번 연구는 짝지음으로 수행하였고, 직업성 노출의 노출 기간을 짝지음을 수행한 환자군을 기준으로 제한하였기 때문에, 짝지음을 하지 않은 환자-대조군 연구에 비하여 회상 바이어스에 의한 과대추정을 줄일 수 있다는 장점이 있다.

3) 교대근무와 다발성경화증

밤/교대근무 노출은 비타민D 결핍, 신경염증 등의 병태생리학적 기전으로 설명이 가능한 위험인자이지만, 밤/교대근무 노출에 대한 선행연구 역시 유기용제에 대한 노출과 마찬가지로 제한점이 있다. 유병률과 발생률이 높은 지역에서 주로 수행되었다.

이외에 미국 간호사를 대상으로 한 대규모 코호트 연구인 NHS I과 NHS II에서 교대근무 노출에 따른 다발성경화증의 위험을 확인하였는데, 통계적으로 유의한 연관성을 관찰하지 못하였다. 그러나 간호사는 유기용제를 비롯하여 교대근무 이외에도 불규칙한 형태의 근무에 노출되었을 개연성이 있으므로 비노출군에서도 통제하지 못한 노출이 있을 가능성이 있다.

유년기 시절에 교대근무를 한 경우에, 다발성경화증의 위험이 증가한다는 결과가 나타난 환자-대조군 연구에 대하여는, 방향성은 일치하나 이번 연구의 위험이 좀 더 크게 나타났다. 이러한 차이는 앞서 토의한 대로, 정보 바이어스나 회상 바이어스에 영향보다는 유병률이 적기 때문에 회소-데이터 바이어스의 영향과 대조군에서 환경적 요인에 의한 영향으로 보는 것이 타당하다.

3) 제조업과 다발성경화증

업종과 다발성경화증의 연관성을 다룬 연구는 거의 없으나, 미국 알라바마 주에서 전자제품 제조업 종사자에서 다발성경화증의 표준화사망비가 더 높게 나타난 것을 보여준 선행연구가 있다. 한국의 다발성경화증 유병률은 낮기 때문에 업종에 따른 위험을 산출하는 것은 통계 바이어스 때문에 어려울 것으로 생각된다.

그러나 건강보험 빅데이터를 분석한 결과 대분류에서 제조업 업종, 중분류에서는 전자제품 제조업 등의 누적 유병자 수의 비율이 높게 나타나, 선행연구 결과와 방향성이 일치한다는 것을 확인하였다.

환자-대조군 연구의 결과가 페인트/코팅제/시너 등의 유기용제와 밤/교대 근무가 주요한 노출 변수라는 결론을 내린 것에 대하여, 제조업과 다발성경화증과 연관성이 있다는 것은 개연성 있는 설명이다. 향후 산업재해 신청이나 역학조사에서 이에 대한 사항을 충분히 고려하여 진행할 필요성이 있다고 말할 수 있다.

3. 연구의 의의 및 향후 과제

이번 연구는 한국 근로자와 일반 인구집단을 대상으로 다발성경화증과 직업성 노출에 대하여 다룬 최초의 연구이다. 또한, 노출 평가와 변수 선택, 인과적 추론 등을 다양한 관점에서 평가하여 병인론이 명확하지 않은 희귀 질환을 다루는 직업 역학의 방법론을 정립하고자 시도하였다는 점에서 의의가 있다. 이에 따라 앞으로 다발성경화증에 대한 업무관련성 평가나 역학조사 등에서 주요한 선행연구로 활용될 수 있으리라 기대한다.

이번 연구의 결과를 기반으로, 향후 직업성 노출 때문에 다발성경화증이 발병하였다고 의심되는 환자에 대한 정교한 노출 평가와 역학조사 등을 진행한다면, 화학물질의 종류를 특정할 수 있을 가능성이 있을 것이다. 특히, 페인트/코팅제/시너처럼 실내에 보관하거나 호흡기를 통하여 다량으로 근로자에 흡입될 가능성이 큰 화학물질과 이러한 화학물질을 많이 다루는 제조업 등에 대한 노출 평가를 병행한다면, 이번 연구의 한계점으로 지적된 자가기입식 노출 평가를 보완할 수 있다.

노출 평가의 타당성을 높이기 위하여 자가기입식 노출 평가와 고용보험이나 산재보험 가입자료 등 객관적 자료를 통한 노출 평가를 병합한 연구방법을 고려할 필요가 있다. 현재 한국에서 구축 중인 직무-노출 매트릭스를 기반으로 과거 직업력을 객관적으로 확인할 수 있는 고용보험이나 산재보험 가입 자료를 활용하여 환경적 요인 등 교란변수 조사가 가능한 자가기입식 설문지와 병행하여 노출력을 평가한다면, 회상바이어스를 줄일 수 있을 것이다.

한편, 건강보험공단 빅데이터 연구 결과를 통해 다발성 경화증과 같은 희귀 질환의 조작적 정의를 통한 발생에 대한 가능성 파악이 가능하였다. 업종 등에 따른 차이를 확인한 만큼 고용보험과 산재보험 가입 자료 등 직업력을 확

인할 수 있는 객관적 자료를 연계하고 직무-노출 매트릭스를 적용하여 2차 자료만을 활용한 코호트내 환자대조군 연구도 수행해볼 필요가 있다. 이러한 분석을 통해 희귀질환에 대한 환자-대조군 연구에서 발생할 수 있는 희소-데이터 바이어스를 최소화 할 수 있을 것이다.

마지막으로, 중장기 역학조사로 진행된 이번 연구를 통하여 수립된 직업성 노출에 대한 환자-대조군 연구의 방법론을 다양한 희귀 질환에 활용할 수 있으리라고 기대한다.

참고 문헌

.....

- Anglen, J., S. E. Gruninger, H. N. Chou, J. Weuve, M. E. Turyk, S. Freels and L. T. Stayner (2015). "Occupational mercury exposure in association with prevalence of multiple sclerosis and tremor among US dentists." *J Am Dent Assoc* 146(9): 659-668 e651.
- Antonovsky, A., U. Leibowitz, H. A. Smith, J. M. Medalie, M. Balogh, R. Kats, L. Halpern and M. Alter (1965). "EPIDEMIOLOGIC STUDY OF MULTIPLE SCLEROSIS IN ISRAEL. I. AN OVERALL REVIEW OF METHODS AND FINDINGS." *Arch Neurol* 13: 183-193.
- Ascherio, A. and M. Munch (2000). "Epstein-Barr virus and multiple sclerosis." *Epidemiology* 11(2): 220-224.
- Ascherio, A. and K. L. Munger (2007). "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection." *Ann Neurol* 61(4): 288-299.
- Ascherio, A. and K. L. Munger (2007). "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors." *Ann Neurol* 61(6): 504-513.
- Ascherio, A. and K. L. Munger (2016). "Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update." *Semin Neurol* 36(2): 103-114.
- Axelsson, O., A. M. Landtblom and U. Flodin (2001). "Multiple sclerosis and ionizing radiation." *Neuroepidemiology* 20(3): 175-178.
- Axsa, P. P. and D. A. Hafler (2016). "Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments." *Curr Opin Neurol* 29(3): 345-353.
- Baarnhielm, M., T. Olsson and L. Alfredsson (2014). "Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis." *Mult Scler* 20(6): 726-732.

- Barth, S. K., H. K. Kang, T. A. Bullman and M. T. Wallin (2009). "Neurological mortality among U.S. veterans of the Persian Gulf War: 13-year follow-up." *Am J Ind Med* 52(9): 663-670.
- Bouter, L. M., G. A. Zielhuis and M. P. A. Zeegers (2018). *Textbook of Epidemiology*.
- Casetta, I., E. Granieri, S. Malagu, M. R. Tola, E. Paolino, L. M. Caniatti, V. Govoni, V. C. Monetti and E. Fainardi (1994). "Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy." *Neuroepidemiology* 13(3): 120-128.
- Cheng, Q., L. Miao, J. Zhang, S. J. Ding, Z. G. Liu, X. Wang, X. J. Sun, Z. X. Zhao, Y. J. Song, X. Y. Ding, Z. L. Guo, Y. Yang, S. D. Chen, G. X. Jiang and S. Fredrikson (2007). "A population-based survey of multiple sclerosis in Shanghai, China." *Neurology* 68(18): 1495-1500.
- Cheng, X. J., Q. Cheng, L. Z. Xu, H. Q. Zhao, Z. Zhao, W. Wang, G. X. Jiang and S. Fredrikson (2010). "Evaluation of multiple sclerosis diagnostic criteria in Suzhou, China--risk of under-diagnosis in a low prevalence area." *Acta Neurol Scand* 121(1): 24-29.
- Compston, A. and A. Coles (2008). "Multiple sclerosis." *Lancet* 372(9648): 1502-1517.
- Cortese, M., T. Riise, K. Bjornevik, T. Holmoy, M. T. Kampman, S. Magalhaes, M. Pugliatti, C. Wolfson and K. M. Myhr (2015). "Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study." *Mult Scler* 21(14): 1856-1864.
- Cree, B. A. C. and S. L. Hauser (2018). *Multiple Sclerosis*. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper et al. New York, NY, McGraw-Hill Education.

- Dewar, R., J. Siemiatycki, M. J. A. O. Gerin and E. Hygiene (1991). "Loss of statistical power associated with the use of a job-exposure matrix in occupational case-control studies." 6(6): 508-515.
- Eskandarieh, S., P. Heydarpour, A. Minagar, S. Pourmand and M. A. Sahraian (2016). "Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review." *Neuroepidemiology* 46(3): 209-221.
- Faguy, K. (2016). "Multiple Sclerosis: An Update." *Radiol Technol* 87(5): 529-550.
- Flodin, U., A. M. Landtblom and O. Axelson (2003). "Multiple sclerosis in nurse anaesthetists." *Occup Environ Med* 60(1): 66-68.
- Freedman, D. M., M. Dosemeci and M. C. Alavanja (2000). "Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates." *Occup Environ Med* 57(6): 418-421.
- Gerin, M., J. Siemiatycki, H. Kemper and D. J. J. o. o. m. o. p. o. t. I. M. A. Begin (1985). "Obtaining occupational exposure histories in epidemiologic case-control studies." 27(6): 420-426.
- Gronning, M., G. Albrektsen, G. Kvale, B. Moen, J. A. Aarli and H. Nyland (1993). "Organic solvents and multiple sclerosis: a case-control study." *Acta Neurol Scand* 88(4): 247-250.
- Harris, E. C., K. T. Palmer, V. Cox, A. Darnton, J. Osman and D. Coggon (2017). "Mortality from multiple sclerosis in British military personnel." *Occup Med (Lond)* 67(6): 448-452.
- Hedstrom, A. K., J. Hillert, T. Olsson and L. Alfredsson (2013). "Exposure to

anaesthetic agents does not affect multiple sclerosis risk." *Eur J Neurol* 20(5): 735-739.

Hermouet, C., R. Garnier, M. Efthymiou and P. Fournier (1996). "Methyl iodide poisoning: report of two cases." *Am J Ind Med* 30(6): 759-764.

Houzen, H., M. Niino, D. Hata, F. Nakano, S. Kikuchi, T. Fukazawa and H. Sasaki (2008). "Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan." *Mult Scler* 14(7): 887-892.

Houzen, H., M. Niino, M. Hirotsu, T. Fukazawa, S. Kikuchi, K. Tanaka and H. Sasaki (2012). "Increased prevalence, incidence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan." *J Neurol Sci* 323(1-2): 117-122.

Hwang, J. M., B. L. Chang and S. S. Park (2001). "Leber's hereditary optic neuropathy mutations in Korean patients with multiple sclerosis." *Ophthalmologica* 215(6): 398-400.

Hwang, J. S., S. J. Kim, Y. S. Yu and H. Chung (2007). "Clinical characteristics of multiple sclerosis and associated optic neuritis in Korean children." *J AAPOS* 11(6): 559-563.

Johansen, C., N. Koch-Henriksen, S. Rasmussen and J. H. Olsen (1999). "Multiple sclerosis among utility workers." *Neurology* 52(6): 1279-1282.

Jun, K. Y., J. Park, K. W. Oh, E. M. Kim, J. S. Bae, I. Kim, and S. H. Kim (2019). "Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90(4): 395-403.

Kim, H., K. A. Park, S. Y. Oh, J. H. Min and B. J. Kim (2019). "Association of Optic Neuritis with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Multiple Sclerosis in Korea." *Korean J Ophthalmol* 33(1): 82-90.

- Kim, N. H., H. J. Kim, H. K. Cheong, B. J. Kim, K. H. Lee, E. H. Kim, E. A. Kim, S. Kim, M. S. Park, W. T. Yoon and G. Korean Multiple Sclerosis Study (2010). "Prevalence of multiple sclerosis in Korea." *Neurology* 75(16): 1432-1438.
- Kim, S. H., S. Y. Huh, W. Kim, M. S. Park, S. W. Ahn, J. Y. Cho, B. J. Kim and H. J. Kim (2013). "Clinical characteristics and outcome of multiple sclerosis in Korea: does multiple sclerosis in Korea really differ from that in the Caucasian populations?" *Mult Scler* 19(11): 1493-1498.
- Kim, S. H., S. M. Kim, A. Vincent, S. W. Ahn, Y. H. Hong, K. S. Park, J. J. Sung and K. W. Lee (2010). "Clinical characteristics, prognosis, and seropositivity to the anti-aquaporin-4 antibody in Korean patients with longitudinally extensive transverse myelitis." *J Neurol* 257(6): 920-925.
- Kim, Y. M., H. Y. Kim, M. J. Cho, M. J. Kwak, K. H. Park, G. M. Yeon, Y. Lee and S. O. Nam (2015). "Optic Neuritis in Korean Children: Low Risk of Subsequent Multiple Sclerosis." *Pediatr Neurol* 53(3): 221-225.
- Kira, J. (2008). "Neuromyelitis optica and asian phenotype of multiple sclerosis." *Ann N Y Acad Sci* 1142: 58-71.
- Koch-Henriksen, N. and P. S. Sorensen (2010). "The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology." *Lancet Neurol* 9(5): 520-532.
- Koch-Henriksen, N. and P. S. Sorensen (2011). "Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the northern hemisphere?" *J Neurol Sci* 311(1-2): 58-63.
- Kurtzke, J. F. (1980). "Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview." *Neurology* 30(7 Pt 2): 61-79.

- Kurtzke, J. F., C. S. Park and S. J. Oh (1968). "Multiple sclerosis in Korea. Clinical features and prevalence." *J Neurol Sci* 6(3): 463-481.
- Lai, C. H. and H. F. Tseng (2009). "Population-based epidemiological study of neurological diseases in Taiwan: I. Creutzfeldt-Jakob disease and multiple sclerosis." *Neuroepidemiology* 33(3): 247-253.
- Landtblom, A. M., M. Tondel, P. Hjalmarsson, U. Flodin and O. Axelson (2006). "The risk for multiple sclerosis in female nurse anaesthetists: a register based study." *Occup Environ Med* 63(6): 387-389.
- Lau, K. K., W. W. Wong, B. Sheng, I. T. Yu, B. H. Fung, H. L. Li, K. F. Ma, L. K. Wong and P. C. Li (2008). "The clinical course of multiple sclerosis patients in Hong Kong." *J Neurol Sci* 268(1-2): 78-82.
- Li, X., K. Hemminki and K. Sundquist (2008). "Regional, socioeconomic and occupational groups and risk of hospital admission for multiple sclerosis: a cohort study in Sweden." *Mult Scler* 14(4): 522-529.
- Lim, B. C., H. Hwang, K. J. Kim, Y. S. Hwang, J. E. Cheon, I. O. Kim, H. J. Kim and J. H. Chae (2011). "Relapsing demyelinating CNS disease in a Korean pediatric population: multiple sclerosis versus neuromyelitis optica." *Mult Scler* 17(1): 67-73.
- Liu, Y., Y. Duan, C. Yu, W. Qin, H. Chen, H. Dong, J. Ye, H. Butzkueven and K. Li (2011). "Clinical isolated syndrome: a 3-year follow-up study in China." *Clin Neurol Neurosurg* 113(8): 658-660.
- Lucas, R. M. and A. L. Ponsonby (2006). "Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation?" *Prog Biophys*

- Mol Biol 92(1): 140–149.
- Magyari, M., N. Koch-Henriksen, C. C. Pflieger and P. S. Sorensen (2014). "Physical and social environment and the risk of multiple sclerosis." *Mult Scler Relat Disord* 3(5): 600–606.
- Mokry, L. E., S. Ross, O. S. Ahmad, V. Forgetta, G. D. Smith, D. Goltzman, A. Leong, C. M. Greenwood, G. Thanassoulis and J. B. Richards (2015). "Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study." *PLoS Med* 12(8): e1001866.
- Mortensen, J. T., H. Bronnum-Hansen and K. Rasmussen (1998). "Multiple sclerosis and organic solvents." *Epidemiology* 9(2): 168–171.
- Munger, K. L., J. Bentzen, B. Laursen, E. Stenager, N. Koch-Henriksen, T. I. Sorensen and J. L. Baker (2013). "Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study." *Mult Scler* 19(10): 1323–1329.
- Munger, K. L., L. I. Levin, B. W. Hollis, N. S. Howard and A. Ascherio (2006). "Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis." *JAMA* 296(23): 2832–2838.
- Nelson, N. A., T. G. Robins, R. F. White and R. P. Garrison (1994). "A case-control study of chronic neuropsychiatric disease and organic solvent exposure in automobile assembly plant workers." *Occup Environ Med* 51(5): 302–307.
- Nieuwenhuijsen, M. J. (2005). "Design of exposure questionnaires for epidemiological studies." *Occup Environ Med* 62(4): 272–280, 212–274.
- Oh, J., A. Vidal-Jordana and X. Montalban (2018). "Multiple sclerosis: clinical aspects." *Curr Opin Neurol* 31(6): 752–759.

- Osoegawa, M., J. Kira, T. Fukazawa, K. Fujihara, S. Kikuchi, M. Matsui, T. Kohriyama, G. Sobue, T. Yamamura, Y. Itoyama, T. Saida, K. Sakata, H. Ochi, T. Matsuoka and D. Research Committee of Neuroimmunological (2009). "Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years." *Mult Scler* 15(2): 159-173.
- Pearce, N. (2016). "Analysis of matched case-control studies." *Bmj* 352: i969.
- Pedersen, C., A. H. Poulsen, N. H. Rod, P. Frei, J. Hansen, K. Grell, O. Raaschou-Nielsen, J. Schuz and C. Johansen (2017). "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." *Int Arch Occup Environ Health* 90(7): 619-628.
- Pereira-Santos, M., P. R. Costa, A. M. Assis, C. A. Santos and D. B. Santos (2015). "Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis." *Obes Rev* 16(4): 341-349.
- Riise, T., J. Kirkeleit, J. Harald Aarseth, E. Farbu, R. Midgard, A. Mygland, R. Eikeland, T. Jørgen Mørland, W. Telstad, P. Tore Førland and M. Kjell-Morten (2011). "Risk of MS is not associated with exposure to crude oil, but increases with low level of education." *Multiple Sclerosis Journal* 17(7): 780-787.
- Riise, T., B. E. Moen and K. R. Kyvik (2002). "Organic solvents and the risk of multiple sclerosis." *Epidemiology* 13(6): 718-720.
- Salzer, J., G. Hallmans, M. Nystrom, H. Stenlund, G. Wadell and P. Sundstrom (2012). "Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis." *Neurology* 79(21): 2140-2145.
- Sewell, D. L., E. K. Reinke, L. H. Hogan, M. Sandor and Z. Fabry (2002).

- "Immunoregulation of CNS autoimmunity by helminth and mycobacterial infections." *Immunol Lett* 82(1-2): 101-110.
- Solomon, A. J., D. N. Bourdette, A. H. Cross, A. Applebee, P. M. Skidd, D. B. Howard, R. I. Spain, M. H. Cameron, E. Kim, M. K. Mass, V. Yadav, R. H. Whitham, E. E. Longbrake, R. T. Naismith, G. F. Wu, B. J. Parks, D. M. Wingerchuk, B. L. Rabin, M. Toledano, W. O. Tobin, O. H. Kantarci, J. L. Carter, B. M. Keegan and B. G. Weinshenker (2016). "The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study." *Neurology* 87(13): 1393-1399.
- Stewart, P. A., W. F. Stewart, E. F. Heineman, M. Dosemeci, M. Linet and P. D. J. I. J. o. E. Inskip (1996). "A novel approach to data collection in a case-control study of cancer and occupational exposures." 25(4): 744-752.
- Stewart, P. A., W. F. Stewart, J. Siemiatycki, E. F. Heineman and M. Dosemeci (1998). "Questionnaires for collecting detailed occupational information for community-based case control studies." *Am Ind Hyg Assoc J* 59(1): 39-44.
- Thompson, A. J., B. L. Banwell, F. Barkhof, W. M. Carroll, T. Coetzee, G. Comi, J. Correale, F. Fazekas, M. Filippi, M. S. Freedman, K. Fujihara, S. L. Galetta, H. P. Hartung, L. Kappos, F. D. Lublin, R. A. Marrie, A. E. Miller, D. H. Miller, X. Montalban, E. M. Mowry, P. S. Sorensen, M. Tintore, A. L. Traboulsee, M. Trojano, B. M. J. Uitdehaag, S. Vukusic, E. Waubant, B. G. Weinshenker, S. C. Reingold and J. A. Cohen (2018). "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria." *Lancet Neurol* 17(2): 162-173.
- Valery, P. C., R. M. Lucas, D. B. Williams, M. P. Pender, C. Chapman, A.

- Coulthard, K. Dear, T. Dwyer, T. J. Kilpatrick, A. J. McMichael, I. van der Mei, B. V. Taylor and A. L. Ponsonby (2013). "Occupational exposure and risk of central nervous system demyelination." *Am J Epidemiol* 177(9): 954-961.
- Wallin, M. T., W. J. Culpepper, P. Coffman, S. Pulaski, H. Maloni, C. M. Mahan, J. K. Haselkorn and J. F. Kurtzke (2012). "The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service." *Brain* 135(Pt 6): 1778-1785.
- Warner, H. B. and R. I. Carp (1981). "Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus." *Lancet* 2(8258): 1290.
- Wesnes, K., T. Riise, I. Casetta, J. Drulovic, E. Granieri, T. Holmoy, M. T. Kampman, A. M. Landtblom, K. Lauer, A. Lossius, S. Magalhaes, T. Pekmezovic, K. Bjornevik, C. Wolfson, M. Pugliatti and K. M. Myhr (2015). "Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: the EnvIMS study." *Mult Scler* 21(4): 388-395.
- Westberg, M., M. Feychting, F. Jonsson, G. Nise and P. Gustavsson (2009). "Occupational exposure to UV light and mortality from multiple sclerosis." *Am J Ind Med* 52(5): 353-357.

Abstract



Abstract

A Case-Control Study of Multiple Sclerosis(III)

Objectives:

For rare diseases with low incidence and prevalence, such as multiple sclerosis, case-control studies are helpful to determine the difference in the risk of occurrence depending on exposure.

Occupational factors investigated in the previous epidemiological studies include shift work and organic solvents, but most have not established a causal relationship.

Recently, applications for compensation for occupational accidents for rare diseases such as multiple sclerosis are increasing. Identifying occupational risk factors with a high risk of exposure in consideration of Korea's working environment and racial characteristics is essential in terms of compensation and preventing disease outbreaks.

Methods:

First, the occupational characteristics of multiple sclerosis in Korea were analyzed. The occupational factors to be investigated were determined according to the harmful factors, industry, occupation, and process. After that, the evaluation method and evaluation unit by a factor will be reviewed. The first control group confirmed the control exposure rate, and the study design was modified. A case-control study was conducted on patients confirmed as multiple sclerosis according to the 2017 revised diagnosis criteria.

Results:

A questionnaire tool for assessing occupational risk factor exposure was confirmed, and a case-control study was conducted on patients diagnosed with multiple sclerosis according to the revised diagnostic criteria in 2017.

A direct interview-type community-based paired case-control study was designed and conducted, and exposure rates to occupational risk factors were calculated in the patient group and the control group based on the survey results on the control group.

An unconditional logistic regression model was established by analyzing the results of 365 patients in the patient group and 1,460 in the control group. Through this model, OR 3.14 (95% CI: 1.04-9.46) when exposed to organic solvents such as paint/coating/thinner for three years or more, OR 2.49 (95% CI: 1.22-5.05) when exposed to night/shift work for one year or more, which was found to be more dangerous than the other cases.

We designed an algorithm that can search multiple sclerosis patients by using the claims data of the National Health Insurance Corporation as big data. Afterward, the medical use characteristics of MS patients were analyzed, the status of drug use was confirmed, and specific industries with a high cumulative prevalence of MS patients were identified. It was slightly higher in the health and manufacturing industries, and in the subcategory, it was higher in the electronics manufacturing industry. In the future, these studies should be interpreted in combination with the results of other observational studies.

Conclusions:

Shiftwork and exposure to chemicals are potentially occupational risk factors for multiple sclerosis. When examining the patient-control studies and the epidemiologic characteristics using big data, occupational factors, rather than chemicals, may influence the onset of multiple sclerosis.

This study is significant because it proposed a good study design and methodologies to confirm the causal association of occupational risk factors for rare neurodegenerative diseases.

Although it is a sporadic disease, it was confirmed that conducting the study could be increased by diversifying the evaluation method for the exposure rate.

Based on this, it will be possible to activate follow-up studies on similar diseases in the future, and it will be possible to verify the correlation of risk factors to be studied statistically.

Through this study, the basis for judging the work relevance of domestic industrial accident application cases can be presented, and based on this; it will be possible to contribute to the establishment of preventive measures.

부 록



부록 1: 연구 동의서

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.

설문대상자 : (성명) _____ (서명) _____ (서명일) _____

동의서를 설명한 사람 : (성명) _____ (서명) _____ (서명일) _____

책임연구자 : (성명) _____ (서명) _____ (서명일) _____

부록 2: 연구 설문지

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 질문에 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)

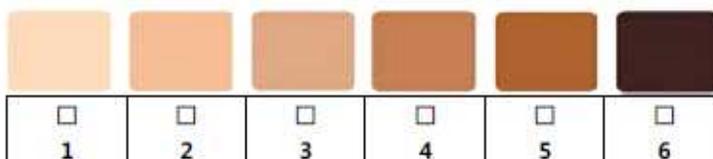
1. 출생 지역	_____	(국외: _____)
2. 15세까지 성장한 지역	지역1	_____ (국외: _____)
	지역2	_____ (국외: _____)
	지역3	_____ (국외: _____)
	지역4	_____ (국외: _____)
3. 발병 시 거주 지역	_____	(국외: _____)

※ 환자가 아닐 경우, 3번 문항은 건너뛴

- 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 표시해주시요.
(타기 이전 피부색, 안쪽 팔의 색과 가깝게)



- [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 건너뛰

- [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 건너뛰

㉔ 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 건너뛸

㉕ 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 건너뛸

㉖ 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 건너뛸

3. 과거 의료기록

① 다음 질병에 대해 치료받은 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 질병에 대해 병원에서 진단받은 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. 셸리악병	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 건너뛰

	부	모	형제/자매	자녀
1. 루푸스 (또는 전신홍반루푸스)	<input type="checkbox"/> ①예 <input type="checkbox"/> ②아니오 <input type="checkbox"/> ③모름			
	<input type="checkbox"/> ④모두 아니오 <input type="checkbox"/> ⑤모두 모름			
2. 골관절염 (또는 류마티스관절염)	<input type="checkbox"/> ①예 <input type="checkbox"/> ②아니오 <input type="checkbox"/> ③모름			
	<input type="checkbox"/> ④모두 아니오 <input type="checkbox"/> ⑤모두 모름			
3. 갑상선 기능 저하증	<input type="checkbox"/> ①예 <input type="checkbox"/> ②아니오 <input type="checkbox"/> ③모름			
	<input type="checkbox"/> ④모두 아니오 <input type="checkbox"/> ⑤모두 모름			
4. 갑상선 기능 항진증	<input type="checkbox"/> ①예 <input type="checkbox"/> ②아니오 <input type="checkbox"/> ③모름			
	<input type="checkbox"/> ④모두 아니오 <input type="checkbox"/> ⑤모두 모름			

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

	부	모	형제/자매	자녀
13. 호지킨 림프종	<input type="checkbox"/> ①예	<input type="checkbox"/> ①예	<input type="checkbox"/> ①예	<input type="checkbox"/> ①예
	<input type="checkbox"/> ②아니오	<input type="checkbox"/> ②아니오	<input type="checkbox"/> ②아니오	<input type="checkbox"/> ②아니오
	<input type="checkbox"/> ③모름	<input type="checkbox"/> ③모름	<input type="checkbox"/> ③모름	<input type="checkbox"/> ③모름
<input type="checkbox"/> ④모두 아니오 <input type="checkbox"/> ⑤모두 모름				
14. 비호지킨 림프종	<input type="checkbox"/> ①예	<input type="checkbox"/> ①예	<input type="checkbox"/> ①예	<input type="checkbox"/> ①예
	<input type="checkbox"/> ②아니오	<input type="checkbox"/> ②아니오	<input type="checkbox"/> ②아니오	<input type="checkbox"/> ②아니오
	<input type="checkbox"/> ③모름	<input type="checkbox"/> ③모름	<input type="checkbox"/> ③모름	<input type="checkbox"/> ③모름
<input type="checkbox"/> ④모두 아니오 <input type="checkbox"/> ⑤모두 모름				
15. 척수염	<input type="checkbox"/> ①예	<input type="checkbox"/> ①예	<input type="checkbox"/> ①예	<input type="checkbox"/> ①예
	<input type="checkbox"/> ②아니오	<input type="checkbox"/> ②아니오	<input type="checkbox"/> ②아니오	<input type="checkbox"/> ②아니오
	<input type="checkbox"/> ③모름	<input type="checkbox"/> ③모름	<input type="checkbox"/> ③모름	<input type="checkbox"/> ③모름
<input type="checkbox"/> ④모두 아니오 <input type="checkbox"/> ⑤모두 모름				

4. 흡연 및 생활습관 요인

Ⅰ 현재 담배를 피우십니까?

① 매일 피운다 →

Ⅰ-1. 하루 평균 흡연량은 몇 개비입니까? ____ 개비

② 가끔 피운다 →

Ⅰ-2. 최근 1달 간 흡연 일수는 며칠입니까? ____ 일
 Ⅰ-3. 흡연한 날 하루 평균 흡연량은 몇 개비입니까? ____ 개비

③ 과거에는 피웠으나 현재 피우지 않는다

→

Ⅰ-4. 과거 흡연 기간은 얼마나 되셨습니까? ____ 년 ____ 개월
 Ⅰ-5. 과거 담배를 피울 때 하루 평균 흡연량은 얼마나 됩니까? ____ 개비
 Ⅰ-6. 담배를 끊은지 얼마나 되셨습니까? ____ 년 ____ 개월

(→ 4번으로)

④ 피운 적 없다 (→ 4번으로)

Ⅱ 담배를 처음 피운 나이는 몇 살입니까? ____ 세

Ⅲ 현재까지 총 흡연 기간은 얼마나 되셨습니까? ____ 년

※ 4번~5번은 간접흡연에 대한 질문입니다. 대상자 모두 질문에 응답해 주십시오.

④ 가정의 실내에서 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

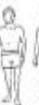
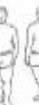
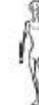
⑤ 직장의 실내에서 다른 사람이 피우는 담배연기를 맡은 적이 있습니까?

① 예

② 아니요

③ 직장에 다니지 않는다

⑥ 과거 또는 현재 체형에 가까운 모습을 선택해 주시기 바랍니다.

	남성									여성										
																				
1. 15세 이전	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
2. 16세~20세	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
3. 21세~25세	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
4. 26세~30세	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
5. 현재	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															

⑦ 현재 키는 어떻게 되십니까? _____ cm

⑧ 현재 몸무게는 어떻게 되십니까? _____ kg

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

- ① 예 (→ 4번으로)
 ② 아니요 (→ 1번으로)

④ 임신 경험이 있으시면, 다음 각 항목에 응답해주시시오.

	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)			
3. 모유 수유	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?
<input type="checkbox"/> ① 1년 이내 <input type="checkbox"/> ② 1~3년 <input type="checkbox"/> ③ 4~5년 <input type="checkbox"/> ④ 6~9년 <input type="checkbox"/> ⑤ 10년 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?

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">_____ 년도</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">_____ 년도</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">_____ 년도</td> <td style="padding: 5px;">_____ 년도</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">기간 _____ 개월</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">기간 _____ 개월</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">기간 _____ 개월</td> <td style="padding: 5px;">기간 _____ 개월</td> </tr> </table>
⑥-3. 치료를 받은 목적은 무엇입니까?
<input type="checkbox"/> ① 불임 <input type="checkbox"/> ② 생리불순 <input type="checkbox"/> ③ 다낭성난소증후군 <input type="checkbox"/> ④ 기타() | _____ 년도 | _____ 년도 | _____ 년도 | _____ 년도 | 기간 _____ 개월 | 기간 _____ 개월 | 기간 _____ 개월 | 기간 _____ 개월 |
| _____ 년도 | _____ 년도 | _____ 년도 | _____ 년도 | | | | | |
| 기간 _____ 개월 | 기간 _____ 개월 | 기간 _____ 개월 | 기간 _____ 개월 | | | | | |
- 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

□ 귀하가 20세 이후 현재까지 근무했던 직인 별 해당 내용을 기술해 주세요. (시간 순으로 기입)

(1)근무기간	(2)취급 화학물질	(3)취급금속	(4)구체적인 직무 내용	(5)근무형태	(6)주요 근무시간대	(7)평균 근무시간	(8)회사지역	(9)직업장소	(10)생산품										
근무년도를 기입 예) 2002년 3월 ~2007년 2월	취급했던 화학물질 체크 (기타 화학물질은 체크 후 상세 기입) <input type="checkbox"/> 농약 <input type="checkbox"/> 접착제 <input type="checkbox"/> 코팅제 <input type="checkbox"/> 페인트/박카/니스/도장 <input type="checkbox"/> 절삭유 <input type="checkbox"/> 윤활유 <input type="checkbox"/> 세척제 <input type="checkbox"/> 불지제 <input type="checkbox"/> 연료(석유류) <input type="checkbox"/> 회석제(시너류) <input type="checkbox"/> 마취가스() <input type="checkbox"/> 기타()	취급했던 금속 체크 (기타 금속은 체크 후 상세 기입) <input type="checkbox"/> 납 <input type="checkbox"/> 수은 <input type="checkbox"/> 카드뮴 <input type="checkbox"/> 기타()	직무를 최대한 자세히 기술 예) 사무직인, 000 판매직인, 00 부품 생산직, 유지된 보드, 학원 강사, 조리 보조원 등 <table border="1" style="width: 100px; height: 20px; margin-left: auto; margin-right: auto;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>											① 전일제 ② 시간제 ③ 자영업 ④ 자영업/상시주간 ⑤ 교대제 ⑥ 비정규직	작업의 있을 근로시간대 질문 참조	주당 평균 근로시간	주요 지역 시군구 단위	주요 장소 ① 육외직업 ② 육내직업 ③ 기타(상세)	제조업의 경우 생산품 그 외 업종은 주로 다음 항목
■ 가장 오래 중사한 직인 년 월 ~ 년 월	<input type="checkbox"/> 농약 <input type="checkbox"/> 접착제 <input type="checkbox"/> 코팅제 <input type="checkbox"/> 페인트/박카/니스/도장 <input type="checkbox"/> 절삭유 <input type="checkbox"/> 윤활유 <input type="checkbox"/> 세척제 <input type="checkbox"/> 불지제 <input type="checkbox"/> 연료(석유류) <input type="checkbox"/> 회석제(시너류) <input type="checkbox"/> 마취가스() <input type="checkbox"/> 기타()	<input type="checkbox"/> 납 <input type="checkbox"/> 수은 <input type="checkbox"/> 카드뮴 <input type="checkbox"/> 기타()	<table border="1" style="width: 100px; height: 20px; margin-left: auto; margin-right: auto;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																
■ 두 번째 오래 중사한 직인 년 월 ~ 년 월	<input type="checkbox"/> 농약 <input type="checkbox"/> 접착제 <input type="checkbox"/> 코팅제 <input type="checkbox"/> 페인트/박카/니스/도장 <input type="checkbox"/> 절삭유 <input type="checkbox"/> 윤활유 <input type="checkbox"/> 세척제 <input type="checkbox"/> 불지제 <input type="checkbox"/> 연료(석유류) <input type="checkbox"/> 회석제(시너류) <input type="checkbox"/> 마취가스() <input type="checkbox"/> 기타()	<input type="checkbox"/> 납 <input type="checkbox"/> 수은 <input type="checkbox"/> 카드뮴 <input type="checkbox"/> 기타()	<table border="1" style="width: 100px; height: 20px; margin-left: auto; margin-right: auto;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																
■ 세 번째 오래 중사한 직인 년 월 ~ 년 월	<input type="checkbox"/> 농약 <input type="checkbox"/> 접착제 <input type="checkbox"/> 코팅제 <input type="checkbox"/> 페인트/박카/니스/도장 <input type="checkbox"/> 절삭유 <input type="checkbox"/> 윤활유 <input type="checkbox"/> 세척제 <input type="checkbox"/> 불지제 <input type="checkbox"/> 연료(석유류) <input type="checkbox"/> 회석제(시너류) <input type="checkbox"/> 마취가스() <input type="checkbox"/> 기타()	<input type="checkbox"/> 납 <input type="checkbox"/> 수은 <input type="checkbox"/> 카드뮴 <input type="checkbox"/> 기타()	<table border="1" style="width: 100px; height: 20px; margin-left: auto; margin-right: auto;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																
■ 지난 이후 직인 년 월 ~ 년 월	<input type="checkbox"/> 농약 <input type="checkbox"/> 접착제 <input type="checkbox"/> 코팅제 <input type="checkbox"/> 페인트/박카/니스/도장 <input type="checkbox"/> 절삭유 <input type="checkbox"/> 윤활유 <input type="checkbox"/> 세척제 <input type="checkbox"/> 불지제 <input type="checkbox"/> 연료(석유류) <input type="checkbox"/> 회석제(시너류) <input type="checkbox"/> 마취가스() <input type="checkbox"/> 기타()	<input type="checkbox"/> 납 <input type="checkbox"/> 수은 <input type="checkbox"/> 카드뮴 <input type="checkbox"/> 기타()	<table border="1" style="width: 100px; height: 20px; margin-left: auto; margin-right: auto;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																

연구진

연구기관 : **한양대학교 산학협력단**

연구책임자 : 송재철 (교수, 한양대학교 의과대학)
연구원 : 김인아 (교수, 한양대학교 의과대학)
연구원 : 김호진 (교수, 국립암센터)
연구원 : 김수현 (전문직, 국립암센터)
연구원 : 현재원 (전문직, 국립암센터)
연구원 : 김우준 (부교수, 서울성모병원)
연구원 : 이은재 (부교수, 아산병원)
연구원 : 임영민 (부교수, 아산병원)
연구원 : 김성민 (부교수, 서울대병원)
연구원 : 박보영 (부교수, 한양대학교 의과대학)
연구원 : 김유미 (부교수, 한양대학교 의과대학)
연구원 : 함승현 (부교수, 가천대학교 의과대학)
연구보조원 : 김양우 (전공의, 한양대학교병원)
연구보조원 : 우승희 (전공의, 한양대학교병원)
연구보조원 : 우희정 (연구원, 한양대학교)
연구보조원 : 조연경 (연구원, 한양대학교)
연구보조원 : 박나영 (연구간호사, 국립암센터)
연구보조원 : 장현민 (연구간호사, 국립암센터)
연구상대역 : 권지운 (차장, 직업건강연구실)

연구기간

2021. 05. 14. ~ 2021. 11. 30.

본 연구는 산업안전보건연구원의 2021년도 위탁연구 용역사업에 의한 것임

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

산업안전보건연구원장

연구제목

(2021-산업안전보건연구원-729)

발 행 일 : 2021년 11월 30일

발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 김은아

연구책임자 : 한양대학교 의과대학 교수 송재철

발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주 소 : (44429) 울산광역시 중구 종가로 400

전 화 : 032-510-0752

팩 스 : 032-510-0759

Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>