

연구보고서 2017-20-032

www.nhimc.or.kr

한국인에서의 후각 장애의 역학적 분석 및 신경퇴행성질환의 연관성 연구

정효진 · 장정현 · 최현승
신향애 · 정준희 · 임현선

NHIS

2017 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital

 국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서

2017-20-032

한국인에서의 후각 장애의 역학적 분석 및 신경퇴행성질환의 연관성 연구

정효진 · 장정현 · 최현승
신향애 · 정준희 · 임현선



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 이비인후과	정효진
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 이비인후과	장정현
		최현승
		신향애
		정준희
	국민건강보험 일산병원 연구분석팀	임현선

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

머리말

국민건강보험 일산병원은 신포괄수가제, 포괄간호서비스 등 다양한 국책과제를 수행하면서 진료의 적절성 제고를 위해 노력하고 있고 그 동안의 성과는 국내의료정책 결정에 중요한 근거를 제공하였다. 거시적인 측면에서의 정책 연구는 지속되어야 한다고 판단되지만 방대한 빅데이터를 이용한 의학적 연구도 병행하여 학문적인 성과로 정책연구의 가치를 높여야하는 시점이다.

최근 삶의 질 향상에 대한 관심 및 중요성이 증가하면서, 후각에 대한 관심 의 증가로 후각 장애를 인지하는 환자가 증가하고 있다. 후각 장애는 삶의 질을 저하시키고, 냄새를 인지하지 못함으로 인해 화재, 식중독 등의 위험한 상황에 노출되었을 때 대처에 어려움을 유발한다. 또한, 신경퇴행성질환의 초기 증상으로 발현된다는 연구들로 신경퇴행성질환의 선별검사 및 초기 검사로 주목을 받고 있다. 하지만, 시각 및 청각 같은 타 감각과는 달리 매우 병적인 상황을 초래하거나 삶에 위협을 주는 상황은 비교적 적다는 이유로, 아직 연구는 초기 단계에 머무르고 있다.

후각 장애 환자에서 신경퇴행성 질환의 증상이 나타나기 전에 적절한 선별검사를 통하여 질환 발현 가능 여부를 조기에 발견하고 적절한 치료를 한다면 국민보건과 삶의 질 향상 뿐 아니라 의료비 절감에도 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 표본코호트를 통해 한국인의 후각 장애 유병률 및 발생률, 인구사회학적 특성을 분석하였다. 또한, 이 중 신경퇴행성질환이 추후 발병된 환자들을 후향적으로 조사하여, 발생 가능성에 영향을 주는 위험인자들을 분석하였다. 이를 근거로 임상적 접근에 도움을 주는 중요한 역할이 되기를 기대한다.

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

2018년 7월

국민건강보험공단 일산병원장

김 성 우

일산병원 연구소 소 장

최 문 정

목 차

요약	1
제 1 장 서론	5
제 1 절 연구의 배경 및 필요성	6
제 2 절 연구의 목적 및 기대효과	8
제 2 장 연구 자료 및 분석 방법	9
제 1 절 연구 자료 및 정의	10
제 2 절 연구 분석 방법	11
제 3 장 문헌 고찰	14
제 1 절 후각 장애의 정의	15
제 2 절 후각 장애의 분류 및 원인	16
제 3 절 신경퇴행성질환과 후각 장애	18
제 4 장 연구 결과	21
제 1 절 후각 장애 환자의 유병률 및 발생률	22
제 2 절 후각 장애 환자의 기본적 특성	24
제 3 절 후각 장애 환자의 임상적 특성	30
제 4 절 후각 장애 환자에서 추후 신경퇴행성질환 발생 영향적 요인 분석	31
제 5 장 결론 및 정책제언	36
제 1 절 고찰 및 결론	37
제 2 절 정책제언 및 연구의 제한점	40
참고문헌	42

표목차

<표 2-1> 후각 장애와 관련된 질병코드 및 정의	10
<표 2-2> 동반 질환과 관련된 상병코드 및 정의	11
<표 2-3> 신경퇴행성 질환과 관련된 상병코드 및 정의	12
<표 3-1> 후각장애의 종류	15
<표 3-2> 후각 장애와 신경퇴행성 질환 간의 연관성 비교	19
<표 3-3> 후각장애와 관련성이 보고된 신경퇴행성 질환들	19
<표 4-1> 후각장애 환자의 유병률	22
<표 4-2> 후각장애 환자의 발생률	23
<표 4-3> 연령별 분포에 따른 후각장애 환자의 수	25
<표 4-4> 사회경제학적 연도별 빈도 분석	26
<표 4-5> 흡연 및 신체질량계수에 따른 연도별 분석	28
<표 4-6> 후각장애 환자 중 동반 질환 유병자 수	30
<표 4-7> 성별, 연령에 따른 신경퇴행성질환 발생 영향 분석	31
<표 4-8> 사회경제학적 요인에 따른 신경퇴행성질환 발생 영향 분석	31
<표 4-9> 흡연 및 신체질량계수에 따른 신경퇴행성질환 발생 영향 분석	33
<표 4-10> 후각 장애의 발생 연도에 따른 신경퇴행성질환 발생 영향 분석	33
<표 4-11> 동반 질환에 따른 신경퇴행성질환 발생 영향 분석	34

그림목차

[그림 1-1] 일상생활 행위에서 후각 장애로 인한 피해	7
[그림 3-1] 후각장애의 원인 및 유병률 분포	16
[그림 4-1] 후각장애의 유병률	23
[그림 4-2] 후각장애의 발생률	24
[그림 4-3] 연령 분포에 따른 연도별 후각장애 환자 분석	25
[그림 4-4] 사회보장유형에 따른 연도별 빈도 분석	27
[그림 4-5] 흡연 여부에 따른 후각장애 환자의 연도별 변화	29
[그림 4-6] BMI에 따른 후각장애 환자의 연도별 변화	29
[그림 4-7] 후각장애와 동반된 질환의 빈도	30
[그림 4-8] 동반질환과 신경퇴행성 질환 발생 영향에 대한 단변량 분석	35
[그림 4-9] 동반질환과 신경퇴행성 질환 발생 영향에 대한 다변량 분석	35

요약

요약

1. 연구 배경 및 목적

후각 장애는 환자의 삶의 질에 큰 영향을 주게 되며, 이는 대개 음식 선택의 변화로 시작되어 체중 감소, 우울감, 영양 결핍, 이로 인한 면역 결핍 및 건강을 해치게 되는 경로를 거치게 된다. 또한, 화재, 식중독 등 식품관련 사고, 삶의 질 저하, 실직 등으로 인한 사회적 비용 상승 및 노동력 저하로 나타난다. 이와 같이 보다 나은 삶의 질을 우선시 하는 현대 사회에서 '후각' 이라는 감각을 잃게 되는 환자들에 대한 적극적인 진단 및 치료가 필요하나, 현재 한국인에서의 후각 장애와 관련한 역학 연구는 거의 전무한 실정이다.

현재까지 한국인에서의 후각 장애의 발생률 및 역학적 분석은 부족한 실정으로, 다양한 발병 원인, 시기, 위험 인자 등을 분석하여 체계적이며 포괄적 데이터를 구축함으로써, 후각 장애에 대한 기존의 이해 수준을 크게 향상 시키고 향후 진단 및 치료, 특히 노령화 사회에 급속히 증가하고 있는 신경퇴행성질환과의 연관성을 파악하는 데에 기여할 것으로 기대한다.

2. 연구 결과

본 연구는 2002년부터 2013년까지의 표본코호트 DB 중 후각 장애로 진단받은 환자들을 대상으로 하였다. 후각 장애의 유병률 및 발생률을 살펴보고, 인구학적 특징과 사회경제적 요인 그리고 환자의 임상 질환과 생활행태를 이용하여 후각 장애에 영향을 미치는 인자들을 파악하였다. 후각 장애의 발생률은 조사기간 시작 시점 이후에 새로 진단을 받은 경우로 확인하였으며, 유병률은 조사기간 시작 시점 이후에 진단코드가 있는 환자들로 확인하였다. 후각 장애의 유병률은 2002년부터 2006년까지는 급격한 증가를 보이지 않으나, 2007년부터는 증가하는 양상을 보이며, 2002년 대비 2013년의 경우에는 약 3배 이상 환자의 수가 증가하였다. 여자의 비율이 남자보다 약 1.76배 정도

높았다. 발생률의 경우, 유병자수와는 다르게 2002년부터 2010년까지는 비교적 일정하게 유지되나, 2011년부터는 표본 코호트 청구 환자가 600명 이상으로 급격히 증가하는 양상을 보이며, 2002년 대비 2013년의 경우에는 약 1.78배 이상 환자의 수가 증가함을 확인하였다. 성비는 유병률과 비슷하게 관찰되었다. 연령대별 후각 장애 환자를 발생자수로 분석했을 때, 2010년까지는 40대에서 평균적으로 가장 많이 발생하였고, 30대, 50대 순이었으나, 50대에서 발생자수가 꾸준히 증가하여 2011년 이후에는 가장 많이 발생하는 연령대가 되었다. 특히, 2011년부터는 50대 이상의 환자가 특징적으로 증가하여 그래프의 정규곡선에서 벗어나는 형태를 관찰할 수 있다. 소득분위는 소득이 증가함에 따라 병원에 내원하여 진단받은 환자의 수가 증가하는 경향을 보였다. 2002년을 제외한 2003년부터 2013년 사이의 후각 장애 환자들의 동반 질환의 빈도를 살펴보면, 알레르기비염이 가장 많았으며, 국소적으로 후각 장애와 관련성이 있는 비파 질환을 제외하면, 고혈압이 가장 많았으며, 천식, 당뇨병, 갑상선질환, 우울증 순으로 동반 질환의 유병률이 높게 나타났다.

알츠하이머병, 파킨슨병, 치매 등의 신경퇴행성 질환 발생에 영향을 미치는 요인을 분석한 결과, 성별은 유의한 차이를 보이지 않았으며, 연령 증가에 따라 신경퇴행성 질환 발생 가능성은 유의하게 위험도가 증가하는 것을 확인하였다. 또한, 소득 수준이 낮을수록 후각 장애 환자에서 신경퇴행성 질환의 발생 위험도가 높은 경향을 보임을 확인하였다. 거주지, 의료기관 형태, 흡연 여부, 신체질량지수는 유의한 경향이 관찰되지 않았다. 후각장애 발생 연도와 신경퇴행성 질환 발생 관련성을 분석한 결과, 2003년을 기준으로 하였을 때, 발생한 연도가 가까울수록 위험비가 높게 관찰되었다. 이는 후각 관련 증상이 신경퇴행성 질환의 초기 증상으로 발현된다는 점을 고려하여 볼 때, 비교적 일치하는 결과를 보여준다.

동반 질환과의 연관성을 분석한 결과, 단변량 분석에서는 당뇨, 고혈압, 우울증, 갑상선질환, 천식 의 순으로 위험비가 높게 관찰되었으나, 다변량 분석에서는 통계학적으로 유의한 항목은 당뇨, 우울증, 급성 부비동염 이었다. 당뇨와 우울증의 경우 두 가지 분석에서 모두 유의하게 연관성이 있음이 나타났으며, 다변량 분석에서는 당뇨보다 우울증의 경우에 위험비가 더 높은 것으로 나타났다.

3. 결론 및 제언

본 연구에서 진행한 후각 장애의 위험인자 분석에서는 인구사회학적 특징, 다빈도 내과 질환 및 이비인후과 질환을 분석하였으며, 이에 국외에서 진행한 기존 연구들과 비교적 비슷한 결과가 나타났다. 후각 장애와 신경퇴행성질환과의 연관성을 알아보고자 한 항목에서는 우울증, 당뇨 등에서 관련성이 확인되었고, 후각 장애가 고령의 환자에서 많이 발생한 결과를 고려한다면, 당뇨나 우울증이 있으며 후각 관련 증상을 호소하는 환자에서는 신경퇴행성질환의 초기 선별검사 등을 진행하여, 보다 초기에 환자를 진단하고 치료할 수 있을 것이다.

그러나 본 연구는 의료기관에 내원하여 후각 장애를 진단받은 사람만을 기준으로 시행한 연구로, 조사에 사용된 상병 코드는 각 의료기관에서 청구를 위하여 등록한 자료이므로 실제 임상적 의미의 상병과 맞지 않을 가능성이 있으며, 청구자료 분석은 항상 진단의 검정 문제를 가지고 있어 실제 유병률 및 발생률보다 축소되었을 가능성이 크다. 특히 후각 장애의 경우에는 후각 장애를 질병으로 인지하지 않거나 한의원 등의 타 치료를 시행하는 환자의 수가 일반적인 타 질환보다 많음을 고려해야 한다.

본 연구는 국민건강보험 데이터베이스를 이용하여 처음으로 국내 후각 장애의 질병관리를 위한 기초 역학정보인 유병률과 발생률을 확인했다는 점에서 임상적, 학문적 의의가 있다. 국민의 표본 집단을 조사한 대단위 연구로 또한 우리나라 후각 장애 환자들에서 기초 특징 분석을 통해 임상적 접근에 도움을 주는 중요한 정보가 될 것으로 사료된다. 본 연구를 기초로 하여 더욱 세분화되고 체계적인 후속 연구가 진행되어야 하며, 이를 바탕으로 위험인자 분석을 통해 체계적인 관리 및 임상적 적용에 도움이 되기를 기대한다.

제 1 장

서 론

제 1 절 연구의 배경 및 필요성	6
제 2 절 연구의 목적 및 기대효과	8

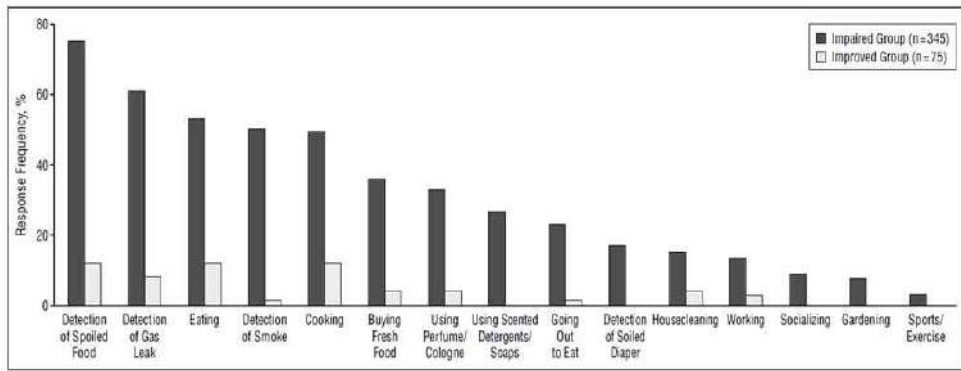
제1장 서론

제1절 연구 배경 및 필요성

인간의 오감(五感) 중 하나인 후각의 소실은 삶의 질을 저하시키고, 냄새를 인지하지 못하여 화재, 식중독 등의 위험한 상황에서의 대처 실패로 이어질 수 있다. 시각, 청각 등 타 감각기 장애의 경우, 유병률 및 진단, 치료 등에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는 반면, 후각 장애는 매우 병적인 상황을 초래하거나 삶에 위협을 주는 상황은 비교적 적은 이유로, 아직 이에 대한 연구는 초기 단계에 머무르고 있는 실정이다.^{1,2} 또한, 시각이나 청각과는 달리 객관적으로 후각을 검사할 수 있는 방법이 전세계적으로 공식화되어있지 않아, 국가별 및 지역별로 개별적인 검사를 진행하고 있어 연구에 더욱 어려움이 있는 실정이다.

최근 삶의 질에 대한 관심 및 중요성이 날로 높아지고 있는 가운데, 보다 풍요로운 삶을 경험하는 중요한 인자 중 하나로 부각되는 요소가 바로 후각 및 미각이다. 대중매체 및 사회관계망서비스에서도 노출 빈도가 매우 높고, 이에 대한 관심도 높다. 또한, 직업군의 다양성이 확대되면서, 요리사 등의 음식 관련 업종 종사자 뿐 아니라 소믈리에, 바리스타, 조향사 등 후각과 관련된 직업이 주목을 받고 늘어나고 있다. 이와 같이 보다 나은 삶의 질을 우선시 하는 현대 사회에서 '후각'이라는 감각을 잃게 되는 환자들에 대한 적극적인 진단 및 치료가 필요하나, 현재 한국인에서의 후각 장애와 관련한 역학 연구는 거의 초기 단계에 정체되어있다.

후각 장애는 단순히 냄새를 맡지 못하는 증상을 넘어서 음식의 풍미를 온전히 느끼는 데에도 장애가 있게 된다. 미각장애 환자의 약 95%가 후각 장애를 동반한다는 연구도 있다.³ 음식의 풍미란 단순히 혀로 느끼는 미각의 범주를 넘어 냄새, 질감, 온도 등이 조화롭게 조합될 때 느끼는 감각이기 때문이다. 이에 후각 장애가 지속되면 음식에 대한 흥미가 감소하게 되고, 식욕의 저하를 야기하여, 특히 노인들에서 영양 장애를 일으킬 수 있는 원인이 될 수 있다.



[그림 1-1] 일상생활 행위에서 후각 장애로 인한 피해¹⁾

후각 장애의 유병률은 후각 저하가 13~18%, 후각 소실이 4~6% 정도로 보고되고 있으며, 55세 이상의 인구에서 남성의 9%, 여성의 4%가 주관적으로 증상을 호소하지 않으나, 객관적 검사를 통해 후각 관련 이상이 있음을 보고한 바 있다.⁴

미국에서 진행한 국가 건강 영양조사(U.S. National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES)에 따르면 12.4%에서 후각장애가 발견되었으며, 70세 이상의 노인에서는 연기(20.3%)나 가스냄새(31.3%)의 위험한 냄새를 인지하지 못하는 것으로 보고되었다.⁴ 후각 장애로 이어지는 문제 중 하나가 위험 상황의 인지가 어렵다는 점이다. 연기나 가스냄새, 상한 음식 등의 냄새를 인지하지 못하게 되면 위험상황에 대해 판단이 지연된다. 펜실베이니아 의과대학 후각-미각 연구소에서 진행한 연구에 따르면, 후각장애를 경험한 환자의 68%가 후각 장애로 인해 삶의 질에 변화가 있다고 보고하였으며, 46%는 식욕이나 체중의 변화를 경험하였고, 56%에서 일상 생활이나 정신적 안녕에 영향을 미쳤다고 하였다.⁶ 또한, 2013년에 그리스 그룹에서 연구한 바에 따르면 만성부비동염과 알레르기비염 환자에서 후각 장애가 개선될 때, 삶의 질 지표가 각각 3.50점, 4.75점 높아지는 것으로 보고하였다.⁷

우리나라에서도 2009년 국민건강영양조사(KNHANES)를 분석하였고, 7306명 중 360명(4.9%)이 주관적인 후각 저하를 호소한 것으로 보고하였다.⁸ 이렇게 객관적으로 파악된 수와 주관적으로 호소하는 수의 차이를 감소시키고, 후각장애의 위험군에 대해서는 객관적인 검사를 통해 향후 노출될 수 있는 위험 및 질병에 대하여 선별검사를 시행할 수 있을 것이며, 특히 고령화가 되면서 유병률이 증가하고 있는 신경퇴행성질환과의

1) Miwa et al., Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127(5):497-503.

관련성 연구를 통한 분석은 앞으로의 정책에 대한 근거를 제시하는 데에 도움이 될 것이다.

제2절 연구 목적 및 기대효과

보다 나은 삶의 질을 우선시하는 현대 사회에서 '후각' 이라는 감각을 잃게 되는 환자들에 대한 적극적인 진단 및 치료가 필요하나, 현재 한국인에서의 후각 장애와 관련한 역학 연구는 거의 초기 단계에 정체되어있다.

후각 장애의 가장 큰 원인은 비강과 부비동 질환의 염증성 질환인 비염, 부비동염, 비용으로 인한 전도성 후각 장애로 이는 수술 및 약물 치료로 호전이 가능하나, 이 또한 치료적 개입이 지연됨에 따라 감각신경성 장애의 양상을 띠게 되며, 이에 대한 역학적 조사는 미미하다.

또한, 두부 외상, 알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 신경퇴행성 질환, 당뇨병과 같은 대사 질환도 후각저하의 원인으로 분석되고 있으나, 현재까지 한국인에서의 후각 장애의 발생률 및 역학적 분석은 부족한 실정으로, 다양한 발병 원인, 시기, 위험 인자 등을 분석하여 체계적이며 포괄적 데이터를 구축함으로써, 후각 장애에 대한 기존의 이해 수준을 크게 향상시키고 향후 진단 및 치료, 특히 노령화 사회에 급속히 증가하고 있는 신경퇴행성질환과의 연관성을 파악하고자 한다.

제2장

서론

제 1 절 연구 자료 및 정의	10
제 2 절 연구 분석 방법	11

제2장 연구 내용 및 방법

제1절 연구 자료 및 정의

본 연구는 연구 자료의 수집 및 처리, 그리고 연구 설계에 걸친 전반적인 사항에 관하여 국민건강보험 일산병원의 기관윤리심의위원회의 승인을 얻은 후 시행하였다 (IRB File Number: NHIMC 2017-08-025)

연구자료로 활용한 국민건강보험 맞춤형 자료는 표본코호트 DB²⁾로 전 국민의 약 2.2% 표본을 추출하여 구축한 연구용 자료로, 2003년 표본 기준 총 1,025,340명의 2013년까지의 자격 정보와 의료 이용 및 사망 정보가 포함되어 있다. 2002년 1월부터 2013년 12월까지 자격기준으로 후각장애(R430, R431, R438, G520, J348, S048)로 진단된 환자를 기준으로 10세 이하의 소아를 제외한 6,296명을 대상으로 선정하였다. 맞춤형 자료에 포함된 자료는 자격 및 사회경제적 정보, 병원이용 내역 및 요양기관 정보 등을 담고 있는 자료이다.

〈표 2-1〉 후각 장애와 관련된 질병코드 및 정의

상병코드	질병명(한글)	질병명(영문)
R430	무후각증	Anosmia
R431	이상후각 후각과민 후각저하	Parosmia Hyperosmia Hyposmia
R438	후각 및 미각의 기타 및 상세불명의 장애	Other and unspecified disturbances of smell and taste
G520	후각 신경 장애	Olfactory nerve disorder
J348	후각 장애	olfactory disorder
S048	후각 신경 손상	Olfactory nerve injury

2) Lee et al., Cohort Profile: The National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea, International Journal of Epidemiology, 2015

10 한국인에서의 후각 장애의 역학적 분석 및 신경퇴행성질환의 연관성 연구

제2절 연구 분석 방법

본 연구에서는 한국인에서의 후각 장애의 유병률 및 발생률을 살펴보고, 인구학적 특징(성별, 연령, 거주지 등)과 사회경제적 요인 그리고 환자의 임상적 특징과 생활행태(체질량지수, 흡연 등)를 이용하여 후각장애에 영향을 미치는 인자들을 파악하고자 하였다. 후각장애의 발생률은 조사기간 시작 시점 이후에 새로 진단을 받은 경우로 확인하였으며, 유병률은 조사기간 시작 시점 이후에 진단코드가 있는 환자들로 확인하였다.

동반 질환의 경우, 고혈압, 당뇨, 갑상선질환, 부정맥, 만성심부전, 만성신부전, 우울증, 천식을 고려하였고, 최초 진단일자가 연구 기간 내 아래 질환에 대한 청구 자료가 존재하는 경우로 정의하였다.

〈표 2-2〉 동반 질환과 관련된 상병코드 및 정의

분석 질환명	KCD	영문 명칭
고혈압	I10	Essential(primary) hypertension
	I11	Hypertensive heart disease
	I12	Hypertensive renal disease
	I13	Hypertensive heart and renal disease
	I15	Secondary hypertension
당뇨	E10	Insulin-dependent diabetes mellitus
	E11	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
	E12	Malnutrition-related diabetes mellitus
	E13	Other specified diabetes mellitus
	E14	Unspecified diabetes mellitus
갑상선질환	E00	Congenital iodine-deficiency syndrome
	E01	Iodine-deficiency-related thyroid disorders and allied conditions
	E02	Subclinical iodine-deficiency hypothyroidism
	E03	Other hypothyroidism
	E04	Other nontoxic goiter
	E05	Thyrotoxicosis
	E06	Thyroiditis
	E07	Other disorders of thyroid
C73	Malignant neoplasm of thyroid gland	
부정맥	I44	Atrioventricular and left bundle branch block
	I45	Other conduction disorders
	I47	Paroxysmal tachycardia
	I48	Atrial fibrillation and flutter
	I49	Other cardiac arrhythmias
만성심부전	I50	Heart failure

분석 질환명	KCD	영문 명칭
만성신부전	N17	Acute renal failure
	N18	Chronic kidney disease
	N19	Unspecified kidney failure
우울증	F32	Depressive episode
	F33	Recurrent depressive disorder
	F34	Persistent mood [affective] disorders
천식	J45	Asthma
비염	J30	Vasomotor and allergic rhinitis
급성부비동염	J01	Acute sinusitis
만성부비동염	J32	Chronic sinusitis
비용종	J33	Nasal polyp
비중격편위	J34.2	Septal deviation

신경퇴행성질환의 경우에는 다음과 같은 진단코드가 있는 환자들을 대상으로 하였다. 청구 자료에 의한 신규 진단의 정의 시, 2002년 이전에 청구자료가 없기 때문에 생기는 오류를 보완하기 위해서 wash-out기간이 필요하여, 2002년 이전의 신규 발생자를 제외한 2003년 이후의 대상자를 분석에 포함하였다. 6,296명의 코호트 내 후각장애 환자 중 2002년까지 신경퇴행성질환이 진단된 환자와 2002년의 후각장애 환자를 제외하면 5,919명 이었으며, 이 중 2003년부터 2013년 사이에 신경퇴행성질환을 진단받은 환자는 249명 이었다.

〈표 2-3〉 신경퇴행성 질환과 관련된 상병코드 및 정의

질환명	KCD	영문 명칭
치매	F00	Dementia in Alzheimer's disease
	F01	Vascular dementia
	F02	Dementia in other diseases classified elsewhere
	F03	Unspecified dementia
헌팅턴병	G10	Huntington's disease
파킨슨병	G20	Parkinson's disease
	G21	Secondary parkinsonism
	G22	Parkinsonism in diseases classified elsewhere
	G23	Other degenerative diseases of basal ganglia
알츠하이머병	G30	Alzheimer's disease
	G31	Other degenerative diseases of nervous system NEC
	G32	Other degenerative disorders of nervous system in diseases classified elsewhere
다발성 경화증	G35	Multiple sclerosis

자료의 분석은 SAS 9.4 version 통계 프로그램을 사용하였으며, 여러 요인들의 기술통계와 빈도를 파악하기 위해 Chi-square 검정을 실시하였다. 그리고 2003-2015년에 후각장애 환자를 대상으로 하여 동반질환의 확률을 알아보았으며, 후각장애 환자에 있어서 추후 신경퇴행성질환의 발생에 영향을 주는 요인 분석은 logistic regression analysis을 통해서 시행하였다.

제3장

문헌 고찰

제 1 절 후각 장애의 정의	15
제 2 절 후각 장애의 분류 및 원인	16
제 3 절 신경퇴행성질환과 후각 장애	18

제3장 문헌고찰

제1절 후각장애의 정의

후각장애는 임상양상에 따라 크게 두 가지로 분류된다. 냄새의 강도 인지(detection)에 이상이 있는 경우에 저하되는 정도에 따라 후각이 완전히 소실된 상태를 후각소실(anosmia) 이라고 하며, 후각이 정상보다 감소된 상태를 후각저하 혹은 후각감퇴(hyposmia)라 한다. 이와는 반대로, 후각이 정상보다 증가된 상태를 후각과민(hyperosmia) 이라 한다. 정상 후각인 경우에는 정상후각(normosmia)라 칭한다.¹⁰

후각 식별(identification)에 이상이 있는 경우, 존재하는 냄새를 다르게 느끼는 상태를 착후각(parosmia)이라 하며, 존재하지 않는 냄새를 느끼는 상태를 환후각(phantosmia)라 한다.

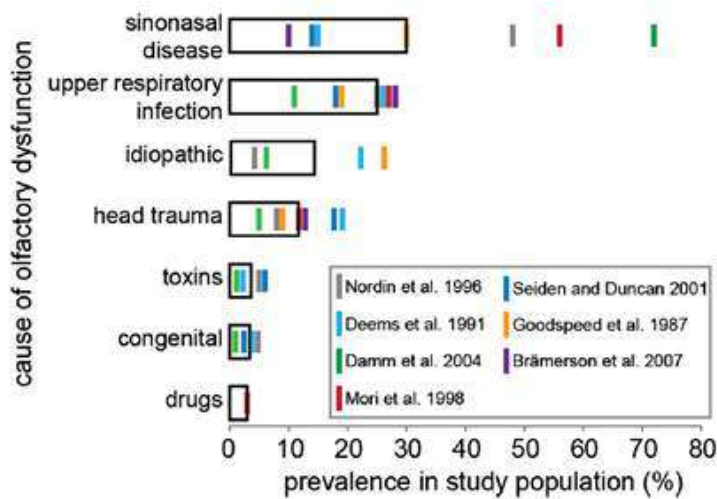
〈표 3-1〉 후각장애의 종류³⁾

Disorders of detection	
Normosmia	Normal olfactory function
Hyposmia	Decreased ability to detect odors
Anosmia	Inability to smell
Hyperosmia	Increased ability to detect odors
Disorders of identification (dysosmia)	
Parosmia	Altered odor perception with odor present
Phantosmia	Perception of smell without odor present

3) Holbrook et al. An updated review of clinical olfaction. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2006;14:23-28.

제2절 후각 장애의 분류 및 원인

후각 장애가 나타나는 기전에 따라 후각장애를 구분한다. 전도성 후각 장애(conductive)란 기류의 차단으로 인해 후각 점막에 냄새가 전달되지 못하여 생기는 장애를 말한다. 감각신경성 후각 장애(sensorineural)는 후각 점막의 손상이나 후각 전달 신경계통의 이상으로 인해 발생하는 경우를 말한다.¹⁰⁻¹² 이 외에도 비강 내 용종이나 비염 등으로 인해 점막의 부종으로 전도성 후각장애로 시작하였으나 만성화되면서 후각 점막의 손상이 발생하여 감각신경성 후각장애를 동반하는 혼합성 후각장애도 관찰된다.



[그림 3-1] 후각장애의 원인 및 유병률 분포⁴⁾

후각장애의 원인에 대해 자세하게 살펴보면, 전도성 후각장애의 가장 많은 원인을 차지하는 것은 폐쇄성 비부비동 질환이다. 이는 비강과 부비동의 염증성 질환인 비염, 부비동염, 비용종(nasal polyp) 등을 지칭하며, 점막의 염증에 의한 후각 부위의 폐쇄는 일시적이거나 만성화로 진행 시 지속적인 후각장애를 야기하게 되며, 이는 전체 환자의 약 15% 정도를 차지한다.^{2,10} 비용종 환자의 경우 후각장애는 주로 후각 소실의 양상이 관찰되며, 비염 환자는 후각 감퇴의 양상이 주로 관찰된다. 이외에도 비강이나 부비동에 발생하는 종양들은 후각열(olfactory cleft)을 폐쇄하여 전도성 후각장애를 유발한다. 주로 발생하는 종양으로는 반전성 유두종(inverted papilloma), 편평세포암종(squamous

4) Keller et al. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. BMC Ear Nose Throat Disord. 2013;13(1):8.

cell carcinoma), 후신경아세포종(olfactory neuroblastoma) 등이 있으며, 후각 상피를 직접 파괴하여 감각신경성 후각장애를 동반하는 경우가 많다.¹³ 비강 및 부비동 외에도 뇌실질에서 발생하는 뇌수막종, 후신경교종 같은 전두개와의 종양도 후각 장애를 일으키며, 전두개저의 수술 이후에 많은 환자에서 후각장애가 관찰된다. 이외에 후두전적출술(total laryngectomy) 후에도 비강 기류의 소실과 함께 후각 기능 자체가 저하 또는 소실되며, 방사선 치료 후에도 후각 기능이 저하되는데 회복되는 정도는 개인차가 심하다. 비강 내 수술 후 1.1% 정도에서 후각 소실이 발생할 수 있다.^{13,14}

감각신경성 후각장애에서 가장 흔한 원인은 상기도 감염 후 발생하는 후각장애이다. 현재까지 그 원인 바이러스나 기전에 대해 명확히 밝혀진 바는 없으나^{10,13}, 파라인플루엔자 바이러스, 라이노바이러스, 인플루엔자 바이러스 등으로 인한 상기도 감염 후에 후각 수용체 세포가 전반적으로 혹은 부분적으로 손상되면서 장애가 발생하는 것으로 생각되고 있다. 이는 장기간 지속되는 경우가 많으며, 약 40%에서 회복이 되는 것으로 보고되고 있다.¹³

외상에 의한 두부손상의 경우, 후각장애 환자의 약 15% 정도를 차지하고 있으며, 두부손상 환자의 약 7%에서 후각 소실이 관찰된다. 후각 소실은 전두부의 손상보다는 후두부의 손상에서 많이 발생하나, 대부분 두부손상이 주로 전두부에서 발생하므로 외상에 의한 후각소실의 가장 흔한 원인은 전두부 손상이다. 약 11%는 비골골절이나 안면부 좌상에 의해 발생하는 것으로 보고된다.^{13,14}

선천성 후각장애의 대표적인 질환은 칼만증후군(Kallman syndrome)으로 불완전 표현형의 상염색체 우성 유전을 하며, 성기능 부전과 후각 소실이 주된 증상으로 나타나고, 두개안면부 이상, 잠재고환증, 난청, 신장의 이상 소견을 보인다. 영상소견상 후각(olfactory bulb)가 발달되어 있지 않거나 위축되어 있는 것을 관찰할 수 있다. 터너증후군(Turner syndrome) 환자에서도 후각 장애가 관찰된다.^{10,13}

내분비 대사 이상 환자에서도 후각장애가 관찰된다. 당뇨병, 애디슨병 등은 후각장애와 관련이 있음이 보고되고 있으며^{13,14}, 비타민 A, B1의 결핍, 요독증 등은 후각소실을 유발하는 것으로 보고되었다.¹⁴ 특히 만성 신부전 환자에서는 냄새에 대한 역치가 증가하게 되며, 신장 이식 후 정상 후각을 회복할 수 있는 것으로 알려져 있으나, 투석만으로는 후각 장애를 회복시키기 어렵다. 간경화증 환자에서도 후각 인지 능력이 떨어지는데, 이는 병의 정도와 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다.^{8,13} 하지만 아직까지 내분비대사 이상과 후각장애에 대한 기전이나 원인에 대하여 명확히 보고된 바는 없다.

제3절 신경퇴행성질환과 후각장애

후각장애 연구 중 가장 많은 연구가 진행 중이며 본 연구에서도 초점을 둔 질환이 신경퇴행성 질환이다. 신경퇴행성 질환에서의 후각 장애 유병률 보고에 따르면, 후각장애는 알츠하이머병의 100%, 파킨슨병의 90%, 전두측두엽치매에서 96%, 혈관성치매의 15%에서 나타났다.¹⁵ 상기 질환들의 초기 증상 발견되는 증상 중 하나가 중추성 후각장애이다.

1. 파킨슨병 (Parkinson's disease)

파킨슨병은 중뇌의 흑질에 분포하는 도파민 신경세포가 없어지면서 발생하는 대표적인 신경퇴행성 질환으로, 떨림과 경직, 느린 운동, 자세 불안정성 등의 특징을 보인다. 파킨슨병을 가진 환자들에게서는 후각저하가 주요 증상 중 하나이며, 주로 운동 관련 증상 (motor symptom)이 발현되기 전 단계(premotor phase)에서 나타나며, 이는 적어도 약 4년 정도를 앞서 나타나는 것으로 보고되고 있다.¹⁶ 후각저하는 병이 진행될수록 더욱 악화되며, 냄새에 대한 인지 능력이 손상되며, 이는 항파킨슨약제를 사용하더라도 회복되지 않고, 약제의 영향을 받지 않는 것으로 보고되었다. 파킨슨병 중에도 IPD의 경우에는 후각저하나 후각소실의 후각장애가 총 환자의 95%에서 관찰되었다.¹⁷ 따라서 파킨슨병의 고위험군에서는 후각검사가 선별진단 목적으로 유용하게 사용될 수 있으며, 미국 신경학회에서는 IPD의 진단에 후각검사를 포함하는 것을 권유하고 있다.^{16,17}

2. 알츠하이머병 (Alzheimer's disease)

알츠하이머병은 치매를 일으키는 가장 흔한 퇴행성 뇌질환으로, 매우 서서히 발병하여 점진적으로 진행되는 경과를 보인다. 정확한 발병 기전과 원인에 대해서 정확히 알려져 있지 않으나, 베타 아밀로이드(beta-amyloid)의 과다생성으로 인한 뇌 침착, 타우 단백질(tau protein)의 과인산화 및 염증반응 등이 뇌세포 손상에 기여하여 발병에 영향을 미치는 것으로 보고 있다.^{15,19} 노인에서 후각 검사 상 낮은 수치와 추후 인지 저하 발생 가능성의 연관성이 보고된 바 있고, 2-5년 사이에 알츠하이머병 진단 가능성이 높다는 보고가 있다.²⁰ 또한, APOE ε4 대립유전자를 가지고 있는 사람이 후각 장애를 호소하는 경우, 2년 사이 인지 저하를 경험하게 될 가능성이 유의하게 높음을 보고한 연구도 있다.²¹

〈표 3-2〉 후각 장애와 신경퇴행성 질환 간의 연관성 비교⁵⁾

	파킨슨병	알츠하이머병	타 신경퇴행성 질환
발생률	>96%	~90%	확실치 않음
발현 시간	전구/초기 단계, 임상증상 전	전구/초기 단계, 임상 증상 전	초기
병변 위치	후각상피(OE) 후각구와 후각 전후각핵(anterior olfactory nucleus) 후각과 관련된 뇌피질	Endorhinal cortex 후각구 전후각핵 1차 후각피질 (primary olfactory cortex)	시상(thalamus) 해마방회(parahippoc ampal gyrus) 미상핵(caudate nucleus)
진행 양상	유병 기간과 관련	유병 기간과 관련	확실치 않음

이외에도 현재까지 관련성이 보고된 신경퇴행성 질환은 다음과 같다.²³

〈표 3-3〉 후각장애와 관련성이 보고된 신경퇴행성 질환들⁶⁾

Neurodegenerative disorder	N	Age (years)	UPSIT score	% difference from control	p value
Dementia with Lewy bodies	26	77.6 (7.3)	13.6 (NA)	55.7%	<0.001
Vascular dementia	13	79.2 (6.3)	12.9 (19)	50.5%	<0.001
Sporadic Alzheimer's disease	25	69.5 (8.4)	18.5 (6.6)	46.9%	<0.001
Down's syndrome	16	14.3 (4.5)	19.3 (4.7)	46.4%	<0.001
Idiopathic Parkinson's disease	50	63.0 (47)	18.2 (6.8)	45.2%	<0.001
Parkinsonism-dementia complex of Guam	24	60.5 (7.5)	20.5 (7.3)	43.7%	<0.001
Huntington's disease	12	42.0 (3.6)	21.2 (7.0)	40.1%	<0.001
Vascular parkinsonism	15	73.4 (8.3)	18.3 (4.4)	40.0%	<0.001
Frontotemporal dementia	14	64.9 (10.0)	23.3 (3.6)	32.7%	<0.001
Mild cognitive impairment	21	73.2 (9.0)	24.2 (8.6)	28.8%	<0.001
PARK 8 (LRRK2) parkinsonism	14	69.1 (12.6)	21.5 (7.3)	27.6%	0.007
REM sleep behavior disorder	44	70.9 (6.1)	20.4 (6.8)	26.3%	<0.001
Multiple system atrophy	29	58.6 (8.6)	26.7 (29)	20.3%	<0.001
Incidental Lewy body disease	13	86.2 (6.2)	22.2 (9.1)	19.9%	0.004
Corticobasal degeneration	7	67.1 (5.1)	27.1 (6.6)	19.1%	<0.001

5) Ruan Y et al., JNR 2012;90:1693-1700. Table 1을 변형, 번역하여 발췌.

6) Doty RL. Lancet Neurol 2017;16:478-88. Figure 2에서 변형하여 발췌.

정신과 질환 환자에서 환취(phantosmia)가 증상으로 발현될 수 있으며, 도파민성 경로 (dopaminergic pathway)와 관련된 질환인 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD), 자폐증, 조현병 등에서 후각 장애의 양상을 관찰됨을 보고한 연구들도 있다.²³

제4장

연구 결과

제 1절 후각 장애 환자의 유병률 및 발생률	22
제 2절 후각 장애 환자의 기본적 특성	24
제 3절 후각 장애 환자의 임상적 특성	30
제 4절 후각 장애 환자에서 추후 신경퇴행성질환 발생 영향적 요인 분석	31

제4장 연구 결과

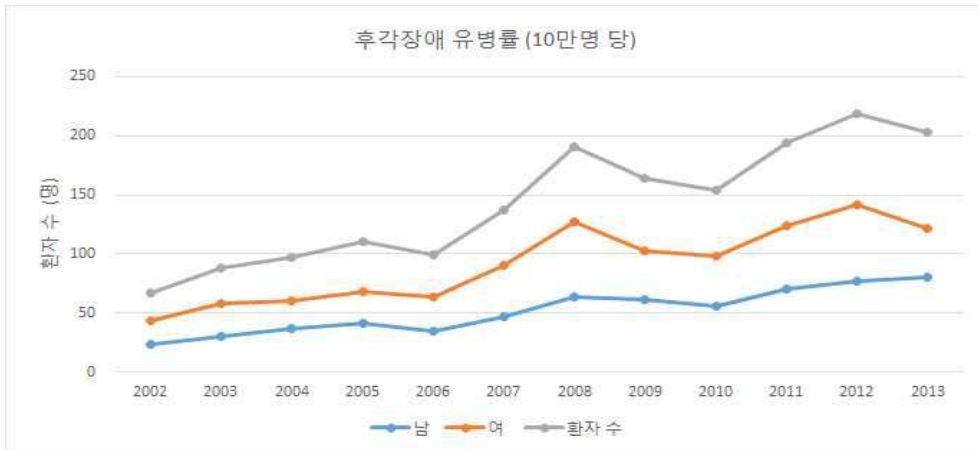
제1절 후각 장애 환자의 유병률 및 발생률

1. 후각 장애 환자의 유병률

표본코호트 DB상 해당년도에 후각 장애 상병코드를 주상병 또는 부상병으로 가지고 있는 환자 수는 <표 4-1>과 같다. 2002년부터 2006년까지는 급격한 증가를 보이지 않으나, 2007년부터는 증가하는 양상을 보이며, 2002년 대비 2013년의 경우에는 약 3배 이상 환자의 수가 증가하였다. 남녀의 비율을 살펴보면, 10만명 당 평균 52명 : 92명으로 여성의 비율이 약 56%로 약 1.76배 정도 높았다. 여성의 비율이 남성에 비해 높음은 타 연구와도 일치하는 경향을 보인다.

<표4-1> 후각 장애 환자의 유병률

	표본코호트DB상 (명)			10만명당 (명)		
	청구환자수	남	여	환자수	남	여
2002	687	242	445	67.00	23.60	43.40
2003	898	302	596	88.26	29.68	58.58
2004	982	373	609	96.60	36.69	59.91
2005	1118	425	693	109.95	41.80	68.15
2006	994	351	643	99.20	35.03	64.17
2007	1404	482	922	137.55	47.22	90.33
2008	1910	641	1269	190.85	64.05	126.80
2009	1636	612	1024	163.84	61.29	102.55
2010	1541	562	979	153.79	56.09	97.70
2011	1954	707	1247	194.14	70.24	123.90
2012	2209	781	1428	218.45	77.23	141.22
2013	2058	819	1239	202.75	80.68	122.06
합계	17391	6297	11094	1722.37	623.61	1098.76



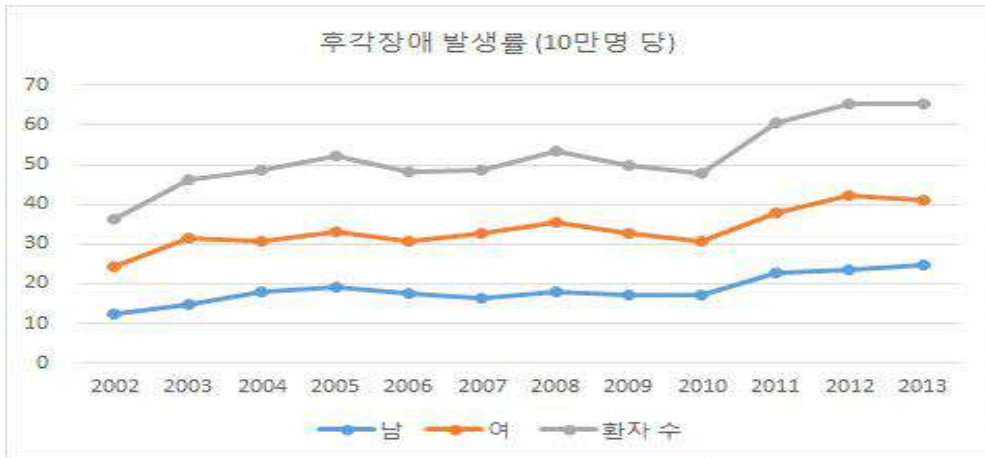
[그림 4-1] 후각 장애의 유병률

2. 후각장애 환자의 발생률

후각장애 발생자 수는 <표 4-2>와 같다. 유병자수와는 다르게 2002년부터 2010년까지는 비교적 일정하게 유지되나, 2011년부터는 표본 코호트 청구 환자가 600명 이상으로 급격히 증가하는 양상을 보이며, 2002년 대비 2013년의 경우에는 약 1.78배 이상 환자의 수가 증가함을 관찰할 수 있다. 남녀의 비율을 살펴보면, 10만명 당 18명 : 34명으로 유병률과 비슷하게 여자의 비율이 약 53%로 1.89배 정도 높았다. 남녀의 비율의 경우 발생률 역시 여성이 높아 타 연구와 일치하는 경향을 보인다.

<표4-2> 후각장애 환자의 발생률 (10만명 당)

	표본코호트DB상 (명)			10만명 당 (명)		
	청구환자수	남	여	환자수	남	여
2002	373	125	248	36.38	12.19	24.19
2003	469	149	320	46.09	14.64	31.45
2004	496	183	313	48.79	18.00	30.79
2005	530	195	335	52.12	19.18	32.95
2006	482	176	306	48.10	17.56	30.54
2007	497	165	332	48.69	16.16	32.53
2008	533	179	354	53.26	17.89	35.37
2009	499	171	328	49.97	17.13	32.85
2010	479	172	307	47.80	17.17	30.64
2011	610	227	383	60.61	22.55	38.05
2012	663	236	427	65.56	23.34	42.23
2013	665	250	415	65.51	24.63	40.88
합계	6296	2228	4068	622.90	220.44	402.46



[그림 4-2] 후각장애의 발생률

제2절 후각장애 환자의 기본적인 특성

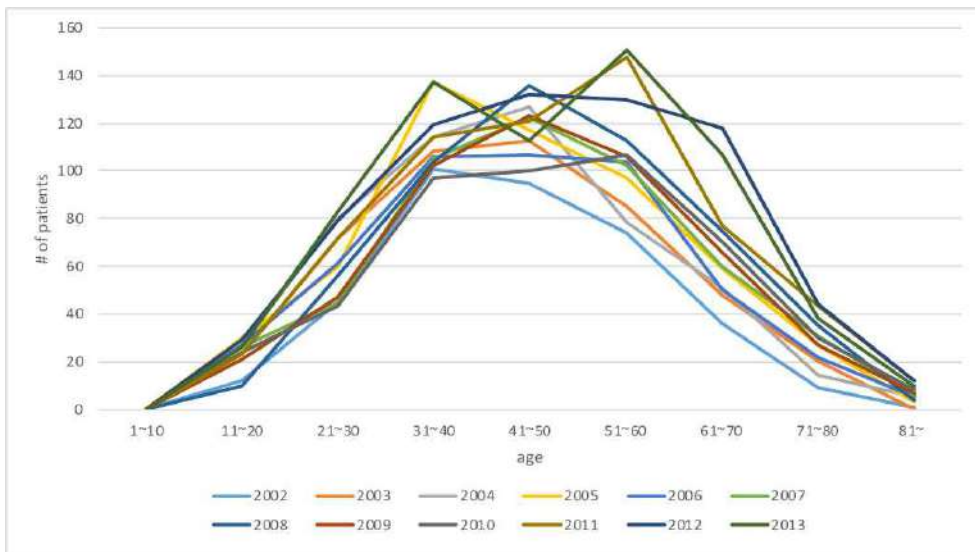
1. 연령대별 분석

연령대별 후각 장애 환자를 발생자수로 분석했을 때, 2010년까지는 40대에서 평균적으로 가장 많이 발생하였고, 30대, 50대 순이었으나, 50대에서 발생자수가 꾸준히 증가하여 2011년 이후에는 가장 많이 발생하는 연령대가 되었다(표 4-3). 평균 나이는 45.92세로 40~50대에서 발생 빈도가 가장 높은 것으로 조사되었다. 특히, 2011년부터는 50대 이상의 환자가 특징적으로 증가하여 그래프의 정규곡선에서 벗어나는 형태를 관찰할 수 있다(그림 4-3). 고령의 환자들에서 후각 장애에 대한 인지 및 삶의 질에 대한 요구가 높아졌음을 보여주는 지표일 것으로 판단된다.

또한, 1-10세의 경우 본 연구에서 진단된 환자의 수가 없음을 유의할 필요가 있다. 해외에서 시행한 타 연구에서도 평균 13세 이후에 환자들이 증상을 인지하고 내원하였다고 보고한 바 있다.²⁴ 이는 환아가 타인과 다른 본인의 증상을 인지하는 데에 일정 시간 이상이 필요하며, 이는 성장을 통해 경험적으로 인지해야 하는 부분이므로 대개 10세 이하의 소아에서는 진단의 어려움이 있다는 것을 보여주는 자료가 되겠다. 임상에서 10세 이하의 소아가 후각장애를 호소하여 내원하는 경우도 관찰되나, 특히 소아의 경우 비염 및 부비동염으로 인한 후각장애가 있는 경우에는 후각장애 진단 입력이 누락되는 경우가 많아 본 연구에서는 소아 중 진단된 수가 관찰되지 않은 원인으로 작용할 가능성이 높을 것으로 사료된다.

〈표 4-3〉 연령별 분포에 따른 후각장애 환자의 수

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	합계
0~9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10~19	12	23	27	30	27	26	10	21	24	23	29	26	278
20~29	45	72	80	60	61	45	56	47	43	72	79	83	743
30~39	101	108	114	137	106	105	104	102	97	114	119	137	1344
40~49	95	113	127	117	107	122	136	123	100	121	132	113	1406
50~59	74	85	78	97	104	102	113	106	107	148	130	151	1295
60~69	36	48	51	59	50	60	75	66	70	77	118	107	817
70~79	9	20	14	27	22	31	35	27	30	43	44	38	340
80~	1	0	5	3	5	6	4	7	8	12	12	10	73
합계	373	469	496	530	482	497	533	499	479	610	663	665	6296



[그림 4-3] 연령 분포에 따른 연도별 후각장애 환자 분석

2. 사회경제학적 분석

소득분위는 직장 가입자와 지역 가입자를 합하여 1~2분위를 1분위, 3~4분위를 2분위, 5~6분위를 3분위, 7~8분위를 4분위, 9~10분위를 5분위로 모아서 분석하였다. 소득분위는 소득이 증가함에 따라 병원에 내원하여 진단받은 환자의 수가 증가하는 경향을 보이며, 2002년 조사 시작 당시 1분위가 9.65%, 5분위가 35.4% 이었으나, 2010년에는 1분위

는 15.6%, 5분위는 31.5%로 점차 차이의 폭이 감소하는 경향이 관찰되었다.

사회보장유형에 따라 의료급여인 경우에는 2002년부터 2010년까지는 진단받은 환자가 거의 전무하였으나, 2011년부터 급격하게 증가하는 경향을 보였다. 직장 가입자의 경우에는 유병률 및 발생률과 비슷하게 증가하는 경향을 보였으나, 지역 가입자의 경우에는 점차 감소하는 경향이 관찰되었다. 각 집단에 따라 집단 내 환자의 수가 상이함을 고려하는 것이 필요하며, 각 집단별 차이보다는 연도별 변화 양상을 확인할 수 있는 그래프는 아래와 같다 (그림 4-4).

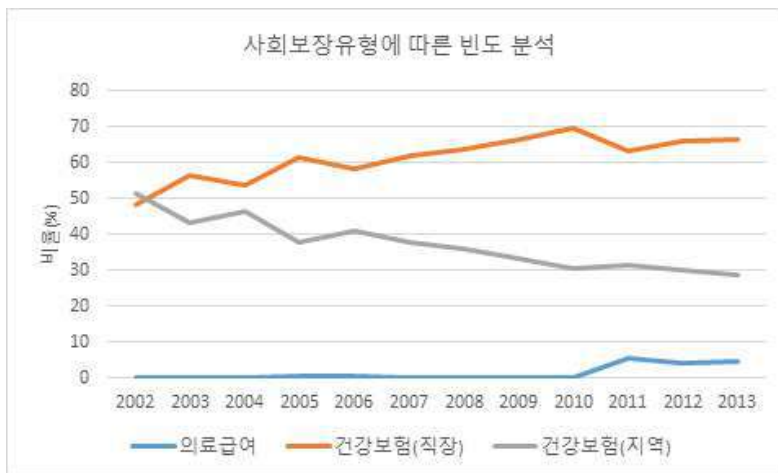
거주지에 따른 환자의 수는 연도별 차이는 관찰되지 않았으며, 중소도시의 경우가 가장 많았으며, 서울, 광역시, 군 순으로 관찰되었다.

의료기관에 따른 후각장애 진단 환자의 수는 의원에서 가장 많은 진료가 이루어졌으며, 종합병원, 병원 순으로 이루어졌다. 종합병원에서의 진단 환자수가 점차 증가하는 경향을 보이나, 병원 및 보건소에서는 총 환자 수의 1~2% 정도만이 관찰됨을 확인할 수 있다.

〈표 4-4〉 사회경제학적 연도별 빈도 분석

		2002		2003		2004		2005		2006		2007	
		환자수	비율	환자수	비율	환자수	비율	환자수	비율	환자수	비율	환자수	비율
소득수준	1분위	36	9.65	51	10.87	54	10.89	63	11.89	69	14.32	56	11.27
	2분위	44	11.80	70	14.93	68	13.71	79	14.91	65	13.49	68	13.68
	3분위	62	16.62	88	18.76	81	16.33	86	16.23	94	19.50	79	15.90
	4분위	99	26.54	116	24.73	140	28.23	125	23.58	112	23.24	127	25.55
	5분위	132	35.39	144	30.70	153	30.85	174	32.83	140	29.05	167	33.60
보장유형	의료급여	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	0.57	2	0.41	0	0.00
	건강보험 (직장)	181	48.53	266	56.72	266	53.63	327	61.70	282	58.51	309	62.17
	건강보험 (지역)	192	51.47	203	43.28	230	46.37	200	37.74	198	41.08	188	37.83
거주지	서울	100	26.81	145	30.92	154	31.05	152	28.68	130	26.97	150	30.18
	광역시	84	22.52	105	22.39	100	20.16	138	26.04	124	25.73	127	25.55
	중소도시	166	44.50	199	42.43	211	42.54	206	38.87	194	40.25	192	38.63
	군	23	6.17	20	4.26	31	6.25	34	6.42	34	7.05	28	5.63
의료기관	종합병원	28	7.51	39	8.32	27	5.44	26	4.91	35	7.26	41	8.25
	병원	1	0.27	1	0.21	2	0.40	5	0.94	4	0.83	6	1.21
	의원	344	92.23	429	91.47	466	93.95	499	94.15	443	91.91	450	90.54
	보건소	0	0.00	0	0.00	1	0.20	0	0.00	0	0.00	0	0.00

		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
		환자수	비율	환자수	비율	환자수	비율	환자수	비율	환자수	비율	환자수	비율
소득수준	1분위	68	12,76	76	15,23	75	15,66	81	13,28	80	12,07	68	10,23
	2분위	86	16,14	77	15,43	65	13,57	84	13,77	100	15,08	102	15,34
	3분위	80	15,01	87	17,43	93	19,42	105	17,21	108	16,29	118	17,74
	4분위	124	23,26	121	24,25	95	19,83	137	22,46	156	23,53	136	20,45
	5분위	174	32,65	137	27,45	151	31,52	169	27,70	191	28,81	209	31,43
보장유형	의료급여	1	0,19	1	0,20	0	0,00	34	5,57	28	4,22	32	4,81
	건강보험(직장)	341	63,98	332	66,53	333	69,52	385	63,11	437	65,91	443	66,62
	건강보험(지역)	191	35,83	166	33,27	146	30,48	191	31,31	198	29,86	190	28,57
거주지	서울	140	26,27	131	26,25	132	27,56	166	27,21	183	27,60	185	27,82
	광역시	152	28,52	127	25,45	113	23,59	132	21,64	175	26,40	159	23,91
	중소도시	208	39,02	218	43,69	195	40,71	276	45,25	271	40,87	281	42,26
	군	33	6,19	23	4,61	39	8,14	36	5,90	34	5,13	40	6,02
의료기관	종합병원	64	12,01	69	13,83	58	12,11	64	10,49	91	13,73	102	15,34
	병원	4	0,75	2	0,40	6	1,25	12	1,97	5	0,75	8	1,20
	의원	468	87,80	428	85,77	415	86,64	533	87,38	567	85,52	555	83,46
	보건소	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,16	0	0,00	0	0,00



[그림 4-4] 사회보장유형에 따른 연도별 빈도 분석

3. 흡연 및 신체질량계수(BMI) 여부에 따른 빈도 분석

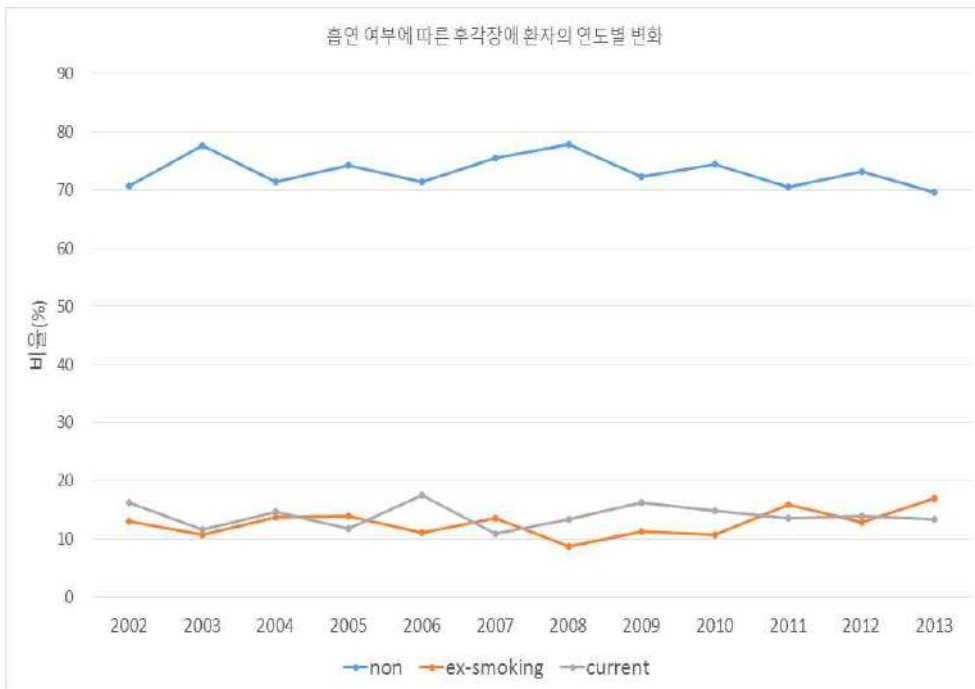
흡연 여부와 신체질량계수 관련 자료는 누락된 환자들이 있어, 각각 3,267명, 3,274명을 대상으로 분석하였다. 흡연과 후각 장애에 관해서는 기존의 연구들에서도 영향에

대해서는 논란이 있다. 본 연구에서는 총 후각장애 환자 중 담배를 피우지 않는 환자가 평균 73.3%로 가장 많았으며, 현재 흡연 중인 환자가 14.0%, 금연 중인 환자가 12.7%의 순으로 나타났다. 유의한 연도별 변화는 관찰되지 않았다. (그림 4-5) 후각 장애의 환자 분포가 여자 환자의 수가 2배 정도 많은 것을 고려하여 볼 때, 향후 남성 및 여성에서의 흡연 환자 분포 수에 대한 추가적인 조사가 필요할 것으로 사료된다.

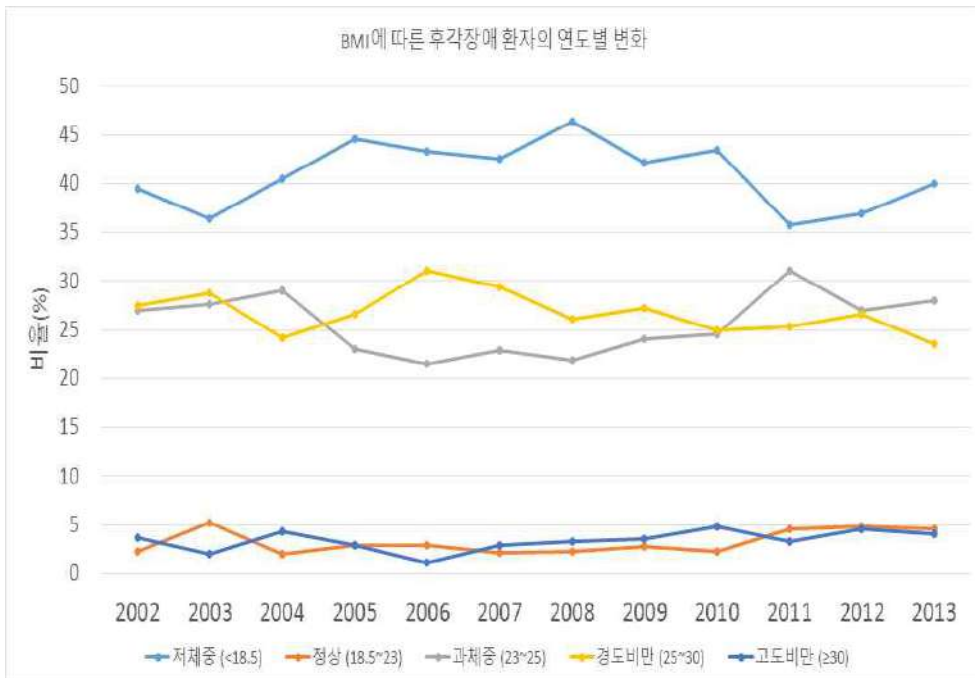
신체질량계수에 따른 후각 장애 환자의 분포를 살펴보면, BMI <18.5 인 저체중 환자가 가장 많았다. 특이할 점은 정상 체중의 환자가 가장 적었으며, BMI 23~25 사이의 과체중, BMI 25~30 사이의 경도비만, BMI 30 이상인 고도비만 환자 수를 합치면 저체중인 환자보다 약간 많은 수로 관찰되었다. 흡연 여부와 마찬가지로 연도별 변화에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다.(그림 4-6) 다수의 연구에서 후각 장애에 따른 이차적인 증상으로 언급된 식욕부진으로 인한 체중 감소와 후각 및 미각 인지 저하로 인한 섭취 증가로 인한 체중 증가가 모두 관찰되었다는 점을 고려하여 볼 때, 기존의 연구들과 연관성 있는 결과가 관찰되었다.

〈표 4-5〉 흡연 및 신체질량계수에 따른 연도별 분석

		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008	
		환자 수	비율(%)	환자 수	비율(%)	환자 수	비율(%)	환자 수	비율(%)	환자 수	비율(%)	환자 수	비율(%)	환자 수	비율(%)
흡연	non	152	70.70	194	77.60	180	71.43	202	74.26	192	71.38	206	75.46	237	77.70
	ex-smoking	28	13.02	27	10.80	35	13.89	38	13.97	30	11.15	37	13.55	27	8.85
	current	35	16.28	29	11.60	37	14.68	32	11.76	47	17.47	30	10.99	41	13.44
BMI	저체중 (<18.5)	85	39.53	91	36.40	102	40.48	122	44.53	117	43.33	117	42.55	142	46.41
	정상 (18.5~23)	5	2.33	13	5.20	5	1.98	8	2.92	8	2.96	6	2.18	7	2.29
	과체중 (23~25)	58	26.98	69	27.60	73	28.97	63	22.99	58	21.48	63	22.91	67	21.90
	경도비만 (25~30)	59	27.44	72	28.80	61	24.21	73	26.64	84	31.11	81	29.45	80	26.14
	고도비만 (≥30)	8	3.72	5	2.00	11	4.37	8	2.92	3	1.11	8	2.91	10	3.27
		2009		2010		2011		2012		2013		합계			
흡연	non	203	72.24	200	74.35	234	70.48	255	73.07	139	69.50	2394	73,27823691		
	ex-smoking	32	11.39	29	10.78	53	15.96	45	12.89	34	17.00	415	12,70278543		
	current	46	16.37	40	14.87	45	13.55	49	14.04	27	13.50	458	14,01897766		
BMI	저체중 (<18.5)	119	42.20	117	43.49	119	35.84	129	36.96	80	40.00	1340	40,92852779		
	정상 (18.5~23)	8	2.84	6	2.23	15	4.52	17	4.87	9	4.50	107	3,268173488		
	과체중 (23~25)	68	24.11	66	24.54	103	31.02	94	26.93	56	28.00	838	25,59560171		
	경도비만 (25~30)	77	27.30	67	24.91	84	25.30	93	26.65	47	23.50	878	26,81734881		
	고도비만 (≥30)	10	3.55	13	4.83	11	3.31	16	4.58	8	4.00	111	3,390348198		



[그림 4-5] 흡연 여부에 따른 후각장애 환자의 연도별 변화



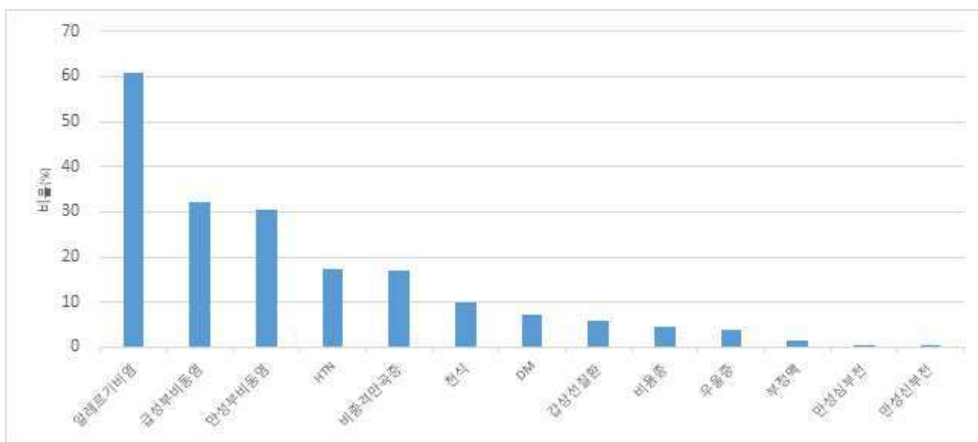
[그림 4-6] BMI 여부에 따른 후각장애 환자의 연도별 변화

제3절 후각 장애 환자의 임상적 특성

2002년을 제외한 2003년부터 2013년 사이의 후각장애 환자들의 동반 질환의 빈도를 살펴보면, 알레르기비염이 가장 많았으며, 급성 부비동염, 만성 부비동염, 고혈압, 비중격 만곡증 순으로 나타났다. 국소적으로 후각장애와 관련성이 있는 비과 질환을 제외하면, 고혈압이 가장 많았으며, 천식, 당뇨병, 갑상선질환, 우울증 순으로 동반 질환의 유병률이 높게 나타났다.

〈표 4-6〉 후각장애 환자 중 동반 질환 유병자 수

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	합계
HTN	57	68	74	66	79	96	89	93	127	145	135	1029
DM	26	25	32	25	27	35	28	49	60	67	51	425
갑상선질환	11	32	18	27	34	31	36	32	38	50	47	356
부정맥	5	7	9	4	10	6	5	7	11	19	8	91
만성심부전	3	1	0	2	1	0	2	2	5	4	4	24
만성신부전	0	2	1	3	1	1	2	1	7	4	2	24
우울증	14	15	13	23	19	23	12	26	20	31	31	227
천식	44	36	40	41	61	67	69	43	70	66	54	591
알레르기비염	238	264	273	267	308	334	312	310	404	442	453	3605
급성부비동염	147	117	147	137	148	173	170	185	208	224	253	1909
만성부비동염	156	161	153	129	161	170	169	129	176	215	192	1811
비용종	27	24	34	22	29	13	24	18	19	28	33	271
비중격만곡증	97	105	99	77	80	86	73	82	84	113	107	1003
합계	469	496	529	482	497	532	498	478	610	663	665	5919



[그림 4-7] 후각장애와 동반된 질환의 빈도

제4절 후각 장애 환자에서 추후 신경퇴행성질환 발생 영향적 요인 분석

1. 후각 장애 환자에서 신경퇴행성질환 발생 관련성 - 성별, 연령

성별의 경우, 여자에 비해 남자 환자의 경우 신경퇴행성질환 발생 확률이 낮게 확인되었으나, 통계학적으로 유의하지는 않았다. 나이를 살펴보게 되면, 80세 이상 군을 기준으로 하여 위험비를 예측하였을 때, 모두에서 위험비가 80세 이상 군 보다 통계학적으로 유의하게 낮았으며, 위험비 역시 연령이 높아지면서 낮아지는 것을 확인하였다. 이는 후각 장애 환자에서 연령의 증가가 신경퇴행성질환 발생에 유의한 영향을 미치는 요인임을 보여준다.

<표 4-7> 성별, 연령에 따른 신경퇴행성질환 발생 영향 분석

		단변량분석			다변량분석		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
성별	남	0,794	0,574 - 1,099	0,1647	0,561	0,277 - 1,134	0,1073
	여 (ref)		1			1	
나이	1~10	0	0	0	0	0	0
	11~20	0	0	0,9788	0	0	0,9972
	21~30	0	0	0,9664	0	0	0,9926
	31~40	0,004	0,001-0,013	<0,0001	0,007	0,001-0,044	<0,0001
	41~50	0,013	0,006-0,028	<0,0001	0,019	0,005-0,078	<0,0001
	51~60	0,045	0,026-0,079	<0,0001	0,05	0,014-0,177	<0,0001
	61~70	0,14	0,084-0,233	<0,0001	0,102	0,030-0,344	0,0002
	71~80	0,366	0,220-0,608	0,0001	0,339	0,101-1,136	0,0795
	81~ (ref)		1			1	

2. 후각 장애 환자에서 신경퇴행성질환 발생 관련성 - 사회경제학적 요인

소득수준에 따른 영향을 비교하기 위해, 의료급여 환자군을 기준으로 하여 분석한 결과, 기본적으로 의료급여 환자보다는 신경퇴행성 질환 발생의 위험비가 소득이 증가할수록 낮은 것으로 나타났다. 하지만, 다변량분석에서는 통계적인 유의성이 있었던 환자군은 지역 가입자 1-2분위로, 의료급여 환자보다 신경퇴행성질환의 발생 위험비가 2.791 배 증가하는 것으로 나타났다. 이를 종합하여 볼 때, 소득 수준이 낮을수록 후각 장애 환자에서 신경퇴행성 질환의 발생 위험도가 높은 경향을 보임을 확인하였다.

보장유형에 따른 영향을 비교하기 위해 지역 가입자 세대주를 기준으로 분석하였다. 단변량 분석에서는 직장 가입자 세대주가 유의하게 위험비가 0.283배 로 상대적으로 낮은 것으로 관찰되었고, 의료급여 세대주인 경우에는 위험비가 3.344배 유의하게 높았

다. 하지만, 다변량 분석에서는 통계학적 유의성을 띄는 항목이 관찰되지 않았다.

거주지는 서울을 기준으로 하여 분석을 시행하였고, 단변량 분석에서 광역시는 1.827배, 중소도시는 1.167배, 군은 2.478배 서울 환자 군에 비해 신경퇴행성 질환 발생 위험비가 유의하게 높았다. 하지만 이 역시 다변량 분석에서는 통계학적 유의성을 띄지 않았다.

의료기관에 따른 분석에서는 종합병원을 기준으로 의원에서 단변량 분석 상 0.53배, 다변량 분석 상 0.463배 발생 위험비가 관찰되었다. 이는 앞의 후각 장애 환자의 내원 분포가 의원이 가장 많으며, 종합병원 내원 환자의 경우 이미 신경퇴행성 질환 등의 전신질환을 동반한 경우가 많은 것이 원인이 아닐까 판단되며, 추가적인 조사가 필요할 것으로 보인다.

〈표 4-8〉 사회경제학적 요인에 따른 신경퇴행성질환 발생 영향 분석

		단변량분석			다변량분석			
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value	
소득수준	의료급여 (ref)		1			1		
	지역	1~2	0,992	0,288-3,409	0,9892	2,791	1,096-7,108	0,0313
		3~4	0,405	0,111-1,483	0,1723	0,88	0,233-3,318	0,8498
		5~6	0,084	0,017-0,418	0,0025	0	0	0,9857
		7~8	0,275	0,078-0,964	0,0436	0,833	0,0309-2,249	0,7191
		9~10	0,319	0,094-1,082	0,0668	0		
	직장	1~2	0,275	0,077-0,982	0,0468	0,833	0,292-2,377	0,7325
		3~4	0,257	0,072-0,915	0,0361	1,004	0,440-2,292	0,9926
		5~6	0,26	0,074-0,918	0,0364	1,212	0,530-2,770	0,6485
		7~8	0,362	0,108-1,207	0,0982	1,095	0,525-2,282	0,8092
9~10		0,497	0,153-1,612	0,2443	0			
보장유형	지역	세대주 (ref)		1		1		
		세대원	0,766	0,469-1,251	0,2868	0,677	0,304-1,506	0,3389
	직장	가입자	0,283	0,150-0,537	0,0001	0,558	0,179-1,738	0,3142
		피부양자	1,363	0,920-2,018	0,1227	0,835	0,342-2,038	0,6916
	의료급여	세대주	3,344	1,021-10,957	0,0462	4,645	0,499-43,245	0,1772
		세대원	0	0	0,9756	0	0	0,9994
거주지	서울 (ref)		1			1		
	광역시	1,827	1,170 - 2,853	0,008	1,657	0,869 - 3,158	0,1248	
	중소도시	1,1669	1,104 - 2,253	0,015	1,356	0,748 - 2,459	0,3156	
	군	2,478	1,360 - 4,517	0,003	1,353	0,530 - 3,451	0,5271	
의료기관 형태	종합병원 (ref)		1			1		
	병원	0,908	0,215-3,834	0,8954	0,478	0,055-4,117	0,5015	
	의원	0,53	0,346-0,810	0,0034	0,463	0,255-0,839	0,0111	
	보건소	0		0,9772	0		0,9997	

흡연 여부에 따른 영향 분석 결과, 담배를 피지 않는 환자를 기준으로 현재 흡연 중인 환자 군에서 위험비가 0.403으로 신경퇴행성 질환 발생 확률이 더 낮은 것으로 나타났다. 이는 기존의 연구들마다 다르게 주장하고 있는 내용으로 본 연구에서는 흡연

환자가 신경퇴행성 질환 발생의 악화 요인이 아닐 수 있음을 시사하지만, 다변량 분석에서는 유의한 결과가 나타나지 않았다.

신체질량계수는 정상 체중군을 기준으로 분석한 결과, 모든 군에서 유의한 결과가 관찰되지 않았다.

〈표 4-9〉 흡연 및 신체질량계수에 따른 신경퇴행성질환 발생 영향 분석

		단변량분석			다변량분석		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
흡연	non (ref)		1			1	
	ex-smoking	1,281	0,720-2,278	0,4	1,706	0,769-3,785	0,1889
	current	0,403	0,162-0,999	0,0498	0,945	0,334-2,672	0,9151
BMI	<18,5	0		0,9746	0	0	0,9923
	18,5~23 (ref)		1			1	
	23~25	1,131	0,673-1,902	0,6424	0,976	0,565-1,687	0,9311
	25~30	1,001	0,592-1,695	0,9958	0,867	0,496-1,518	0,6183
	≥30	1,567	0,557-4,411	0,3947	2,072	0,695-6,175	0,191

3. 후각 장애 환자에서 신경퇴행성질환 발생 관련성 - 발생 연도

2003년을 기준으로 하였을 때, 발생한 연도가 가까울수록 위험비가 높게 관찰되었다. 2013년도의 경우에는 단변량 분석상 위험비가 5.046, 다변량 분석상 위험비가 8.905로 나타났으며, 이는 후각 관련 증상이 신경퇴행성 질환의 초기 증상으로 발현된다는 점을 고려하여 볼 때, 비교적 일치하는 결과를 보여준다.

〈표 4-10〉 후각 장애의 발생 연도에 따른 신경퇴행성질환 발생 영향 분석

	단변량분석			다변량분석		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
2003(ref)		1			1	
2004	0,922	0,494-1,720	0,7977	1,281	0,467-3,514	0,6306
2005	1,391	0,754-2,566	0,2913	1,923	0,725-5,099	0,1886
2006	1,225	0,608-2,469	0,5708	1,442	0,504-4,127	0,4947
2007	0,965	1,008-3,827	0,0472	1,843	0,599-5,673	0,2863
2008	2,518	1,308-4,849	0,0057	3,001	1,093-8,243	0,033
2009	2,128	1,029-4,403	0,0417	3,222	1,130-9,189	0,0286
2010	2,817	1,331-5,963	0,0068	3,193	1,041-9,795	0,0423
2011	1,863	0,765-4,534	0,1704	1,635	0,442-6,046	0,4612
2012	3,096	1,241-7,724	0,0154	2,624	0,648-10,625	0,1764
2013	5,046	1,511-16,858	0,0085	8,905	1,485-53,418	0,0167

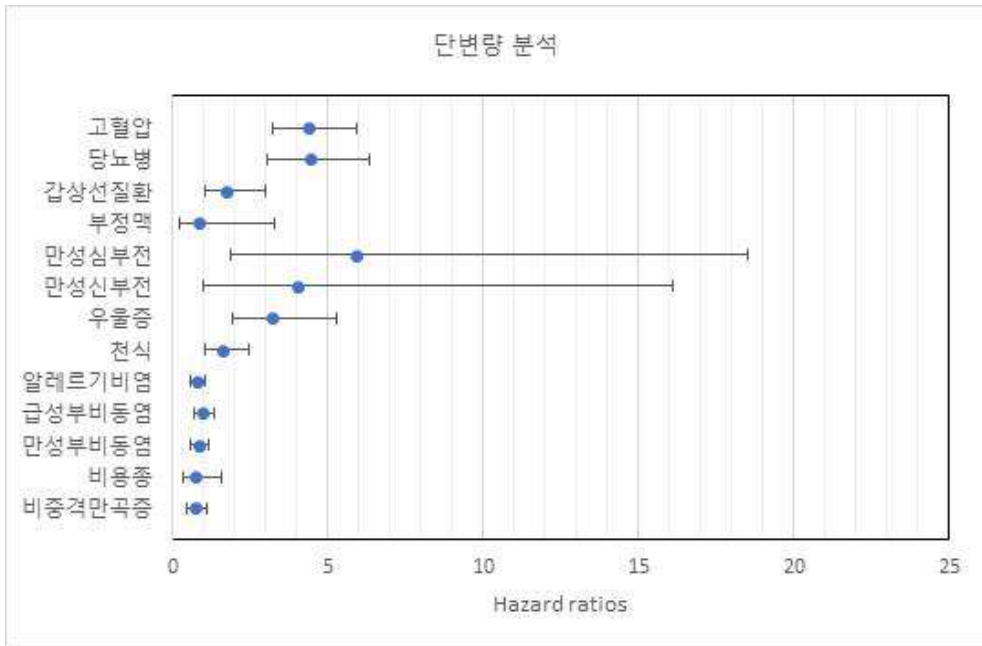
4. 후각 장애 환자에서 신경퇴행성질환 발생 관련성 - 동반 질환

동반 질환이 있는 환자에서의 신경퇴행성질환 발생 위험비를 분석한 결과, 단변량 분석에서는 만성 심부전, 당뇨, 고혈압, 우울증, 갑상선질환, 천식 의 순으로 위험비가 높게 관찰되었다. 만성심부전의 경우 오차범위가 넓은 것을 고려하여 제외한다면, 당뇨, 고혈압, 우울증, 갑상선질환, 천식이 신경퇴행성질환 발생과의 연관성이 있음을 보여주었다. 통계학적인 유의성은 없으나 비파 질환의 경우 위험비가 1 미만으로 나타났으며, 이는 동반된 비파 질환에 의한 후각 장애의 경우 신경퇴행성 질환과의 연관성이 비교적 낮음을 유추할 수 있을 것으로 판단된다.

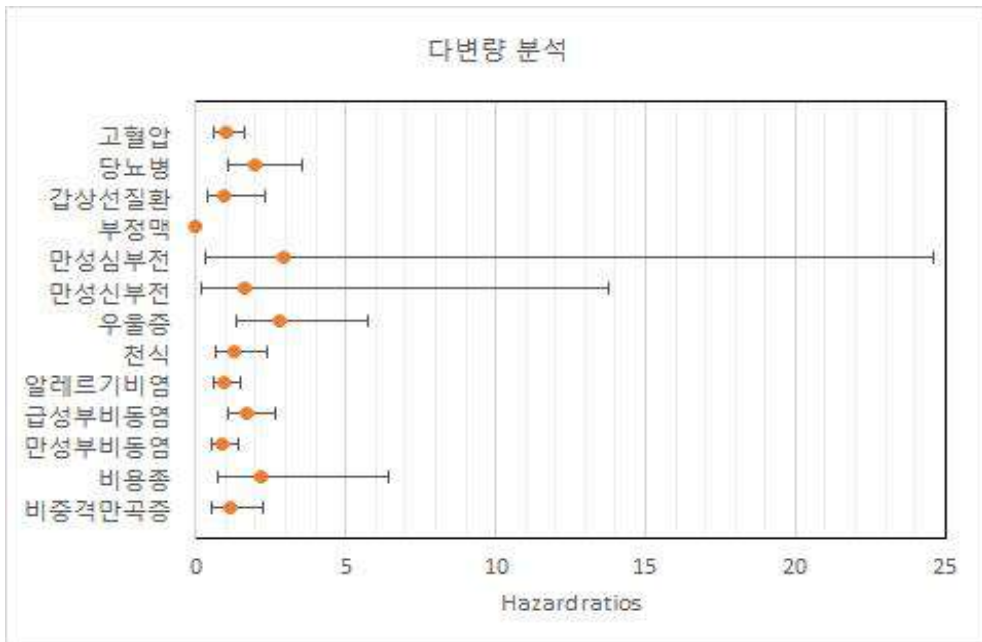
다변량 분석의 경우 통계학적으로 유의한 항목은 당뇨, 우울증, 급성 부비동염 이었다. 당뇨와 우울증의 경우 두 가지 분석에서 모두 유의하게 연관성이 있음이 나타났으며, 다변량 분석에서는 당뇨보다 우울증의 경우에 위험비가 더 높은 것으로 나타났다. 급성 부비동염의 경우 다변량 분석에서는 유의하게 높은 것으로 나타났으며, 이외 다른 비파 적 질환에서는 통계학적 유의성이 관찰되지 않았다.

〈표 4-11〉 동반 질환에 따른 신경퇴행성질환 발생 영향 분석

	단변량분석			다변량분석		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
HTN	4.384	3,242 - 5,928	<0,0001*	0,987	0,596 - 1,633	0,9591
DM	4.398	3,056 - 6,329	<0,0001*	1,976	1,092 - 3,578	0,0245*
갑상선질환	1,747	1,028 - 2,967	0,0391*	0,960	0,398 - 2,318	0,9276
부정맥	0,815	0,202 - 3,283	0,7731	0,000		0,9921
만성심부전	5,923	1,892 - 18,542	0,0023*	2,920	0,347 - 24,605	0,3244
만성신부전	3,989	0,989 - 16,090	0,0519	1,626	0,192 - 13,774	0,6555
우울증	3,181	1,928 - 5,249	<0,0001*	2,758	1,320 - 5,760	0,0069*
천식	1,600	1,047 - 2,445	0,0299*	1,290	0,698 - 2,383	0,4166
알레르기비염	0,793	0,588 - 1,068	0,1270	0,920	0,581 - 1,456	0,7211
급성부비동염	0,967	0,698 - 1,342	0,8423	1,686	1,060 - 2,683	0,0275*
만성부비동염	0,823	0,589 - 1,151	0,2551	0,849	0,514 - 1,401	0,5217
비염증	0,694	0,307 - 1,566	0,3789	2,199	0,753 - 6,425	0,1497
비중격만곡증	0,697	0,450 - 1,082	0,1076	1,115	0,558 - 2,227	0,7571



[그림 4-8] 동반질환과 신경퇴행성 질환 발생 영향에 대한 단변량 분석



[그림 4-9] 동반질환과 신경퇴행성 질환 발생 영향에 대한 단변량 분석

제 5 장

결론 및 정책제언

제 1 절 고찰 및 결론	37
제 2 절 정책제언 및 연구의 제한점	40

제5장 결론 및 정책제언

제1절 고찰 및 결론

후각 장애는 삶의 질을 저하시키고, 냄새를 인지하지 못함으로 인해 화재, 식중독 등의 위험한 상황에 노출되었을 때 대처의 어려움이 있지만, 시각 및 청각과는 달리 매우 병적인 상황을 초래하거나 삶에 위협을 주는 상황은 비교적 적다는 이유로, 아직 이에 관한 연구는 초기 단계에 머무르고 있으며, 객관적으로 후각을 검사하는 방법이 전 세계적으로 공식화되어있지 않아, 국가별 및 지역별로 개별적인 검사를 진행하고 있어 연구에 더욱 어려움이 있다. 또한, 최근 삶의 질에 관한 관심 및 중요성이 대두되면서 후각에 관한 연구의 필요성이 늘어나고 있으나 현재 한국인에게서의 후각 장애와 관련한 역학 연구는 거의 초기 단계에 정체를 이루고 있다.

후각 장애의 유병률은 후각 저하가 13~18%, 후각 소실이 4~6% 정도로 보고되고 있으며, 55세 이상의 인구에서 남성의 9%, 여성의 4%가 주관적으로 증상을 호소하지 않으나, 객관적 검사를 통해 후각 관련 이상이 있음을 보고한 바 있다.⁴ 우리나라에서 2009년 국민건강영양조사(KNHANES)를 분석한 결과, 7306명 중 360명(4.9%)이 주관적인 후각 저하를 호소한 것으로 보고하였으나⁸, 후각 장애를 스스로 보고하는 방식의 조사는 낮은 민감성(43.9%)과 높은 특이성(85.4%)을 보인다는 연구가 있다.²⁵ 이에 정확하게 의사에게 후각 장애를 진단받은 환자와 관련한 역학 연구가 향후 후각 장애 관련 연구를 위해 꼭 필요하나 현재는 전무한 상태이다.

본 연구에서는 표본 코호트 DB를 이용하여 후각 장애를 진단받은 환자들의 유병률, 발생률 및 인구사회학적 특성을 분석하였다. 결과 상, 후각장애의 유병률은 2004년 스웨덴에서 1387명의 무작위 선정을 통해 20세 이상 환자를 확인하였을 때, 13.3%의 후각저하와 5.8%의 후각소실이 관찰됨을 보고하였고²⁵, 2016년 미국에서 후각검사를 통해 12.4%에서 후각장애가 관찰됨을 보고한 바 있다⁴. 본 연구에서의 결과는 타 국가의 다수의 보고보다는 유병률이 낮은 수치로 확인되었다. 이는 뒤의 연구의 제한점에서

다시 언급할 내용이나, 이는 진단코드가 입력된 환자만을 대상으로 한 연구로 타 질환이 동반된 경우 누락되는 경우 및 병원에 내원한 환자만을 대상으로 하여 실제 유병률과는 차이가 발생함을 고려해야 할 것이다.

항목별로 살펴보면 성별, 연령, 사회경제학적 인자 및 일부 동반 질환을 가진 환자들에서 후각 장애 진단율이 높았다. 여성에서 후각 장애의 빈도가 높은 것은 기존의 연구 결과와 같이 나타났으며, 연령 역시 40대에서 60대 사이에서 가장 빈도가 높게 나타났다. 연령별 분석에서 특징적으로 2011년 이후에 60대 이상의 고령 인구에서 진단된 비율이 높았는데, 이는 언론 매체 등을 통한 후각 장애에 관한 인지 증가 및 삶의 질에 대한 요구 증가에 따른 것으로 보인다. 인터넷 검색을 통해서도 최근 수년 사이에 후각 및 미각에 관한 기사나 글들이 많이 검색되는 것을 통해서도 간접적으로 유추해볼 수 있다.

후각장애와 연령 증가에 관련하여 몇 가지 기제가 제안된 바 있다. 동반된 질환이나 환경적 독성물질 등으로 인한 장기간의 후각 점막 손상이 점차적으로 후각 점막을 호흡 점막으로 대체됨으로 나타난다는 이론²⁶과 노인에서 나타나는 후각구(olfactory bulb)와 후삭(olfactory tract)의 위축이 후각을 전달하는 데에 중요한 역할을 하는 사구체(glomeruli)와 승모상세포(mitral cell)의 감소를 동반하여 나타난다는 이론도 있다.²⁷ 구조적 자기공명영상(structural MRI)을 사용하여 연령별 분석을 한 결과, 후각 과정에 중요한 역할을 하는 내측 측두엽(mesial temporal lobe)에서 연령이 증가할수록 부피가 감소함을 확인한 연구도 있다.²⁸

본 연구에서는 낮은 사회경제학적 수준의 환자가 후각 장애 환자의 비율 상으로는 높지 않으나, 신경퇴행성 질환의 발생 위험도는 유의하게 높게 관찰되었다. 타 연구에서는 낮은 소득 수준 군에서 후각 장애가 더 많이 나타남을 보고하였으나⁴, 본 연구에서는 이와는 반대로 중간 이상의 사회경제학적 수준의 환자 군에서 가장 많이 관찰되었으나 신경퇴행성 질환 발생 위험도는 하위 군에서 더 높았던 원인은 높은 소득 수준의 사람들이 낮은 소득 수준의 사람들보다 쉽게 의료기관에 접근할 수 있으며, 비교적 건강한 생활 습관을 영위하며, 환경 독성물질 등의 노출도 적기 때문으로 사료된다.⁸ 현재 국내에서는 후각검사가 비급여로 진행되어 비교적 고가의 진료비가 필요하기 때문에, 의료급여 군과 같은 낮은 소득 수준의 환자의 경우 후각저하가 있어도 진료나 검사를 꺼려하는 경향이 있기 때문에 이 역시 고려해야 할 것으로 사료된다.

흡연과 관련해서는 본 연구에서는 의미 있는 결과가 관찰되지 않았다. 흡연에 대해서는 후각에 나쁜 영향을 미친다는 연구와 영향을 미치지 않는다는 연구가 있어 아직

논란 중이다.²⁵ 본 연구에서는 후각장애 환자 내에서 흡연 환자의 유병률을 확인하였으나, 실제 후각장애와 흡연의 관련성을 확인하기 위해서는 국민 표본 집단 내에서의 흡연 인구의 수를 고려하여 그 중 후각장애가 관찰된 환자의 유병률 및 상관관계를 분석하여 현 연구와의 차이 여부를 확인할 필요가 있겠다. BMI 역시 국민 표본 집단이 전체 인구에서의 비율을 반영한다고 볼 수 있으나, 표본 내의 BMI에 따른 분포를 확인하여 이에 대입하여 후각장애 환자의 분포의 차이를 확인함으로써 본 연구의 타당성을 확인할 수 있는 후속 분석이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 동반질환과 관련하여 신경퇴행성 질환 발생에 유의한 영향을 주는 위험인자는 당뇨와 우울증 이었다.

당뇨의 경우에는 신경병증(neuropathy)과 관련하여 연구들이 보고된 바 있다. 합병증이 있는 당뇨 환자에서 후각 장애를 호소하는 경우가 많았고, 이에 당뇨의 합병증으로 나타나게 되는 미세혈관계(microvascular)와 큰혈관계(macrovascular) 합병증이 후각 장애와 관련성이 있음을 연구하고 있다.²⁹ 당뇨병성 망막병증 환자에서 후각 장애가 유의하게 높게 관찰되었다는 연구도 보고된 바 있다.³⁰ 또한, 당뇨병성 신경병증 환자에서 인지저하가 관찰되고, 이에 당뇨 환자에서 신경퇴행성 증상과 후각 장애와의 관련성을 본 연구도 있었다.³¹ 이와 같이 당뇨와 후각 장애에 관하여 연관성들이 많이 연구되고 있으며, 인지 장애에 대해서도 두 질환과의 연관성이 같이 보고되고 있어 당뇨 환자에서 합병증 유무 및 유병 기간 등을 후각 장애와의 관련성을 분석하는 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

후각 장애 환자에서 삶의 질 변화를 분석한 연구에 따르면 약 69%의 환자가 후각 장애 발생 이후 식사의 즐거움 및 사회 활동의 즐거움 감소로 인한 어려움을 호소하였다.³² 본 연구에서 후각 장애 환자들 중 신체질량계수가 저체중인 환자군과 과체중인 환자군이 두드러지게 정상군보다 많은 것도 식사와 관련한 어려움을 보여주는 지표로 사료된다. 후각 장애에 따른 이차적인 증상으로 식욕부진으로 인한 체중 감소와 후각 및 미각 인지 저하로 인한 섭취 증가로 인한 체중 증가가 모두 나타날 수 있기 때문이다. 이와 같이 삶의 질과 밀접한 관련이 있는 식사, 사회적 안정감 감소 및 안전에 대한 둔감 및 걱정 증가, 개인 위생의 어려움 등이 환자들의 사회적 참여 감소를 조장하게 되고, 우울증으로 발전하는 경우도 높다. 본 연구의 결과에서도 후각 장애 환자에서 우울증을 동반하는 경우가 유의하게 높았으며, 특히 우울증이 동반되어 있는 경우 신경퇴행성질환으로의 발생 가능성도 유의하게 높은 것으로 나타났다. 후각 장애가 장기적으

로 일으키는 신경계의 영향으로 나타나는 우울증을 분석한 연구에 따르면, 점막의 부종으로 인한 후각 입자가 후각 신경을 자극하지 못하거나, 바이러스나 외력으로 인한 후각 신경의 손상으로 후각구(olfactory bulb)로 들어오는 신호가 감소하게 되면 편도체(amygdala)와 변연계의 회로(limbic circuit)로 가는 신호 역시 감소되고, 이는 전반적인 뇌의 기능에 영향을 주게 되고, 이로 인해 후각 장애 환자의 25~33% 가량의 환자가 우울증상을 동반하게 된다고 한다.³³ 신경계에 장기적으로 일으키는 영향을 살펴보면, 우울증 뿐만 아닌 신경퇴행성 질환에도 부정적인 영향을 줄 수 있을 것이라 사료되며, 이에 대해 현재 많은 연구들이 진행 중으로 본 연구의 후속 연구로 우울증 환자에서의 객관적 후각검사를 통해 신경퇴행성 질환으로의 가능성을 유추해볼 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 국민건강보험 데이터베이스를 이용하여 처음으로 국내 후각 장애의 질병관리를 위한 기초 역학정보인 유병률과 발생률을 확인했다는 점에서 임상적, 학문적 의의가 있다. 국민의 표본 집단을 조사한 대단위 연구로 또한 우리나라 후각 장애 환자들에서 기초 특징 분석을 통해 임상적 접근에 도움을 주는 중요한 정보가 될 것으로 사료된다. 본 연구를 기초로 하여 더욱 세분화되고 체계적인 후속 연구가 진행되어야 하며, 이를 바탕으로 위험인자 분석을 통해 체계적인 관리 및 임상적 적용에 도움이 될 것이다.

제2절 정책제언 및 연구의 제한점

본 연구에서는 후각 장애의 위험인자 분석 항목에서는 다빈도 내과 질환 및 이비인후과 질환을 분석하였으며, 이에 국외에서 진행한 기존 연구들과 비교적 비슷한 결과를 나타냈다. 후각 장애는 그동안 타 감각기 질환에 비해 관심이 부족했던 실정으로, 위험인자 분석을 통해 관리가 필요하다.

또한, 신경퇴행성 질환의 경우 노인 인구가 증가하고 있는 현 상황에서 모든 노인 인구에서 신경퇴행성질환에 대한 선별검사를 진행하면 도움이 되겠으나, 현실적으로 재정적, 인력적 어려움이 있다. 후각 장애가 신경퇴행성질환의 초기 증상으로 발현된다는 보고는 이미 학계에 인정되고 있으나, 후각 장애가 있는 환자가 실제로 내원하여 진단받는 비율은 타 질환에 비해 많이 저조한 실정이다. 이에, 후각 장애와 신경퇴행성질환과의 연관성을 알아보고자 한 항목에서는 우울증, 당뇨 등에서 관련성이 확인되었고, 후각 장애가 고령의 환자에서 많이 발생한 결과를 고려한다면, 당뇨나 우울증이 있으며

후각 관련 증상을 호소하는 환자에서는 신경퇴행성질환의 초기 선별검사 등을 진행하여, 보다 초기에 환자를 진단하고 치료할 수 있을 것이다.

하지만, 후각검사는 시력검사나 청각검사처럼 현재 기본 건강검진에 포함되어 있지 않기 때문에 후각장애를 진단하는 것이 환자가 병원을 내원하는 행태에 영향을 받게 된다. 이에 병의원 등 의료기관에 내원하여 후각 장애를 진단받은 사람만을 기준으로 의료기관에서 입력하는 상병코드를 기초로 한 진단 청구자료만을 통한 본 연구의 유병률 분석은 실제 환자의 주요 질병을 100% 반영하지 못하며 타 연구의 보고와 비교해볼 때 유병률이 낮은 경향을 보인다. 청구자료 분석은 항상 진단의 검정 문제를 가지고 있어 실제 유병률 및 발생률보다 축소되었을 가능성이 크다. 특히 후각 장애의 경우에는 후각 장애를 질병으로 인지하지 않거나 한의원 등의 타 치료를 시행하는 환자의 수가 일반적인 타 질환보다 많은 실정이기 때문이다. 후각 장애의 특성 상, 환자별 회복 양상 및 정도가 다르며, 장기간의 추적 관찰 및 검사가 필요하나 관찰 중 loss 되는 환자의 수가 많고, 혈액 검사 등과 같은 객관적 회복 정도 확인이 어려운 점이 있어 후각 장애의 자연 경과에 관해서는 현 연구로는 확인이 불가하다는 제한점이 있다. 이에 미국에서는 2012년부터 코호트 연구 대상들에게 간단한 후각 및 미각 테스트를 같이 시행하고 있다.⁵ 이를 통해 정확한 유병률 및 발생률을 확인하고 더불어 각 위험인자들과의 상관관계를 더욱 확실히 규명할 수 있다. 하지만, 한국은 아직 후각검사가 보편적으로 이루어지지 않고 있으며, 표준검사가 정해져 있지 않아 중구난방식으로 검사가 이루어지고 있는 실정이다. 현재 국내에서 후각장애를 확인하기 위해 사용하는 후각 검사의 실행률 확인과 관련하여, 현 환자 코호트 내에서는 실행 여부 확인이 불가한 상황으로 추후 연구에서는 실제로 후각검사를 진행한 환자들을 대상으로 후각저하, 후각소실 등을 분류하여 실제 유병률을 확인 및 보완하는 절차가 필요할 것으로 사료된다.

또한, 알레르기 비염이나 만성 부비동염 및 비용종 환자의 경우, 후각 증상을 호소하지만, 후각 장애 진단 청구 코드를 같이 입력하지 않는 경우도 많으므로, 이 역시 축소의 원인이 될 수 있겠다.

후각 장애의 두 분류인 정성적(qualitative) 후각 장애와 정량적(quantitative) 장애 중 정량적 후각 장애는 정신과적 질환과 관련성이 높은 것으로 알려져 있다. 유병률은 환후각의 경우 0.8-2.1%, 착후각은 ~4%로 조사되나, 본 연구에서는 정성적 후각 장애와 정량적 후각 장애를 구분하여 분석하지 못하였고, 이는 추후 후속 연구를 통해 더욱 세분화된 조사가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

참고문헌

1. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T et al., Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127(5):497-503.
2. Hummel T, Nordin S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. Acta Otolaryngol. 2005, 125: 116-121.
3. Malaty J, Malaty IA. Smell and taste disorders in primary case. Am Fam Physician 2013;88(12):852-9.
4. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, et al. Prevalence of olfactory impairment in older adults. JAMA 2002;288:2307-2312.
5. Hoffman HJ, Rawal S, Li CM, Duffy VB. New chemosensory component in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): first-year results for measured olfactory dysfunction. Rev Endocr Metab Disord;2016;17:221-240.
6. Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117(5):519-28.
7. Katotomichelakis M, Simopoulos E, Zhang N, et al. Olfactory dysfunction and asthma as risk factors for poor quality of life in upper airway diseases. Am J Rhinol Allergy 2013;27(4):293-8.
8. Lee WH, Wee JH, Kim DK, et al. Prevalence of subjective olfactory dysfunction and its risk factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. PLoS ONE 2013;8(5):e62725
9. Lee JY et al., Cohort Profile: The National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea, International Journal of Epidemiology, 2015
10. Holbrook EH, Leopold DA. An updated review of clinical olfaction. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2006;14:23-28.
11. Hong SC, Ahn JY, Cho JH, Lim DJ, Park GH. Clinical analysis of the etiology of Korean olfactory disorders. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 2008;51(8):717-721.

12. Dhong HJ, Shin DB, Rho HI, et al. Clinical analysis of olfactory disorders. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2004;44(9):946-50,2.
13. Nordin S, Brämerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008, 8: 10-15.
14. Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002, 128: 635-641.
15. Albers MW, Tabert MH, Devanand DP. Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(5):379-86.
16. Morley JH, Duda JE. Olfaction as a biomarker in Parkinson's disease. *Biomark Med* 2010; 4(5):661-70.
17. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol*. 2012;8:329-339
18. Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, et al. Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease Dementia. *JAMA Neurol* 2016;73(1):93-101.
19. Ruan Y, Zheng XY, Zhang HL et al., *JNR* 2012;90:1693-1700.
20. Devanand DP, Tabert MH, Cuasay K, et al. Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 1593-1600.
21. Graves AB, Bowen JD, Rajaram L et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E ε 4 status. *Neurology* 1999; 53: 1480-87.
22. Doty RL. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *Lancet Neurol* 2017;16:478-88.
23. Yilmaz Y, Ince E, Ugurlu H, et al., Clinical assessment and implication of olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders of childhood and adulthood: a review of literature. *J Neurobehavioral Sciences*. 2015;2(1):1-14.
24. Bojanowski V, Hummel T, Croy I. Isolated congenital anosmia-clinical and daily life aspects of a life without a sense of smell. 2013; *Laryngorhinootology*. 2013;92(1):30-33.
25. Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skovde population-based study. *Acta Otolaryngol* 2004;124:1171-1173

26. Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JBJr. Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium. *Arch Otolaryngol* 1984;110:641-646.
27. Jones N, Rog D. Olfaction: a review. *J Laryngol Otol* 1998;112:11-24.
28. Jerrigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, et al. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging* 2001;22:581-594.
29. Zaghoul H, Pallayova M, Al-Nuaimi O et al, Association between diabetes mellitus and olfactory dysfunction: current perspectives and future directions. *Diabet Med*. 2018;35(1):41-52.
30. Gouveri E, Katotomichelakis M, Gouveris H, et al. Olfactory dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an additional manifestation of microvascular disease? *Angiology* 2014; 65: 869-876.
31. Sanke H, Mita T, Yoshii H et al. Relationship between olfactory dysfunction and cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106: 465-473.
32. Keller A, Malaspina D. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2013;13(1):8.
33. Landis BN, Croy I, Haehner A. Long lasting phantosmia treated with venlafaxine. *Neurocase* 2012;18(2):112-114.

연구보고서 2017-20-032

한국인에서의 후각 장애의 역학적 분석 및 신경 퇴행성질환의 연관성 연구

발행일	2018년 7월 31일
발행인	김성우
편집인	최윤정
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