

연구보고서 2016-20-006

www.nhimc.or.kr

한국인 치매환자의 암 발생에 관한 연구

■ 이준홍 · 이지은 · 김동욱

NHIS

2016 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서
2016-20-006

한국인 치매환자의 암 발생에 관한 연구

이준홍 · 이지은 · 김동욱



국민건강보험 일산병원 연구소

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

머리말

국민건강보험 일산병원은 보험자 직영병원으로서 공공의료서비스에 선도적인 역할을 해 왔으며, 특히 적정 진료를 위한 각종 정책 사업에 적극적인 역할을 해 왔다. 그령화 시대가 다가오면서 노인들의 만성질환이 늘어나고 있는데 공공병원으로 이런 노인 질환을 적절하게 관리하고 이를 위한 정책적 방향을 제시하는 것은 중요하다.

치매와 암은 고령인구에서 특히 많이 발생하는 질환이며, 건강보험재정 및 가계경제에 크게 영향을 주는 질병으로 특수 관리가 필요한 것으로 보고되고 있다. 하지만 최근 여러 논문에서 치매와 암의 질병이 서로 반대영향을 주고 있다는 보고가 있지만, 아직 대규모 자료를 통한 관련성을 분석한 연구는 부족한 실정이다.

본 연구는 국내 최초로 대규모 공단 코호트 자료를 이용하여 최근 10여년 사이 치매를 진단받은 환자의 의료이용을 분석하여 암 발생에 어떤 영향을 주고 있는지를 분석하고, 암종별 발생 정도를 분석하여 치매와 어느 종류의 암과 관련성이 반대로 나타나는지를 세분화 하여 분석하려고 한다. 이러한 연구를 통해 향후 노인 치매환자의 관리와 암 건강관리 시스템 구축 시 선택과 집중을 제시할 수 있는 기초연구자료로 활용될 가능성이 높은 연구라고 볼 수 있다.

본 연구가 보건정책 수립에 기초가 될 수 있는 귀중한 자료가 되길 바라며 연구 과정에 많은 도움을 준 공단 및 일산병원 연구소 관계자와 그 외에 많은 도움을 주신 분들에게 감사의 마음을 드린다.

2016년 12월

국민건강보험공단 일산병원장

강종규

일산병원 연구소 소장

장

장호별

목 차

요 약	3
제1장 서 론	17
제1절 연구 배경	17
제2절 연구 목적	19
제2장 이론적 고찰	23
제1절 치매	23
제2절 종양	46
제3장 연구 내용 및 방법	71
제1절 연구대상 및 설계	71
제2절 분석 방법	73
제4장 AD와 암 발생위험 분석	77
제1절 연구대상자 기저특성	77
제2절 AD와 암 발생위험률	79
제5장 AD와 뇌졸중 발생위험 분석	91
제1절 연구대상자 기저특성	91
제2절 AD와 뇌졸중 발생위험률	93
제6장 결론 및 정책제언	103
제1절 결론	103
제2절 정책제언	105
제3절 연구의 제한점	107
참고문헌	111
부 록	117

표목차

〈표 2-1〉 우리나라의 고령화 추세와 국제적 비교	24
〈표 2-2〉 우리나라의 암 발생수준(모든 부위)	48
〈표 2-3〉 전 연령의 상위 10대 암 발병 부위	49
〈표 2-4〉 우리나라 암 사망자의 부위별 상대빈도(2008)	58
〈표 4-1〉 주요 질병의 ICD-10 기준 코드 정의	77
〈표 4-2〉 AD와 Cancer 발생의 관련성 파악을 위한 환자 기본정보	78
〈표 4-3〉 전체 암 발생 위험률	79
〈표 4-4〉 암종별 발생 위험률	80
〈표 4-5〉 남성 암 발생 위험률	81
〈표 4-6〉 남성 암종별 발생 위험률	82
〈표 4-7〉 여성 암 발생 위험률	83
〈표 4-8〉 여성 암종별 발생 위험률	84
〈표 4-9〉 70세 미만 암 발생 위험률	85
〈표 4-10〉 70~74세 암 발생 위험률	85
〈표 4-11〉 75~79세 암 발생 위험률	86
〈표 4-12〉 80~84세 암 발생 위험률	86
〈표 4-13〉 85세 이상 암 발생 위험률	87
〈표 4-14〉 AD 환자 내에서 약제 복용에 따른 암 발생 빈도 (비복용 / 복용)	88
〈표 4-15〉 AD 환자 내에서 약제 복용에 따른 암 발생 위험도 (비복용 / 복용)	88
〈표 5-1〉 AD와 뇌졸중 발생의 관련성 파악을 위한 환자 기본정보	92
〈표 5-2〉 전체 뇌졸중 발생 위험률	93
〈표 5-3〉 뇌졸중별 발생 위험률	94
〈표 5-4〉 뇌졸중별 발생 빈도	94
〈표 5-5〉 남성 뇌졸중 발생 위험률	95
〈표 5-6〉 남성 뇌졸중별 발생 위험률	96
〈표 5-7〉 남성 뇌졸중별 발생 빈도	96
〈표 5-8〉 여성 뇌졸중 발생 위험률	96
〈표 5-9〉 여성 뇌졸중별 발생 위험률	97

〈표 5-10〉 여성 뇌졸중별 발생 빈도	98
〈표 5-11〉 70세 미만 뇌졸중 발생 위험률	98
〈표 5-12〉 70~74세 뇌졸중 발생 위험률	99
〈표 5-13〉 75~79세 뇌졸중 발생 위험률	99
〈표 5-14〉 80~84세 뇌졸중 발생 위험률	99
〈표 5-15〉 85세 이상 뇌졸중 발생 위험률	100

그림목차

[그림 1-1] 치매의 유병률 추계(김기웅 등, 2008; Kim et al, 2011)	17
[그림 3-1] AD발생과 암과의 관련성을 위한 연구대상자 선정 흐름도	72
[그림 3-2] AD발생과 뇌졸중과의 관련성을 위한 연구대상자 선정 흐름도	72
[그림 3-3] 성향점수 매칭 이행단계	74
[그림 3-4] 생존분석 자료의 형태	74
[그림 4-1] 전체 암 발생위험률 생존곡선	79
[그림 4-2] 남성 암 발생위험률 생존곡선	81
[그림 4-3] 여성 암 발생위험률 생존곡선	83
[그림 4-4] 연령별 암 발생 위험률 그래프	87
[그림 5-1] 전체 뇌졸중 발생위험 생존곡선	93
[그림 5-2] 남성 뇌졸중 발생위험 생존곡선	95
[그림 5-3] 여성 뇌졸중 발생위험 생존곡선	97
[그림 5-4] 연령별 뇌졸중 발생 위험률 그래프	100
[그림 6-1] 연령에 따른 10만 명당 암 발생률 곡선	104
[그림 6-2] 연령별 치매 발생률	104
[그림 6-3] 치매노인 유병률 및 의료비용 추계	106

요약

I. 서론(연구의 배경 및 필요성)

1. 연구 배경

- 노인인구가 증가하면서 동반되는 노인성 질환의 대표적인 질병 치매와 암
- 치매는 65세 이상에서 기하급수적으로 증가하여 85세 이상의 노인에서는 35~50% 정도의 유병률을 보임. (Kukull WA et al, 2000)
- 암은 과도한 세포증식을 하여 세포 사멸에 resistance가 있는 것이 특징적이며 Alzheimer's Disease(AD)와 암 발생과의 상관관계에 대해서는 지금까지 여러 다양한 기전으로 설명하고 있는 데 그 중 하나가 acetylcholine과 receptors가 암 세포의 합성과 성장, 혈관 형성 등을 자극할 수 있는 데 AD에서는 이러한 acetylcholine을 분비하는 신경세포가 손상 되어 결국 암 발생의 protective role을 할 수 있다고 설명하고 있음. (Plun-Favreau et al. 2010, Schuller HM et al. 2009)
- 치매와 암의 상관관계에 대한 연구는 대부분 서양인들을 대상으로 한 연구이며 동양인들을 대상으로 진행된 연구는 2015년 발표된 대만 연구 결과에 따르면 7년 추적 관찰기간동안 치매 환자에서 암이 발생한 Hazard ratio는 0.77로 그 위험률이 낮았으며 특히 대장암과 전립선암에서 유의하게 낮은 결과를 보임 (Lin H-L et al. 2015)
- 서양의 선행 연구들에 의하면 치매 환자에서 1.2-2.6 배 정도까지 뇌졸중의 위험을 높인다는 연구 결과 들이 있으며 20013년 대만에서 5년간의 관찰연구 결과에 의하면 치매 환자에서 2배 정도 뇌졸중의 위험도를 높인다고 보고함. (Liu M-E et al. 2013)

2. 연구 목적

- 국민건강보험 일산병원은 설립목적에 따라 보험자병원으로서 양질의 의료서비스를 제공하기 위해 고령화 시대에 발생할 사회적 큰 문제인 치매와 사망률 1위인 암과의 관련성을 파악하여 국민의 건강관리에 도움을 주고자 함
- 노인의 주요 장애 원인 중 하나인 뇌졸중과의 상관관계를 밝혀 치매 환자들의 적극적 인지 장애 치료 및 뇌졸중 위험 인자들의 적극적 관리를 통하여 뇌졸중 위험도를 낮추는 데 기여하고자 한다.

II. 연구 대상 및 연구 방법

1. 연구대상 및 설계

- 노인코호트 DB를 이용하여 분석함
- AD의 조작적 정의

AD의 조작적 정의

1. 주/부상병 코드에 ICD-10기준 아래 코드가 포함된 경우
G300, G301, G308, G309, F000, F001, F002, F009
2. 위 1번에 해당하는 사람들에서 아래 코드가 포함되어 있는 경우 제외
F010, F012, F013, F018, F019

- 최초 AD 발생자를 찾기 위해 2002~2003년 사이에 발생한 AD환자는 제외하였고, 2003~2005년 사이에 AD로 발생한 사람을 신환으로 정의, 암 발생위험을 알아보기 위해 2003~2005년에 AD가 없는 사람을 대조군으로 정의하여 AD환자와 비슷한 성향의 사람을 매칭방법으로 추출.
- AD환자에서 암 발생을 확인하기 위한 것으로 AD 이전에 암이 먼저 발생한 사람들을 제외. 암 발생자의 기준은 주상병 혹은 제1부상병기준으로 ICD-10 코드 C00-C97로 청구된 사람을 암 발생자로 정의.
- 같은 방법으로 AD발생과 뇌졸중과의 관련성을 분석. 뇌졸중 발생의 기준은 ICD-10 코드 I60-I64로 청구된 사람을 뇌졸중으로 정의하였고, AD 이전에 뇌졸중으로 청구된 이력이 있는 사람들은 모두 연구대상자에서 제외.

2. 분석 방법

- 본 연구에서는 인구학적 특징(성별, 연령, 거주지 등)과 사회·경제적 요인(경제적 위치, 요양기관) 그리고 환자의 임상적 특징(암, 당뇨, 뇌졸중, 심혈관계질환 유무 등)을 이용하여 AD와 관련성을 파악.
- 자료의 분석은 SAS 9.4ver 통계 프로그램을 사용하였으며, 여러 요인들의 기술통계와 빈도를 파악하기 위해 Chi-square 검정을 실시. 2003~2005년에 AD 최초 발생자를 실험군으로 그 외 일반 대상자를 대조군으로 하여 실험군과 비슷한 성향을 가진 환자들을 추출하기 위해 성향 점수 매칭(Propensity Score Matching)방법을 통해 1:5로 추출.

III. 연구 결과

1. 알쯔하이머병과 암 발생위험 분석

1) 연구대상자 기저특성

- 2003년 1월 1일 ~ 2005년 12월 31일까지 AD로 최초 병원을 내원한 사람은 총 4,408명. 이 중 일반 집단과 1:5 성향점수 매칭 방법으로 매칭된 사람도 19,150명으로 탈락한 사람 없이 모두 매칭이 되었고 총 23,558명이 연구 대상으로 선출.

〈표 1〉 AD와 암 발생의 관련성 파악을 위한 환자 기본정보

단위, 빈도(퍼센트)

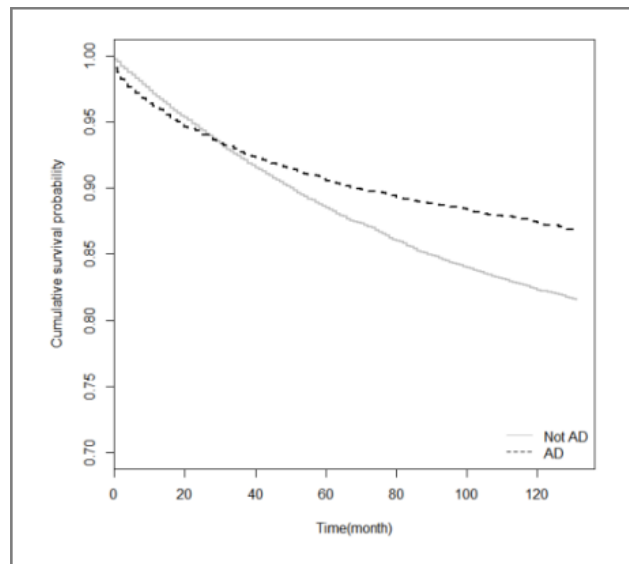
		AD 여부	
		대조군	AD환자
성별	남	6855(35.80)	1475(33.46)
	여	12295(64.20)	2933(66.54)
연령	70세 미만	5645(29.48)	1189(26.97)
	70~75세	4232(22.10)	996(22.60)
	75~79세	4232(22.10)	1035(23.48)
	80~84세	3195(16.68)	769(17.45)
	85세 이상	1846(9.64)	419(9.51)
거주지	서울특별시	3320(17.34)	848(19.24)
	광역시	4075(21.28)	978(22.19)
	경기도	3274(17.10)	806(18.28)
	강원도	812(4.24)	136(3.09)
	충청북도	766(4.00)	186(4.22)
	충청남도	1200(6.27)	217(4.92)
	전라북도	1019(5.32)	294(6.67)
	전라남도	1296(6.77)	239(5.42)
	경상북도	1721(8.99)	325(7.37)
	경상남도	1403(7.33)	319(7.24)
소득	제주도	264(1.38)	60(1.36)
	20% 미만	3648(19.05)	616(13.97)
	20~40%	2462(12.86)	458(10.39)
	40~60%	2652(13.85)	525(11.91)
	60~80%	3941(20.58)	905(20.53)
장애여부	80% 이상	6447(3.67)	1904(3.19)
	무	18981(99.18)	4357(98.96)
암	유	156(0.82)	46(1.04)
	무	15614(81.54)	3868(87.75)
당뇨	유	3536(18.46)	540(12.25)
	무	13436(70.16)	2434(55.22)
고혈압	유	5714(29.84)	1974(44.78)
	무	8604(44.93)	1223(27.75)
뇌졸중	유	10546(5.07)	3185(72.25)
	무	16859(88.04)	2540(57.62)
만성폐쇄성폐질환	유	2291(11.96)	1868(42.38)
	무	16593(86.65)	3760(85.30)
만성신장질환	유	2557(13.35)	648(14.70)
	무	18892(98.65)	4272(96.91)
고지혈증	유	258(1.35)	136(3.09)
	무	14836(77.47)	2728(61.89)
사망여부	유	4314(22.53)	1680(38.11)
	생존	10486(54.76)	1465(33.24)
합계	사망	8664(45.24)	2943(66.76)
		19150	4408

2) AD와 암 발생위험률

(1) 전체 AD환자의 암 발생 위험률

〈표 2〉 전체 암 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	yes	0.704	0.64	0.775	<.0001
성별	여자	0.490	0.46	0.521	<.0001
연령	70~74	1.106	1.018	1.203	0.0176
	75~79	1.127	1.036	1.226	0.0053
	80~84	0.883	0.8	0.974	0.0127
	85 이상	0.526	0.452	0.614	<.0001
소득수준	20~40%	0.946	0.842	1.063	0.3501
	40~60%	1.023	0.915	1.143	0.6914
	60~80%	1.064	0.964	1.175	0.2192
	80~100%	1.026	0.938	1.123	0.5724
당뇨	yes	1.286	1.2	1.377	<.0001
고혈압	yes	1.034	0.965	1.108	0.3413
뇌졸중	yes	0.828	0.756	0.907	<.0001
만성폐쇄성폐질환	yes	1.44	1.329	1.559	<.0001
만성신장질환	yes	0.901	0.711	1.142	0.3884
고지혈증	yes	1.198	1.112	1.291	<.0001



〔그림 1〕 전체 암 발생위험률 생존곡선

〈표 3〉 암 종별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
두경부암	0.619	0.447	0.858	0.0039
뇌암	0.963	0.44	2.106	0.9244
식도암	1.122	0.55	2.29	0.7522
위암	0.564	0.429	0.74	<.0001
직결장암	0.733	0.568	0.946	0.0168
간 담도계암	0.811	0.627	1.048	0.1098
췌장암	0.627	0.382	1.031	0.0658
폐암	0.592	0.459	0.762	<.0001
피부암	0.717	0.413	1.246	0.2383
유방암	0.668	0.309	1.444	0.3050
자궁암	0.589	0.125	2.777	0.5034
자궁 경부암	0.609	0.271	1.369	0.2299
난소암	0.613	0.229	1.643	0.3307
방광암	0.436	0.214	0.889	0.0224
신우암	0.331	0.038	2.883	0.3166
요관암	0.566	0.073	4.401	0.5867
신장암	0.599	0.227	1.583	0.3013
전립선암	0.724	0.524	0.999	0.0495
혈액암	0.461	0.233	0.912	0.0262
감상선암	0.902	0.483	1.683	0.7447
중추신경계암	0.951	0.212	4.269	0.9481
기타암	0.218	0.052	0.924	0.0386

* 보정변수: 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 만성폐쇄성폐질환, 만성신장질환, 고지혈증

(2) 성별 AD환자의 암 발생 위험률

〈표 4〉 성별 암 발생 위험률

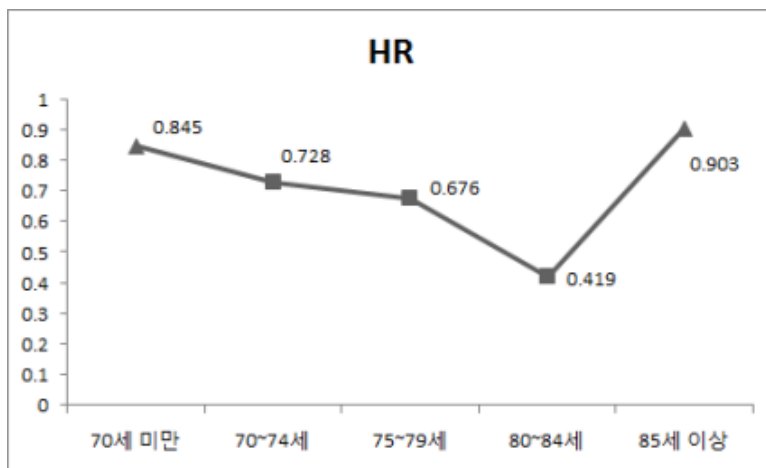
Parameter	HR	95%CI		p-value
남성 : AD yes/no	0.671	0.584	0.772	<.0001
여성 : AD yes/no	0.738	0.647	0.842	<.0001

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 만성신장질환, 고지혈증

(4) 연령에 따른 AD환자의 암 발생 위험률

〈표 5〉 연령별 암 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
70세 미만 : AD	yes/no	0.845	0.713	1.003	0.0539
70~74 : AD	yes/no	0.728	0.601	0.882	0.0012
75~79 : AD	yes/no	0.676	0.556	0.822	<.0001
80~84 : AD	yes/no	0.419	0.317	0.552	<.0001
85세 이상 : AD	yes/no	0.903	0.613	1.332	0.6073



[그림 2] 연령별 암 발생 위험률 그래프

2. 알츠하이머병과 뇌졸중 발생위험 분석

1) 연구대상자 기저특성

- AD 신환자 3,524명과 대조군 19,013명을 2013년까지 추적 관찰하여 기간 내 뇌졸중 발생여부와 관찰기간을 정리하여 발생위험률을 계산.

〈표 6〉 AD와 뇌졸중 발생의 관련성 파악을 위한 환자 기본정보

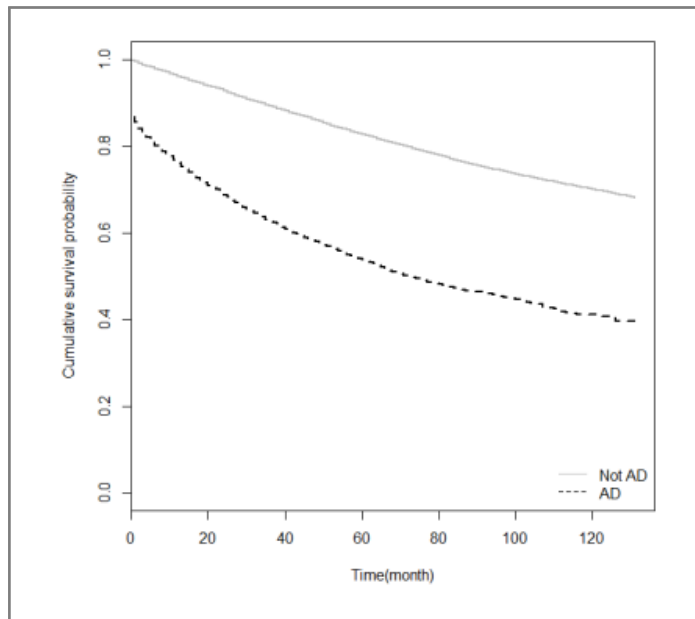
		AD 여부	
		무	유
성별	남	6910(36.34)	1124(31.9)
	여	12103(63.66)	2400(68.1)
연령	70세 미만	5655(29.74)	949(26.93)
	70~75세	4233(22.26)	763(21.65)
	75~79세	4175(21.96)	816(23.16)
	80~84세	3132(16.47)	651(18.47)
	85세 이상	1818(9.56)	345(9.79)
거주지	서울특별시	3285(17.28)	680(19.3)
	광역시	4042(21.26)	777(22.05)
	경기도	3235(17.01)	620(17.59)
	강원도	802(4.22)	119(3.38)
	충청북도	781(4.11)	154(4.37)
	충청남도	1201(6.32)	175(4.97)
	전라북도	989(5.2)	220(6.24)
	전라남도	1290(6.78)	195(5.53)
	경상북도	1718(9.04)	271(7.69)
	경상남도	1403(7.38)	258(7.32)
소득	제주도	267(1.4)	55(1.56)
	20% 미만	3619(19.03)	497(14.1)
	20~40%	2439(12.83)	382(10.84)
	40~60%	2643(13.9)	433(12.29)
	60~80%	3943(20.74)	720(20.43)
장애여부	80% 이상	6369(33.5)	1492(42.34)
	무	18850(99.22)	3493(99.26)
뇌졸중	유	149(0.78)	26(0.74)
	무	14139(74.36)	1926(54.65)
당뇨	유	4874(25.64)	1598(45.35)
	무	13377(70.36)	2062(58.51)
고혈압	유	5636(29.64)	1462(41.49)
	무	8752(46.03)	1155(32.78)
암	유	10261(53.97)	2369(67.22)
	무	15591(82.00)	3131(88.85)
만성신장질환	유	3422(18.00)	393(11.15)
	무	18774(98.74)	3431(97.36)
고지혈증	유	239(1.26)	93(2.64)
	무	14830(78.00)	2297(65.18)
사망여부	유	4183(22.00)	1227(34.82)
	생존	10439(54.90)	1195(33.91)
	사망	8574(45.10)	2329(66.09)

2) AD와 뇌졸중 발생위험률

(1) 전체 AD환자의 뇌졸중 발생 위험률

〈표 7〉 전체 뇌졸중 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	yes	2.87	2.707	3.042	<.0001
성별	여자	0.774	0.735	0.815	<.0001
연령	70~74	1.3	1.214	1.392	<.0001
	75~79	1.558	1.456	1.668	<.0001
	80~84	1.703	1.577	1.839	<.0001
	85 이상	1.505	1.345	1.684	<.0001
소득수준	20~40%	0.995	0.908	1.09	0.9109
	40~60%	0.993	0.908	1.086	0.8785
	60~80%	1.007	0.93	1.09	0.8683
	80~100%	0.97	0.903	1.041	0.3993
당뇨	yes	1.324	1.255	1.396	<.0001
고혈압	yes	1.89	1.784	2.001	<.0001
암	yes	0.875	0.817	0.937	0.0001
만성신장질환	yes	1.164	0.974	1.392	0.0951
고지혈증	yes	1.292	1.222	1.366	<.0001



[그림 3] 전체 뇌졸중 발생위험 생존곡선

〈표 8〉 뇌졸중별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
Ischemic	2.979	2.796	3.172	<.0001
Hemorrhagic	2.286	1.870	2.795	<.0001

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 암, 만성신장질환, 고지혈증

(2) 성별에 따른 AD환자의 뇌졸중 발생 위험률

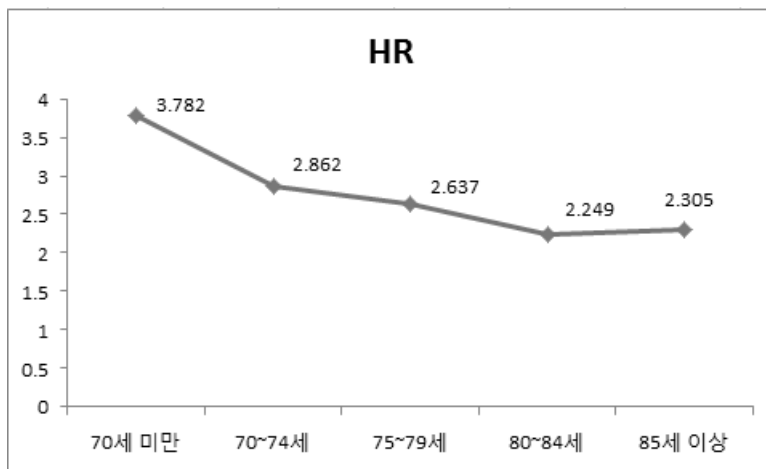
〈표 9〉 성별 뇌졸중 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
남성 : AD	유/무	3.214	2.909	3.552	<.0001
여성 : AD	유/무	2.710	2.522	2.912	<.0001

(3) 연령에 따른 AD환자의 뇌졸중 발생 위험률

〈표 10〉 연령별 뇌졸중 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
70세 미만 : AD	유/무	3.782	3.395	4.213	<.0001
70~74세 : AD	유/무	2.862	2.538	3.228	<.0001
75~79세 : AD	유/무	2.637	2.344	2.965	<.0001
80~84세 : AD	유/무	2.249	1.941	2.607	<.0001
85세 이상 : AD	유/무	2.305	1.817	2.925	<.0001



[그림 4] 연령별 뇌졸중 발생 위험률 그래프

IV. 결론

- AD 신규환자 4,408명과 대조군 19,150명을 10년간 추적 관찰하여 암 발생한 수를 확인해 보면 AD환자에서는 540(12.25%)명 대조군에서는 3,536(18.46%)명으로 AD환자에서 암 발생비율이 낮았다. 10년간의 추적관찰을 하면서 암 발생 비율뿐만 아니라 암 발생 시기를 함께 고려하여 발생위험률을 계산해본 결과 HR는 0.704이며 유의확률이 0.0001 보다 낮아 서로 역관계가 존재하는 것으로 분석됨.
- AD의 발생과 암 발생이 서로 반대되고 있다면, 어느 부위에서 발생하는 암이 특히 관련성이 더 있는지를 알아보기 위해 세부 분석을 해본 결과 폐암, 위암, 직결장암의 빈도는 653명, 592명 그리고 553명으로 많은 편이었으며 발생위험률도 0.592, 0.564 그리고 0.733으로 암 발생 위험률이 떨어지는 것을 확인.
- 전반적인 AD와 암 발생률의 패턴은 비슷하나 남성에서 역관계의 성향이 더욱 깊은 것으로 보였고, 암 장기별 최대 발생위험이 높은 곳이 성별에 따라 다르게 나타나는데 남성은 폐암, 위암, 두경부암 그리고 방광암이 관련성이 높았고 여성은 폐암, 직결장암이 관련성이 높았음.
- 연령이 높아질수록 암과 AD와의 역관계성은 높아지게 되는데 이는 국가 암 통계자료에서도 알 수 있듯이 연령이 높아질수록 암 발생률이 떨어지는 것을 확인할 수 있음. 전반 적으로 80세 이후로는 암 발생률이 전체적으로 줄어드는 현상을 보이고 있고 치매는 80세 이상에서 급격히 증가하는 현상을 보여 연령에 따라 AD와 암의 발생률은 역관계를 나타낼 것으로 충분히 예상.
- AD환자에서 뇌졸중 발생위험은 일반인에 비해 약 3배 가까이 위험률이 상승. 특히 허혈성 뇌졸중이 발생위험률이 크게 높음. AD집단의 연령이 증가할수록 뇌졸중 발생 위험률은 떨어지지만 대조집단에 비해 2배 이상의 위험은 계속 유지.
- 성별로 구분하여 분석한 결과 남성의 AD그룹에서 뇌졸중 발생위험률이 3.214, 여성의 AD그룹에서 뇌졸중 발생위험률은 2.710으로 남성에서 발생위험이 높아 남성에서 AD가 발생할 경우 암보다는 뇌졸중에 많은 검진과 관리가 필요한 것으로 분석.

V. 정책제언

- AD환자에서 암 발생의 위험은 일반인에 비해 크게 낮았으며, 반대로 뇌졸중 발생은 크게 높음. 이 결과는 AD환자에서 건강관리를 위한 선택과 집중이 필요.
- 치매환자에서 발생하는 뇌졸중의 조기 진단과 지속적인 검진으로 뇌졸중으로 인해 발생하는 손실을 예방하는 것이 일차 과제라고 생각.
- 치매를 조기 진단하고 정확한 진료로 대응할 수 있는 지역사회 역량과 의료서비스의 수준을 강화하여 지역포괄케어시스템을 구축하는 것을 준비해야 하며, 치매에 대한 사회적 인식과 관심이 필요.

VI. 연구의 제한점

- 노인코호트를 이용한 자료의 특성상 표본을 추출하였기 때문에 그로인해 발생할 수 있는 오차들이 존재하며, 오차의 한계를 고려한 결과해석도 필요할 것으로 판단.
- 모든 조사는 ICD-10 기준으로 코드 입력된 사람들을 선택. 이에 삭감을 위해 임의로 코드를 넣거나, 정확성이 떨어지는 코드입력이 발생할 수 있음. 우리는 이런 문제점을 최대한 극복하기 위해 치매발생의 조작적 정의를 두 단계로 정의하였고, 치매 발생의 빈도를 조사하여 적절한 방향으로 설정.
- 치매환자에서 암의 검진이 정확히 이뤄지지 않아 치매와 암과의 관련성이 역관계로 나타났을 가능성도 존재. 이런 점을 현재 데이터로 확인이 불가능 하며, 치매환자 관리를 위한 특례제도가 도입되어 꾸준한 관리가 있어야 이런 제한점은 극복될 수 있다고 생각.

제1장

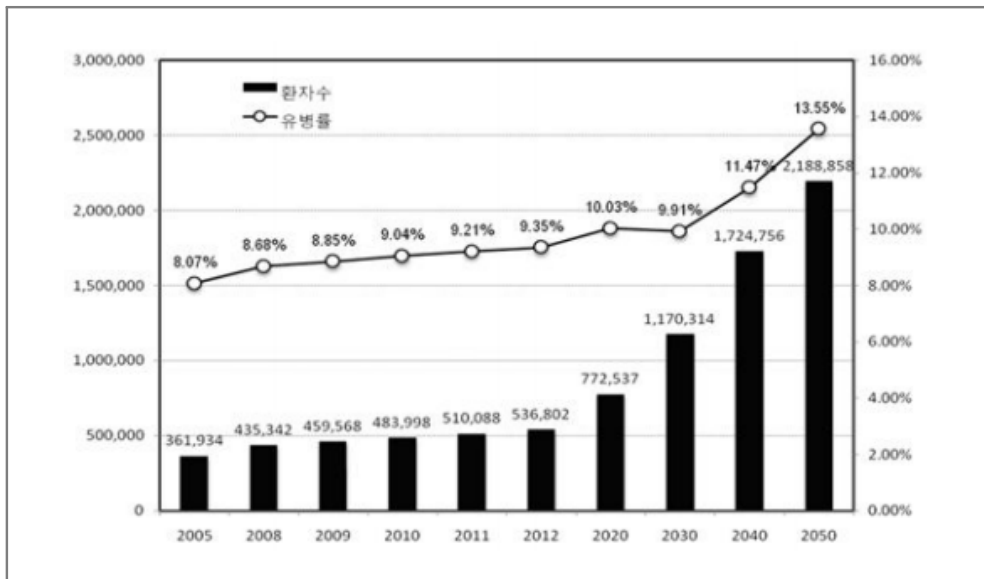
서론

제1절 연구 배경	17
제2절 연구 목적	19

제1장 서론

제1절 연구 배경

의학발전과 건강증진의 노력으로 평균수명은 점차 늘어나고 있다. 이로 인해 인구 고령화가 급격하게 진행되고 있어 사회적으로 큰 문제가 발생할 것으로 추측하고 있다. 고령화 사회가 진행되면서 후기 고령자 인구 증가는 치매 노인의 증가와 밀접하게 관련되어 있다. 치매 유병률은 연령이 증가함에 따라 기하급수적인 증가를 보이며, 연령이 5세 증가 할 때마다 유병률은 두 배씩 증가하는 경향을 보이기 때문이다. 보건복지부 조사에 따르면 65세 이상 노인 치매 유병률 및 치매 환자 수는 2008년 42만 명에서 2012년 53만 명으로 약 26.8%가 증가하였고 2025년에는 100만 명이 넘을 것으로 전망하고 있다.



[그림 1-1] 치매의 유병률 추계(김기웅 등, 2008; Kim et al, 2011)

2011년 “치매노인실태조사” 보건복지부 조사에 따르면 2010년 치매로 인하여 발생하는 의료비용은 약 8,100억 원, 1인당 진료비는 연간 310만원으로 5대 만성질환(뇌혈관, 심혈관, 당뇨, 고혈압, 관절염) 중 가장 높게 나타났으며, 국가 총 치매비용은 연간 8조 7천억 원으로 10년마다 두 배씩 증가할 것으로 추정하였다. 치매 이외에도 고령화 속도가 증가되면서 노인성 질환의 의료비용이 기하급수적으로 증가할 것으로 예상되기 때문에 노인질환에서 발생하는 의료비용을 절감 하는 정책을 계획해야 한다.

노인인구가 증가하면서 동반되는 노인성 질환의 증가하게 되는데, 대표적인 질병이 치매와 알츠하이머이다. 치매는 65세 이상에서 기하급수적으로 증가하여 85세 이상의 노인에서는 35~50% 정도의 유병률을 보이고 있다. (Kukull WA et al, 2000) 치매의 가장 흔한 종류는 Alzheimer's disease (AD)와 Vascular dementia (VD)이며 AD는 신경세포의 premature progressive loss, VD의 경우는 small or large infarction의 축적에 의한 변화가 특징적이다. (Behrens MI et al. 2010, Moorhouse P et al. 2008) 그러나 알츠하이머와 과다한 세포증식을 하여 세포 사멸에 resistance가 있는 것이 특징적이며 AD와 알츠하이머 발생과의 상관관계에 대해서는 지금까지 여러 다양한 기전으로 설명하고 있는 데 그 중 하나가 acetylcholine과 receptors가 알츠하이머 세포의 합성과 성장, 혈관 형성 등을 자극할 수 있는 데 AD에서는 이러한 acetylcholine을 분비하는 신경세포가 손상 되어 결국 알츠하이머 발생의 protective role을 할 수 있다고 설명하고 있다. (Plun-Favreau et al. 2010, Schuller HM et al. 2009)

최근 연구 결과들에 의하면 연구 디자인 및 인종에 의해 그 연구 결과가 다양하긴 하나 치매는 서양인과 아시아인에서 알츠하이머 발생률을 40-80% 정도 위험률을 낮췄다는 결과들이 있었다. (Roe C et al. 2010, Driver J et al. 2011, Musicco M et al. 2013) 특히 이 중 AD와 알츠하이머 역 상관관계가 있으나 VD와는 상관관계가 없다는 연구 결과가 있다. (Roe C et al. 2010) 그러나 치매와 알츠하이머의 상관관계에 대한 연구는 대부분 서양인들을 대상으로 한 연구이며 동양인들을 대상으로 진행한 연구는 2015년 발표된 대만 연구 결과에 따르면 7년 추적 관찰기간동안 치매 환자에서 알츠하이머 발생한 Hazard ratio(HR)는 0.77로 그 위험률이 낮았으며 특히 대장암과 전립선암에서 유의하게 낮은 결과를 보인다. (Lin H-L et al. 2015)

알츠하이머, 치매와 함께 노인에서 그 빈도가 증가하고 있는 질환이 뇌졸중이다. 이 중 특히 노인에게 생활의 장애를 많이 가져오는 질환이 뇌졸중이며 이는 세계적으로 주요건장 문제 중 하나로 대두 되고 있다. (Zhang Y et al. 2012) 뇌경색의 1차, 2차 예방법의 개선 및 공공의료서비스에 대한 장기적 계획의 기틀을 마련하는 것이 중요하다. (Yong H et al. 2012) 치매와 뇌졸중의 관계는 최근 주목을 받기 시작했는데 이미 뇌졸중은

치매의 발생 위험도를 올린다는 사실은 잘 알려져 있고 인지 장애나 치매가 있는 뇌졸중이 없는 환자에서 뇌졸중의 위험도를 올린다는 연구 결과들이 최근 보고 되고 있다. (Sahanthewan R et al. 2002, Ferrucci L et al. 1996, Zhu I et al. 2000) 이러한 이전 서양의 선행 연구들에 의하면 치매 환자에서 1.2-2.6 배 정도까지 뇌졸중의 위험을 높인다는 연구 결과 들이 있으며 20013년 대만에서 5년간의 관찰연구 결과에 의하면 치매 환자에서 2배 정도 뇌졸중의 위험도를 높인다는 연구 결과도 있다. (Liu M-E et al. 2013)

제2절 연구 목적

국민건강보험 일산병원은 설립목적에 따라 보험자병원으로서 양질의 의료서비스를 제공하기 위해 고령화 시대에 발생할 사회적 큰 문제인 치매와 사망률 1위인 암과의 관련성을 파악하여 국민의 건강관리에 도움을 주고자 하였다. 이에 한국인에 있어서의 치매, AD에서의 암 발생과 상관관계 및 암 발병 위치, 암 발생에 있어서의 cholinesterase inhibitors의 영향 등에 대한 분석을 통하여 암 및 치매 발생의 underlying mechanism에 대한 이해를 통해 therapeutic strategies를 확장시키는 기반이 되는 자료가 얻고자 연구를 시행하게 되었다. 이와 함께 노인의 주요 장애 원인 중 하나인 뇌졸중과의 상관관계를 밝혀 치매 환자들의 적극적 인지 장애 치료 및 뇌졸중 위험 인자들의 적극적 관리를 통하여 뇌졸중 위험도를 낮추는 데 기여하고자 한다.

제2장

이론적 고찰

.....
제1절 치매 23

.....
제2절 종양 46

제2장

이론적 고찰

제1절 치매

1. 치매역학

우리나라는 1990년대 중반 이후 노령인구가 매우 급속히 증가하고 있다. 2000년 전 인구의 7%가 65세 이상의 인구인 고령화 사회에 도달한 이후 2018년에는 전 인구의 14%(고령사회), 2026년에는 전인구의 20%(초 고령사회)가 노인인구가 될 것으로 예상된다. 주요 선진국과 비교할 때 고령화에 도달하는 시기는 가장 늦었으나 속도 면에서는 유례없이 빠르게 고령화가 진행되고 있다.

노인인구가 증가하면 치매 환자수도 늘어나게 되는데 이는 노인인구 증가에 따른 환자 수의 절대적 증가가 일차적인 원인이지만, 이와는 별도로 동일 노인 연령군의 치매 유병률도 더 높아지는 경향을 보인다. 일반적으로 사회경제적 요인이 향상될수록 노인 인구에서의 치매 유병률도 높아지는 경향을 띤다. 이는 노인인구의 증가가 대체로 사회 경제적 발전과 병행하여 이루어지며 의료서비스의 향상과 더불어 다른 질병으로 인한 사망이 감소하여, 상대적으로 동일한 노령인구에서 치매를 앓는 사람의 수가 더 늘어나는 것도 한 요인이 될 수 있다. 아울러 치매에 대한 조기치료와 관리의 강화로 생존율이 높아짐에 따른 유병률의 증가도 감안하여야 한다. 치매는 유병률이 높을 뿐 아니라 이환기간이 길고 장기간에 걸친 장애로 인하여 요양 및 간호 부담이 매우 크므로, 앞으로 노인건강문제에 있어 가장 중요한 질환 중 하나가 될 것이다. 따라서 치매의 진단, 치료 및 관리를 위해서는 치매에 대한 역학적인 이해가 매우 중요하다.

〈표 2-1〉 우리나라의 고령화 추세와 국제적 비교

	총인구 중 65세 인구 분율 도달년도			증가 소요년수	
	7%	14%	20%	7%→14%	14%→20%
일본	1970	1994	2006	24	12
프랑스	1864	1979	2018	115	39
영국	1929	1976	2026	47	50
미국	1942	2015	2036	73	21
한국	2000	2018	2026	18	8

자료: 통계청

2. 치매의 발생률과 유병률

가. 외국의 치매 역학

치매는 대표적인 신경퇴행성질환으로 65세 이전에 발생하는 조기발현치매도 있으나 주로 노년기에 발생하는 질환이다. 치매에 대한 역학적 연구는 고령화를 보다 빨리 경험한 유럽, 북미, 일본 등에서 많이 수행되었다. 그러나 역학연구 결과는 조사대상 지역, 대상집단의 특성, 조사 시기, 조사방법, 연구자 등에 따라 매우 큰 차이를 보이는 경우가 많으므로 단일 연구만으로 전모를 파악하기 힘들고 여러 연구 결과의 객관적인 비교 검토를 통하여 전체적인 추세의 파악이 필요하다.

1) 유병률

치매 유병률은 대부분 65세 이상 인구에서 비교한다. 치매 유병률은 국가, 지역, 연구자에 따라라 차이를 보이나 상대적으로 다른 신경질환에 비하여 그 차이는 크지 않은 편이다. 유럽지역의 경우 유병률은 3.6~11.9% 사이로 보고되고 있으며 다국간 공동연구인 EU-RODEM에서 산출한 서유럽지역의 유병률은 6.4% 수준이다. 미국은 4.5~10.5%로 유럽과 비슷한 수준이다. 반면 동아시아지역의 경우 노령화가 많이 진행된 일본은 4.4~8.3%로 서구에 비해 낮은 편이다. 중국의 경우에는 0.8~7.5%로 일본에 비해 현저히 낮다. 다른 개발도상국가의 경우에는 이보다 훨씬 낮은 분포를 보여 인도의 경우 0.3~3.5%, 태일랜드는 3.3%, 나이지리아는 2.1%로 주요 선진국에 비해 매우 낮은 편이다. 이와 같이 국가 간 유병률 차이가 큰 데는 여러 가지 요인이 있을 수 있다. 우선 지역 간 인종적, 유전적 차이로 인한 발생률의 차이이다. 치매 발생과 가장 연관성이 높은 ApoE ε4 유전자가 있는 대립유전자의 부포는 지역에 따라 큰 차이를 보인다. 또한 지역에 따라 ApoE ε4 유전자가 있는 경우 치매의 발생위험은 큰 차이를 보인다. 그러나

평균여명이 짧은 지역의 경우 고령인구가 적고 건강수준이 높지 않아 치매 발병 연력에 도달하기 전에 다른 질환으로 인한 사망이 높을 수 있다. 또한 지역에 따라 치매의 진단기준이나 방법에 차이가 있다. 교육수준의 차이도 작용하는데 문맹률이 높은 지역에서는 생애 초기의 뇌 예비의 발달이 늦어 질 수 있고 사회 경제적 수준도 상대적으로 낮을 뿐 아니라 인지 기능검사에서도 상대적으로 더 낮은 평가를 받을 가능성이 높다. 치매의 판정기준에 문화적 차이가 영향을 미칠 수 있는데, 노인의 활동에 대한 사회적 지지 수준이 높은 나라에서는 노인의 ADL 수준이 떨어지더라도 일상생활 영위에서 상대적으로 장애가 적은 것으로 평가 될 수 있다. 이러한 요인들이 복합적으로 작용하므로 대체로 사회경제적 발전과 노인인구 비율의 증가는 치매 유병률의 증가로 이어지는 경우가 많다.

치매의 유형별 유병률도 지역에 따라 큰 차이를 보인다. 알츠하이병에 대한 혈관치매의 유병률비는 미국과 유럽지역에서는 대부분 0.5 미만으로 알츠하이머병이 전체 치매의 3분의 2 이상을 차지하는 경우가 많다. 그러나 일본의 경우 상대적으로 혈관치매의 비중이 높아 Sekita 등은 동일한 지역사회를 대상으로 한 반복적인 단면조사에서 1985년 2.1에서 1998년 이후 0.7로 역전 되었는데 알츠하이머병은 연령증가에 따라 늘어나는 반면 혈관치매는 줄어드는 양상이라고 보고하였다. 중국의 경우에는 0.4~0.69로 유럽에 비해 높으나 연령증가에 따라 알츠하이머의 비율이 현저히 커지는 경향을 보인다. 치매 유병률에 가장 큰 영향을 미치는 요인은 나이인데, Jorm 등이 시행한 고전적 연구에서는 여러 국가에서 얻어진 보고들에 대한 메타분석을 토대로 하였을 때 65세 이상 인구에서 매 5.1세 증가에 따라 유병률은 2배씩 증가한다고 보고한 바 있다. 지역별-연령군별 유병률의 증가양상을 볼 때 지역에 따라 전체 유병률은 차이는 있으나 연령군별 유병률은 대체로 비슷하게 증가하는 양상을 보인다.

성별에 따른 치매 유병률의 차이는 치매의 유형에 따라 차이를 보인다. 알츠하이머병의 경우 대부분의 연구에서 여성의 유병률이 더 높다. 그러나 혈관치매의 경우 남성에서 더 높게 보고되는 경우가 많다.

2) 발생률

치매의 발생률은 동일한 대표성이 확보된 인구집단을 대상으로 최소 두 번 이상의 반복조사를 통해 산출되므로 일반적으로 유병률 조사에 비하여 수행이 훨씬 어렵고 보고도 적은 편이다. 발생률도 지역에 따라 차이를 보인다. 지역적으로 보고된 결과를 요약해 중앙치를 산출해 볼 때 북미지역의 발생률이 가장 높고, 유럽지역은 북미에 비하여 조금 낮은 편이며, 아시아지역의 경우 연령 증가에 따른 발생률은 대개 일정하여 대

체로 매 5세 증가에 따라 2배씩 증가하는 양상을 보인다. 그러나 발생률은 대개 일정하여 대체로 매 5세 증가에 따라 2배씩 증가하는 양상을 보인다. 그러나 발생률이 낮은 아시아지역에서는 연령증가에 따른 발생률의 증가 속도가 더 빨라 5세 증가 당 3배 정도씩 증가 하여 고령으로 갈수록 발생률의 지역 간 차이는 줄어든다. 이에 따라 발생률의 지역별 증양값은 북미의 경우 65~69세군에서 1,000명당 연간 6.1명, 유럽은 5.2명, 동아시아는 0.7명이며 85세 이상 군에서는 각각 인구 1,000명당 연간 38.4명, 22.1명, 14.9명이다.

나. 국내 치매 역학

1) 전체 유병률

국내에서는 최근 수년 사이 많은 역학연구들이 활발하게 진행되어 역학 자료가 양산되고 있다. 치매의 지역사회 유병률 연구는 조사대상인구의 지역 대표성이 확보되어야 하며 치매 환자의 진단의 정확성을 보장하기 위해 객관적인 진단기준의 적용이 필요하다. 치매 진단에는 많은 시간과 노력이 필요하기 때문에 대상인구 전체에 대한 선별검사를 통해 치매 가능성이 높은 환자를 일차 선별한 다음 이차검사를 통하여 치매 여부에 대한 평가를 하고 최종적으로 치매로 의심된다. 일차 선별검사로 가장 많이 쓰이는 간이 정신상태검사는 인지기능에 대한 선별검사이나 일상생활수행능력 등 치매의 진단에 필요한 모든 기능을 검사할 수 없어 일반적으로 민감도 80~90%, 특이도 70~80% 수준이다. 따라서 일차 선별검사에서 선정된 사람만을 대상으로 정밀검사를 수행할 경우 치매 환자 중 선별검사에서 음성으로 판정되는 사람들은 넘치게 된다. 따라서 선별검사 음성인 사람에 대해서도 다시 일부를 확률표본추출하여 검사하여야 전체 환 수를 추정할 수 있다. 일반적으로 MMSE 결과를 기준으로 3단계로 나누어 일정 수준 이하군은 100%, 의심군은 30~50%, 정상군은 5~20% 확률 표본추출하여 이차검사를 시행한다. 각 군의 구분기준은 총점을 기준으로 나누거나 연령군, 성별, 교육 수준을 감안한 기준표를 기준으로 백분위수를 얻어 나눌 수 있다. 국내에는 3가지 이상의 MMSE 검사가 혼용되고 있는데 각 검사마다 약간의 검사항목의 차이와 더불어 절단 점과 기준 설정 차이가 있다. 그러나 지역사회 조사에서 선별목적으로 사용 할 때는 세 검사법의 민감도와 정확도 큰 차이를 보이지 않았고 세 검사 간의 일치율도 비교적 높아 선별검사 종류의 차이가 결과에 있어 근본적인 차이를 가져오는 것으로 보기는 힘들다. 일부 지역사회 유병률 연구에서는 정밀검사를 수행하지 않고 선별 검사만 수행한 경우가 있고 1,2차 검사를 통합하여 새로운 치매조사도구를 이용하여 측정한 경우도 있으나 전자의

경우 치매 진단의 정확도가 떨어지므로 유병률 예측치의 오차가 커지며 후자의 경우 국내 기존 연구 결과와 차이가 크게 나므로 기존 연구 결과와 직접적인 비교가 힘들다.

2) 유병률

국내 치매의 유병률은 6.3~13.0% 사이로 중앙치는 9.4%였다. 가장 최근에 시행된 전국적인 표본조사 결과는 8.4%이었다. 치매 유병률의 연구자에 따른 차이를 해석함에 있어 지역에 따른 문맹률, 교육수준의 차이 등 인구집단의 특성에 따른 차이가 일차적으로 고려되어야 한다. 성별, 연령별, 교육수준별 분포의 차이는 표준화율의 비교를 통하여 상호비교가 가능하다. 그러나 이외에도 진단방법과 진단 기준의 차이 등이 영향을 미칠 수 있다. 전체적으로 우리나라 치매 유병률은 서구와 비슷한 수준으로 일본을 비롯한 동아시아지역의 다른 국가들에 비하여 월등히 높은 수준이다. 이는 아직 국내 노인층에서 문맹률이 상대적으로 높은 것이 한 가지 요인이 될 수 있으나 문맹률이 높은 다른 저개발국가의 치매 유병률이 매우 낮은 것에 비하여 대조적이다. 조사 연도별 차이나 도시-농촌 간 차이는 크지 않았다. 치매의 연령별 유병률은 연령증가에 따라 증가하였으나 증가양상은 보고에 따라 차이를 보였다. 성별 유병률은 모든 보고에서 여성이 남성에 비하여 더 높았으나 그 수준은 차이가 있었는데 남녀비가 1.1~3.9로 연구자에 따라 큰 차이를 보였다. 이러한 차이는 연령 구성비의 차이와 교육수준 등의 분포가 지역과 시기에 따라 차이가 나는 것이 한 요인으로 보인다. 치매 유병률은 교육수준에 따라 서도 차이를 보인다. 조맹제 등은 65세 이상 노인에서 치매 유병률은 무학에서 15.5%, 초등학교 졸업 미만에서 6.2%, 중학교 재학 이상에서는 4.0%로 학력이 높을수록 치매 유병률은 낮아진다고 보고하였다.

3) 치매 유형별 유병률

치매의 유형별 유병률은 총 8개의 보고 중 2개를 제외하고는 알츠하이머병이 전체의 50%를 넘어 혈관치매에 비하여 유병률이 더 높았다. 알츠하이머병과 혈관치매를 제외한 기타 치매는 0.2~3.0% 사이로 전체 치매의 97% 이상이 두 가지 치매 중 하나이었다. 경기도 광주시의 지역사회연구에서도 알츠하이머병은 전체 치매 환자의 50.0%, 혈관치매는 38.4%로 알츠하이머병이 더 많았다. 그러나 이 연구에서는 레비소체치매와 전두측두엽치매 등의 세부유형에 대한 조사는 시행되지 않았다. 한편 국내 주요 종합병원 외래를 방문한 치매 환자를 대상으로 한 등록연구에서 NINCDS-ADRDA 기준으로 진단한 경도 혹은 중등도 치매 환자 873명을 MRI 상의 small ischemia 소견의 정도에 따라 분류하면 65.5%가 경도 혹은 정상, 26.5%에서 중등도, 8.0%에서 심한 ischemia 소

견이 관찰되었다. 중증 치매 환자 360명에서는 각각 81.2%, 17.5% 1.4%로 치매의 중증도가 심할수록 알츠하이머병의 분율이 높은 것을 확인하였다. 이 연구를 통하여 국내 치매 환자 중 혈관 치매가 차지하는 분율은 알츠하이머병에 비하여 적은 것을 확인할 수 있어 혈관치매와 알츠하이머병의 경계는 명확하게 나누어지지 않고 상당한 중첩이 있는 연속적 개념으로 보는 것이 더 바람직하다.

4) 치매진행정도에 따른 유병률

조맹제 등은 치매 진행 수준에 따른 유병률은 최경도치매 2.22%, 경도치매 3.20%, 중등도 치매 1.45%, 중증치매 1.28%라고 보고하였다. 치매환자중 분율로 볼 때, 경도(39.2%)환자가 가장 많았고, 다음으로 최경도(28.8%), 중등도(18.5%), 중증(13.5%)의 순이었다. 동일 연구에서 경도인지장애의 유병률은 24.1%로 보고 되었다. 이 중 기억포함다영역 경도인지장애는 43%, 기억단영역 경도인지장애 40%, 기억외단영역 경도인지장애 14%, 기억불포함다영역 경도인지장애 3%로 보고하였다.

경기도 광주시에서 시행한 지역사회연구에서 비확률표본추출된 노인 927명 중 치매는 82(8.8%)명 이었고 경도인지장애 384명(41.4%), 주관적기억장애 19명 (2%), 정상 338명(36.5%)이었다. 경도인지장애 환자 356명 중 기억포함다영역 경도인지장애는 31.7%, 기억단영역 경도인지장애 13.4%, 기억외단영역 경도인지장애 28.3%, 기억불포함다영역 경도인지장애 10.4%, 복합일상활동평가지표 점수가 8점 이상이나 치매 수준으로 심하지 않은 경도인지장애 16.2%로 보고하였다.

5) 발생률

국내 치매의 발생률 보고는 매우 드물다. 경기도 연천지역에서 966명의 노인 인구에 대한 추적 조사에서 표준화 발생률은 인구 1,000명당 연간 20.5명으로 일본은 물론 유럽에 비해서도 높은 편이었다. 연령별로는 65~69세에서 1,000명당 연간 10.6명, 85세 이상 인구에서는 88.9명으로 발생률이 가장 높은 북미지역의 발생률 중앙값보다 더 높은 수준이었다. 이는 우리나라의 높은 유병률과도 연관되어 일관성 있는 소견을 보여주고 있다.

3. 치매의 예후

가. 사망률

통계청 사망자료의 진단명을 기준으로 볼 때 우리나라에서는 연간 5,000~6,000명이 치매로 사망하여 사망률은 10만 명당 9~11명 수준이다. 이는 선생사인을 기준으로 한

것이므로 실제 치매 사망자와는 차이가 있을 수 있다. 연도별로 볼 때 90년대 중반 이후 치매의 사망률은 완만한 증가세를 보이다가 2006년 이후 큰 증가를 보이가 있다. 이러한 경향은 뇌졸중 사망률이 1999년 이후 현저한 감소세를 보이는 것과 대조를 이룬다. 치매의 연령별 사망률은 65세 이후 급격히 증가하는데 발생률과 비슷한 지수함수적 증가세를 보이며 80세 이전에는 남녀 간 사망률 차이가 크지 않으나 80세 이후에는 여성 사망률이 남성에 비해 더 높다.

나. 생존율

치매의 생존율은 우리나라 일개 대형병원 외래 치매 환자를 대상으로 보았을 때 발병 후 14.5년으로 추산되며 서국희 등은 요양원 입원환자에서 연간 치명률은 18.7%라고 보고하였다. 조기발현치매에 비하여 노인성치매가, 발병 연령이 늦을수록, 진단 시 CDR 점수가 높거나 MMSE 점수가 낮을수록 생존율은 더 낮다.

4. 치매의 질병 부담

가. 치매 환자 수의 장기예측

우리나라 치매 환자 수의 향후 추세는 여러 연구자에 의해 추산되었는데 2050년에 환자 수는 200~235만 명, 65세 이상 인구에서의 유병률은 13%를 넘을 것으로 추산되고 있다(이강수 등, 2009). 미국의 경우에는 2010년 기준으로 510만 명, 2050년에는 1,320만 명의 치매 환자가 있을 것으로 추산되고 있다.(이동영 등, 2002)

나. 질병부담

질병으로 인한 건강수준을 객관적으로 산출하기 위하여 세계보건기구는 1992년 세계은행과 공동으로 질병부담이란 건강지표를 개발하였다. 질병부담은 질병에 의한 조기사망으로 인한 손실수명년과 질병에 의한 장애 생활년을 더하여 산출한 것으로 장애보정생존년으로 나타낸다. 장애보정생존년은 전체 인구에 대하여 계산한 총 인년 혹은 인구 10만 명당 인년으로 환산하여 국가 간, 시기 별 차이를 비교하는 지표로 삼는다. 질병부담은 각 질병별로, 지역사회 혹은 국가별로 전체 질환 혹은 질환군별로 산출할 수도 있다.

치매는 원인 질환의 대부분이 비가역적인 퇴행성신경질환이기 때문에 이환기간이 길고 장애가 심하므로, 사망으로 인한 질병부담보다 장애로 인한 질병부담이 매우 크다. 노령인구가 많은 소득국가군에서는 치매가 사망 순위로는 7위이나 질병부담 순위

로는 4번째를 차지하며 DALY 747만 인년으로 산출되어 전체 질병부담의 5.0%를 차지하는 것으로 산출되었다. 국내에서는 2008년 치매로 인한 질병부담이 10만 명당 436인년으로 전체인구 질병부담 수준의 3.4%, 65세 이상에서는 10만 명당 4,135인년으로 산출되었다. 이러한 수준은 오스트레일리아와 비슷하다 일본, 프랑스, 영국, 독일, 덴마크, 그리스 등에 비해서는 약간 낮으나 미국, 캐나다에 비해서는 약간 높으며 중국, 브라질에 비해서 약 3배, 인도에 비해서는 4.5배 높은 수준이다. 장기적으로 볼 때 2050년까지 노인 인구증가 및 치매 유병률 증가에 기인하여 치매로 인한 질병부담은 계속 증가하여 2050년에는 2010년에 비하여 3.9배 증가할 것으로 추정되며 남성의 증가율이 여성에 비해 더 높을 것으로 추산되고 있다.(정슬기 등, 2007)

다. 사회경제적 부담

치매로 인한 경제적 부담은 2004년 국민건강보험자료를 기준으로 산출하였을 때 총 의료 이용화자 수로는 1.9% 이었으나 비용으로는 총 3.6%를 차지하여 1인당 의료비 지출 수준이 높음을 알 수 있다. 치료비 이외에 간접적 지출을 포함한 치매 환자 1인당 연간 의료비는 2004년 기준으로 1인당 연간 788만 원으로 추산되었다. 또한 연간 치매로 인한 총 비용은 매년 2조 6,800억~4조 4,000억 원이 발생하는 것을 추산되었다.

라. 국내 치매의 역학적 특성

국내 치매의 유병률은 8~10% 수준으로 이웃 동아시아국가들에 비하여 현저히 높은 편으로 서구와 더 가까운 양상을 보이고 있으며 발생률 역시 가장 높은 북미와 비슷한 수준으로 산출되고 있다. 치매의 유형별로 보았을 때 알츠하이머병의 비중이 더 높다. 동아시아 국가들과 차이를 보인다. 이러한 유병률의 차이가 인종적, 유전적 소인에 의한 것인지 사회경제적, 환경적 요인에 의한 것인지는 확실한 근거가 없다. 그러나 우리나라의 경우 ApoE ε4 다형성의 분포가 정상인에서 6.7%~15% 정도로 보고되고 있으며 ApoE로 인한 치매의 위험도가 서구에 비해 더 낮게 산출되는 만큼 유전적인 요인만으로 설명하기는 힘들다.

치매 진단도구와 진단기준의 차이로 인한 유병률 산출의 차이를 고려할 수 있으며 진단도구의 표준화를 위한 노력이 필요하다. 또한 치매 위험요인에 대한 보다 적극적인 연구가 시행되어야 할 것이다.

5. 치매의 임상적 양상

알츠하이머병은 대뇌피질 세포의 점진적인 소실로 인하여 기억력 장애를 포함한 광범위한 인지기능장애가 초래되고 행동 장애도 나타나 결국은 환자가 독립적으로 생활할 수 있는 능력이 상실되는 질환이다. 1907년에 독일인 의사인 Alois Alzheimer가 51세 여자환자의 병력 및 병리소견을 발표한 것이 알츠하이머병에 대한 최초의 기술인데, 이 환자는 기억력과 지남력이 손상돼 있었고 피해망상과 이튿날 아침 일어나는 장애, 착어증과 이해 능력이 저하되어 있는 언어 장애를 보였다, 증상은 점차 악화되어 병원에 입원한 후 4년 후에 사망하였는데, 부검결과 뇌는 외견상 매우 심하게 위축되어 있었고, 현미경 소견상 피질 세포의 심한 소실, 신경원섬유매듭과 신경돌기관이 대뇌 피질 전반에 걸쳐 발견되었다. 국내 연구에 따르면 우리나라 알츠하이머병 환자가 처음으로 증상을 인식한 후 병원을 찾기까지는 평균 2.7년이 걸리는 것으로 나타났다. 이는 외국의 1.2년 또는 1.6년과 비교하면, 우리나라 알츠하이머병 환자가 외국의 알츠하이머병 환자보다 ‘병원을 처음 찾는 시기가 늦다는 것을 알 수 있다. 즉 우리나라 알츠하이머병 환자들이 자신의 증상을 인식하는 시기가 늦을 뿐만 아니라, 증상을 인식한 후에도 병원을 찾는 시기가 지연되기 때문에 조기진단이 잘 안 되는 것으로 추정할 수 있다. 알츠하이머병 환자가 병을 인식하는 시기나 병원을 처음 찾는 시기에 영향을 미칠 수 있는 요인은 여러 가지가 있을 수 있으나 외국에 비해 인지기능의 저하를 병으로 생각하기보다는 통상적인 노화에 의한 것으로 생각하는 것이 가장 큰 문제라고 할 수 있다. 따라서 알츠하이머병의 주요 임상 증상 및 그 경과에 대한 이해는 치매와 관련된 의료인뿐만 아니라 일반인들에게도 매우 중요한 내용이라고 할 수 있다.

가. 주요 임상증상

1) 인지기능장애

알츠하이머병 환자가 다양한 영역의 인지기능장애를 보이는 것은 대뇌 피질의 여러 부분에서 퇴행성 변화가 발생한 결과이다. 증상은 서서히 발생하여 점진적으로 진행하기 때문에 언제부터 인지기능장애가 생겼는지 그 심점을 정확히 알기는 어렵다. 대개의 경우 보호자가 환자의 증상을 처음 인식하고 어느 정도의 시간이 지난 후에 병원을 방문하게 되므로 알츠하이머병의 첫 증상을 언제 제대로 인지하는가 하는 점이 조기 진단에 매우 중요하다.

2) 기억장애 및 지남력

알츠하이머병에서 가장 초기에 나타나는 증상은 기억장애이다. 기억장애는 알츠하이머병 환자가 처음에 호소하는 증상이자, 가장 흔하게 보이는 증상이다. 병의 초기에는 얼마 전에 나누었던 대화의 내용이나 최근에 있었던 일의 내용을 자세히 기억하지 못하는 최근기억장애가 시작된다. 하지만 이 시기에는 먼 과거에 있었던 사건들에 대한 옛날 기억은 상대적으로 잘 유지된다. 그러나 병이 진행되면서 옛날 기억도 점차 잊혀지게 된다.

3) 언어장애

대화중에 말하고자 하는 단어가 잘 생각나지 않는 이름대기 장애도 비교적 초기부터 나타난다. 그러나 일반적인 언어장애는 초기의 알츠하이머병 환자에서는 잘 나타나지 않는다. 병이 진행하면서 상대방의 말을 점차 이해하지 못하게 되고, 말수가 점차 줄게 되어 결국은 말을 하지 못하는 상태로 발전하기도 한다.

4) 지각 및 구성 장애

시공간 지각 장애도 알츠하이머병 환자에서 흔한 초기 임상증상이다. 그림 그리기 등의 구성능력에 장애가 생기고 주변과 자신에 대한 지남력이 저하되는 것이다. 예전에는 잘 알던 장소에서도 길을 잃거나, 오랫동안 살던 집을 찾지 못해서 해매는 경우가 발생할 수 있다. 복잡한 도형을 이해하기가 어려워지고, 잘하던 운전도 하기 어렵게 된다. 일부 환자에서는 얼굴인식불능증과 같은 시각적 실인증이 나타난다. 얼굴인식불능증은 알츠하이머병의 중후반기부터 발생하는데, 낯익은 얼굴들을 잘 몰라보게 되고, 심해지면 가족이나 배우자도 알아보지 못하게 된다.

5) 실행증(Apraxia)

잘 사용하던 일상 도구의 이용이 어려워지거나 익숙했던 손동작이 서툴러지는 증상이 나타날 수 있다. 그러나 초-중기 알츠하이머병 환자에서 실행증은 일상생활에서 관찰되는 것 보다는 신경심리검사에서 더욱 잘 관찰되므로, 검사 시 실행 중 검사를 해보는 것이 필요하다. 거사에서 가장 흔하게 관찰되는 실행증 장애는 신체의 일부를 가상의 도구로 사용하는 행동을 보이는 오류와 손의 자세와 목표물의 위치 관계가 맞지 않는 경우인 공간 오류이다.

6) 전두엽 집행기능장애

알츠하이머병이 점차 진행되면서 무제 해결, 추상적 사고가 힘들어지며 판단력장애 등이 나타난다. 이는 뇌세포의 퇴화가 대뇌 전두엽으로 진행하게 되어 나타는 집행기능 장애이다. 병의 초기에는 주로 기억장애를 중심으로 하는 인지기능장애가 나타나고 전두엽 집행기능장애는 심하지 않기 때문에 사회 활동이나 일반적인 일상생활을 나름대로 유지할 수 있는 경우가 많다.

그러나 병이 진행되면서 인지기능 장애가 심해지고, 특히 전두엽 집행기능 장애가 발생하게 되면 여행, 사교적인 모임, 주식 투자, 사업 같은 복잡한 일들을 스스로 처리하기 어려워지고 점차 사회생활의 장애가 나타나기 시작하며, 더 진행하면 일상생활의 간단한 일들도 혼자서는 할 수 없게 된다.

7) 행동심리증상

행동심리증상도 흔히 나타나는 중요한 증상이다. 알츠하이머병의 주된 증상은 기억력장애를 비롯한 인지기능장애이지만, 보호자에게 고통을 주고 결국 요양시설에 입소하게 되는 주된 이유는 행동기능장애인 경우가 많다. 행동심리증상은 크게 행동증상과 심리증상으로 나눌 수 있는데, 행동증상 공격성 증가, 의미 없는 배회, 부적절한 성적 행동, 소리 지르기, 욕하기, 불면증, 과식증 등이 있고, 심리증상으로는 불안 및 초조, 우울증, 환각, 망상 등이 있다. 경도인지장애에서는 우울/낙담, 무감동/무관심, 초조/불안이 자주 나타나고, 초기의 치매에서는 우울/낙담, 무감동/무관심이 자주 나타나지만, 대부분의 증상은 치매의 중기부터 나타나는 것으로 알려져 있다. 각각의 증상을 살펴보면, 무감동/무관심은 치매 초기인 경우 10~15%에서 나타나고 말기에는 50%이상 관찰되는 것으로 알려져 있다. 우울증도 매우 흔하게 나타나는 증상으로, 15~50%의 환자에서 발생한다고 한다. 망상은 40% 정도에서 나타나며, 망상의 내용은 정신분열증 환자들의 경우처럼 체계화되어 있지는 않고 주로, 도둑망상과 부정망상이 흔하다. 환각은 경도 및 중등도 치매의 경우 5~10%에서 나타나며, 진행할수록 발생률이 높아지는 것으로 보고되었으나, 망상만큼 심하지는 않다. 초조, 불안, 배회, 수면장애, 공격성 증가, 탈억제 등은 보호자나 간병인들에게 큰 부담을 주고 환자를 의료 시설에 입원시키게 되는 주요한 이유가 된다. 특히 공격성의 증가는 간병인에게 가장 부담이 되고 여러 가지 문제를 유발할 수 있는 이상행동으로, 알츠하이머병의 환자의 20~50%에서 발생한다. 국내의 알츠하이머병 진행 정도에 따른 행동심리증상에 관한 연구 결과를 보면, 전체 알츠하이머병 환자 중 무감동/무관심이 가장 흔하게 나타났고, CDR0.5에서는 수면 변화, CDR1, 2에서는 무감동/무관심, 우울/낙담, 불안, 식욕/식습관의 변화가 흔하게

나타났다.

8) 일상생활능력의 변화

알츠하이머병 환자에서 나타나는 인지기능의 장애는 결국 환자들의 일상생활 능력을 떨어뜨린다. 일상생활능력은 용변 보기, 옷 입기, 목욕하기 등과 같이 기본적인 능력인 신체적 일상생활능력과 기장 보기, 돈 관리하기, 집안일 하기, 음식준비하기 등과 같이 좀 더 복잡한 일상생활인 도구적 일상생활능력으로 분류할 수 있다.

일반적으로 알츠하이머병에서는 I-ADL이 P-ADL에 비해 먼저 장애를 보이기 때문에 중등도의 치매에서는 I-ADL 장애가 쉽게 관찰되고, 심한 치매에서는 P-ADL의 변화가 심해진다. 일부 연구에 따르면 CDR2로 진행되면서 I-ADL이 급격히 감소하고, CDR 4가 되면서 P-ADL이 급격하게 감소된다고 한다.

9) 비정형적 알츠하이머

비정형적 알츠하이머병에는 여러 가지 유형이 있다. 병리 소견상 알츠하이머병으로 확인된 환자들 중에서 질병 초기에 기억장애 외에 시각장애가 두드러졌던 경우를 시각장애가 주증상인 알츠하이머병이라고 하고, 초기에 기억장애 외에 시공간장애가 심했던 경우와 언어장애가 심했던 경우를 각각 우측 반구 우성 알츠하이머병, 좌측 반구 우성 알츠하이머병으로 나누어 구분하기도 하였다. 실행증이 심했던 경우를 원발성 진행성 실행증으로 보고한 경우도 있다. 또한 발병 초기부터 기억력의 저하뿐만 아니라 전두엽 기능의 저하를 두드러지게 보이는 전두엽성 알츠하이머병환자에 대한 보고도 있다.

6. 치매의 원인

치매라는 용어는 “de out of mens mind ia state of ”라는 라틴어에서 유래된 것으로 “정신이 없어진 상태”라는 의미를 갖고 있다. 태어날 때부터 지적 능력이 모자라는 경우를 정신지체라고 부르는 반면, 정상적인 생활을 해오던 사람이 후천적으로 다양한 원인에 의해 신경세포가 손상되어, 기억력을 포함한 다발성의 인지 기능 장애가 지속적으로 발생하는 상태를 치매라 일컫는다. 이때 인지 기능의 상실이 직업적 업무 수행이나 사회생활에 상당한 지장을 초래할 정도여야 하고, 의식의 혼탁이 동반되지 않아야 한다. 치매는 단일 원인 또는 단일 병리과정에 의해 발생하는 특정 질병이 아니고 70-90여 가지의 다양한 병리적 원인에 의해 발생하는 증후군이다.

알츠하이머병은 노년기에 발생하는 가장 흔한 치매 유발 질병이다. 1907년 Alois

Alzheimer가 치매 증상을 보이는 50대 여성의 임상 소견 및 신경병리학적 특징을 기술한 이래 알츠하이머병은 수십 년간 초로치매로 간주되어 왔다. 그것은 아마도 20세기 초 평균수명이 50세 이하에 머물렀고 고령자 인구의 수가 상대적으로 적었던 때문이기도 하다. 그 후 많은 연구자들에 의해 초로치매와 노년치매환자에서 신경병리학적으로 동일한 미세 구조 이상이 밝혀짐으로써 초로치매와 노년치매가 모두 동일한 알츠하이머병으로 인정 되었다. 따라서 알츠하이머병 진단에 있어 연령의 제한은 없어지게 되었다. 지금까지 이루어진 연구결과로 미루어, AD의 발병에 관한 하나의 통일된 가설은 아직 없다. 따라서 AD는 어느 특정 단일 원인에 의한 질환이라기보다는 진행성의 신경계 노화 현상에 유전적 위험 요소와 환경적 위험 인자가 더하여진 복합 발병 기전에 의한 알츠하이머증후군으로 간주하는 것이 타당할 것이다.

가. AD 분자신경병리 소견의 요약

AD는 연령에 따라 증가하는 신경퇴행질환이다. 신경퇴행질환에서 연령이 증가함에 따라 나타나는 뇌의 취약성은 다양한 외인성 스트레스에 대한 신경세포의 내재적 취약 요인에 의한다.

AD에서 다음과 같은 세 가지 중요한 구조적 변화가 공통적으로 관찰된다. 첫째, 미만성 신경세포 소실, 둘째, 과인산화된 타우 단백질로 이루어진 신경원섬유매듭의 세포 내 축적, 셋째, 디스트로피신경돌기로 둘러싸인 베타아밀로이드 단백질의 세포 외 축적, 즉 senile plaque가 그것이다.

AD의 분자병리기전을 설명하기 위해 몇 가지 주요 가설이 제시되고 있는데 cholinergic hypothesis와 아밀로이드가설이 중심을 이루고 있다. AD동물 모델에서 콜린신경세포의 기능 이상에 의해 기억 장애가 유발되는 것이 확인되었으며 실제로 AD 환자의 바닥 앞뇌에서 콜린신경세포의 퇴행이 관찰되었다. 또한 AD 환자의 대뇌피질에서 콜린세포 표지자인 콜린아세틸 전이효소와 아세틸콜린 에스테라아제의 활성도가 현저하게 감소되어 있다. 콜린 결핍만으로 AD에서 관찰되는 전반적인 신경병리학적 특징을 완전하게 설명할 수는 없으나, AD 증상 발생의 중요한 원인 중 하나이다. AD에서 콜린계 신경세포가 선택적으로 취약성을 나타내는 원인에 대한 추후 연구가 필요하다. 다른 한 가지는 아밀로이드 가설이다. 이것은 AD환자의 뇌에서 관찰되는 신경세포의 퇴행성 변화가 아밀로이드 전구단백질로부터 $A\beta$ 의 생성이 전체적으로 증가하거나, 응집성이 강한 형태의 $A\beta$ 로의 생성이 증가하거나 생성된 $A\beta$ 의 제거가 원활하게 이루어지지 않아 뇌의 $A\beta$ 양이 증가하여, 시냅스 및 신경세포 독성 등을 유발하는 일련의 반응이 연속으로 일어나 AD가 발병한다는 이론이다. 아밀로이드 가설은 APP 유전자가 위치하는

21번 염색체를 3개 가진 다운증후군에서 알츠하이머병이 발병하게 된다는 상염색체 우성유전인 가족형 알츠하이머병의 원인이 A β 의 전구 단백질을 만드는 APP유전자의 14번째 염색체의 presenilin 1 유전자나 1번 염색체의 presenilin 2 유전자의 돌연변이에 의해 일어남이 밝혀지고 PS1과 PS2가 γ -secretase의 구성성분으로, 이들의 돌연변이가 A β 생성 및 응집성이 강한 형태의 A β 증가를 초래함이 밝혀짐에 따라 아밀로이드 가설은 강력한 지지를 받게 되어 현재까지 AD병인의 가장 유력한 가설로 받아들여지고 있다.

나. 베타아밀로이드 단백질의 역할

1) 구조

아밀로이드 침착에서 발견되는 단백질의 주성분은 약 4kDa 크기의 A β 인데 이는 분자량이 더 100-130 kDa의 APP가 단백질분해효소에 의해 여러 단계를 거쳐 절단됨으로써 생성된다.

염기서열 분석에 의하면 A β 는 39~43개의 아미노산 잔기로 구성되어 있다. APP로부터 절단되기 전에 N-단 12개의 아미노산 잔기가 소수성 성질을 갖는다. 이러한 특성으로 인해 A β 펩타이드가 자가응집 하는 경향이 강하여, 처음 생성될 때에는 단량체이지만, 곧 쉽게 서로 붙어 중합체를 형성한다. 두개의 A β 가 붙은 이량체나 세 개가 붙은 삼량체 같은 작은 형태부터 많은 수가 붙은 protofibril이나 원섬유형태의 중합체를 형성한다. A β 펩타이드는 일단 아밀로이드 원섬유로 응집되면 녹지 않고 침착되며 베타 병풍구조 형태를 취하기 때문에 “ β ” 라는 용어를 사용하게 되었고 이러한 물리화학적 특성에 의해 Congo red로 염색했을 때 이중굴절 현상을 나타낸다. 원섬유 형태의 A β 보다 몇 개의 A β 가 붙은 소중합체나 protofibril이 가장 독성이 강하여 시냅스 기능 소실과 이로 인한 기억 및 행동장애를 초래하는데 중요한 역할을 한다.

AD의 인지장애의 정도는 총 A β 의 양이 아닌 oligomer 형태의 A β 양과 상관성을 가진다. A β 는 전기영동에 의해 40개 아미노산 잔기를 가진 A β 40과 이보다 긴 A β 42로 구분할 수 있는데 이는 γ -secretase에 의해 C-단의 어느 부위에서 잘려지는지에 따라 달라진다. A β 40은 세포에서 분비되는 총 A β 의 약 90%를 차지하며 AD 병리 기전의 후기에 활성을 나타낸다. 그러나 총 A β 의 10%를 차지하고 있는 A β 42는 AD 환자의 아밀로이드 판을 이루는 주성분이며 A β 40보다 응집, 중합되는 속도가 빨라 A β 의 신경 독성에 관여하는 것으로 알려져 있다.

2) 아밀로이드 전구단백질의 단백질 분해과정

A β 의 전구단백질인 APP는 770, 751, 695개의 아미노산으로 구성된 3개의 아형으로 분배하는 당화막단백질로서 세포 외 친수성 아미노 영역, 23개 잔기로 구성된 소수성 막 영역 그리고 작은 세포 내 C-단 영역 세부분으로 이루어져 있다. 대부분의 성숙된 APP는 경합하고 있는 아밀로이드 비생성경로와 아밀로이드 생성경로 두 경로 중 한 경로를 경유하여 분할된다. APP를 분해하는 주요 효소는 세 가지가 있는데 secretase에 의해 첫 분할이 일어나면 두 경로 중 아밀로이드 비 생성 경로로 진행하고, beta-site APP cleaving enzyme(β -secretase로 알려져 있음)에 의해 첫 분할이 이루어지면 아밀로이드 생성경로로 가서 A β 가 생성된다. α -secretase는 APP의 A β 영역 내를 절단해 내어 A β 의 처음 16개 잔기를 함유한 수용성의 carboxyl-truncated APP를 분비해내고, C83이라 불리는 C-단 쪽의 나머지 부분은 γ -secretase에 의해 절단되어 아밀로이드 비생성분절인 P3와 P7을 형성한다. P3의 기능은 잘 알려져 있지 않으나 병리 작용은 없는 것으로 생각된다. 아밀로이드 생성경로에서는 BACE가 A β N-단 부근을 절단하여 또 다른 형태의 수용성 APP와 완전한 A β 잔기를 함유하여 아밀로이드 형성 잠재성이 있으며 C99라 불리는 C-단 분절을 형성한다. 이 C-단 분절이 마지막 단계에서 γ -secretase에 의해 절단되면 아미노산 잔기가 40 또는 42인 A β 40 또는 A β 42가 형성된다. γ -secretase는 PS-1 또는 PS2, nicastrin, anterior pharynx defective 1과 presenilin enhancer 2로 구성된 복합체로, APP외에 생체기능에 중요한 여러 단백질들을 분절하는 역할을 하고 있다.

APP나 PS유전자에 돌연변이가 발생하면 A β 의 생성이 증가하게 되는데 특히, 신경독성이 강하며 노년관의 중심을 이루는 A β 42 형태가 많이 생산된다.

C-단의 불안정한 산물은 amyloid intracellular domain이라고 명명되었는데 이 AICD는 세포 내에서 signal transduction에 관여한다고 생각된다.

APP가 아밀로이드 비생성과 생성경로 중 어느 곳으로 진행할지는 APP의 단백질 분해 효소인 secretase의 농도와 활성화 상태에 따라 결정되는데, 특히 APP의 존재 위치에 따라 결정된다. 즉 BACE의 발현과 활성화가 증가된 곳인 세포막의 lipid rafts 부위, late Golgi/trans golgi network, 그리고 endosome에서는 APP의 첫 분할이 BACE에 의해 활발하게 일어나 아밀로이드 생성경로가 증가한다. 반면, 세포막 중 lipid rafts 이외의 부위에서는 α -secretase에 의한 아밀로이드 비생성경로가 활발하다. 따라서 상당량의 A β 가 세포 내에서 생성되는 것으로 알려져 있다. 펩타이드가 세포 밖으로 분비된 후 축적이 촉발된다는 전통적인 견해와는 달리 오히려, 세포 내의 late Golgi/trans

golgi network, 그리고 endosome에서는 상대적으로 아밀로이드 생성경로가 활성화되기에 많은 양의 A β 가 초기에 세포 내에서 만들어지고 결과적으로 넘치는 A β 가 세포 밖으로 나가 침착되는 것이라고 생각된다.

3) A β 의 제거 기전

정상 상태에서는 인체에 생성된 A β 는 8.3% per hour의 속도로 뇌에서 제거 된다. 나이 들어 발병하는 특발성 AD에서 이 같은 제거기능의 저하가 주된 병적 기전일 것으로 추정된다. A β 를 제거하는 기전으로 제시된 가설은 다음과 같다. 첫째, 세포막에 있는 수용체에 결합한 뒤 별아교세포, 미세아교세포 혹은 신경세포의 세포질에 들어간 뒤 proteosome이나 lysosome에 의해 제거, 둘째, 세포 밖 뇌간질에 있다가 blood-brain, barrier를 통해 혈액으로 제거, 셋째, neprilysin, insulin-degrading enzyme, plasmin, endothelin-converting enzyme 1, ECE2, matrix metalloproteinase2, MMP3, MMP9, 그리고 angiotensin-converting enzyme 같은 protease에 의해 분해되어 제거된다.

4) 아밀로이드 가설의 한계

그러나 AD에서 관찰되는 다른 형태의 다양한 분자-세포 생물학적 변화들을 고전적인 아밀로이드 가설로서 모두 설명할 수 없고, 더구나 노년판과 치매의 정도 사이에 유의한 상관관계가 확립되지 않았다. 최근에 A β 를 타겟으로 개발된 BACE 및 γ -secretase 억제제나 조절제, A β 면역 치료제 등의 연이은 약물 3상 임상연구들의 실패와 A β 면역 치료제 환자의 사후 부검뇌에서 면역치료로 A β 의 대뇌 침착이 현저히 감소되었음에도 치매가 진행했다는 사실이 확인되면서 아밀로이드 가설은 많은 도전을 받고 있다. 따라서 비유전적 특발성 AD의 경우는 아밀로이드 가설 하나만으로 설명할 수 없고 다양한 기전에 의해 A β 와의 복잡한 상호작용을 통해 발병하는 질환일 가능성이 높다고 생각된다. 산화성 스트레스, 만성 염증, 지질 대사의 이상, 노화와 연관된 chaperones 기능 단백질 감소 등이 특발성 AD의 발병에 복잡한 상호 관계를 가지며 관련되는 것으로 알려져 있다. 그 밖에 제2형 당뇨병과 같은 심혈관계 질환 위험인자도 기여할 것으로 생각된다. AD 환자의 뇌병리에서 순수하게 특징적인 AD 병리가 존재하는 경우보다는 뇌허혈성 병변, 루이소체, TDP-43 병리 등이 동반된 경우가 많다는 것은 이 같은 주장을 뒷받침해 준다.

5) 아포지질단백질 E의 역할

APOE는 현재까지 알려진 후기발현 AD의 발병률을 높이는 감수성 유전자 중에 가장 강력한 유전자로 알려져 있다. 분자량 34 kDa의 지질 운반 단백질인 ApoE는 19번 염색체에 존재하는 4개의 exon으로 구성된 유전자 APOE에 의해 encoding된다. APOE와 AD 유전적 취약성 간의 관련성은 다음과 같은 세 가지 연구에 의해 확인되었다. 1) 유전연관연구에 의해 후기발현형 가족성 알츠하이머병의 취약 유전자가 APOE 유전자 부근인 19q12-q13에서 확인되었고, 2) CSF에서 A β 펩타이드와 결합하는 물질이 ApoE 지질단백질과 동종의 단백질이었으며, 3) 마지막으로, AD 환자의 노년관 구성 성분으로 ApoE가 검출되었다. 따라서 ApoE는 후기발현형 AD의 별병 기전과 밀접히 연관되어 있을 것으로 추정된다.

ApoE는 112, 158 아미노산 부위에 어떤 펩타이드가 생성되는지에 따라 ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4 세 가지 유전자 아형이 존재하고, 그 빈도는 각각 8%, 77%, 15%이다. AD의 경우 ϵ 4 대립유전자 빈도는 3~15 배 높아지는데, ApoE ϵ 4의 개수와 AD의 발병 연령 간에는 용량 의존 관계가 확인되었다. 즉 ϵ 4/ ϵ 4 환자가 ϵ 4 이형접합유전형보다 발병 연령도 빠르고 유병 기간도 길다.

ApoE는 정상적으로 회소돌기아교세포, 별아교세포, 미세아교세포에 분포하는데 신경세포 손상 후 세포 재생 및 기능 회복에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. ApoE ϵ 3는 A β 신경독성을 방어하는 것으로 알려져 있는 반면, ApoE ϵ 4 유전자는 동맥경화, 관상동맥 질환, 허혈성 뇌졸중의 유병률을 증가시킨다. ApoE는 A β 및 APP와 직접 교차 반응을 나타낸다. ApoE ϵ 4 유전자를 가진 사람은 AD의 발병 위험이 3-15배 높아지는데, 이는 ApoE ϵ 4가 ApoE ϵ 2나 ApoE ϵ 3에 비해 A β 와의 결합능력이 크고 결합 속도도 빨라서 더 많은 A β 가 뇌조직에 축적되기 때문일 것으로 추정된다. 또한 A β -ApoE ϵ 4 복합체는 혈관 수축을 조장하는 것으로 알려져 있는데 AD 발병 기전에서 이러한 혈관 활성 소인의 정확한 역할은 아직 밝혀지지 않았다. 치매의 심한 정도와 시냅스기능과의 관계는 잘 확립되어 있으며, ApoE는 신경세포의 재생과 손상으로부터의 회복이 이루어지는 동안 신경연접가소성을 촉진시킨다. ApoE ϵ 4 대립유전자가 존재하면 이러한 ApoE의 신경세포 보호 기능이 현저히 감소되어 신경세포의 퇴행을 억제하지 못한다. 이는 인구 의학적 연구나 실험적 연구에서 ApoE ϵ 4를 가지고 있으면 두부 외상, 자발성 뇌출혈 등의 회복 및 예후가 좋지 않을 것과 일치하는 소견이다. ApoE ϵ 4는 A β 의 생성과 제거에도 영향을 미쳐 AD 발병에 기여한다고 알려져 있다. ApoE ϵ 4가 다른 아형에 비해 LDLR-related protein 1에 높은 친화력을 가지고 결합하는데,

LRP1은 APP의 세포 내 이동을 증가시켜 APP 단백질 분해 과정이 BACE1의 활성도가 높은 세포 내 소체에서 일어나게 하여 A β 생성을 증가시킨다.

반면 A β 제거는 저하시키는데, neprilysin과 같은 protease에 의한 분해나 LRP 계열의 수용체에 결합한 뒤 별아교세포, 미세아교세포 혹은 BBB을 통해 A β 가 제거되는 과정이 덜 일어나는 것으로 알려져 있다.

6) 타우 단백질의 역할

AD의 대표적 병리 중 하나인 neurofibrillary tangle은 AD뿐 아니라 타우병증 이라고 불리는 다른 퇴행성 뇌질환에서도 발생한다. 이의 주된 성분이 과인산화된 타우 단백질이라는 것이 밝혀진 이후로 타우 단백질의 알츠하이머병에서의 역할은 A β 와 더불어 중요한 연구대상이 되어왔다. Microtubule associated protein의 하나인 타우는 미소관에 붙어 이를 안정화시켜 축삭을 통한 신경세포 기능 유지에 필요한 물질 운반이 원활하게 이루어지는 데 중요한 역할을 한다. 타우는 17번째 염색체에 있는 Microtubule associated protein tau 유전자에 의해 만들어지며, 뇌 조직에 광범위하게 분포한다. MAPT 유전자의 alternative splicing에 의해 6개 아형이 만들어지는데, 특히 exon10이 단백질로 생성되는지 아닌지에 따라 미소관에 결합하는 부위가 4개의 exon으로부터 만들어지는 4 repeat 타우와 3개의 exon으로부터 만들어지는 3 repeat 타우 아형이 생성된다. 4R과 3R 타우의 비율변화는 타우 이상에 의해서 발생하는 퇴행성 질환인 progressive supranuclear palsy, corticobasal ganglionid degeneration, 그리고 일부 frontotemporal dementia linked to chromosome 17의 발병에 중요한 병적 기전으로 알려져 있다. 그러나 AD에서는 4R:3R 타우의 비율이 비교적 1:1로 정상인처럼 유지되어 있어, 아형의 변화가 AD 발병에 기여하는 것은 아닐 것이라 생각된다. 타우 단백질 내에는 여러 군데에 인산화가 될 수 있는 부위가 있다. AD 환자에서 관찰되는 신경원섬유매듭은 과인산화된 타우가 설로 엉킨 집합체이다. Tan 가설에 의하면 AD 환자의 비정상적인 신경 세포에서는 미소관을 안정화시키는 타우 단백질이 과인산화되면서 기능이 감퇴되어 미소관이 해체되고 점진적으로 NFT로 교체된다. NFT란 비정상적으로 과인산화된 타우 단백질이 paired helical filament 형태로 응집된 것으로, 해마와 내후뇌피질, 연합피질의 과립상층 및 과립하층에 존재하는 원추세포와 같은 특정 취약 신경 세포군에 축적되며, 일차 감각 및 운동피질에는 잘 형성되는 않는다. 마이너트 바닥핵, 편도, 청반, 등쪽술기핵 등 피질하 구조물에서도 NFT 형성이 관찰된다. 타우 과인산화 증가는 인산화시키는 kinase의 이상 활성화와 탈인산화 작용을 하는 phosphatase의 기능 저하에 의한다.

연관된 kinase로 Cyclin-dependent 5, dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A, extracellular signal regulated kinase, GSK3 β , protein kinase C, stress-activated proteinkinase, calcium/calmodulindependent kinase, tau-tubulin kinase 등이 알려져 있고, 이중 GSK3 β 와 Cdk5가 가장 중요한 역할을 하고 있는 것으로 추정되며 치료제 개발의 표적이 되고 있다. 여러 phosphatase중 protein phosphatase 1, PP2A, PP2B, 그리고 PP2C의 기능 저하가 타우의 인산화 증가에 기여하는 것으로 생각되나, AD에서의 역할에 대한 연구는 더 필요하다. A β 신경독성을 근간으로 하는 아밀로이드 가설이 AD발병 기전의 중심적 역할을 하고 있는 것은 사실이다. 그러나 내 후뇌피질과 해마에서 A β 의 축적 없이 타우병리 소견만 관찰되는 경우가 있고, 반대로 축적이 확인된 조직에서는 반드시 타우 병리소견이 존재하는 것으로 미루어 AD 발병 기전에 타우가 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다. A β 침착이 타우 응집보다 선행하여 발생하면서 타우 병리를 조장한다는 많은 실험결과들을 토대로, AD는 A β 에 의해 타우 병리가 강화되어 나타난 타우병증의 일종이라고 생각되고 있다.

다. A β 신경독성의 기전

A β 에 의한 신경세포 독성을 설명하기 위해 여러 가지 생물학적 기전들이 제시되어 왔다. 세포 내 칼슘 축적, 반응성 산소종, 일산화산소 생성, 세포막 유동성 감소, 세포 뼈대 및 핵의 변성, 산화-환원 활성 철, 염증 혹은 자가면역반응, 아포토시스-세포 케사 에 대한 감수성 증가 등 다양한 연구가 A β -신경세포사의 경로를 밝히기 위해 행해지고 있는데 그중 몇 가지 중요한 항목을 살펴보면 다음과 같다.

1) 산화성 손상

ROS는 체내에서 정상 조건하에서도 생성되며 화학적으로 매우 불안정하고 반응성이 높으나 효과적이 항산화계에 의해 생체 내 농도는 비교적 낮게 유지되고 있다. 그러나 ROS의 생성이 체내에서 제거할 수 있는 범위를 초과하게 되면 산화 항상성이 변화하여 산화성 스트레스가 초래된다. 뇌에는 쉽게 과산화 될 수 있는 지방산이 매우 풍부하게 존재하며, 산소 요구량이 높은 반면에 상대적으로 항산화계 기능이 낮아 산화성 스트레스에 매우 민감한 기관이다. 더구나 transition metal과 아스코르빈산이 고농도로 존재할 때 이들이 함께 작용하면 강력한 친산화물질이 된다. ROS에 반응하는 기질에 따라 산화성 스트레스는 protein oxidation, DNA oxidation, lipid peroxidation 등의 형태로 발현되는데, 이들은 AD 환자의 뇌조직에서 광범위하게 발견되기 때문에 AD 발병 기전에 산화성 손상이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 이중 결합의 수가 많을수록

ROS와의 반응성이 높아지는데 불포화지방산이 특히 산화 손상에 취약한 이유이다. 환자의 뇌조직에서는 지질 과산화의 표지자인 malondialdehyde, thiobarbituric acid-reactive substance, 4-hydroxy-2-nonenal 등의 농도가 증가되어 있다.

최근에는 PUFA 과산화 과정에서 생성되는 isoprostane의 이성체인 F2-isoprostanes를 소변, 혈장, 뇌척수액 등에서 측정하여 AD 환자의 뇌조직 산화성 손상의 정도를 추정할 수 있게 되었다. ROS에 의해 DNA도 손상되는데, 약 20여개의 산화성 화합물들이 생성되면 이들은 NFT나 노년판에서 발견되다. DNA의 산화성 손상이 회복 없이 반복되면 DNA 오류가 축적되며, 이것이 AD 환자에서 지속적으로 신경세포 탈락을 유발시키는 중요한 인자가 된다.

2) 에너지 대사의 이상

신경세포가 신호 전달 기증을 유지하고 휴지기 막 전압을 안정적으로 유지하기 위해 이온 펌프를 효과적으로 사용하려면 충분한 에너지가 필요하다. AD 환자에서 사립체 핵산이 산화성 손상을 받으면 사립체전자전달계의 기능이 저하되는데, 특히 cytochrome c oxidase 또는 complex IV의 활성이 비정상적으로 된다. 불안정한 에너지 대사가 AD의 초기 단계에서 나타나는 두드러진 특징이며, 신경세포 사멸이 유도되는 중요한 원인으로 생각된다. 그러나 어떤 기전을 콜린성전뇌, 해마 원추세포, 피질 신경세포를 포함한 특정 영역의 신경세포 소실이 선택적으로 이루어지는가는 아직 밝혀지지 않고 있다.

3) 염증매개체의 활성화/신경염증반응

기존의 실험실적, 역학적 연구에서 AD의 발병 기전에 염증 반응이 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀졌다. AD환자의 뇌조직 가운데 병리적으로 취약한 부위에서 염증 반응이 관찰된다. AD의 중요 신경병리 표지자인 노년판, 노년판 주위에 활성화된 미세아교세포, 별아교세포가 지속적으로 관찰되며, 뇌 조직에 세포 매개 염증 반응의 생화학적 지표도 상승되어 있다. 또한 역학 조사에 의하면, 비스테로이드 성 소염제를 장기간 복용한 경우 AD 발병 위험이 현저히 감소된다. 노년판과 신경원섬유매듭에 연관되어 나타는 활성화된 미세아교세포와 별아교세포는 HLADR, 보체 C3 수용체, 1L-1 β 와 같은 항원을 표현하고 있어 이들이 능동적으로 면역 반응에 관여하고 있음을 시사한다. 반응성의 아교세포들은 nitric oxide, glutamate, complement 신경세포 독성 화합 물질을 분비하고 이로 인한 신경 염증 반응에 의해 AD에서 신경세포가 손상되거나 신경 세포 사에 이르는 것으로 추정된다.

라. 혈관성 위험인자

치매는 노인, 특히 80세 이상의 고령 인구에서 흔히 나타난다. 이 노인 연령층에서 가장 흔한 치매의 원인은 AD인데 뇌혈관질환 역시 노인에서 흔히 발생한다. 따라서 치매 환자에서 뇌혈관질환이 동시에 발생하는 경우가 흔하다. 그러나 뇌혈관질환의 증상 발현 없이 서서히 진행되는 인지 기능 장애를 보이는 치매 환자의 경우, 무증상뇌졸중, 무증상열공경색, 혹은 백질 병변이 자주 발견되어 임상적으로 AD와의 감별이 쉽지 않다. 또한 임상적으로 진단된 AD 환자에서 혈관병의 발현 빈도가 높고 다양한 혈관성 위험 인자가 AD의 발병 기전에 관여하고 있음이 확인되었다. 고령, 다우중후군, 저학력, 치매의 가족력, 80세 이상의 여성 등은 잘 알려진 AD 발병 위험 인자이다. 최근 역학 연구 결과에서는 고혈압, 당뇨, 고지질혈증, 비만, 고호모시스테인혈증, 혈뇌장벽기능 이상 등 심혈관 위험 인자들이 직간접적으로 AD의 발병 기전에 관여하는 인자로 밝혀졌다. 특히 homocysteine은 혈관내피세포증식을 유도하여 뇌의 허혈성 손상을 유발하거나 신경세포에 산화성 손상을 야기하여 아포토시스를 일으켜 신경세포에 직접 손상을 입히기도 한다. 이외의 혈관성 인자가 AD의 병태 생리에 기여하는 명확한 기전은 밝혀져 있지 않다. 그러나 심혈관 및 뇌혈관 위험 인자를 조기에 발견하여 조절함으로써 치매의 발병을 지연시키거나 억제할 가능성이 있다는 점에서 임상적 의의는 매우 크다고 할 수 있다.

마. AD의 유전학

AD환자의 약 25% 정도가 직계가족 중 한 명 이상의 AD환자가 있을 정도로 AD는 유전적 성향이 강하다. 65세를 기준으로 그 이전에 발병하는 조기발현 AD와 그 이후에 발병하는 후기발현 AD로 나누는데, 전체 AD 환자의 10% 정도가 조기에 발병하고, 나머지만 대부분의 환자가 65세 이후에 발병한다.

가족력이 존재하여 항상 발병하는 경우는 염색체 우성유전으로 전체 AD 1-2%정도인데, 이들 대부분 65세 미만의 젊은 나이에 발병한다. 그 외의 경우는 가족력이 있더라도 AD가 발병이 될 수도, 안 될 수도 있다. 이들 대부분은 발병 위험도를 높이는 취약 유전자를 가지고 있다. 취약 유전자는 뚜렷한 가족력을 가지지 않는 경우라 하더라도 환경과의 상호작용을 통해 AD 발병으로 연계되기에 산발성 AD 환자의 발병에도 상당한 기여를 할 것을 예상된다. AD의 증상이나 뇌병리는 조기발현인지, 후기발현인지, 유전형인지 아닌지에 따라 차이가 없어, 병이 시작하는 기전에는 특이가 있더라도, 병의 진행에서는 위에서 서술한 여러 기전을 공유할 것으로 생각된다.

1) AD를 체염색에 우성으로 유전시키는 원인 유전자 이상

유전자 이상으로 알츠하이머병이 발병하는 알츠하이머병의 유전적 원인은 아밀로이드 전구단백질, γ -secretase의 구성단백질인 presenilin 1 혹은 presenilin 2를 만드는 유전자 배열 특정 부위에 생기는 돌연변이다. (1) 21번 염색체에 존재하는 유전자 (2) 14번 염색체에 존재하는 PSEN 1유전자, (3) 1번 염색체에 존재하는 PSEN 2들이 원인 유전자이다. 이들은 비록 적은 환자에게 존재하지만, 알츠하이머병의 기전을 이해하는데 많은 기여를 하였고, 이들 유전자 이상을 이용하여 만든 유전자 변형 동물 모델은 알츠하이머병을 연구하는 중요한 도구이다. 이중 의 PS1유전자 이상이 가장 흔하여 체염색체 우성유전의 가족형 AD의 70%를 차지하고, 다음으로 APP 유전자이상 10-15%로 많고, PS2 유전자 이상은 드물다. 유전자 이상은 공통적으로 A β 의 양을 뇌에서 증가시키고 응집을 증가시켜 AD발병에 기여한다. 지금까지 보고된 AD의 원인 유전자 이상에 대한 상세한 위치와 증상에 대해서 WWW.alzgene.org에 잘 정리되어 있다.

2) APOE ϵ 4 및 기타 AD의 취약 유전자

앞에서 기술한 바와 같이 AD발병률을 높이는 감수성 유전자 또는 취약 유전자 가운데 가장 잘 규명되어 있는 것이 APOE이다. 그러나 여전히 50%정도의 AD환자는 APOE ϵ 4를 가지지 않으므로, 이들에게서 AD 발병을 유발하게 하는 다른 취약 유전자의 존재 유무는 큰 관심의 대상이다.

APOE 외의 취약 유전자에 대한 연구는 환자의 가계도나 환자군-정상군 비교를 통한 유전자 위치추적 연구나 병적 기전을 통해 밝혀진 후보 유전자의 분포 비교 연구 등을 통해 꾸준히 추진되어 왔다. 그러나 현재까지 APOE ϵ 4만큼 강력한 AD 연관성을 가지는 취약유전자를 발견하지 못하였다. 최근에 기전을 통한 병적 가설과 상관없이, 수천에서 수만 명의 환자와 정상인을 대상으로, 수많은 유전자의 다형성을 동시에 분석하여 비교하는 genome-wide association study가 AD 에서도 이루어지면서, 몇몇 성과가 있었다. 각 연구에서 의미 있게 밝혀진 유전자 중에 재현 연구에서도 여전히 의미 있게 나와 가장 관심을 받고 있는 유전자로는 APOJ로 불리는 clustrin유전자와 Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein 유전자이다. CLU는 뇌에 많은 양으로 존재하는 단백질인데, A β 에 붙어서 A β 42의 응집을 조절하는 역할을 하기도 하고, 뇌혈관장벽이나 미세아교세포, 별아교세포를 통한 A β 제거를 촉진시킨다. 은 아밀로이드전구 단백질의 분해나 시냅스 기능 유지에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. PICALM 은 아밀로이드전구 단백질의 분해나 시냅스 기능 유지에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 따라

서 현재까지 의미 있게 밝혀진 취약 유전자들도 A β 를 중심으로 한 AD의 병적 기전에 관여하여 AD 발병 위험을 증가시킬 것이라고 생각된다.

GWAS를 통해 취약 유전자에 대한 추가 정보를 얻을 수 있긴 하지만, 아직까지도 AD 유전학으로 설명되지 않는 부분이 많다. 즉 여전히 취약유전자의 위험도 증가 정도가 미약하다는 점, 이들을 가지고 있지 않는 많은 환자들, 특히 가족형 AD임에도 이 같은 유전자를 가지지 않는 환자들을 설명할 새로운 유전자 연구 규명이 더 필요하다는 것, 취약유전자 정보를 향후 어떻게 임상적으로 활용할 것인가 하는 점은 여전히 숙제로 남아 있다. 그러나 적어도 이 같은 취약 유전자에 대한 추가적인 정보는 이 병적 기전을 새로운 관점에서 연구하게 할 중요한 계기가 될 것이고, 이러한 접근이 새로운 AD 치료제 개발에 연계될 가능성이 있을 것이라는 점은 기대가 된다.

제2절 종양

1. 종양역학

암질환의 발생 양상이 지역과 인종에 따라 차이를 나타내는 현상은 잘 알려진 사실이다. 암 발생 수준이 인구집단에 따라 차이를 보이는 현상은 암 발생의 기원에 관한 중요한 실마리를 제공하는 계기가 된다. 예를 들어 일찍이 1770년대에 독일의 라마치니는 수녀들의 유방암발생 수준이 일반 부인들보다 5배나 높다는 사실을 관찰하여 우방암 발병 위험이 독신생활과 관련이 있음을 제기했고, 영국의 포트는 굴뚝청소부들에서 음낭암 발생이 많다는 사실을 보고하며 화학물질에 의한 발암 가능성을 처음 제시했다. 이후에도 이러한 차이를 관찰한 역학적 연구 보고가 계속되었고, 이 연구들은 암 발생 원인의 대부분이 생활환경에 있다는 정설을 확립하는데 결정적으로 기여했다.

종양역학은 암질환 발생에 관한 인과적 관계를 추구하는 학문으로, 이로부터 얻은 학문적 지식을 암질환 관리, 특히 암 예방에 활용한다. 주로 생활습관과 관련된 요인이나 생활환경적 요인에서 암의 발병 요인을 찾기 위해 많은 노력이 기울여졌다. 최근에는 주요 발병 요인의 하나로 개체의 유전적 감수성이 추가되었고, 이들과 외부의 환경적 요인의 상호작용에 많은 관심이 집중되고 있다.

암질환에 대한 역학적 접근은 크게 두 단계로 나눌 수 있다. 첫 단계는 과거에 소위 비리 병리학이라고 불린 기술 역학적 단계이고, 두 번째는 요인과 발생의 인과적 관계를 검정하는 분석 역학적 단계이다. 기술 역학적 접근은 암질환의 발생, 유병 및 사망 양상을 인구집단별로 파악, 비교하는 것이 주요 내용이다. 이 기술 역학적 지식은 발병 원인 가설에 관한 중요한 실마리를 제공한다.

가. 암 통계 지표

암 통계에서 가장 흔히 사용하는 통계지표는 인구 10만 명(또는 100만 명)당의 비율로 표현되는 발생률, 유병률, 사망률, 이다. 그러나 국가 간 또는 지역 간의 차이나 시대적 추세 등을 비교하는 경우는 이러한 지표를 비교 가능하도록 가공한 비교지표(연령표준화율, 누적률 등)를 사용한다. 비교지표를 사용하지 않고 실제지표로 비교하면 비뚤어진 비교가 된다.

연령표준화율(age standardized rate; ASR)또는 연령 보정률은 비교하고자 하는 인구 집단의 연령 구성을 동일하게 하여 가공, 산출한 전체율이다. 예를 들어 각 연령군의 암발생률이 두 지역 모두에서 똑같다 하더라도 인구 집단의 연령별 구성이 다르다면 전

체율은 다르게 나타난다. 그리하여 ASR은 그 대상 집단의 연령구조를 같도록 가상하여 산출한 전체율이다. 암 통계의 국제비교를 위한 ASR은 소위 세계표준인구(world standard population)의 연령구조를 사용하여 산출한다. 각 지역의 성별, 연령군별 비율을 세계표준인구의 각 연령군에 적용하면 각 연령군에서 기대되는 가상의 발생(또는 사망) 수가 산출되는데, 이를 모두 더 하면 인구 10만 명에서 발생(또는 사망)할 수 있는 총합이 되고, 이것이 전체율인 표준화율이다. ASR은 전체율이기 때문에 연령군 간의 발생수준 차이가 나타나지 않는 제한 점이 있다. 예를 들어 모잠비크에서 연령보정 전체 간암 발생률이 미국에 비하여 약 50배나 높게 나타나고 있으나, 실제 노년층에 국한해보면 2배에 지나지 않는다. 누적률(cumulative rate;CR)은 0세에서부터 일정 연령까지(예:64세 또는 74세)각 연령군별 비율(발생률 또는 사망률)을 모두 더하는 것으로, 그 연령에 도달할 때까지의 누적위험도를 나타낸다. 예를 들어 0~74세의 누적 암 발생률이 30%라면, 그 인구집단에서는 태어나서 74세가 될 때까지 10명중 3명이 암에 걸린다는 것을 의미한다. 0~64세와 0~74세의 누적률을 동시에 비교해보자면 지역 간의 차이는 물론 65~74세에서의 양상까지도 같이 비교할 수 있어 ASR보다 더 나은 비교지표가 된다. 한편 절대빈도(발생률, 사망률, 유병률 등)가 아닌 상대빈도(점유율 등)로써 지역 간 또는 시대 간 비교를 하는 것은 실제의 차이나 공통점을 반영하지 못하는 비뚤림의 가능성이 높아 비교지표로는 거의 무용하다.

1) 우리나라의 전체 암질환 발생 수준

2000년을 전후한 시기에 우리나라의 실제 암 발생수준은 인구 10만 명당 남자는 연평균 220~250명, 여자는 185~210명이었으며, 74세까지의 누적발생률은 남자 31~37%, 여자 15~20% 정도였다. 한편 비교지표 ASR로 본 발생률은 남자의 경우 서울 298.3, 대구 295.9, 광주 301.3 수준으로 비슷하지만, 제주도는 256.8로 다른 지역에 비해 발생수준이 낮다. 여자의 경우는 서울 지역의 ASR이 190.7로 높고, 대구와 광주는 176 전후로 비슷하며, 제주도 지역은 145 정도로 남자의 경우와 같이 다른 지역에 비하여 낮은 수준이다. 한편 5년 전인 1993~1997동안 서울시 발생수준ASR과 비교하면 남자는 약1%, 여자는 약 5%정도 상승하였다. 연령군별 발생 양상을 서울, 광주, 대구의 암 발생통계로 살펴보면, 20세 이전까지 암 발생은 매우 낮으며(평균 발생률은 10,000명에 1명 전후), 성별 및 지역별 차이는 거의 없다. 20세 이후부터는 연령이 증가하면서 암 발생도 증가하는데 49세까지는 여자의 암 발생 수준이 남자보다 높다. 이러한 현상은 전 세계 거의 모든 지역에서 공통적으로 나타나는데, 남녀 간의 호발 암 부위가 다르고, 이 연령층에서 호발하는 암이 여성에게 있기 때문이다.

남자의 경우 연령 증가에 따른 암 발생 양상을 보면 30세 이후부터 암 발생이 급격하게 증가하는데, 5살이 많아짐에 따라 1.5~2배씩 증가한다. 30대 남성의 암 발생률은 4~8명/10,000명 정도이고, 40대에서는 15~29명/10,000명, 50대에서는 45~80명/10,000명 정도이며, 60대에서는 120~180명/10,000명이고, 70대 이후에는 250~350명/10,000명 전후이다. 한편 우리나라 남성의 암 발생 양상을 지역별로 비교해보면, 전체적으로 광주 및 대구의 암 발생률이 서울시와 비슷하나, 75세 이상에서는 서울시의 발생률이 높다.

여자는 연령에 따른 암 발생 양상이 남자와 차이가 있다. 25세 이후부터 암 발생이 높아지는데, 25~49세까지는 5살이 많아짐에 따라 암 발생이 1.5~2배씩 증가하다가 50세 이후부터 증가세가 현저히 낮아지고, 70세 이후에는 거의 일정한 수준을 보인다. 그리하여 전체적으로 보면 여자의 발생 수준이 남자보다 낮게 나타나는데, 이는 주로 50세 이후의 남녀 간 차이가 반영된 것이다. 25~34세군 여성의 연간 암 발생률은 4.5~8.5명/10,000명 정도이고, 35~49세군은 14~29명/10,000명이 발생하며, 50대 여성에서는 36~46명/10,000명 정도이고, 60대 여성은 70명/10,000명 전후이며, 70대 이후는 100/10,000명 정도에서 암이 발생한다. 한편 남성과는 달리 우리나라 여성의 암 발생 양상(연령군 별 발생수준)은 45세 이전까지는 지역별로 차이를 보이지 않고, 45세 이후의 암 발생률이 서울에서 높아 전체 발생률이 높은 것으로 나타난다.

〈표 2-2〉 우리나라의 암 발생수준(모든 부위)

성별	지역	조(실제)발생률 (인구10만 명당)	연령표준화율 (인구10만 명당)	0~74세 누적발생률(%)
남자	전국1999~2002	254.2	284.5	34.6
	서울1998~2002	242.3	298.3	34.7
	대구1998~2002	236.6	295.9	35.6
	광주1998~2002	224.6	301.3	37.0
	제주2000~2002	232.6	256.8	31.2
여자	전국1999~2002	195.7	164.7	18.2
	서울1998~2002	208.2	190.7	21.3
	대구1998~2002	195.7	176.5	19.6
	광주1998~2002	184.5	175.7	19.6
	제주2000~2002	187.5	144.9	15.1

2) 우리나라 암 발생의 원발 부위별 상대빈도

2000년 전후에 전 연령층에서 나타난 상위10대 암 발병 부위를 서울, 광주, 대구 지역의 통계로 제시하였고, 연령군에 따라 암의 호발 부위가 다르기 때문에 특징 연령군을 분리하여 발생빈도가 높은 부위를 서울 지역의 통계를 인용하여 제시한다.

〈표 2-3〉 전 연령의 상위 10대 암 발병 부위

순위	남자(%)			여자(%)		
	서울	광주	대구	서울	광주	대구
1	위 (21.9)	위 (22.3)	위 (24.5)	유방 (16.6)	위 (15.6)	위 (16.7)
2	간 (16.5)	간 (17.7)	간 (17.3)	위 (14.0)	갑상샘 (12.7)	유방 (15.4)
3	폐 (15.1)	폐 (15.7)	폐 (16.6)	대장(직장) (10.8)	유방 (12.6)	대장(직장) (10.1)
4	대장(직장) (12.2)	대장(직장) (9.0)	대장(직장) (9.9)	자궁경부 (9.8)	대장(직장) (9.7)	자궁경부 (9.7)
5	방광 (3.4)	식도 (3.3)	담낭, 담관 (3.2)	갑상샘 (8.0)	자궁경부 (8.5)	폐 (7.8)
6	전립선 (3.2)	방광 (3.2)	방광 (3.0)	폐 (7.2)	폐 (7.5)	간 (7.2)
7	췌장 (2.8)	담낭, 담관 (3.1)	식도 (2.7)	간 (6.4)	간 (5.9)	갑상샘 (6.3)
8	신장,요로 (2.5)	비호지킨 림프종 (2.6)	췌장 (2.4)	난소 (3.2)	담낭, 담관 (3.3)	담낭, 담관 (4.2)
9	비호지킨 림프종 (2.5)	췌장 (2.5)	비호지킨 림프종 (2.1)	담낭,담관 (3.1)	난소 (2.9)	난소 (2.8)
10	담낭,담관 (2.5)	전립선 (2.4)	전립선 (2.1)	췌장 (2.4)	췌장 (2.4)	췌장 (2.4)
총예수	59,887	7,639	15,093	51,125	6,358	12,268

가장 많이 발생하는 암은 위암, 간암, 폐암 및 대장암으로, 이 4대 암의 발생 점유율은 약 66%에 이르고 있어 전체의 약2/3을 차지하는 편중현상을 보인다. 이후 5위에서 10위의 암은 지역간에 순위의 차이가 약간 있으나 방광암, 식도암, 전립선암, 담낭-담관암, 췌장암, 비호지킨림프종 등이며, 이들은 전체 암 발생의 16~17%를 차지하고 있다.

여성의 경우 호발 암의 발생 순위가 지역에 따라 다소 차이를 보인다. 서울의 경우는 유방암(16.6%), 위암(14.0%), 대장암(10.8%), 자궁경부암(9.8%), 갑상샘암(8.0%)이 상위 5대암으로 전체 발생의 59.2%를 차지하고 있으며, 광주의 경우는 위암(15.6%),갑

상샘암(12.7%), 유방암(12.6%), 대장암(9.7%), 자궁경부암(8.5%)이 5대 암을 이루고 있다.(전체 발생의 59.1%). 대구는 위암(16.7), 유방암(15.4%), 대장암(10.1%), 자궁암(9.7%), 폐암(7.8%)의 순서를 보이며, 상위 5대 암이 전체 발생의 59.7%를 차지한다. 이후 6~10위는 폐암 간암, 난소암, 담낭-담관암 및 췌장암이 차지하고 있으며 전체 발생의 22~23%를 차지하여 특정 부위 암 발생의 편중현상이 남성의 경우보다는 심하지 않다.

4) 특정 연령군의 상위 5대 암 발병 부위

15세 미만 소아의 암 발생은 전체 발생의 1.0% 정도이다. 호발하는 암은 남녀가 거의 동일한데, 림프성백혈병, 뇌-신경계 암, 골수성백혈병, 비호지킨림프종 순이다. 남성의 경우 5위는 골암이다. 이들 5대 암의 점유율은 2/3정도 이다.

남성 암의 37% 정도가 40~59세 연령층에서 발생하는데, 간암이 가장 많이 발생하며 위암, 대장암, 폐암의 순으로 4대 암이 전체의 70%를 차지하고 있다.

남성의 암의 1/2이상이 60세 이후에 발생한다. 이 연령층에서 호발하는 부위는 위와 폐가 각각 1,2위이고, 이어서 간, 대장 순이며(4대 암의 점유율은 67%이상), 5위는 전립선이다. 여성에서 호발하는 암 부위는 연령층에 따라 차이가 있다. 여성 암의 1% 정도가 15세 미만에서 발생하는데, 호발하는 부위는 남성 소아와 동일하지만 점유율은 59% 정도로 남성보다는 5대 암의 편중현상이 낮다.

여성 암의 약 1/3정도가 25~49세에서 발생하는데, 유방암 발생이 월등하게 높고 갑상샘암, 자궁경부암, 위암, 대장암의 순이며 상위 5대 암의 점유율은 73% 정도이다. 여성 암의 65% 정도는 50세 이후, 즉 폐경기 이후에 발생한다. 50~69세군의 호발 부위를 보면 유방 및 위 각각 15.4% 14.3%로 1,2위를 차지하고 있으며, 대장이 12.6%로 3위, 자궁경부와 간이 각각 4위와 5위를 차지한다. 상위 5대 암의 점유율은 약 60%이다. 70세 이후 여성에서는 위암, 대장암, 폐암, 간암 및 담낭 암이 상위 5대 암을 이루고 있다.(5대 암 점유율은 약 62%).

나. 주요 부위별 암 발생 양상

1) 식도암(ICD-10; C15)

발생률은 대부분 남자 3~7명/10만, 여자 1~3명/10만 정도이나 지역적 또는 인종적으로 매우 큰 변동 폭을 보인다. 발생률이 유난히 높은 지역으로 중앙아시아 식도암벨트라고 불리는 지역이 있다. 이란 카스피 동쪽 해안 지역에서부터 카자흐스탄, 우즈베

키스탄 지역을 거쳐 중앙아시아, 몽골, 중국 북부, 시베리아 동북부 지역으로 연결되는 곳이다. 특히 이 지역의 터키계 인종과 몽골계 인종에서 유난히 많이 발생하는데, 남자의 발생률은 40~85명/10만에 달하고 있으며 여자는 남자 발생률의 1/2~1/3 수준이다. 아시아에서는 중국 남자(10~20)와 일본 남자(11~15)의 발생률이 높은 반면 여자는 보통수준(1~3)이다.

최근에는 미국 흑인 남자들의 발생률이 증가(10~15)하고 있으며, 흑인 여자도 높은 편이다(3~5). 같은 지역의 백인은 남자4~7, 여자1~3이다. 유럽에서는 프랑스 남자의 발생률이 높은데(11~15), 특히 칼바도스, 망슈, 솜므 지역에서 높다(15 전후). 같은 지역의 여자는 1~2정도이다. 영국 남자(8~9)와 여자(3~5)에서도 약간 높은 편이다.

우리나라 남자의 발생률(ASR)은 8~11 정도로 약간 높은 편이며 여자는 남자의 1/10 수준이다.

2) 위암(ICD-10;C16)

국제공인 통계상으로 일본과 한국의 발생률이 전 세계에서 가장 높다. 위암 발생률이 가장 높은 지역은 일본의 히로시마와 야마가타 지역이다. 이 지역의 연간 ASR(1998~2002)은 남자 80 전후, 여자는 31 전후이다. 74세까지의 누적발생률로 보면 남자는 10.0%, 여자는 3.5% 전후이다. 다음은 우리나라 대전(남자:73.8, 여자:29.1), 대구(남자:69.2, 여자:28.8)지역이다. 일본의 다른 지역과 우리나라 다른 지역의 발생수준은 비슷하여 남자에서 ASR이 55~67수준이다. 중등도의 발생수준(남자의 ASR이 25~40사이)을 보이는 지역은 남미 지역, 중국, 러시아, 이탈리아, 포르투갈, 에스토니아, 리투아니아 등이다. 그 외 아프리카 지역을 포함하여 서유럽, 북미, 서남아시아 지역의 위암 발생률은 낮은 편이며, 미국 백인의 발생률이 가장 낮다(ASR 6~7정도).

지난 50여 년 동안 위암 사망률 및 발생률은 거의 모든 지역에서 감소하는 역학적 변동을 보이고 있는데, 병리조직학적 소견상 주로 장형에서 그러한 변동이 있다고 알려졌다. 우리나라 위암 발생 양상을 서울시 암 발생통계()에서 보면 연평균 실제발생률은 남자 53.0, 여자 29.2이며, ASR은 남자 63.7, 여자 27.1이고, 0~74세까지의 누적발생률은 남자 7.7%, 여자 3.2%에 비해 5~5% 정도 낮아진 수준이다.

전체 발생률의 남녀 차이는 각 지역에서 거의 일정하지만, 연령군에 따라 차이가 크다. 20 이전에는 남녀 차이가 거의 없다가, 20~34세에서는 여자의 발생률이 남자보다 약간 높다. 35세 이후부터 남자의 발생률이 급격하게 높아져 남녀 간의 차이가 2.0~3.0 배로 높아지고, 50세 이후 남성에서는 연령이 5세 증가할 때마다 발생률이 약 100명/100,000씩 는다.

남자의 위암 발생부위는 34.2%가 전정부이고, 체부는 21.9%이며, 분문부는 3.9%, 위저부는 0.5%, 유문부는 1.3%이며, 소만이 2.9%, 대만이 0.3%이다. 여자의 위암 발생부위는 30.8%가 전정부이고, 체부는 25.1%이며, 분문부는 2.7%, 위저부는 0.6%, 유문부는 1.1%이며, 소만이 2.4%, 대만이 0.2%이다.

3) 대장암

결장암과 직장암을 합하여 대장암이라고 하는데, 소득수준이 높은 집단에서 발생률이 높아 선진국 암이라고 부른다. 45세 이전까지는 남녀 발생수준이 비슷하다가 이후 남자의 발생률이 여자보다 높아져 전체적으로는 남자에서 높게 나타난다.

약 20년 전까지만 해도 미국 백인, 하와이 원주민 등의 발생수준이 가장 높았는데, 1993~1997년 통계에서는 하와이의 일본계 미국인과 일본 지역의 발생률이 가장 높다. 1998~2002년 통계에서도 일본 미야기, 야마가타, 히로시마 지역의 발생률이 가장 높아 남자 55~59, 여자 31~33 정도였다. 뉴질랜드인, 오스트레일리아인, 하와이 일본계 미국인의 발생률도 높으며(ASR 남자:50 전후, 여자:35 전후), 미국 및 캐나다(백인, 흑인 등)에서도 발생률이 높다(ASR 남자:40~50, 여자:30~36). 유럽이 그 다음이고(ASR 남자:35~40, 여자:25~30) 아시아에서는 일본, 이스라엘, 싱가포르 등을 제외하면 대부분 낮다. 지난 10여 년 동안 일본인의 대장암 발생률이 급격하게 증가하고 있는데, 미국의 일본계 주민의 발생률이 다른 인종보다 높은 현상과 함께 많은 관심을 끌고 있다. 한국에서도 대장암 발생률이 매년 늘고 있다. 반면 미국 백인에서는 대장암 발생률이 1985년 이후로 계속 줄고 있다.

결장암의 발생수준이 전반적으로 직장암 발생수준보다 높으나, 대장암 전체 발생수준이 높은 지역에서는 그 차이가 더 현격하여 2~3배 정도가 된다. 우리나라의 경우 1998~2002년 동안 서울 주민의 연평균 발생률은 남자 36.1, 여자 21.4인데, 이는 5년 전인 1993~1997년의 연평균 발생률보다 남자는 32%, 여자는 24.4% 증가한 수준이다. 결장암과 직장암을 구분해보면 결장암의 발생 증가율이 남자 42.8%, 여자 32.2%로, 직장암 발생 증가율인 남자 25.2%, 여자 12.8%보다 월등히 높았다.

한편 1998~2002년 동안의 광주 지역 연평균 발생률은 남자 27.2, 여자 17.4로 5년 전의 서울 지역 발생수준과 비슷하여, 국내에서도 대장암 발생수준의 지역 간 차이가 있음을 보여준다. 대구 지역의 표준화율은 남자 28.7, 여자 18.0으로 서울과 광주의 중간 정도이다. 지역 간 차이를 연령군별로 살펴보면 남자는 45세 이후의 발생률이 차이를 보이며, 여자는 60세 이후의 발생률에서 차이를 보인다.

4) 간암(ICD-10;C22)

간에 발생하는 암의 대부분은 간세포암이며, 지역 또는 인구 집단 간에 발생수준의 차이가 가장 많은 암이다. 세계암발생 통계집 제9집을 보면 간암 발생수준은 특정한 지역이나 인구집단을 제외한 대부분에서 매우 낮아 연령표준화 발생률이 10만 명당 5명 이하이다. 간암 발생이 가장 높게 나타난 지역은 우리나라 부산과 광주이다(남자:50 전후, 여자:15 전후). 약 5년 전의 통계(제8집)에서는 중국 치둥 지역과 타이의 콘캔지경이 가장 높았는데, 제9집에는 이 지역의 통계 수 수록되지 않았다. 간암의 발생수준을 크게 3등급으로 나누면, 지구상의 대부분 지역은 낮은 발생수준(남자:10 미만, 여자:1~5)에 속한다. 중등도 발생수준(남자:10~25, 여자:6~10)에 속하는 지역은 그리 많지 않은데, 미국의 아시아계 인종, 프랑스 일부 지역, 북부 이탈리아, 필리핀, 타이, 싱가포르, 하와이, 스위스, 일부 지역이 여기에 속한다. 발생수준이 높은 지역(남자:25 이상, 여자:10 이상)은 한국, 일본, 중국 등의 극동지역이다.

서울(1998~2002)의 간암 발생률은 남자 44.1, 여자 13.0로 5년 전(1993~1997)에 비하여 남자는 약 5% 낮아졌고, 여자는 변화가 없다. 남자의 발생률이 여자보다 약 3.5~5배 높은 것은 30세 이후의 발생률이 현저한 차이를 보이기 때문이다. 남자의 간암 발생수준은 우리나라 안에서도 지역 간 차이를 보인다. 광주와 부산 지역의 경우 다른 지역보다 남자의 간암 발생률이 높게 나타난다. 광주 지역 남자의 연 평균 실제 발생률이 높게 나타난다. 광주 지역 남자의 연평균 실제 발생률은 39.7이지만, 비교를 위한 ASR은 50.2로 서울의 44.1보다 높다. 74세까지의 누적발생률도 광주 남자는 6.1%로 서울의 5.2%보다 월등히 높다. 이러한 차이는 45세 이후의 발생률이 광주 지역에서 높기 때문이다. 대구의 간암 발생률은 남자 46.1, 여자 12.9로 광주와 서울의 중간 정도이다.

5) 췌장암(ICD-10; C25)

심한 통증과 급격한 임상경과를 거치며 예후가 좋지 않은 암이다. 남자의 발생이 여자보다 약 1.5배 높으며 미국 흑인 남자의 발생률이 높아(12~15)같은 지역의 백인 남성에 비하여 1.5배 정도 된다. 발생률이 가장 낮은 지역은 인도, 타이, 남미 등이며, 발생률은 1.0 전후이다.

우리나라의 경우 상대빈도는 남자의 경우 7~9위, 여자는 10위권에 있으며, 서울에서의 실제 발생률(1998~2002)은 남자 6.7, 여자 5.1이며 ASR은 남자 8.7, 여자 5.0이다.

6) 폐암(ICD-10; C33-34)

과거 서양 남성에서 가장 많이 발생하는 암이었으나 1995년 이후 발생률이 감소하고 있다. 미국 흑인 남자의 발생률이 85~95로 가장 높고, 하와이 원주민 및 서양 백인 남자는 50~65 정도이다. 아시아 지역에서는 홍콩 남자(57.9)와 싱가포르 중국계 남자(51.8)에서 높고, 다음이 우리나라 남자(50 전후)이며, 일본 남자는 40 전후로 중등발생 수준이다. 발생률이 낮은 지역은 인도와 중미 지역(10 전후)이다.

여자의 발생수준을 보면 미국 켄터키 지역이 ASR 50정도로 가장 높다. 미국 다른 지역 여자의 ASR 50정도로 가장 높다. 미국 다른 지역 여자의 ASR은 38~40정도이고, 중국 하얼빈 비역 여자의 경우 35정도로 높다. 영국 여성도 20~30정도로 높은 편이고, 유럽지역과 한국, 일본 여자는 10~15정도로 중증도 수준이며 인도와 쿠웨이트의 여자는 1~3 정도이다.

1998~2002년 서울 지역의 ASR은 남자 49.7, 여자 14.4였으며, 5년 전에 비하여 약간 증가했다. 50세 이후에는 폐암 발생률이 급격하게 높아진다. 74세까지의 누적발생률은 남자 5.9%, 여자 1.7%이다. 상대순위는 남자에서 3위, 여자에서 6위로 다발하는 암에 속한다. 발생률의 지역 간 차이는 보이지 않는다.

7) 피부암(ICD-10; C43-44)

피부암은 크게 흑색종 melanoma skin cancer; MSC(C43)과 기타 피부암nomelanoma skin cancer; NMSC으로 구분하는데, NMSC는 정확한 자료 수집이 어려워 관련 통계를 구하기가 어렵다. 피부암 발생률은 인종, 특히 피부색에 따라 100배 이상의 차이를 보인다. 백인의 발생률이 유난히 높는데, 특히 앵글로색슨족에서 높다. MSC는 남자의 경우 몸통에, 여자는 하지에 많이 생기는데 오스트레일리아 백인이 가장 높은 발생률을 보이고(남자:30~50, 여자 :20~30), 미국 백인의 발생수준(남자:15전후, 여자 :10~13)이 같은 지역의 흑인에 비하여 약 20배 높다. NMSC는 얼굴, 머리, 목, 등에 자주 생기는데, 유럽의 백인과 남의 브라질, 아르헨티나 국민의 발생률이 높아(50~120) 아시아 지역의 약 50~80배 정도이다. 황색 인종의 발생률은 매우 낮아 1~5정도이다.

우리나라(서울 지역, 1998~2002)의 피부암 ASR은 MSC가 남자 0.6, 여자 0.5이며, NMSC는 남자 2.4, 여자 1.8정도이다.

8) 유방암(ICD-10;C50)

미국 백인 여자에서 가장 많이 발생하는 암으로, ASR이 90~100 정도이며 74세까지의 누적발생률은 10~13%이다. 다음으로 발생률이 높은 집단은 유럽 백인 및 미국 흑인 여

자로 70~90 정도이다. 아시아 지역은 30~40 정도(유대인 제외)이며, 0~74세 누적률은 2~4% 정도이다. 유방암은 남성에서도 연평균 100만 명당 2~4명 정도 발생한다. 1998~2002년 동안 서울시에서는 76명의 남성 유방암 환자가 발생했는데, 주로 70세 이후에 발병했다. 미국 백인 여성의 경우 1998년 이후 매년 유방암 발생률이 줄고 있는데, 우리나라에서는 발생률이 증가하고 있다.

여성 유방암의 경우 연령에 따른 발생률 곡선은 발생률이 높은 지역과 낮은 지역에서 다른 모양으로 나타난다. 발생률이 높은 지역의 연령별 발생률 곡선은 소위 '이봉성' 모양을 보이는데, 50세 전후로 한 번 정점을 보이고 약간 정체되다가 이후 연령이 증가하면서 다시 발생률이 높아지는 형태이다. 발생수준이 낮은 지역에서는 50세 전후에 정점을 보이고 이후 연령이 증가 하면서 발생률은 낮아지는 '일봉성' 모양으로 나타난다. 우리나라와 일본 등지에서는 일봉성을 보이고, 미국과 유럽 등지에서는 이봉성을 보인다.

우리나라의 여성 유방암을 보면, 서울의 경우 1998~2002년 동안의 연평균 발생률이 28.8인데, 이는 5년 전인 1993~1997년의 연평균 발생률 20.9보다 38% 이상 증가한 수준으로, 특히 35~54세 연령의 발생률 증가가 현저했다(약 1.4배 증가). 한편 1998~2002년 동안의 광주지역 연평균 발생률은 21.2로 5년 전의 서울 지역 발생수준과 비슷하여 유방암 발생수준의 지역 간 차이가 있음을 보여준다. 대구의 발생률은 24.9로 서울과 광주의 중간 정도이다. 지역 간 차이를 연령별로 살펴보면 40세 이후의 발생률에서 차이를 보인다.

9) 자궁경부암(ICD-10; C53)

중남미(브라질, 페루, 콜롬비아, 칠레 등) 지역과 아프리카 지역의 발생률이 높다(ASR 40~45 정도). 다음이 세르비아와 인도 지역, 그리고 필리핀, 타이 등의 동남아시아 지역으로 ASR이 20~25 정도이다. 우리나라와 동유럽, 러시아 등은 10~15정도이고, 중국과 이스라엘의 발생률이 가장 낮다(ASR 3~6). 일본은 5~12로 지역에 따라 차이가 있으며, 중국은 홍콩(9.8)을 제외한 다른 지역은 발생률이 매우 낮다. 또한 같은 지역이라도 경제적 수준, 인종, 종교적 배경에 따라 발생률이 많은 차이를 나타낸다.

자궁경부암은 과거 우리나라 여성에서 위암 다음으로 많이 발생하는 암으로 약 14%의 점유율을 보였으나, 최근에는 유방암, 대장암 및 갑상샘암의 상대적인 증가와 자궁경부암 발생 자체의 감소로 순위는 4~5위가 되었으며 점유율도 9~10% 정도이다. 서울의 표준화 발생률(1998~2002)은 17.8인데, 5년 전(1993~1997)의 22.4에 비하여 감소한 것을 알 수 있다. 자궁경부암은 25세 이후에 발생이 시작하고 60대에서 가장 높은 발생

수준을 보인다. 대구의 표준화 발생률은 16.0, 광주 표준화 발생률은 14.5로 서울보다 낮으나 지역 간 차이로 보기는 힘들다.

10) 전립선암(ICD-10; C61)

인종과 지역에 따라 변동 폭이 크며, 미국 남성에서 가장 많이 발생하는 암이다. 미국 흑인 남자의 ASR이 180~200 정도로 가장 높고, 같은 지역의 백인은 100~120 정도이다. 유럽 남자는 40~80 정도이고 아프리카 흑인은 40 이하이다. 아시아 지역에서는 이스라엘에서 발생률이 높고(50.2), 터키, 필리핀, 싱가포르, 일본 지역은 15~25수준이며, 다른 지역은 대부분 10이하로 발생수준이 낮다.

우리나라 서울의 ASR(1998~2002)은 12.7이고 발생 순위는 6위인데, 약 5년 전(8.4)에 비하여 1.5배 이상 발생률이 증가했다. 광주의 ASR(1998~2002)은 9.0이며 순위는 10위를 차지하고 있다.

11) 방광암(ICD-10; C67)

유럽 지역, 특히 이탈리아와 스페인 남자의 ASR이 30~40수준으로 가장 높으며, 다른 유럽 지역과 미국 백인 남성의 ASR은 20~25 정도이다. 미국 흑인 남자의 ASR은 10 전후이고, 아시아 지역은 이스라엘 유대인(28정도)을 제외하고는 10이하이다.

여성의 발생수준은 남자의 1/4~1/7 정도로 낮으며 지역적 양상은 남자의 경우와 비슷하다.

우리나라에서는 남자에서 5~6번째로 많이 발생하지만 점유율은 전체 발생의 3.4% 정도로 낮다. 서울의 ASR(1998~2002)은 남자 11.0, 여자 2.1으로 5년 전에 비하여 별다른 변동이 없다. 광주 지역의 ASR(1998~2002)도 남자 10.2, 여자 2.1로 서울과 비슷한 수준이다.

다. 암으로 인한 사망 양상

1) 암 사망률의 국제적 현황

모든 부위의 암에 의한 연령표준화 암 사망률(1988~1992)을 보면 남자의 경우 사망수준이 낮은 편에 속하는 지역은 이스라엘과 스웨덴 등으로, 연 평균 암 사망률이 10만 명당 120명 전후이다. 그리스, 일본, 포르투갈, 핀란드 등이 150 전후로 중간 수준에 있으며, 높은 편에 속하는 서양 대부분의 나라는 암 사망률이 200 전후이다. 여자의 암 사망률은 남자보다 낮아 대부분의 나라에서 80~100정도를 나타내지만, 영국, 뉴질랜드,

덴마크, 헝가리 등은 120~140으로 약간 높은 편이다.

과거 40년(1953~1992) 동안의 암 사망률 변동추이를 보면, 남자의 경우 대부분의 나라에서 15~20% 정도가 증가했다. 핀란드는 오히려 감소했는데, 스웨덴과 덴마크에서는 1970년대 중반까지 증가하다가 이후부터는 감소하였으며, 이스라엘, 스위스 등은 별다른 변동 없이 일정한 수준을 유지했다. 여자에서는 대부분 암 사망률이 감소하였으나, 영국은 증가하는 양상을 보였고, 오스트레일리아와 미국에서는 별다른 변동이 없었다. 1991년 이후 미국인의 암 사망률은 뚜렷이 감소하고 있다.

라. 우리나라의 암 사망률 현황

통계청에서 발간한 우리나라의 2008년도 사망원인 통계연보를 보면 남자 사망자 총 136,932명 중 암으로 사망한 경우가 43,785명으로 32.0%를 차지하고 있다. 여자는 총 사망자의 23.0%(25,127명/109,181명)가 암으로 인한 사망자이다. 10만 명당 연간 사망자 수로 본 실제 암 사망률은 남자 176.9, 여자 101.9이다. 국제비교지표인 ASR로는 남자 153.6, 여자 63.4이다. ASR을 통해 과거 약 20년간(1987~2008)의 암 사망수준의 변화를 보면 남녀 모두 1994년까지 지속적으로 증가하다가 그 이후에는 감소하는 경향을 보인다. 남자의 경우 1987년 156.0에서 1994년 194.1로 약 24.4% 정도가 지속적으로 증가했고(여자는 64.6에서 77.4으로 19.8% 정도), 이후로는 암 사망률이 감소 추세를 보여 2003년 179.5(여자:73.6), 2004년 176.2(여자:71.2), 2005년 169.1(여자:70.3), 2006년 164.5(여자:68.2), 2007년 157.9(여자:65.5), 2008년 153.6(여자:63.4)이었다.

1) 주요 부위별 암 사망 점유율

폐암에 의한 사망자가 가장 많아 암 사망자의 24.9%를 차지하고 있고, 다음이 간암으로 19.4%, 3위는 위암(15.3%), 그리고 대장암이 4위로 8.8%정도를 차지하고 있다. 이 4대 암이 차지하는 점유율은 전체 암 사망자의 약 70% 정도이다. 1995년 전후의 암 사망 순위는 간암(24%), 위암(22~23%), 폐암(20%) 순이었다. 남성에서 폐암으로 인한 사망이 위암 및 간암으로 인한 사망보다 많아지기 시작한 시점은 1999년 이후이다.

여성에서는 2008년부터 폐암에 의한 사망이 1위로 암 사망자의 15.5% 정도를 차지하고 있으며, 다음은 위암으로 14.3%, 3위와 4위는 대장암과 간암으로 각각 11.5% 전후를 차지하고 있다. 5위는 유방암(6.8%)이며 이들 5대 암의 점유율은 약 60% 정도이다. 6위는 췌장암(6.5%)이고 자궁경부암은 7위로 3.8% 정도의 점유율을 보인다. 1993~1997년에 비해 1998~2002년도 자궁경부암 발생률이 감소한 것에 반해, 같은 기간의 자궁경

부암 사망 점유율은 증가한 것을 그림 1-3에서 볼 수 있다.

남녀 모두에서 부위별 암 사망 점유율이 발생 점유율과는 많은 차이를 보이고 있는데, 이는 발생한 암의 예후 또는 치료 효과가 부위에 따라 차이를 보이는 것과 관련 있다.

〈표 2-4〉 우리나라 암 사망자의 부위별 상대빈도(2008)

순위	남자	여자
1	폐(24.8%)	폐(15.5%)
2	간(19.4%)	위(14.3%)
3	위(15.3%)	대장(12.0%)
4	대장(8.8%)	간(11.1%)
5	췌장(4.9%)	유방(6.8%)
6	식도(2.8%)	췌장(6.5%)
7	전립선(2.7%)	자궁경부(3.8%)

2. 종양의 원인

가. 서론

근대 의학이 발전함에 따라 의학자들은 종양을 일으키는 원인을 찾는 연구를 통하여 여러 요인을 밝혀내고 이들이 작용하는 기전을 구명해왔다. 이러한 연구에 힘입어 우리는 암이 발생하는 기전에 대하여 완전하지는 않으나 많은 부분을 이해할 수 있게 되었다. 사람에서 발생하는 암은 불가피한 현상이 아니며 대부분이 외부요인에 의해 발생하는 것으로 밝혀짐에 따라 암의 상당 부분(50~80%)은 예방이 가능하다고 추정하고 있다. 암을 예방, 진단, 치료하는 방법을 개발하기 위해서는 암이 발생하는 기전을 이해하는 것이 필수이다. 따라서 지금까지 알려진 주요 발암 원과, 이들에 의한 발암 기전을 살펴보기로 한다.

나. 암을 일으키는 요인의 동정

1) 역학조사

특정한 종양이 어떤 환경적 요인과 연계되어 많이 발생하는가를 분석하여 발암원을 검색한다. 18세기에는 굴뚝 청소부들에서 음낭암이 많이 발생한다는 현상을 영국의 포트가 발견했으며, 19세기 말에는 콜타르를 사용하는 산업체의 근로자에서 피부암 발병률이 높은 것이 발견되었다. 여성의 출산력과 유방암의 발생도 연계되어 있음이 알려졌다.

2) 실험적 접근

가) 돌연변이능 분석

발암원은 돌연변이를 유발하는 능력을 갖고 있으므로, 발암능과 돌연변이능이 비례한다. 따라서 돌연변이를 일으키는 물질을 선별하여 발암원을 찾는다.

미생물을 이용하여 발암원을 검색하는 대표적인 방법이 에임스 시험이다.

나) 형질전환 분석

NIH3T3 섬유모세포와 같은 배양세포를 형질전환하는 능력을 분석하여 발암원을 선별한다.

다) 동물실험

발암원으로 의심되는 물질을 동물에 투여하여 발암능을 검증한다. 1915년에는 고환암을 일으킬 것으로 추정된 콜타르를 토끼 귀에 오랫동안 반복하여 칠함으로써 암을 실험적으로 유발하는데 성공하였다.

라) 물질의 동정

동물실험에 의해 발암능이 증명된 발암물질의 화학적 성상을 동정한다.

1933년에 콜타르에 들어 있는 다방향성 탄화수소인 벤조피렌이 발암물질임이 처음으로 증명 되었다,

다. 인체 암의 주요 원인

암은 다양한 성상을 가진 질환이며, 그 원인과 발병 기전 또한 다양하다. 그러나 암을 일으키는 요인, 즉 발암원에는 세포의 성장, 분화, 사멸을 조절하는 기전을 변화시킬 수 있는 모든 물질이 포함되며, 이러한 발암원에 대한 개체의 반응은 궁극적으로 개체의 유전자에 의해 조절된다. 즉, 암은 환경적인 요인과 개체의 유전적인 요인 등이 복합적으로 작용함으로써 발생한다. 발암원은, 암을 일으키기보다는 암이 일어날 확률을 높이는 위험인자라도 정의된다.

발암원의 종류는 다음과 같이 분류할 수 있다.

1) 화학발암원

i. 환경화학물질

- ii. 호르몬
- iii. 약물
- 2) 물리발암원
 - i. 전리방사선
 - ii. 석면
- 3) 생물발암원
 - i. 바이러스: DNA바이러스, RNA바이러스
 - ii. 박테리아
 - iii. 기생충
- 4) 유전적 요인
 - i. 유전성종양

라. 인체 암의 발암 기전

지금까지 암을 일으키는 다양한 원인들이 알려졌다. 이들은 모두 DNA의 손상을 유발하거나 유전자 발현의 이상을 초래함으로써 세포의 비정상적인 증식을 유발하거나 세포의 정상적인 사멸을 억제하여 암을 유발한다. 암을 일으키는 요인 한 가지만으로는 암이 거의 발생하지 않기 때문에 발암물질 또는 발암 요인은 발암의 확률을 증가시키는 위험인자인 것이다.

발암 과정에서는 여러 가지 유전자가 변화하는데, 이들은 암유전자, 암억제유전자, DNA 손상복구 유전자로 분류 할 수 있다. 발암원은 이러한 유전자의 발현과 기능을 변화시켜 암을 유발한다.

마. 화학물질에 의한 발암 기전

1) 발암원의 분류

매우 다양한 종류의 화학물질이 발암원으로 알려져 있으며, 이들은 자연계에 존재하는 물질이거나 인공적으로 만들어진 생산물이다. 어떤 것은 담배를 태우거나 음식을 요리할 때 형성된다.

2) 기원에 따른 분류

환경성 발암원, 호르몬, 약품, 식이

3) 작용기전에 따른 분류

- ① Genotoxic: DNA와 반응하여 돌연변이를 유도하는 개시자
- ② Epigenetic, Non-genotoxic(DNA 서열 변화를 일으키지 않고 유전자 발현 조절을 변화시켜 암을 유발):전사 활성화, 번역조절, 번역 후 변형, 촉진자

4) ARC의 발암원 분류

5) 주요 화학 발암원

- ① 다환방향족 탄화수소: 벤조피렌
- ② 방향족아민: 벤지딘
- ③ N-니트로화합물: 니트로사민, 질산요소제
- ④ 알킬화제: 할로젠화아릴
- ⑤ 천연물질: 스테로이드 호르몬, 진균독(아플라톡신)
- ⑥ 기타: 중금속(카드뮴, 니켈, 크롬 등), 석면

6) 발암물질의 활성화

가) 발암원의 암 유발 작용

발암원은 매우 다양한 구조를 이루고 있으며 수용성이 낮고 반응성이 낮은 물질이 대부분이다. 이들이 DNA에 작용하여 암을 유발하는 기전은 발암원이 체내에 들어가서 직접 작용하는 직접 발암원과 체내에 흡수된 후 대사되어 극발암물질로 활성화 되어야 비로소 발암원으로 작용하는 간접 발암원이 있음이 밝혀짐으로써 해소되었다. 지금까지 알려진 대부분의 발암원은 간접 발암원이며, 일부만이 직접 발암원이다.

나) 직접 발암원은 전아에 대한 친화도, 즉 친전자성이 커서 반응성이 높은 물질이며, 이들은 DNA나 RNA 그리고 단백질 등 친핵성이 큰 물질과 반응하여 공유결합을 형성하고 이들의 구조와 기증을 변화시킴으로써 암을 유발한다.

간접 발암원은 그 자체로는 반응성이 약한 전 발암 원인이나, 체내에 흡수된 후 간세포 등의 세포질그물에 존재하는 시토크롬 P450 효소계(또는 microsomal mono-oxygenase system이라고도 부른다)에 의해 대사됨으로써 최종 발암물질로 활성화되어 강한 반응성을 나타낸다.

다) 발암원의 대사

체내에 들어온 발암원들은 일반적인 영양분의 대사경로가 아닌 이물질 대사경로에 의해 대사된다. 이 대사 경로를 구성하는 효소는 기질 특이성이 낮고 유도성이 높은 특성을 나타내며, 주로 산화 과정을 통하여 소수성 물질을 친수성으로 변환함으로써 수용성을 증가시켜 체외로 배출되도록 하는 기능을 수행한다. 즉, 이물질 대사경로는 체내에 비수용성 독성물질의 축적을 막고 배출을 촉진시키는 일종의 생체 보호기구로서, 크게 두 단계를 거쳐 진행된다.

① 제1상 반응

제1상반응은 산화, 환원, 가수분해 등을 통해 소수성 화학물질을 수산화하여 극성을 높이는 반응 과정이다. 이 과정에서 친전자성이 큰 에폭시드 등의 중간대사 산물이 합성되는데, 이들은 반응성이 높아서 DNA 등에 작용함으로써 발암원으로 작용한다. 따라서 이 과정이 발암원을 활성화 하는 문제의 과정이다. 이 반응은 기질에 대한 특이성이 다른 여러 종류의 시토크롬 P450을 비롯한 mixed function oxidase라는 일련의 비특이성 다효소계가 관여하는 것으로 밝혀졌으며, 이들을 제1상효소 라고 부른다.

② 제2상 반응

제2상 반응은 접합 또는 생합성 반응으로서 물질의 친수성을 증가시키고 활성화 된 발암원을 불성화 함으로써 이들이 DNA 등과 반응하지 못하게 작용한다. 접합되는 물질로는 글루타티온, 황산, 아미노산 등이 있다. 이 과정에서 관여하는 효소를 2단계 효소라 하며, 에폭시드 수산화효소, 글루타티온-S-전달효소, 황산기전달효소, UDP-글루쿠론산 전이효소, NADPH 퀴논 환원효소 등이 알려져 있다.

이러한 발암원의 대사 과정, 즉 발암원의 활성화와 불활성화 과정을 연구함으로써 암의 발생을 억제하는 방법을 개발할 수 있을 것으로 기대된다. 이는 일단 체내에 흡수된 발암원의 활성화 과정을 억제하거나, 또는 활성화된 발암원의 불활성화를 촉진함으로써 암을 예방할 수 있음을 말한다. 활성화된 발암원들을 세포 내에서 직접 제거하는 각종 라디칼 제거제들을 이런 목적에 이용하려는 연구가 진행되고 있다.

라) 발암원이 돌연변이 유발

발암원은 DNA에 작용하여 돌연변이를 유발함으로써 암을 일으킨다. 발암원이 세포의 유전정보를 보관하고 전달하는 DNA에 변화를 일으킴으로써 암을 유발한다는 체세포 돌연변이설과, DNA 서열변화가 아닌 다른 변화에 의해 암이 유발된다는 후성적가설이

있다. 후성적 기전으로는 유전자의 서열을 변화시키지 않는 DNA 메틸화, 신호전달계의 활성 조절, 유전자 발현 조절, 세포 분화와 성장, 클론 확장의 조절 등이 제시되었다. 지금까지 체세포 돌연변이 가성을 뒷받침하는 연구결과가 많이 보고되었으나, 두 가지 기전이 모두 발암 과정에 작용하는 것으로 알려지고 있다. 화학발암원에 의해 암화된 세포에서 추출한 DNA는 다른 배양 세포를 암화시킨다. 이는 발암원이 DNA의 돌연변이를 유발하고, 이 돌연변이가 DNA가 다른 세포를 암화시켰음을 시사한다. 실제로 발암원의 대부분이 돌연변이 원으로 작용한다. 화학발암원은 DNA 염기의 질소나 산소 원자와 결합하거나, DNA의 형성을 변화시킴으로써 정상적인 염기쌍 짓기 형성을 방해하여 돌연변이를 유발한다.

화학발암원을 검색하는 데는 미생물에서 물질의 돌연변이능을 측정하는 에임스 시험이 널리 이용되고 있다. 이 방법은 동물실험에 비해 손쉽고 신속하게 결과를 얻을 수 있다.

화학발암원은 DNA의 돌연변이 뿐만 아니라 암색체 불안정도 유발한다. 각 발암원은 유발하는 돌연변이의 종류가 서로 다르다. 발암원에 따라 동일한 유전자에서 일으키는 돌연변이 종류가 다르기 때문에, 종양에서 일어난 변이의 특성을 분석함으로써 거꾸로 발암원을 추정할 수도 있다.

마) 발암원의 표적유전자

암의 특성을 나타내는 데 관여하는 모든 유전자가 발암원의 영향을 받을 수 있다. 즉, 세포주기나 세포 자멸사 또는 세포의 성장을 조절하는 신호전달계, 암세포의 전이, DNA 복구에 관여하는 유전자 등이 영향을 받는다.

발암 과정에는 적어도 3가지 종류의 유전자가 관여한다. 즉 세포주기나 세포자멸사 또는 세포의 성장을 조절하는 신호전달계, 암세포의 전이, DNA 복구에 관여하는 유전자 등이 영향을 받는다.

발암 과정에는 적어도 3가지 종류의 유전자가 관여한다. 즉, ①세포의 성장과 분열을 촉진하는 유전자에게 기원한 우성 활성 전 암유전자, ②세포의 성장과 분열을 억제하는 유전자에서 기원한 열성 종양억제유전자, ③DNA 손상 복구에 관여하는 유전자등이 이 들이다. 이외에도 세포자멸사나 세포주기의 조절에 관여하는 유전자가 발암원의 영향을 받는다.

발암에 관여하는 유전자가 발암원의 영향을 받기 기전으로는 유전자 증폭, 점돌연변이, 염색체 재배열, 삼입돌연변이 유발 등이 알려져 있다.

바. 물리적 자극에 의한 발암 기전

생명체는 끊임없이 여러 방사선을 받고 있으며, 이 중에서 자외선과, 전리방사선인 X선과 소립자가 암을 유발한다.

피부암은 사람에서 가장 많이 발생하는 암이며, 피부암은 자외선으로 인해 유발된다고 알려졌다. 자외선은 태양광선에서 가시광선보다 짧은 파장을 갖고 있는 전자파이다. 그중 파장이 가장 짧은 UVC는 지구의 오존층에 의해 대부분이 흡수되고, 파장이 긴 UVA는 에너지가 낮기 때문에 오존층에 흡수되지 않으며, 상대적으로 에너지가 낮기 때문에 오존층에 흡수되지 않으며, 상대적으로 에너지가 큰 UVB(280~325nm)가 주로 암을 유발하는 것으로 알려졌다. 자외선은 DNA에 피리미딘 이합체를 형성하여 돌연변이를 유발함으로써 암을 일으키며, DNA가 손상된 세포를 제거하는 p53 단백질의 유전자 돌연변이에 관여한다고 알려져 있다.

전리방사선에 의한 암 발생은, 원자폭탄이 투하된 지역이나 방사선 유출사고 지역의 주민들에서 백혈병이나 다른 암의 발생이 급증한 사실이 뒷받침하고 있다. 전리방사선에 의한 암 발생은, 원자폭탄이 투하된 지역이나 방사선 유출사고 지역의 주민들에서 백혈병이나 다른 암의 발생이 급증한 사실이 뒷받침하고 있다.

방사선은 화학 발암원과 마찬가지로 DNA에 이중나선파손등의 손상을 유발하는데, 이들은 DNA 나선을 직접 손상시키는 기전과 물을 통해 자유 라디칼을 형성하고, 이 자유 라디칼들이 DNA에 손상을 일으키는 기전이 모두 작용한다. 전리 방사선에 의해 유발된 DNA 손상을 세포가 잘못 복구할 경우에 돌연변이가 일어나 암유전자를 활성화함으로써 암이 발생한다는 가설도 제시되고 있다. 이와 같이 DNA 복구가 암 발생에 중요한 역할을 한다는 사실은, 자외선에 의해 생성된 피리미딘 이합체 등을 복구하는 능력이 저하되어 피부암이 발생하는 색소피부건조증과 X선에 의한 DNA 교차 연결을 복구하지 못하여 암이 발생하는 모세관확장실조증이라는 질환이 잘 보여주고 있다.

인간이 자연 상태에 존재하며 일상생활에서 노출되는 방사선이 X선 검사 등으로 인하여 노출되는 방사선보다 훨씬 많지만, 이런 노출은 소량으로 장기간에 이루어지므로 암을 유발할 가능성이 높지 않은 것으로 추정된다. 휴대전화나 고압선 등이 암 발생을 유의하게 증가시킨다는 확실한 증거는 거의 없다.

사. 감염성 물질에 의한 발암 기전

1) 감염성 물질이 암을 일으키는 기전

- 가) 사람의 면역기능 방해를 통한 암 발생 위험증가: 사람면역결핍바이러스, 말라리아
- 나) 만성적인 염증으로 인한 조직 파괴와 재생 유발: B형간염 바이러스(HBV), C형간염 바이러스(HCV), 헬리코박터 필로리
- 다) 감염된 세포의 증식 촉진: 사람유두종 바이러스, 레트로바이러스

2) 바이러스에 의한 발암

가) 발암 바이러스

동물세포에 감염하는 바이러스 중 일부는 암을 일으키는 발암 바이러스이다. 이러한 발암 바이러스는 감염된 숙주세포에서 바이러스 유전자를 발현시켜 세포를 계속 증식 시킴으로써 암을 유발한다. DNA 바이러스와 RNA 바이러스는 생활 주기가 다른 만큼 암을 유발하는 기전도 다르다. 즉 DNA 바이러스가 코드하는 암 유발 단백질은 이 바이러스가 감염한 세포에서 번식하는데 필수적인 단백질이나, RNA 바이러스인 레트로 바이러스가 코드하는 암 유발 단백질은 정상 또는 돌연변이 세포 단백질로서 바이러스의 증식과는 직접적인 관계가 없다.

나) DNA 발암 바이러스에 의한 발암 기전

DNA 바이러스는 숙주세포에 감염한 후 바이러스 유전자를 발현시켜 숙주세포 증식을 지속하고 세포 사멸을 방지함으로써 개체 수를 늘리며, 이러한 과정이 암의 발생을 유발한다. 그 예로 사람유두종 바이러스의 E6 단백질은 DNA가 손상된 세포를 제거하는 기능을 수행하는 p53과 결합하여 이 단백질의 분해를 촉진하여 감염된 세포의 사멸을 억제하며, 결국 감염된 세포가 사멸하지 않고 계속 증식하게 함으로써 바이러스 개체를 증식시키며, 이 과정에서 암이 발생하게 된다.

3) RNA 발암 바이러스에 의한 발암 기전

가) 발암 RNA 바이러스들은 형태적으로 유사하며 아마도 단일 선조로부터 유래된 레트로바이러스이다. 레트로바이러스는 약 8,500bp로 구성된 유사한 RNA 2분자로 이루어진 유전체와 tRNA, 역전사효소로 구성되어 있다.

나) 생활주기

세포에 감염된 후 tRNA, 역전사효소를 이용하여 단선 RNA 유전체로부터 복선 DNA 유전체가 합성된다.

복사된 DNA는 숙주세포 DNA에 통합된다.

세포의 RNA 합성계를 이용하여 바이러스 RNA를 합성한다. 바이러스 RNA는 바이러스 단백질 합성을 위한 mRNA로도 쓰인다.

다) 레트로바이러스의 세포 변형 기전

급성 전환 레트로바이러스: 닭에서 육종을 일으키는 Rous 육종 바이러스에는 바이러스 고유의 유전자 외에 세포를 변형시키는 능력을 갖는 유전자(v-src)가 존재하며, 이 src 단백질(pp60 src)은 티로신 키나아제 활성을 가지고 있어서 세포증식을 계속 촉진하여 암을 유발한다. 이렇게 암을 유발하는 바이러스성 암유전자를 갖고 있는 발암 레트로바이러스는 현재까지 30종 이상이 알려져 있다. 모든 바이러스성 암유전자는 정상 세포 유전자, 즉 전암유전자로부터 기원했다.

만성 전환 레트로바이러스 감염 후 발암 과정이 수 개월 또는 수 년에 걸쳐서 일어난다. 이 바이러스는 암 유전자를 갖고 있지 않으며, c-myc 등 세포종양유전자의 촉진자나 증강인자에 삽입되어 이들을 활성화하여 세포를 변형시킨다. 조류백혈증 바이러스, B형 백혈병이 있다.

4) 세균과 기생충에 의한 발암

기생충 감염에 의해 암이 유발된다는 것은 비교적 일찍 알려졌으며, 최근에는 위암 발생에 헬리코박터 필로리가 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀졌다. 세균과 기생충이 암을 일으키는 기전으로, 숙주의 면역기능을 저하시키거나 장기간 염증을 유발하여 지속적인 조직 재생을 유발 하는 것이 제시되고 있다.

염증에 의한 발암 여부는 오랫동안 쟁점이 되어왔으나, 최근에는 염증이 암을 일으킬 수 있다는 연구가 보고되면서 염증에 의한 발암 기전을 구명하는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 특히 NF- κ B 신호전달계가 염증에 의한 발암을 매개한다고 알려져 있다.

3. 암 발생의 개인차

동일한 환경에서 왜 어떤 사람에서는 암이 발생하고 어떤 사람은 암이 발생하지 않는가? 암의 발생에는 여러 인자들이 복합적으로 작용한다. 외적 요인은 환경 요인을, 내적 요인은 유전적 요인, 호르몬, 면역 요인, 발암원의 활성화, 손상된 DNA 복구 등을 들 수 있다. 결국 암의 발생 여부는 외적 요인과 내적 요인 등이 복합적으로 작용하여 결정된다고 설명되고 있다.

4. 암의 예방

암의 발생을 예방할 수 있는가? 지금까지 밝혀진 역학조사에 의하면 암 위험도의 80~90%가 환경적이고 10~20%가 유전적이다. 이 때 환경이라 함은 물리적 환경뿐만 아니라 사회-문화적 환경 그리고 생활습관까지를 포함한다. 따라서 현재 발생하고 있는 암의 상당 부분은 예방이 가능한 것으로 판단된다. 지금까지 알려진 발암 기전을 기반으로 하여 암의 발생을 감소시킬 수 있는 여러 가지 방법이 제시 되었다

가. 위험요소 제거

흡연, 감염, 발암원에 과다 노출되는 것을 피한다.

나. 암 발생의 차단

1) 화학적 예방

자연산 혹은 합성한 제제로 암의 발생을 억제한다. 이들은 다음과 같은 작용을 한다.

- ①식이섬유는 발암원의 장내 흡수를 억제한다.
- ②체내에서 발암원의 합성을 감소시킨다. 비타민C는 위에서 발암원인 니트로사민의 형성을 억제한다.
- ③발암원의 대사를 변화시키거나 항산화제로 작용한다, 셀레늄, β-카로틴 등이 있다.
- ④발암원과 DNA의 공유 결합을 억제한다. 엘라그산, 플라보노이드 등이 있다.
- ⑤종양의 축진을 억제한다. 레티노이드, β-카로틴, α-토코페롤 등이 있다.
- ⑥정확하게 알려지지 않은 기전으로 발암을 억제하는 물질도 있다. 마늘의 유기황, 녹차의 폴리페놀 등이 있다.

2) 암 예방접종

사람유두종 바이러스를 차단하기 위한 자궁경부암 예방 접종 등이 있다.

3) 예방적 수술

가족력 등으로부터 암이 발생할 확률이 높을 것으로 판정 된 경우에 시행하는 예방적 절제

수술의 타당성에 대한 연구가 진행되고 있다.

4) 규칙적인 운동과 적절한 체중 유지

최근에는 비만이 암의 발생을 증가시킨다는 연구 결과들이 제시 되고 있다. 적절한 체중 유지와 규칙적인 운동이 암을 예방하는 데에 도움이 된다. 효율적으로 암을 예방하기 위해서는 위험요소를 회피하거나, 암 발생을 차단하는 방법 여러 가지를 조합하는 것이 바람직하다.

제3장

연구 내용 및 방법

제1절 연구대상 및 설계	71
제2절 분석 방법	73

제3장

연구 내용 및 방법

제1절 연구대상 및 설계

국민건강보험에 가입한 만60세 이상자 중 2002년 12월말 건강보험 및 의료급여 자격을 유지하고 있는 약 55만 명의 10%인 약 55만 명에 대한 자격 및 사회경제적 정보, 병원이용 내역 및 건강검진결과, 영양기관 정보, 노인장기요양서비스 신청 및 이용 내역 등을 코호트(Cohort) 형식으로 구축한 연구용 DB를 이용하여 연구대상을 선정하였다. AD로 진단한 사람들을 정의하기 위해 AD를 다음과 같이 조작적 정의를 하였다.

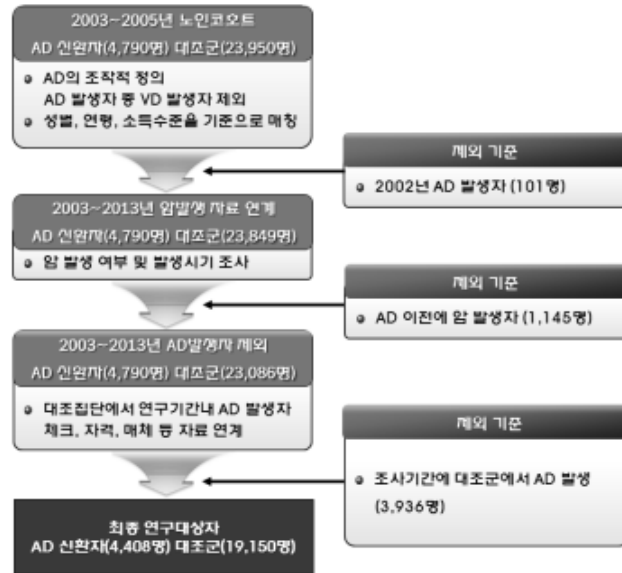
AD의 조작적 정의

1. 주/부상병 코드에 ICD-10기준 아래 코드가 포함된 경우
G300, G301, G308, G309, F000, F001, F002, F009
2. 위 1번에 해당하는 사람들에서 아래 코드가 포함되어 있는 경우 제외
F010, F012, F013, F018, F019

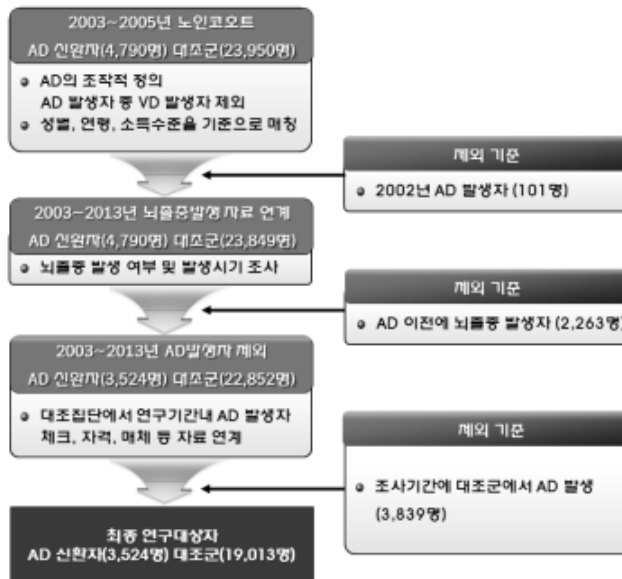
최초 AD 발생자를 찾기 위해 2002~2003년 사이에 발생한 AD환자는 제외하였고, 2003~2005년 사이에 AD로 발생한 사람을 신환으로 정의하였다. 그리고 암 발생위험을 알아보기 위해 2003~2005년에 AD가 없는 사람을 대조군으로 정의하여 AD환자와 비슷한 성향의 사람을 매칭방법으로 추출하였다. 정확성을 높이기 위해 추적관찰기간동안 대조군에서 AD가 발생한 사람들은 연구대상자에서 제외하였다. 본 연구는 AD환자에서 암 발생을 확인하기 위한 것으로 AD 이전에 암이 먼저 발생한 사람들을 제외하였다. 암 발생자의 기준은 주상병 혹은 제1부상병기준으로 ICD-10 코드 C00-C97로 청구된 사람을 암 발생자로 정의하였다. 그리하여 최종 연구대상자로 선택된 사람은 23,558명이며, 그 중 AD 신환자는 4,408명이고 대조군은 19,150명이었다.

같은 방법으로 AD발생과 뇌졸중과의 관련성을 분석하였다. 뇌졸중 발생의 기준은 ICD-10 코드 I60-I64로 청구된 사람을 뇌졸중으로 정의하였고, AD 이전에 뇌졸중으로

청구된 이력이 있는 사람들은 모두 연구대상자에서 제외하였다. 그리하여 최종 연구대상자로 선택된 사람은 22,537명이며, 그 중 AD 신환자는 3,524명이고 대조군은 19,013명이었다. 각 연구대상자의 선정의 이해를 돕기 위해 아래 [그림]을 참고하기 바란다.



[그림 3-1] AD발생과 암과의 관련성을 위한 연구대상자 선정 흐름도



[그림 3-2] AD발생과 뇌졸중과의 관련성을 위한 연구대상자 선정 흐름도

제2절 분석 방법

본 연구에서는 인구학적 특징(성별, 연령, 거주지 등)과 사회·경제적 요인(경제적 위치, 요양기관) 그리고 환자의 임상적 특징(암, 당뇨, 뇌졸중, 심혈관계질환 유무 등)을 이용하여 AD와 관련성을 파악하고자 하였다.

자료의 분석은 SAS 9.4ver 통계 프로그램을 사용하였으며, 여러 요인들의 기술통계와 빈도를 파악하기 위해 Chi-square 검정을 실시하였다. 그리고 2003~2005년에 AD 최초 발생자를 실험군으로 그 외 일반 대상자를 대조군으로 하여 실험군과 비슷한 성향을 가진 환자들을 추출하기 위해 성향 점수 매칭(P propensity Score Matching) 방법을 통해 1:1로 추출하였다.

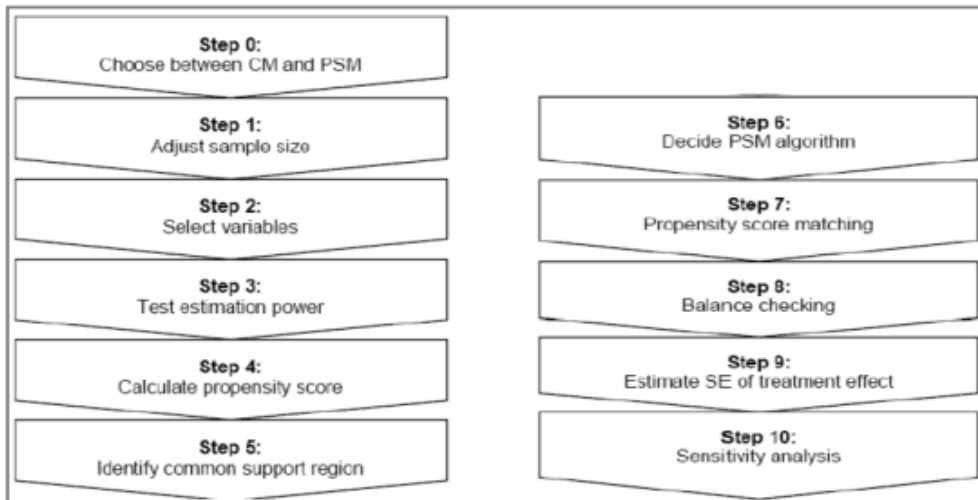
2002년부터 조사된 표본코호트는 의료급여권자에 대한 진료명세서와 진료상세내역이 2008년 이후에 조사된 사람들을 기준으로 작성되어 있기 때문에 연구에서 의료급여권자는 분석에서 제외하였다.

1. 성향점수 매칭 방법

실험군과 대조군의 랜덤설계디자인을 만들기 위해 사용한 성향 점수 매칭 방법은 혼란변수의 영향을 통제하기 위한 방법으로 수많은 공변량(covariates)을 같이 고려하여 비교그룹을 선정함에 있어 선택편의(selection bias)를 최소화할 수 있는 장점을 갖고 있는 방법이다. 하지만 실제 적용함에 있어 주의해야 하는 점들이 있기에 아래 주의점을 정리하였다.

- ① 조사된 공변량 수에 비해 연구대상자수가 충분치 못한 경우
- ② 불충분하게 조사된 공변량으로 성향 점수를 추정하는 경우
- ③ 공변량과 존재하는 상호작용을 무시하고 성향점수를 추정하는 경우
- ④ 결측치가 많은 공변량 혹은 시간의존성이 있는 공변량을 포함하고 있는 경우

성향 점수는 로지스틱 회귀모형의 예측확률 값에 해당함. 즉, $PS = Pr(Z=1/X=x)$ 이 확률값을 이용하여 최대한 같은 공변량을 가진 두 그룹으로 매칭 함으로써 선택 편의를 줄인 상태의 실험군과 대조군을 재구성할 수 있으며, 성향점수로 연구가 진행되는 단계는 다음과 같이 정리하여 볼 수 있다.

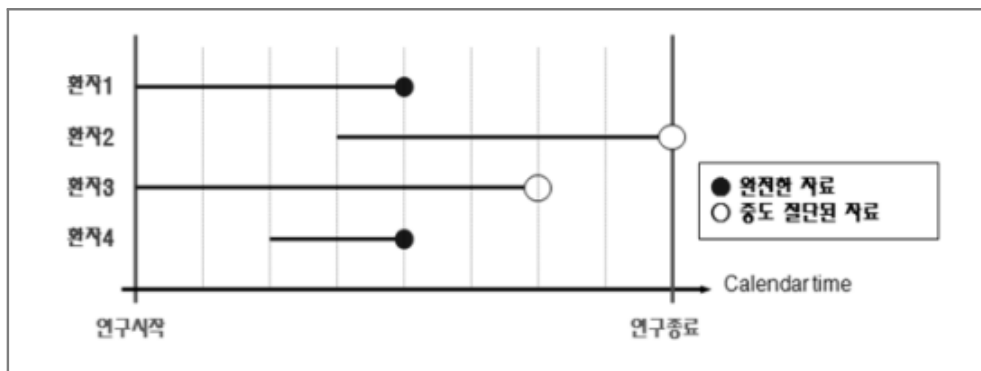


[그림 3-3] 성향점수 매칭 이행단계

2. 생존분석

본 연구에서 생존분석은 AD환자에서 암과 뇌졸중 발생하는데 까지 소요되는 시간의 차이를 파악하여 그 위험성을 파악하기 위한 분석으로 콕스 비례위험모형을 이용하여 위험비(Hazard Ratio)를 산출하다. 생존시간은 최초AD 발생시점을 기준으로 암과 뇌졸중이 발생하거나 연구가 종료된 시점까지의 기간으로 정의하였고, 연구종료 시점은 2013년 12월 31일로 지정하였다.

생존분석에서 연구기간 내 사망하거나, 자격이 손실된 사람은 중도 절단된 경우로 간주하였다.



[그림 3-4] 생존분석 자료의 형태

제4장

AD와 암 발생위험 분석

.....
제1절 연구대상자 기저특성 77

.....
제2절 AD와 암 발생위험률 79

제4장

AD와 암 발생위험 분석

제1절 연구대상자 기저특성

2003년 1월 1일~2005년 12월 31일까지 AD로 최초 병원을 내원한 사람은 총 4,790명이었다. 이 중 일반 집단과 1:5 성향점수 매칭 방법으로 매칭 된 사람도 4,790명으로 탈락한 사람 없이 모두 매칭이 되었고 총 23,558명이 연구 대상으로 선출되었다. 이 대상자들의 AD여부에 따른 인구사회학적 요인과 임상적 요인들의 상태를 알아보기 위해 교차분석을 실시하였다. 그 결과 AD는 남성(17.71%) 여성(19.29%)로 여성이 남성보다 AD발생률이 높았으며, 연령대별 발생률은 70~84세 발생률이 상대적으로 높은 편이었다. 지역으로 살펴봤을 때 인구밀도가 높은 서울, 광역시, 경기도에서 발생률이 높았고, 특히 전라북도가 상대적으로 높은 발생률을 보였지만, 연구대상자 구축 시 지역에 대한 정보를 일정부분 감안하지 않았기 때문에 지역적 편차가 발생한 것으로 나타난다. 소득은 높을수록 AD환자의 발생이 높은 것으로 나타났다. 임상적인 질병요인과 AD와의 관련성을 살펴보면 AD 환자에서 AD군에서 암 발생률은 12.25%로 상대적으로 대조군 18.46%보다 낮은 것을 확인할 수 있었다. AD군에서 당뇨 발생률은 44.78%로 상대적으로 대조군 29.84%보다 높으며, 고혈압 그리고 뇌졸중 역시 AD군에서 발생률이 현저히 높은 것을 확인할 수 있다. 그 외 만성신장질환, 만성폐쇄성폐질환 그리고 고지혈증은 AD군에서 발생률이 상대적으로 조금 높은 현상을 띄고 있다.

연구에 사용된 임상변수들은 ICD-10 코드를 기준으로 정의하였으며 각 변수들의 코드는 아래 표와 같다.

〈표 4-1〉 주요 질병의 ICD-10 기준 코드 정의

질병	ICD-10 코드	질병	ICD-10 코드
당뇨	E10~E14 (주/부)	만성폐쇄성폐질환	J44 (주/부)
고혈압	I10~I15 (주/부)	만성신장질환	N18 (주/부)
Cancer	C00~C97 (주)	고지혈증	E78 (주/부)
뇌졸중	I60~I64 (주)		

〈표 4-2〉 AD와 Cancer 발생의 관련성 파악을 위한 환자 기본정보

단위, 빈도(퍼센트)

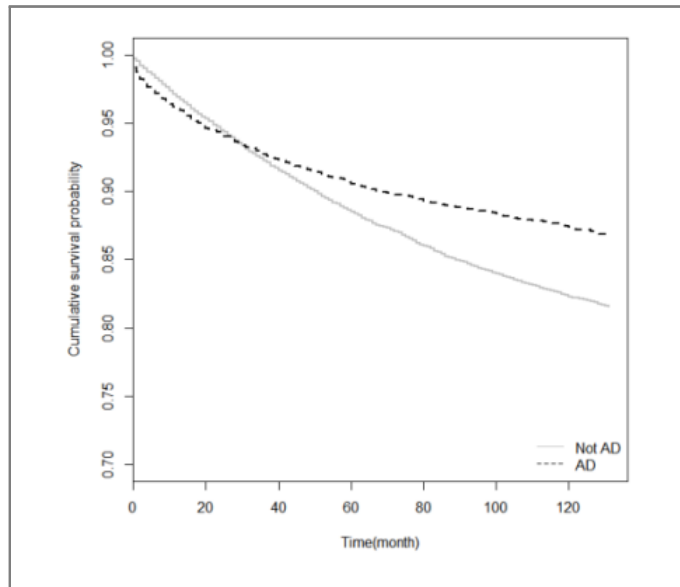
		AD 여부	
		대조군	AD환자
성별	남	6855(35.80)	1475(33.46)
	여	12295(64.20)	2933(66.54)
연령	70세 미만	5645(29.48)	1189(26.97)
	70~75세	4232(22.10)	996(22.60)
	75~79세	4232(22.10)	1035(23.48)
	80~84세	3195(16.68)	769(17.45)
	85세 이상	1846(9.64)	419(9.51)
거주지	서울특별시	3320(17.34)	848(19.24)
	광역시	4075(21.28)	978(22.19)
	경기도	3274(17.10)	806(18.28)
	강원도	812(4.24)	136(3.09)
	충청북도	766(4.00)	186(4.22)
	충청남도	1200(6.27)	217(4.92)
	전라북도	1019(5.32)	294(6.67)
	전라남도	1296(6.77)	239(5.42)
	경상북도	1721(8.99)	325(7.37)
	경상남도	1403(7.33)	319(7.24)
소득	제주도	264(1.38)	60(1.36)
	20% 미만	3648(19.05)	616(13.97)
	20~40%	2462(12.86)	458(10.39)
	40~60%	2652(13.85)	525(11.91)
	60~80%	3941(20.58)	905(20.53)
장애여부	80% 이상	6447(3.67)	1904(3.19)
	무	18981(99.18)	4357(98.96)
암	유	156(0.82)	46(1.04)
	무	15614(81.54)	3868(87.75)
당뇨	유	3536(18.46)	540(12.25)
	무	13436(70.16)	2434(55.22)
고혈압	유	5714(29.84)	1974(44.78)
	무	8604(44.93)	1223(27.75)
뇌졸중	유	10546(5.07)	3185(72.25)
	무	16859(88.04)	2540(57.62)
만성폐쇄성폐질환	유	2291(11.96)	1868(42.38)
	무	16593(86.65)	3760(85.30)
만성신장질환	유	2557(13.35)	648(14.70)
	무	18892(98.65)	4272(96.91)
고지혈증	유	258(1.35)	136(3.09)
	무	14836(77.47)	2728(61.89)
사망여부	유	4314(22.53)	1680(38.11)
	생존	10486(54.76)	1465(33.24)
합계	사망	8664(45.24)	2943(66.76)
		19150	4408

제2절 AD와 암 발생위험률

1. 전체 AD환자의 뇌졸중 발생 위험률

〈표 4-3〉 전체 암 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	yes	0.704	0.64	0.775	<.0001
성별	여자	0.490	0.46	0.521	<.0001
연령	70~74	1.106	1.018	1.203	0.0176
	75~79	1.127	1.036	1.226	0.0053
	80~84	0.883	0.8	0.974	0.0127
	85 이상	0.526	0.452	0.614	<.0001
소득수준	20~40%	0.946	0.842	1.063	0.3501
	40~60%	1.023	0.915	1.143	0.6914
	60~80%	1.064	0.964	1.175	0.2192
	80~100%	1.026	0.938	1.123	0.5724
당뇨	yes	1.286	1.2	1.377	<.0001
고혈압	yes	1.034	0.965	1.108	0.3413
뇌졸중	yes	0.828	0.756	0.907	<.0001
만성폐쇄성폐질환	yes	1.44	1.329	1.559	<.0001
만성신장질환	yes	0.901	0.711	1.142	0.3884
고지혈증	yes	1.198	1.112	1.291	<.0001



[그림 4-1] 전체 암 발생위험률 생존곡선

〈표 4-4〉 암종별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
두경부암	0.619	0.447	0.858	0.0039
뇌암	0.963	0.44	2.106	0.9244
식도암	1.122	0.55	2.29	0.7522
위암	0.564	0.429	0.74	<.0001
직결장암	0.733	0.568	0.946	0.0168
간 담도계암	0.811	0.627	1.048	0.1098
췌장암	0.627	0.382	1.031	0.0658
폐암	0.592	0.459	0.762	<.0001
피부암	0.717	0.413	1.246	0.2383
유방암	0.668	0.309	1.444	0.3050
자궁암	0.589	0.125	2.777	0.5034
자궁 경부암	0.609	0.271	1.369	0.2299
난소암	0.613	0.229	1.643	0.3307
방광암	0.436	0.214	0.889	0.0224
신우암	0.331	0.038	2.883	0.3166
요관암	0.566	0.073	4.401	0.5867
신장암	0.599	0.227	1.583	0.3013
전립선암	0.724	0.524	0.999	0.0495
혈액암	0.461	0.233	0.912	0.0262
감상선암	0.902	0.483	1.683	0.7447
중추신경계암	0.951	0.212	4.269	0.9481
기타암	0.218	0.052	0.924	0.0386

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 만성폐쇄성폐질환, 만성신장질환, 고지혈증

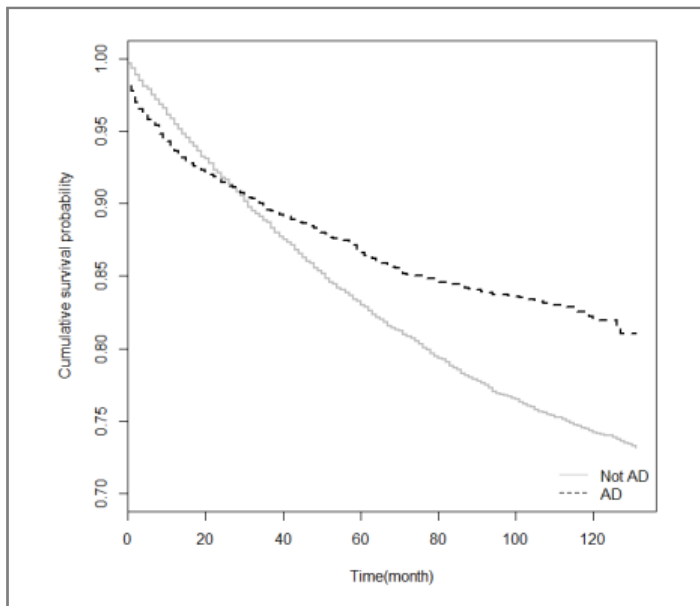
AD와 암과의 상관관계를 알아보기 위해 발생위험시기를 고려한 Cox regression 분석을 통해 확인해 보았다. 그 결과 AD환자에서 암 발생위험이 0.704로 현저히 낮은 것을 확인할 수 있었다. 기존에 알려진 암발생의 연관성에서 여성보다 남성이 발생률이 높다고 알려져 있으며, 우리 결과 또한 그렇게 나타났다. 연령은 80세 이전에는 발생위험이 높다가 80세가 지난 후 암 발생위험이 떨어지는 것을 확인할 수 있다. 위의 결과를 통해 AD와 암과의 역관계가 존재하는 것을 확인할 수 있었다.

그렇다면 어떤 부위의 암이 더욱 역관계를 가지는지 알아보기 위해 암종별 분석을 진행하였다. 그 결과 두경부암, 위암, 직결장암, 폐암, 방광암, 혈액암, 기타암이 유의한 차이를 보이며 AD와 역관계를 보이는 암으로 분석되었다. 위 결과들 중에는 발생빈도가 낮아 유의하게 나타나지 않은 암들도 있기 때문에 부록에 있는 발생 빈도를 함께 보며 유의성을 이야기 하는 것이 좋을 것 같다.

2. 남성 AD환자의 암 발생 위험률

〈표 4-5〉 남성 암 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI	p-value
AD	yes	0.671	0.584 - 0.772	<.0001
연령	70~74	1.215	1.082 - 1.363	0.0009
	75~79	1.236	1.099 - 1.39	0.0004
	80~84	0.904	0.788 - 1.037	0.1508
	85 이상	0.627	0.504 - 0.78	<.0001
소득수준	20~40%	0.976	0.83 - 1.149	0.7742
	40~60%	1.085	0.928 - 1.268	0.3047
	60~80%	1.055	0.915 - 1.215	0.4619
	80~100%	1.029	0.904 - 1.172	0.6671
당뇨	yes	1.316	1.195 - 1.45	<.0001
고혈압	yes	0.981	0.892 - 1.08	0.6974
뇌졸중	yes	0.798	0.703 - 0.906	0.0005
만성폐쇄성폐질환	yes	1.423	1.281 - 1.582	<.0001
만성신장질환	yes	0.896	0.665 - 1.209	0.4725
고지혈증	yes	1.301	1.17 - 1.445	<.0001



[그림 4-2] 남성 암 발생위험률 생존곡선

〈표 4-6〉 남성 암종별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
두경부암	0.501	0.287	0.874	0.0149
뇌암	0.335	0.038	2.983	0.3267
식도암	1.017	0.439	2.359	0.9681
위암	0.358	0.232	0.553	<.0001
직결장암	0.805	0.539	1.202	0.2886
간담도계암	0.819	0.559	1.201	0.3075
췌장암	0.745	0.351	1.582	0.4435
폐암	0.616	0.449	0.845	0.0027
피부암	1.252	0.513	3.054	0.6216
유방암	0	0	.	0.9979
방광암	0.268	0.094	0.766	0.0139
신우암	0	0	.	0.9961
요관암	0.756	0.095	6.025	0.7913
신장암	0.507	0.145	1.764	0.2854
전립선암	0.724	0.524	0.999	0.0495
혈액암	0.345	0.118	1.003	0.0507
감상선암	1.929	0.323	11.521	0.4710
중추신경계암	0	0	.	0.9984
기타암	0.361	0.046	2.837	0.3329

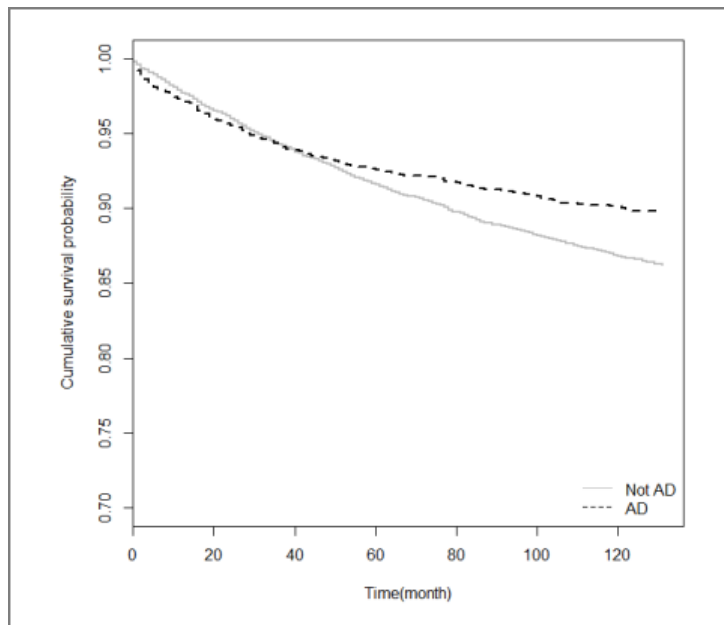
* 보정변수: 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 만성폐쇄성폐질환, 만성신장질환, 고지혈증

성별에 따른 암의 기전이 다르기 때문에 성별로 구분하여 차이가 발생하는지를 확인한 결과 남성은 HR가 0.671 이었고 여성은 HR가 0.738로 남성에서 암과의 역관계가 더욱 강한 것으로 나타났다. 이는 남성의 평균수명이 짧고 암발생률이 높아 AD가 발생하기 전에 사망하거나 암이 먼저 발생하는 경우가 많아 이러한 관련성이 나타났을 가능성도 있다. 암종별 발생위험도를 살펴보면 남성에서는 두경부암, 위암, 폐암, 방광암, 전립선암이 유의한 관련성을 보였고, 여성에서는 직결장암과 폐암만 유의한 관련성을 보였다. 당뇨, 뇌졸중 그리고 만성폐쇄성폐질환은 남성과 여성 모두 암 발생과 깊은 관련성이 있는 질환으로 나왔으며

3. 여성 AD환자의 암 발생 위험률

〈표 4-7〉 여성 암 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	yes	0.738	0.647	0.842	<.0001
연령	70~74	0.994	0.881	1.122	0.9254
	75~79	1.019	0.903	1.15	0.7579
	80~84	0.851	0.739	0.98	0.0251
	85 이상	0.444	0.358	0.551	<.0001
소득수준	20~40%	0.914	0.774	1.079	0.2887
	40~60%	0.958	0.816	1.124	0.5985
	60~80%	1.074	0.934	1.234	0.3171
	80~100%	1.021	0.9	1.158	0.7491
당뇨	yes	1.261	1.142	1.391	<.0001
고혈압	yes	1.094	0.99	1.209	0.0788
뇌졸중	yes	0.868	0.76	0.99	0.0356
만성폐쇄성폐질환	yes	1.447	1.28	1.636	<.0001
만성신장질환	yes	0.91	0.616	1.345	0.6364
고지혈증	yes	1.106	0.995	1.229	0.0612



[그림 4-3] 여성 암 발생위험률 생존곡선

〈표 4-8〉 여성 암종별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
두경부암	0.696	0.466	1.04	0.0770
뇌암	1.242	0.532	2.9	0.6157
식도암	1.492	0.394	5.651	0.5562
위암	0.845	0.594	1.203	0.3498
직결장암	0.688	0.494	0.957	0.0265
간담도계암	0.812	0.574	1.149	0.2394
췌장암	0.565	0.291	1.097	0.0917
폐암	0.547	0.359	0.834	0.0051
피부암	0.543	0.265	1.113	0.0953
유방암	0.693	0.32	1.503	0.3537
자궁암	0.589	0.125	2.777	0.5034
자궁경부암	0.609	0.271	1.369	0.2299
난소암	0.613	0.229	1.643	0.3307
방광암	0.778	0.292	2.072	0.6149
신우암	0.658	0.058	7.434	0.7348
요관암	0	0	.	0.9979
신장암	0.808	0.171	3.806	0.7870
혈액암	0.606	0.249	1.475	0.2700
감상선암	0.828	0.423	1.622	0.5827
중추신경계암	1.48	0.298	7.35	0.6315
기타암	0.161	0.021	1.217	0.0767

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 만성신장질환, 고지혈증

3. 연령에 따른 AD환자의 암 발생 위험률

〈표 4-9〉 70세 미만 암 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	yes	0.845	0.713	1.003	0.0539
성별	여성	0.552	0.494	0.617	<.0001
소득수준	20~40%	0.976	0.794	1.199	0.8162
	40~60%	1.018	0.84	1.234	0.8564
	60~80%	0.986	0.828	1.174	0.8735
	80~100%	1.007	0.852	1.19	0.9347
당뇨	yes	1.208	1.069	1.366	0.0026
고혈압	yes	0.914	0.809	1.032	0.1462
뇌졸중	yes	1.05	0.885	1.245	0.5749
만성폐쇄성폐질환	yes	1.578	1.345	1.85	<.0001
만성신장질환	yes	1.036	0.662	1.619	0.8784
고지혈증	yes	1.138	1	1.295	0.0497

〈표 4-10〉 70~74세 암 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	yes	0.728	0.601	0.882	0.0012
성별	여성	0.453	0.4	0.514	<.0001
소득수준	20~40%	0.946	0.745	1.201	0.6507
	40~60%	1.094	0.872	1.373	0.4377
	60~80%	1.045	0.853	1.28	0.6696
	80~100%	1.017	0.846	1.224	0.8545
당뇨	yes	1.457	1.273	1.667	<.0001
고혈압	yes	0.995	0.865	1.146	0.9474
뇌졸중	yes	0.81	0.672	0.975	0.0259
만성폐쇄성폐질환	yes	1.519	1.297	1.778	<.0001
만성신장질환	yes	0.602	0.36	1.006	0.0529
고지혈증	yes	1.121	0.969	1.298	0.1254

〈표 4-11〉 75~79세 암 발생 위험률

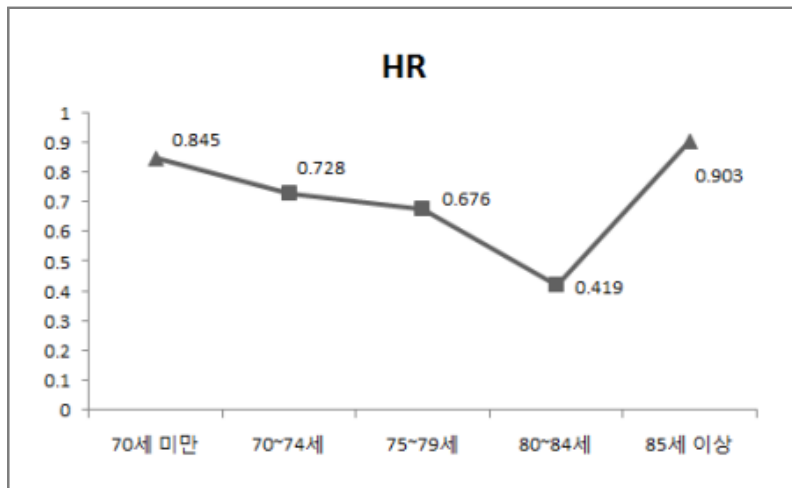
Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	yes	0.676	0.556	0.822	<.0001
성별	여성	0.454	0.4	0.515	<.0001
소득수준	20~40%	0.811	0.636	1.035	0.0928
	40~60%	1.082	0.863	1.356	0.4942
	60~80%	1.163	0.95	1.425	0.1436
	80~100%	1.038	0.868	1.242	0.6806
당뇨	yes	1.284	1.117	1.475	0.0004
고혈압	yes	1.061	0.924	1.22	0.4005
뇌졸중	yes	0.625	0.518	0.754	<.0001
만성폐쇄성폐질환	yes	1.274	1.09	1.489	0.0023
만성신장질환	yes	0.803	0.47	1.372	0.423
고지혈증	yes	1.204	1.033	1.405	0.0178

〈표 4-12〉 80~84세 암 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	yes	0.419	0.317	0.552	<.0001
성별	여성	0.54	0.459	0.636	<.0001
소득수준	20~40%	1.107	0.825	1.485	0.4979
	40~60%	0.995	0.737	1.343	0.9743
	60~80%	1.219	0.943	1.577	0.1304
	80~100%	1.092	0.868	1.373	0.4528
당뇨	yes	1.198	0.996	1.442	0.0554
고혈압	yes	1.13	0.94	1.358	0.1927
뇌졸중	yes	0.907	0.73	1.126	0.3762
만성폐쇄성폐질환	yes	1.432	1.186	1.729	0.0002
만성신장질환	yes	1.081	0.643	1.819	0.7683
고지혈증	yes	1.489	1.218	1.82	0.0001

〈표 4-13〉 85세 이상 암 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	yes	0.903	0.613	1.332	0.6073
성별	여성	0.401	0.301	0.535	<.0001
소득수준	20~40%	0.94	0.585	1.511	0.7977
	40~60%	0.496	0.275	0.896	0.0201
	60~80%	0.759	0.48	1.198	0.2364
	80~100%	0.851	0.58	1.247	0.4068
당뇨	yes	1.195	0.829	1.722	0.3394
고혈압	yes	1.635	1.186	2.253	0.0027
뇌졸중	yes	0.642	0.416	0.989	0.0445
만성폐쇄성폐질환	yes	1.142	0.783	1.668	0.4899
만성신장질환	yes	1.177	0.539	2.567	0.6829
고지혈증	yes	1.632	1.083	2.46	0.0192



[그림 4-4] 연령별 암 발생 위험률 그래프

70세 미만의 경우 암발생과 AD와의 관련성이 없는 것으로 나타났다. 통계적인 유의성은 0.0539로 의미가 없지만 HR가 1보다 낮으며 데이터가 더 모이면 유의성을 입증할 가능성도 있어 보인다. 70~74세의 결과는 AD와 암과의 역관계가 존재하며 HR 0.728로 깊은 관련성을 보였으며, 75~79세의 HR은 0.676 그리고 80~84세의 HR은 0.419로 제일 낮았다. 하지만 85세 이상에서는 HR가 0.903으로 유의하지 않은 결과를 보였다.

4. AD환자 내 약제복용 여부와 암 발생 위험률

〈표 4-14〉 AD 환자 내에서 약제 복용에 따른 암 발생 빈도 (비복용 / 복용)

복용여부	암	
	no	yes
비 복용	1268(32.78)	202(37.41)
복용	2600(67.22)	338(62.59)

〈표 4-15〉 AD 환자 내에서 약제 복용에 따른 암 발생 위험도 (비복용 / 복용)

Parameter		HR	95%CI		p-value
복용여부	복용	0.822	0.690	0.980	0.0286
성별	여성	0.533	0.449	0.632	<.0001
소득수준	20~40%	1.215	0.844	1.749	0.2956
	40~60%	1.392	0.992	1.952	0.0554
	60~80%	1.092	0.795	1.499	0.5886
	80~100%	1.264	0.955	1.674	0.1018
당뇨	yes	1.299	1.085	1.554	0.0043
고혈압	yes	0.961	0.785	1.176	0.6962
뇌졸중	yes	0.881	0.736	1.056	0.1697
만성폐쇄성폐질환	yes	1.128	0.9	1.414	0.2965
만성신장질환	yes	0.613	0.352	1.068	0.0839
고지혈증	yes	1.317	1.1	1.577	0.0027

AD환자 내에서 AD치료 약제를 복용하는지에 따른 암 발생의 관련성을 파악해본 결과 AD의 약제 복용이 암 발생과 역관계가 존재하는 것을 보였다. 이 결과를 통해 AD 치료 약제 종류별 복용 기간별 유의성을 추가 분석할 필요가 있다.

제5장

AD와 뇌졸중 발생위험 분석

.....
제1절 연구대상자 기저특성 91

.....
제2절 AD와 뇌졸중 발생위험률 93

제5장

AD와 뇌졸중 발생위험 분석

제1절 연구대상자 기저특성

뇌졸중과 AD는 비슷한 발생 원인을 가지고 있기 때문에 서로 관련성이 높을 것으로 예측된다. 이에 AD환자들 내에서 뇌졸중 발생정도를 확인하고, 관련성의 정도를 파악하고자 한다. 2003년 1월 1일~2005년 12월 31일까지 AD로 최초 병원을 내원한 사람은 총 4,790명이었다. 이 중 일반 집단과 1:5 성향점수 매칭 방법으로 매칭 된 사람도 4,790명으로 탈락한 사람 없이 모두 매칭이 되었고 대조군이 23,950명으로 선출되었다. 대조군에서 2002년 이전에 AD관련 코드가 발생한 경험이 있는 자 101명을 제외하였고 AD 이전에 뇌졸중 발생자인 2,263명을 연구대상자에서 제외하였다. 마지막으로 조사 기간에 대조군에서 AD가 발생한 사람들을 제외하여 총 AD 신환자 3,524명과 대조군 19,013명을 2013년까지 추적 관찰하여 기간 내 뇌졸중 발생여부와 관찰기간을 정리하여 발생위험률을 계산하였다.

먼저 연구에 선정된 대상자들의 기본정보를 살펴보면 남성과 여성의 AD 비율은 비슷하나 전반적으로 여성의 빈도수가 많은 편이다. 연령은 증가할수록 전체 대상자 수는 줄어들지만 AD 발생의 비율은 점차 증가한다. 다만 85세 이상에서는 AD 발생이 현저히 떨어지는 결과를 보인다. 소득은 전체를 5단계로 구분하여 20%미만, 20~40%, 40~60%, 60~80% 그리고 80% 이상으로 구분하였다. 그 중 소득이 높을수록 AD 발생률이 높아지며, 이는 고소득자의 치매검진이 높아 많이 발생한 것으로 생각할 수 있다. 그 외 관련 질병들과의 관련성을 살펴보면, 뇌졸중이 있는 집단에서 AD 발생률이 뇌졸중 없는 집단에 비해 약 2배 이상의 발생률을 보였고, 당뇨 역시 당뇨환자에서 AD 발생률이 훨씬 높은 것을 확인할 수 있다. 그 외 다른 동반질환들의 발생률이 AD환자에서 높은 것을 확인할 수 있다.

〈표 5-1〉 AD와 뇌졸중 발생의 관련성 파악을 위한 환자 기본정보

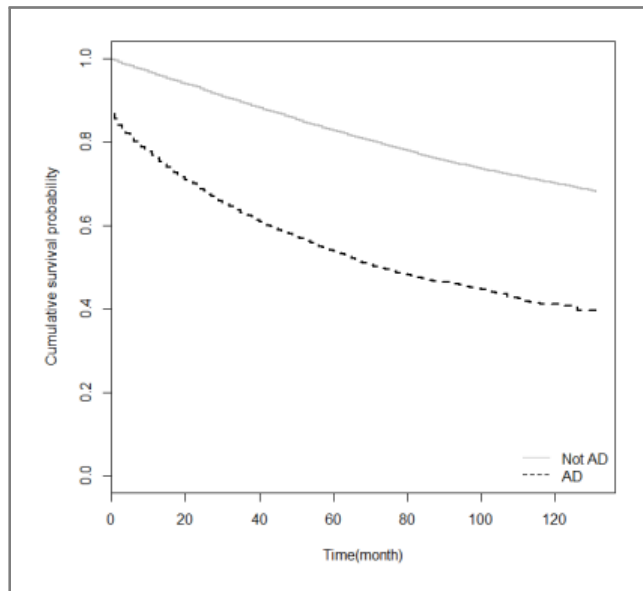
		AD 여부	
		무	유
성별	남	6910(36.34)	1124(31.9)
	여	12103(63.66)	2400(68.1)
연령	70세 미만	5655(29.74)	949(26.93)
	70~75세	4233(22.26)	763(21.65)
	75~79세	4175(21.96)	816(23.16)
	80~84세	3132(16.47)	651(18.47)
	85세 이상	1818(9.56)	345(9.79)
거주지	서울특별시	3285(17.28)	680(19.3)
	광역시	4042(21.26)	777(22.05)
	경기도	3235(17.01)	620(17.59)
	강원도	802(4.22)	119(3.38)
	충청북도	781(4.11)	154(4.37)
	충청남도	1201(6.32)	175(4.97)
	전라북도	989(5.2)	220(6.24)
	전라남도	1290(6.78)	195(5.53)
	경상북도	1718(9.04)	271(7.69)
	경상남도	1403(7.38)	258(7.32)
소득	제주도	267(1.4)	55(1.56)
	20% 미만	3619(19.03)	497(14.1)
	20~40%	2439(12.83)	382(10.84)
	40~60%	2643(13.9)	433(12.29)
	60~80%	3943(20.74)	720(20.43)
장애여부	80% 이상	6369(33.5)	1492(42.34)
	무	18850(99.22)	3493(99.26)
뇌졸중	유	149(0.78)	26(0.74)
	무	14139(74.36)	1926(54.65)
당뇨	유	4874(25.64)	1598(45.35)
	무	13377(70.36)	2062(58.51)
고혈압	유	5636(29.64)	1462(41.49)
	무	8752(46.03)	1155(32.78)
암	유	10261(53.97)	2369(67.22)
	무	15591(82.00)	3131(88.85)
만성신장질환	유	3422(18.00)	393(11.15)
	무	18774(98.74)	3431(97.36)
고지혈증	유	239(1.26)	93(2.64)
	무	14830(78.00)	2297(65.18)
사망여부	유	4183(22.00)	1227(34.82)
	생존	10439(54.90)	1195(33.91)
	사망	8574(45.10)	2329(66.09)

제2절 AD와 뇌졸중 발생위험률

1. 전체 AD환자의 뇌졸중 발생 위험률

〈표 5-2〉 전체 뇌졸중 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	yes	2.87	2.707	3.042	<.0001
성별	여자	0.774	0.735	0.815	<.0001
연령	70~74	1.3	1.214	1.392	<.0001
	75~79	1.558	1.456	1.668	<.0001
	80~84	1.703	1.577	1.839	<.0001
	85 이상	1.505	1.345	1.684	<.0001
소득수준	20~40%	0.995	0.908	1.09	0.9109
	40~60%	0.993	0.908	1.086	0.8785
	60~80%	1.007	0.93	1.09	0.8683
	80~100%	0.97	0.903	1.041	0.3993
당뇨	yes	1.324	1.255	1.396	<.0001
고혈압	yes	1.89	1.784	2.001	<.0001
암	yes	0.875	0.817	0.937	0.0001
만성신장질환	yes	1.164	0.974	1.392	0.0951
고지혈증	yes	1.292	1.222	1.366	<.0001



[그림 5-1] 전체 뇌졸중 발생위험 생존곡선

AD와 뇌졸중발생과의 관련성을 분석해본 결과 AD환자에서 뇌졸중 발생위험률이 2.870배 높은 것으로 나타났다. 성별은 남성에서 뇌졸중 발생위험률이 높은 것으로 나타났다으며, 연령은 증가할수록 뇌졸중 발생 위험률이 증가하나 85세 이상에서 조금 위험률이 떨어지는 경향을 보였다. 소득수준은 큰 차이가 없었다. 관련 질병들과의 뇌졸중 발생위험을 확인해본 결과 당뇨와 고혈압 그리고 고지혈증에서 유의한 차이를 보였으며, 암의 경우 뇌졸중 발생과 반대의 경향을 보였다.

〈표 5-3〉 뇌졸중별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
Ischemic	2.979	2.796	3.172	<.0001
Hemorrhagic	2.286	1.870	2.795	<.0001

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 암, 만성신장질환, 고지혈증

〈표 5-4〉 뇌졸중별 발생 빈도

뇌졸중 종류	빈도	퍼센트
Ischemic	5468	84.49
Hemorrhagic	634	9.80
other	370	5.72

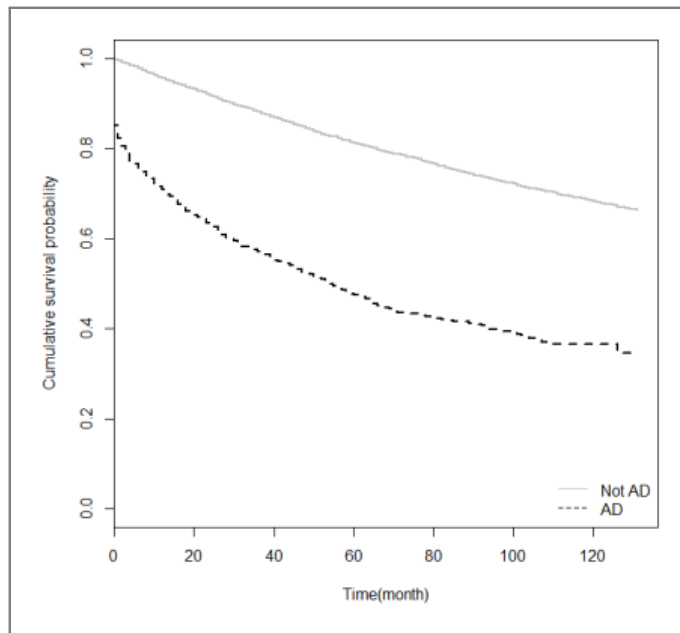
뇌졸중을 Ischemic 과 Hemorrhagic 으로 구분하여 하위그룹 분석을 실시하였다. 그 결과 Ischemic 과 Hemorrhagic 모두에서 AD와의 관련성이 있는 것으로 나타났으며, 그 중 Ischemic 의 발생위험률이 더 높은 것으로 나타났다. 전체 뇌졸중의 발생빈도를 살펴보면 Ischemic 뇌졸중 이 전체의 84.5%를 차지하였다.

2. 성별에 따른 AD환자의 뇌졸중 발생 위험률

남성의 경우 AD환자의 뇌졸중 발생위험이 3.2배 높은 것으로 나타났다. 이 결과를 통해 남성이 치매가 발생하면 뇌졸중이 발생할 가능성이 아주 높은 것으로 추가 진료가 해야 한다고 알릴 필요성이 있다. 그 외 연령은 증가할수록 뇌졸중 발생 위험률이 증가하나 85세 이상에서 조금 위험률이 떨어지는 경향을 보였다. 소득수준은 큰 차이가 없었다. 관련 질병들과의 뇌졸중 발생위험을 확인해본 결과 당뇨와 고혈압 그리고 고지혈증에서 유의한 차이를 보였으며, 암의 경우 뇌졸중 발생과 반대의 경향을 보였다.

〈표 5-5〉 남성 뇌졸중 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	유	3.214	2.909	3.552	<.0001
연령	70~74	1.365	1.219	1.528	<.0001
	75~79	1.739	1.556	1.943	<.0001
	80~84	1.860	1.643	2.105	<.0001
	85 이상	1.645	1.347	2.008	<.0001
소득수준	20~40%	0.951	0.812	1.113	0.5294
	40~60%	0.972	0.835	1.132	0.7177
	60~80%	1.007	0.88	1.152	0.9193
	80~100%	0.985	0.871	1.113	0.8044
당뇨	yes	1.339	1.225	1.464	<.0001
고혈압	yes	1.793	1.635	1.966	<.0001
암	yes	0.816	0.739	0.902	<.0001
만성신장질환	yes	1.218	0.935	1.585	0.1436
고지혈증	yes	1.27	1.156	1.395	<.0001



[그림 5-2] 남성 뇌졸중 발생위험 생존곡선

〈표 5-6〉 남성 뇌졸중별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
Ischemic	3.290	2.951	3.666	<.0001
Hemorrhagic	2.790	1.996	3.899	<.0001

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 암, 만성신장질환, 고지혈증

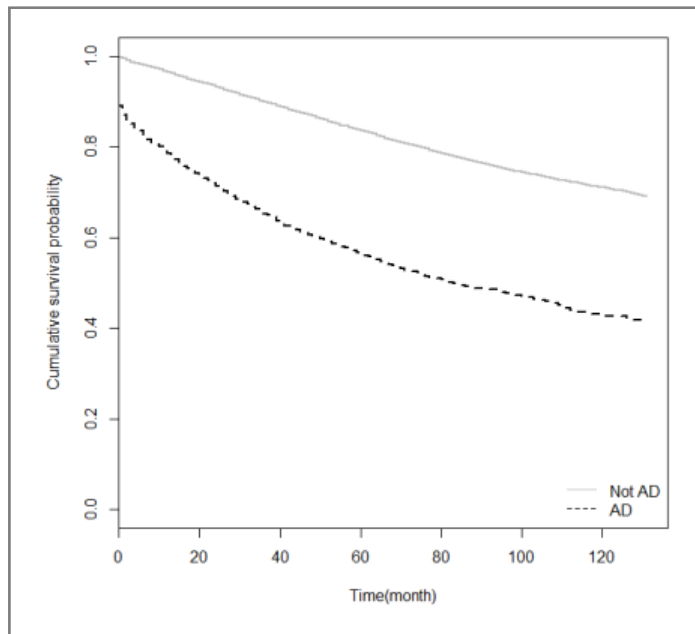
〈표 5-7〉 남성 뇌졸중별 발생 빈도

뇌졸중 종류	빈도	퍼센트
Ischemic	1977	84.34
Hemorrhagic	229	9.77
other	138	5.89

뇌졸중을 Ischemic 과 Hemorrhagic 으로 구분하여 하위그룹 분석을 실시하였다. 그 결과 Ischemic 과 Hemorrhagic 모두에서 AD와의 관련성이 있는 것으로 나타났으며, 그 중 Ischemic 의 발생위험률이 더 높은 것으로 나타났다. 전체 뇌졸중의 발생빈도를 살펴보면 Ischemic 뇌졸중 이 전체의 84.34%를 차지하였다.

〈표 5-8〉 여성 뇌졸중 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	유	2.710	2.522	2.912	<.0001
연령	70~74	1.253	1.150	1.365	<.0001
	75~79	1.454	1.334	1.584	<.0001
	80~84	1.605	1.455	1.771	<.0001
	85 이상	1.432	1.250	1.642	<.0001
소득수준	20~40%	1.020	0.911	1.141	0.7351
	40~60%	1.005	0.900	1.122	0.9316
	60~80%	1.004	0.910	1.108	0.9396
	80~100%	0.958	0.878	1.046	0.3384
당뇨	yes	1.316	1.231	1.406	<.0001
고혈압	yes	1.950	1.812	2.099	<.0001
암	yes	0.938	0.854	1.030	0.1802
만성신장질환	yes	1.118	0.876	1.426	0.3704
고지혈증	yes	1.304	1.217	1.397	<.0001



[그림 5-3] 여성 뇌졸중 발생위험 생존곡선

여성의 경우 AD환자의 뇌졸중 발생위험이 2.71배 높은 것으로 나타났다. 남성에 비해 여성의 뇌졸중이 발생할 가능성이 상대적으로 낮게 나타났지만 2배 이상의 위험을 가지고 있기 때문에 추가 진료를 알릴 필요가 있다. 그 외 연령은 증가할수록 뇌졸중 발생 위험률이 증가하나 85세 이상에서 조금 위험률이 떨어지는 경향을 보였다. 소득수준은 큰 차이가 없었다. 관련 질병들과의 뇌졸중 발생위험을 확인해본 결과 당뇨와 고혈압 그리고 고지혈증에서 유의한 차이를 보였다. 앞서 분석한 남성의 결과와는 다르게 암과 뇌졸중 발생의 관련성이 없는 것으로 나타났다.

<표 5-9> 여성 뇌졸중별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
Ischemic	2.837	2.625	3.065	<.0001
Hemorrhagic	2.073	1.613	2.666	<.0001

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 암, 만성신장질환, 고지혈증

〈표 5-10〉 여성 뇌졸중별 발생 빈도

뇌졸중 종류	빈도	퍼센트
Ischemic	3491	84.57
Hemorrhagic	405	9.81
other	232	5.62

뇌졸중을 Ischemic 과 Hemorrhagic 으로 구분하여 하위그룹 분석을 실시하였다. 그 결과 Ischemic 과 Hemorrhagic 모두에서 AD와의 관련성이 있는 것으로 나타났으며, 그 중 Ischemic 의 발생위험률이 더 높은 것으로 나타났다. 전체 뇌졸중의 발생빈도를 살펴보면 Ischemic 뇌졸중 이 전체의 84.57%를 차지하였다.

3. 연령에 따른 AD환자의 뇌졸중 발생 위험률

연령에 따른 AD 환자들의 뇌졸중 발생 위험률을 조사해본 결과 연령이 증가할수록 뇌졸중 발생위험률이 점차 감소하는 것을 확인할 수 있다. 70세 미만의 경우 AD환자에서 뇌졸중 위험률인 HR가 3.782로 나타났고, 70~74세의 경우 HR가 2.862, 75~79세는 HR가 2.637, 80~84세는 HR가 2.249 그리고 85세 이상은 HR가 2.305로 나타났다.

〈표 5-11〉 70세 미만 뇌졸중 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	유	3.782	3.395	4.213	<.0001
SEX	여성	0.862	0.783	0.949	0.0025
ctrb_g	20~40%	1.062	0.892	1.264	0.4968
ctrb_g	40~60%	1.007	0.852	1.191	0.9337
ctrb_g	60~80%	1.004	0.864	1.167	0.9548
ctrb_g	80~100%	0.967	0.837	1.117	0.6497
당뇨	yes	1.303	1.179	1.439	<.0001
고혈압	yes	1.928	1.734	2.143	<.0001
뇌졸중	yes	1.078	0.954	1.22	0.2284
만성신장질환	yes	0.912	0.617	1.348	0.6439
고지혈증	yes	1.238	1.118	1.371	<.0001

〈표 5-12〉 70~74세 뇌졸중 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	유	2.862	2.538	3.228	<.0001
SEX	여성	0.792	0.712	0.882	<.0001
ctrb_g	20~40%	0.785	0.65	0.947	0.0116
ctrb_g	40~60%	0.849	0.706	1.021	0.0813
ctrb_g	60~80%	0.853	0.729	0.997	0.0461
ctrb_g	80~100%	0.817	0.709	0.942	0.0052
당뇨	yes	1.192	1.071	1.326	0.0013
고혈압	yes	1.811	1.611	2.035	<.0001
뇌졸중	yes	0.896	0.782	1.026	0.1119
만성신장질환	yes	1.097	0.771	1.562	0.6065
고지혈증	yes	1.348	1.207	1.504	<.0001

〈표 5-13〉 75~79세 뇌졸중 발생 위험률

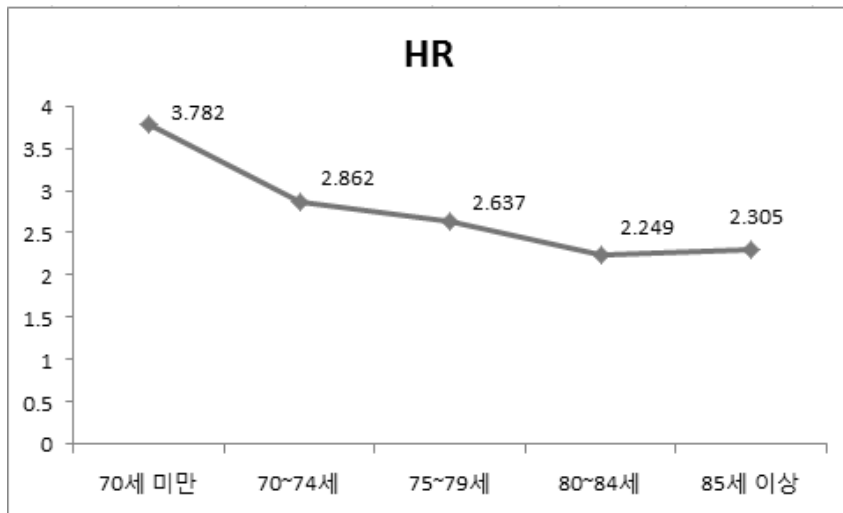
Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	유	2.637	2.344	2.965	<.0001
SEX	여성	0.702	0.633	0.779	<.0001
ctrb_g	20~40%	1.072	0.893	1.287	0.454
ctrb_g	40~60%	1.043	0.871	1.248	0.6496
ctrb_g	60~80%	1.147	0.976	1.347	0.0958
ctrb_g	80~100%	1.045	0.909	1.201	0.5353
당뇨	yes	1.349	1.214	1.5	<.0001
고혈압	yes	1.71	1.524	1.919	<.0001
뇌졸중	yes	0.693	0.603	0.797	<.0001
만성신장질환	yes	1.476	1.049	2.076	0.0254
고지혈증	yes	1.273	1.138	1.423	<.0001

〈표 5-14〉 80~84세 뇌졸중 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	유	2.249	1.941	2.607	<.0001
SEX	여성	0.742	0.654	0.84	<.0001
ctrb_g	20~40%	1.083	0.866	1.354	0.4844
ctrb_g	40~60%	1.118	0.9	1.389	0.3127
ctrb_g	60~80%	1.032	0.845	1.261	0.7577
ctrb_g	80~100%	1.091	0.919	1.295	0.3218
당뇨	yes	1.419	1.244	1.62	<.0001
고혈압	yes	2.009	1.74	2.319	<.0001
뇌졸중	yes	0.86	0.723	1.024	0.0901
만성신장질환	yes	0.951	0.608	1.488	0.8271
고지혈증	yes	1.383	1.2	1.595	<.0001

〈표 5-15〉 85세 이상 뇌졸중 발생 위험률

Parameter		HR	95%CI		p-value
AD	유	2.305	1.817	2.925	<.0001
SEX	여성	0.706	0.565	0.884	0.0024
ctrb_g	20~40%	0.93	0.645	1.342	0.6993
ctrb_g	40~60%	1.009	0.709	1.437	0.9598
ctrb_g	60~80%	1.039	0.752	1.437	0.8153
ctrb_g	80~100%	0.934	0.703	1.241	0.6381
당뇨	yes	1.67	1.32	2.113	<.0001
고혈압	yes	2.458	1.94	3.113	<.0001
뇌졸중	yes	0.641	0.434	0.947	0.0254
만성신장질환	yes	1.716	0.949	3.104	0.0741
고지혈증	yes	1.216	0.921	1.605	0.1674



[그림 5-4] 연령별 뇌졸중 발생 위험률 그래프

제6장

결론 및 정책제언

제1절 결론	103
제2절 정책제언	105
제3절 연구의 제한점	107

제6장

결론 및 정책제언

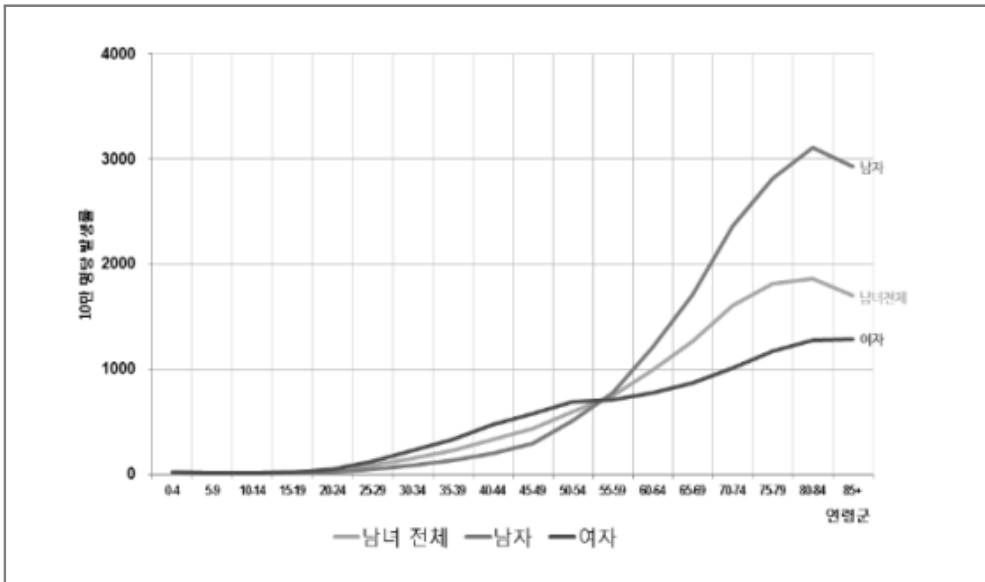
제1절 결론

인구 고령화로 노인인구가 점차 증가하는 시대에 AD는 사회적으로 큰 문제로 유발하는 질병으로 많은 관심을 가지고 있다. 그리고 사망원인 1위인 암은 40대 이상에서 많은 관리가 필요한 질병으로 대표되고 있다. 본 연구는 사회적으로 중요시 되는 두 질병과의 관련성을 파악하여 지속적인 건강관리를 요구하고자 연구하였다. 더불어 뇌의 혈관질환으로 발생할 수 있는 뇌졸중과 AD와의 관련성도 분석하였다. 그 결과 AD 신규환자 4,408명과 대조군 19,150명을 10년간 추적 관찰하여 암 발생한 수를 확인해 보면 AD환자에서는 540(12.25%)명 대조군에서는 3,536(18.46%)명으로 AD환자에서 암 발생비율이 낮았다. 10년간의 추적관찰을 하면서 암 발생 비율뿐만 아니라 암 발생 시기를 함께 고려하여 발생위험률을 계산해본 결과 HR는 0.704이며 유의확률이 0.0001보다 낮아 서로 역관계가 존재하는 것으로 분석되었다.

AD의 발생과 암 발생이 서로 반대되고 있다면, 어느 부위에서 발생하는 암이 특히 관련성이 더 있는지를 알아보기 위해 세부 분석을 해본 결과 폐암, 위암, 직결장암의 빈도는 653명, 592명 그리고 553명으로 많은 편이었으며 발생위험률도 0.592, 0.564 그리고 0.733으로 암 발생 위험률이 떨어지는 것을 확인하였다.

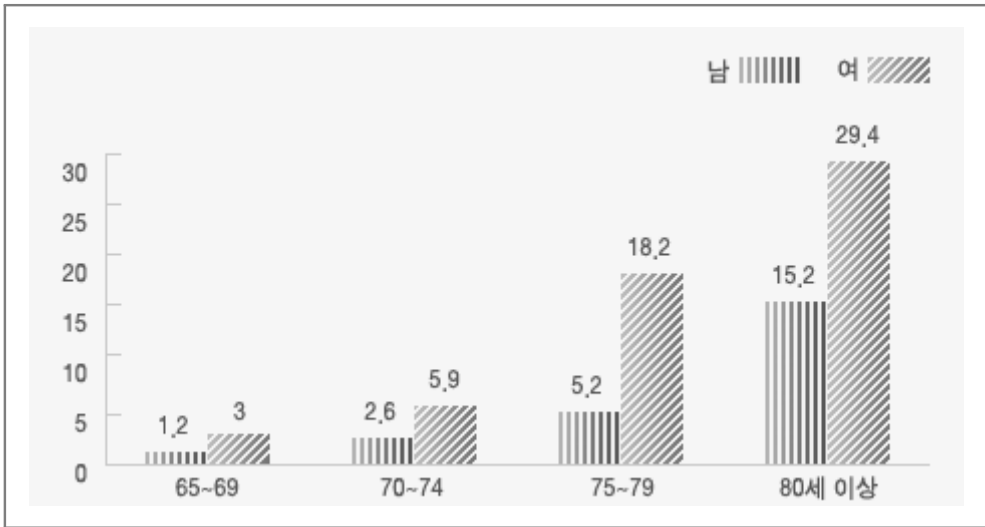
성별 평균연령이 다르며, 이로 인하여 AD 발생의 위험이 차이가 나타나 암 발생의 위험도 차이가 있을 것으로 판단되어 성별로 구분하여 분석하였다. 전반적인 AD와 암 발생률의 패턴은 비슷하나 남성에서 역관계의 성향이 더욱 깊은 것으로 보였다. 이는 남성의 평균연령이 낮아 치매발생률이 낮으며 반대로 암 발생률이 여성보다 높기 때문에 더욱 역관계성이 높은 것으로 나타났을 것으로 추측된다. 암 장기별 최대 발생위험이 높은 곳이 성별에 따라 다르게 나타나는데 남성은 폐암, 위암, 두경부암 그리고 방광암이 관련성이 높았고 여성은 폐암, 직결장암이 관련성이 높았다.

연령이 높아질수록 암과 AD와의 역관계성은 높아지게 되는데 이는 국가 암 통계자료에서도 알 수 있듯이 연령이 높아질수록 암 발생률이 떨어지는 것을 확인할 수 있다.



* 출처 : 국가암정보센터 연령군별 암발생률

[그림 6-1] 연령에 따른 10만 명당 암 발생률 곡선



* 출처 : 한국보건사회연구원

[그림 6-2] 연령별 치매 발생률

전반적으로 80세 이후로는 암 발생률이 전체적으로 줄어드는 현상을 보이고 있고 치매는 80세 이상에서 급격히 증가하는 현상을 보여 연령에 따라 AD와 암의 발생률은 역관계를 나타낼 것으로 충분히 예상된다.

본 연구에서는 연령을 70세 미만, 70~74세, 75~79세 80~84세 그리고 85세 이상인 5단계로 세분화 하여 각 연령대별로 AD와 암 발생과의 관련성을 살펴 보았다. 그 결과 연령이 증가할수록 AD와 암과의 연관성이 더욱 뚜렷해지다가 85세 이상에서 다시 관련성이 없는 결과가 나타났다. 이는 85세 이상의 인구가 전체 10% 미만으로 연구대상자가 부족하여 신뢰구간 등 추정의 어려움이 생겨 이런 결과가 나타난 것으로 판단된다.

AD와 뇌졸중은 뇌의 기능 이상으로 나타나는 질병으로 관련성이 높을 것으로 판단되어 AD환자에서 뇌졸중 발생위험을 분석하였다. 그 결과 AD환자에서 뇌졸중 발생위험은 일반인에 비해 약 3배 가까이 위험률이 상승하였다. 특히 허혈성 뇌졸중이 발생위험률이 크게 높았다.

성별로 구분하여 분석한 결과 남성의 AD그룹에서 뇌졸중 발생위험률이 3.214, 여성의 AD그룹에서 뇌졸중 발생위험률은 2.710으로 남성에서 발생위험이 높은 것으로 분석되었다. 위 결과를 통해 남성에서 AD가 발생할 경우 암보다는 뇌졸중에 많은 검진과 관리가 필요한 것으로 분석된다.

하지만 AD집단의 연령이 증가할수록 뇌졸중 발생 위험률은 떨어지지만 대조집단에 비해 2배 이상의 위험은 계속 유지된다.

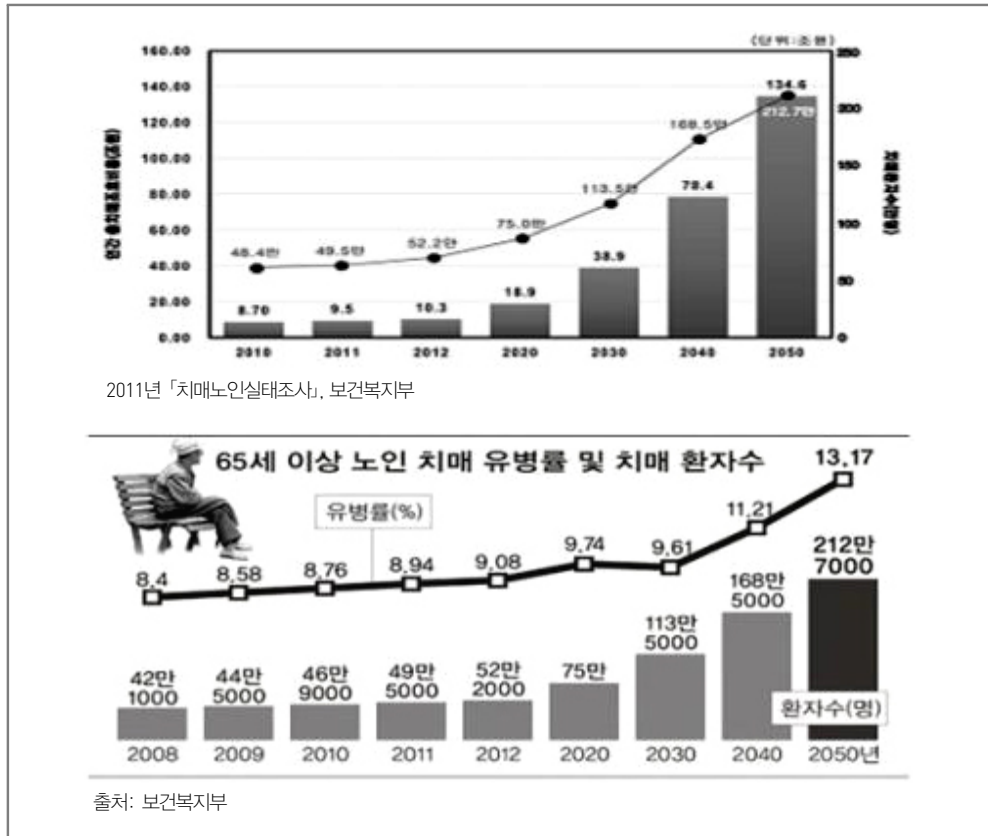
제2절 정책제언

사회적으로 치매의 예방은 매우 중요하다. 한 가정에 치매환자가 있게 되면 많은 제약이 따르게 된다. 기하급수적으로 증가할 노인인구에 비해 사회적으로 그에 대한 대응책은 아직 미비한 상태이다.

치매가 진행됨에 따라 발생하는 사회적 비용은 암, 심장병 뇌졸중 등 중증질환에 비해 의료서비스나 장기요양서비스를 통해 지출되는 직접비용과 노동력 상실로 인한 간접비용 그리고 가족과 같은 조호 제공자의 비공식 케어비용이 매우 큰 것으로 보고하고 있다. 고령화 속도가 증가되면서 노인성 질환의 의료비용이 기하급수적으로 증가할 것으로 예상되기 때문에 정부는 노인질환에서 발생하는 의료비용을 절감 하는 정책을 계획해야 한다.

본 연구결과에 의하면 AD환자에서 암 발생의 위험은 일반인에 비해 크게 낮았으며, 반대로 뇌졸중 발생은 크게 높았다. 이 결과는 AD환자에서 건강관리를 위한 선택과 집중이 필요하다는 내용을 담고 있으며, 앞으로 더욱 증가될 치매환자로 인해 건강보험재

정의 문제를 해결해 나갈 수 있는 한 가지 방안을 제시해 줄 수 있다. 치매환자에서 발생하는 뇌졸중의 조기 진단과 지속적인 검진으로 뇌졸중으로 인해 발생하는 손실을 예방하는 것이 일차 과제라고 생각된다. 비록 암 발생률이 낮기 때문에 이로 인해 발생할 손실은 줄어들 수 있으나 암 검진을 중단하거나 받지 않는다면 또 다른 문제를 발생시킬 수 있다.



[그림 6-3] 치매노인 유병률 및 의료비용 추계

정부는 멀지않은 미래 사회에 큰 문제로 대두될 치매에 대한 시책이 필요하다. 특히 치매를 조기 진단하고 정확한 진료로 대응할 수 있는 지역사회 역량과 의료서비스의 수준을 강화하여 지역포괄케어시스템을 구축하는 것을 준비해야 하며, 치매에 대한 사회적 인식과 관심이 필요하다.

제3절 연구의 제한점

본 연구는 공단에서 연구목적으로 생성한 노인코호트를 이용하여 노인들의 문제점을 더욱 깊이 있게 다루기 위해 연구를 진행하였다. 자료의 특성상 표본을 추출하였기 때문에 그로인해 발생할 수 있는 오차들이 존재하며, 오차의 한계를 고려한 결과해석도 필요할 것으로 판단된다.

모든 조사는 ICD-10 기준으로 코드 입력된 사람들을 선택하였다. 이에 삭감을 위해 임의로 코드를 넣거나, 정확성이 떨어지는 코드입력이 발생할 수 있다. 우리는 이런 문제점을 최대한 극복하기 위해 치매발생의 조작적 정의를 두 단계로 정의하였고, 치매발생의 빈도를 조사하여 적절한 방향으로 설정하였다. 하지만 우리의 조작적 정의에서 누락되거나 실제 치매임에도 불구하고 병원을 오지 않은 경우는 연구에서 제한점으로 두고 진행하였다.

치매환자에서 암의 검진이 정확히 이뤄지지 않아 치매와 암과의 관련성이 역관계로 나타났을 가능성도 존재한다. 이런 점을 현재 데이터로 확인이 불가능 하며, 치매환자 관리를 위한 특례제도가 도입되어 꾸준한 관리가 있어야 이런 제한점은 극복될 수 있다고 생각한다.

참고문헌



참고문헌

1. 강수진, 윤수진, 정지향, 나덕렬, 알츠하이머병 환자가 처음으로 병원을 찾는 시기. 대한신경과학회지 2001;19:62-4.
2. 권재철, 나덕렬, 김향희, 김경문, 강연욱. 알츠하이머병 환자의 실행증 오류 형태. 대한신경과학회지 1997;15:996-1011.
3. 김상윤, 이애영, 최성혜. 증례를 통한 알츠하이머병의 이해. 대한의사협회지 2002;45:368-77.
4. 김태유, 권오영, 김상윤, 최낙천, 임병훈, 알츠하이머병에서 일상생활능력의 정도와 임상양상과의 연관성. 대한신경과학회지 20013;21:357-63.
5. 김태유, 김상윤, 김재우, 박경원, 유봉구, 이상찬. 알츠하이머병의 진행 정도에 따른 행동심리적 증상의 변화. 대한신경과학회지 2004;22:34-9.
6. 신명희, 안윤옥. 1998~2002 서울시 암 발생 통계 서울시지역 암등록사업단 2007.
7. 신명희, 오현경, 안윤곡. 서울시 암 발생률의 10년간 추이: 1993~2002. 대한예방의학회지 208; 41(2):92-99.
8. 안윤옥, 신명희. 1993~1997 서울시 암 발생통계. 서울시지역 암등록사업단 2003.
9. 안윤옥, 암 등록 사업의 현황과 추진 방향. 대한예방의학회지 2007; 40(4): 265-272.
10. 양동원, 조비룡, 최진영, 김상윤. Korean Dementia Screening Questionnaire(KDSQ)의 개방과 타당도. 대한신경과학회지 2002;20:135-41.
11. 정용, 한도훈, 이현아, 조상수, 진주희, 강수진 등. 전두엽형 알츠하이머병의 신경심리 및 신경영상학적 소견. 대한신경과학회지 2003;21:32-40.
12. 최성혜, 나덕렬, 하충건, 서연립, 알츠하이머병으로 확인된 Posterior Cortical Atrophy 1예. 대한신경과학회지 1999;14:886-90.
13. 최진수, 신민호. 1998~2002 광주시 암 발생통계. 광주시지역 암등록 사업단 2007.
14. 통계청. 사망원인 통계 연보 1987~2003. 통계청.
15. 한국중앙암등록본부. 한국중앙암등록 사업 연례보고서 1993~1996. 보건복지부.
16. Aaesaland D, Cummings JL, Yenner G, Miller B. Relationship of aggressive behavior to other neuropsychiatric symptom in patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1996;153:243-7.
17. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et

- al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002;59: 198-205.
18. Bobinski M, de Leon MJ, Convit A, De Santi S, Wegiel J, Tarshish CY, et al. MRI of entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;353:38-40.
 19. Cattel C, Gambassi G, Sagdri A, Zuccala G, Carbonin P, Bernabei R. Correlates of delayed referral for the diagnosis of demntia in an outpatient population. *J Geront* 2000;55A:M98-102.
 20. Chung JA, Cummings JL. Neurobehavioral and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: characteristics and treatment. *Neurol Clin* 2000;18:829-46.
 21. Corey-Bloom J. Alzheimer's disease. *American academy of neurology. Continuum dementia*. Phila-delphia, PA 2004; 10:29-47.
 22. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, eds. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. IX, IARC Scientific publication No. 160, Lyon, IARC 2007.
 23. DeKosy ST, Ikonomovic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, et al. UP-regulation of choline acetyltransferase activity in Hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2002;51:145-55.
 24. Devita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer; Principles and practice of Oncology*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011
 25. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia(an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
 26. Dubois B, Fel당노an HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-46.
 27. Haan MN, Jagust WJ, Galasko D, Kaye J. Effect of extrapyramidal signs and Lewy bodies on survival in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2002;59: 588-93.
 28. Han L, Cole M, Bellavance F, McCusker J, Primeau F. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the Mini-Mental State examination:a meta-analysis.

- Int Psychogeriatr 2000;12:231-47.
29. Jack CR Jr. Magnetic resonance imaging. In: Petersen RC, ed. Mild cognitive impairment:aging to Alzheimer's disease. New York: Oxford University press, 2003:105-32
 30. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. Neurology 1999;52:1397-403
 31. Johnson KA, Albert MS. Functional imaging, In;Petersen RC, ed. Mild cognitive impairment; aging to Alzheimer's disease. New York: Oxford University press, 2003;133-48.
 32. Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, Van Heertum R, Mayberg H, Jobst K, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer's disease. Arch Neurol 1999;56:1233-9.
 33. Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease; a 1H MRS study. Neurolog 2000;55: 210-7.
 34. Kleinsmith LJ. 서영준-나혜경 옮김. [중양생물학의 원리]. 서울:라이프 사이언스; 2008.
 35. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikins R, Sandor T, Jolesz F, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer? Ann Neurol 2000;47:430-9
 36. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter diagnosis of dementia(an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 2001;56:1143-53
 37. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology 2002;59:1594-9
 38. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh componud-B. Ann Neurol 2004;55:306-19.

39. Knopman D, Donohue JA, Guttreman EM. Patterns of care in the early stage of Alzheimer's disease: impediments to timely diagnosis. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:300-4.
40. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Pelkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia(an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*2001;56:1143-53.
41. Launer LJ, Anderson K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaduccin LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: result from EURODEM pooled analysis. EURODEM Incidence Research Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999;52:78-84.
42. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaria, Parkin 당노, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. *IARC Scientific Publication NO. 155*, Lyon, IARC 2002.
43. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd Edition, New York: Oxford University Press 1996.
44. Shin HR, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Yim SH, Lee JK, et al. Nationwide Cancer Incidence in Korea, 1999-2001;First result Using the National Cancer Incidence Database. *Cancer Res Treat* 2005;37(6):325-331.
45. Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin 당노, Riboli E, eds. *Cancer: Cause, Occurrence and Control*. IARC Scientific Publication No. 100, Lyon, IARC 1990.
46. Tominaga S, Kuroishi T, Aoki k, eds. *Cancer Mortality Statistics in 33 Countries, 1953-1992*, International Union Against Cancer(UICC), Japan 1998.

부 록



[부록]

〈표 1〉 암 종류별 ICD-10 코드

질병	ICD-10 코드	질병	ICD-10 코드
두경부암		유방암	
뇌암		방광암	
식도암		신우암	
위암		요관암	
직결장암		신장암	
간담도계암		전립선암	
췌장암		혈액암	
폐암		감상선암	
피부암		중추신경계암	
		기타암	

〈표 2〉 전체 암종별 발생 빈도

암 종류	빈도	퍼센트
없음	19482	83.30
두경부암	353	1.51
뇌암	37	0.16
식도암	55	0.24
위암	592	2.53
직결장암	553	2.36
간 담도계암	474	2.03
췌장암	150	0.64
폐암	653	2.79
피부암	119	0.51
유방암	67	0.29
자궁암	14	0.06
자궁 경부암	60	0.26
난소암	37	0.16
방광암	105	0.45
신우암	9	0.04
요관암	16	0.07
신장암	43	0.18
전립선암	330	1.41
혈액암	101	0.43
감상선암	79	0.34
중추신경계암	10	0.04
기타암	49	0.21
전체	3906	100.0

〈표 3〉 남성 암종별 발생 빈도

암 종류	빈도	퍼센트
없음	6235	75.54
두경부암	132	1.6
뇌암	8	0.1
식도암	41	0.5
위암	327	3.96
직결장암	229	2.77
간담도계암	231	2.8
췌장암	65	0.79
폐암	422	5.11
피부암	35	0.42
유방암	3	0.04
방광암	68	0.82
신우암	5	0.06
요관암	13	0.16
신장암	30	0.36
전립선암	330	4
혈액암	50	0.61
감상선암	7	0.08
중추신경계암	2	0.02
기타암	21	0.25
전체	8254	100.0

〈표 4〉 여성 암종별 발생 빈도

암 종류	빈도	퍼센트
없음	13247	87.53
두경부암	221	1.46
뇌암	29	0.19
식도암	14	0.09
위암	265	1.75
직결장암	324	2.14
간담도계암	243	1.61
췌장암	85	0.56
폐암	231	1.53
피부암	84	0.56
유방암	64	0.42
자궁암	14	0.09
자궁경부암	60	0.4
난소암	37	0.24
방광암	37	0.24
신우암	4	0.03
요관암	3	0.02
신장암	13	0.09
혈액암	51	0.34
감상선암	72	0.48
중추신경계암	8	0.05
기타암	28	0.19
전체	15134	100.0

〈표 5〉 70세 미만 암종별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
두경부암	0.789	0.473	1.316	0.3637
뇌암	0.335	0.039	2.851	0.317
식도암	0.558	0.106	2.938	0.4916
위암	0.745	0.46	1.207	0.232
직결장암	0.904	0.58	1.408	0.6556
간담도계암	0.629	0.367	1.078	0.0915
췌장암	1.809	0.797	4.103	0.1563
폐암	0.91	0.553	1.499	0.7119
피부암	0.885	0.313	2.506	0.8183
유방암	0.589	0.195	1.779	0.3478
자궁암	0	0	.	0.9975
자궁경부암	0.798	0.22	2.896	0.7315
난소암	0.934	0.181	4.814	0.9353
방광암	0.377	0.083	1.7	0.2042
신우암	0	0	.	0.9995
요관암	6.239	0.588	66.262	0.1288
신장암	0.664	0.085	5.189	0.696
전립선암	0.961	0.547	1.69	0.8901
혈액암	0.657	0.233	1.854	0.4278
감상선암	0.802	0.301	2.136	0.6586
중추신경계암	0.492	0.047	5.149	0.554
기타암	0.662	0.128	3.432	0.6235

〈표 6〉 70세 미만 암종별 발생 빈도

암 종류	빈도	퍼센트
없음	5561	82.07
두경부암	126	1.86
뇌암	12	0.18
식도암	13	0.19
위암	187	2.76
직결장암	179	2.64
간 담도계암	144	2.13
췌장암	39	0.58
폐암	156	2.3
피부암	31	0.46
유방암	37	0.55
자궁암	4	0.06
자궁 경부암	22	0.32
난소암	12	0.18
방광암	32	0.47
신우암	1	0.01
요관암	4	0.06
신장암	13	0.19
전립선암	108	1.59
혈액암	36	0.53
감상선암	39	0.58
중추신경계암	5	0.07
기타암	15	0.22
전체	6776	100.0

〈표 7〉 70~74세 암종별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
두경부암	0.507	0.255	1.011	<.0001
뇌암	0.606	0.152	2.421	0.0002
식도암	1.475	0.417	5.223	0.0003
위암	0.775	0.469	1.282	0.004
직결장암	0.752	0.432	1.308	0.0012
간담도계암	1.313	0.823	2.093	0.0287
췌장암	0.347	0.102	1.187	0.0002
폐암	0.521	0.309	0.879	0.0006
피부암	0.431	0.095	1.965	<.0001
유방암	1.276	0.353	4.62	0.0004
자궁암	0.79	0.077	8.096	0.0002
자궁경부암	0.409	0.05	3.366	0.0002
난소암	2.137	0.311	14.681	0.0002
방광암	0.379	0.109	1.321	0.0002
신우암	1.684	0.109	26.084	0.0002
요관암	0	0	.	0.0001
신장암	1.253	0.218	7.201	0.0003
전립선암	0.358	0.165	0.775	<.0001
혈액암	0.466	0.136	1.594	0.0001
감상선암	0.574	0.124	2.65	0.0002
중추신경계암	2.065	0.245	17.421	0.0003
기타암	0	0	.	0.0001

〈표 8〉 70~74세 암종별 발생 빈도

암 종류	빈도	퍼센트
없음	4230	81.36
두경부암	88	1.69
뇌암	12	0.23
식도암	18	0.35
위암	150	2.89
직결장암	126	2.42
간 담도계암	113	2.17
췌장암	36	0.69
폐암	164	3.15
피부암	22	0.42
유방암	15	0.29
자궁암	5	0.1
자궁 경부암	12	0.23
난소암	5	0.1
방광암	33	0.63
신우암	3	0.06
요관암	3	0.06
신장암	9	0.17
전립선암	90	1.73
혈액암	33	0.63
감상선암	17	0.33
중추신경계암	4	0.08
기타암	11	0.21
전체	5199	100.0

〈표 9〉 75~79세 암종별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
두경부암	0.596	0.28	1.267	0.1786
뇌암	1.16	0.189	7.137	0.8728
식도암	1.072	0.284	4.051	0.9183
위암	0.421	0.233	0.758	0.0039
직결장암	0.748	0.463	1.21	0.2367
간담도계암	0.8	0.488	1.31	0.375
췌장암	0.3	0.089	1.01	0.0519
폐암	0.454	0.267	0.771	0.0035
피부암	0.986	0.36	2.698	0.9774
유방암	0.553	0.063	4.849	0.5928
자궁암	1.337	0.108	16.613	0.8212
자궁경부암	0.287	0.037	2.244	0.234
난소암	0	0	.	0.9939
방광암	0.881	0.248	3.125	0.8444
신우암	0	0	.	0.9957
요관암	0	0	.	0.9976
신장암	0.683	0.149	3.131	0.6234
전립선암	0.995	0.512	1.933	0.9882
혈액암	0.54	0.118	2.471	0.4273
감상선암	1.45	0.497	4.231	0.4961
중추신경계암
기타암	0	0	.	0.995

〈표 10〉 75~79세 암종별 발생 빈도

암 종류	빈도	퍼센트
없음	4261	81.63
두경부암	77	1.48
뇌암	6	0.11
식도암	16	0.31
위암	148	2.84
직결장암	146	2.8
간 담도계암	126	2.41
췌장암	38	0.73
폐암	178	3.41
피부암	28	0.54
유방암	8	0.15
자궁암	3	0.06
자궁 경부암	15	0.29
난소암	11	0.21
방광암	22	0.42
신우암	4	0.08
요관암	5	0.1
신장암	16	0.31
전립선암	67	1.28
혈액암	18	0.34
감상선암	19	0.36
기타암	8	0.15
전체	5220	100.0

〈표 11〉 80~84세 암종별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
두경부암	0.502	0.209	1.207	0.1238
뇌암	2.679	0.333	21.571	0.3545
식도암	1.299	0.206	8.196	0.7806
위암	0.251	0.108	0.584	0.0013
직결장암	0.278	0.11	0.698	0.0065
간담도계암	0.514	0.259	1.019	0.0565
췌장암	0.372	0.11	1.254	0.1107
폐암	0.395	0.209	0.746	0.0042
피부암	0.41	0.093	1.797	0.2369
유방암	0	0	.	0.9974
자궁암	0	0	.	0.9993
자궁경부암	1.021	0.203	5.127	0.9795
난소암	0	0	.	0.9961
방광암	0.307	0.04	2.371	0.2574
신우암
요관암	0	0	.	0.9978
신장암	0	0	.	0.9975
전립선암	0.56	0.231	1.356	0.1989
혈액암	0	0	.	0.9935
감상선암	2.982	0.162	54.984	0.4626
중추신경계암	0	0	.	0.9992
기타암	0	0	.	0.9895

〈표 12〉 80~84세 암종별 발생 빈도

암 종류	빈도	퍼센트
없음	3357	85.27
두경부암	46	1.17
뇌암	4	0.1
식도암	6	0.15
위암	86	2.18
직결장암	74	1.88
간 담도계암	77	1.96
췌장암	33	0.84
폐암	113	2.87
피부암	25	0.64
유방암	5	0.13
자궁암	1	0.03
자궁 경부암	9	0.23
난소암	7	0.18
방광암	15	0.38
요관암	3	0.08
신장암	4	0.1
전립선암	45	1.14
혈액암	11	0.28
감상선암	2	0.05
중추신경계암	1	0.03
기타암	13	0.33
전체	3937	100.0

〈표 13〉 85세 이상 암종별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
두경부암	0.321	0.04	2.563	0.2838
뇌암	5.461	0.381	78.187	0.2112
식도암	10.997	0.545	221.804	0.1178
위암	0.773	0.217	2.759	0.6919
직결장암	1.039	0.401	2.689	0.9374
간담도계암	0.626	0.133	2.946	0.5538
췌장암	1.955	0.18	21.272	0.5822
폐암	1.21	0.54	2.712	0.6436
피부암	0.56	0.116	2.706	0.4707
유방암	0	0	.	0.9983
자궁암	0	0	.	0.9993
자궁경부암	0	0	.	0.9983
난소암	2.353	0.116	47.708	0.5774
방광암	0	0	.	0.9988
신우암	0	0	.	0.9994
요관암	0	0	.	0.9995
신장암	0.322	0	.	1
전립선암	1.229	0.448	3.374	0.6885
혈액암	0	0	.	0.9987
감상선암	0	0	.	0.9995
종추신경계암
기타암	0	0	.	0.9987

〈표 14〉 85세 이상 암종별 발생 빈도

암 종류	빈도	퍼센트
없음	2073	91.89
두경부암	16	0.71
뇌암	3	0.13
식도암	2	0.09
위암	21	0.93
직결장암	28	1.24
간담도계암	14	0.62
췌장암	4	0.18
폐암	42	1.86
피부암	13	0.58
유방암	2	0.09
자궁암	1	0.04
자궁경부암	2	0.09
난소암	2	0.09
방광암	3	0.13
신우암	1	0.04
요관암	1	0.04
신장암	1	0.04
전립선암	20	0.89
혈액암	3	0.13
감상선암	2	0.09
기타암	2	0.09
전체	2256	100.0

〈표 15〉 70세 미만 뇌졸중별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
Hemorrhagic	3.885	3.462	4.361	<.0001
Ischemic	3.325	2.226	4.968	<.0001

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 암, 만성신장질환, 고지혈증

〈표 16〉 여성 뇌졸중별 발생 빈도

뇌졸중 종류	빈도	퍼센트
Hemorrhagic	1544	86.69
Ischemic	149	8.37
other	88	4.94

〈표 17〉 70~74세 뇌졸중별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
Hemorrhagic	2.914	2.559	3.318	<.0001
Ischemic	2.518	1.657	3.827	<.0001

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 암, 만성신장질환, 고지혈증

〈표 18〉 여성 뇌졸중별 발생 빈도

뇌졸중 종류	빈도	퍼센트
Hemorrhagic	1343	85.05
Ischemic	144	9.12
other	92	5.83

〈표 19〉 75~79세 뇌졸중별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
Hemorrhagic	2.750	2.422	3.123	<.0001
Ischemic	2.057	1.387	3.053	0.0003

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 암, 만성신장질환, 고지혈증

〈표 20〉 여성 뇌졸중별 발생 빈도

뇌졸중 종류	빈도	퍼센트
Hemorrhagic	1385	84.19
Ischemic	168	10.21
other	92	5.59

〈표 21〉 80~84세 뇌졸중별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
Hemorrhagic	2.481	1.905	3.232	<.0001
Ischemic	1.579	0.780	3.197	0.2045

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 암, 만성신장질환, 고지혈증

〈표 22〉 여성 뇌졸중별 발생 빈도

뇌졸중 종류	빈도	퍼센트
Hemorrhagic	895	23.66
Ischemic	117	3.09
other	71	1.88

〈표 23〉 85세 이상 뇌졸중별 발생 위험률

Parameter	HR	95%CI		p-value
Hemorrhagic	2.524	1.937	3.288	<.0001
Ischemic	1.551	0.764	3.146	0.2242

* 보정변수 : 성별, 연령, 소득수준, 당뇨, 고혈압, 암, 만성신장질환, 고지혈증

〈표 24〉 여성 뇌졸중별 발생 빈도

뇌졸중 종류	빈도	퍼센트
Hemorrhagic	301	78.39
Ischemic	56	14.58
other	27	7.03

연구보고서 2016-20-006

한국인 치매환자의 암 발생에 관한 연구

발행일 2016년 12월 30일
발행인 강 중 구
편집인 장 호 열
발행처 국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화 031) 900-6982 ~ 6987
팩스 031) 900-6999
인쇄처 지성프린팅 (02-2278-2493)

〈비매품〉



국민건강보험 일산병원 연구소



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100 (백석1동 1232번지)
대표전화 031-900-0114 / 팩스 031-900-6999
www.nhimc.or.kr

2016 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l