

제5기 국민건강영양조사 자료 중 남성에서 혈청 중 25-hydroxyvitamin D와 만성폐쇄성폐질환의 상관관계

정인경[†]

호남대학교 뷰티마용학과

Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and chronic obstructive pulmonary disease in males in the fifth Korean national health and nutrition examination survey

Jung, In Kyung[†]

Department of Beauty Art, Honam University, Gwangju 502-791, Korea

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to determine the relationship between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) prevalence. **Methods:** The analysis was performed using data from the Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, a cross-sectional survey of the Korean civilian population conducted from 2010 to 2012. The analyses were restricted to males who were 40 years of age and above. Complex sample multiple logistic regression analyses were used to examine the associations of COPD prevalence with 25(OH)D and other factors. **Results:** FEV₁/FEV₆ varied significantly with smoking status, age, household income, education level, occupation, body mass index (BMI), and physical activity ($p < 0.05$). In univariate analysis, smoking status, BMI, household income, education level, and occupation showed association with COPD ($p < 0.05$), but vitamin D was not associated with COPD ($p = 0.078$). However, when adjusted with smoking status, household income, education level, occupation, BMI, age, and smoking index, the lowest quartile of 25(OH)D showed OR 1.643 (95% CI 1.161–2.236) compared to 3rd quartile ($p = 0.024$). **Conclusion:** A significant relationship was observed between serum concentration of 25(OH)D and COPD.

KEY WORDS: vitamin D, 25(OH)D, COPD, FEV₁/FEV₆, logistic regression analysis

서 론

비타민 D는 근골격계의 유지에 중요한 영향을 미치며 부족 시 근골격계에 대한 작용 외에도 심혈관계질환, 비만, 당뇨병, 종양, 감염성질환, 알러지, 천식, 자가면역질환, 파킨슨씨병, 알츠하이머병 등 비근골격계 질병의 발생도 증가시킨다.¹⁻⁴ 최근에는 비타민 D의 폐기능에 대한 영향도 보고되고 있다.⁵

2014년 WHO에서 발표한 바에 의하면 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 허혈성심장질환, 뇌졸중에 이어 하기도 감염과 함께 2012년도

사망원인의 3위에 달하고 있다.⁶ 이 COPD는 흡연이나 연료의 사용으로 인해 오염된 실내공기가 주원인이 되는 것으로 생각되며, 근래에 비타민 D와 COPD의 상관성이 대두되어 관심을 끌고 있다.⁵ 앞서 언급한 여러 질환의 경우에서처럼 폐기능이 저하된 환자에서도 비타민 D가 부족한 현상이 확인되었고,⁷⁻⁹ 비타민 D의 혈중 농도와 폐호흡량 사이에 상관관계가 있으며¹⁰ COPD 환자의 혈액 중 비타민 D 농도와 1초간 노력성 호기량 (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) 사이에 양의 상관관계¹¹가 있음을 보고하면서 환자의 치료 시에 비타민 D 농도에 주목하고 혈중 비타민 D 농도를 유지해 줄 것을 제안하고 있다. Black과

Received: August 28, 2014 / Revised: September 22, 2014 / Accepted: October 14, 2014

[†]To whom correspondence should be addressed.

tel: +82-62-370-8291, e-mail: jungik@honam.ac.kr

© 2014 The Korean Nutrition Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Scragg가 COPD 환자만이 아닌 대규모 인구집단을 대상으로 한 NHANES III 자료를 활용하여 시행한 연구에서도 비타민 D의 혈액 중 형태인 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]의 농도와 FEV₁ 및 노력성 호기량 (forced vital capacity, FVC) 사이에 강한 상관관계가 있음이 보고되었다.⁵ 그러나 Shaheen 등이 대규모의 영국인을 대상으로 한 코호트 연구에서는 채소와 과일, 생선과 전곡류를 섭취하는 식이군에서 FEV₁이 유의하게 높은 결과를 얻었으나¹² 25(OH)D와 FEV₁ 사이에는 유의한 상관관계를 보지 못하여 이 식이 성분 중에 존재하는 다른 성분의 영향일 것으로 보고하고 있어¹³ 25(OH)D와 COPD의 상관관계에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 상황이다.

최근 수행된 많은 연구에서 전세계적으로 비타민 D 부족의 우려가 제기되고 있다.^{1,4,14} 한국의 경우도 국민건강영양조사 결과를 활용하여 연구한 바에 의하면 상당수의 한국인도 혈액 중 비타민 D가 불충분하며 특히 젊은 세대에서도 비타민 D가 많이 부족하다고 하였다.^{15,16} 현 시점에서 비타민 D와 폐기능과의 상관관계가 명확하지는 않으나 비타민 D의 부족이 COPD를 악화시키는 위험인자라는 선행 연구와 비타민 D가 폐질환에서 염증반응의 진행을 억제하고 호흡근육의 수축력을 개선함으로써 폐호흡장애 긍정적인 영향을 줄 가능성이 있는 것으로 미루어,^{5,10} 본 연구자는 체계적으로 구성된 대규모의 자료인 국민건강영양조사 자료 중 40세 이상의 인구를 대상으로 실시한 폐기능검사 자료를 활용하여 한국의 40세 이상 남성의 혈액 중 25(OH)D 농도와 COPD 유병가능성 사이의 상관관계를 알아보고자 하였다.

연구방법

연구 자료의 특성

국민건강영양조사는 질병관리본부의 연구윤리심의위원회의 승인은 받은 것으로 IRB 승인번호는 2010년 2010-02CON-21-C, 2011년 201102CON-06-C, 2012년 2012-01EXP-01-2C이다. 이 자료는 2010~2012년 사이에 조사가 수행된 것으로 본 연구에서는 이 3개년 자료를 통합하여 분석에 사용하였다.¹⁷⁻¹⁹ 이 자료는 국가 및 시도단위의 대표성과 신뢰성을 확보하는 국가통계로 다단계층화집락추출방식으로 대상자를 선정한 복합표본자료이다. 즉, 조사구 추출 시 전국을 시도별로 1차 층화하고, 일반지역은 성별, 연령대별 인구비율 기준으로 층화하고, 아파트 지역은 단지별 평당가격, 평균평수 등으로 2차 층화한 후 표본조사구를 추출하였다.²⁰

연구 변수의 선정 및 정의

사회경제적위치지표 자료 중 만나이, 소득 사분위수 (가구), 교육수준 재분류코드, 직업재분류 및 실업/비경제활동 상태 코드를 활용하였다.

건강설문조사 자료 중에서는 흡연 및 신체활동 자료를 활용하였다. 흡연상태는 현재흡연, 과거흡연 및 비흡연으로 구분하였다. ‘현재흡연’은 ‘평생 담배 5갑 (100개비) 이상 피웠고 현재 담배를 피우고 있는 경우’, ‘과거흡연’은 ‘평생 담배 5갑 (100개비) 이상 피웠고 과거에는 피웠으나 현재 담배를 피우지 않는 경우’이며 ‘비흡연’은 ‘피운 적 없음’인 경우이다. 현재흡연자와 과거흡연자의 흡연기간 (year)과 1일 흡연량 (pack)을 곱하여 흡연지수 (smoking index, SI)라 임의로 정의하였다. 신체활동 정도는 걷기실천 여부와 격렬한 신체활동 및 중등도 신체활동으로 구분하였다. 걷기실천은 걷기 1회 30분 이상 주 5회 이상의 경우를 ‘Yes’로 하였고 그렇지 못한 경우를 ‘No’라 하였다. 신체활동은 다음과 같이 3단계로 구분하였다. ‘조사당시 최근 1주일동안 평소보다 몸이 매우 힘들거나 숨이 많이 가쁜 격렬한 신체활동을 1회 10분 이상, 주 3일 이상 실천한 경우’를 ‘격렬한 신체활동’이라 하였으며, ‘최근 1주일동안 평소보다 몸이 조금 힘들거나 숨이 약간 가쁜 신체활동을 1회 10분 이상 1일 총 30분 이상, 주 5일 이상 실천한 경우’를 ‘중등도 신체활동’이라 하였고, 두 경우에 모두 들지 않는 경우를 ‘신체활동이 없음’으로 간주하였다.

검진조사 자료 중에서는 신체계측, 혈액검사 및 폐기능검사 자료를 활용하였다. 신체계측 자료로부터 체질량지수 (body mass index, BMI)를 활용하였다. BMI는 체중 (kg)을 신장 (m)의 제곱으로 나눈 값으로 하였다. 비타민 D는 체내에 여러 가지 형태로 존재하지만 그 중 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]가 가장 많고 안정하므로 비타민 D의 농도를 측정 시 이 25(OH)D를 측정하는 것이 일반적인 방법이다.²¹⁻²⁴ 25(OH)D의 농도는 네오딘의학연구소에서 방사면역측정법 (radioimmunoassay, RIA)으로 측정하였다. 연구집단의 혈액 중 비타민 D는 3~51 ng/mL의 범위에 분포하고 있어 이를 13 ng/mL 미만, 13 ng/mL 이상 17 ng/mL 미만, 17 ng/mL 이상 21 ng/mL 미만, 21 ng/mL 이상의 4분위수로 나누어 분석에 활용하였다. 폐기능검사 자료 중 FEV₁ 및 6초간 노력성 호기량 (forced expiratory volume in 6 seconds, FEV₆) 변수를 사용하였고 이로부터 FEV₁/FEV₆ 변수를 새로 생성하여 COPD 판정 지표로 활용하였다. COPD 판정은 기존에 사용하던 FEV₁/FVC 대신 2012년 대한결핵 및 호흡기학회의 주도로 개정된 COPD 진료지침 기준에서 FEV₁/FEV₆를 사용하도록 정하고 있는 것에 따라 FEV₁/FEV₆ < 0.73인 경우를 COPD로, FEV₁/FEV₆ ≥

0.73인 경우는 nonCOPD로 판정하였다.²⁵

자료분석

제5기 국민건강영양조사에 참여한 인원은 2010년 8,958명, 2011년 8,515명, 2012년 8,057명으로 총 25,530명이었다. 본 연구에서는 이 중 폐기능검사 자료가 있는 40세 이상인 남자 4,024명을 부모집단으로 설정하고 분석하였다. 사전에 예비분석을 시행한 결과 여성의 경우는 남성에 비해 COPD유병률이 현저히 낮았다. 그러므로 본 연구에서는 data분석 시 관심변수의 효과를 좀 더 명확하게 파악하기 위해 여성을 배제하고 남성집단에 대해서만 분석을 진행하였다. 이 자료는 다단계층화집락추출방식으로 대상자를 선정한 확률표본이므로 모든 자료는 이 자료의 특성을 반영할 수 있는 IBM SPSS Statistics 21 Standard, Complex Samples for Medical Science (Windows)를 사용하여 복합표본자료 분석방법으로 분석하였다. 즉, 복합표본자료에 질병관리본부에서 제공하는 층화변수와 1차 추출단위의 조사구를 지정하고 연구의 목적에 부합하는 폐기능가중치를 반영하여 분석하였고 그 결과를 연구대상자인 40세 이상 남자 전체의 결과로 해석하였다. 모든 분석에서 결측자료는 ‘유효한 값으로 처리’하도록 설정하였고 유의수준은 0.05로 하였다.

25(OH)D의 4분위농도 군별 분포는 빈도분석을, 그 군별 차이는 교차분석으로 조사하였다. 각 군의 FEV₁과 FEV₁/FEV₆는 기술통계로 조사하였고 각 군의 추정치는 일반선형모형을 반복 적용하여 그 차이를 분석하였다. 각 COPD 위험인자들과 COPD 유병가능성의 상관성은 로지스틱 회귀분석을 하였다. 혈중 25(OH)D의 농도 및 폐호흡량에 큰 영향을 미치는 인자인 흡연상태를 비롯하여 유의한 영향을 미치는 것으로 나타난 가계소득, 교육수준, 직업, BMI, 만연령 및 흡연지수를 통제하고 비타민 D농도에 따른 폐호흡량의 변화를 분석하였다.^{5,16}

의하지 않았다.

호흡량에 영향을 주는 요인들

각 요인들이 40세 이상 남성의 FEV₁과 FEV₁/FEV₆의 변화에 미치는 영향을 조사하였다 (Table 2). 만연령 ($p < 0.001$), 가계소득 ($p < 0.001$), 교육수준 ($p < 0.001$), 직업 ($p < 0.001$), BMI ($p < 0.001$), 신체활동 ($p = 0.004$), 흡연상태 ($p < 0.001$)가 FEV₁에 유의한 차이를 보였다. 걷기실천여부 ($p = 0.241$)와 사분위농도로 구분한 혈중 25(OH)D ($p = 0.178$)는 FEV₁에 유의한 차이를 보이지 않았다. FEV₁/FEV₆에 대하여는 만연령 ($p < 0.001$), 가계소득 ($p < 0.001$), 교육수준 ($p < 0.001$), 직업 ($p < 0.001$), BMI ($p < 0.001$), 신체활동 ($p = 0.002$), 흡연상태 ($p < 0.001$), 25(OH)D ($p = 0.029$)가 유의한 차이를 보였고, 걷기실천여부는 유의한 차이가 없었다 ($p = 0.367$).

25(OH)D 사분위와 COPD의 상관관계

25(OH)D 사분위군에 따른 COPD 유병가능성을 복합표본 로지스틱 회귀분석으로 분석한 결과 3/4분위를 기준으로 1/4분위의 OR (odds ratio)이 1.409, 2/4분위 OR 1.155, 4/4분위는 1.332로 다소 높게 나왔으나 유의하지는 않았다 ($p = 0.078$). 그러나 BMI, 가계소득, 교육수준, 직업, 흡연상태, 만연령, 흡연지수로 보정하였을 때 25(OH)D 3/4분위를 기준으로 1/4분위는 OR 1.643, 2/4분위는 OR 1.453, 4/4분위는 OR 1.256로 25(OH)D 사분위군 간에 COPD 발생가능성이 유의하게 차이가 있었다 ($p = 0.024$).

공변량인 만연령 1세 증가함에 따라 OR 1.095 ($p < 0.001$), 흡연지수, 즉 담배 1 pack*year 증가시마다 OR 1.022배 증가하였다 ($p < 0.001$). 달리 말하면 만연령 10세 증가시마다 2.252배 ($p < 0.001$), SI 10 pack*years 증가할 때마다 1.120배 ($p < 0.001$) 유병가능성이 증가하였다. 만나는 54.74세, 흡연지수는 21.0531 pack*years에 고정되었다.

결 과

혈중 25-hydroxyvitamin D 수준

40세 이상 남성을 대상으로 흡연상태, 연령, 가계수입, 교육수준, 직업, FEV₁/FEV₆, BMI, 걷기실천여부, 신체활동에 따라 혈액 중 25(OH)D 수준을 측정하였다 (Table 1).

흡연상태 ($p = 0.023$), 연령 ($p < 0.001$), 교육수준 ($p < 0.001$), 직업 ($p < 0.001$), 신체활동 ($p < 0.001$)에 따라 25(OH)D의 혈중 농도가 유의하게 변화하였다. 가계소득 ($p = 0.157$), BMI ($p = 0.408$), FEV₁/FEV₆ ($p = 0.638$) 및 걷기실천여부 ($p = 0.068$)에 따른 25(OH)D의 농도변화는 유

고 찰

제5기 국민건강영양조사에 참여한 40세 이상의 남성 4,024명을 대상으로 각 변수군에 따른 혈중 25(OH)D의 농도를 살펴보았다. 현재흡연자는 비흡연자에 비해 혈중 25(OH)D가 낮았으며 과거흡연자는 비흡연자와 큰 차이가 없었다. 선행연구의 경우와 마찬가지로 연령군에 따라 혈중 25(OH)D의 차이가 있었으며 교육수준과 직업 및 신체활동 정도에 따라서도 유의한 차이가 있었다 (Table 1).¹⁶

각 변수들이 FEV₁ 및 FEV₁/FEV₆ 값에 미치는 개별적인 영향을 조사하였다. 연령에 대해서는 Black과 Scragg의 결

Table 1. Serum 25-hydroxyvitamin D levels of males according to smoking status and the other factors in KNHANES V¹⁾

	Factors	Estimate ± SE	N	p ²⁾
-Smoking status & FEV ₁ /FEV ₆ -				
Smoking status	Current smoker ^a	19.44 ± 0.19	3,855	b ≈ c > a
	Past smoker ^b	19.03 ± 0.26	1,410	
	Non-smoker ^c	19.78 ± 0.22	1,852	
	Total	19.58 ± 0.31	593	0.023
FEV ₁ /FEV ₆	< 0.73	19.43 ± 0.19	3,930	0.638
	0.73 ≤	19.56 ± 0.33	730	
	Total	19.40 ± 0.19	3,200	
-Demographic Factors-				
Age, y	40-49 ^a	19.43 ± 0.19	3,930	a < b < d ≈ e ≈ c
	50-59 ^b	18.57 ± 0.25	1,183	
	60-69 ^c	19.77 ± 0.26	1,181	
	70-79 ^d	20.41 ± 0.29	972	
	80 or above	19.87 ± 0.43	545	
	Total	19.91 ± 1.19	49	< 0.001
Household income	1st quartile	19.46 ± 0.19	3,881	0.157
	2nd quartile	19.82 ± 0.38	628	
	3rd quartile	19.66 ± 0.27	992	
	4th quartile	19.05 ± 0.27	1,048	
	Total	19.44 ± 0.26	1,213	
Education	Elementary ^a	19.45 ± 0.19	3,861	a > b > c > d
	Middle ^b	20.61 ± 0.40	752	
	High ^c	20.16 ± 0.36	607	
	College and more ^d	19.25 ± 0.26	1,322	
	Total	18.51 ± 0.25	1,180	< 0.001
Occupation	Adminstrator & specialist ^a	19.45 ± 0.19	3,846	a ≈ b ≈ c < g < e ≈ f < d
	Clerks ^b	17.97 ± 0.27	642	
	Service workers & marketers ^c	18.24 ± 0.42	341	
	Agriculture, forestry & fishery ^d	18.59 ± 0.33	416	
	Engineer, technician & assembler ^e	23.05 ± 0.44	516	
	Manual laborers ^f	19.39 ± 0.33	781	
	Homemakers and students ^g	19.46 ± 0.46	338	
	Total	19.13 ± 0.32	812	<0.001
Walking	No	19.44 ± 0.19	3,853	0.068
	Yes	19.27 ± 0.22	2,351	
	Total	19.71 ± 0.23	1,502	
Physical activity	No ^a	19.44 ± 0.19	3,853	a < c < b
	Medium ^b	19.17 ± 0.19	3,023	
	High ^c	21.84 ± 0.78	195	
	Total	19.96 ± 0.34	635	< 0.001
BMI, kg/m ²	<18.5	19.43 ± 0.19	3,926	0.408
	18.5 to <23	19.09 ± 1.36	40	
	23 to <25	19.66 ± 0.28	1,193	
	25 to <30	19.46 ± 0.24	1,172	
	30+	19.32 ± 0.25	1,444	
	Total	17.85 ± 0.92	77	

Abbreviations: SE, standard error. N, unweighted frequency. FEV₁, forced expiratory volume for 1 second. FEV₆, forced expiratory volume for 6 seconds. BMI, body mass index

1) Data are expressed as estimates ± SE in ng/ml of 25-hydroxyvitamin D. 2) Calculated by complex sample general linear model (CSGLM)

Table 2. Differences in FEV₁ and FEV₁/FEV₆ by each variables for males in KNHANES V

Factors	N	FEV ₁ , L	p value ¹⁾	FEV ₁ /FEV ₆	p value ¹⁾
		Estimates ± SE (95% CI)		Estimates ± SE (95% CI)	
Age, y	4,024	3.17 ± 0.015 (3.15-3.20)	< 0.001	0.7818 ± 0.00146 (0.7789-0.7846)	< 0.001
40-49 ^a	1,204	3.59 ± 0.019 (3.55-3.62)	a > b > c >	0.8095 ± 0.00176 (0.8061-0.8130)	a > b > c >
50-59 ^b	1,197	3.22 ± 0.018 (3.18-3.25)	d > e	0.7857 ± 0.00212 (0.7816-0.7899)	d > e
60-69 ^c	993	2.77 ± 0.021 (2.73-2.81)		0.7577 ± 0.00257 (0.7526-0.7627)	
70-79 ^d	572	2.43 ± 0.029 (2.37-2.49)		0.7266 ± 0.00432 (0.7181-0.7351)	
80 or above ^e	58	2.05 ± 0.065 (1.93-2.18)		0.6880 ± 0.01081 (0.6668-0.7092)	
Household income	3,972	3.17 ± 0.015 (3.14-3.20)	< 0.001	0.7817 ± 0.00147 (0.7788-0.7846)	< 0.001
1st quartile ^a	654	2.79 ± 0.038 (2.71-2.86)	a < b < c < d	0.7511 ± 0.00444 (0.7423-0.7598)	a < b < c < d
2nd quartile ^b	1,024	3.16 ± 0.027 (3.10-3.21)		0.7813 ± 0.00246 (0.7764-0.7861)	
3rd quartile ^c	1,064	3.29 ± 0.026 (3.24-3.34)		0.7866 ± 0.00237 (0.7819-0.7912)	
4th quartile ^d	1,230	3.30 ± 0.021 (3.26-3.34)		0.7955 ± 0.00200 (0.7915-0.7994)	
Education	3,946	3.17 ± 0.015 (3.14-3.20)	< 0.001	0.7818 ± 0.00146 (0.7789-0.7847)	< 0.001
Elementary ^a	778	2.72 ± 0.030 (2.66-2.78)	a < b < c < d	0.7455 ± 0.00369 (0.7383-0.7528)	a < b < c < d
Middle ^b	624	3.05 ± 0.030 (2.99-3.11)		0.7740 ± 0.00336 (0.7674-0.7806)	
High ^c	1,345	3.26 ± 0.022 (3.21-2.30)		0.7880 ± 0.00204 (0.7840-0.7920)	
College and more ^d	1,199	3.45 ± 0.024 (3.40-3.49)		0.8035 ± 0.00178 (0.8000-0.8070)	
Occupation	3,931	3.17 ± 0.015 (3.14-3.20)	< 0.001	0.7820 ± 0.00145 (0.7791-0.7848)	< 0.001
Adminstrators & specialists ^a	653	3.46 ± 0.028 (3.41-3.52)	a ≈ b > c > e >	0.8063 ± 0.00231 (0.8018-0.8108)	a > b > c > f >
Clerks ^b	348	3.47 ± 0.036 (3.39-3.54)	f > d > g	0.8027 ± 0.00393 (0.7950-0.8104)	d > e > g
Service workers & marketers ^c	420	3.36 ± 0.034 (3.29-3.42)		0.7970 ± 0.00344 (0.7903-0.8038)	
Agriculture, forestry & fishery ^d	525	2.96 ± 0.043 (2.88-3.04)		0.7659 ± 0.00478 (0.7565-0.7753)	
Engineers, technicians & assemblers ^e	792	3.28 ± 0.023 (3.24-3.33)		0.7881 ± 0.00254 (0.7832-0.7931)	
Manual laborers ^f	344	3.11 ± 0.041 (3.02-3.19)		0.7699 ± 0.00445 (0.7612-0.7787)	
Homemakers and students ^g	849	2.71 ± 0.031 (2.65-2.77)		0.7505 ± 0.00336 (0.7439-0.7571)	
BMI, kg/m ²	4,020	3.17 ± 0.015 (3.15-3.20)	< 0.001	0.7917 ± 0.00146 (0.7789-0.7846)	< 0.001
<18.5 ^a	43	2.62 ± 0.161 (2.30-2.93)	a < b < c <	0.6955 ± 0.02431 (0.6478-0.7433)	a < b < c <
18.5 to <23 ^b	1,234	3.11 ± 0.026 (3.06-3.16)	d < e	0.7627 ± 0.00283 (0.7572-0.7683)	d < e
23 to <25 ^c	1,188	3.20 ± 0.025 (3.15-3.25)		0.7858 ± 0.00218 (0.7815-0.7901)	
25 to <30 ^d	1,477	3.22 ± 0.023 (3.17-3.26)		0.7944 ± 0.00200 (0.7904-0.7983)	
30+ ^e	78	3.30 ± 0.064 (3.17-3.43)		0.8174 ± 0.00568 (0.8062-0.8286)	
Walking	3,936	3.17 ± 0.015 (3.14-3.20)	0.241	0.7819 ± 0.00148 (0.7790-0.7848)	0.367
No	2,401	3.18 ± 0.019 (3.15-3.22)		0.7828 ± 0.00184 (0.7792-0.7865)	
Yes	1,535	3.15 ± 0.020 (3.11-3.19)		0.7804 ± 0.00220 (0.7760-0.7847)	
Physical activity	3,937	3.17 ± 0.015 (3.14-3.20)	0.004	0.7819 ± 0.00148 (0.7790-0.7848)	0.002
None ^a	3,094	3.16 ± 0.017 (3.13-3.20)	b ≈ a < c	0.7806 ± 0.00166 (0.7774-0.7839)	b ≈ a < c
Medium ^b	200	3.07 ± 0.055 (2.96-3.18)		0.7740 ± 0.00557 (0.7631-0.7850)	
High ^c	643	3.25 ± 0.030 (3.19-3.31)		0.7902 ± 0.00294 (0.7845-0.7960)	
Smoking status	3,939	3.17 ± 0.015 (3.14-3.20)	< 0.001	0.7818 ± 0.00147 (0.7789-0.7847)	< 0.001
Current smoker ^a	1,449	3.22 ± 0.021 (3.17-3.26)	b < c ≈ a	0.7810 ± 0.00232 (0.7764-0.7855)	b ≈ a < c
Past smoker ^b	1,890	3.12 ± 0.021 (3.07-3.16)		0.7783 ± 0.00199 (0.7744-0.7822)	
Non-smoker ^c	600	3.21 ± 0.033 (3.15-3.28)		0.7952 ± 0.00301 (0.7893-0.8011)	
25(OH)D, ng/mL	3,930	3.18 ± 0.015 (3.15-3.21)	0.178	0.7823 ± 0.00147 (0.7794-0.7852)	0.029
1st quartile ^a	568	3.14 ± 0.037 (3.07-3.21)		0.7804 ± 0.00370 (0.7732-0.7877)	d ≈ b ≈ a < c
2nd quartile ^b	812	3.22 ± 0.029 (3.17-3.28)		0.7818 ± 0.00315 (0.7756-0.7880)	
3rd quartile ^c	1,104	3.16 ± 0.022 (3.12-3.21)		0.7878 ± 0.00228 (0.7833-0.7923)	
4th quartile ^d	1,446	3.19 ± 0.024 (3.15-3.24)		0.7793 ± 0.00233 (0.7747-0.7839)	

Abbreviations: FEV₁, forced expiratory volume for 1 second. FEV₆, forced expiratory volume for 6 seconds. 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D. N, unweighted frequency. SE, standard error.

1) Calculated by complex sample general linear model (CSGLM).

Table 3. Unadjusted and adjusted odds ratios of chronic obstructive pulmonary disease by vitamin D, demographic factors and smoking factors for males aged 40 or above in KNHANES V¹⁾

Risk Factors	Chronic obstructive pulmonary disease			
	Unadjusted		Adjusted	
	OR (95% CI)	p value ²⁾	OR (95% CI)	p value ²⁾
-Vitamin D & BMI -				
Vitamin D		0.078		0.024
1st quartile	1.409 (1.017-1.951)		1.643 (1.161-2.326)	
2nd quartile	1.155 (0.848-1.573)		1.453 (1.045-2.020)	
3rd quartile	1.000 (reference)		1.000 (reference)	
4th quartile	1.332 (1.050-1.691)		1.256 (0.956-1.649)	
BMI, kg/m ²		< 0.001		< 0.001
<18.5	16.826 (4.751-59.591)		6.756 (1.358-33.619)	
18.5-<23	5.884 (2.085-16.602)		3.407 (0.935-12.412)	
23-<25	2.890 (1.019-8.196)		1.821 (0.502-6.605)	
25-<30	2.099 (0.756-5.825)		1.398 (0.394-4.956)	
30+	1.000 (reference)		1.000 (reference)	
-Demographic factors-				
Age, per 1 year increase		< 0.001		< 0.001
	1.095 (1.083-1.106)		1.085 (1.069-1.101)	
Household income		< 0.001		0.490
1st quartile	4.517 (3.327-6.132)		1.324 (0.905-1.938)	
2nd quartile	1.956 (1.438-2.662)		1.904 (0.775-1.544)	
3rd quartile	1.444 (1.080-1.932)		1.124 (0.807-1.567)	
4th quartile	1.000 (reference)		1.000 (reference)	
Education		< 0.001		0.003
Elementary	6.836 (5.117-9.131)		1.960 (1.376-2.792)	
Middle	2.710 (1.953-3.760)		1.428 (0.989-2.063)	
High	1.966 (1.486-2.680)		1.383 (0.995-1.922)	
College and more	1.000 (reference)		1.000 (reference)	
Occupation		< 0.001		0.672
Administrators & specialists	1.000 (reference)		1.000 (reference)	
Clerks	1.626 (0.929-2.847)		1.748 (0.962-3.175)	
Service workers & marketers	1.715 (1.016-2.896)		1.132 (0.627-2.043)	
Agriculture, forestry & fishery	5.146 (3.328-7.956)		1.237 (0.744-2.054)	
Engineers, technicians & assemblers	2.161 (1.375-3.397)		1.209 (0.730-2.004)	
Manual laborers	4.402 (2.771-6.995)		1.113 (0.638-1.941)	
Homemakers and students	7.766 (5.173-11.660)		1.151 (0.697-1.900)	
-Smoking factors-				
Smoking status		< 0.001		0.035
Current smoker	1.834 (1.319-2.551)		1.770 (1.148-2.731)	
Past smoker	2.112 (1.551-2.875)		1.485 (1.003-2.197)	
Non-smoker	1.000 (reference)		1.000 (reference)	
SI, 1 pack*year increase		< 0.001		< 0.001
	1.022 (1.017-1.026)		1.011 (1.006-1.017)	

Abbreviations: OR, odds ratio. CI, confidence interval. BMI, body mass index. SI, smoking index

1) Data are given as OR (95% confidence interval), unless otherwise indicated. 2) Calculated by complex sample logistic regression analysis

과⁵와 같이 연령이 증가함에 따라 FEV₁이 감소하였고 본 연구에서 COPD판정기준에 사용한 지표인 FEV₁/FEV₆도 감소하는 경향을 보였다 (Table 2). 교육수준이 높을수록,

가계소득분위가 증가할수록 FEV₁과 FEV₁/FEV₆이 증가하였다. 직업군에 따라서도 유의한 차이가 있었다. 관리자와 전문직 및 사무직의 FEV₁과 FEV₁/FEV₆가 높았고 주부

와 학생 등을 포함하는 무직군의 FEV₁과 FEV₁/FEV₆이 가장 낮았다. BMI가 높은 군에서 FEV₁과 FEV₁/FEV₆이 높았고 신체활동량이 많은 군에서 FEV₁과 FEV₁/FEV₆이 높았다. 흡연상태에 따라서는 과거흡연자의 FEV₁이 가장 낮았고 FEV₁/FEV₆는 과거흡연자와 현재흡연자 모두 비흡연자에 비해 낮았다. 25(OH)D는 FEV₁에는 유의한 영향이 없었고 FEV₁/FEV₆는 3/4분위가 다른 군들에 비해 높은 값을 보였으며 유의한 차이를 보였다.

2005년 Black과 Scragg가 1988~1994년 사이에 이루어진 미국의 NHANES 자료를 활용한 연구에서 혈중 25(OH)D 농도와 FEV₁ 및 FVC농도 사이에 강한 상관성이 있으며 호흡기 질환의 개선을 위해 비타민 D의 보충요법이 필요할지에 대한 더 심도 있는 조사가 필요함을 제시하였다.⁵ 그 이후 몇몇 연구자들이 일반인구가 아닌 COPD환자군만을 대상으로 연구하였을 때 25(OH)D와 GOLD 등급 사이에 유의한 상관관계가 있으며, 폐기능과 밀접한 관계가 있음을 보고하였다.^{11,26-28} 그러나 Shaheen등이 영국인을 대상으로 대규모로 실시한 식이패턴과 폐기능에 대한 코호트 연구에서 과일과 채소, 기름진 생선, 전곡류를 섭취한 군에서 유의하게 FEV₁이 높았으나¹² 혈액 중 25(OH)D농도와 폐기능 사이에는 유의한 상관관계를 볼 수 없었다고 하였다.¹³ Shaheen 등은 이 결과로부터 비타민 D 보다는 과일과 채소, 기름진 생선, 전곡류 중에 함유되어 있는 비타민 C, E, 베타 카로틴, 셀레늄 (Se) 및 n-3 지방산 등이 폐기능의 개선과 관련 있을 것으로 말하고 있다. 25(OH)D의 농도가 COPD 유병가능성에 미치는 영향을 알아보기 위한 본 연구의 결과 Table 3에서 볼 수 있듯이 혈중 25(OH)D 농도는 COPD 유병가능성과 유의한 상관관계가 있었다. 본 연구에서는 25(OH)D는 사분위로 군을 나누어 적용하였고, 2012년 개정된 진료지침에 따라 FEV₁/FEV₆ < 0.73인 경우를 COPD로 판정하였다. 다른 요인을 보정하지 않았을 경우에는 25(OH)D와 COPD 사이에 상관관계가 없는 것으로 나타났다 ($p = 0.078$). 그러나 흥미롭게도 혈중 25(OH)D의 농도와 FEV₁ 및 (또는) FEV₁/FEV₆ 값에 영향을 미치는 인자인 흡연상태, 가계소득, 교육수준, 직업, BMI, 만연령 및 흡연지수를 보정하였을 때는 25(OH)D와 COPD사이에 유의적인 상관관계를 보였다 ($p = 0.024$). 25(OH)D농도 17 ng/mL 이상 21 ng/mL 미만인 3/4분위군을 기준으로 25(OH)D농도 13 ng/mL 미만인 1/4분위의 경우의 OR 1.643 (95% CI 1.161-2.236), 13 ng/mL 이상 17 ng/mL 미만인 2/4분위는 OR 1.453 (95% CI 1.045-2.020)으로 유의하게 증가하였다. 이로부터 25(OH)D의 농도와 COPD 유병가능성 사이에 농도의존적인 역상관계가 있음을 알 수 있었고 앞서 2005년 미국 NHANES자료를 활용한

Black과 Scragg의 연구에서 25(OH)D농도와 FEV₁ 및 FVC가 상관관계가 있다고 발표한 결과와 일맥상통한 결과라고 할 수 있다. 25(OH)D농도 21 ng/mL 이상인 4/4분위의 경우도 3/4분위에 비해 OR 1.256 (95% CI 0.956-1.649)로 유의한 차이를 보였다. 이 군의 25(OH)D의 농도가 21~51 ng/mL로 농도범위가 비교적 커서 OR을 증가시키는 좀 더 정확한 25(OH)D의 농도 절단점을 찾기 위한 노력이 필요한 것으로 생각된다.

비타민 D는 피부에서 7-dehydrocholesterol에 자외선 B가 작용하여 만들어지며 일부는 음식물로부터 섭취된다. 간에서 25(OH)D로 전환되고, 다시 신장에서 1 α -hydroxylase가 작용하여 1,25(OH)₂D로 되어 칼슘의 항상성과 뼈의 석회화에 관여하며 활성을 나타낸다.²⁹ 비타민 D의 이러한 골격계에 대한 효과 외에도 비골격계의 건강에 대한 작용도 많이 알려지고 있으며, 신장 이외에도 신체 여러 부위의 세포와 조직에서 1 α -hydroxylase의 활성이 확인되고 있다.^{30,31} 국소적으로 합성된 비타민 D가 그 부위에서 활성을 발휘하여 항상 병원성 미생물의 감염위험에 처하고 있는 허파의 국소부위에서 생성된 이 활성 비타민 D가 허파의 면역 반응을 담당하는 것으로 알려져 있다.³² 호흡상피, 대식세포, 수지상세포 등에서 상시 발현되는 구성효소(constitutive enzyme)인 1 α -hydroxylase의 작용으로 허파의 국소부위의 1,25(OH)₂D 농도가 상당히 높게 나타나는 것으로 보고되고 있다.³³ 1,25(OH)₂D는 면역세포의 증식과 분화 및 면역기능을 조정하며 항미생물 작용을 가지는 cathelicidin의 발현을 촉진하는 등 선천면역과 후천면역 전반에 관여한다.^{34,35} COPD는 흡연이나 유해 가스의 흡입으로 인해 기도에 비정상적인 염증반응이 진행되어 폐기능이 저하되는 질환으로 만성기관지염이나 폐기종을 포함하는 질환이다. Gilbert 등에 의하면 비타민 D 부족 시 MMP 9 (matrix metalloproteinase 9)가 증가하여 만성호흡기 질환이 증가하였다고 한다.³⁶ 비타민 D가 부족한 경우 폐에서 일어나는 비정상적인 염증반응을 조절할 수 없으므로 비타민 D와 폐 환기량 사이에 상관관계가 발생하는 것으로 보인다. 앞서 Jung이 2010~2011년 국민건강영양조사 자료를 활용한 연구에서 한국인의 비타민 D 부족 유병률에 보고한 바와 같이 한국인의 비타민 D부족 유병률이 상당히 높은 것으로 알려져 있다. 10세 이상 인구 중에서 남성의 65.9%, 여성의 77.7%에서 혈중 25(OH)D가 20 ng/mL 미만이었으며 10대~30대의 젊은 층에서 25(OH)D 부족이 특히 심함을 보고한 바 있다.¹⁶ 비타민 D가 COPD를 비롯한 면역학적 질환의 예방과 개선에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 미루어 범국민적으로 당면하고 있는 비타민 D의 부족증에 대한 적절한 대처가 필요한 때이다. 마지막으로 본 연구자가 비타민 D 농도군을 3분위,

또는 5분위로 나누어 같은 방법으로 분석한 경우 유의할 만한 결과를 얻을 수 없었으나 4분위로 나누어 분석한 경우 본 연구에서 볼 수 있는 유의한 결과를 얻을 수 있었음을 밝혀 준다.

요 약

제5기 국민건강영양조사 자료 중 40세 이상 남성을 대상으로 혈액 중 25(OH)D와 COPD의 상관관계를 조사하였다. 25(OH)D는 사분위로 군을 나누어 적용하였고, 2012년 개정된 진료지침에 따라 $FEV_1/FEV_6 < 0.73$ 인 경우를 COPD로 판정하였다. 다른 요인을 보정하지 않았을 경우에는 25(OH)D와 COPD 사이에 상관관계가 없었으나 흡연상태, 가계소득, 교육수준, 직업, BMI, 만연령 및 흡연지수를 보정하였을 때는 25(OH)D와 COPD 사이에 유의한 상관관계를 보였다. 25(OH)D농도 17~21 ng/mL인 3/4분위군을 기준으로 1/4분위의 경우의 OR 1.643 (95% CI 1.161-2.236), 2/4분위는 OR 1.453 (95% CI 1.045-2.020)으로 유의하게 증가하였다. 결론적으로 40세 이상 남성에서 혈중 25(OH)D 농도는 COPD 유병가능성과 유의한 상관관계를 보였다. 즉, 3/4 분위군 [25(OH)D 17 ng/mL 이상 21 ng/mL 미만]을 기준으로 혈중농도가 낮을수록 COPD 유병가능성이 높았다.

References

1. Wacker M, Holick MF. Vitamin D: Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5(1): 111-148.
2. Muscogiuri G, Soric GP, Ajjan R, Mezza T, Pilz S, Priolella A, Scragg R, Volpe SL, Witham MD, Giaccari A. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(2): 81-87.
3. Holgate ST. The epidemic of asthma and allergy. *J R Soc Med* 2004 Mar; 97(3): 103-110.
4. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65(10): 1348-1352.
5. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition survey. *Chest* 2005; 128: 3792-3798.
6. World Health Organization [Internet]. Geneva: The top 10 causes of death; [Cited 2014 May]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
7. Sundar IK, Hwang JW, Wu S, Sun J, Rahman I. Deletion of vitamin D receptor leads to premature emphysema/COPD by increased matrix metalloproteinases and lymphoid aggregates formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 406(1): 127-133.
8. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Singh RJ, Connett JE. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 238-243.
9. Crane-Godreau MA, Black CC, Giustini AJ, Dechen T, Ryu J, Jukosky JA, Lee HK, Bessette K, Ratcliffe NR, Hoopes PJ, Fiering S, Kelly JA, Leiter JC. Modeling the influence of vitamin D deficiency on cigarette smoke-induced emphysema. *Front Physiol* 2013; 4: 132.
10. Finklea JD1, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Adv Nutr* 2011; 2(3): 244-253.
11. Monadi M, Heidari B, Asgharpour M, Firouzjahi A, Monadi M, Ghazi Mirsaied MA. Relationship between serum vitamin D and forced expiratory volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Caspian J Intern Med* 2012; 3(3): 451-455.
12. Shaheen SO, Jameson KA, Syddall HE, Aihie Sayer A, Dennison EM, Cooper C, Robinson SM. The relationship of dietary patterns with adult lung function and COPD. *Eur Respir J* 2010; 36(2): 277-284.
13. Shaheen SO, Jameson KA, Robinson SM, Boucher BJ, Syddall HE, Sayer AA, Cooper C, Holloway JW, Dennison EM. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax* 2011; 66(8): 692-698.
14. Guessous I, Dudler V, Glatz N, Theler JM, Zoller O, Paccaud F, Burnier M, Bochud M. Vitamin D levels and associated factors: a population-based study in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13719.
15. Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, Kim KJ, Rhee Y, Lim SK. Vitamin D insufficiency in Korea-a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 643-651.
16. Jung IK. Prevalence of vitamin D deficiency in Korea: Results from KNHANES 2010 to 2011. *J Nutr Health* 2013; 46(6): 540-551.
17. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2010: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1), Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011
18. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2011: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-2), Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2012
19. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2012: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-3), Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013
20. Kweon S, Kim Y, Jang MJ, Kim Y, Kim K, Choi S, Chun C, Khang YH, Oh K. Data resource profile: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Int J Epidemiol* 2014; 43: 69-77.
21. Weisman Y. Vitamin D deficiency and insufficiency. *Isr Med Assoc J* 2013(7): 377-378.

22. Haddad JG, Rojanasathit S. Acute administration of 25 hydroxycholecalciferol in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42(2): 284-290.
23. Stamp TC, Round JM, Rowe DJ, Haddad JG. Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1972 ; 4(5831): 9-12.
24. Birge SJ, Haddad JG. 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest* 1975; 56: 1100-1107.
25. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease, Guide to COPD diagnosis, 2012 revision, Seoul; 2012.
26. Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One* 2012; 7(6): e38934.
27. Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res* 2013; 14: 25.
28. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE; COPD Clinical Research Network. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(3): 286-290.
29. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 243-253.
30. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, Pittas AG, Boland R, Ferrucci L, Bikle DD. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1287: 45-58.
31. Christakos S, DeLuca HF. Minireview: Vitamin D: is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology* 2011; 52(8): 2930-2936.
32. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* 2009; 158(1): 20-25.
33. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 2008; 181(10): 7090-7099.
34. Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm* 2011; 86: 217-237.
35. Schrumpf JA, van Sterkenburg MA, Verhoosel RM, Zuyderduyn S, Hiemstra PS. Interleukin 13 exposure enhances vitamin D-mediated expression of the human cathelicidin antimicrobial peptide 18/LL-37 in bronchial epithelial cells. *Infect Immun* 2012; 80(12): 4485-4494.
36. Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Can Respir J* 2009; 16(3): 75-80.