

연구보고서 2017-20-016

www.nhimc.or.kr

한국인 치매환자의 뇌전증 또는 실신 발생에 관한 연구

이준홍 · 이지은 · 박해용 · 김동욱

NHIS

2017 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서

2017-20-016

한국인 치매환자의 뇌전증 또는 실신 발생에 관한 연구

이준홍·이지은·박해용·김동욱



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자: 국민건강보험 일산병원 신경과 이준홍

공동 연구원: 국민건강보험 일산병원 신경과 이지은

국민건강보험 일산병원 연구분석팀 박해용

김동욱

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. 고령화 시대가 다가오면서 노인들의 만성질환이 늘어나고 있는데 공공병원으로 이런 노인 질환을 적절하게 관리하고 이를 위한 정책적 방향을 제시하는 것은 중요하다.

치매와 뇌졸중은 고령인구에서 특히 많이 발생하는 질환이며, 건강보험재정 및 가계경제에 크게 영향을 주는 질병으로 특수 관리가 필요한 것으로 보고되고 있다. 하지만 최근 고령인구에서 갑작스러운 의식손실에 따른 여러 가지 사고 및 사회문제들이 일어나고 있는 실정이다. 갑작스러운 의식손실의 원인은 뇌전증의 발작, 실신, 심뇌혈관질환의 증상 등 여러 가지가 있지만 고령인구에서 대표적인 원인은 뇌전증의 발작증상이 있을 수 있다. 고령인구에서 치매와 뇌졸중 그리고 뇌전증의 관련성을 분석한 국내 연구, 특히 대규모 자료를 통한 관련성을 분석한 연구는 아직 부족한 실정이다.

본 연구는 국내 최초로 대규모 공단 코호트 자료를 이용하여 최근 10여년 사이 치매와 뇌졸중을 진단받은 환자의 의료이용을 분석하여 뇌전증 발생에 어떤 영향을 주고 있는지를 분석하고, 뇌전증 발생에 따른 의료적 비용의 변화 등을 분석하려고 한다. 이러한 연구를 통해 향후 노인 치매환자와 뇌졸중환자의 관리와 여러 가지 사회적인 문제를 일으킬 수 있는 갑작스러운 의식손실의 원인중 하나인 뇌전증의 관리에 대한 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 감사를 드린다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2017년 12월

국민건강보험공단 일산병원장

강종구

일산병원 연구소 소장

장호별

목 차

요 약	1
제1장 서론	8
제1절 연구 배경 및 필요성	9
제2절 연구 목적	10
제2장 이론적 고찰	11
제1절 뇌전증	12
제2절 치매	21
제3절 뇌졸중	45
제3장 연구내용 및 방법	58
제1절 연구 자료 및 정의	59
제2절 분석 방법	60
제4장 연구결과	63
제1절 AD환자와 대조군의 기본적인 특성	64
제2절 뇌졸중과 뇌전증 발생위험 분석	68
제3절 AD와 뇌전증 환자가 사망에 미치는 영향 분석	72
제4절 뇌전증 진단받은 입원환자들의 진단 전 후 진료비 및 입내원일수 비교	74
제 5장 결론 및 정책제언	76
제1절 결론	77
제2절 정책제언	80
제3절 연구의 제한점	81
참고문헌	82

표목차

<표 2-1> 우리나라의 고령화 추세와 국제적 비교	22
<표 2-2> 급성뇌경색의 TOAST분류	49
<표 3-1> 질환별 조작적 정의	59
<표 4-1> AD환자와 대조군의 기본적인 특성	65
<표 4-2> 연도별 AD 신환자수	66
<표 4-3> AD 신환자의 연령분포	66
<표 4-4> AD환자에서 뇌전증 발생 위험률	67
<표 4-5> 뇌졸중 환자와 대조군의 기본적인 특성	69
<표 4-6> 연도별 뇌졸중 신환자 수	70
<표 4-7> 뇌졸중 신환자의 연령 분포	70
<표 4-8> 뇌졸중 환자에서 뇌전증 발생 위험률	71
<표 4-9> 뇌전증 환자 사망 위험률	72
<표 4-10> AD와 뇌전증 동반 환자 사망 위험률	73
<표 4-11> 뇌전증 진단 전 후 총진료비 변화	74
<표 4-12> 뇌전증 진단 전 후 공단부담금 변화	74
<표 4-13> 뇌전증 진단 전 후 본인부담금 변화	75
<표 4-14> 뇌전증 진단 전 후 입내원일수 변화	75

그림목차

[그림 2-1] 뇌혈관계와 윌리스크리	46
[그림 2-2] 허혈뇌졸중의 주요 원인들	54
[그림 3-1] 성향 점수 매칭 이행단계	61
[그림 3-2] 생존분석 자료의 형태	62
[그림 4-1] AD환자에서 뇌전증 발생 위험 생존곡선	68
[그림 4-2] 뇌졸중 환자에서 뇌전증 발생 위험 생존곡선	72
[그림 4-3] 뇌전증 환자의 사망 발생 생존곡선	73
[그림 4-4] AD와 뇌전증 동반 환자 사망 발생 생존곡선	73

요약

1. 연구 배경 및 목적

알츠하이머(AD)에서 뇌전증의 연관성은 동물실험과 임상연구에서 보고 되어, 대조군에 비하여 AD환자군에서 뇌전증이 6-10배 정도 발생률이 증가된다고 보고된 반면 연구에 따라 AD 진행에 따라 5%-64%의 다양한 뇌전증 발생률들이 보고 되었으며 특히 아시아 지역의 역학적인 자료는 매우 빈약한 실정이다. 뇌전증은 급작스러운 의식장애를 일으켜서 환자 및 주변 사람들에게 순간적인 위험을 줄수 있기 때문에 매우 중요하며 AD가 진행함에 따라 뇌전증 발생이 증가되는 것으로 알려져 있어 이 들의 상관관계는 매우 중요하다.

AD의 진행과정 동안 뇌전증 발생의 위험요인을 밝히는 것도 중요한데, 미국연구에서는 AD의 진행정도, 항정신약제의 사용, 당뇨병과 고혈압 등이 위험요인으로 보고되었으나, 여러 연구에서는 AD의 진행정도와 AD 진단시의 젊은 나이가 두가지 중요한 위험요인으로 보고 하였었다.

뇌졸중은 노인에서 약 11%에 해당하는 가장 중요한 뇌전증 발생의 원인으로 되어있지만, 뇌졸중 후 뇌전증의 발생률은 8.2%, 6.4% 등 2%-16%의 다양한 보고가 있으며 위험요인으로는 뇌졸중의 심한정도와 고혈압이라는 보고도 있고, 뇌출혈 여부, 뇌졸중의 크기, 대뇌피질의 손상, 젊은 나이 등이라는 보고 등 다양한 위험요인들이 보고 있다.

이전연구들이 이러한 뇌전증 발생률과 이에 관련된 임상요인 등에 대한 일치하지 않는 결과를 보고하고 있어, 본 연구에서는 AD와 뇌졸중에서 뇌전증 발생에 대하여 큰 규모의 전국적인 자료를 바탕으로 후향적 코호트연구를 시행하였다

2. 연구 결과

2004년 1월 1일부터 2006년 12월 31일까지 AD로 입원한 신환자는 총 4,516명이었다. AD 환자의 일반적인 특성을 고려하여 1:5 성향점수 매칭 방법으로 매칭하였다. 대조군으로 19,713명이 선정되었다. AD발생 여부에 따라 인구사회학적 요인과 임상적 요인들의 차이를 알아보기 위해 교차분석을 실시하였고, 여성(66%)이 남성(33%) 보다 두배 가량 AD 발생이 많았다. 연령대별로는 70세 미만에서 26.57%, 70-75세 연령 군에서 22.63%, 75-79세 연령 군에서 23.67%, 80세 이상에서 27.12%로 AD가 발생하고 있었다. 지역으로 살펴보면 인구밀도가 높은 서울특별시나 광역시에서 AD 발생이 높았고 제주도가 1.37%로 가장 낮은 발생률을 보였다. 임상적 질병요인과 AD 발생 관련성을 살펴보면 AD군에서 당뇨 발생(44.91%)이 대조군(30.07%)에 비해 높았다. 고혈압 발생 역시 대조군(55.01%)에 비해 AD군(71.7%)에서 발생이 더 높았고, 만성신장질환과 고지혈증은 대조군에 비해 조금 높은 발생률을 보였다. 그리고 뇌전증과 중양 역시 AD군에서 대조군에 비해 높은 발생을 보였다.

연도별 AD 신환자수를 살펴보면 2002년부터 2013년까지 해마다 증가하고 있는 추이를 보이고 있으며, 70세부터 84세까지 약 69% 발생률을 보였다.

AD환자에서 뇌전증 발생위험 관련성을 알아보기 위해 발생위험 시기를 고려하여 분석해본 결과 AD환자가 뇌전증 발생 위험이 2.773(95% CI: 2.515-3.057)으로 높은 것을 알 수 있었다. 그리고 남자보다는 여자가 뇌전증 발생위험이 낮게 추정되었다(0.859, 95% CI: 0.782-0.944). 당뇨가 있는 사람의 경우 당뇨가 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.693(95% CI: 1.544-1.857) 높았고, 고혈압이 있는 사람의 경우 고혈압이 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.929(95% CI: 1.742-2.137) 높았다. 만성신질환과 고지혈증이 있는 사람의 경우 그렇지 않은 사람보다 각각 1.438(95% CI: 1.059-1.953), 1.855(95% CI: 1.688-2.04) 높았다.

2004년 1월 1일부터 2006년 12월 31일까지 뇌졸중으로 입원한 신환자는 총 42,925명 이었다. 뇌졸중 환자의 일반적인 특성을 고려하여 1:5 성향점수 매칭 방법으로 매칭 하였다. 대조군으로 218,478명이 선정되었다. 뇌졸중 발생 여부에

따라 인구사회학적 요인과 임상적 요인들의 차이를 알아보기 위해 교차분석을 실시하였고, 여성(62%)이 남성(38%) 보다 두 배 가량 뇌졸중 발생이 많았다. 연령대별로는 70세 미만에서 77.75%, 70-75세 연령 군에서 6.54%, 75-79세 연령 군에서 4.68%, 80세 이상에서 11.03%로 뇌졸중이 발생하고 있었다. 지역으로 살펴보면 인구밀도가 높은 서울특별시나 광역시에서 뇌졸중 발생이 높았고 제주도가 1.26%로 가장 낮은 발생률을 보였다. 임상적 질병요인과 뇌졸중 발생 관련성을 살펴보면 뇌졸중 군에서 고혈압 발생(65.41%)이 대조군(34.59%)에 비해 높았다.

연도별 뇌졸중 신환자수를 살펴보면 2002년부터 2009년까지 해마다 증가하고 있는 추이를 보이고 있으며, 그 이후부터는 차츰 감소하는 추이를 보였다. 65세부터 79세까지 약 71.26% 발생률을 보였다.

뇌졸중 환자에서 뇌전증 발생위험 관련성을 알아보기 위해 발생위험 시기를 고려하여 분석해본 결과 뇌졸중 환자가 뇌전증 발생 위험이 7.658 (95% CI: 7.402-7.923)으로 높은 것을 알 수 있었다. 그리고 여자보다는 남자가 뇌전증 발생위험이 높게 추정되었다(1.08, 95% CI: 1.045-1.116). 당뇨가 있는 사람의 경우 당뇨가 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.66(95% CI: 1.607-1.715) 높았고, 고혈압이 있는 사람의 경우 고혈압이 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.679(95% CI: 1.625-1.734) 높았다. 만성신질환과 고지혈증이 있는 사람의 경우 그렇지 않은 사람보다 각각 1.831(95% CI: 1.626-2.062), 1.647(95% CI: 1.593-1.703) 높았다.

AD와 뇌전증 환자가 사망에 미치는 영향 분석에서는 뇌전증 환자 사망 위험률 보다 AD와 뇌전증 동반 환자 사망 위험률이 높은 결과를 보여주어 AD 환자에서 뇌전증이 동반될 경우 사망 위험이 높아지는 것으로 나타났다. 알츠하이머병 발병이후 뇌전증이 처음 발생한 평균기간은 32개월이었으며, 뇌졸중 발병이후 뇌전증이 처음 발생한 평균기간은 20개월이었다.

뇌전증 진단받은 입원환자들의 진단 전 후 진료비 및 입내원일수 비교에 있어서는 총진료비, 공단부담금, 본인부담금 모두 뇌전증 진단 전 후 증가하였으며, 입내원 일수 역시 뇌전증 진단 전 후 증가한 경과를 보여주어, 경제적 및 사회적인 부담이 증가하는 결과를 보여 주었다.

2010년 기준으로 60세이상 55만명 국민건강보험노인코호트에서 뇌전증 발생률은 813.94명/100,000명, 알츠하이머병 발생률은 1352.87명/100,000명 이었으며 뇌졸중 발생률은 3654.41명/100,000명 이었다

2013년 기준으로 60세이상 55만명 국민건강보험노인코호트에서는 뇌전증 발생률은 730명/100,000명, 알츠하이머병 발생률은 1930명/100,000명 이었으며 뇌졸중 발생률은 3060명/100,000명 이었다

3. 결론 및 제언

본 연구에서는 8년 동안의 추적조사에서 AD환자 4,516명 중 631명(13.97%)에서 뇌전증이 발생하였다. 이는 2016년 타이완에서 실시한 연구의 4.7%에 비하면 높은 결과를 보여 주었으나 이는 뇌전증 환자를 진단코드, 약물투여 여부 및 병원 방문 확인과 뇌파검사 이상여부 등 뇌전증 환자에 대한 조작적 정의의 차이에 의한 원인이 클 것으로 분석된다. 그 이외에도 서양 등 다른 나라에서도 다양한 진단기준을 사용하는 차이로 인하여 연구결과의 변동이 클 것으로 사료된다. 그리고 AD환자가 대조군에 비하여 뇌전증 발생 위험이 2.773(95% CI: 2.515-3.057)으로 높은 것을 알 수 있었다.본 연구에서는 또한 AD환자 중 남자보다는 여자가 뇌전증 발생위험이 낮게 추정되었으며(0.859, 95% CI: 0.782-0.944), 당뇨가 있는 사람의 경우 당뇨가 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.693(95% CI: 1.544-1.857) 높았고, 고혈압이 있는 사람의 경우 고혈압이 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.929(95% CI: 1.742-2.137) 높았다. 만성신질환과 고지혈증이 있는 사람의 경우 그렇지 않은 사람보다 각각 1.438(95% CI: 1.059-1.953), 1.855(95% CI: 1.688-2.04) 높았다.

뇌졸중 환자군과 대조군 비교에 있어서는 8년동안의 추적조사에서 뇌졸중환자 42,925명 중 6617명(15.41%)에서 뇌전증이 발생하였다. 이전의 연구들에서는 뇌졸중 후 뇌전증의 발생률은 8.2%, 6.4% 등 2%-16% 의 다양한 보고가 있어 왔으며 본 연구의 결과는 다른 연구들에 비하여 다소 높은 결과를 보여 주었으나 이는 뇌전증 환자의 조작적 정의의 차이에 의한 원인이 클 것으로 분석된다.그리고 뇌졸중 환자가 대조군에 비하여 뇌전증 발생 위험이 7.658 (95% CI: 7.402-7.923)으로 높은 것을 알 수 있었다.

본 연구에서는 또한 뇌졸중 환자 중 여자보다는 남자가 뇌전증 발생위험이 높게 추정되었다(1.08, 95% CI: 1.045-1.116). 당뇨가 있는 사람의 경우 당뇨가 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.66(95% CI: 1.607-1.715) 높았고, 고혈압이 있는 사람의 경우 고혈압이 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.679(95% CI: 1.625-1.734) 높았다. 만성신질환과 고지혈증이 있는 사람의 경우 그렇지 않은 사람보다 각각 1.831(95% CI: 1.626-2.062), 1.647(95% CI: 1.593-1.703) 높았다.

본 연구에서는 2013년 기준으로 60세이상 55만명 국민건강 보험노인코호트에서는 뇌전증 발생률은 730명/100,000명, 알츠하이머병 발생률은 1930명/100,000명이었으며 뇌졸중 발생률은 3060명/100,000명 이었다. 그리고 알츠하이머병 발병이후 뇌전증이 처음 발생한 평균기간은 32개월이었으며, 뇌졸중 발병이후 뇌전증이 처음 발생한 평균기간은 20개월이었다.

본 연구는 노인연령에서 AD환자와 뇌졸중 환자들에서 뇌전증의 발생에 대하여 살펴본 연구로, 전국적인 대규모의 환자들로 8년간의 추적기간을 가지고 시행한 국내 최초의 연구라는 의미가 있다. 그러나 자료의 보정을 위하여 가능한 많은 임상적 요소들을 포함시키려 하였으나 뇌파소견 및 환경적인 요소 등 좀 더 충분한 요소들을 포함하지 못한 한계가 있다. 또한 항우울증약, 아세틸코린분해효소억제제, 정신과 약물 등 뇌전증의 발작에 영향을 줄 수 있는 약제가 고려되지 못한 한계도 있다.

결론적으로 본 연구에서는 뇌졸중 환자들 뿐만 아니라 AD환자들에서 대조군에 비하여 뇌전증의 발생위험이 높은 것을 관찰하였으며 남성, 당뇨, 고혈압, 만성신장질환과 고지혈증이 있는 환자들에서 위험이 증가하였다. 본 연구에서의 치매, 뇌졸중 환자에서는 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 만성신장질환 과 종양 등의 만성질환의 관리가 뇌전증 발생을 줄이기 위하여 필요하다는 연구결과를 바탕으로 노인에서의 뇌전증 발작 관리에 도움이 되기를 바란다. 본 연구가 한국에서 건강보험 데이터를 이용하여 최초로 시행된 연구로써 향후 치매, 뇌졸중 그리고 노인 뇌전증 환자 관리에 유용한 자료가 될 수 있으리라 사료된다. 추후 보다 의미있는 임상 자료가 되기 위해서는 의료 자원의 이용 빈도, 경제적인 부담 등을 비롯한 질병의 사회적인 부담(burden of disease)에 대한 연구도 필요하며, 추후 뇌전증 환자의 사망 자료 분석을 통한 뇌전증의 사망률 분석도 필요하다고 생각된다.

장기적으로 뇌전증 환자의 역학 자료에 대한 후향적인 연구가 아니라 환자 발생 시 원인 임상 경과 등에 대한 자료에 대한 전향적 연구 자료가 임상적 의의가 더욱 클 것으로 기대되며, 이를 위해서는 뇌전증 환자 발굴과 임상 경과 추적에 대한 감시(surveillance)시스템을 갖추는 것이 필요할 것이다.

제 1 장

서 론

제 1 절 연구의 배경 및 필요성 9

제 2 절 연구의 목적 10

제1장 서론

제1절 연구 배경 및 필요성

국내의 뇌전증 역학 자료는 매우 빈약하며, 특정 연령이나 일부 지역이나 병원 에 한정된 보고이며, 전국 수준의 체계적인 조사는 이루어지지 않았다.

일반인의 3%가 일생에 1회 이상 뇌전증 발작을 하며, 발작을 한번 한 환자의 1/20 정도가 뇌전증으로 발전할 것으로 본다. 일반적으로 뇌전증의 유병률은 1000명당 4-10명이며, 유병률은 초가 소아에서 높고 초기 성인에서 가장 낮다가 65세이상의 노인에서 급격히 증가한다. 최근에는 소아뇌전증환자는 줄어들고 노인뇌전증 환자는 증가하는 현상이 더욱 심화되는 경향이 있어 최근 사회가 고령화되면서 노령에서의 발생빈도가 급격하게 증가하여 노인에서 간질은 중요한 뇌질환이 되고 있는 실정이다.

알츠하이머병에서 뇌전증의 연관성은 동물실험과 임상연구에서 보고되어, 대조군에 비하여 AD환자군에서 뇌전증이 6-10배 정도 발생률이 증가된다고 보고된 반면 연구에 따라 AD 진행에 따라 5%-64% 의 다양한 뇌전증 발생률들이 보고되었으며 특히 아시아 지역의 역학적인 자료는 매우 빈약한 실정이다.

AD의 진행과정 동안 뇌전증 발생의 위험요인을 밝히는 것도 중요한데, 미국연구에서는 AD의 진행정도, 항정신약제의 사용, 당뇨병과 고혈압 등이 위험요인으로 보고되었으나, 여러 연구에서는 AD의 진행정도와 AD 진단시의 젊은 나이가 두 가지 중요한 위험요인으로 보고 하였었다.

뇌졸중은 노인에서 약 11%에 해당하는 가장 중요한 뇌전증 발생의 원인으로 되어있지만, 뇌졸중 후 뇌전증의 발생률은 8.2%, 6.4% 등 2%-16% 의 다양한 보고가 있으며 위험요인으로는 뇌졸중의 심한정도와 고혈압이라는 보고도 있고, 뇌출혈 여부, 뇌졸중의 크기, 대뇌피질의 손상, 젊은 나이 등이라는 보고 등 다양한 위험요인들이 보고 있다.

노인층에서의 새로이 발생하는 뇌전증 빈도 증가는 이전 여러 연구에서도 보고하였다. 이러한 현상은 의학의 발달과 더불어 평균 수명이 증가하고 뇌전증과 관련될 수 있는 뇌졸중, 두부 외상, 퇴행성 뇌질환을 동반한 노인의 생존율이 높아지는 것과 관련될 것으로 추측할 수 있겠다. 노인 연령층에서 새로이 발생한 뇌전증 환자는 이전부터 뇌전증을 앓아온 환자의 고령화와는 진단, 치료, 합병증 측면에서 다른 특성을 가질 수 있으므로 이러한 부분에 대한 고려 및 연구가 필요하다고 하겠다.

이전연구들이 이러한 일치하지 않는 결과를 보고하고 있어, 본 연구에서는 AD와 뇌졸중에서 뇌전증 발생에 대하여 큰 규모의 전국적인 자료를 바탕으로 후향적 코호트연구를 시행하였다

제2절 연구 목적

최근 노인인구가 급격히 증가하면서 갑작스러운 의식소실을 일으키는 노인의 뇌전증의 사회적 중요성이 커지고 있다. 특히 65세 이상 노인에서 뇌전증 발생빈도는 다른 연령대보다 높은 것으로 알려져 있다. 노인에서 발생하는 뇌전증은 잠재성(cryptogenic) 원인이 많지만 2/3정도에서는 뇌졸중, 치매, 뇌종양, 두부손상 등의 징후성(symptomatic) 원인을 가진다. 특히 치매, 뇌졸중환자에서의 뇌전증 발작에 대한 국내자료는 미약하여 이에 대한 데이터를 구축하고자 한다

제2장

이론적 고찰

제 1 절 뇌전증	12
.....
제 2 절 치매	21
.....
제 3 절 뇌졸중	45
.....

제2장 이론적 고찰

제1절 뇌전증

뇌전증은 뇌신경의 이상방전에 의하여 다양한 신체 또는 정신증상이 발생하는 발작성 뇌질환이다. 한때 귀신들린 병, 불치병, 유전병 등으로 잘못 알려져서 뇌전증 환자들은 가족, 동료, 사회로부터 많은 차별과 소외를 받아 왔다. 최근 의학의 발전과 계몽으로 약물 또는 수술로 치료될 수 있다는 사실이 널리 알려지고 있으나, 아직도 많은 의료인과 환자들은 뇌전증이 불치병이고 평생동안 약을 먹어야한다는 등으로 잘못알고 있어서 치료에 큰 장애요인이 되고 있다.

뇌전증발작은 예측이 불가능하고 장소와 시간에 상관없이 발생하기 때문에 환자들은 항상 신체손상의 위험에 노출되어 있다. 특히 약물에 잘 반응하지 않는 약물난치성 뇌전증 환자들은 엄청난 고통에 시달리고 있다. 대인관계를 피하게 되고, 뇌전증발작이 언제 발생할지 모른다는 불안감으로 외부 출입도 삼가게 되어 사회생활 및 병원 치료에도 어려움이 많다.

의료기술의 발전은 뇌전증을 일으키는 뇌병터를 더 잘 찾아내고, 뇌전증이 발생하는 뇌부위인 뇌전증초점을 국소화하는 것에 대한 성공률을 높이고 있다. 더욱이 원인과 병리기전에 대한 활발한 연구로 뇌전증을 더 잘 이해하게 되었고, 새로운 약물과 수술치료방법도 개발 중에 있다. 항뇌전증약(antiepileptic drug)의 수는 이미 20개를 넘어섰고, 현재 개발중이며 곧 치료에 적용할 수 있는 약들도 여러 개 있다. 따라서, 적극적이고 체계적인 약물치료는 뇌전증발작을 더 잘 조절할 수 있으며, 약물 난치성 뇌전증 환자들도 수술을 통하여 85%에서 완치 또는 증상의 유의한 개선을 기대할 수 있다.

1. 뇌전증의 역사

뇌전증은 고대부터 기록으로 전해지는데 약 3천 년 전 바빌론시대에도 뇌전증의 증상이 자세히 기록되어 있다. 영어로 'epilepsy'는 고대 그리스어에서 유래하였으며, '붙잡혀 있다, 공격을 받고 있다'는 뜻이다. 당시 모든 질환은 신으로부터 벌을 받는 것으로 생각하였는데 그 중에서도 임상증상이 가장 극적인 뇌전증발작은 악마가 침입한 종교적인 병으로 생각해 왔으며, 오늘날까지 그 잔재가 남아 있어서 뇌전증 환자들은 가족이나 사회로부터 차별을 받아왔다. 하지만 기원전 400년경 Hippocrates는 뇌전증은 뇌질환의 하나이고 약물로 치료해야한다고 주장하였다.

뇌전증은 단일 질환이 아니고 여러 가지 원인과 병리기전에 의하여 발생하는 증상의 복합체이다. 경련질환(convulsive disorder), 발작질환(seizure disorder)이란 명칭도 뇌전증과 비슷한 의미로 사용되어 왔으며, 행동의 변화로 나타나는 뇌기능 이상이 발작적으로 발생하는 현상을 뜻한다. 16~17세기 과학 발전의 시기에 특정 뇌전증증후군에 대한 기술을 찾아볼 수 있다. 1597년 Martinus Rolandus는 양성 롤란드뇌전증(benign Rolandic epilepsy)의 임상양상을 기술하였고, 철학자인 John Locke는 1676년에 국소운동발작(focal motor seizure)을 언급하였으며, 청소년근간대뇌전증(juvenile myoclonic epilepsy)의 임상양상은 1667년 Thomas willis가 처음 기술하였는데 그는 당시 뇌전증학의 발전에 크게 기여하였다. 측두엽뇌전증의 상복부조짐(epigastric aura)인 복부 불편감을 당시에는 자궁의 이상으로 발생하는 히스테리(hysteria)로 생각하였는데 Willis는 히스테리가 남자에게서도 발생할 수 있으며, 자궁이 아닌 뇌에서 기원한다는 것을 깨달았다, 또한 히스테리발작(hysterical seizure)을 하였던 여자 환자의 부검에서 자궁은 정상이고 뇌에 이상이 있음을 발견하였다.

Luigi Galvani는 1791년에 동물에서 전기흐름을 발견하면서 전기생리학을 처음으로 시작한 사람이다. Robert Bentley Todd는 동물실험에서 척수 또는 연수를 전기자극하여 근육의 긴장연축(tonic spasm), 중뇌를 자극하여 간대경련(clonic convulsion)을 유발하였고, 대뇌반구를 자극하여 얼굴근육의 떨림을 일으켰다. Hans Berger는 1929년에 사람의 두피에 처음으로 전극을 이용하여 뇌의 전기활동인 뇌파를 기록하는데 성공하였다.

현대 뇌전증의 개념은 19세기 의학자들, 그중에서도 John Hughlings Jackson이 정립하였다. 그는 뇌전증은 여러 종류가 있으며 각각의 증상과 생리적인 특성이 다르다고 하였다. 꿈같은 상태(dreaming states), 갈고리이랑발작(uncinate fit)을 국소뇌전증으로 설명하였는데 이것이 오늘날의 변연발작(limbic seizure)으로 생각된다. Jackson은 국소운동발작(focal motor seizure, 'Jackson seizure')도 기술하고 뇌의 원인부위로 국소화하였다. 그는 많은 논문을 발표하였고, 뇌전증의 연구에 크게 기여하였다.

2. 뇌전증의 역학

뇌전증의 역학을 이해하기 위해서는 흔히 사용하는 용어에 대한 정의를 알아야 한다. 발작(seizure)은 크게 뇌전증발작(epileptic seizure)과 비뇌전증발작(non-epileptic seizure)으로 나뉘는데 비뇌전증발작은 뇌신경세포의 이상방전이 동반 되지 않는 발작으로 정신성 발작(psychogenic seizure), 실신(syncope) 등이 여기에 속한다.

뇌전증발작은 유발요인의 유무에 따라서 유발뇌전증발작(provoked epileptic seizure)과 비유발뇌전증발작(non-provoked epileptic seizure)으로 구분하는데, 뇌전증발작의 유발 요인으로는 두부외상, 고열, 알코올 금단, 약물, 빛자극 등이 있다. 이러한 유발요인에 의하지 않은 비유발발작(non-provoked epileptic seizure)이 2회 이상 만성적으로 재발하는 상태를 뇌전증이라고 한다.

따라서 임상적으로 뇌전증으로 진단하기 위해서는 먼저 비뇌전증발작의 가능성을 배제하고, 특별한 유발요인이 없는 뇌전증발작(provoked epileptic seizure)이 최소 24시간이상의 간격을 두고 2회 이상 재발하였음을 확인해야 한다. 하지만 문진(history taking)만으로 뇌전증발작과 비뇌전증발작을 감별하기 어려운 경우도 종종 있다.

임상에서 흔히 접하게 되는 유발발작(provoked seizure)은 빛자극, 약물, 전해질이상(electrolyte disturbance)으로 일어나거나, 알코올금단발작(alcohol withdrawal seizure), 또는 뇌졸중, 두부외상(head trauma), 혹은 뇌수술 후 초기(보통 1주일이내)에 발생하는 조기발작(early seizure) 등이 있다. 이에 반하여 비유발발작은 특별한 유발요인이 없는 상태에서 자발적으로 발생하는 발작(자발 발작, spontaneous seizure)을 뜻한다.

뇌전증발작(epileptic seizure)은 임상증상과 뇌파소견을 고려하여 발작이 대뇌의 일부분에서 발생하면 부분발작(partial seizure)으로, 발작이 대뇌전반에 걸쳐서 발생하면 전반 또는 전신발작(generalized seizure)으로 구분한다. 급성 뇌질환(acute brain disease)이나 전신질환에 의하여 유발된 발작에 급성증상발작(acute symptomatic seizure)이라는 용어를 사용하기도 하는데, 이는 발작이 갑작스러운 뇌손상 또는 뇌기능장애로 인한 증상에 해당하고 일단 원인질환이 회복될 경우에는 발작의 유발원인이 없어지므로 일반적으로 발작이 재발하지 않는다. 과거력이나 신경학적진찰에서 과거 뇌손상이나 뇌병태의 증거가 있으면 이를 원격증상발작(remote symptomatic seizure)이라 한다.

뇌전증은 원인의 유무에 따라 특발(idiopathic), 증상(symptomatic)과 잠재(cryptogenic)뇌전증으로 분류하는데, 특발뇌전증은 뇌MRI 등에서 특별한 원인병태가 나타나지 않고 발생기전에 유전요인이 관여할 것으로 생각하는 뇌전증이며, 증상뇌전증은 문진, 신경학적진찰 또는신경영상(neuroimaging)을 통해 뇌전증의 원인이 규명되는 경우, 잠재뇌전증은 원인을 확실히 규명할 수 없지만 어딘가에 숨어 있다고 생각하는 경우를 말하는데, 원인이 규명되지 않는 부분뇌전증이 이에 속한다. 그러나 과거의 역학연구들에서는 뇌의 기질병태가 있으며 증상뇌전증, 그렇지 않은 경우에는 특발뇌전증으로 취급하였기 때문에 간혹 혼동할 수도 있다.

1) 발생률과 유병률

뇌전증의 발생률(incidence)과 유병률(prevalence)은 국가나 지역에 따라서 매우 다르게 보고하고 있다. 선진국에서 조사한 뇌전증발생률은 24~53명/100,000명/년이며 첫 번째 비유발발작의 발생률은 26~70명/100,000명/년이다. 후진국에서는 이보다 2~3배 정도 높는데, 출생전후기뇌손상(perinatal brain injury)이나 풍토병 같은 요인들에 기인할 것으로 추정하고 있다. 연령에 따른 뇌전증의 발생률은 일반적으로 생후 1년 이내에 가장 높았다가 급격히 낮아지고 청소년기와 장년기에 발생률이 낮다가 60세 이상의 노인연령층에서 다시 급격히 증가하는 U자 형태를 보인다. 노인연령층에서 발생률이 급격히 증가하는 이유는, 뇌졸중이나 퇴행뇌질환의 증가로 인한 증상뇌전증(symptomatic epilepsy)의 발생 때문이며 특히 이러한 현상은 고령사회로 접어든 선진국에서 더욱 현저하다. 뇌전증의 발생률은 연구마다 약간의 차이는 있으나 남자에서 약간 높는데 아마도 두부이상이나

뇌졸중의 발생이 남자에서 더 많기 때문인 것으로 추측하지만 확인된 바 없다. 뇌전증의 유형별 발생률은 부분발작이 56.8%, 전신발작이 38.6%, 불확실한 경우가 4.5%이고, 발작의 유형에서는 복합부분발작(complex partial seizure)이 35.4%를 차지함으로써 가장 흔하다. 전신뇌전증의 발생률은 영아기에 가장 높다가 급격히 감소하여 청장년기에 가장 낮고 노인이 되면 다시 서서히 증가하는 반면에 부분뇌전증은 출생 후부터 60세까지는 별 다른 변화가 없다가 노년기에 급격히 증가한다. 전신강직간대발작(generalized tonic-clonic seizure)의 과반수가 실제로는 이차전신발작(secondary generalized seizure)인 점을 미루어 본다면 청장년기와 노인에서 발생하는 대발작의 대부분은 부분발작일 것으로 추정된다.

유병률은 뇌전증의 새로운 발생, 사망과 뇌전증의 완화(remission)의 상호 연관관계를 측정하는 지표로 조사시점에서 일정 모집단(population)에서 관찰된 뇌전증 환자의 수를 나타낸다. 조사 당시의 뇌전증 환자는 보통 활동뇌전증(active epilepsy)을 말하며 이는 조사 전 3~5년 동안에 발작이 있었거나 또는 항뇌전증약을 복용하고 있는 환자들을 포함한다. 뇌전증의 유병률은 발생률과 마찬가지로 연구마다 차이가 있지만 보통 4~8명/1,000명이다. 연령이 보정된 유병률은 5세 이전에는 1.41명/1,000명에 달한다. 뇌전증의 유형에 따른 유병률 역시 발생률과 흡사하여 부분뇌전증이 60%이상이며, 특히 75세 이상의 노인에서는 75%가 부분뇌전증이다. 누적발생률(cumulative incidence)은 나이별 발생률의 합으로 나이가 들수록 높아진다. 80~85세의 뇌전증 누적발생률은 4~5% 정도이며, 선진국과 후진국의 연구결과가 유사하다.

3. 위험인자

뇌전증발작은 뇌피질세포의 기능이상에 의해 발생하는 것이기 때문에 신경세포의 기능 이상을 초래할 수 있는 여러 가지 뇌병터나 뇌손상 또는 유전요인들이 위험인자로 작용한다. 역학연구나 실험모델을 이용한 연구들에 의하면, 뇌손상이나 뇌병터가 발생한 이후부터 뇌전증이 발생할 때까지는 보통 수개월에서 수년의 기간이 필요한데, 이를 잠복기(latent state)라 하며, 이 기간 동안의 신경가소성(neural plasticity)에 의해 뇌기능의 복구가 진행되면서, 신경세포의 기능 이상이 초래되고 뇌전증이 발생하는 것으로 추측하고 있다. 따라서 뇌손상을 일으킬 수 있는 대부분의 원인은 뇌전증의 위험인자로 작용한다. 단, 뇌손상이 발생했을 당시(보통 뇌손상 후 1주일

이내)에 흔히 조기발작(early seizure)이 발생할 수 있는데, 이를 급성증상발작(symptomatic epilepsy)이라고 하며, 이는 뇌손상 자체에 의해 발생하는 증상으로 간주되고 있기 때문에 뇌전증으로 보지 않는다. 그러나 조기발작은 일반적으로 심각한 뇌손상이 발생하였다는 지표로 작용하기 때문에, 조기발작이 있었던 환자에서는 향후 뇌전증이 발생할 가능성이 약 2배정도 더 높은 것으로 알려져 있다.

중추신경계감염 후에 뇌전증의 발생위험도는 약3배로 추정하는데, 무균수막염(aseptic meningitis)은 뇌전증의 발생위험도를 별로 증가시키지 않지만, 세균수막염(bacterial meningitis)은 5배, 바이러스뇌염(viral encephalitis)은 약10배 이상 위험도가 증가한다. 뇌종양 환자의 30%에서 뇌전증이 발생한다. 뇌졸중 환자의 약 2~10%에서 뇌전증이 발생하는데 뇌경색(cerebral infarction)보다는 뇌출혈(cerebral hemorrhage)이나 정맥뇌경색(venous infarction)에서 발생빈도가 높다. 뇌줄기(brainstem)에 위치한 뇌경색이나 열공경색(lacunar infarction)보다는 뇌피질에 위치한 뇌경색에서 발생빈도가 높으며 뇌졸중의 정도가 심할수록 뇌전증 발생 위험도가 증가한다. 두부외상은 손상의 정도에 따라 뇌전증 발생 위험도가 증가하는데, 30분 이하의 의식 혹은 기억소실이 있는 정도의 뇌손상은 의미있게 뇌전증 발생의 위험도를 증가시키지 않고, 30분에서 24시간의 의식 혹은 기억소실이 있는 중증도손상은 약 3~4배, 두개내병터(intracranial lesion)가 있거나 24시간 이상의 의식 혹은 기억소실이 있는 고도손상(high grade injury)은 15~20배 이상 증가시킨다. 특히 관통성(penetrating) 두부외상은 50배 이상 위험도를 증가시켜 생존자의 50% 정도가 뇌전증을 겪게 된다. 알코올 섭취는 음주를 중단할 때 나타나는 발작(alcohol withdrawal seizure)뿐만 아니라 알코올중독으로 인한 신경퇴행병, 잦은 두부외상의 원인이 된다. 알츠하이머병은 뇌전증의 위험도를 6~10배 증가시켜 진단 후 10년까지 생존자의 15%정도가 발작을 한다. 이 외에도 다발경화증(multiple sclerosis), 파킨슨병도 뇌전증의 발생위험도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 선천운동장애(뇌성마비)가 있는 환자의 1/3정도가 뇌전증을 동반하는데 정신지체(mental retardation)가 있으면(50%정도) 정신지체가 없는 경우(10%)보다 위험도가 훨씬 높다. 운동장애가 없으나 중등도 혹은 고도의 정신지체가 있는 환자는 약 10% 정도에서 뇌전증이 있다. 뇌전증 환자의 형제나 자녀에서는 뇌전증 발생위험도가 2~3배 증가하는데, 출생 후 발생한 후천증상뇌전증(acquired symptomatic epilepsy)환자에서는 해당되지 않고, 그렇지 않은 경우(특발, 잠재, 또는

선천증상뇌전증)만 해당된다. 이러한 유전적 영향은 특발뇌전증과 잠재뇌전증 간에 차이가 없고 부분뇌전증보다는 전신뇌전증에서 위험도가 증가하고, 환자의 연령이 어릴수록 유전 영향이 더 심하다. 열경련(febrile convulsion)은 뇌전증의 중요한 위험인자는 아니지만 환자의 5%미만에서 향후 뇌전증이 발생한다고 보고하고 있다. 열경련에서 뇌전증 발생위험도를 높이는 예측인자로는(1) 15분 이상의 발작기간, (2) 부분발작, (3) 24시간 내에 발작의 재발, (4) 신경학적이상, (5) 부모나 형제의 비열경련(afebrile convulsion)의 병력이며 이 요인들이 중복됨에 따라서 3~50배 까지 위험도를 증가시킨다.

또한 뇌전증발작은 다양한 원인에 의하여 발생할 뿐 아니라 뇌전증발작으로 인한 우울증, 불안 같은 정신증상이나 골절과 같은 외상, 위궤양과 같은 신체질환의 발생빈도를 증가시키기도 한다.

동반질환		16~64세	64세 이상
정신(mental)	공포불안	2.16(2.0~2.34)	1.36(0.19~9.70)
	우울증	2.04(1.92~2.16)	2.67(0.6610.77)
	정신분열증	3.83(2.72~5.40)	1.721.50~1.97
	기질정신증 (organic psychosis)	6.48(5.42~7.74)	5.85(3.02~11.32)
	치매	25.22(15.02~42.33)	5.83(4.99~6.81)
신체(somatic)	뇌졸중	14.19(12.04~16.73)	5.46(4.91~6.07)
	뇌종양	70.70(47.70~104.80)	11.55(2.78~48.08)
	파킨슨	2.51(1.04~6.06)	3.29(2.48~4.36)
	알츠하이머병	39.76(18.68~84.62)	4.71(4.74~9.50)
	당뇨병	1.80(1.52~2.15)	2.78(2.26~3.43)
	소화성궤양	2.17(1.67~2.81)	2.67(1.98~3.60)
	골절	2.20(2.00~2.42)	2.10(1.82~2.43)
	편두통	1.63(1.45~1.83)	1.23(0.76~2.00)

4. 뇌전증의 자연경과

비유발발작이 처음 발생한 후에 발작이 재발할 가능성은 약 27~71%이고 일반적으로 첫 발작 후의 재발률은 시간이 경과할수록 감소한다. 일반적으로 첫 발작 후의 재발률은 시간이 경과할수록 감소한다. 현재까지 연구들을 종합하면 2년 이내 재발률은

25~52%이며 5년 이내는 약 50%이다. 여러 연구의 전체적인 평균재발률은 약 51%이다.

처음 발생한 비유발발작 후 재발한 환자들에서 재발시기를 보면 첫 발작 후 6개월 이내에 50%, 2년 이내에 76~97%가 재발한다. 이러한 사실은 첫 번째 발작 후에 시간이 경과할수록 재발의 가능성이 현저히 감소한다는 것을 의미한다. 재발의 위험을 높이는 가장 중요한 위험인자는 원인질환이 있는 경우와 뇌파이상이다. 재발률은 특발성이나 잠재성에서는 32%인 반면 원격증상발작(remote symptomatic seizure)에서는 57%로 높았다. 또한 뇌파가 정상이면 재발률이 27%였지만 뇌파에서 뇌전증모양이상(epileptiform abnormality)이 기록된 경우는 58%였다. 수면 중 발생한 비유발뇌전증발작에서 재발률이 더 높았다. 발작의 가족력과 부분발작도 재발의 위험을 높이는 인자로 알려져 있는데 가족력은 원인불명 발작의 위험성을 증가시키고, 부분발작은 원격증상발작이나 이상 뇌파소견을 가진 소아에서 더 빈번하기 때문에 독립적인 위험인자로 보기는 어렵다. 발생연령이나 첫 발작이 뇌전증지속상태(status epilepticus)인 경우는 재발위험에 별다른 차이가 없는 것으로 보고된다. 첫발작 직후 항뇌전증약의 투여는 늦게 치료한 경우보다 첫 번째 발작 후 재발을 감소시키고 2년 완화(remission)율 높이지만, 2년 이후에는 유의한 차이가 없다. 이러한 사실은 첫 번째 비유발발작 후 항뇌전증약의 조기투여가 장기적으로 뇌전증의 자연경과를 유의하게 변화시키지 못한다는 것을 시사하지만 첫 번째 발작후의 약물치료는 재발의 가능성이 높은 환자나 환자의 특성을 고려한 후에 선택적으로 고려할 수 있겠다.

5. 뇌전증의 예후

뇌전증은 원인과 임상특성이 다양한 증후군들로 구성되기 때문에, 예후를 정확하게 구명하기는 어렵다. 따라서 뇌전증의 예후판정은 자세한 문진, 신경학적진찰 및 적절한 검사를 적용하여 정확한 뇌전증증후군의 진단과 임상특성을 파악한 후에야 가능하다고 할 수 있다.

뇌전증의 역학적 연구에서 밝혀진 사실은 상당수에서 뇌전증은 자연완화(spontaneous remission)가 되며, 70%에서는 항뇌전증약으로 장기간의 완화가 가능하다. 일반적으로 뇌전증 환자의 30~40%는 소량의 단독약물요법으로 쉽게 완화가 되고, 장기간의 완화 이후에는 약물치료를 중지해도 재발이 없는 완치상태가 되며, 약

30%에서는 단독약물요법으로 완화가 되지만 약물치료를 중단하면 재발하고, 약 20%에서는 적극적인 약물치료에 의해 완화가 될 수는 있으나, 간혹 발작이 재발하기도 하며, 나머지 약 20%에서는 약물치료에 반응하지 않고 발작의 재발이 지속되는 난치뇌전증(intractable epilepsy)인 것으로 파악하고 있다. 미국의 Rochester지역을 대상으로 한 연구에서는 뇌전증 진단 후 20년까지 추적관찰을 한 결과 5년 이상의 발작완화가 있는 경우가 75%였고, 완화가 이루어진 환자의 50% 이상은 진단 첫 해에 완화가 시작되었다.

실제로 한 뇌전증전문클리닉의 임상연구를 보면 약물치료를 받지 않았던 780명(16세 이상)을 대상으로 체계적인 약물치료를 한 결과, 504명(64.9%)에서 12개월 이상의 완화가 있었으며, 이중 105명(20.8%)이 완화 후에 발작이 재발하였다가 63명에서 재완화가 되어 결국462명(59.2%)이 장기간 지속적인 완화상태를 유지하였다. 전체 환자 중 276명(35.4%)은 처음부터 발작이 조절되지 않았다. 이 연구에서 약물치료에 대한 반응과 관련된 요인을 보면 연령이 청소년기이거나 노인일 경우에 반응이 우수하였고 특히 60세 이상 환자의 85%에서 발작이 완화되었다. 또한 치료 전에 발작 횟수가 많을수록 반응이 좋지 않았는데, 특히 치료 전 3개월 동안의 발작횟수가 약물치료의 반응과 밀접한 관련이 있었다. 아울러 일차약물에 대한 치료반응이 장기간의 예후를 측정하는 중요한 요인이었는데, 첫 번째 약물치료가 효과가 없을 경우에는 두 번째 약제로 완화가 될 가능성이 10.7%에 지나지 않았고, 두 번째 약제에 실패하여 세 번째 약제를 시도했을 경우에는 2.7%밖에 되지 않았다. 따라서 첫 번째 약제로 완화가 되지 않을 경우에는 장기적인 예후가 매우 불량하다는 것을 의미하며, 두 번째 약물로도 완화가 되지않으면 일단 약물저항뇌전증(drug resistant epilepsy)으로 간주하여 수술치료의 가능성을 고려하는 것이 타당할 것이다.

현재까지 연구들에서 제시된 뇌전증의 예후와 관련된 예측인자 중 증상 또는 잠재전신뇌전증, 증상부분뇌전증, 신경학적 결손 및 정신지체, 치료 전 발작의 높은 빈도와 초기약물치료에 대한 불량한 반응이 있으면 예후가 좋지 않다.

6. 사망률과 다른 질병의 이환율

뇌전증 환자의 사망률은 일반인보다 약 2배(1.3~3.1배) 높고 소아에서 가장 높다가 연령이 증가하면서 서서히 감소한다. 또한 뇌전증의 유병기간도 중요한 요인으로,

사망률은 진단 후 1년 이내에 가장 높고, 시간이 경과할수록 감소되며 뇌병터가 있는 환자 또는 신경학적결손이 있는 환자들에서 더 높다.

뇌전증 환자의 사망은 대부분 동반질환(comorbid disorder)과 관련이 있는데, 종양은 26%, 폐렴은 25%, 심혈관질환(cardiovascular disease)은 24%, 발작에 의한 사망은 12%, 원인미상의 급사(sudden unexplained death in epilepsy, SUDEP)는 6%, 사고사는 3% 정도이며, 자살도 일반인보다 훨씬 높다.

원인미상의 급사(SUDEP)는 뇌전증 환자에서 특별한 원인이 없이 사망하는 경우를 말하는데 전신발작이 흔히 나타나는 난치뇌전증과 젊은 연령에 흔하며 자율신경계 이상으로 인한 심기능이상이나 폐울혈 등을 원인으로 추측하고 있다.

제2절 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 노인인구에서의 치매 유병률도 높아지는 경향을 띤다. 이는 노인인구의 증가가 대체로 사회경제적 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 감안하여야한다. 치매는 유병률이 높을 뿐 아니라 이환기간이 길고 장기간에 걸친 장애로 인하여 요양 및 개호 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

자료: 통계청

	총인구 중 65세 인구 비율 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

2. 치매의 발생률과 유병률

1) 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 따라 차이를 보이거나 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 뇌의 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 사회적지지 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 역전되었는데 알츠하이머병은 연령증가에 따라 늘어나는 반면 혈관치매는 줄어드는 양상이라고 보고하였다. 중국의 경우에는 0.4~0.69로 유럽에 비해 높으나 연령증가에 따라 알츠하이머의 분율이 현저히 커지는 경향을 보인다. 치매 유병률에 가장 큰 영향을 미치는 요인은 나이인데, Jorn 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 대체로 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 중앙값은 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.

2) 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 간이정신상태검사(MMSE)는 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 놓치게 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 측정할 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 따라서도 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 치매유병률은 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 루이소체치매와 전두측두엽치매 등의 세부유형에 대한 조사는 시행되지 않았다. 한편 국내 주요 종합병원 외래를 방문한 치매 환자를 대상으로 한 등록연구에서 NINCDS-ADRDA기준으로 진단한 경도 혹은 중등도 치매 환자 873명을 MRI 상의 소허혈 소견의 정도에 따라 분류하면 65.5%가 경도 혹은 정상, 26.5%에서 중등도, 8.0%에서 심한 허혈 소견이 관찰되었다. 중증 치매 환자 360명에서는 각각 81.2%, 17.5% 1.4%로 치매의 중증도가 심할수록 알츠하이머병의 비율이 높은 것을 확인하였다. 이 연구를 통하여 국내 치매 환자 중 혈관 치매가 차지하는 비율은 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 비율로 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 보고되었다. 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%, 복합일상활동

평가지표 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

1) 사망률

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

2) 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

① 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)

② 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 장애보정생존년(DALY: disability adjusted life years)으로 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 순위로는 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)

③ 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.

④ 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 높아 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 생활 할 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 피해 망상과 이름대기 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 신경돌기판이 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 시기'가 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 의료인분만 아니라 일반인들에게도 매우 중요한 내용이라고 할 수 있다.

5. 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 시점을 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 일전에 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 잊혀 지게 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, 낮익은 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 해 보는 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 나타나는 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 수면변화, 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 중증도의 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 더해진 복합 발병 기전에 의한 알츠하이머증후군으로 간주하는 것이 타당할 것이다.

1) 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 콜린가설(cholinergic hypothesis)와 아밀로이드가설이 중심을 이루고 있다. AD동물 모델에서 콜린신경세포의 기능 이상에 의해 기억 장애가 유발되는 것이 확인되었으며 실제로 AD 환자의 바닥앞뇌에서 콜린신경세포의 퇴행이 관찰되었다. 또한 AD 환자의 대뇌피질에서 콜린세포표지자인 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 $A\beta$ 의 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 $A\beta$ 의 전구 단백질을 만드는 APP유전자의 14번째 염색체의 presenilin 1(PS1) 유전자나 1번 염색체의 presenilin 2(PS2) 유전자의 돌연변이에 의해 일어남이 밝혀지고 PS1과 PS2가 γ -secretase의 구성성분으로, 이들의 돌연변이가 $A\beta$ 생성 및 응집성이 강한 형태의 $A\beta$ 증가를 초래함이 밝혀짐에 따라 아밀로이드 가설은 강력한 지지를 받게 되어 현재까지 AD병인의 가장 유력한 가설로 받아들여지고 있다.

2) 베타아밀로이드 단백질의 역할

① 구조

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

염기서열 분석에 의하면 $A\beta$ 는 39~43개의 아미노산 잔기로 구성되어 있다. APP로부터 절단되기 전에 N-단 12개의 아미노산 잔기가 소수성 성질을 갖는다. 이러한 특성으로 인해 $A\beta$ 펩타이드가 자가응집 하는 경향이 강하여, 처음 생성될 때에는 단량체이지만, 곧 쉽게 서로 붙어 중합체를 형성한다. 두개의 $A\beta$ 가 붙은 이량체나 세 개가 붙은 삼량체 같은 작은 형태부터 많은 수가 붙은 protofibril이나 원섬유형태의 중합체를 형성한다. $A\beta$ 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 $A\beta$ 보다 몇 개의 $A\beta$ 가 붙은 소중합체나 protofibril이 가장 독성이 강하여 시냅스 기능 소실과 이로 인한 기억 및 행동장애를 초래하는데 중요한 역할을 한다.

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

② 아밀로이드 전구단백질의 단백질 분해과정

$A\beta$ 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(BACE, β -secretase로 알려져 있음)에 의해 첫 분할이 이루어지면 아밀로이드 생성경로로 가서 $A\beta$ 가 생성된다. α -secretase는 APP의 $A\beta$ 영역 내를 절단해 내어 $A\beta$ 의 처음 16개 잔기를 함유한 수용성의 carboxyl-truncated APP를 분비해내고, C83이라 불리는 C-단 쪽의 나머지 부분은 γ -secretase에 의해 절단되어 아밀로이드 비 생성분절인 P3와 P7을 형성한다. P3의 기능은 잘 알려져 있지 않으나 병리 작용은 없는 것으로 생각된다. 아밀로이드 생성경로에서는 BACE가 $A\beta$ N-단 부근을 절단하여 또 다른 형태의 수용성 APP와 완전한 $A\beta$ 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 $A\beta$ 40 또는 $A\beta$ 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 $A\beta$ 의 생성이 증가하게 되는데 특히, 신경 독성이 강하며 노년판의 중심을 이루는 $A\beta$ 42 형태가 많이 생산된다.

C-단의 불안정한 산물은 amyloid intracellular domain라고 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 가 초기에 세포 내에서 만들어지고 결과적으로 넘치는 $A\beta$ 가 세포 밖으로 나가 침착되는 것이라고 생각된다.

③ $A\beta$ 의 제거 기전

정상 상태에서는 인체에 생성된 $A\beta$ 는 8.3% per hour의 속도로 뇌에서 제거된다. 나이 들어 발병하는 특발성 AD에서 이 같은 제거기능의 저하가 주된 병적 기전일 것으로 추정된다. $A\beta$ 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 혈뇌장벽(blood brain barrier)를 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 $A\beta$ 를 타겟으로 개발된 BACE 및 γ -secretase 억제제나 조절제, $A\beta$ 면역 치료제 등의 연이은 약물 3상 임상연구들의 실패와 $A\beta$ 면역 치료제 환자의 사후 부검뇌에서 면역치료로 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 당뇨와 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 희소돌기아교세포, 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 $A\beta$ -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 시냅스농도와의 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 생성을 증가시킨다.

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

⑥ 타우 단백질의 역할

AD의 대표적 병리 중 하나인 neurofibrillary tangle(NFT)은 AD뿐 아니라 타우병증이라고 불리는 다른 퇴행성 뇌질환에서도 발생한다. 이의 주된 성분이 과인산화된 타우 단백질이라는 것이 밝혀진 이후로 타우 단백질의 알츠하이머병에서의 역할은 $A\beta$ 와 더불어 중요한 연구대상이 되어왔다. Microtubule associated protein의 하나인 타우는 미소관에 붙어 이를 안정화시켜 축적을 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

발생되는 퇴행성 질환인 progressive supranuclear palsy, corticobasal ganglionic 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. Tau 가설에 의하면 AD 환자의 비정상적인 신경세포에서는 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, 등쪽솔기핵 등 피질하 구조물에서도 NFT 형성이 관찰된다. 타우 과인산화 증가는 인산화 시키는 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 내후뇌피질과 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.

3) 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 귀사에 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 산화항상성이 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 Polysaturated fatty acid(PUFA) 과산화 과정에서 생성되는 isoprostanes의 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 발견된다. 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 사립체핵산이 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.

④ 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, 다운증후군, 저학력, 치매의 가족력, 80세 이상의 여성 등은 잘 알려진 AD 발병 위험 인자이다. 최근 역학 연구 결과에서는 고혈압, 당뇨, 고지질혈증, 비만, 고호모시스테인혈증, 혈뇌장벽기능이상 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.

⑤ 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 체염색체 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.

(가) 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 1 유전자, (3)

1번 염색체에 존재하는 PSEN 2 등이 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. 이중의 PS1 유전자 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.

(나) 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 study(GWAS)가 AD에서도 이루어지면서, 몇몇 성과가 있었다. 각 연구에서 의미 있게 밝혀진 유전자 중에 재현 연구에서도 여전히 의미 있게 나와 가장 관심을 받고 있는 유전자로는 APOJ로 불리는 clusterin 유전자와 Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein(PICALM) 유전자이다. Clusterin는 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. 따라서 현재까지 의미 있게 밝혀진 취약 유전자들도 A β 를 중심으로 한 AD의 병적 기전에 관여하여 AD 발병 위험을 증가시킬 것이라고 생각된다.

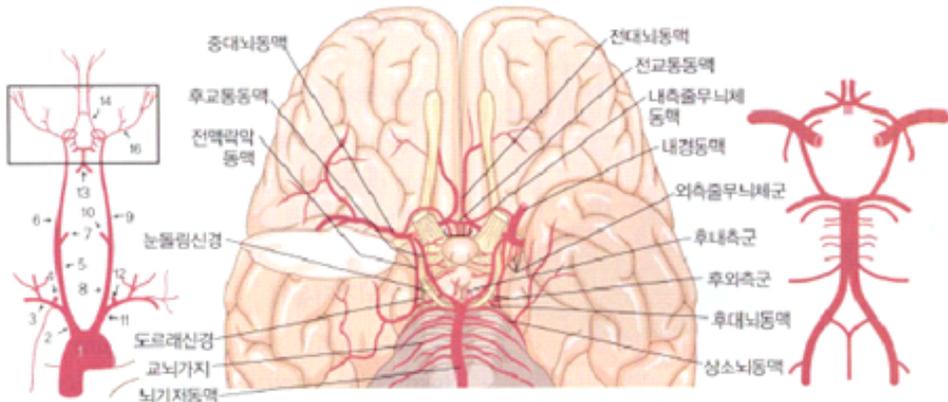
GWAS를 통해 취약 유전자에 대한 추가 정보를 얻을 수 있긴 하지만, 아직까지도 AD 유전학으로 설명되지 않는 부분이 많다. 즉 여전히 취약유전자의 위험도 증가 정도가 미약하다는 점, 이들을 가지고 있지 않는 많은 환자들, 특히 가족형 AD임에도 이 같은 유전자를 가지지 않는 환자들을 설명할 새로운 유전자 연구 규명이 더 필요하다는 것, 취약유전자 정보를 향후 어떻게 임상적으로 활용할 것인가 하는 점은 여전히 숙제로 남아 있다. 그러나 적어도 이 같은 취약 유전자에 대한 추가적인 정보는 으 병적 기전을 새로운 관점에서 연구하게 할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

제3절 뇌졸중

1. 뇌졸중의 정의와 분류

1) 정의

세계보건기구(WHO)는 뇌졸중을 “갑작스럽게 진행되는 국소적인 또는 완전한 뇌기능장애가 24시간 이상 지속하거나 심한 경우에는 사망에 이르는 질환으로, 뇌혈관의 병 이외 다른 원인이 없는 경우” 라고 정의하고 있다. 우리나라에서는 한의학의 영향으로 뇌졸중을 ‘중풍(中風)’ 이라고도 하지만, 엄밀히 말하자면 ‘중풍(中風)’ 에는 의학적으로 뇌졸중의 범주에 속하지 않는 질환들이 많이 포함되어 있다. 신경계증상이 24시간 이내에 완전히 회복되는 발작적인 허혈국소기능장애는 ‘일과성허혈발작(TIA : transient ischemic attack)’ 이라 명칭하고, 뇌졸중과는 별도로 분류한다. 하지만, 24시간 이내에 증상이 완전히 호전되더라도, 뇌MRI에서 명백한 급성뇌경색이 관찰된다면 일과성허혈발작을 뇌졸중으로 분류해야 한다는 주장이 최근에 설득력을 얻고 있다.



[그림 2-1] 뇌혈관계와 윌리스고리

1.대동맥활(aortic arch), 2.팔머리동맥(brachiocephalic trunk), 3.우측 쇄골하동맥(right subclavian artery), 4.우측 척추동맥(right vertebral artery), 5.우측 총경동맥(right common carotid artery), 6.우측 내경동맥(right internal carotid artery), 7.우측 외경동맥(right external carotid artery), 8. 좌측 총경동맥(left common carotid artery), 9.좌측 내경동맥(left internal carotid artery), 10.좌측 외경동맥(left external carotid artery), 11.좌측 쇄골하동맥(left subclavian artery), 12.좌측 척추동맥 (left vertebral artery), 13.척추뇌기저이음부(vertebrobasilar junction), 14.좌측 전대뇌동맥(left anterior cerebral artery), 16.좌측 중대뇌동맥(left middle cerebral artery)

2) 종류와 원인

뇌졸중은 뇌혈관이 갑자기 막혀서 영양분과 산소가 혈액을 통해 공급되지 못해 뇌손상이 발생하는 허혈뇌졸중(뇌경색, cerebral infarction)과, 뇌혈관이 터져서 생긴 혈종이 뇌조직을 손상시키는 출혈뇌졸중(뇌출혈, cerebral hemorrhage)으로 구분된다.

뇌혈관이 막히는 주 원인에 따라 허혈뇌졸중을 병리학적으로 구별하면, 죽경화뇌혈전증(atherosclerotic cerebral thrombosis), 뇌색전증(cerebral embolism), 그리고 뇌의 소혈관폐색(small vessel occlusion)으로 나눌 수 있다. 이외에도, 허혈뇌손상을 일으킬 수 있는 다른 드문 원인에는, 동맥박리, 혈관염, 정맥혈전증, 혈액응고질환, 혈관연축 등이 있고, 뇌혈관폐색이나 협착은 없지만, 전신관류저하(decreased systemic perfusion)에 의한 뇌관류저하(cerebral hypoperfusion)가 심각한 경우에도 허혈뇌졸중이 발생할 수 있다. 출혈뇌졸중은

출혈이 발생한 위치에 따라, 뇌내출혈(intracerebral hemorrhage)과 거미막하출혈(subarachnoid hemorrhage)로 구별한다.

3) 뇌졸중 분류체계

뇌졸중으로 인한 신경계손상 정도와 임상증상은 매우 다양하기 때문에, 비슷한 발생기전이나 임상증상은 매우 다양하기 때문에, 비슷한 발생기전이나 임상증상을 갖는 그룹별로 뇌졸중 아형(subtype)을 분류한다. 뇌졸중은 아형에 따라 예후, 재발률, 그리고 이차예방을 위한 치료전략이 달라질 수 있으므로, 정확한 뇌졸중 아형의 분류는 학문적으로나 임상적으로 매우 중요하다.

초기 뇌졸중 분류는 임상증상을 중심으로 이뤄졌다. 체계적인 뇌졸중 분류가 처음 시작된HCSR(Harvard Cooperative Stroke Registry)와 NINDS(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke)는 기록된임상증상을 근거로 뇌졸중을 아형별로 구분하였는데, 평가자간신뢰도(interrater reliability)가 높지 않았고 원인불명뇌졸중이 절반을 차지하는 문제점이 있었다. 영국의 뇌졸중 분류체계인 OCSP(Oxfordshire Community Stroke Project) 역시 임상증상을 기반으로 하였고, 비교적 간단하고 평가자간신뢰도가 기존 분류보다 우수하였다. 하지만, 이러한 임상증상에만 기초한 뇌졸중 분류로는 발생기전이 다른 뇌졸중을 구별할 수 없다는 단점이 있다. 열공경색과 대뇌피질에 국한된 작은 뇌경색을 위에 언급한 분류체계를 이용해서 구별할 수 없는 것이 좋은 예이다.

1993년 TOAST (Trial of ORG 10172 IN Acute Stroke Treatment) 연구자들은 임상증상과 발생기전에 따라 뇌졸중을 분류하였는데, 합리적이고 사용하기 간편하다는 이유로 현재까지 임상과 학문 분야에서 널리 쓰이고 있다.

① OCSP분류

인구 약 105,000명의 지역사회기반 코호트연구로 675명의 뇌졸중 환자들을 발병 시부터 4년 동안 추적관찰하였다. 뇌경색 환자는 총 439(81%)명이었고, 뇌경색을 열공경색(LACI: lacunar infarcts), 전체전순환뇌경색(TACI: total anterior circulation infarcts), 부분전순환뇌경색(PACI: partial anterior circulation infarcts), 후순환뇌경색(POCI: posterior anterior circulation infarcts)등 4가지로 분류하였다.

□ 열공경색

순수운동뇌졸중(pure motor stroke), 순수감각뇌졸중(pure sensory stroke), 감각운동뇌졸중(sensori-motor stroke), 또는 실조반신불완전마비(ataxic hemiparesis)로 세분된다.

□ 전체전순환뇌경색

고위피질기능장애(언어장애, 계산장애, 시공간인지장애), 동측시아결손, 운동 및 감각결손(얼굴, 상지, 하지 중 2가지 이상)등 3가지 주요 신경계증상이 함께 발생하는 경우가 해당된다.

□ 부분전순환뇌경색

앞서 언급된 전체전순환뇌경색의 주요 3가지 증상 중 일부만 갖고 있는 경우로, 고위피질기능의 장애만 단독으로 나타난 환자(예: 언어장애만 있는 경우), 열공경색에 해당하지 않는 운동/감각결손(예: 얼굴이나 손에만 국한된 단일불완전 마비)을 보이는 환자들이 포함된다.

□ 후순환뇌경색

동측의 뇌신경장애와 반대측의 운동/감각결손이 있는 경우, 양측의 운동/감각결손, 동향눈운동장애(disorder of conjugate eye movement), 운동/감각결손과 같은 긴신경로징후(long tract sign) 없이 소뇌기능이상만 있는 경우, 또는 동측시아 결손만 단독적으로 보이는 환자들이 해당된다.

□ 아형별 분포 및 예후

부분전순환뇌경색 환자가 가장 많았으며(34%), 열공경색(25%), 후순환뇌경색(17%) 순의 빈도를 보였다. 각 아형별 1년 사망률을 비교하면, 열공경색이 가장 낮은 사망률(11%)을 보였으며, 부분전순환뇌경색(16%), 후순환뇌경색(19%) 순서로 사망률이 높았다. 임상적으로 가장 심한 증상을 보인 전체전순환뇌경색은 다른 군에 비해 높은 1년 사망률(60%)을 보였다. 뇌졸중의 1년 재발률은, 가장 높은 사망률을 보인 전체전순환뇌경색이 제일 낮았으며(6%), 열공경색(9%), 부분전 순환뇌경색(17%) 순으로 높았고, 후순환뇌경색이 가장 높은 재발률(20%)을 보였다.

② TOAST분류

TOAST (Trial of ORG 10172 IN Acute Stroke Treatment)는 1993년 Adams등이 발표한 분류법으로 뇌경색을 발생기전에 따라 큰 동맥경화증(large artery atherosclerosis), 심장성색전증(cardioembolism), 소혈관폐색(small artery occlusion), 다른 원인(other cause), 원인불명(undetermined cause) 등의 5가지로 분류한다.

<표 2-2> 급성뇌경색의 TOAST분류

큰동맥죽경화증(색전/혈전): large artery atherosclerosis
심장성색전증(고위험군/중증도 위험군): Cardioembolism
소혈관폐색: Small artery occlusion (lacune)
다른원인뇌졸중: Stroke of other determined etiology
원인불명뇌졸중: Stroke of undetermined etiology
a. 두 가지 이상의 원인: Two or more cause identified
b. 원인미상: Negative evaluation
c. 불안전검사: Incomplete evaluation

□ 큰 동맥경화증

뇌혈관영상에서 큰 뇌혈관이 죽경화증에 의해 50% 이상 협착 혹은 폐색되어 있으면서, 임상적으로는 실어증(aphasia), 무시(neglect), 운동기능장애와 같은 대뇌피질증상(cortical symptom)이 있거나, 뇌줄기(brainstem) 혹은 소뇌의 기능장애가 있는 경우를 말한다. 간헐파행(intermittent claudication)이나 동측뇌혈관영역에 해당하는 일과성허혈발작(TIA)의 과거력이 있는 경우, 경동맥잡음(CAROTID BRUIT)이나 감소된 박동을 관찰한다면 임상진단을 뒷받침할 수 있다. 큰동맥죽경화증에 의한 뇌경색은 주로 대뇌피질이나 소뇌에 발생하며, 뇌줄기나 피질하(subcortex)에 생긴 경우는 CT, MRI에서 병변의 지름이 15mm 이상이어야 한다. 뇌혈관조음파나 혈관영상을 통해 두개내(intracranial), 두개외(extracranial)혈관의 50% 이상 협착을 반드시 확인해야 하며, 가능성 있는 심장성색전증 원인을 모두 배제하여야 한다.

□ 심장성색전증

심장에서 만들어진 색전에 의해 생긴 뇌경색을 말하며, 임상증상과 뇌영상 소견은 큰동맥죽경화증에 의한 뇌경색과 비슷하다. 색전 발생 가능성 정도를 평가하여 심장질환을 색전의 고위험(high-risk) 또는 중간위험(medium-risk) 그룹으로 분류할 수 있는데, 이들 질환이 적어도 하나 이상 존재해야만 심장색전증을 의심할

수 있다. 심장색전증 위험질환에 관한 연구가 TOAST분류 개발 이후 꾸준히 진행되어 온 결과, 최근에 색전 원인질환 분류에 변화가 있었다. 따라서, 본 장에서는 1993년 최초 TOAST분류보다 개선된 최근의 심장성색전 원인질환분류를 소개하고자 한다. SSS-TOAST는 대동맥색전증 원인인 상행대동맥, 대동맥활에 위치한 복합죽종(complex atheroma)을 심장성-대동맥성색전증 원인질환으로 함께 포함시켜 분류하는 것이 기존 TOAST와 큰 차이점이다.

일과성허혈발작의 과거력이 있거나 두 개 이상의 혈관영역에 뇌경색이 동시에 생긴 경우, 혹은 전신색전증(systemic embolism)의 증거가 있는 경우에는 심장성색전증을 의심할 수 있다. 이 경우, 심전도, 심장초음파, 24시간심전도와 같은 심장에 대한 적극적인 검사가 필요하다. 심장성색전증과 큰동맥죽경화증에 의한 뇌경색은 임상증상이 비슷하기 때문에, 심장성색전증을 진단할 때는 큰동맥죽경화 병변에서 생긴 동맥내혈전이 원위부로 떨어져 나간 동맥-동맥 색전증(artery to artery embolism) 가능성을 반드시 배제해야 한다. 그리고, 중간위험도의 심장성색전증 유발질환만 있고 다른 뇌경색의 원인이 없는 경우는 가능(possible)심장성색전증으로 분류할 수 있다.

□소혈관폐색: 열공경색

전형적인 열공증후군(lacunar syndrome)이 있으면서 대뇌피질증상이 전혀 없어야 진단이 가능하다. 당뇨병, 고혈압환자에서 소혈관폐색이 많이 발생하며, 주로 뇌줄기나 피질하에 생기는데 뇌경색 크기는 지름이 15mm 이하여야 한다. 심장성색전증 유발질환이 없어야 하며, 병변과 연관성 있는 뇌혈관에 50% 이상의 협착이 없어야 분류가 가능하다.

□다른 원인 뇌졸중

비동맥경화혈관질환(non-atherosclerotic vasculopathies)과 응고상태(hypercoagulable states), 또는 기타 혈액질환에 의한 뇌경색과 같이 매우 드문 원인에 의해 발생한 뇌경색을 말한다. 진단 조건은 급성뇌경색이 MRI 또는 CT에서 관찰되어야 하며, 뇌경색의 크기, 위치는 관계없다. 혈액검사나 뇌혈관조영검사로 뇌경색 원인을 진단하는 경우가 많으며, 공존하는 심장성색전증 혹은 큰동맥죽경화증이 당연히 없어야 한다.

□원인불명 뇌졸중

원인을 밝히기 위한 광범위한 검사를 시행했음에도 불구하고 모든 검사에 정상이 나온 경우(negative)나, 두 가지 이상의 뇌경색 발병기전이 공존하는 경우(two or more, 예: 연관된 뇌혈관에 50% 이상의 혈관협착이 있고 심방세동이 공존하는 경우), 또는 환자의 상태가 좋지 않거나 협조가 되지 않는 등 기타 사정으로 검사를 시행하지 못하여 정확한 진단을 내리기 어려운 경우(incomplete) 등이 여기에 포함된다.

TOAST분류는 뇌졸중 발생기전에 근거한 최초의 분류체계이며, 현재 가장 널리 쓰이고 있으며 TOAST 아형 별로 심뇌혈관질환의 위험인자, 조기재발률, 그리고 장기예후 및 사망률이 다르다. 매우 직관적이고 간편함 타당성이 높다는 장점에도 불구하고, TOAST분류에는 중요한 제한점이 있다. 첫째는 평가자간신뢰도가 높지 않다는 점이다. 특히, 소혈관폐색에서 평가자간신뢰도가 다른 아형에 비해 매우 낮는데 이는 소혈관폐색을 직경 15mm 이하의 피질하병변으로 국한하기 때문일 가능성이 많다. 두 번째는, 혈관협착이 반드시 50% 이상이어야만 큰동맥죽경화증으로 분류가 가능하다는 점이다. 따라서, 50% 이하의 협착이 있는 동맥에서 떨어져나간 뇌색전증이나, 15mm이상 크기의 단일 소혈관폐색에 의한 뇌경색은 원인불명뇌졸중(undetermined cause)으로 분류된다. 그 결과 원인불명뇌졸중의 비중이 매우 높아져서, TOAST분류의 대략 40%를 차지하였는데, 이는 향후 뇌졸중 환자의 적절한 치료전략의 수립을 곤란하게 만드는 요인이다. 이 밖에도, 심장초음파 및 뇌혈관영상 기술이 발달했음에도 불구하고 뇌색전의 원인을 정확하게 규명하지 못하여 원인불명으로 분류되는 경우가 아직 흔하다. 또한, 두 가지 이상의 원인이 공존할 때 검사자의 주관에 따라 분류가 달라져 평가자간신뢰도가 떨어진다는 점도 문제점이다.

2. 뇌졸중의 발생기전 및 병태생리

1) 혈전증

혈전증을 하나 또는 여러 혈관이 국소적으로 막히면서 일어나는 혈류의 장애를 뜻한다. 혈관벽에 변화가 오면서 여기에 피가 엉기면서 혈관의 내강이 좁아지거나 막힌다. 가장 흔한 혈관의 병리학적 소견은 죽경화증이다. 때로 일차적인 혈액학적 이상(적혈구증가증, 혈소판증가증, 또는 점성과다응고상태)으로 피떡(clot)이 혈관내강에 생긴다. 죽경화증은 큰 두개외 또는 두개내동맥을 주로 침범한다.

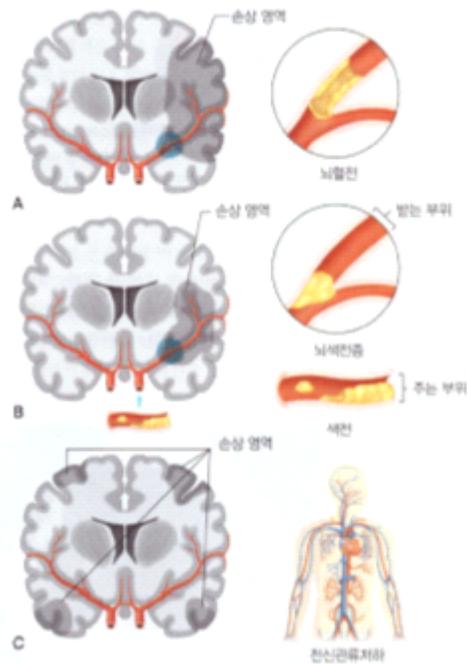
죽경화증이 서양에서는 두개내동맥에서 흔하지 않다고 알려졌으나, 흑인, 아시아인에서는 두개내동맥의 협착이 흔히 발견된다. 서양에서는 두개외내경동맥의 시작 부위에서 죽경화증사이펀(siphon)이 가장 흔하지만 두 개내경동맥사이펀(siphon)에서도 자주 죽경화증이 발견된다. 죽경화증이 자주 발생하는 부위들을 따로 표시하였다. 최근에 고령의 백인에서도 두개내동맥 석회화가 흔히 발견된다는 보고가 있어 서양에서도 두개내동맥 석회화에 관심이 높아지고 있다. 2002년부터 시작하여 1년 7개월 축적된 한국뇌졸중등록체계(KSR: Korean stroke registry)의 자료를 분석해 보면 중대뇌동맥, 척추뇌기저동맥 (vertebrobasilar artery), 두개내내경동맥(intracranial internal carotid artery), 두개외내경동맥(extracranial internal carotid artery) 순으로 협착이나 폐색이 많이 발견되고 있다. 한국에서 두개내동맥의 협착이 죽경화증이 원인이라고 알려져 왔지만, 부검소견은 드물다. 협착의 주요 원인이 죽경화증인지는 주요한 연구과제이다. 최근 국내 연구에서 편측 중대뇌동맥협착이 있고 비교적 젊은 환자에서 고 해상도의 혈관벽MRI(MR wall imaging)을 시행하여 상당수에서 죽경화증보다는 다른 원인질환이 있을 가능성을 제시하였다. 두개내동맥의 협착의 원인인지를 알기 위해서는, 진행되고 있는 고해상도의 혈관벽MRI 연구가 도움이 될 것이다. 혈전증에서는 대부분 저혈류과 동맥-동맥색전증(artery to artery embolism)이 함께 작용하여 또는 동맥-동맥색전증 단독으로 증상을 일으킨다. 혈전증에서 저혈류만으로 증상의 발생기전을 설명할 수 있는 경우는 드물지만, 한쪽 뇌혈관이 심하게 막혀 있고 심부전, 위장관출혈, 전신탈수 등이 동반되면 저혈류 때문에 증상을 일으킬 수 있다. 뇌 내로 뚫고 들어가는 두개 내 작은 관통동맥을 죽경화증 보다는 혈압에 의하여 손상을 받는다. 중대뇌동맥, 전대뇌동맥, 전맥락막동맥, 후대뇌동맥, 뇌기저동맥에서 분지되는 혈관이 뇌 내로 뚫고 들어간다. 때로는 죽상판(atheromatous plaque, microatheroma)이 관통동맥의 입구를 막을 수 있다. 혈관의 협착 및 폐색에서 흔하지 않은 병리소견은 섬유근형성이상(fibromuscular dysplasia), 동맥염(특히 Takayasu동맥염), 동맥박리, 판내출혈(plaque hemorrhage) 등이 있다. 때로는 심하게 혈관이 국소적으로 수축되면 혈류가 감소되고 혈전을 일으킨다. 또한 혈관이 확장되어도 국소혈류에 변화가 생겨 확장된 부분에 혈전이 종종 생긴다.

2) 색전증

색전증은 혈관계 내 어디에서라도 형성한 물질이 다른 혈관으로 운반되어 혈류를 막게 된다. 혈전증과 달리 색전증 혈관폐색은 막힌 혈관에서 시작한 국소과정이 아니다. 막는 물질은 심장을 포함하여 근위부 혈관(대동맥, 경동맥, 척추동맥)에서 대부분 생기고 때로는 전신정맥에서도 생긴다. 심장성색전증(cardiogenic embolism)과 동맥-동맥(artery to artery) 색전증이 있다. 전신정맥에서 형성된 혈전이 심방중격결손 또는 열린 타원구멍 같은 심장결손을 통하여 모순색전증을 일으킬 수 있다. 때로는 공기, 지방, 죽경화관 물질, 특히 주사한 물질, 세균, 종양세포가 혈관내로 들어와 뇌혈관을 막을 수 있다. 심장에서 생긴 덩어리가 크면 때로는 아주 큰 두개외혈관(목의 무명동맥, 쇄골하동맥, 경동맥, 척추동맥)도 막을 수 있다. 흔히 발생하는 좀 더 작은 덩어리는 두개내혈관 중 내경동맥, 전대뇌동맥, 척추동맥, 뇌기저동맥, 후대뇌동맥을 막을 수 있는데 특히 중대뇌동맥 또는 중대뇌동맥의 상분지와 하분지를 잘 막는다. 아주 작은 조각(혈소판-섬유소응집괴, 콜레스테롤 결정, 죽상판의 조각 등)은 대뇌나 소뇌의 작은 혈관분지를 막거나 눈동맥 또는 망막동맥을 폐쇄시킨다.

3) 전신혈류(관류)감소

전신혈류 감소가 있을 경우 전신관류압 감소로 인해 뇌로 가는 혈류도 감소하게 된다. 혈류 감소를 일으키는 가장 흔한 원인은 첫째, 심장이 펌프처럼 몸 전체로 피를 보내기 어려운 상태(심근경색 또는 부정맥)와 둘째, 전신혈압 감소이다. 이러한 경우에는 국소적인 혈전증이나 색전증과 달리 관류가 가장 심하게 떨어진 부위는 관련된 혈관에서 먼 주변부/원위부 인데 이를 경계구역(분수계영역)이라고 한다. 드물게 뇌로 공급하는 한쪽 혈관이 심하게 좁아지면 전신혈류감소 시에 막힌 혈관의 반대편에 신체 증상을 일으킬 수 있다.



[그림 2-2] 허혈뇌졸중의 주요 원인들

(A)뇌혈전(thrombosis), 죽경화뇌혈전증에 의한 뇌경색, (B)뇌색전증(embolism). 여러 원인에 의해 생성된 혈전이 동맥을 타고 지나가다 직경이 작은 원위부 뇌혈관을 막는 색전에 의한 뇌경색, (C)전신관류저하(systemic hypoperfusion). 뇌관류저하로 인한 뇌경색이 주로 경계구역(border zone)에 발생.

3. 허혈뇌졸중의 치료와 관리

1) 급성허혈뇌졸중의 일반 치료

급성허혈성뇌졸중 치료원칙은 즉각적으로 뇌혈류를 개선하여 허혈로 인한 뇌손상을 최소화하고, 뇌손상과정에서 위해가 되는 요인을 제거하여 허혈병태의 악화와 합병증을 방지하며, 조기에 재화치료를 하면서 뇌졸중재발을 예방하는 것이다.

급성뇌졸중 환자는 경증을 제외한 대부분의 경우 뇌졸중전문 치료팀이 운영하는 뇌졸중치료실(stroke unit)에서 체계적 관리를 하는 것이 합병증과 사망률을 감소시키고 입원기간을 단축시킬 수 있다. 급성뇌졸중 환자에게 저산소혈증으로 인한 신경계손상의 진행을 방지하기 위하여 적절한 산소농도를 유지하는 것이 중요하다. 호흡장애가 있는 급성뇌졸중 환자에 대해서는 기도확보와 산소공급을

하는 것이 바람직하며, 산소포화도감시에서 산소포화도가 92~95% 이하이면 저산소증(hypoxia)의 교정이 필요하다. 그러나 저산소증(hypoxemia)이 없는 허혈뇌졸중 환자에게 일상적으로 산소를 공급하는 것이 유용하다는 의학적 근거는 없다.

허혈뇌졸중의 급성기에 혈압상승은 흔히 관찰되며, 이는 뇌혈관자동조절(cerebrovascular autoregulation)이 상실된 허혈병터부위에 혈류공급을 유지하기 위한 신체방어기전이 될 수 있으므로, 갑작스런 혈압강하는 피하는 것이 바람직하다. 고혈압뇌병증(hypertensive encephalopathy), 대동맥박리, 급성심근경색, 울혈심부전, 신부전 등이 동반되어 있는 경우를 제외하고는 즉각적인 혈압강하는 권장되지 않는다. 혈압의 조절기준은 아직까지 확립되어 있지 않으나, 국내의 뇌졸중진료지침에서 수축기혈압 220 mmg 이하 또는 확장기혈압 120 mmg 이하이면 적극적으로 혈압을 떨어뜨리지 않도록 권장하고 있다. 혈전용해치료를 받은 환자는 혈압상승이 출혈변환(hemorrhagic transformation)과 밀접한 관계가 있으므로 수축기혈압 185 mmg 이하 또는 확장기혈압 110 mmg 이하로 혈압을 유지해야 한다. 한편 뚜렷한 저혈압이 발생한 경우에는 즉시 그 원인을 조사하고 교정하여야 한다. 급성허혈뇌졸중 환자에서 지속적으로 혈당이 높으면 허혈병터의 악화요인이 될 수 있으므로 교정이 필요하다. 또한, 저혈당은 급성허혈뇌졸중과 유사한 증상을 일으키거나 그 자체로도 뇌손상을 유발할 수 있으므로, 우선 적으로 이에 대한 교정이 필요하다. 체온상승은 허혈뇌졸중의 예후에 악영향을 끼칠 수 있으므로 정상체온을 유지하도록 해야 하며 그 원인에 대한 검사와 치료가 필요하다. 그러나 아직까지 적극적인 저체온요법(hypothermia)이 효과적이라는 확실한 근거는 없다.

2) 혈전용해술

혈전용해술은 혈전이 뇌동맥을 막아서 생긴 허혈반음영(ischemic penumbra) 즉, 혈류공급의 저하로 뇌조직의 기능은 소실되었으나 아직 생명력은 남아있는 부위에 혈류를 조기개통시켜 그 기능을 회복시키기 위함이고, 효과를 기대할 수 있는 치료허용기간(therapeutic window)은 대략뇌졸중 발생 후 3~6시간 이내이다. 그러나 혈전용해술을 하여도 모든 환자에서 재개통되지는 않으며 혈전용해술을 하여도 모든 환자에서 재개통되지는 않으며 혈전용해술 후

출혈합병증의 발생위험이 있어 항상 좋은 예후를 보장하지는 못하므로, 보다 나은 치료효과를 기대하기 위해서 적응증과 금기증을 고려한 대상 환자의 선별이 매우 중요하다.

3) 다. 항혈소판제

48시간 이내에 급성허혈뇌졸중 환자에서 아스피린의 효능에 대한 대규모 IST(International Stroke Trial)연구가 있었다. 아스피린(300mg/일) 투여가 대조군과 비교하여 발병 후 2주 내 급성기사망률은 차이가 없으나 재발률을 유의하게 감소 시켰다. 또 CAST(Chinese Acute Stroke Trial)연구에서는 뇌졸중 발생 후 48시간 내에 아스피린(160 mg/일)투여로 출혈합병증은 미미한 증가를 보이거나 4주 내 사망률과 뇌졸중재발률을 유의하게 감소시켰다. 따라서 이 두 연구 결과와 이들의 메타분석을 근거로 국내외 뇌졸중진료지침에서는 발생 24~48시간 이내에 허혈뇌졸중 환자에게 아스피린의 경구 투여를 강력히 권고하고 있다. 한편, 다른 기전의 항혈소판제 단독요법 또는 아스피린과 다른 항혈소판제의 병용요법도 그 효과와 안전성이 입증되어 있지 않다. 따라서 아스피린 복용 중에 발생한 허혈뇌졸중 환자, 또는 아스피린을 사용할 수 없는 환자에서 어떤 항혈소판제를 사용해야 할지에 대한 임상근거가 부족한 상태로 국내외 뇌졸중진료지침에서도 특별한 지침이 없는 실정이다.

4) 항응고제

현재 급성허혈뇌졸중으로 3~6시간 내에 내원하는 환자가 적고, 극히 일부 환자에게 혈전용해술을 할 수밖에 없는 현실을 고려할 때 아직까지 대부분의 허혈뇌졸중 환자에게는 동맥내혈전확산 억제와 혈전형성의 재발방지가 중요한 치료목표가 될 수 있다. 그러나 초기 뇌졸중의 악화는 그 기전이 혈전확산보다는 혈류역학변화, 뇌부종, 전신신체상태 또는 대사당장애와 같은 다양한 원인들이 관여하므로 출혈위험을 동반하는 항응고제의 효능에 대해서는 회의적이다.

과거에는 일과성허혈발작(transient ischemic attack, TIA)이나 진행허혈 뇌졸중 환자에게 조기헤파린투여를 널리 사용해왔다. 그러나 급성허혈뇌졸중에서 헤파린의 유효성에 대한 의학적 근거가 매우 미흡한 상태이며 오히려 아스피린보다 출혈부작용이 많다. 따라서 근래에 들어 진행허혈뇌졸중에 대한 헤파린 투여는 점차 그 사용 빈도가 줄어드는 추세에 있다. 저분자량헤파린에 대해서는 발병48시간

이내의 허혈뇌졸중 환자에게 유효하다는 보고가 있었지만 이후 임상시험과 메타분석에서 이러한 유효성을 확인할 수 없었다. Cochrane리뷰에서 항응고제는 항혈소판제와 비교해서 치료법의 유효성을 입증하지 못했으며, 출혈합병증은 의미 있게 증가하였다. 따라서 최근 국내외 뇌졸중진료치료지침에서는 발병 48시간 이내의 환자에게 헤파린투여는 하지 않도록 권고하고 있다.

5) 뇌졸중 후 합병증의 예방과 관리

뇌졸중은 일반적으로 호흡기감염, 요로감염, 욕창, 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis)과 폐동맥 색전증과 같은 급성기합병증의 빈도가 높고, 특히 발병 전부터 전신 대사 장애(systemic metabolic disorders)가 있는 경우, 과거에 중증뇌졸중이 있었던 경우나 고령자에서는 합병증이 많이 발생한다. 합병증이 있으면 사망률이 높아질 뿐만 아니라 기능예후도 나쁘기 때문에 적극적으로 합병증의 예방과 치료를 하여야 한다. 흡인폐렴은 뇌졸중 환자의 급성사망에 중요한 원인이므로, 발열이 있으면 흡인폐렴의 여부를 먼저 확인하고 적절한 항생제 치료를 결정해야 한다. 경구식을 시작하기 전에는 삼킴 곤란(dysphagia) 여부를 판단하는 검사가 필요하다. 급성기배뇨장애가 흔히 발생할 수 있으며, 이를 위한 폴리도뇨관삽입(Foley catheter insertion)이 비뇨기계감염의 주요 원인이 될 수 있다. 따라서 폴리도뇨관삽입은 꼭 필요한 경우에 가능한 한 짧은 기간만 하며, 일단 비뇨기계감염이 확인되면 적절한 항생제치료가 필요하다. 급성뇌졸중으로 하지운동마비가 있는 경우 심부정맥혈전증의 발생위험이 높는데, 이는 폐색전증을 일으킬 수 있으며 재활 및 회복의 장애요인이 되므로 적극적인 예방이 중요하다. 따라서 조기에 거동을 유도하고, 발생위험이 높은 환자군은 항혈전스타킹 착용이나 간헐적공기압박치료, 경우에 따라 헤파린(heparin)의 피하주사도 고려해야 한다. 그러나 두 개 내외의 출혈위험이 따르기 때문에 급성기에 모든 환자에 헤파린을 일상적으로 투여해야 하는 것은 아니다.

제3장

연구내용 및 방법

제 1 절 연구 자료 및 정의	59
제 2 절 분석 방법	60

제3장

연구내용 및 방법

제1절 연구 자료 및 정의

연구자료로 활용한 국민건강보험 노인코호트는 2002년 12월 말 건강보험 및 의료급여 자격을 유지하고 있는 약 550만 명의 10%인 55만 명에 대한 자격 및 사회경제적 정보, 병원이용 내역 및 건강검진결과, 요양기관 정보 등의 정보를 담고 있는 자료이다. 연구를 하기위해 국민건강보험 청구자료의 상병의 조작적 정의가 필요하며 그 정의는 아래와 같다.

<표 3-1> 질환별 조작적 정의

AD의 조작적 정의

- ICD-10 기준 주/부상병에서 아래 코드가 포함된 경우
G300, G301, G308, G309, F000, F001, F002, F009
- 위 조건에 해당하는 사람들에서 아래코드가 포함되어 있는 경우 제외
F010, F012, F013, F018, F019

뇌졸중의 조작적 정의

- ICD-10 기준 5상병 중 아래 코드가 포함된 경우
I60, I61, I62, I63, I64

뇌전증의 조작적 정의

- ICD-10 기준 5상병 중 아래 코드가 포함된 경우 혹은 관련 약제를 복용하고 있는 군
G40, G41, R56, F80

최초 AD 발생자를 찾기 위해 2002~2003년 사이에 발생한 AD환자는 제외하였고, 2004~2006년 사이에 AD로 발생한 4,416명을 신환자로 정의하였다. 그리고 뇌전증 발생 위험을 알아보기 위해 2004~2006년 AD가 없는 사람을 대조군으로 정의하여 AD환자의 비슷한 성향의 사람을 매칭방법으로 추출하였다. 본 연구는 AD 환자에서

뇌전증 발생을 확인하기 위한 것으로 AD 이전에 뇌전증이 먼저 발생한 사람들을 제외 하였고, 뇌전증 발생의 기준은 ICD-10 코드 청구된 사람을 뇌전증 발생자로 정의하였다.

같은 방법으로 뇌졸중 발생과 뇌전증의 관련성을 분석하였다. 최초 뇌졸중 발생자를 찾기 위해 2002~2003년 사이에 발생한 뇌졸중 환자는 제외하였고, 2004~2006년 사이에 뇌졸중으로 발생한 42,925명을 실험군으로 정의하였다. 그리고 뇌전증 발생 위험을 알아보기 위해 2004~2006년 뇌졸중이 없는 사람을 대조군으로 정의하여 뇌졸중 환자와 비슷한 성향의 사람을 매칭방법으로 추출하였다. 본 연구는 뇌졸중 환자에서 뇌전증 발생을 확인하기 위한 것으로 뇌졸중 이전에 뇌전증이 먼저 발생한 사람들을 제외 하였고, 뇌전증 발생의 기준은 ICD-10 코드 청구된 사람을 뇌전증 발생자로 정의하였다.

제2절 분석 방법

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

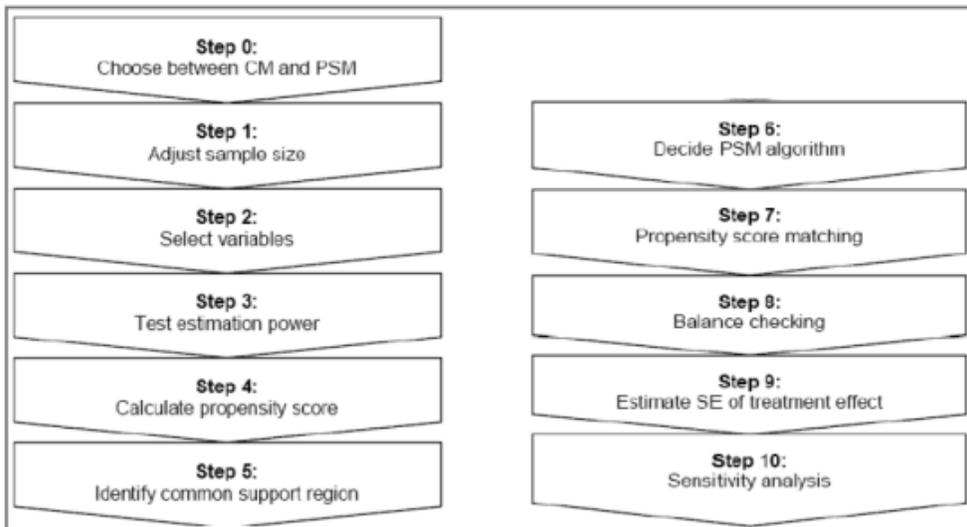
자료의 분석은 SAS 9.4ver 통계 프로그램을 사용하였으며, 여러 요인들의 기술통계와 빈도를 파악하기 위해 Chi-square 검정을 실시하였다. 그리고 2004~2006년에 AD, 뇌졸중 최초 발생자를 실험군으로 그 외 일반 대상자를 대조군으로 하여 실험군과 비슷한 성향을 가진 환자들을 추출하기 위해 성향 점수 매칭(Propensity Score Matching)방법을 통해 1:5로 추출하였다.

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.

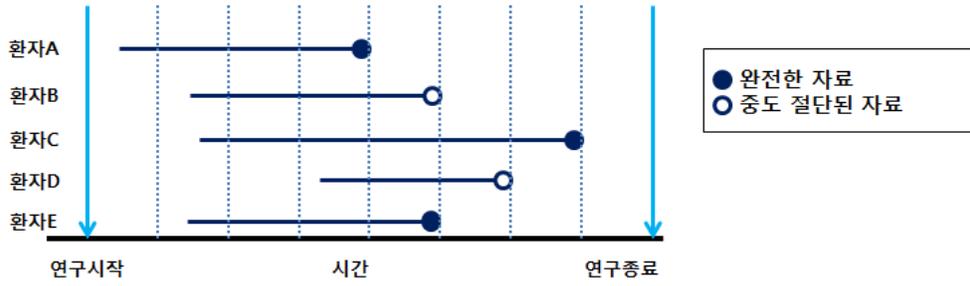


[그림 3-1] 성향점수 매칭 이행단계

2. 생존분석

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

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



[그림 3-2] 생존분석 자료의 형태

제4장

연구결과

제1절 AD환자와 대조군의 기본적인 특성	64
제2절 뇌졸중과 뇌전증 발생위험 분석	68
제3절 AD와 뇌전증 환자가 사망에 미치는 영향 분석	72
제4절 뇌전증 진단받은 입원환자들의 진단 전·후 진료비 및 입내원일수 비교	74

제4장 연구결과

제1절 AD환자와 대조군의 기본적인 특성

2004년 1월 1일부터 2006년 12월 31일까지 AD로 입원한 신환자는 총 4,516명이었다. AD 환자의 일반적인 특성을 고려하여 1:5 성향점수 매칭 방법으로 매칭하였다. 대조군으로 19,713명이 선정되었다. AD발생 여부에 따라 인구사회학적 요인과 임상적 요인들의 차이를 알아보기 위해 교차분석을 실시하였고, 여성(66%)이 남성(33%) 보다 두배 가량 AD 발생이 많았다. 연령대별로는 70세 미만에서 26.57%, 70-75세 연령 군에서 22.63%, 75-79세 연령 군에서 23.67%, 80세 이상에서 27.12%로 AD가 발생하고 있었다. 지역으로 살펴보면 인구밀도가 높은 서울특별시나 광역시에서 AD 발생이 높았고 제주도가 1.37%로 가장 낮은 발생률을 보였다. 임상적 질병요인과 AD 발생 관련성을 살펴보면 AD군에서 당뇨 발생(44.91%)이 대조군(30.07%)에 비해 높았다. 고혈압 발생 역시 대조군(55.01%)에 비해 AD군(71.7%)에서 발생이 더 높았고, 만성신장질환과 고지혈증은 대조군에 비해 조금 높은 발생률을 보였다. 그리고 뇌전증과 중양 역시 AD군에서 대조군에 비해 높은 발생을 보였다.

<표 4-1> AD환자와 대조군의 기본적인 특성

		대조군	%	AD환자	%
성별	남	7169	36.37	1535	33.99
	여	12544	63.63	2981	66.01
연령	70세미만	5824	29.54	1200	26.57
	70~75세	4387	22.25	1022	22.63
	75~79세	4353	22.08	1069	23.67
	80~84세	3276	16.62	799	17.69
	85세이상	1873	9.50	426	9.43
거주지	서울특별시	3430	17.40	898	19.88
	광역시	4184	21.22	992	21.97
	경기도	3381	17.15	803	17.78
	강원도	831	4.22	139	3.08
	충청북도	806	4.09	197	4.36
	충청남도	1247	6.33	226	5.00
	전라북도	1035	5.25	300	6.64
	전라남도	1324	6.72	247	5.47
	경상북도	1768	8.97	330	7.31
	경상남도	1435	7.28	322	7.13
소득	제주도	272	1.38	62	1.37
	20% 미만	3733	18.94	628	13.91
	20~40%	2522	12.79	471	10.43
	40~60%	2723	13.81	554	12.27
	60~80%	4080	20.70	921	20.39
장애여부	80% 이상	6655	33.76	1942	43
	무	19538	99.19	4469	99.07
당뇨	유	160	0.81	42	0.93
	무	13785	69.93	2488	55.09
고혈압	유	5928	30.07	2028	44.91
	무	8868	44.99	1278	28.3
CKD	유	10845	55.01	3238	71.7
	무	19447	98.65	4376	96.9
HyperLD	유	266	1.35	140	3.10
	무	15269	77.46	2796	61.91
사망여부	유	4444	22.54	1720	38.09
	무	10707	54.31	1487	32.93
Seizure	유	9006	45.69	3029	67.07
	생존	18520	93.95	3885	86.03
종양	사망	1193	6.05	631	13.97
	무	19566	99.82	4463	99.60
Total	유	35	0.18	18	0.40
			19713	4516	

1. 연도별 AD신환자수와 연령별 분포

연도별 AD 신환자수를 살펴보면 2002년부터 2013년까지 해마다 증가하고 있는 추이를 보이고 있으며, 70세부터 84세까지 약 69% 발생률을 보였다.

<표 4-2> 연도별 AD 신환자수

year	빈도	백분율	누적	누적
			빈도	백분율
2002	1353	2.52	1353	2.52
2003	1211	2.25	2564	4.77
2004	1330	2.48	3894	7.25
2005	1759	3.27	5653	10.52
2006	2923	5.44	8576	15.97
2007	4454	8.29	13030	24.26
2008	5468	10.18	18498	34.44
2009	6866	12.78	25364	47.22
2010	7551	14.06	32915	61.28
2012	10044	18.70	42959	79.98
2013	10755	20.02	53714	100.00

<표 4-3> AD 신환자의 연령분포

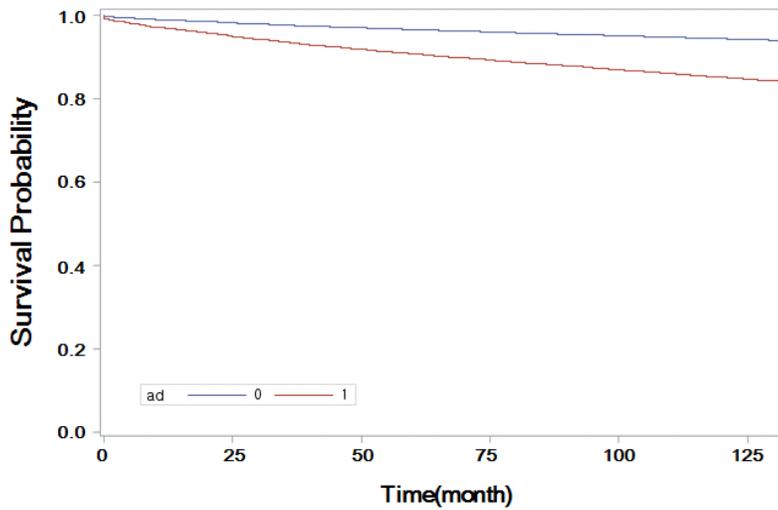
연령군	빈도	백분율	누적	누적
			빈도	백분율
60-64	407	0.76	407	0.76
65-69	3566	6.64	3973	7.40
70-74	11095	20.66	15068	28.05
75-79	13852	25.79	28920	53.84
80-84	12644	23.54	41564	77.38
85-89	7995	14.88	49559	92.26
90-95	3274	6.10	52833	98.36
95+	881	1.64	53714	100

2. AD환자에서 뇌전증 발생위험 확률

AD환자에서 뇌전증 발생위험 관련성을 알아보기 위해 발생위험 시기를 고려하여 분석해본 결과 AD환자가 뇌전증 발생 위험이 2.773(95% CI: 2.515-3.057)으로 높은 것을 알 수 있었다. 그리고 남자보다는 여자가 뇌전증 발생위험이 낮게 추정되었다(0.859, 95% CI: 0.782-0.944). 당뇨가 있는 사람의 경우 당뇨가 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.693(95% CI: 1.544-1.857) 높았고, 고혈압이 있는 사람의 경우 고혈압이 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.929(95% CI: 1.742-2.137) 높았다. 만성신질환과 고지혈증이 있는 사람의 경우 그렇지 않은 사람보다 각각 1.438(95% CI: 1.059-1.953), 1.855(95% CI: 1.688-2.040) 높았다. 장애유무에 따라 뇌전증 발생위험과의 관계는 통계적으로 유의미한 관계가 있다고 할 수 없었지만, 중양이 있는 사람들의 경우 그렇지 않은 사람에 비해 뇌전증 발생이 25.5(95% CI: 19.376-33.560) 더 높았지만, 중양이 발생한 사람의 수가 충분치 않아 신뢰구간이 넓게 추정되었으며 해석에 주의가 필요하다.

<표 4-4> AD환자에서 뇌전증 발생 위험률

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter		Hazard	95% Hazard Ratio Confidence		Pr > ChiSq
		Ratio	Limits		
AD	유	2.773	2.515	3.057	<.0001
성별	여자	0.859	0.782	0.944	0.0016
연령	70-74	1.071	0.955	1.202	0.2408
	75-79	0.789	0.696	0.895	0.0002
	80-84	0.514	0.438	0.603	<.0001
	85 이상	0.287	0.221	0.372	<.0001
당뇨	유	1.693	1.544	1.857	<.0001
고혈압	유	1.929	1.742	2.137	<.0001
CKD	유	1.438	1.059	1.953	0.02
HyperLD	유	1.855	1.688	2.040	<.0001
장애	유	1.054	0.644	1.723	0.8349
중양	유	25.50	19.376	33.56	<.0001



[그림 4-1] AD환자에서 뇌전증 발생 위험 생존곡선

제2절 뇌졸중과 뇌전증 발생위험 분석

2004년 1월 1일부터 2006년 12월 31일까지 뇌졸중으로 입원한 신환자는 총 42,925명 이었다. 뇌졸중 환자의 일반적인 특성을 고려하여 1:5 성향점수 매칭 방법으로 매칭 하였다. 대조군으로 218,478명이 선정되었다. 뇌졸중 발생 여부에 따라 인구사회학적 요인과 임상적 요인들의 차이를 알아보기 위해 교차분석을 실시하였고, 여성(62%)이 남성(38%) 보다 두배 가량 뇌졸중 발생이 많았다. 연령대별로는 70세 미만에서 77.75%, 70-75세 연령 군에서 6.54%, 75-79세 연령 군에서 4.68%, 80세 이상에서 11.03%로 뇌졸중이 발생하고 있었다. 지역으로 살펴보면 인구밀도가 높은 서울특별시나 광역시에서 뇌졸중 발생이 높았고 제주도가 1.26%로 가장 낮은 발생률을 보였다. 임상적 질병요인과 뇌졸중 발생 관련성을 살펴보면 뇌졸중 군에서 고혈압 발생(65.41%)이 대조군(34.59%)에 비해 높았다.

<표 4-5> 뇌졸중 환자와 대조군의 기본적인 특성

		대조군	%	뇌졸중 환자	%
성별	남	75263	34.45	16269	37.90
	여	143215	65.55	26656	62.10
연령	70세미만	170500	78.04	33374	77.75
	70~75세	14057	6.43	2808	6.54
	75~79세	10042	4.60	2008	4.68
	80~84세	11798	5.40	2137	4.98
	85세이상	12081	5.53	2598	6.05
거주지	서울특별시	39405	18.04	7473	17.41
	광역시	49800	22.79	8773	20.44
	경기도	36155	16.55	7616	17.74
	강원도	9232	4.23	1875	4.37
	충청북도	8397	3.84	1758	4.10
	충청남도	12523	5.73	2493	5.81
	전라북도	10929	5.00	2817	6.56
	전라남도	15176	6.95	3062	7.13
	경상북도	17786	8.14	3485	8.12
	경상남도	16333	7.48	3033	7.07
	제주도	2742	1.26	540	1.26
소득	20% 미만	35806	17.69	6720	17.15
	20~40%	27574	13.62	5327	13.59
	40~60%	32165	15.89	6066	15.48
	60~80%	46475	22.96	8802	22.46
	80% 이상	60439	29.85	12275	31.32
장애여부	무	217252	99.49	42601	99.34
	유	1121	0.51	285	0.66
당뇨	무	159775	73.13	26157	60.94
	유	58703	26.87	16768	39.06
고혈압	무	119177	54.55	14848	34.59
	유	99301	45.45	28077	65.41
CKD	무	216482	99.09	42185	98.28
	유	1996	0.91	740	1.72
HyperLD	무	167707	76.76	28135	65.54
	유	50771	23.24	14790	34.46
사망여부	무	163904	75.02	29586	68.92
	유	54574	24.98	13339	31.08
Seizure	생존	210024	96.13	36308	84.58
	사망	8454	3.87	6617	15.42
종양	무	217552	99.89	42076	99.48
	유	240	0.11	220	0.52
Total		218478		42925	

1. 연도별 뇌졸중 신환자와 연령별 분포

연도별 뇌졸중 신환자수를 살펴보면 2002년부터 2009년까지 해마다 증가하고 있는 추이를 보이고 있으며, 그 이후부터는 차츰 감소하는 추이를 보였다. 65세부터 79세까지 약 71.26% 발생률을 보였다.

<표 4-6> 연도별 뇌졸중 신환자 수

year	빈도	백분율	누적	누적
			빈도	백분율
2002	7731	3.71	7731	3.71
2003	10399	4.99	18130	8.70
2004	11179	5.36	29309	14.06
2005	16351	7.85	45660	21.91
2006	22262	10.68	67922	32.59
2007	22129	10.62	90051	43.21
2008	21619	10.37	111670	53.59
2009	21203	10.17	132873	63.76
2010	20397	9.79	153270	73.55
2011	19692	9.45	172962	83.00
2012	18342	8.80	191304	91.80
2013	17089	8.20	208393	100.00

<표 4-7> 뇌졸중 신환자의 연령 분포

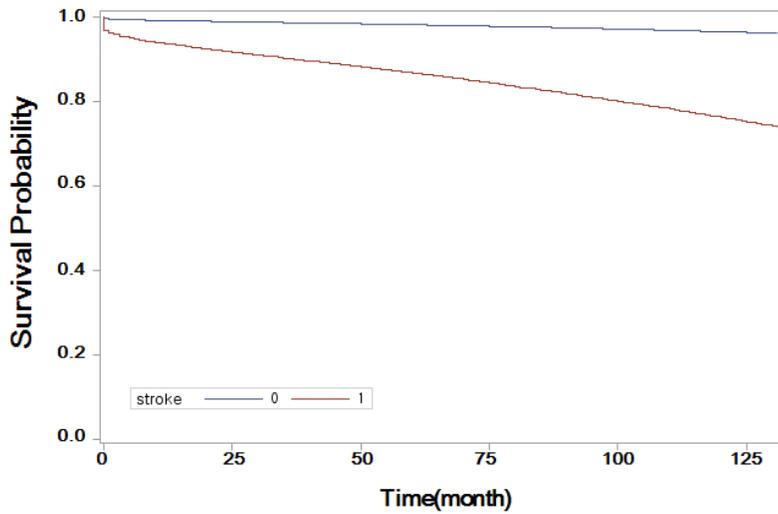
연령별	빈도	백분율	누적	누적
			빈도	백분율
60-64	9612	4.61	9612	4.61
65-69	39031	18.73	48643	23.34
70-74	60563	29.06	109206	52.40
75-79	48901	23.47	158107	75.87
80-84	30531	14.65	188638	90.52
85-89	14418	6.92	203056	97.44
90-95	4356	2.09	207412	99.53
95+	981	0.47	208393	100.00

2. 뇌졸중 환자에서 뇌전증 발생위험 확률

뇌졸중 환자에서 뇌전증 발생위험 관련성을 알아보기 위해 발생위험 시기를 고려하여 분석해본 결과 뇌졸중 환자가 뇌전증 발생 위험이 7.658 (95% CI: 7.402-7.923)으로 높은 것을 알수 있었다. 그리고 여자보다는 남자가 뇌전증 발생위험이 높게 추정되었다(1.08, 95% CI: 1.045-1.116). 당뇨가 있는 사람의 경우 당뇨가 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.66(95% CI: 1.607-1.715) 높았고, 고혈압이 있는 사람의 경우 고혈압이 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.679(95% CI: 1.625-1.734) 높았다. 만성신질환과 고지혈증이 있는 사람의 경우 그렇지 않은 사람보다 각각 1.831(95% CI: 1.626-2.062), 1.647(95% CI: 1.593-1.703) 높았다. 장애유무에 따라 뇌전증 발생위험과의 관계는 통계적으로 유의미한 관계가 있다고 할 수 없었지만, 종양이 있는 사람들의 경우 그렇지 않은 사람에 비해 뇌전증 발생이 33.57(95% CI:30.583-36.858) 더 높았지만, 종양이 발생한 사람의 수가 충분치 않아 신뢰구간이 넓게 추정되었으며 해석에 주의가 필요하다.

<표 4-8> 뇌졸중 환자에서 뇌전증 발생 위험률

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter		Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits		Pr > ChiSq
Stroke	유	7.658	7.402	7.923	<.0001
SEX	여자	1.080	1.045	1.116	<.0001
age_g	70-74	1.030	0.968	1.097	0.3446
age_g	75-79	0.815	0.752	0.884	<.0001
age_g	80-84	0.517	0.471	0.568	<.0001
age_g	85 이상	0.357	0.320	0.398	<.0001
dm	유	1.660	1.607	1.715	<.0001
htn	유	1.679	1.625	1.734	<.0001
CKD	유	1.831	1.626	2.062	<.0001
HyperLD	유	1.647	1.593	1.703	<.0001
dfab	유	1.032	0.832	1.280	0.7751
tumor_t	유	33.574	30.583	36.858	<.0001



[그림 4-2] 뇌졸중 환자에서 뇌전증 발생 위험 생존곡선

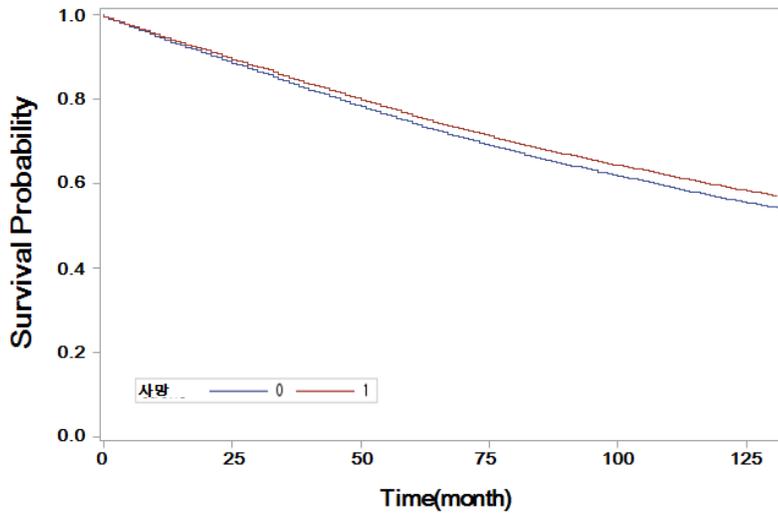
제3절 AD와 뇌전증 환자가 사망에 미치는 영향 분석

뇌전증 환자 사망 위험률이 1.091(95% CI: 1.000–1.191)인데 반하여 AD와 뇌전증 동반 환자 사망 위험률은 1.527(95% CI: 1.375–1.695) 이었다.

1. 뇌전증 환자가 사망에 미치는 영향

<표 4-9> 뇌전증 환자 사망 위험률

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter		Hazard	95% Hazard Ratio Confidence		Pr > ChiSq
		Ratio	Limits		
사망	유	1.091	1	1.191	0.0504

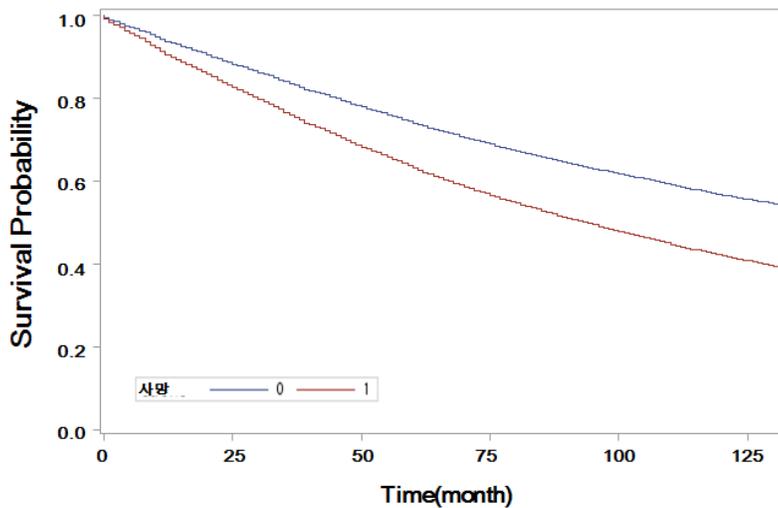


[그림 4-3] 뇌전증 환자의 사망 발생 생존곡선

2. 환자가 뇌전증을 동반하였을 때 사망에 미치는 영향

<표 4-10> AD와 뇌전증 동반 환자 사망 위험률

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter		Hazard	95% Hazard Ratio		Pr > ChiSq
		Ratio	Confidence Limits		
사망	유	1,527	1,375	1,695	<.0001



[그림 4-4] AD와 뇌전증 동반 환자 사망 발생 생존곡선

제4절 뇌전증 진단받은 입원환자들의 진단 전 후 진료비 및 입내원일수 비교

1. 총진료비

2008년부터 2013년까지 뇌전증으로 진단받고 입원한 환자들의 뇌전증 진단 전 후 진료비패턴 변화를 살펴보았다. 먼저 총진료비의 경우 뇌전증 진단 전 후 총진료비가 증가하였으며 진단 전에는 평균 1,840,000에서 진단 후에는 평균 2,069,000원으로 약 12% 총진료비가 상승하였다.

<표 4-11> 뇌전증 진단 전 후 총진료비 변화

pattern	Mean	Std Dev	95% CL Mean	P-value	
뇌전증 진단 후	2069356	2360184	2048481	2090231	<.0001
뇌전증 진단 전	1840459	2424653	1811946	1868972	

2. 공단부담금

2008년부터 2013년까지 뇌전증으로 진단받고 입원한 환자들의 뇌전증 진단 전 후 진료비패턴 변화를 살펴보았다. 공단부담금의 경우 뇌전증 진단 전 후 총진료비가 증가하였으며 진단 전에는 평균 1,517,000에서 진단 후에는 평균 1,699,000원으로 약 12% 공단부담금이 상승하였다.

<표 4-12> 뇌전증 진단 전 후 공단부담금 변화

pattern	Mean	Std Dev	95% CL Mean	P-value	
뇌전증 진단 후	1699303	2059585	1681087	1717520	<.0001
뇌전증 진단 전	1517608	2119203	1492687	1542529	

3. 본인부담금

2008년부터 2013년까지 뇌전증으로 진단받고 입원한 환자들의 뇌전증 진단 전 후 진료비패턴 변화를 살펴보았다. 본인부담금의 경우 뇌전증 진단 전 후 총진료비가 증가하였으며 진단 전에는 평균 314,000에서 진단 후에는 평균 361,000원으로 약 15% 총진료비가 상승하였다.

<표 4-13> 뇌전증 진단 전 후 본인부담금 변화

pattern	Mean	Std Dev	95% CL Mean	P-value	
뇌전증 진단 후	361467	427008	357690	365244	<.0001
뇌전증 진단 전	314711	425904	309703	319720	

4. 입내원일수

2008년부터 2013년까지 뇌전증으로 진단받고 입원한 환자들의 뇌전증 진단 전 후 입내원일수 변화를 살펴보았다. 뇌전증 진단 전 후 입내원일수가 증가하였으며 진단 전에는 평균 14일에서 진단 후에는 평균 18일로 약 30% 입내원일수가 증가하였다.

<표 4-14> 뇌전증 진단 전 후 입내원일수 변화

pattern	Mean	Std Dev	95% CL Mean	P-value	
뇌전증 진단 후	18.2244	13.3615	18.1062	18.3426	<.0001
뇌전증 진단 전	14.0939	13.5493	13.9345	14.2532	

제5장

결론 및 정책제언

제 1 절 결론	77
.....
제 2 절 정책제언	80
.....
제 3 절 연구의 제한점	81

제5장

결론 및 정책제언

제1절 결론

뇌전증은 인류 역사상 가장 오래된 질병인 동시에 현대 사회가 당면하고 있는 중요한 사회적 질병의 하나로 전 세계적으로 5천만 명 이상이 앓고 있는 중요한 신경질환임에도 불구하고, 우리나라에서는 지금까지 이 질환에 대한 관심이나 지원이 부족한 상태로 남아 있다.

본 연구에서는 8년 동안의 추적조사에서 AD환자 4,516명 중 631명(13.97%)에서 뇌전증이 발생하였다. 이는 2016년 타이완에서 실시한 연구의 4.7%에 비하면 높은 결과를 보여 주었으나 이는 뇌전증 환자를 진단코드, 약물투여 여부 및 병원 방문 확인과 뇌파검사 이상여부 등 뇌전증 환자에 대한 조작적 정의의 차이에 의한 원인이 클 것으로 분석된다. 그 이외에도 서양 등 다른 나라에서도 다양한 진단기준을 사용하는 차이로 인하여 연구결과의 변동이 클 것으로 사료된다. 알츠하이머 환자군과 대조군 비교에 있어 여성(66%)이 남성(33%) 보다 두배 가량 AD 발생이 많았다. 연령대별로는 70세 미만에서 26.57%, 70-75세 연령 군에서 22.63%, 75-79세 연령 군에서 23.67%, 80세 이상에서 27.12%로 AD가 발생하고 있었다. 임상적 질병요인과 AD 발생 관련성을 살펴보면 AD군에서 당뇨 발생(44.91%)이 대조군(30.07%)에 비해 높았다. 고혈압 발생 역시 대조군(55.01%)에 비해 AD군(71.7%)에서 발생이 더 높았고, 만성신장질환과 고지혈증은 대조군에 비해 조금 높은 발생률을 보였다. 그리고 뇌전증 역시 AD군에서 대조군에 비해 높은 발생을 보였다. 연도별 AD 신환자수를 살펴보면 2002년부터 2013년까지 해마다 증가하고 있는 추이를 보이고 있으며, 70세부터 84세까지 약 69% 발생률을 보였다.

그리고 AD환자가 대조군에 비하여 뇌전증 발생 위험이 2.773(95% CI: 2.515-3.057)으로 높은 것을 알 수 있었다. 이전의 연구들은 AD환자에서 뇌전증의

발생이 흔치 않다는 보고도 있었고, 그 반대로 흔히 발생한다는 보고도 있는 등 일치되지 않는 결과를 보여주었는데, 본 연구는 전국적 규모의 대규모 환자들을 대상으로 시행한 연구로써 다른 연구들에 비하여 의미가 있다고 하겠다.

본 연구에서는 또한 AD환자 중 남자보다는 여자가 뇌전증 발생위험이 낮게 추정되었으며(0.859, 95% CI: 0.782-0.944), 당뇨가 있는 사람의 경우 당뇨가 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.693(95% CI: 1.544-1.857) 높았고, 고혈압이 있는 사람의 경우 고혈압이 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.929(95% CI: 1.742-2.137) 높았다. 만성신질환과 고지혈증이 있는 사람의 경우 그렇지 않은 사람보다 각각 1.438(95% CI: 1.059-1.953), 1.855(95% CI: 1.688-2.04) 높았다. 장애유무에 따라 뇌전증 발생위험과의 관계는 통계적으로 유의미한 관계가 있다고 할 수 없었다. 이전의 연구들에서는 나이가 증가됨에 따라 그리고 AD가 진행함에 따라 뇌전증 발생이 증가 된다는 보고도 있었고, 또한 반대로 젊은 나이가 뇌전증 발생의 주요 위험요인이라는 보고도 있었다.

뇌졸중 환자군과 대조군 비교에 있어서는 8년동안의 추적조사에서 뇌졸중환자 42,925명 중 6617명(15.41%)에서 뇌전증이 발생하였다. 이전의 연구들에서는 뇌졸중 후 뇌전증의 발생률은 8.2%, 6.4% 등 2%-16% 의 다양한 보고가 있어 왔으며 본 연구의 결과는 다른 연구들에 비하여 다소 높은 결과를 보여 주었으나 이는 뇌전증 환자의 조작적 정의의 차이에 의한 원인이 클 것으로 분석된다.

뇌졸중 환자군과 대조군 비교에 있어 여성(62%)이 남성(38%) 보다 두배 가량 뇌졸중 발생이 많았다. 임상적 질병요인과 뇌졸중 발생 관련성을 살펴보면 뇌졸중 군에서 고혈압 발생(65.41%)이 대조군(34.59%)에 비해 높았다. 연도별 뇌졸중 신환자수를 살펴보면 2002년부터 2009년까지 해마다 증가하고 있는 추이를 보이고 있으며, 그 이후부터는 차츰 감소하는 추이를 보였다. 이는 최근 우리나라에서 뇌졸중 활발한 예방활동 등으로 인하여 뇌졸중 발생이 늘어나지 않고 있다는 보고와 상통하는 결과로 분석된다.

그리고 뇌졸중 환자가 대조군에 비하여 뇌전증 발생 위험이 7.658 (95% CI: 7.402-7.923)으로 높은 것을 알수 있었다. 이전의 연구에서도 뇌졸중은 노인에서 약 11%에 해당하는 가장 중요한 뇌전증 발생의 원인으로 되어있었으며, 뇌졸중 후 뇌전증의 발생률은 8.2%, 6.4% 등 2%-16% 의 다양한 보고가 있어 왔다.

본 연구에서는 또한 뇌졸중 환자 중 여자보다는 남자가 뇌전증 발생위험이 높게 추정되었다(1.08, 95% CI: 1.045-1.116). 당뇨가 있는 사람의 경우 당뇨가 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.66(95% CI: 1.607-1.715) 높았고, 고혈압이 있는 사람의 경우 고혈압이 없는 사람에 비해 뇌전증 발생 위험이 1.679(95% CI: 1.625-1.734) 높았다. 만성신질환과 고지혈증이 있는 사람의 경우 그렇지 않은 사람보다 각각 1.831(95% CI: 1.626-2.062), 1.647(95% CI: 1.593-1.703) 높았다. 장애유무에 따라 뇌전증 발생위험과의 관계는 통계적으로 유의미한 관계가 있다고 할 수 없었지만, 종양이 있는 사람들의 경우 그렇지 않은 사람에 비해 뇌전증 발생이 33.57(95% CI:30.583-36.858) 더 높았지만, 종양이 발생한 사람의 수가 충분치 않아 신뢰구간이 넓게 추정되었으며 해석에 주의가 필요하다. 이전의 연구들에서는 위험요인으로는 뇌졸중의 심한정도와 고혈압이라는 보고도 있고, 뇌출혈 여부, 뇌졸중의 크기, 대뇌피질의 손상, 젊은 나이 등이라는 보고 등 다양한 위험요인들이 보고 있었다.

AD와 뇌전증 환자가 사망에 미치는 영향 분석에서는 뇌전증 환자 사망 위험률 보다 AD와 뇌전증 동반 환자 사망 위험률이 높은 결과를 보여주어 AD 환자에서 뇌전증이 동반될 경우 사망 위험이 높아지는 것으로 나타났다. 알츠하이머병 발병이후 뇌전증이 처음 발생한 평균기간은 32개월이었으며, 뇌졸중 발병이후 뇌전증이 처음 발생한 평균기간은 20개월이었다.

뇌전증 진단받은 입원환자들의 진단 전 후 진료비 및 입내원일수 비교에 있어서는 총진료비, 공단부담금, 본인부담금 모두 뇌전증 진단 전 후 증가하였으며, 입내원 일수 역시 뇌전증 진단 전 후 증가한 경과를 보여주어, 경제적 및 사회적 부담이 증가하는 결과를 보여 주었다.

2010년 기준으로 60세이상 55만명 국민건강보험노인코호트에서 뇌전증 발생률은 813.94명/100,000명, 알츠하이머병 발생률은 1352.87명/100,000명 이었으며 뇌졸중 발생률은 3654.41명/100,000명 이었다

2013년 기준으로 60세이상 55만명 국민건강보험노인코호트에서는 뇌전증 발생률은 730명/100,000명, 알츠하이머병 발생률은 1930명/100,000명 이었으며 뇌졸중 발생률은 3060명/100,000명 이었다.

본 연구는 노인연령에서 AD환자와 뇌졸중 환자들에서 뇌전증의 발생에 대하여 살펴본 연구로, 전국적인 대규모의 환자들로 8년간의 추적기간을 가지고 시행한 국내 최초의 연구라는 의미가 있다. 그러나 자료의 보정을 위하여 가능한 많은 임상적 요소들을 포함시키려고 하였으나 뇌파소견 및 환경적인 요소 등 좀 더 충분한 요소들을 포함하지 못한 한계가 있다. 또한 항우울증약, 아세틸코린분해효소억제제, 정신과 약물 등 뇌전증의 발작에 영향을 줄 수 있는 약제가 고려되지 못한 한계도 있다.

결론적으로 본 연구에서는 뇌졸중 환자들 뿐 만 아니라 AD환자들에서 대조군에 비하여 뇌전증의 발생위험이 높은 것을 관찰하였으며 남성, 당뇨, 고혈압, 만성신장질환과 고지혈증이 있는 환자들에서 위험이 증가하였다. 본 연구가 한국에서 건강보험 데이터를 이용하여 최초로 시행된 연구로써 향후 치매, 뇌졸중 그리고 노인 뇌전증 환자 관리에 유용한 자료가 될 수 있으리라 사료된다.

제2절 정책제언

본 연구는 한국에서의 노년층 뇌전증 연구의 일차적인 연구로 노년층 특히 알츠하이머 치매와 뇌졸중 환자에서의 뇌전증의 유병률 및 뇌전증 환자의 사망률과 의료비용 등에 대한 기본적인 연구를 시행하였다.

초고령화 사회로 접어들면서 향후 알츠하이머 치매와 뇌졸중 환자들의 숫자는 많이 늘어 날 것으로 예상이 되고 또한 그에 따라 노인 뇌전증 환자도 많이 증가 될 것이다. 노인들의 사회 및 직장 생활이 늘어 날 수밖에 없는 상황에서 갑작스러운 의식 손실을 일으키는 뇌전증 발작은 교통사고 등 여러 가지 사고를 가져올 수 있어 적극적인 예방과 관리가 필요한 것으로 생각된다. 본 연구는 이에 관한 정보 및 자료를 제공하기 위하여 시행하였으며 치매, 뇌졸중 환자에서는 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 만성신장질환과 종양 등의 만성질환의 관리가 뇌전증 발생을 줄이기 위하여 필요하다는 연구결과를 바탕으로 노인에서의 뇌전증 발작 관리에 도움이 되기를 바란다.

추후 보다 의미있는 임상 자료가 되기 위해서는 의료 자원의 이용 빈도, 경제적인 부담 등을 비롯한 질병의 사회적인 부담(burden of disease)에 대한 연구도 필요하며, 추후 뇌전증 환자의 사망 자료 분석을 통한 뇌전증의 사망률 분석도 필요하다고 생각된다.

장기적으로 뇌전증 환자의 역학 자료에 대한 후향적인 연구가 아니라 환자 발생 시 원인 임상 경과 등에 대한 자료에 대한 전향적 연구 자료가 임상적 의의가 더욱 클 것으로 기대되며, 이를 위해서는 뇌전증 환자 발굴과 임상 경과 추적에 대한 감시(surveillance)시스템을 갖추는 것이 필요할 것이다.

제3절 연구의 제한점

인구의 고령화와 더불어 두부 외상, 뇌종양, 뇌졸중 및 치매(알츠하이머병, 혈관성 치매 등)는 앞으로 더욱 중요한 뇌전증의 원인이 될 가능성이 있으며, 이러한 환자에 대한 항경련제의 선택이나 약물상호작용 같은 고려도 필요하다고 하겠다. 치매 환자에서는 뇌전증의 임상 양상이 전형적이지 않은 경우가 많아 환자나 보호자가 인지를 정확하게 하지 못하였다는 점도 본 연구의 한계점이 될수 있어 이러한 제한점을 보완하기 위한 연구방법이 필요하다고 생각된다.

본 연구에서는 자료의 보정을 위하여 가능한 많은 임상적 요소들을 포함 시킬려고 하였으나 뇌파소견 및 환경적인 요소 등 좀 더 충분한 요소들을 포함하지 못한 한계가 있다. 또한 항우울증약, 아세틸코린분해효소억제제, 정신과 약물 등 뇌전증의 발작에 영향을 줄 수 있는 약제가 고려되지 못한 한계도 있다.

참고문헌

참고문헌

1. 대한뇌전증학회 역학위원회. 뇌전증 역학 조사 보고서. 대한뇌전증학회 2013.
2. Avoli M, Gloor P. Interaction of cortex and thalamus in spike and wave discharge of feline generalized penicillin epilepsy. *Exp Neurol* 1982;76:196-217.
3. Badway RAB, Harvey AS, Macdonell RA. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - Part 2. *J Clin Neurosci* 2009;16:485-500
4. Berg AT, Shinmar S. The risk of seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965-972.
5. Berg AT, Blackstone NW. Concepts in classification and their relevance to epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;70:11-19
6. Berg AT. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:109-116.
7. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2011;51:676-685.
8. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1028-1062.
9. Berg GK. Treatment of epilepsy : special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004;63(Suppl 4):S40-48.
10. Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA, Xiong L, Andermann E, Diaw-Otero F, Gomez-garre P, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia* 2004;45:1054-1060.
11. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of

- the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2011;42:1212-1218
12. Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike - wave seizures. *Epilepsia* 2003;46 Suppl 9: 21-33.
 13. Brooks-Kayal AR, Raol YH, Russek SJ, Alteration of epileptogenesis genes. *Neurotherapeutics* 2009;6:312-318
 14. Browne TR, Holmes GL, Handbook of epilepsy. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2008;133-150.
 15. Callenbach PM, van den Maagdenberg AM, Frants PR, Brouwer OF. Clinical and genetic aspects of idiopathic epilepsies in Childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2005;9:91-103.
 16. Capovilla G, Berg AT, Cross JH, Moshe SL, Vigevano F, Wolf P, Avanzini G, Conceptual dichotomies in classifying epilepsies: Partial versus generalized and idiopathic versus symptomatic (April 18-20, 2008, Monreale, Italy). *Epilepsia* 2009;50:1645-1649.
 17. Chang BS, Lomenstein DH. epilepsy. *N Engl J Med* 2003;349:1257-1266. Chen LY, Benditt DG, Shen WK. Management of syncope in adults: an update. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1280-1293.
 18. Combi R, Dalpra L, Tenchini ML, Ferini-Strambi L. Auto-somal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy—critical overview. *J Neurol* 2004;251:923-934.
 19. Consoli D, Bosco D, Postorino P, Galati F, Plastino M, Perticoni GF, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34(4):282±9.
 20. Corsellis JA, Bruton CJ. Neuropathology of status epilepticus in humans. *Adv Neurol* 1983;34:129-139.
 21. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *epilepsia* 2005;46(suppl 9):S117-124.

22. de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsia Behav* 2008;12:540-546.
23. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-35.
24. Devinsky O. Nonepileptogenic psychogenic seizures: a review of pathophysiology, diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1999;39:458-462
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, Feldman 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. *Neurology* 2000;55: 210-7.
34. 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
35. 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
36. 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
37. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-19.
38. 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.
39. 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.
40. Launer LJ, Anderson K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci 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.

41. Misirli H, Ozge A, Somay G, Erdoğ.an N, Erkal H, Erenoğ.lu NY. Seizure development after stroke. *Int J Clin Pract*. 2006;60:1536-.1541.
42. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a populationbased study. *Epilepsia*. 2008;49:974-.981.
43. Urban PP, Wicht S, Vukurevic G, Fitzek C, Fitzek S, Stoeter P, et al. Dysarthria in acute ischemic stroke: lesion topography, clinicoradiologic correlation, and etiology. *Neurology*. 2001;56:1021-.1027.

연구보고서 2017-20-016

한국인 치매환자의 뇌전증 또는 실신 발생에 관한 연구

발행일	2017년 12월 30일
발행인	강중구
편집인	장호열
발행처	국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화	031) 900-6982~6987
팩스	031) 900-6999
인쇄처	백석기획(031-903-9979)



국민건강보험 일산병원 연구소



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

2017 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