

연구보고서 2018-20-009

www.nhimc.or.kr

한국인 말단비대증의 역학적 현황 및 합병증 분석

박경혜 · 남주영 · 박세희 · 구철룡
이은직 · 이영기 · 육태미

NHIS

2018 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서

2018-20-009

한국인 말단비대증의 역학적 현황 및 합병증 분석

박경혜 · 남주영 · 박세희 · 구철룡
이은직 · 이영기 · 육태미



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 내분비내과	박경혜
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 내분비내과	남주영
		박세희
	국립암센터 갑상선내과	이영기
	연세의료원 세브란스병원 내분비내과	이은직
		구철룡
	국민건강보험 일산병원 연구분석팀	육태미

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2018-20-009

NHIMC-2018-01-005

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험공단 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

머리말

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

말단비대증은 고혈압, 당뇨병, 고지혈증과 같은 대사질환이 흔히 동반되며 동맥경화증, 뇌졸중, 심근경색 및 악성종양과 같은 합병증으로 인해 일반인에 비해 사망률이 증가하는 것으로 알려져 왔으나 최근 치료성적의 향상으로 인해 사망률이 감소하고 있다. 우리나라는 말단비대증과 같은 희귀질환에 대해 본인부담을 경감해주는 제도를 시행하고 있다. 이와 같은 제도적 뒷받침은 많은 말단비대증 환자들의 치료에 큰 도움이 되고 있으며, 실제로 우리나라는 전세계적으로 말단비대증 치료성적이 가장 뛰어난 나라이다. 국가제도의 뒷받침은 말단비대증 환자들의 치료에 반드시 필요하며 다행히 희귀질환관리법에 의해 지속적 지원을 받을 수 있게 되어 다행이라고 생각된다.

본 연구결과는 말단비대증의 발생률 및 관련 합병증의 빈도 및 합병증과 관련된 요인에 대해 청구자료를 최초로 분석한 자료이다. 이를 근거로 말단비대증 환자를 조기에 진단하고 적절히 치료해야 하는 이유를 밝히고 있다 또한 희귀질환 레지스트리 구축 시 필요항목들에 대해 제시하였다.

본 연구결과를 우수 학술지에 논문으로 발표하여 희귀질환 연구 시 우리나라 건강보험자료의 우수성의 세계적으로 홍보할 수 있는 기회가 되고, 이를 근거로 유사연구의 기저연구 역할이 되기를 기대한다.

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

2019년 1월

국민건강보험공단 일산병원장

김성우

일산병원 연구소 소장

최운정

목차

요약	1
제1장 서론	7
제1절 연구 배경 및 필요성	9
제2절 연구목적	10
제2장 문헌고찰	11
제1절 말단비대증 질환 개요	13
제2절 말단비대증의 합병증	16
제3장 연구내용 및 방법	25
제1절 연구대상	27
제2절 연구내용 및 연구방법	30
제4장 연구결과	35
제1절 말단비대증의 발생률	37
제2절 말단비대증의 합병증	43
제5장 결론	57
제1절 고찰	59
제2절 결론 및 정책제언	62
참고문헌	65

표목차

<표 3-1> 뇌하수체종양의 분류	28
<표 3-2> 뇌하수체 종양의 치료방법 설명	29
<표 3-3> 뇌심혈관질환 설명	32
<표 4-1> 연도별 뇌하수체종양 발생률	37
<표 4-2> 뇌하수체종양 연령군별 발생률 -남자	38
<표 4-3> 뇌하수체종양 연령군별 발생률 -여자	39
<표 4-4> 연도별 말단비대증 발생률	40
<표 4-5> 말단비대증 연령군별 발생률 -남자	41
<표 4-6> 말단비대증 연령군별 발생률 -여자	42
<표 4-7> 말단비대증 환자 중 고혈압과 당뇨병 유병 비율	43
<표 4-8> 말단비대증 환자에서 고혈압의 표준화유병비	44
<표 4-9> 말단비대증 환자에서 당뇨병의 표준화유병비	44
<표 4-10> 말단비대증 환자에서 연령군별 고혈압 표준화유병비	45
<표 4-11> 말단비대증 환자에서 연령군별 당뇨병 표준화유병비	45
<표 4-12> 말단비대증 진단년도의 신규 암발생자 및 발생률 분석	46
<표 4-13> 말단비대증 진단년도 이후 암발생빈도	47
<표 4-14> 말단비대증 진단년도 이후 발생한 암종	48
<표 4-15> 말단비대증 환자의 암 발생에 영향을 주는 요인 - 단변량 분석	50
<표 4-16> 말단비대증 환자의 암 발생에 영향을 주는 요인 - 다변량 분석 1	50
<표 4-17> 말단비대증 환자의 암 발생에 영향을 주는 요인 - 다변량 분석 2	51
<표 4-18> 말단비대증 진단년도 이후 뇌심혈관질환 발생빈도	51

<표 4-19> 말단비대증 진단년도 이후 발생한 뇌심혈관질환의 종류 및 빈도	52
<표 4-20> 말단비대증 환자의 뇌심혈관질환 발생에 영향을 주는 요인 - 단변량 분석	53
<표 4-21> 말단비대증 환자의 뇌심혈관질환 발생에 영향을 주는 요인 - 다변량 분석	53
<표 4-22> 말단비대증 진단 이후 사망 발생현황	54
<표 4-23> 말단비대증 환자의 사망에 영향을 주는 요인 - 단변량 분석	55
<표 4-24> 말단비대증 환자의 사망에 영향을 주는 요인 - 다변량분석 1	55
<표 4-25> 말단비대증 환자의 사망에 영향을 주는 요인 - 다변량분석 2	56
<표 5-1> 암등록 통계자료 - 일반인구의 암 발생률	60
<표 5-2> 2015년 우리나라 주요 암 발생현황 - 남녀 전체	61

그림목차

[그림 2-1] 2000년 이전 연구에서의 말단비대증 발생률	15
[그림 2-2] 인구기반 코호트 연구에서 말단비대증 발생률	15
[그림 2-3] 성장호르몬이 포도당대사에 미치는 영향	17
[그림 2-4] 말단비대증의 암 위험도 연구 결과 요약	19
[그림 2-5] 말단비대증의 암 위험도에 대한 메타분석	19
[그림 2-6] 말단비대증의 심혈관질환에 대한 영향	21
[그림 2-7] 과거 말단비대증 환자들의 사망률	21
[그림 2-8] 성장호르몬 조절상태에 따른 사망률 차이	22
[그림 2-9] 최근 말단비대증 환자들의 사망률	23
[그림 4-1] 뇌하수체종양 연령군별 발생률 -남자	38
[그림 4-2] 뇌하수체종양 연령군별 발생률 -여자	39
[그림 4-3] 말단비대증 연령군별 발생률 -남자	41
[그림 4-4] 말단비대증 연령군별 발생률 -여자	42
[그림 4-5] 말단비대증 환자 중 고혈압환자 비율	43
[그림 4-6] 말단비대증 환자 중 당뇨병환자 비율	43
[그림 4-7] 말단비대증 환자에서 연령군별 고혈압 표준화유병비	45
[그림 4-8] 말단비대증 환자에서 연령군별 당뇨병 표준화유병비	46
[그림 4-9] 말단비대증 진단년도 이후 암발생빈도	47
[그림 4-10] 말단비대증 진단년도 이후 발생한 암종 비율	49

요약



요약

1. 연구 배경 및 목적

말단비대증은 내분비대사질환 중 대표적인 희귀질환으로 과도한 성장호르몬의 분비로 인해 발생하는 질환을 총칭한다.

말단비대증 환자는 지속적으로 높은 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자 (IGF-1)에의 노출로 인해 포도당 불내성과 당뇨병, 고혈압, 좌심실비대, 동맥경화, 판막질환, 부정맥, 심혈관질환, 악성종양의 유병률 및 발생률이 증가하고 이로 인해 평균수명이 단축된다고 알려져 있었다. 하지만 2000년 후반부터 발표된 연구들에서는 말단비대증 환자들의 사망률이 일반인구보다 높지 않거나 약간 높은 정도로 과거에 비해 사망위험이 낮아진 것으로 보인다. 이는 말단비대증에 대한 치료성적이 크게 향상되어 성장호르몬 수치가 잘 조절되었기 때문으로 해석된다.

말단비대증은 2009년부터 희귀난치성질환으로 산정특례제도의 적용을 받고 있었고 최근 희귀질환관리법 (16.12.30시행)에 따라 질병관리본부의 희귀질환지원센터에서 관리될 예정이다. 이처럼 국가의 재정을 투입, 관리하는 상황에서 효율적 재정사용 및 관리를 위해서는 기본적인 발생률뿐만 아니라 향후 환자들이 겪게 될 여러 합병증 및 이로 인한 건강영향에 대한 정보가 필요하다. 하지만 말단비대증의 역학에 대한 국내 연구결과는 매우 빈약하다.

이번 연구의 목적은 첫째로 말단비대증과 관련된 희귀질환관리제도 운영에 필요한 기본적인 역학정보, 즉 발생률 및 합병증에 대한 정보를 제공하여 국민건강보험공단 및 질병관리본부에 도움이 되고자 하며, 둘째로는 임상의로써 말단비대증 환자들이 적절한 치료 및 합병증 관리를 받을 수 있는 제도마련 및 국내 맞춤형 진료지침 개발에 도움이 되고자 하는 것이다.

2. 연구결과

이번 연구에서 확인된 2009-2014년 말단비대증의 발생률은 인구 100만명 당 4.4명에서 5.8명이었다. 연구 결과는 기존 국내 연구에서 권 등이 보고한 수치보다 약간 높았다. 2003-2007년 내분비학회 주관으로 시행한 설문조사 형식의 연구에서 확인된 발생률은 인구 100만명 당 3.8-4.1명이었다 (Kwon et al., 2013). 또한 외국 연구들에서도 대부분 100만명 당 3-4명의 발생률을 보고하였다.

전체 말단비대증 환자 중 고혈압을 가지고 있는 환자는 28%~36% 였고 당뇨병을 가지고 있는 환자는 15%~22% 였다. 말단비대증의 표준화유병비를 계산한 결과 말단비대증 환자들은 일반인보다 고혈압은 1.7-2.1배, 당뇨병은 2.5-4.3배 높은 유병률을 가지고 있음을 확인하였다. 연령군별 분석에서 당뇨병 및 고혈압 모두 젊은 연령군에서 일반인구보다 유병률이 훨씬 높았다. 이러한 결과들은 젊은층에서 발생한 말단비대증은 대사질환의 발생, 특히 당뇨병에 영향을 많이 준다는 점을 간접적으로 보여주는 증거라고 하겠다.

2009년부터 2014년까지의 말단비대증 발생자 1560명의 악성종양 조발생률은 인구 10만명 당 2755명에서 4977명, 연령표준화발생률은 인구 10만명 당 1791명에서 3227명이었다. 2015년의 우리나라 암등록통계자료에 따르면 2009년부터 2014년까지의 조발생률은 인구 10만명 당 390-450명, 연령표준화 암발생률은 290-325명 이었다.

말단비대증에서 발생한 암종은 갑상선암이 39%, 대장암이 12%로 전체 암의 절반을 차지하여 기존 문헌에서의 보고와 유사하였다. 일반인구와 비교했을 때는 차이가 있었다. 2015년 우리나라 일반인구의 암발생현황 자료에 의하면 위암의 빈도가 가장 높았고 대장암은 12.5%, 갑상선암은 11.7%여서 말단비대증 환자에서 많이 발생한 암의 종류는 일반인구와 차이가 있었다.

말단비대증 환자 중 진단 시 연령이 높고 동반질환으로 당뇨병을 가진 경우 추적관찰 중 암 발생 위험이 높은 것으로 확인되었다. 따라서 말단비대증 진단 초기 나이가 많고 동반된 대사질환이 많은 환자들에서는 향후 암 발생 위험이 높음을 인지하고 암에 대한 지속적인 추적관찰이 필요하겠다.

뇌심혈관질환 발생군은 비발생군에 비해 진단 시 평균나이가 많았고 진단 시 당뇨병 및 고혈압을 동반한 비율이 더 높았다. 다변량 분석 결과에서는 진단 시 당뇨병과 고혈압을 동반한 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 향후 뇌심혈관질환 발생에 유의한 영향을

주는 것으로 확인되었다.

뇌심혈관질환의 발생은 진단 이후에도 꾸준히 발생하였다, 따라서 말단비대증 진단 초기 나이가 많고 고혈압과 당뇨병과 같은 대사질환을 동반한 환자들은 뇌심혈관질환 위험군으로 판단하여 이벤트 발생을 줄이기 위해 노력해야 한다. 고혈압과 당뇨병 조절을 좀 더 철저히 하고 비만, 운동부족, 흡연 등과 같은 다른 위험인자 관리를 위한 환자교육을 시행해야 할 것이다.

말단비대증 진단 후 추적관찰 중 사망한 66명의 경우 진단 시 나이가 생존군보다 크게 높았고 진단 시점에 모든 종류의 동반질환을 많이 가지고 있었다. 다변량 분석 결과는 나이구분 기준을 40세와 50세로 했을 때 약간의 차이가 있었지만 진단 시 연령이 높고 동반질환을 많이 가지고 있을수록 사망 위험이 높았다.

사망 역시 뇌심혈관질환과 마찬가지로 진단 이후에 꾸준히 발생하였다, 말단비대증 진단 초기 나이가 많고 고혈압, 당뇨병과 같은 대사질환을 가지고 있고, 과거 악성종양 및 뇌심혈관질환을 경험한 환자들은 사망위험이 높았다. 따라서 진단 시 위와 같은 특성을 가진 환자들은 성장호르몬 조절을 더욱 철저히 하고 동반질환의 치료 및 다른 위험인자 관리를 통해 사망률을 낮추기 위해 노력해야 할 것이다.

3. 결론 및 제언

이번 연구는 국민건강보험 청구자료를 이용하여 우리나라에서 최초로 진행된 말단비대증 역학연구이다. 이번 연구를 통해 국가수준에서의 말단비대증의 발생률 및 성별 연령군별 차이를 확인할 수 있었다. 또한 말단비대증과 관련된 합병증 중에서 고혈압, 당뇨병, 악성종양, 뇌심혈관질환 및 사망의 현황과 연관인자를 분석함으로써 앞으로 말단비대증의 관리에 필요한 기초자료를 제공하였다고 생각된다.

이 연구결과를 통해 아래 두 가지를 제언하고자 한다.

말단비대증 환자의 정확한 역학을 알기 위해서는 진단 이후 치료경과와 합병증 발생에 대한 모든 정보를 포함하는 레지스트리 구축이 필요하다. 다행히 질병관리본부에서 관리하게 됨으로써 레지스트리 구축을 위한 기본조건은 충족되었다. 레지스트리 구축 시 정책적, 학문적 의미를 모두 충족시킬 수 있는 항목들로 구성되어야 한다. 본 연구를 통해 연구자가 제시하는 항목은 다음과 같다.

- **역학적 특성:** 발병나이, 성별, 가족력, 환자가 인지하는 증상의 시작 시점
- **합병증:** 대사질환 유무 및 진단시기, 대사질환 발생의 위험인자 (비만, 음주, 흡연, 운동여부, 대사질환 가족력), 악성종양, 심혈관질환 (심근경색, 협심증, 심근질환 등) 뇌혈관질환 (뇌경색, 뇌출혈 등), 근골격계 질환 (손목터널증후군, 골절, 골다공증 등), 수면무호흡증, 불임,
- **의료이용:** 외래이용 (횟수 및 이용 사유), 입원여부 및 사유, 이용 의료기관 등
- **검사 및 치료 내역:** 진단 및 추적관찰 중 시행된 구체적인 검사결과 (성장호르몬, IGF-1, 자기공명영상검사결과), 사용약제, 수술내역 및 수술결과, 병리결과, 방사선 치료 유무 등
- **삶의 질 척도**

위에서 제시한 항목 외에 유관학회 및 전문가의 의견을 자세히 수렴하여 레지스트리 구축 시 반영할 것을 제안한다.

이번 연구에서 진단 시 나이가 많고 동반질환이 많은 환자들이 뇌심혈관질환, 암, 사망의 합병증이 높았던 것은 이 환자들이 합병증의 고위험군일 수도 있지만 진단이 늦어져 지속적으로 높은 성장호르몬 및 IGF-1에 노출된 결과로 보는 것이 타당하다. 따라서 드문 질환이긴 하지만 말단비대증이 의심되는 경우를 임상 의들이 빨리 인지하고 적절한 스크리닝 검사를 시행할 수 있도록 임상현장에 대한 교육이 필요하다. 합병증 발생을 줄이기 위해서는 성장호르몬 조절이 필수적이므로 호르몬 조절을 위한 적극적인 치료가 이루어져야 한다. 대사질환은 뇌심혈관질환, 악성종양, 사망률 증가에 영향을 주기 때문에 대사질환의 치료 및 대사질환 위험인자 (비만, 흡연, 음주, 운동부족 등)에 대한 관리에도 관심을 가져야 한다. 이러한 내용을 임상진료지침에 추가할 것을 제안한다. 이번 연구에서 확인된 내용들을 임상에 적용함으로써 많은 환자들이 도움을 받을 수 있기를 바란다. 또한 일반인들에게도 말단비대증에 대한 정보를 알려서 질병의 임상 증상 및 초기 징후를 인지하고 질병 초기에 진단 및 치료를 받을 수 있도록 해야 할 것이다.

제 1 장

서 론

제 1 절 연구의 배경 및 필요성	9
제 2 절 연구 목적	10

제1장 서론

제1절 연구 배경 및 필요성

말단비대증은 내분비대상질환 중 대표적인 희귀질환으로 과도한 성장호르몬의 분비로 인해 발생하는 질환을 총칭한다. 말단비대증의 가장 흔한 원인은 뇌하수체종양이며, 전체 기능성 뇌하수체종양의 중 1/3을 차지하는 것으로 알려져 있다. 말단비대증은 성장호르몬의 과잉분비로 인해 고혈압, 당뇨병, 고지혈증과 같은 대사질환이 흔히 동반되며 동맥경화증, 뇌졸중, 심근경색 및 악성종양과 같은 합병증 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 합병증으로 인해 정상인에 비해 사망률이 증가하고 평균수명이 10년 이상 단축되는 것으로 알려져 있다.

하지만 2000년 후반부터 발표된 연구들에서는 말단비대증 환자들의 사망률이 일반인 구보다 높지 않거나 약간 높은 정도로 보고하여 과거에 비해 사망위험이 낮아진 것으로 보인다. 이는 말단비대증에 대한 치료성적이 크게 향상되어 성장호르몬 수치가 잘 조절되었기 때문으로 해석된다. 하지만 성장호르몬 수치가 잘 조절되지 않았던 환자들은 여전히 높은 사망률을 보여주어 말단비대증환자들의 사망을 줄이기 위해서는 적극적인 치료가 중요하다.

말단비대증 환자에서 일차적인 치료는 수술이다. 수술 후 잔여종양이 있거나 성장호르몬이 많이 분비되는 경우 내과적 치료를 시작한다. 말단비대증의 내과적 치료에는 소마토스타틴 유사체(octreotide, lanreotide, pasireotide), 성장호르몬 수용체 길항제(pegvisomant), 경구용 도파민 작용제(cabergoline) 등이 사용된다. 소마토스타틴 유사체의 개발로 말단비대증 환자의 치료성적이 크게 향상되었다. 이 약제들은 성장호르몬을 분비하는 뇌하수체 종양 세포에 발현되는 소마토스타틴 수용체에 결합하여 성장호르몬 분비 억제효과 및 종양 크기의 감소 효과를 나타낸다. 1개월 간격으로 투약하는 소마토스타틴 유사체들은 가격이 매우 고가이고 성장호르몬 수치가 조절되는 한 지속적으로 투약해야 하기 때문에 비용이 많이 소요된다. 2015년 일산병원 정책연구 보고서에 따르면 뇌하수체종양 중 말단비대증 환자들의 1인당 총 진료비가 가장 높았다.

우리나라의 말단비대증 치료성적은 세계적 수준을 자랑한다. 이는 임상의들의 수술실력이 뛰어나고 수술 후 약물치료를 적극적으로 하기 때문이며 이러한 적극적 치료요 가능했던 배경으로는 의학기술의 발달 외에 희귀질환 지원제도가 있었다. 말단비대증은 2009년부터 희귀난치성질환으로 산정특례제도의 적용을 받고 있다. 본인부담 10%로 경감해주는 산정특례제도는 환자들이 적절한 치료를 받는데 많은 도움이 되고 있다. 최근 희귀질환관리법 (16.12.30시행)에 따라 앞으로는 질병관리본부의 희귀질환지원센터에서 관리될 예정이어서 지속적인 지원을 위한 제도의 뒷받침이 가능해졌다.

이와 같은 국가제도의 뒷받침은 말단비대증 환자들의 치료에 반드시 필요하다. 희귀질환관리법에 의해 지속적 지원을 받을 수 있게 되어 제도적 뒷받침이 마련된 것은 다행이라고 생각된다. 국가의 재정을 투입, 관리하는 상황에서 효율적 재정사용 및 관리를 위해서는 기본적인 발생률뿐만 아니라 향후 환자들이 겪게 될 여러 합병증 및 이로 인한 건강영향에 대한 정보가 필요하다. 하지만 말단비대증의 역학에 대한 국내 연구결과는 매우 빈약하다.

환자들을 치료하는 임상의사 입장에서는 의학지식과 함께 국가제도의 뒷받침이 필요하다. 따라서 임상의는 효과적인 제도의 운영에 도움이 되는 자료를 국가에 제공할 필요가 있다.

제2절 연구목적

이번 연구의 목적은 아래와 같다.

- 1) 말단비대증과 관련된 희귀질환관리제도 운영에 필요한 기본적인 역학정보, 즉 발생률 및 합병증에 대한 정보를 제공하여 국민건강보험공단 및 질병관리본부에 도움이 되고자 한다.
- 2) 임상의로서 말단비대증 환자들이 적절한 치료 및 합병증 관리를 받을 수 있는 제도마련 및 국내 맞춤형 진료지침 개발에 도움이 되고자 한다.

제2장

문헌고찰

제 1 절 말단비대증 질환 개요	13
제 2 절 말단비대증의 합병증	16

제2장 문헌고찰

제1절 말단비대증 질환 개요

말단비대증은 과도한 성장호르몬의 분비로 인해 발생하는 질환이다. 말단비대증의 가장 흔한 원인은 뇌하수체에 분포하는 성장호르몬 분비세포에 생긴 종양이다. 호르몬을 분비하는 뇌하수체종양을 기능성 뇌하수체종양이라고 하며, 말단비대증은 기능성 뇌하수체종양의 중 1/3을 차지하는 것으로 알려져 있다. 뼈의 성장판이 닫히기 전에 발병할 경우 거인증으로 나타나게 된다.

1. 발생률

말단비대증은 전세계적으로 발생률이 매우 낮게 보고되고 있다. 말단비대증의 발생률에 대한 보고들을 살펴보면 지역 및 연구시기에 따라 차이가 있지만 대체로 인구 100만명 당 대략 2-5명이었다.

스페인에서 발표된 자료에서는 1997-2009년까지의 인구 100만명 당 발생률은 2.5명이었고 (G Sesmilo et al., 2010), 벨기에에서 발표된 자료에 의하면 2003-2004년까지의 발생률은 인구 100만명 당 1.9명 이었다 (M Bex et al., 2007). 그리고 독일의 경우 2003-2005년 기간 동안 말단비대증은 인구 100만명 당 3-4명 발생하였다고 보고하였으며 (M Reincke et al., 2006), 스웨덴의 1991-2011년 사이 말단비대증 발생률은 인구 100만명 당 3.64명 이었다 (Arnardottir S, et al., 2014). 또한 북아일랜드에서 1984년부터 25년 간 발생한 말단비대증은 인구 100만명 당 5.5명 이었다 (Ritchie CM et al., Ulster Med J. 1990).

권오빈 등이 발표한 우리나라 자료에 의하면, 대한내분비학회 연구위원회 주관으로 전국 74개의 2차, 3차 의료기관에서 말단비대증으로 치료를 받은 환자의 의무기록을 후향적으로 수집하여 총 1350명의 환자의 기록을 분석한 결과 평균 연간 발생률은 인구 100만명 당 3.9명이었다.

최근 미국에서 발표된 두 개의 논문에서는 과거 발표된 논문들에 비해 3배가량 높은

발생률을 보고하였다. 2008-2013년 두 개의 사보험 청구자료에 따르면 인구 100만명 당 11.7명, 9.6명의 발생률을 보여주었다 (Michael S et al., 2016). 미국의 다른 보험 청구자료를 이용한 연구에서도 2008-2012년 기간동안 인구 100만명당 발생률을 약 11명으로 높게 보고하였다. (Burton et al., 2016)

지금까지 발표된 자료들을 살펴보면 2000년대 이전 자료들에서는 말단비대증의 발생률은 인구 100만명 당 평균 3.3명이었다. (Holdaway IM et al., 1999)

최근 인구기반 코호트를 이용하여 진행한 2000년대 이후 연구들도 대체로 100만명당 2-4명으로 보고하였으나 일부 연구들에서 8-11명까지도 보고하기도 하였다 (Lavrentaki et al., 2017).

2. 말단비대증의 치료 및 예후

말단비대증의 치료방법은 수술적 절제, 약물치료, 방사선치료 세 가지가 있다. 말단비대증 환자에서 일차적인 치료는 수술이다. 경접형골동 선종제거술을 통해 뇌하수체 종양을 제거한다. 뇌하수체 미세선종의 경우 약 70%의 환자에서 수술적 치료를 통해 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor-1, IGF-1)를 정상 범위로 유지할 수 있으나 거대선종은 50% 정도에서만 이러한 치료 효과를 기대할 수 있다.

수술 3개월 후 75 그램 경구 당부하 검사를 시행하여 성장호르몬이 1 ug/L 이하로 억제되지 않는 경우 잔여종양이 남아있음을 확인할 수 있어 내과적 치료를 시작할 수 있다. 말단비대증의 내과적 치료에는 소마토스타틴 유사체(octreotide, lanreotide, pasireotide), 성장호르몬 수용체 길항제(pegvisomant), 경구용 도파민 작용제(cabergoline) 등이 사용된다. 이중에서도 소마토스타틴 유사체의 개발이 말단비대증 환자의 치료성적 향상에 크게 기여하였다. 이 약제들은 성장호르몬을 분비하는 뇌하수체 종양 세포에 발현되는 소마토스타틴 수용체에 결합하여 성장호르몬 분비 억제효과 및 종양 크기의 감소 효과를 나타낸다. 이러한 치료들을 통해 성장호르몬을 낮춤으로써 말단비대증으로 인한 합병증 및 사망률을 낮출 수 있게 되었다.

말단비대증은 성장호르몬 과다의 영향으로 고혈압, 당뇨병, 동맥경화증, 뇌졸중, 심근경색 및 악성종양과 같은 합병증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이러한 합병증으로 인해 정상인에 비해 사망률이 증가하고 평균수명이 10년 이상 단축되는 것으로 알려져 있다. 하지만 최근 연구들에서는 일반인구와 비슷한 사망률을 보여주고 있는데 (L Maione et al., 2017) 이는 최근 치료성적의 향상으로 인한 것으로 해석된다.

Table 1. Demography of acromegaly.

Report	n	Incidence per million	Prevalence per million	% male	Mean age at diagnosis (yrs)	Mean duration of symptoms prior to diagnosis (yrs)	Mean duration of followup (yrs)*
Davidoff et al, 1926 [84]	100	—	—	44	—	—	—
Gordon et al, 1962 [31]	100	—	—	48	—	—	—
Lawrence et al, 1970 [85]	120	—	—	58	—	—	—
Wright et al, 1970 [18]	194	—	—	46	—	—	—
Hofeldt et al, 1973 [32]	50	—	—	50	—	—	—
Alexander et al, 1980 [77]	164	2.8	38	—	—	7	—
Jadresie et al, 1982 [36]	155	—	—	49	—	—	—
Nabarro 1987 [8]	256	—	—	52	43	9	7
Bengtsson et al, 1988 [78]	166	3.3	69	46	46	10	15
Richie et al, 1990 [128]	131	4	63	—	—	—	—
Ross and Wilson, 1988 [129]	221	—	—	60	42	—	—
Davis et al, 1993 [130]	175	—	—	62	45	—	—
Etxabe et al, 1993 [6]	74	3.1	60	35	44	—	—
Bates et al 1993 [39]	79	—	—	37	50	—	9-10
Tindall et al, 1993 [125]	103	—	—	53	—	—	—
Rajasoorya et al, 1994 [5]	151	—	—	58	41	7	12
Ezzat et al, 1994 [38]	500	—	—	47	40	—	—
Jenkins et al, 1995 [126]	105	—	—	42	—	—	—
Sheaves et al, 1996 [131]	100	—	—	53	—	—	—
Mean		3.3	58	50	44	8	11

출처: Pituitary 1999;2:29-41

[그림 2-1] 2000년 이전 연구에서의 말단비대증 발생률

Reference	Population covered	Prevalence (per 100,000)			Annual incidence (per 100,000)		
		Total	Males	Females	Total	Males	Females
Fernandez et al. [3]	81,449	8.6	4.9	3.7	NA	NA	NA
Daly et al. [4]	71,972	12.5	8.3	4.2	NA	NA	NA
Tjornstrand et al. [5]	1,590,640	3.3	1.7	1.6	0.4	0.4	0.4
Agustsson et al. [6]	321,857	13.7	9.0	4.7	NA	0.8	0.4
Hoskuldottir et al. [7]	316,075	13.3	NA	NA	0.8	NA	NA
Raappana et al. [8]	722,000 – 733,000	NA	NA	NA	0.3	0.4	0.3
Dal et al. [9]	5,534,738	8.5	NA	NA	0.4	NA	NA
Bex et al. [10]	10,850,000	4	NA	NA	0.2	NA	NA
Mestron et al. [11]	Population of Spain in 2001	3.4	NA	NA	0.2	NA	NA
Gruppetta et al. [12]	417,608	12.4	10.6	14.3	0.3	0.2	0.4
Burton et al. [13]	50,170,946	7.8	7.7	7.7	1.1	1.0	1.2
Kwon et al. [14]	48,456,369	2.8	1.3	1.5	0.4	NA	NA

출처: Pituitary (2017) 20:4-9

[그림 2-2] 인구기반 코호트 연구에서 말단비대증 발생률

제2절 말단비대증의 합병증

말단비대증은 성장호르몬 및 성장호르몬의 대사되어 생성되는 인슐린양 성장인자(IGF-1)의 과다로 인해 다양한 합병증이 발생한다. 성장호르몬 과다를 조절하지 않을 경우 심혈관질환에 의한 사망률이 증가한다고 알려져 있다. 성장호르몬의 과다는 포도당 불내성과 당뇨병, 고혈압, 좌심실비대를 일으키고 이것들은 모두 심혈관질환의 유병률과 사망률에 영향을 준다.

1. 대사질환

1) 당뇨병

말단비대증에서 당뇨병이 많이 동반되는 생리학적 이유는 복잡하다. 성장호르몬은 췌장에서 베타세포의 증식, 인슐린 유전자의 발현, 그리고 인슐린의 생합성 및 분비를 자극하고 IGF-1은 인슐린의 작용을 촉진하여 당대사에 도움이 될 수 있다. 하지만 성장호르몬은 직접적으로 인슐린의 작용을 길항시키고 지방 분해를 증가시킴으로서 당뇨병 발생에 기여한다. 만성적인 성장호르몬 과잉상태는 간과 말초조직에서의 인슐린 저항성을 유발하고 이러한 효과는 IGF-1에 의한 인슐린 감수성 증가보다 훨씬 크게 작용한다. 또한 유리지방산 생성의 증가, 말초조직에서의 인슐린 자극 포도당 흡수의 방해 및 신생당합성의 증가, 지방조직으로의 포도당 유입 장애로 인해 인슐린 저항성이 증가한다.

말단비대증 환자에서 당뇨병의 유병 비율은 연구마다 달라서 16%-56%로 다양하게 보고되고 있다. 연구집단 및 연구시기의 이질성 및 당뇨병의 진단 및 분류에 사용된 기준의 차이 때문으로 생각된다. 말단비대증의 포도당 대사 장애의 유병률은 일반적으로 당뇨병의 위험이 높은 집단에서 관찰되는 비율보다 높다고 생각된다. 일반 인구와 마찬가지로 말단비대증 환자들 중 당뇨병 및 당뇨병전단계를 동반한 환자들은 체질량지수가 더 높고, 나이가 더 많았으며, 당뇨병의 가족력이 더 많았다.

말단비대증 환자에서의 사망률 증가에 대한 당뇨병의 상대적 기여도는 잘 정의되어 있지 않다. 환자수의 부족 및 윤리적 문제로 말단비대증 환자에서 당뇨병 치료를 통해 사망률의 개선 효과를 증명한 자료는 없지만 당뇨병이 동반된 경우 말단비대증 환자의 나쁜 예후와 관련이 있다는 몇 가지 증거가 있다.

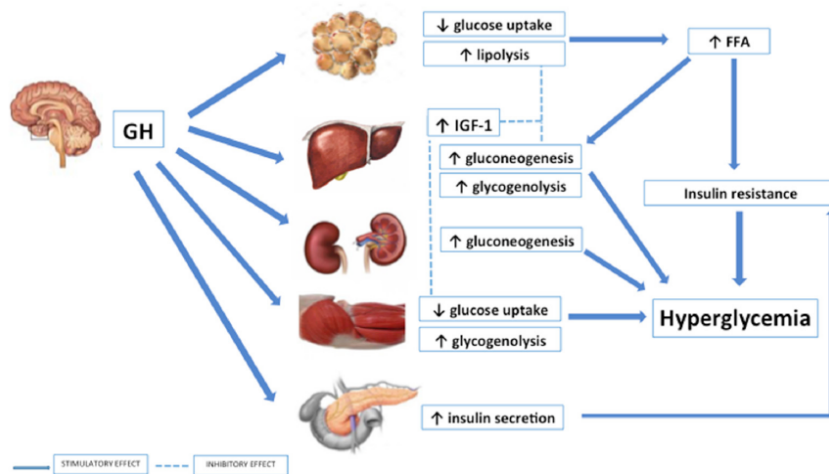
Holdaway 등이 말단 비대증 환자 208 명의 코호트에 대한 후향적 분석을 실시하여 당뇨병과 사망률 증가 사이의 연관성을 보고하였다. (Holdaway IM, et al., 2004.)

(Hopkins KD. et al., 1992)

1512 명의 대규모 코호트에 대해 후향적으로 분석한 이탈리아 자료에서 다변량분석을 통해 당뇨병이 사망률의 중요한 예측 인자임을 발견했다 [OR 1.09 (1.02-3.51, p = 0.04)]. (Arosio M. et al., 2012)

2) 고혈압

말단비대증에서는 성장호르몬 과잉으로 인해 인슐린 저항성이 생기고, 인슐린저항성은 다시 평활근 세포 성장을 자극하여 혈관저항을 증가시키며 신장에서의 나트륨 재흡수 증가 및 혈장 용량을 증가시킴으로써 고혈압 발생에 기여한다.



출처: Front. Endocrinol. 2018. 9:358. doi: 10.3389/fendo.2018.00358

[그림 2-3] 성장호르몬이 포도당대사에 미치는 영향

인슐린저항성은 레닌안지오텐신 알도스테론 시스템의 과잉활동을 야기하고, 또한 nitric oxide 생성을 방해함으로써 혈관확장을 방해한다.

위에서 설명한 이유 외에도 말단비대증 환자에서 발생하는 수면무호흡증도 고혈압에 기여하는 것으로 생각된다. 수면무호흡증은 저산소증 발생, 교감신경 항진 및 심장의 전부하 및 후부하를 증가시킴으로써 야간의 혈압저하를 방해하여 고혈압의 원인이 된다. (Attal P, et al., 2010)

고혈압은 심근 비대 발생에도 중요한 역할을 한다. 말단비대증 환자 중 특히 고령환자에서 좌심실비대 및 이완기장애가 흔하다. 실제로 많은 연구들에서 이완기 혈압이 심장

비대의 가장 좋은 예측 인자라는 사실을 보고하였다. (Colao A, et al., 2004)

혈관 내피세포의 기능이상 역시 고혈압 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 정상인 대조군에 비해 말단비대증 환자군에서 내피세포의 현저한 기능 이상이 확인되었다. (Yaron M, et al., 2016)

말단비대증 치료로 성장호르몬 수치를 감소시키게 되면 혈압 역시 감소하고 혈압약 사용이 현저히 줄어드는 것으로 나타났다. 또한, 말단비대증이 조절된 고혈압 환자들은 심장의 이완기기능과 수축기 기능도 호전되었다. 많은 연구들에서 좌심실 질량의 감소와 이완기기능의 호전을 확인함으로써 말단비대증에 대한 치료가 심장의 구조적이상을 정상화시키고 혈관 내피세포의 기능이상도 개선시킴을 보여주었다 (Yaron M, et al., 2016).

따라서, 성장호르몬 수치를 정상화시키는 말단 비대증의 치료는 잠재적으로 혈관의 내피기능을 회복시킴으로써 궁극적으로는 심혈관질환의 위험인자를 개선한다는 점에서 중요하다.

고혈압은 말단 비대증 환자에서 사망에 대한 가장 중요한 부정적인 예후 인자 중 하나이다. 정확한 유병률은 잘 알려지지 않았지만 대략 50% 정도에서 동반되는 것으로 보고되었다. (Isgaard J, et al., 2015)

2. 악성종양

여러 실험적 연구를 통해 성장호르몬과 IGF-1의 과잉이 암 발생 및 진행을 촉진한다는 것을 보여주었다. 이론적으로는 성장호르몬 및 IGF-1은 전암병변의 성장에 도움이 될 것으로 보이나 새로운 암의 발생에까지 영향을 준다는 근거까지는 아니다. 실제로 일부 연구들에서는 말단비대증과 암 발생률을 높이지 않는다고 보고하였다 (Petroff D, et al., 2015),

말단비대증 환자에서의 암 발생 위험에 대해서는 아직 논쟁의 여지가 있지만 대부분의 연구 및 메타분석에서 암 위험이 증가하는 것으로 나타났고, 특히 갑상선암 및 대장암 발생률이 높은 것으로 보고하였다 (Jakob Dal et al., 2018).

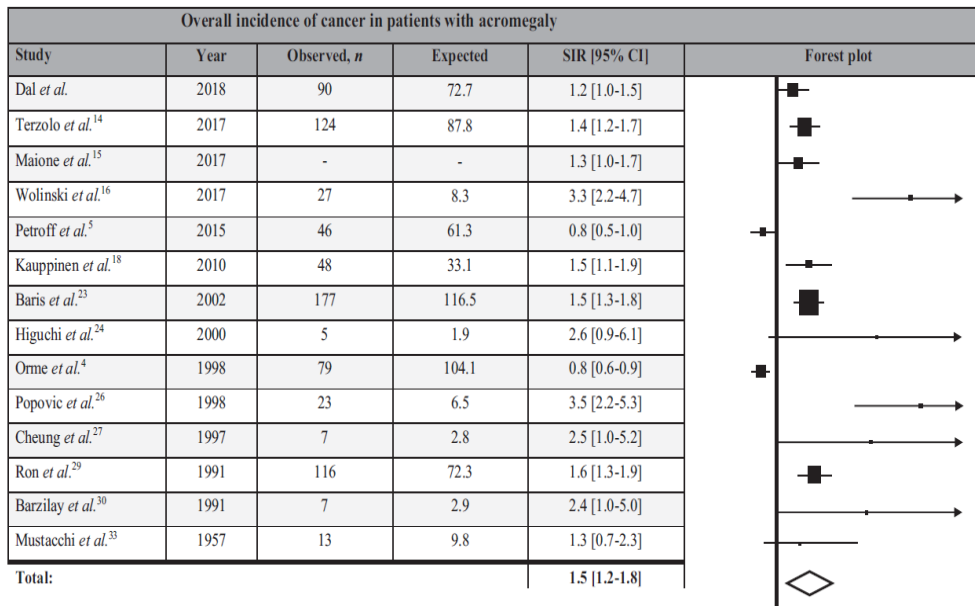
연구 결과에 차이가 있는 이유로 연구마다 크게 다른 샘플수와 서로 다른 연구설계를 들 수 있다. 인구기반의 연구인지 단일 또는 다기관 연구인지, 환자-대조군 연구인지 인구기반 코호트 연구인지, 말단비대증 진단 전 기간을 포함하였는지 진단 이후만을 분석하였는지에 따라 암 위험도가 다르게 나타났다.

최근 소마토스타틴 유도체의 개발 및 수술의 발달은 말단비대증 치료성적의 큰 향상을 가져왔다. 따라서 과거보다 성장호르몬 과다에 노출되는 정도가 감소하여 악성종양의 발생에 기여하는 정도도 감소하였을 것으로 생각한다.

Study (Year)	Country	Patients (N)	Men (%)	Mean Age at Acromegaly Diagnosis, y (SD)	Mean Age at Cancer Diagnosis, y (SD)	Mean Follow-Up, y (SD)	Design
Dal <i>et al.</i> (2018)	Denmark	529	51	47.4 (14.2)	63.5 (12.5)	13.6 (8.3)	Population-based
Terzolo <i>et al.</i> (14) (2017)	Italy	1512	41	45.0 (13.0)		8.3	Multicenter
Maione <i>et al.</i> (15) (2017)	France, Switzerland, and Belgium	999	46	46.0		6.7	Multicenter
Wolinski <i>et al.</i> (16) (2017)	Poland	200	36	47.6 (13.0)		5.6 (7.1)	Single-center
Petroff <i>et al.</i> (5) (2015)	Germany	445	45	45.7 (14.2)		15.0	Multicenter
Dos Santos <i>et al.</i> (17) (2013)	Brazil	124	39	45.1 (13.4)			Multicenter
Kauppinen <i>et al.</i> (18) (2010)	Finland	331				14.6	Population-based
Kurimoto <i>et al.</i> (19) (2008)	Japan	140	39				Single-center
Matano <i>et al.</i> (20) (2005)	Japan	19	58	46.7 (16.3)	65.3 (10.8)		Single-center
Tita <i>et al.</i> (21) (2005)	Italy	125	44	49.9 (14.1)	52.0 (9.0)	8.2 ^a	Multicenter
Terzolo <i>et al.</i> (22) (2005)	Italy	235	49	49.1 (12.6)	50.3 (12.8)		Multicenter
Baris <i>et al.</i> (23) (2002)	Denmark and Sweden	1634	46	50.7	64.8	10.0	Population-based
Higuchi <i>et al.</i> (24) (2000)	Japan	44	57	45.7 (13.8)		15.2	Single-center
Renehan <i>et al.</i> (25) (2000)	United Kingdom	122	57	41.9 ^a	69.7 (17.9)		Multicenter
Orme <i>et al.</i> (4) (1998)	United Kingdom	1239				13.5	Multicenter
Popovic <i>et al.</i> (26) (1998)	Serbia	220	38	49.5 (13.3)		4.5 (5.9)	Single-center
Cheung <i>et al.</i> (27) (1997)	Australia	50	58	48.0 ^a	58.8 (12.9)	8.7	Single-center
Colao <i>et al.</i> (28) (1997)	Italy	50	50	25-70 ^b			Single-center
Ron <i>et al.</i> (29) (1991)	United States	1041	100	52.7		8.3	Multicenter
Barzilay <i>et al.</i> (30) (1991)	United States	87	51	37.0 ^a		13 ^a	Single-center
Brunner <i>et al.</i> (31) (1990)	United States	52	54	45.2 (14.2)		12.5 (9.0)	Multicenter
Nabarro (32) (1987)	United Kingdom	256	52	43.0		6.8	Single-center
Mustacchi <i>et al.</i> (33) (1957)	United States	223	57			13.3 (7.8)	Multicenter

출처: J Clin Endocrinol Metab 103: 2182-2188, 2018

[그림 2-4] 말단비대증의 암 위험도 연구 결과 요약



출처: J Clin Endocrinol Metab 103: 2182-2188, 2018

[그림 2-5] 말단비대증의 암 위험도에 대한 메타분석

현재까지 알려진 결과들을 종합한다면 원인-결과의 관계는 아닐지라도 말단비대증과 악성 종양 사이에 연관성은 있어 보이며, 악성종양의 위험을 낮추기 위해 성장호르몬을 잘 조절할 것과 진단 시 악성종양, 특히 대장암에 대한 스크리닝을 잘 시행할 것을 권고하고 있다.

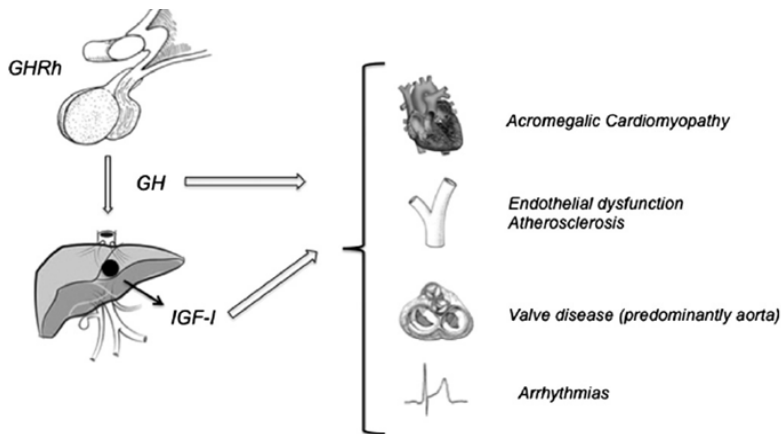
3. 뇌심혈관질환

성장호르몬의 과다분비에 지속적으로 노출되면 양측심실비대가 일어나는 심근병증(acromegalic cardiomyopathy)이 발생한다. 성장호르몬 과다상태가 지속되면 심각한 이완기 및 수축기장애가 발생하여 울혈성심부전이 발생하게 된다.

심부전 뿐만 아니라 관상동맥질환 위험도 증가할 수 있다. 말단비대증에서 흔히 동반되는 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병과 같은 대사질환들은 전통적인 관상동맥질환의 위험인자이며 성장호르몬 및 IGF-1 이 혈관의 기능 및 형태학적 변화를 일으키기 때문에 말단비대증 환자들에서 관상동맥질환이 증가할 수 있다. 또한 연부조직 부종으로 수면무호흡증이 많이 발생하여 관상동맥질환의 위험을 더 높일 수 있다. 하지만 성장호르몬과 IGF-1은 항동맥경화 효과를 가지기 때문에 말단비대증 환자에서 관상동맥질환이 증가하지 않는다는 의견이 있다. 실제로 한 전향적 연구에서 5년의 연구기간동안 관상동맥질환이 발생하지 않아 말단비대증 환자에서의 관상동맥질환 위험도는 높지 않다고 보고하기도 하였다(Cannavo S et al., 2006)

관상동맥질환과 마찬가지로 말단비대증에서 동반되는 고혈압, 당뇨병, 인슐린저항성 등은 뇌혈관질환의 위험인자이며, 뇌하수체종양에서 시행하는 방사선요법과 뇌혈관사고 발생에 영향인자로 작용할 수 있다는 보고가 있었기 때문에 말단비대증 환자에서의 뇌혈관질환 위험도가 증가할 가능성이 있으나 이에 대한 연구는 거의 없다.

최근 독일에서 말단비대증 환자들을 대상으로 추적관찰한 결과 심근경색 및 뇌졸중 발생위험이 일반인과 다르지 않았고 뇌졸중과 방사선치료 간 연관성도 관찰되지 않았다고 보고하였다 (Christof et al., 2017). 하지만 이 연구는 독일에서 특화된 뇌하수체치료 기관에서 치료받은 환자들을 대상으로 하였고 성장호르몬이 조절되지 않는 환자는 20%에 불과하였다. 따라서 실제 성장호르몬 과잉상태의 말단비대증 환자들의 뇌심혈관질환 위험도를 직접 설명해주지는 못한다.



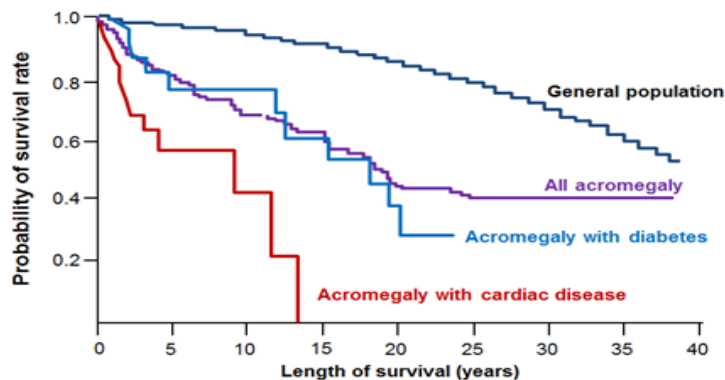
출처: International Journal of Cardiology 167 (2013) 1712-718

[그림 2-6] 말단비대증의 심혈관질환에 대한 영향

그 동안 발표된 관상동맥질환에 대한 연구들은 말단비대증의 조절상태가 반영되지 않았고 인종을 포함한 환자군의 차이가 있으며 실험적인 병리학적 결과들도 많았기 때문에 제한적이고 서로 상충되는 결과들을 보여주었다. 따라서 실제로 말단비대증 환자들에서 관상동맥질환을 포함한 심혈관질환 사건이 증가하는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

4. 사망

말단비대증 환자들에서 지속적으로 높은 성장호르몬 및 IGF-1에의 노출로 인해 암, 심혈관질환, 대사질환의 유병률 및 발생률이 증가하고 이로 인해 평균수명이 단축된다고 알려져 있다.



출처: Barkan AL. Endocrinol Metab Clin North Am.1989;18:277-10

[그림 2-7] 과거 말단비대증 환자들의 사망률

하지만 최근 연구들에서는 말단비대증 환자의 사망률이 일반인구에 비해 높지 않다고 보고하고 있다.

프랑스에서 1034명의 말단비대증 환자 레지스트리를 구축하여 999명의 자료를 최대 30년 간 분석한 결과 말단비대증 환자의 사망률은 일반인구에 비해 높지 않았다 (SIR 1.05, 95% CI 0.7-1.42). 악성종양의 발생률도 일반인구에 비해 높지 않았다. 최근으로 올수록 성장호르몬이 조절되는 비율이 증가하였고 이에 따라 사망률도 감소하였을 것으로 설명하였다 (L Maione et al., 2017)

최근 멕시코에서 발표된 연구에서는 일반인구와 비교한 전체 말단비대증 환자의 사망률 (standardized mortality ratio, SMR)은 0.72 (95% CI 0.41-1.03) 로 통계적으로 의미가 없었다. 하지만 성장호르몬 수치가 조절되지 않는 환자들은 일반인구보다 높은 사망률을 보여주었다. (그림 16) 따라서 연구자들은 복합적 접근을 통해 적극적으로 성장호르몬을 조절함으로써 사망률 및 동반질환의 유병률을 낮출 수 있었다고 주장하였다. (M Mercado et al., 2014)

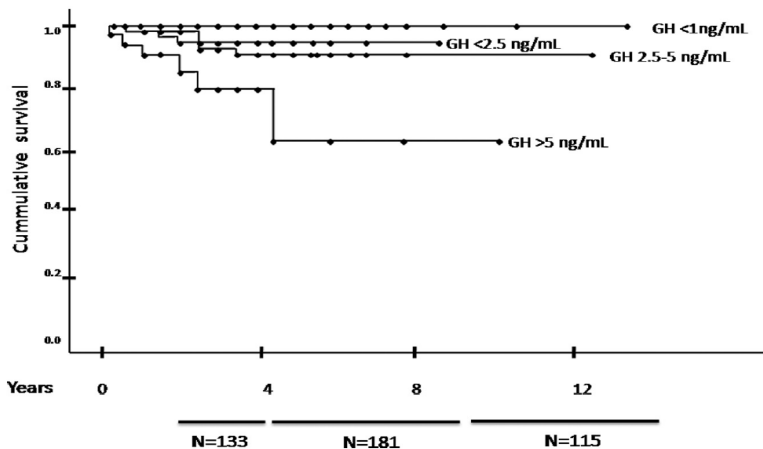
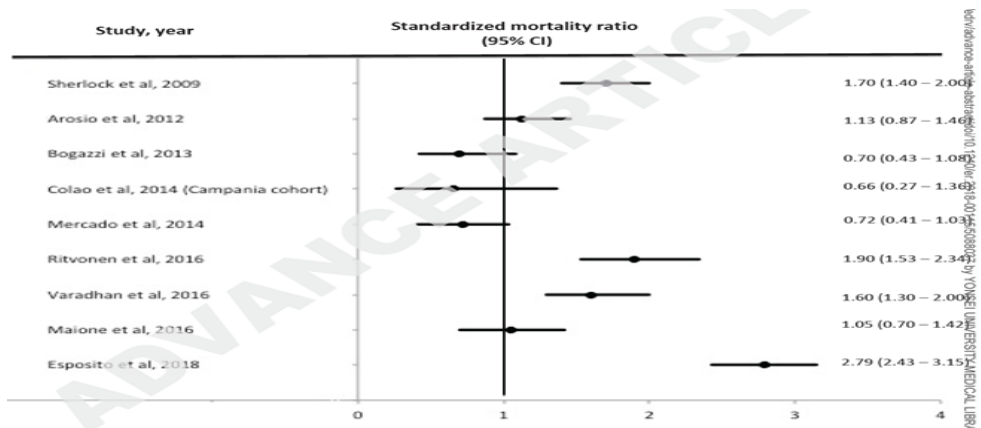


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves according to last GH. GH < 1 ng/mL vs GH 2.5–5 ng/mL, $P = .01$; GH 2.5–5 ng/mL vs GH > 5 ng/mL, $P = .01$.

출처: J Clin Endocrinol Metab, December 2014, 99(12):4438-4446

[그림 2-8] 성장호르몬 조절상태에 따른 사망률 차이

여러 연구들을 종합해보면 치료법의 발달로 인해 최근 말단비대증 환자의 사망률이 과거보다 낮아진 것으로 보인다. 따라서 약물, 수술, 방사선치료를 적극적으로 이용하여 성장호르몬을 조절한다면 말단비대증 환자들도 일반인구와 비슷한 기대수명을 가질 수 있을 것이다.



출처: Gadelha et al., Endocrine reviews 2018, E-pub, DOI: 10.1210/er.2018-00115

[그림 2-9] 최근 말단비대증 환자들의 사망률

제3장

연구내용 및 방법

제1절 연구대상	27
제2절 연구내용 및 연구방법	30

제3장

연구내용 및 방법

제1절 연구대상

1. 연구자료의 기본적 특성

본 연구는 국민건강보험공단의 맞춤형 DB를 이용하였다. 국민건강보험공단은 가입자의 자격 및 보험료를 관리하고, 진료, 검진, 요양서비스를 제공하는 의료기관, 검진기관, 장기요양기관 등의 공급자에게 진료비를 지급하는 역할을 담당하고 있다. 이에 따라 국민건강보험공단은 전 국민 5천만 명의 출생에서 사망까지 자격 및 보험료 자료, 병의원 이용내역과 건강검진결과, 가입자의 회귀난치성 및 암 등록정보, 의료급여자료, 노인장기요양자료 등 14년 동안 축적된 1조 건 이상의 데이터를 보유하고 있다. 국민건강보험은 모든 의료 공급자와 전 국민이 의무적으로 가입해야 하는 시스템으로 전 국민의 의료이용을 파악할 수 있다는 점에서 역학연구에 매우 유용하게 활용할 수 있다. 말단비대증은 국민건강보험 적용을 받는 질환이고 또한 2009년부터 회귀난치성질환으로 산정특례 적용을 받고 있다. 따라서 국민건강보험 데이터베이스를 이용한다면 발생률뿐만 아니라 해당 환자들의 의료이용정보를 확인함으로써 의미 있는 역학연구를 진행할 수 있다.

2. 연구대상

본 연구는 2002년부터 2016년까지의 국민건강보험 맞춤형 DB를 이용하여 뇌하수체종양 및 말단비대증으로 진단받고 치료받은 국민건강보험 가입자들의 청구 자료를 분석하였다.

말단비대증은 뇌하수체종양 중 한 종류에 해당하는 질환으로 현재 질병분류체계에서는 두 개의 카테고리 분류가 가능하다. 뇌하수체종양은 양성신생물로 분류되어 이에 해당하는 질병분류코드를 가진다 (D35.2). 말단비대증은 뇌하수체종양의 기능적 분류상 성장호르몬을 분비하는 기능성 뇌하수체종양으로서 성장호르몬 분비이상에 의한 내분비선의 장애로 분류되어 이에 해당하는 질병분류코드를 가진다 (E22.0). 따라서 말단비대증 환자들은 D35.2 또는 E22.0 두 가지의 상병명으로 청구가 가능하다.

<표 3-1> 뇌하수체종양의 분류

	분비호르몬	질환/증상	빈도	질병분류코드	산정특례코드	
기능성	부신피질자극호르몬	쿠싱병	10-12%	D35.2	E24.0	V114
	성장호르몬	말단비대증	15-20%		E22.0	V112
	유즙분비호르몬	고프로락틴혈증	40-45%		E22.1	V113
	갑상선자극호르몬	갑상선기능항진증	1-2%			
비기능성		무증상	20-25%		V162	
		압박증상				
		뇌하수체 기능저하증				

우리나라는 희귀난치성질환에 대해 산정특례등록제도를 시행하고 있다. 뇌하수체종양 역시 희귀난치성질환으로 2009년부터 등록 및 관리가 되고 있다 (산정특례 코드 V162). 희귀난치성질환을 선정할 당시 질병분류코드를 이용했기 때문에 말단비대증은 내분비선의 장애에 의한 질병으로서의 코드 (V112)를 추가로 가지게 되었다. 따라서 말단비대증 환자들은 산정특례 등록 시 V162 와 V112 중 하나로 등록될 수 있다.

말단비대증을 포함한 뇌하수체종양의 치료방법은 수술, 약물, 방사선치료 세 가지이다. 말단비대증 및 뇌하수체종양을 정의하기 위해서 질병분류코드, 산정특례등록코드와 함께 치료와 관련된 청구기록을 이용하였고, <표 3-2>에 수술, 방사선치료 및 약물치료에 해당하는 청구코드를 정리하였다.

3. 연구대상의 조작적 정의

1) 뇌하수체종양

앞에서 설명한 질병분류체계에 따라 뇌하수체종양 환자들은 세 가지 질병코드, 즉 뇌하수체종양(D35.2), 말단비대증(E22.0), 쿠싱병 (E24.0) 중 하나로 분류된다. 또한 희귀난치성질환에 대한 산정특례제도에는 V162 (뇌하수체종양), V112 (말단비대증), V114 (쿠싱증후군- 질병분류코드가 E24.0 에만 한정) 중 하나로 등록되어 있다. 따라서 다음의 네 가지 조건 중 한 가지 이상에 해당하는 경우를 뇌하수체종양 환자로 정의하였다.

- 산정특례제도에 V162 또는 V112로 등록된 환자
- 질병분류코드 E24.0으로 산정특례제도에 V114 코드로 등록된 환자
- 질병분류코드 D35.2, E22.0, E24.0 중 최소 하나가 2번 이상 주상병명으로 청구된 환자
- 질병분류코드 D35.2, E22.0, E24.0 중 하나를 주상병명으로 하여 뇌하수체종양과 관련된 치료 (약물치료/방사선치료/수술)가 청구된 환자.

<표 3-2> 뇌하수체 종양의 치료방법 설명

구분	처치/제품코드	설명	적용일
1. 수술			
	S4633	경접형동수술	
	S4634	개두술 (단순)	
	S4635	개두술 (복잡)	
2. 방사선치료			
	HD113	감마나이프	
	HD114	사이버나이프	
	HD115	선형가속기	
3. 약제			
산도스타틴 라르	653600491	Octreotide LAR 10mg	2016-01-01
	653600501	Octreotide LAR 20mg	
	653600511	Octreotide LAR 30mg	
	653600490	Octreotide LAR 10mg	2010-01-01
	653600500	Octreotide LAR 20mg	
	653600510	Octreotide LAR 30mg	
	E01631301	Octreotide LAR 10mg	2006-02-01
	E01631291	Octreotide LAR 20mg	
	E01631281	Octreotide LAR 30mg	
	E01630511	Octreotide LAR 10mg	1999-12-01
	E01630521	Octreotide LAR 20mg	
소마툴린 오토젤	E01630531	Octreotide LAR 30mg	
	681400061	lanreotide autogel 60 mg	2016-01-01
	681400071	lanreotide autogel 90 mg	
	681400051	lanreotide autogel 120 mg	
	681400060	lanreotide autogel 60 mg	2010-01-01
	681400070	lanreotide autogel 90 mg	
	681400050	lanreotide autogel 120 mg	
	E20330071	lanreotide autogel 60 mg	2005-08-01
	E20330081	lanreotide autogel 90 mg	
	E20330091	lanreotide autogel 120 mg	
	E20330071	lanreotide autogel 60 mg	2003-04-01
도스티넥스 (희귀의약품센터)	E20330081	lanreotide autogel 90 mg	
	E20330091	lanreotide autogel 120 mg	
	664000250	Cabergoline 0.5mg	2011-11-01
	카버락틴	657306580	Cabergoline 0.25mg
657306140		Cabergoline 0.5mg	
657306590		Cabergoline 1mg	
팔로델	653601200	bromocriptine2.5mg	2010-01-01
	W21630431		2004-07-01
	A44800141		1989-10-01

2) 말단비대증

말단비대증 환자들도 뇌하수체종양 환자와 마찬가지로 질병분류체계에 따라 두가지 질병코드, 즉 뇌하수체종양(D35.2)과 말단비대증(E22.0)중 하나로 분류된다. 또한 희귀

난치성질환에 대한 산정특례제도는 V162 (뇌하수체종양) 또는 V112 (말단비대증)로 등록된다. 따라서 다음의 여섯 가지 조건 중 한 가지 이상에 해당하는 경우를 말단비대증 환자로 정의하였다.

- 산정특례제도에 V112로 등록된 환자
- E22.0을 주상병명 또는 제1부상병명으로 2회 이상 청구된 경우
- E22.0을 주상병명으로 청구된 기록이 1회 이상 있으면서 말단비대증 치료와 관련된 약물을 처방받은 경우
- E22.0을 주상병명으로 청구된 기록이 1회 이상 있으면서 E22.0을 주상병명으로 하여 수술 또는 방사선치료를 받은 경우
- D35.2를 주상병명으로 청구된 기록이 1회 이상 있으면서 도파민작용제를 제외한 약물을 처방받은 경우
- D35.2를 주상병명으로 청구된 기록이 1회이상 있으면서 E22.0을 주상병명으로 하여 수술 또는 방사선치료를 받은 경우

3) 연도별 발생자 정의

뇌하수체종양과 말단비대증의 연도별 신규 발생률을 확인하기 위해서 연도별 발생자에 대한 정의를 하였다. 각 대상자의 연구기간 내 질병 청구 자료를 요양개시일자를 기준으로 정렬하여 위의 조작적 정의에 만족하는 청구가 처음 발생한 날짜를 index date로 정의하였다. 산정특례등록 및 상병명 입력은 index date로부터 1년 이내에 발생한 청구건으로 정의하였고, 치료와 관련된 청구건은 index date로부터 2년 이내에 발생한 경우로 정의하였다.

제2절 연구내용 및 연구방법

1. 뇌하수체종양 및 말단비대증의 발생률

앞 절에서 설명한 조작적 정의에 만족하는 뇌하수체종양 및 말단비대증 발생자수를 2009년부터 2014년까지 각 연도별로 확인하였다. 분석 시 검토한 질병 자료는 2002년부터 2016년에 해당하지만, 신규 발생 정의 및 대상자의 합병증 관찰기간 등을 확보하기 위해서 2009년부터 2014년까지의 6개년 간 발생률을 살펴보았다. 발생률은 각 연도별 발생환자수를 해당연도의 주민등록연앙인구수로 나누어 계산하였다. 또한 성별, 연령군별 발생률 분석을 위해 발생환자의 연령을 10세단위로 구분하여 계산하였다.

2. 말단비대증의 합병증 분석

말단비대증의 합병증으로 대사질환 중 고혈압과 당뇨병, 악성종양, 뇌심혈관질환, 사망을 분석하였다.

1) 대사질환

대사질환 중 고혈압과 당뇨병을 분석하였다. 연도별로 새로이 진단된 말단비대증 환자들의 당뇨병 및 고혈압의 유병비율 및 유병률을 확인하고 이를 일반인구의 자료와 비교하였다. 일반인구 정보는 대한당뇨병학회 및 대한고혈압학회에서 발행한 Fact sheet 자료를 이용하였다. 이 자료들은 30세 이상을 대상으로 하였고 2013년까지 정리되어 있어 이번 연구에서도 30세 이상을 대상으로 2009-2013년까지 분석하였다.

당뇨병 유병자의 조작적 정의는 말단비대증의 index date를 기준으로 전후 1년 간 당뇨병에 해당하는 질병분류코드 (E10-14)를 주/부상병명으로 당뇨병약제 (주성분코드)에 대한 청구서가 2회 이상 확인된 경우로 하였다. 고혈압 유병자의 조작적 정의는 말단비대증의 index date를 기준으로 전후 1년 간 고혈압에 해당하는 질병분류코드(I10-13)을 주/부상병명인 청구서가 2회 이상인 경우로 하였다. 대한고혈압학회 Fact sheet 제작 시 고혈압에 대한 조작적 정의로 주/부상병명만 이용하였고 고혈압약제를 포함시키지 않았기 때문에 통일을 위해 이번 연구에서도 고혈압에 대한 조작적 정의에 약제는 포함하지 않았다.

일반인구와의 비교는 표준화유병비를 이용하였다. 먼저 말단비대증 환자의 연령군별 환자수를 확인하고 각 연령군별로 관찰된 대사질환 유병자수를 구하였다. 그리고 일반인구자료에서 확인한 대사질환의 연령군별 유병률을 말단비대증 환자의 연령군별 환자수에 곱하여 대사질환 기대 유병자수를 계산하였다. 이 기대 유병자수와 실제 관찰된 유병자수를 비교하여 표준화유병비를 구하였다. 표준화 유병비는 30세 이상의 환자들만 대상으로 하였다.

2) 악성종양

악성종양의 조작적 정의는 C코드를 주상병명으로 입원청구기록이 있는 경우로 하였다. 2002년부터 2016년까지 청구자료를 분석하여 암종별로 해당 암종에 대한 청구기록이 처음 발생한 경우를 암발생자로 정의하였다. 말단비대증 진단 시점에서의 암 발생률과 추적관찰 중 암 발생빈도 및 암 발생 위험인자를 분석하였다.

진단년도 암 발생률 분석은 말단비대증 진단년도와 같은 해에 새롭게 발생한 암환자수

를 해당년도 말단비대증 발생자수로 나누어 말단비대증 진단당시 조발생률을 계산하였고, 2000년 주민등록연앙인구를 표준인구로 이용하여 연령표준화발생률을 확인하였다. 이번 연구는 환자-대조군연구가 아니어서 일반인구의 암발생률과의 직접비교는 시행하지 않았다.

또한 말단비대증 진단일 이후 추적관찰기간동안 새로 발생하는 악성종양의 빈도 및 암종을 확인하여, 추적관찰 중 암이 발생한 환자군과 암이 발생하지 않은 환자군으로 나누어 암발생의 위험인자를 분석하였다. 위험인자 분석을 위하여 말단비대증 진단 시 나이, 성별, 말단비대증 진단일 전후 1년 간 당뇨병 및 고혈압 유병 여부, 말단비대증 진단일로부터 5년 이내 뇌심혈관질환의 유병 여부를 독립변수로 이용하였다.

3) 뇌심혈관질환

뇌심혈관질환에는 심혈관질환과 뇌혈관질환을 모두 포함하였다. 뇌심혈관질환의 조작적 정의는 심혈관질환 (I20-25) 및 뇌혈관질환 (I60-64)에 해당하는 질병코드를 주상병명으로 하는 입원청구기록이 있는 경우로 정하였다. 연구에서는 말단비대증 진단일 이후 추적관찰기간동안 새로 발생하는 뇌심혈관질환의 발생빈도 및 질병의 종류를 확인하였다. 또한 추적관찰 중 뇌심혈관질환이 발생한 환자군과 발생하지 않은 환자군으로 나누어 뇌심혈관질환 발생의 위험인자도 함께 분석하였다. 위험인자 분석 시 말단비대증 진단 시 나이, 성별, 말단비대증 진단일 전후 1년 간 당뇨병 및 고혈압 유병 여부, 말단비대증 진단일로부터 5년 이내 악성종양의 유병 여부를 독립변수로 이용하였다.

<표 3-3> 뇌심혈관질환 설명

질환	질병분류코드	질환명
심혈관질환	I20	협심증
	I21	급성심근경색증
	I22	후속심근경색증
	I23	급성심근경색증 후 특정 현존 합병증
	I24	기타 급성 허혈심장질환
	I25	만성 허혈심장병
뇌혈관질환	I60	지주막하출혈
	I61	뇌내출혈
	I62	기타 비외상성 두개내출혈
	I63	뇌경색증
	I64	출혈 또는 경색증으로 병시되지 않은 뇌졸중

4) 사망

말단비대증 진단일(index date) 이후 2017년 까지 추적관찰 중 발생한 모든 원인의 사망을 확인하였고, 사망이 발생한 군과 생존환자를 비교하여 사망의 위험인자를 확인하였다. 위험인자 분석 시 말단비대증 진단 시 나이, 성별, 말단비대증 진단일 전후 1년간 당뇨병 및 고혈압 유병 여부, 말단비대증 진단일로부터 5년 이내 악성종양 및 뇌심혈관질환의 유병 여부를 독립변수로 이용하였다.

제4장

연구결과

제1절 말단비대증의 발생률	37
제2절 말단비대증의 합병증	43

제4장 연구결과

제1절 말단비대증의 발생률

1. 뇌하수체종양의 발생률

1) 전체발생률

연구기간 중 확인된 뇌하수체종양 발생률은 인구 10만명 당 6.9명에서 8.0명으로 확인되었다. 남녀 비율을 1.7-1.9로 남자보다 여자의 발생률이 더 높았다.

이번 연구에서 확인된 뇌하수체종양 발생률은 기존 연구들에서 보고한 발생률보다 2배정도 높았다. 기존 연구들에서 보고한 발생률은 인구 10만명 단 2.1-4.2명이었다. 이번 연구에서 높은 발생률을 보인 것은 최근 자기공명영상검사 등의 발달로 진단률이 높아졌기 때문으로 생각할 수 있다. 또한 이번 연구는 청구자료를 이용하였기 때문에 과거 연구들과 조작적 정의가 달랐던 것도 이유가 될 것으로 생각된다.

<표 4-1> 연도별 뇌하수체종양 발생률

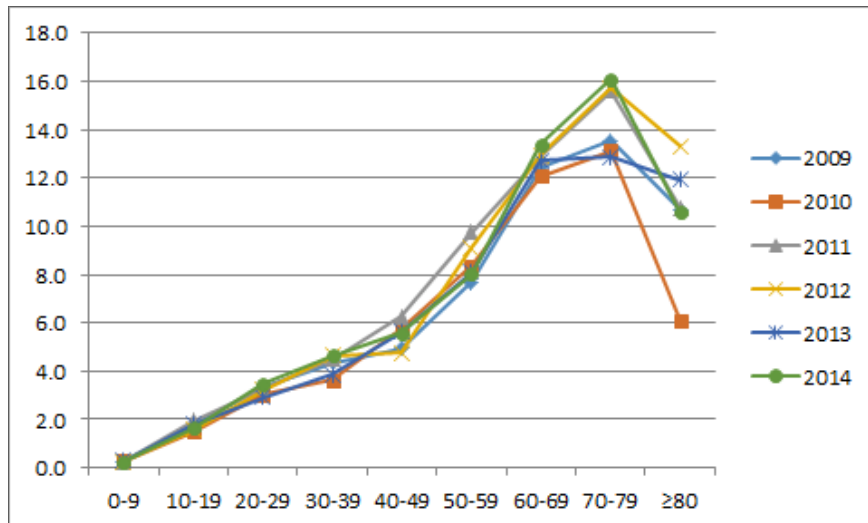
연도	환자수			10만명당 환자수			
	총	남자	여자	총	남	여	남녀 비율
2009	3546	1234	2303	7.1	5.0	9.3	1.9
2010	3429	1246	2175	6.9	5.0	8.7	1.8
2011	3983	1464	2504	7.9	5.8	10.0	1.7
2012	3989	1406	2576	7.9	5.6	10.2	1.8
2013	3922	1356	2558	7.8	5.4	10.1	1.9
2014	4061	1480	2575	8.0	5.8	10.1	1.7

2) 성별 연령군별 발생률

남자와 여자에서 10세 간격으로 연령을 나누어 연령군별 발생률을 확인하였다. 남자와 여자의 연령군별 뇌하수체종양 발생률은 뚜렷한 차이를 보였다. 남자는 연령이 증가함에 따라 뇌하수체종양의 발생률도 함께 증가하여 70대에서 최고 발생률을 보였다. 반면 여자에서는 30대부터 60대까지 대체로 비슷한 발생률을 보여주었다.

<표 4-2> 뇌하수체종양 연령군별 발생률 -남자

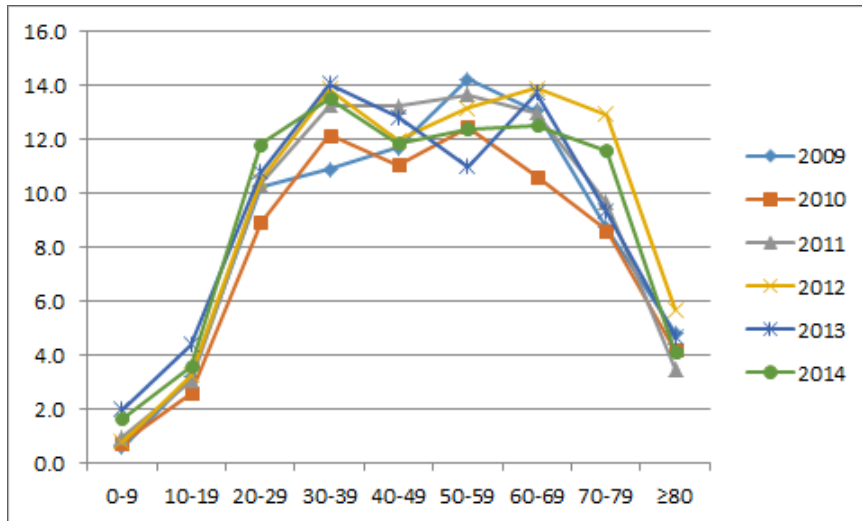
연령	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Total	5.0	5.0	5.8	5.6	5.4	5.8
0-9	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3
10-19	1.7	1.5	1.9	1.6	1.8	1.6
20-29	3.3	3.0	3.3	3.2	2.9	3.5
30-39	4.4	3.6	4.5	4.6	3.8	4.6
40-49	4.9	5.8	6.3	4.8	5.6	5.6
50-59	7.7	8.4	9.7	9.1	8.1	8.0
60-69	12.5	12.1	12.9	12.9	12.7	13.4
70-79	13.5	13.1	15.6	15.7	12.9	16.1
≥80	10.7	6.1	10.8	13.3	11.9	10.6



[그림 4-1] 뇌하수체종양 연령군별 발생률 -남자

<표 4-3> 뇌하수체종양 연령군별 발생률 -여자

연령	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Total	9.3	8.7	10.0	10.2	10.1	10.1
0-9	0.6	0.8	1.0	0.8	2.0	1.7
10-19	3.2	2.6	3.0	3.3	4.4	3.6
20-29	10.3	8.9	10.4	10.5	10.8	11.8
30-39	10.9	12.2	13.3	13.9	14.1	13.5
40-49	11.7	11.1	13.2	12.0	12.8	11.9
50-59	14.2	12.5	13.7	13.2	11.0	12.4
60-69	13.1	10.6	13.0	13.9	13.7	12.5
70-79	8.7	8.6	9.7	12.9	9.3	11.6
≥80	4.8	4.2	3.5	5.7	4.7	4.1



[그림 4-2] 뇌하수체종양 연령군별 발생률 -여자

2. 말단비대증의 발생률

1) 말단비대증 환자수

연도별로 말단비대증 환자수와 뇌하수체종양 환자수를 비교해보면 말단비대증은 전체 뇌하수체종양 환자 중 6.3~8.1% 가량을 차지하는 것으로 보인다. 남자에서는 8.5~11.9%, 여자에서는 4.6~6.0% 였다. 여자는 전체 뇌하수체종양 중 유즙분비선종의

비율이 높아서 남자보다 말단비대증의 비율이 낮은 것으로 생각된다.

2) 말단비대증 전체발생률

2009-2014년 기간에 확인된 말단비대증의 발생률은 인구 100만명 당 4.4명에서 5.8명이었다. 남녀 비율은 0.9-1.2 로 남자와 여자가 대체로 비슷한 발생률을 보여주었다. 이번 연구에서 확인된 말단비대증의 발생률은 기존 연구의 결과보다 약간 높았다. 2003-2007년 내분비학회 주관으로 시행한 설문조사 형식의 연구에서 확인된 발생률은 인구 100만명 당 3.8-4.1명이었다. 또한 외국 연구들에서도 대부분 100만명 당 3-4명의 발생률을 보고하였다.

<표 4-4> 연도별 말단비대증 발생률

연도	환자수			100만명당 환자수			
	총	남자	여자	총	남	여	남녀 비율
2009	286	147	138	5.8	5.9	5.6	0.9
2010	221	110	110	4.4	4.4	4.4	1.0
2011	255	124	131	5.1	4.9	5.2	1.1
2012	272	122	150	5.4	4.8	6.0	1.2
2013	272	131	140	5.4	5.2	5.5	1.1
2014	254	134	119	5.0	5.3	4.7	0.9

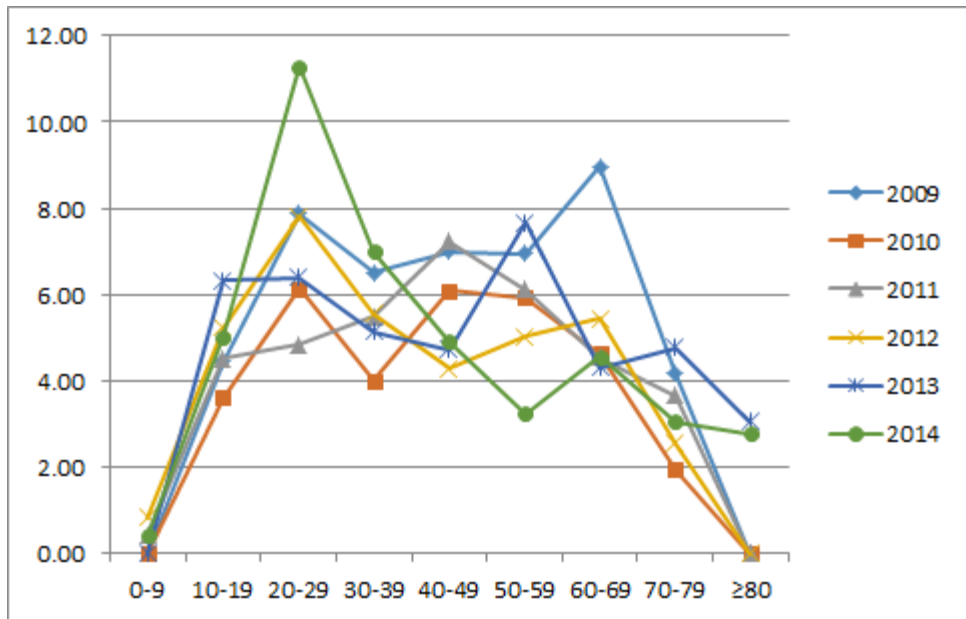
3) 성별 연령군별 발생률

말단비대증은 성별에 따른 연령군별 발생률에 차이가 있었다. 남자의 경우 연도별 차이는 있으나 대체적으로 20대부터 50대까지의 발생률이 비슷하게 확인되었고 60대 이후로 감소하였다. 여자에서는 연령이 증가함에 따라 발생률이 증가하여 50대에 최고발생률을 보이고 60대부터 다시 감소하였다.

앞에서 확인한 뇌하수체종양의 연령군별 발생률에서 확인한 남녀의 차이가 말단비대증에서는 반대로 나타났다. 뇌하수체종양에서는 남자에서 연령이 증가함에 따라 발생률이 증가한 반면 여자에서는 30대-60대에서 대체로 비슷하게 높은 발생률을 보여주었다.

<표 4-5> 말단비대증 연령군별 발생률 -남자

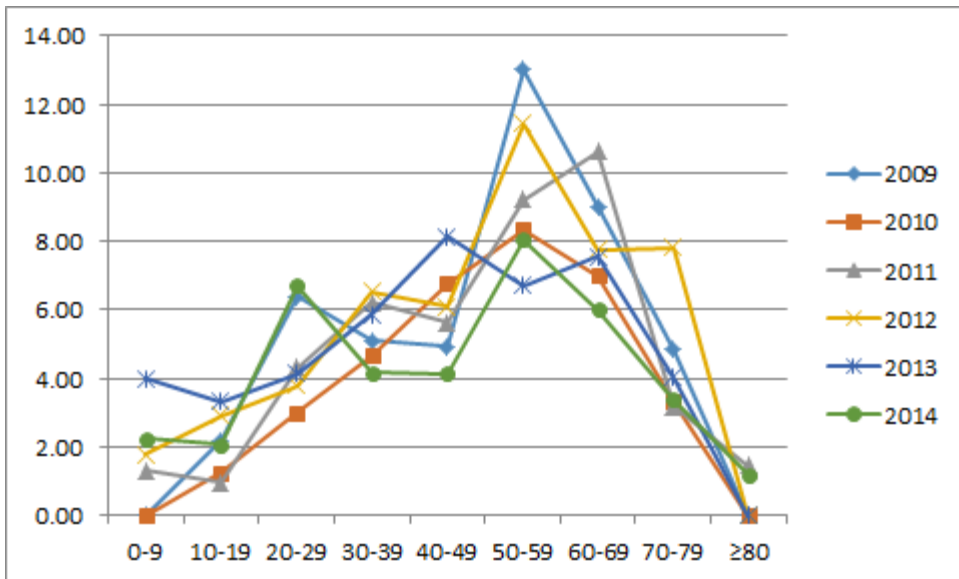
연령	2009	2010	2011	2012	2013	2014
0-9	0.00	0.00	0.41	0.83	0.00	0.42
10-19	4.44	3.62	4.51	5.22	6.32	5.01
20-29	7.88	6.13	4.84	7.80	6.40	11.29
30-39	6.52	4.00	5.49	5.55	5.14	7.00
40-49	7.01	6.09	7.22	4.28	4.72	4.92
50-59	6.94	5.94	6.12	5.03	7.67	3.23
60-69	8.97	4.62	4.54	5.43	4.30	4.56
70-79	4.16	1.95	3.65	2.54	4.77	3.06
≥80	0.00	0.00	0.00	0	3.05	2.78



[그림 4-3] 말단비대증 연령군별 발생률 -남자

<표 4-6> 말단비대증 연령군별 발생률 -여자

연령	2009	2010	2011	2012	2013	2014
0-9	0.00	0.00	1.32	1.77	4.00	2.24
10-19	2.18	1.24	0.94	2.90	3.33	2.07
20-29	6.39	3.00	4.31	3.77	4.14	6.71
30-39	5.09	4.66	6.20	6.52	5.85	4.16
40-49	4.91	6.77	5.62	6.08	8.13	4.15
50-59	13.00	8.34	9.21	11.43	6.71	8.04
60-69	9.00	6.99	10.62	7.75	7.56	5.99
70-79	4.85	3.31	3.17	7.82	4.03	3.38
≥80	0.00	0.00	1.45	0.00	0.00	1.18



[그림 4-4] 말단비대증 연령군별 발생률 -여자

제2절 말단비대증의 합병증

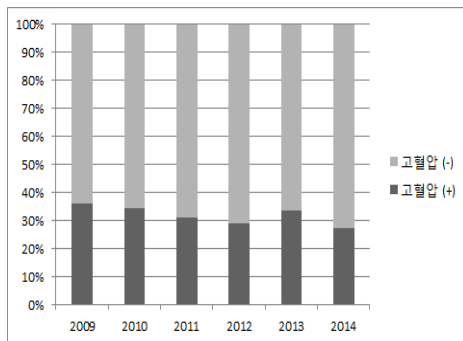
1. 대사질환

1) 대사질환 환자수

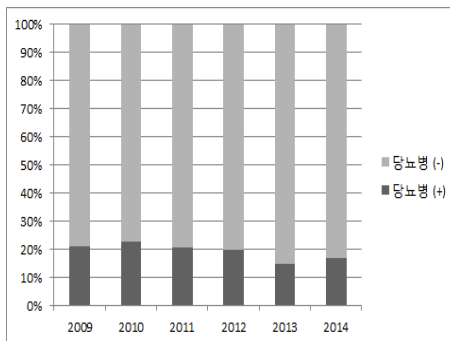
말단비대증의 합병증으로서 대사질환 동반률을 확인하고자 말단비대증 진단일 전후 1년 간 고혈압 및 당뇨병으로 의료이용을 한 청구기록을 분석하였다. 전체 말단비대증 환자 중 고혈압을 가지고 있는 환자는 28%~36% 였고 당뇨병을 가지고 있는 환자는 15%~22% 였다.

<표 4-7> 말단비대증 환자 중 고혈압과 당뇨병 유병 비율

연도	말단비대증 환자수	고혈압		당뇨병	
		유병자수	비율(%)	유병자수	비율(%)
2009	286	103	36.0	60	21.0
2010	221	76	34.4	50	22.6
2011	255	79	31.0	53	20.8
2012	272	79	29.0	54	19.9
2013	272	91	33.5	40	14.7
2014	254	70	27.6	43	16.9



[그림 4-5] 말단비대증 환자 중 고혈압환자 비율



[그림 4-6] 말단비대증 환자 중 당뇨병환자 비율

2) 대사질환의 표준화 유병비 (30세이상)

말단비대증의 연령군별 고혈압/당뇨병 환자수와 일반인구의 연령군별 고혈압/당뇨병 환자수를 이용하여 표준화유병비를 계산하였다. 말단비대증 환자들은 일반인보다 고혈압은 1.7-2.1배, 당뇨병은 2.5-4.3배 높은 유병률을 가지고 있었다.

<표 4-8> 말단비대증 환자에서 고혈압의 표준화유병비

연도	신규 말단비대증 환자의 관찰유병자 수	신규 말단비대증 환자의 기대유병자 수	표준화유병비 (30세 이상)
2009	96	45.33	2.12
2010	73	34.37	2.13
2011	78	41.7	1.87
2012	78	44.9	1.74
2013	85	42.36	2.01

<표 4-9> 말단비대증 환자에서 당뇨병의 표준화유병비

연도	신규 말단비대증 환자의 관찰유병자 수	신규 말단비대증 환자의 기대유병자 수	표준화유병비 (30세 이상)
2009	58	14.97	3.87
2010	49	11.4	4.3
2011	53	14.39	3.68
2012	54	15.37	3.51
2013	37	14.64	2.53

3) 연령군별 대사질환의 표준화발생비

연령군별로 분석했을 때 당뇨병 및 고혈압 모두 젊은 연령군에서 일반인구보다 유병률이 훨씬 높았다. 고혈압은 30-40대에서 일반인구보다 3배 이상 높은 유병률을 보였다. 하지만 60대 이후로는 1-1.5 로 일반인구와 비슷하거나 약간 높았다.

당뇨병은 고혈압보다 젊은 연령군에서 표준화유병비가 크게 높았다. 30대에서는 15배 이상으로 높았고 40대에서도 5배 이상이었다. 이런 높은 유병비는 고령층까지도 유지되어 60대 이상 환자들에서도 일반인구보다 당뇨병의 유병비가 2배 이상 높았다.

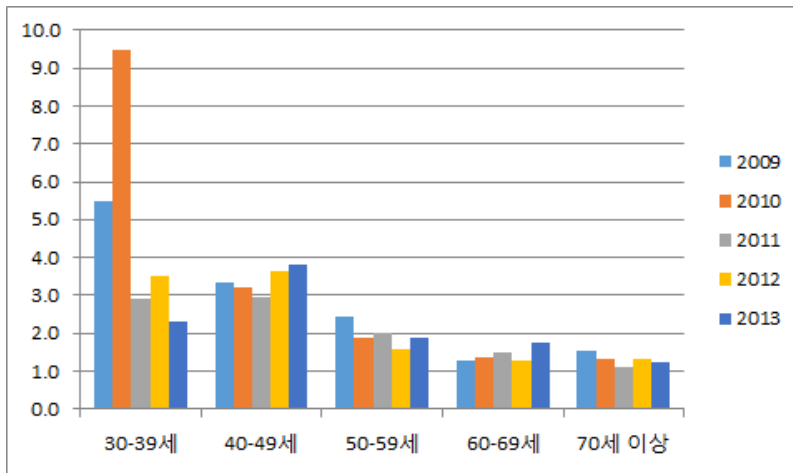
이러한 결과들은 젊은층에서 발생한 말단비대증은 대사질환의 발생, 특히 당뇨병에 영향을 많이 준다는 점을 간접적으로 보여주는 증거라고 하겠다.

<표 4-10> 말단비대증 환자에서 연령군별 고혈압 표준화유병비

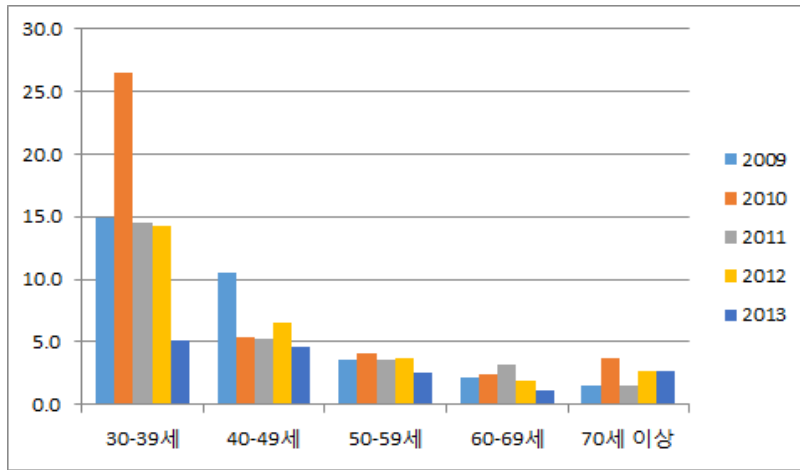
연도	2009	2010	2011	2012	2013
전체	2.12	2.13	1.87	1.74	2.01
30-39세	5.5	9.5	2.9	3.5	2.3
40-49세	3.3	3.2	3.0	3.6	3.8
50-59세	2.4	1.9	2.0	1.6	1.9
60-69세	1.3	1.4	1.5	1.3	1.8
70세 이상	1.6	1.3	1.1	1.3	1.2

<표 4-11> 말단비대증 환자에서 연령군별 당뇨병 표준화유병비

연도	2009	2010	2011	2012	2013
전체	3.87	4.30	3.68	3.51	2.53
30-39세	14.9	26.6	14.5	14.2	5.2
40-49세	10.6	5.4	5.3	6.5	4.7
50-59세	3.6	4.2	3.5	3.7	2.6
60-69세	2.2	2.4	3.2	2.0	1.2
70세 이상	1.5	3.7	1.5	2.7	2.7



[그림 4-7] 말단비대증 환자에서 연령군별 고혈압 표준화유병비



[그림 4-8] 말단비대증 환자에서 연령군별 당뇨병 표준화유병비

2. 악성종양

말단비대증 환자에서 합병증으로서의 악성종양에 대해서는 진단년도의 암발생률과, 추적관찰 중의 암 발생빈도 및 암종을 대상으로 하였다. 또한, 말단비대증 진단 후 악성종양 진단과 관련된 관리방법은 제시하고자 암 발생의 연관인자를 함께 분석해보았다.

1) 말단비대증 진단년도 암발생률

2009년부터 2014년 말단비대증 발생자 중에서 해당년도에 새로이 암으로 진단받은 환자들의 수를 확인하였고, 확인된 암발생자를 말단비대증 발생자수로 나누어 조발생률을, 표준인구를 이용하여 연령표준화발생률을 계산하였다.

말단비대증 발생자 중 약 3.6% (57/1560)가 같은 해에 악성종양을 진단받았다. 2009년부터 2014년까지의 조발생률은 인구 10만명 당 2755명에서 4977명, 연령표준화발생률은 인구 10만명 당 1791명에서 3227명으로 연도별 차이가 있었다.

<표 4-12> 말단비대증 진단년도의 신규 암발생자 및 발생률 분석

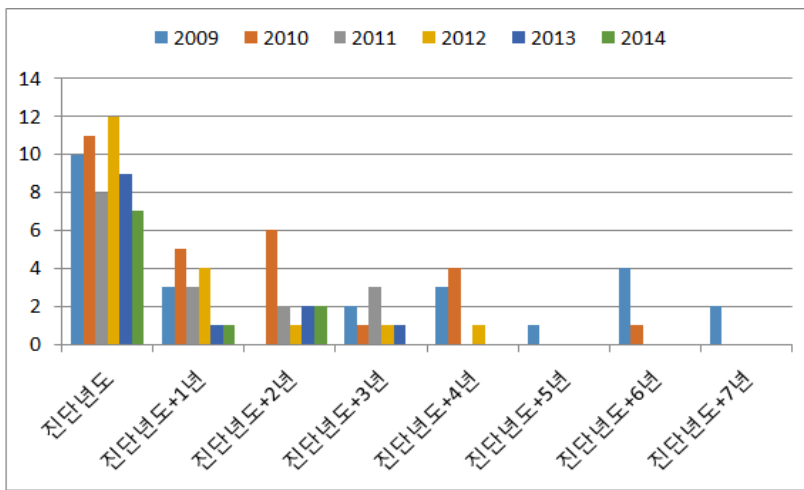
연도	말단비대증 환자수, N	진단년도 암발생자	조발생률 (CR)	연령표준화발생률 (ASR)
2009	286	10	3496.5	2345.4
2010	221	11	4977.4	3061.4
2011	255	8	3137.3	1791.0
2012	272	12	4411.8	3227.8
2013	272	9	3308.8	2151.7
2014	254	7	2755.9	2238.2
총	1560	57		

2) 말단비대증 진단년도 이후 암 발생빈도

말단비대증 진단년도부터 암 발생현황을 1년 간격으로 추적하여 분석하였다. 말단비대증 진단년도에 암을 진단받은 빈도가 가장 높았고, 시간이 지날수록 진단빈도는 감소하였다.

<표 4-13> 말단비대증 진단년도 이후 시기별 암발생 빈도

연도	진단년도	진단년도 +1년	진단년도 +2년	진단년도 +3년	진단년도 +4년	진단년도 +5년	진단년도 +6년	진단년도 +7년
2009	10	3		2	3	1	4	2
2010	11	5	6	1	4		1	
2011	8	3	2	3				
2012	12	4	1	1	1			
2013	9	1	2	1				
2014	7	1	2					



[그림 4-9] 말단비대증 진단년도 이후 시기별 암발생 빈도

3) 말단비대증 진단년도 이후 발생한 암종 분석

말단비대증 진단년도부터 이후 기간동안 발생한 암의 종류를 분석해보았다. 전체 암발생환자는 111명, 암발생건수는 129명이었다.

가장 많은 빈도를 차지하는 암종은 갑상선암으로 전체 중 39%인 49건을 차지하였다. 그 다음으로는 대장암의 빈도가 11.6%로 높았다. 유방암 5.4%, 위암 4.7%, 폐암 3.9% 순이었다.

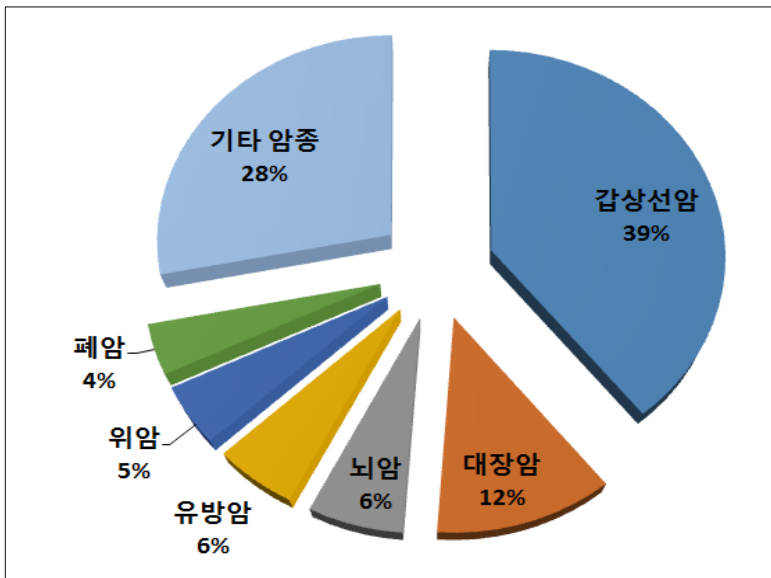
2015년 우리나라 일반인구의 암발생현황 자료에 의하면 2015년 암 발생자 중 대장암은 12.5%, 갑상선암은 11.7%, 위암은 13.6%, 폐암은 11.3%, 유방암은 9.0%, 간암 7.3%, 신장암 2.1%였다.

<표 4-14> 말단비대증 진단년도 이후 발생한 암종

암종	상병코드	환자수	비율 (%)
갑상선암	C73	49	39.0
대장암	C18	12	9.3
	C19	2	1.6
	C20	1	0.8
신장암	C64	2	1.6
위암	C16	6	4.7
유방암	C50	7	5.4
소장암	C17	1	0.8
간암	C22	2	1.6
담낭암	C23	1	0.8
담도암	C24	1	0.8
췌장암	C25	1	0.8
폐암	C34	5	3.9
흉선암	C37	1	0.8
골암	C40	1	0.8
기타 상세불명 골암	C41	1	0.8
후복막 및 복막 악성신생물	C48	1	0.8
자궁경부암	C53	2	1.6
자궁암	C54	1	0.8
난소암	C56	4	3.1
전립선암	C61	1	0.8
방광암	C67	1	0.8
수막암	C70	1	0.8
뇌암	C71	8	6.2
기타 내분비선의 악성신생물	C75	8	6.2
림프절의 이차성암	C77	1	0.8
호흡 및 소화기관 이차성 암	C78	4	3.1
비호치킨림프종	C85	2	1.6
다발성골수종	C90	2	1.6

4) 암 발생 위험인자 분석

말단비대증 진단년도 이후 암 발생의 연관인자를 함께 분석해보았다. 2009-2014년 간 발생한 1560명의 말단비대증 환자 중에서 암이 발생한 111명과 발생하지 않은 1449명을 비교 분석하였다. 두 군의 단변량분석 결과 암발생군은 비발생군에 비해 진단 시 평균나이가 많았고 여자의 비율이 더 높았으며 진단 시 당뇨병 및 고혈압을 동반한 비율이 더 높았다.



[그림 4-10] 말단비대증 진단년도 이후 발생한 암종 비율

관련요인들을 보정하기 위하여 연령, 성별, 진단 시 당뇨병, 고혈압, 뇌심혈관질환 동반유무를 보정하여 다변량분석을 시행하였다. 나이기준을 40세로 분석하면 진단 시 나이가 40세 이상인 경우 40세 미만에 비해 발생할 오즈비가 2.6배로 높았고 성별차이는 없었고 진단 시 당뇨병을 동반한 경우에도 오즈비가 1.63으로 높았다. 나이기준을 50세로 분석하였을 때도 당뇨병 동반한 경우의 오즈비가 1.83으로 높아 암발생에 영향을 주는 요인으로 확인되었다. 하지만 진단 시 나이보다는 성별의 차이가 있는 것으로 결과가 나왔다. 단변량, 다변량 결과를 종합할 때 연령이 증가할수록 암발생위험은 증가하는 것으로 생각되며 진단 시 동반질환으로 당뇨병을 가진 경우 암발생 위험이 높은 것으로 보인다.

<표 4-15> 말단비대증 환자의 암 발생에 영향을 주는 요인 - 단변량 분석

요인		암발생(-) n=1449		암발생(+) n=111		p-value
진단시 나이	평균나이(s.d.)	41.26 (16.76)		49.92 (12.56)		<.0001
	<30	407	(28.17%)	5	(4.50%)	<.0001
	30-39	252	(17.44%)	18	(16.22%)	
	40-49	273	(18.89%)	32	(28.83%)	
	50-59	299	(20.69%)	30	(27.03%)	
	60-69	149	(10.31%)	21	(18.92%)	
	>70	65	(4.50%)	5	(4.50%)	
	결측	4		0		
성별	남	727	(50.31%)	41	(36.94%)	0.0066
	여	718	(49.69%)	70	(63.06%)	
	결측	4		0		
진단시 동반 질환	당뇨병	263	(18.15%)	37	(33.33%)	<.0001
	고혈압	383	(26.43%)	44	(39.64%)	0.0026
	뇌심혈관질환	30	(2.07%)	2	(1.80%)	1.0000

<표 4-16> 말단비대증 환자의 암 발생에 영향을 주는 요인 - 다변량 분석 1

요인	OR	95% C.I.	
		Lower	Upper
진단시 나이	40세미만	1.00	
	40세이상	2.60	1.56 4.35
성별	남	1.00	
	여	1.48	0.98 2.21
진단 시 당뇨병 동반	없음	1.00	
	있음	1.63	1.04 2.53
진단 시 고혈압 동반	없음	1.00	
	있음	1.11	0.72 1.72
진단 시 뇌심혈관질환 동반	없음	1.00	
	있음	0.52	0.12 2.23

<표 4-17> 말단비대증 환자의 암 발생에 영향을 주는 요인 - 다변량 분석 2

요인	OR	95% C.I.	
		Lower	Upper
진단시 나이	50세미만	1.00	
	50세이상	1.33	0.85 2.08
성별	남	1.00	
	여	1.56	1.04 2.35
진단 시 당뇨병 동반	없음	1.00	
	있음	1.83	1.17 2.87
진단 시 고혈압 동반	없음	1.00	
	있음	1.34	0.85 2.10
진단 시 뇌심혈관질환 동반	없음	1.00	
	있음	0.55	0.13 2.38

3. 뇌심혈관질환

1) 말단비대증 진단년도 이후 뇌혈관질환 발생현황

2009년부터 2014년 말단비대증으로 진단된 환자들을 2016년까지 추적하여 뇌심혈관 질환을 주상병명으로 입원치료를 한 청구기록을 확인하였다. 말단비대증 진단 이후 뇌심혈관질환이 발생한 환자는 총 27명이었고 사건의 수는 30건이었다. 뇌심혈관질환 사건 중 심혈관질환은 43.3%, 뇌혈관질환은 56.7%를 차지하였다. 이벤트는 진단년도 이후에도 꾸준히 발생하여 진단 5-6년이 지난 이후에도 뇌심혈관질환 발생이 확인되었다.

<표 4-18> 말단비대증 진단년도 이후 뇌심혈관질환의 시기별 발생빈도

연도	환자수	진단년도	진단년도 +1년	진단년도 +2년	진단년도 +3년	진단년도 +4년	진단년도 +5년	진단년도 +6년	합계
2009	286	1	1	1		1	2	3	9
2010	221			3			1		4
2011	255	1					1		2
2012	272	1	3	1	1	1			7
2013	272	1	1	1	1				4
2014	254			1					1
총	1,560								27

<표 4-19> 말단비대증 진단년도 이후 발생한 뇌심혈관질환의 종류 및 빈도

코드	질병명	뇌심혈관질환 발생 사건 수	합계	비율
I20	협심증	7	13	43.3%
I21	급성 심근경색증	2		
I25	만성 허혈심장병	4		
I60	지주막하출혈	2	17	56.7%
I61	뇌내출혈	1		
I62	기타 비외상성 두 개내 출혈	1		
I63	뇌경색증	12		
I64	출혈 또는 경색증으로 명시되지 않는 뇌졸중	1		

2) 뇌심혈관질환 발생 위험인자 분석

말단비대증 진단년도 이후 뇌심혈관질환 발생의 위험인자를 함께 분석해보았다. 2009-2014년 간 발생한 1560명의 말단비대증 환자 중에서 뇌심혈관질환이 발생한 환자 40명과 발생하지 않은 1520명을 비교 분석하였다. 두 군의 단변량분석 결과 뇌심혈관질환 발생군은 비발생군에 비해 진단 시 평균나이가 많았고 진단 시 당뇨병 및 고혈압을 동반한 비율이 더 높았다.

연령군 차이가 커서 다변량 분석 시 연령을 제외하고 분석하였다. 분석결과 당뇨병을 동반한 경우 오즈비는 2.49, 고혈압을 동반한 경우 오즈비는 3.21 이었다. 즉, 진단 시 당뇨병과 고혈압을 동반한 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 향후 뇌심혈관질환 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 확인되었다.

<표 4-20> 말단비대증 환자의 뇌심혈관질환 발생에 영향을 주는 요인 - 단변량 분석

요인	뇌심혈관질환 발생 (-)		뇌심혈관질환 발생 (+)		p-value
	n=1520		n=40		
진단시 나이	평균나이 (s.d.)	41.40 (16.51)	60.10 (10.15)		<.0001
	<30	412 (27.18%)	0 (0.00%)		<.0001
	30-39	270 (17.81%)	0 (0.00%)		
	40-49	299 (19.72%)	6 (15.00%)		
	50-59	316 (20.84%)	13 (32.50%)		
	60-69	159 (10.49%)	11 (27.50%)		
	>70	60 (3.96%)	10 (25.00%)		
	결측	4	0		
성별	남	751 (49.54%)	17 (42.50%)		0.3795
	여	765 (50.46%)	23 (57.50%)		
	결측	4	0		
진단 시 동반 질환	당뇨병	282 (18.55%)	18 (45.00%)		<.0001
	고혈압	403 (26.51%)	24 (60.00%)		<.0001
	악성종양	96 (6.32%)	2 (5.00%)		1.0000

<표 4-21> 말단비대증 환자의 뇌심혈관질환 발생에 영향을 주는 요인 - 다변량 분석

요인	OR	95% C.I.	
		Lower	Upper
성별	남	1.00	
	여	1.17	0.61 - 2.23
진단 시 당뇨병 유병여부	없음	1.00	
	있음	2.49	1.26 - 4.89
진단 시 고혈압 유병여부	없음	1.00	
	있음	3.21	1.62 - 6.35
진단 시 악성종양 유병자	없음	1.00	
	있음	0.55	0.13 - 2.34

4. 사망

1) 말단비대증 진단 후 사망 현황

말단비대증 진단 후 발생한 사망 건을 조사하였다. 전체 환자 1560명 중 추적관찰 중 사망한 경우는 66명이었다.

<표 4-22> 말단비대증 진단 이후 시기별 사망 발생현황

연도	환자 수	진단 년도	진단 년도 +1년	진단 년도 +2년	진단 년도 +3년	진단 년도 +4년	진단 년도 +5년	진단 년도 +6년	진단 년도 +7년	진단 년도 +8년	합계
2009	286		5	2	2	1	5	3	2	1	21
2010	221			1	2	2	2	6			13
2011	255		2	3	5	2	2				14
2012	272	1	3		2	2					8
2013	272		1	2		2					5
2014	254	1	3		1						5
총	1,560	2	14	8	12	9	9	9	2	1	66

2) 사망 위험인자 분석

사망과 관련된 요인을 확인하기 위해 생존군과 사망군으로 나누어 비교해보았다.

비교결과 사망군의 진단 시 나이가 57세로 생존군의 41세보다 크게 높았다. 또한 진단 시점에 모든 종류의 동반질환을 가진 비율이 유의하게 높았다.

다변량 분석 결과 나이기준을 50세로 분석하면 진단 시 나이가 50세 이상인 경우 50세 미만에 비해 사망이 발생할 오즈비가 3.53으로 높고 진단 시 악성종양과 뇌심혈관 질환을 동반한 경우의 오즈비가 각각 4.28, 3.64로 높았다. 나이기준을 40세로 구분하면 악성종양과 뇌심혈관질환 외에도 당뇨병 동반 시 통계적으로 유의하게 사망에 영향을 주는 것으로 확인되었다.

단변량, 다변량 결과를 종합할 때 연령이 높고 동반질환이 많을수록 사망 위험이 높은 것으로 확인되었다.

<표 4-23> 말단비대증 환자의 사망에 영향을 주는 요인 - 단변량 분석

요인		생존 n=1494	사망 n= 66	p-value
진단시 나이	평균나이(s.d.)	41.18 (16.39)	57.68 (14.45)	<.0001
	<30	410 (27.52%)	2 (3.03%)	<.0001
	30-39	265 (17.79%)	5 (7.58%)	
	40-49	295 (19.80%)	10 (15.15%)	
	50-59	316 (21.21%)	13 (19.70%)	
	60-69	151 (10.13%)	19 (28.79%)	
	>70	53 (3.56%)	17 (25.76%)	
	결측	4	0	
성별	남	740 (49.66%)	28 (42.42%)	0.2496
	여	750 (50.34%)	38 (57.58%)	
	결측	4	0	
진단 시 동반 질환	당뇨병	273 (18.27%)	27 (40.91%)	<.0001
	고혈압	394 (26.37%)	33 (50.00%)	<.0001
	악성종양	82 (5.49%)	16 (24.24%)	<.0001
	뇌심혈관질환	25 (1.67%)	7 (10.61%)	0.0003

<표 4-24> 말단비대증 환자의 사망에 영향을 주는 요인 - 다변량분석 1

요인	OR	95% C.I.	
		Lower	Upper
진단시 나이	50세미만	1.00	
	50세이상	3.53	1.88 6.63
성별	남	1.00	
	여	0.83	0.49 1.42
진단 시 당뇨병 유병여부	없음	1.00	
	있음	1.68	0.97 2.90
진단 시 고혈압 유병여부	없음	1.00	
	있음	1.34	0.77 2.33
진단 시 악성종양 유병자	없음	1.00	
	있음	4.28	2.24 8.15
진단 시 뇌심혈관질환 유병자	없음	1.00	
	있음	3.64	1.45 9.12

<표 4-25> 말단비대증 환자의 사망에 영향을 주는 요인 - 다변량분석 2

요인	OR	95% C.I.	
		Lower	Upper
진단시 나이	40세미만	1.00	
	40세이상	4.11	1.77 9.58
성별	남	1.00	
	여	0.88	0.52 1.50
진단 시 당뇨병 유병여부	없음	1.00	
	있음	1.76	1.03 3.02
진단 시 고혈압 유병여부	없음	1.00	
	있음	1.42	0.83 2.43
진단 시 악성종양 유병자	없음	1.00	
	있음	3.95	2.09 7.45
진단 시 뇌심혈관질환 유병자	없음	1.00	
	있음	4.07	1.64 10.06

제 5 장

결 론

제 1 절 고찰	59
제 2 절 결론 및 정책제언	62

제5장 결론

제1절 고찰

1. 발생률

이번 연구에서 2009-2014년 말단비대증의 발생률은 인구 100만명 당 4.4명에서 5.8명으로 확인되었다. 연구 결과는 기존 국내 연구에서 보고한 수치보다 약간 높았다. 권 등이 2003-2007년 내분비학회 주관으로 시행한 설문조사 형식의 연구에서 확인된 발생률은 인구 100만명 당 3.8-4.1명이었다 (Kwon et al., 2013). 외국 연구들에서도 대부분 100만명 당 3-4명의 발생률을 보고하였다.

권 등이 2013년 발표한 2003-2007년 국내 발생률보다 이번 연구에서의 발생률이 높게 나온 이유로는 연구에 사용한 자료의 차이가 가장 클 것으로 생각된다. 권 등은 우리나라 2-3차 의료기관을 상대로 내분비학회 회원을 대상으로 한 조사였던 반면, 이번 연구는 청구자료를 이용한 조사였다. 따라서 권 등의 연구에서 누락된 말단비대증 환자들도 포함되었을 것이다. 또 다른 이유로는 질환에 대한 정의를 들 수 있다. 권 등의 연구에서는 조사대상기관에서 학문적 정의에 따라 의료진이 말단비대증 환자를 확인하였기 때문에 진단의 검증이 된 것으로 보인다. 반면 이번 연구는 청구자료를 바탕으로 만든 조작적 정의 하에 말단비대증 환자를 추출하였기 때문에 진단의 정확도 및 검증 면에서는 권 등의 연구가 더 높을 것으로 생각된다. 하지만 말단비대증은 산정특례제도 적용을 받는 질환이기 때문에 정확한 진단 없이 희귀난치성질환으로 등록하지는 않았을 것이다. 다만, 초기에 말단비대증으로 의심되었으나 비기능성 또는 다른 종류의 뇌하수체종양으로 확인된 환자들도 포함되었을 수 있겠다.

2. 합병증

1) 대사질환

전체 말단비대증 환자 중 고혈압을 가지고 있는 환자는 28%~36% 였고 당뇨병을 가지

고 있는 환자는 15%~22% 였다. 말단비대증의 표준화유병비를 계산한 결과 말단비대증 환자들은 일반인보다 고혈압은 1.7-2.1배, 당뇨병은 2.5-4.3배 높은 유병률을 가지고 있음을 확인하였다. 연령군별 분석에서 당뇨병 및 고혈압 모두 젊은 연령군에서 일반인구보다 유병률이 훨씬 높았다. 이러한 결과들은 젊은층에서 발생한 말단비대증은 대사질환의 발생, 특히 당뇨병에 영향을 많이 준다는 점을 간접적으로 보여주는 증거라고 하겠다.

2) 악성종양

말단비대증 발생자 중 약 3.6% (57/1560)가 같은 해에 악성종양을 진단받았다. 2009년부터 2014년까지의 조발생률은 인구 10만명 당 2755명에서 4977명, 연령표준화발생률은 인구 10만명 당 1791명에서 3227명이었다.

2015년의 우리나라 암등록통계자료에 따르면 2009년부터 2014년까지의 조발생률은 인구 10만명 당 390-450명, 연령표준화 암발생률은 290-325명 이었다.

<표 5-1> 암등록 통계자료 - 일반인구의 암 발생률

연도	조발생률	연령표준화발생률
2009	395.1	305.1
2010	416.5	313.3
2011	442.8	325.4
2012	451.7	324
2013	450.8	315.1
2014	431.3	291.5

회귀질환인 말단비대증의 특성 상 환자-대조군 연구 로 통계적 수치를 확인하지 못하였지만, 일반인구에 비해 말단비대증 환자들에서의 암발생률 수치가 상당히 높음을 확인할 수 있었다. 이는 말단비대증 진단 후 암 스크리닝 효과를 고려한다 하더라도 매우 높은 수치이다.

일반인구의 암발생률과의 정확한 계산을 위해서는 일반인구를 대조군으로 하여 환자-대조군 연구방법을 이용하거나, 해당연도의 말단비대증 환자, 특히 유병자 중 발생한 암발생환자를 일반인구의 암발생환자와 비교해야 한다.

하지만 말단비대증과 같이 발생빈도가 매우 낮고 조작적 정의가 어려운 경우에는 청구자료를 이용한 대조군 설정이 어렵고 적절한 대조군을 설정하기가 어렵다.

국가 암통계자료의 연도별 발생률을 이용하여 일반인구의 암발생환자와 비교하여 표준화 발생위험도 (standardized Incidence Ratio, SIR)를 계산하려면, 분모가 되는 말단비대증 환자는 발생자가 아닌 해당년도 유병자여야 한다. 하지만 청구자료를 이용한 말단비대증 유병자의 경우 과거 치료를 받은 환자들이 많이 포함되기 때문에 높은 성장호르몬 노출에 의한 암 발생위험을 보기 어려운 점이 있다. 이러한 통계적 이유로 SIR은 분석하지 못하였다.

앞으로 말단비대증 환자 레지스트리를 구축하여 진단시부터 추적관찰하게 된다면 일반인구와 비교한 암발생 위험도를 계산할 수 있을 것으로 생각된다.

말단비대증에서 발생한 암종을 분류해보면 갑상선암이 39%, 대장암이 12%로 전체 암의 절반을 차지하여 기존 문헌에서의 보고와 유사하였다. 2015년 우리나라 일반인구의 암발생현황 자료에 의하면 위암의 빈도가 가장 높았고 대장암은 12.5%, 갑상선암은 11.7%여서 말단비대증 환자에서 발생함 암의 종류는 일반인구와 차이가 있었다.

<표 5-2> 2015년 우리나라 주요 암 발생현황 - 남녀 전체

순위	암종	발생자수	분율	조발생률	표준화발생률
1	위	29,207	13.6	57.3	35.2
2	대장	26,790	12.5	52.6	31.6
3	갑상선	25,029	11.7	49.1	42
4	폐	24,267	11.3	47.6	26.8
5	유방	19,219	9	37.7	28.1
6	간	15,757	7.3	30.9	18.8
7	전립선	10,212	4.8	20	11.2
8	췌장	6,342	3	12.4	7.1
9	담낭 및 기타담도	6,251	2.9	12.3	6.7
10	신장	4,555	2.1	8.9	6

말단비대증 환자군 내에서 악성종양이 발생한 군과 발생하지 않은 군을 비교하여 암 발생에 영향을 주는 요인을 분석한 결과 진단 시 연령이 높고 동반질환으로 당뇨병을 가진 경우 암발생 위험이 높은 것으로 확인되었다. 따라서 말단비대증 진단 초기 나이가 많고 동반된 대사질환이 많은 환자들에서는 향후 암발생 위험이 높음을 인지하고 암에 대한 지속적인 추적관찰이 필요하겠다.

3) 뇌심혈관질환

뇌심혈관질환 발생군은 비발생군에 비해 진단 시 평균나이가 많았고 진단 시 당뇨병 및 고혈압을 동반한 비율이 더 높았다. 다변량 분석 결과에서는 진단 시 당뇨병과 고혈압을 동반한 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 향후 뇌심혈관질환 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 확인되었다.

뇌심혈관질환의 발생은 진단 이후에도 꾸준히 발생하였다, 따라서 말단비대증 진단 초기 나이가 많고 고혈압과 당뇨병과 같은 대사질환을 동반한 환자들은 뇌심혈관질환 위험군으로 판단하여 이벤트 발생을 줄이기 위해 노력해야 한다. 고혈압과 당뇨병 조절을 좀 더 철저히 하고 비만, 운동부족, 흡연 등과 같은 다른 위험인자 관리를 위한 환자교육을 시행해야 할 것이다.

4) 사망

말단비대증 진단 후 추적관찰 중 사망한 66명의 경우 진단 시 나이가 생존군보다 크게 높았고 진단 시점에 모든 종류의 동반질환을 많이 가지고 있었다. 다변량 분석 결과는 나이구분 기준을 40세와 50세로 했을 때 약간의 차이가 있었지만 진단 시 연령이 높고 동반질환을 많이 가지고 있을수록 사망 위험이 높았다.

사망 역시 뇌심혈관질환과 마찬가지로 진단 이후에 꾸준히 발생하였다, 말단비대증 진단 초기 나이가 많고 고혈압, 당뇨병과 같은 대사질환을 가지고 있고, 과거 악성종양 및 뇌심혈관질환을 경험한 환자들은 사망위험이 높았다. 따라서 진단 시 위와 같은 특성을 가진 환자들은 성장호르몬 조절을 더욱 철저히 하고 동반질환의 치료 및 다른 위험인자 관리를 통해 사망률을 낮추기 위해 노력해야 할 것이다.

이번 연구에서는 말단비대증 환자의 사망원인은 통계청자료와 연계가 어려워 확인하지 못하였다. 사망원인분석까지 했다면 더 좋았을 것으로 생각한다.

제2절 결론 및 정책제언

이번 연구는 국민건강보험 청구자료를 이용하여 우리나라에서 최초로 진행된 말단비대증 역학연구이다. 이번 연구를 통해 국가수준에서의 말단비대증의 발생률 및 성별 연령군별 차이를 확인할 수 있었다. 또한 말단비대증과 관련된 합병증 중에서 고혈압, 당뇨병, 악성종양, 뇌심혈관질환 및 사망의 현황과 연관인자를 분석함으로써 앞으로 말단비대증의 관리에 필요한 기초자료를 제공하였다고 생각된다.

이 연구결과를 통해 아래 두 가지를 제안하고자 한다.

말단비대증 환자들의 정확한 역학을 알기 위해서는 진단 이후 치료경과와 합병증 발생에 대한 모든 정보를 포함하는 레지스트리 구축이 필요하다. 다행히 질병관리본부에서 관리하게 됨으로써 레지스트리 구축을 위한 기본조건은 충족되었다. 레지스트리 구축 시 정책적, 학문적 의미를 모두 충족시킬 수 있는 항목들로 구성되어야 한다. 본 연구를 통해 연구자가 제시하는 항목은 다음과 같다.

- **역학적 특성:** 발병나이, 성별, 가족력, 환자가 인지하는 증상의 시작 시점
- **합병증 :** 대사질환 유무 및 진단시기, 대사질환 발생의 위험인자 (비만, 음주, 흡연, 운동여부, 대사질환 가족력), 악성종양, 심혈관질환 (심근경색, 협심증, 심근질환 등) 뇌혈관질환 (뇌경색, 뇌출혈 등), 근골격계 질환 (손목터널증후군, 골절, 골다공증 등), 수면무호흡증, 불임,
- **의료이용 :** 외래이용 (횟수 및 이용 사유), 입원여부 및 사유, 이용 의료기관 등
- **검사 및 치료 내역 :** 진단 및 추적관찰 중 시행된 구체적인 검사결과 (성장호르몬, IGF-1, 자기공명영상검사결과), 사용약제, 수술내역 및 수술결과, 병리결과, 방사선 치료 유무 등
- **삶의 질 척도**

위에서 제시한 항목 외에 유관학회 및 전문가의 의견을 자세히 수렴하여 레지스트리 구축 시 반영할 것을 제안한다. 이번 연구에서 진단 시 나이가 많고 동반질환이 많은 환자들이 뇌심혈관질환, 암, 사망의 합병증이 높았던 것은 이 환자들이 합병증의 고위험군일 수도 있지만 진단이 늦어져 지속적으로 높은 성장호르몬 및 IGF-1에 노출된 결과로 보는 것이 타당하다. 따라서 드문 질환이긴 하지만 말단비대증이 의심되는 경우를 임상 의들이 빨리 인지하고 적절한 스크리닝 검사를 시행할 수 있도록 임상현장에 대한 교육이 필요하다. 합병증 발생을 줄이기 위해서는 성장호르몬 조절이 필수적이므로 호르몬 조절을 위한 적극적인 치료가 이루어져야 한다. 대사질환은 뇌심혈관질환, 악성종양, 사망률 증가에 영향을 주기 때문에 대사질환의 치료 및 대사질환 위험인자 (비만, 흡연, 음주, 운동부족 등)에 대한 관리에도 관심을 가져야 한다. 이러한 내용을 임상진료지침에 추가할 것을 제안한다. 이번 연구에서 확인된 내용들을 임상에 적용함으로써 많은 환자들이 도움을 받을 수 있기를 바란다. 또한 일반인들에게도 말단비대증에 대한 정보를 알려서 질병의 임상 증상 및 초기 징후를 인지하고 질병 초기에 진단 및 치료를 받을 수 있도록 해야 할 것이다.

참고문헌

참고문헌

1. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtsen M, Kistorp C, et al. Cancer Incidence in Patients with Acromegaly: A cohort study and meta-analysis of the literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(6):2182-8.
2. Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, et al. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary*. 2017;20(6):635-42.
3. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades. The French Acromegaly Registry. *European journal of endocrinology*. 2017:EJE-16-1064.
4. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9.
5. Yaron M, Izkhakov E, Sack J, Azzam I, Osher E, Tordjman K, et al. Arterial properties in acromegaly: relation to disease activity and associated cardiovascular risk factors. *Pituitary*. 2016;19(3):322-31.
6. Broder MS, Chang E, Cherepanov D, Neary MP, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in the united states: a claims-based analysis. *Endocrine Practice*. 2016;22(11):1327-35.
7. Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou C, Stalla G, et al. The incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(10):3894-902.
8. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine*. 2015;48(1):25-35.
9. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros ALE, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):4438-46.

10. Arnardottir S, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Hoybye C, Jaras J, et al., editors. Acromegaly in Sweden 1991-2011: prospective study based on the Swedish pituitary registry. *ENDOCRINE REVIEWS*; 2014: ENDOCRINE SOC 2055 L ST NW, SUITE 600, WASHINGTON, DC 20036 USA.
11. Kwon O, Song YD, Kim SY, Lee EJ, Rare Disease Study Group S, Research Committee KES. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clinical endocrinology*. 2013;78(4):577-85.
12. Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16(4):545-53.
13. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly, an Italian survey. *European Journal of Endocrinology*. 2012:EJE-12-0084.
14. Sesmilo G, Webb SM. Twelve years of the Spanish acromegaly registry: a historical view of acromegaly management in Spain. *Endocrinologia y nutricion: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2010;57(2):39.
15. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4268-75.
16. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(2):483-95.
17. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel-the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *European Journal of Endocrinology*. 2007;157(4):399-409.
18. Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Skrobek-Engel G, Franz H, et al. The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2006;114(09):498-505.
19. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, et al. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(10):3766-72.

20. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2):667-74.
21. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine reviews*. 2004;25(1):102-52.
22. Holdaway I, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999;2(1):29-41.
23. Rajasoorya C, Holdaway I, Wrightson P, Scott D, Ibbertson H. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clinical endocrinology*. 1994;41(1):95-102.
24. Hopkins K, Holdaway I. Insulin secretion and insulin-like growth factor-I levels in active and controlled acromegaly. *Clinical endocrinology*. 1992;36(1):53-7.
25. Ritchie CM, Atkinson A, Kennedy A, Lyons A, Gordon D, Fannin T, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *The Ulster medical journal*. 1990;59(1):55.

연구보고서 2018-20-009

한국인 말단비대증의 역학적 현황 및 합병증 분석

발행일	2019년 1월 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

2018 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