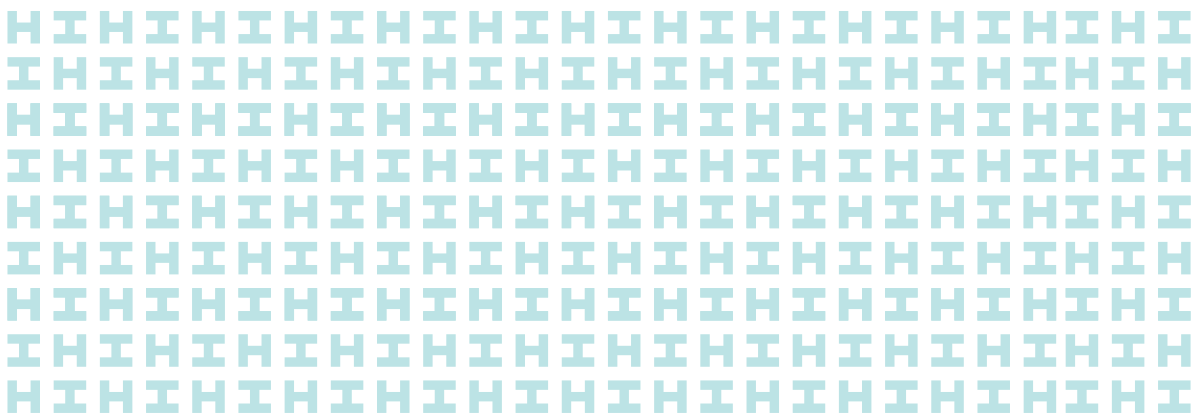


APOE genotype에 따른 자격 자료 분석과 의료비용 및 comorbidity 분석

김종헌·김동욱·김형섭
손강주·배세진·조보금



공동연구보고서

2019-03-002

APOE genotype에 따른 자격 자료 분석과 의료비용 및 comorbidity 분석

김종헌 · 김동욱 · 김형섭 · 손강주 · 배세진 · 조보금



[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 신경과 국민건강보험공단 빅데이터실	김종헌 김동욱
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 재활의학과 국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석팀 국민건강보험공단 빅데이터실	김형섭 손강주 배세진
보조 연구원:	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석팀	조보금

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2019-1-399

NHIMC-2019-02-003

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

머리말

APOE 유전자는 처음에는 혈액의 콜레스테롤을 조절하는 유전자로 알려졌으며, 1990년에 들어서 알츠하이머병과의 연관성에 대해 밝혀지기 시작했습니다. 현재는 알츠하이머 치매의 발병에 있어 매우 중요한 유전자로 알려져, 많은 연구가 이루어졌습니다. 단면적인 병원자료로는 단기간의 효과를 볼 수 있으나, 장기간의 효과를 보기는 힘든 단점이 있습니다. 국민건강보험 일산병원은 국민건강보험공단의 보험자 병원으로 각종 조사 분석을 통하여 건강보험 제도의 발전에 기여함을 목적으로 설립되었습니다. 따라서, 일산병원의 다양한 자료는 국민건강보험 자료와의 결합으로 시너지 효과를 낼 수 있습니다. 본 연구는 일산병원-공단 결합 자료의 강점을 이용해서 중요한 질병유전자 중의 하나인 *APOE* 유전자의 다른 의미를 발굴하는 것을 목적으로 시행한 연구입니다. 끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝힙니다.

2020년 7월

국민건강보험공단 이사장

국민건강보험 일산병원장

국민건강보험공단 건강보험연구원장

국민건강보험 일산병원 연구소장

김 용 익
김 성 우
이 용 감
오 현 철

목차

요 약	1
제1장 서 론	5
제1절 연구의 배경 및 필요성	7
제2절 선행연구 검토	7
제3절 연구의 목적	10
제2장 연구대상 및 방법	11
제1절 연구 대상 및 자료 수집	13
제2절 분석방법	18
제3장 <i>APOE</i> genotype에 따른 동반질환	29
제1절 <i>APOE</i> genotype과 인지장애를 가진 환자에서 섬망	31
제2절 <i>APOE</i> genotype과 혈압, 맥박수, 신체계수	35
제3절 <i>APOE</i> genotype과 청력저하	40
제4장 <i>APOE</i> genotype에 따른 노인장기요양 이용 특성	45
제1절 임상 및 사회경제학적 기본 특성	47
제2절 <i>APOE</i> genotype에 따른 노인장기요양 등급 차이	48
제3절 <i>APOE</i> genotype에 따른 노인장기요양 급여 차이	54
제5장 고찰	73
제1절 결론	75
제2절 의의	76
제3절 제한점	77
참고문헌	79

표 목차

<표 2-1> 연구 주요 변수	14
<표 2-2> 국민건강보험공단 제공 데이터베이스	15
<표 2-3> 피질하허혈성 변화에서 심한 정도의 정의	19
<표 3-1> 섬망 연구 대상자의 기본 정보	32
<표 3-2> <i>APOEε4</i> 유무에 따른 섬망 발생나이에 대한 Cox proportional hazards model.	33
<표 3-3> CDRSB을 인지기능 점수로 한 섬망 후 인지저하 모델	34
<표 3-4> CDRSB 이외의 인지기능에 대한 <i>APOEε4(+)</i> 인 환자의 섬망 후 인지저하 기울기 (β_4).	35
<표 3-5> <i>APOE</i> genotype과 혈압, 맥박, 신체 계수 연구 대상자의 기본 정보 ..	36
<표 3-6> <i>APOE</i> genotype에 따른 혈압, 맥박수, 신체계수	38
<표 3-7> 혈압, 맥박수, 신체계수에 대한 <i>APOE</i> genotype과 시간의 상호작용 효과 ·	39
<표 3-8> <i>APOE</i> genotype과 청력저하 연구 대상자의 기본 정보	41
<표 3-9> <i>APOEε4</i> 유무에 따른 청력저하 발생나이에 대한 Cox proportional hazards model.	42
<표 3-10> <i>APOEε4</i> 와 성별의 상호작용	43
<표 4-1> 일산병원 노인장기요양 연구코호트 기본 특성 지표(2009년 기준)	48
<표 4-2> 전체 관측기간 기준 <i>APOE</i> genotype별 등급 판정 여부	49
<표 4-3> 연도별 <i>APOE</i> genotype별 등급판정	49
<표 4-4> <i>APOE</i> genotype별 등급판정 효과 회귀분석 결과	50
<표 4-5> 연구코호트(No E4) 등급별 등급판정률	51

<표 4-6> 연구코호트(E4) 등급별 등급판정률	52
<표 4-7> 장기요양 인정점수 경시적 자료분석	54
<표 4-8> 장기요양 인정점수 고정효과 분석	54
<표 4-9> 전체 관측기간 기준 <i>APOE</i> genotype별 종류별 급여 수급 여부	55
<표 4-10> 전체 관측기간 기준 등급판정자 내 <i>APOE</i> genotype별 종류별 급여 수급 여부	56
<표 4-11> 연도별 <i>APOE</i> genotype별 급여수급	57
<표 4-12> <i>APOE</i> genotype별 급여수급 효과 회귀분석 결과	58
<표 4-13> 연도별 <i>APOE</i> genotype별 시설 및 재가 급여수급	59
<표 4-14> <i>APOE</i> genotype별 시설 및 재가 급여수급 효과 회귀분석 결과	61
<표 4-15> 연도별 <i>APOE</i> genotype별 등급 판정자(누적)	61
<표 4-16> 등급 판정자 제한 <i>APOE</i> genotype별 급여수급 효과 회귀분석 결과 ..	62
<표 4-17> <i>APOEε4(-)</i> 연구코호트 급여종류별 급여수급률	64
<표 4-18> <i>APOEε4(+)</i> 연구코호트 급여종류별 급여수급률	65
<표 4-19> 장기요양 전체 급여비용 경시적 자료분석	69
<표 4-20> 장기요양 전체 급여비용 고정효과 분석	69
<표 4-21> 장기요양 시설 급여비용 경시적 자료분석	69
<표 4-22> 장기요양 시설 급여비용 고정효과 분석	69
<표 4-23> 장기요양 재가 급여비용 경시적 자료분석	70
<표 4-24> 장기요양 재가 급여비용 고정효과 분석	70
<표 부록-1> 맞춤형자료 장기요양급여종별코드	87
<표 부록-2> 입원 여부와 인지저하 연구 대상자의 기본 정보	88
<표 부록-3> 입원 여부가 인지기능저하에 미치는 모델	89

그림 목차

[그림 1-1] 연구의 가설	10
[그림 2-2] 병원-공단 자료연계 과정 ※ 위 과정은 공단 사정에 따라 변동 가능 ..	14
[그림 2-3] 맞춤형 DB 제공 테이블 연계	16
[그림 2-4] 장기요양 DB 제공 테이블 연계	17
[그림 2-5] 섬망 연구에서 추적 시간의 정의	18
[그림 2-6] 섬망 후의 인지장애 분석 도식도	20
[그림 2-7] 노인장기요양보험 시행경과에 따른 등급 및 인정점수 체계	23
[그림 2-8] <i>APOE</i> genotype에 따른 노인장기요양 이용 특성 연구 자료구축 흐름도	24
[그림 2-9] 장기요양등급 데이터 전처리 과정	25
[그림 2-10] 장기요양청구내역 전처리 과정	27
[그림 3-1] <i>APOE</i> genotype과 섬망 연구 대상자 선정과정	31
[그림 3-2] <i>APOEε4</i> 에 따른 입원 연령.	32
[그림 3-3] <i>APOEε4</i> 유무에 따른 섬망 발생나이에 대한 Kaplan-Meier 곡선	33
[그림 3-4] <i>APOE</i> genotype과 혈압, 맥박, 신체계수 연구 대상자 선정과정	36
[그림 3-5] <i>APOE</i> genotype과 청력저하 연구 대상자 선정과정	40
[그림 3-6] <i>APOEε4</i> 유무에 따른 청력저하진단시점에 대한 Kaplan-Meier 곡선 ..	42
[그림 4-1] 연도별 <i>APOE</i> genotype별 등급판정률	50
[그림 4-2] 연도별 <i>APOEε4</i> 집단간 인정점수 추이	53
[그림 4-3] 연도별 <i>APOE</i> genotype별 급여수급률	57

[그림 4-4] 연도별 <i>APOE</i> genotype별 시설 및 재가급여 수급률	60
[그림 4-5] 연도별 <i>APOEε4</i> 집단간 평균 급여비용 추이	67
[그림 4-6] 연도별 <i>APOEε4</i> 집단간 평균 시설 급여비용 추이	67
[그림 4-7] 연도별 <i>APOEε4</i> 집단간 평균 재가 급여비용 추이	68

요 약

요약

1. 연구 배경 및 목적

APOE 유전자는 알츠하이머치매와 관련되어서 가장 중요한 유전자이다. APOE 유전자는 $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 세 가지 대립유전자가 존재하며 $\epsilon 3$ 는 야생형이고, $\epsilon 2$ 는 인구에서 7%정도 발견되어 알츠하이머치매에 대한 보호인자, $\epsilon 4$ 는 일반인구에서 20%정도 발견되며 알츠하이머치매에 대한 강력한 위험인자로 알려져 있다. APOE $\epsilon 4$ 는 알츠하이머치매의 독립적인 원인일 뿐 아니라, 치매 발생에 영향을 미치는 다른 인자와 연관성을 가질 수 있다. 본 연구는 처음으로 시행하는 일산병원과 국민건강보험 자료의 결합 연구이다. 따라서, 다른 연구에서는 밝히기 쉽지 않은, APOE의 특성을 국민건강보험의 장기 추적관찰자료와 사회경제자료로 밝히고자 한다.

2. 연구 방법 및 결과

일산병원에서 개원 이래 APOE 검사를 시행해서 공단자료와 결합이 가능한 환자는 총 1810명이였다. 병원의 인지기능자료, 영상자료와 공단의 진료테이블, 건강검진자료, 장기요양자료를 결합해서 분석했다. 분석법은 Cox proportional hazards model과 혼합모델 (mixed model)을 사용했으며, 나이, 성별, 교육수준, 고혈압유무, 당뇨유무를 교정했다. 의존인자의 성격에 따라서, 교육연수, CDRSB (clinical dementia rating sum of box)와 뇌영상에서 피질하허혈성변화의 정도도 교정했다. 우선, 공단의 진료테이블을 이용해서, APOE $\epsilon 4$ 와 섬망의 연관성에 대해서 분석했다. APOE $\epsilon 4$ 가 있는 환자는 입원 후 섬망 발생의 나이에 따른 위험도가 높았으며 ($P=0.0019$, hazards ratio 1.991 95% CI 1.289-3.076), 섬망 후 인지저하정도도 더 심했다 ($P=0.0037$). 특이할 점은 APOE $\epsilon 4$ 와는 상관없는 결과이지만, 관찰기간 중 입원을 한번 이상한 군이 한번도 입원하지 않은 군에 비해서 시간에 따른 인지저하가 더 있었다 ($P=0.0001$). 병원자료와 건강검진자료를 사용해서 APOE가 혈압, 맥박수, 키, 몸무게에 어떤 영향을 미치는지 분석했다. APOE $\epsilon 4$

군은 유의하게 맥박수가 적었고 ($P=0.0033$), 시간과 상호작용에 있어서 맥박 ($\beta =0.000464$, $P=0.0627$)이 증가했고, 몸무게 ($\beta=-0.00024$, $P<.0001$), 키 ($\beta=-0.00003$, $P=0.0972$)가 각각 감소했다. 또한, $APOE\epsilon 4$ 는 남성에서 인지점수결과를 보정해도 유의하게 나이에 따른 청력저하의 위험도가 높았다 ($P=0.011$; hazards ratio=1.82 95%CI 1.148-2.7). 또한, 장기요양 자료와 결합에서 분석한 결과에서 $APOE$ genotype에 따른 사회경제적인 차이 및 노인장기요양 등급 차이는 발견할 수 없었다. 그러나, 시간에 따른 등급의 수급률은 높았고 ($P<0.0001$), 재가서비스 수급은 높았으나 ($P=0.0003$), 시설서비스 수급의 차이는 없었다. 또한, 시간에 따른 비용을 분석했을 때 $APOE\epsilon 4$ 군이 재가환자에서 급여 소비가 유의하게 많았다 ($P=0.0065$).

3. 결론

관찰기간 중 입원을 한번 이상 한 군이 유의한 인지저하를 관찰된 점은 치매 예방 및 치매관리에 있어서 일반적인 건강상태 조절이 매우 중요함을 시사했다. 섬망도 인지저하와 관련 있는 매우 중요한 인자이지만, 이에 대한 원인이 밝혀지지 않았으며, 섬망에서 인지저하와 $APOE\epsilon 4$ 가 유의하게 연관되어 있어서 향후 일부 원인을 밝힐 수 있는 근거를 제시했다. 치매와 몸무게 저하, 골다공증의 연관성이 있다고 알려져 있고, 인지기능과 독립적으로 $APOE\epsilon 4$ 와 맥박의 증가, 몸무게 저하, 키의 저하가 연관되어 있어서 $APOE\epsilon 4$ 가 치매 이외에 전신에 미치는 영향이 있으며 기전에 대한 연구가 필요하다. $APOE$ genotype에 따라 사회경제적인 차이는 관찰되지 않아서, $APOE\epsilon 4$ 의 젊어서 미치는 뇌기능 영향 및 집안의 치매환자의 수발이 사회경제학적인 차이를 초래할 만큼 큰 차이를 주지 않음을 시사했다. 또한, 등급의 차이는 없으나, $APOE\epsilon 4$ 가 시간에 따른 등급판정이 유의하게 높아서 이는 $APOE\epsilon 4$ 에서 치매발병이 많기 때문으로 판단되었으나, 수급자에서만 분석해도 재가 급여 이용에서 더 차이를 보였기 때문에 장기이용수급자에서 $APOE$ genotype에 따라 치매, 비치매의 비율의 차이가 있음을 시사했다. 앞으로 일산병 원자료와 공단자료의 결합으로 두 자료의 장점을 살려 향후 중요한 많은 연구가 있을 것으로 기대된다.

제 1 장

서론

제1절 연구의 배경 및 필요성	7
제2절 선행연구 검토	7
제3절 연구의 목적	10

제1장 서론

제1절 연구의 배경 및 필요성

국민건강보험 일산병원은 국민건강보험공단에 속한 조직으로 병원자료를 공단의 자료와 결합할 수 있는 법적 근거를 가지고 있다. 병원자료는 진단이 정확하고, 여러 검사정보를 포함하고 있는 반면, 환자가 여러 병원을 선택함으로써 추적관찰이 완벽하지 못한 단점을 가지고 있다. 반면 건강보험의 자료는 환자가 이민을 가지 않는 이상 추적관찰이 지속적으로 이루어지며, 환자의 자격정보, 의료비 지출과 같은 병원자료에서는 구할 수 없는 장점을 가지고 있다. 따라서 본원의 자료와 공단의 자료를 같이 사용함으로써 자료의 유용성을 극대화 할 수 있다.

제2절 선행연구 검토

1. APOE 유전자와 이의 치매에서의 중요성

APOE는 변이 빈도가 높고 동시에 오즈비도 높아서 알츠하이머 치매의 발병에 있어 가장 중요한 유전자이다. $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 세 가지 대립유전자가 있다. APOE $\epsilon 3$ 은 야생형 (wild type)에 해당하며, APOE $\epsilon 4$ 는 알츠하이머 치매의 위험 변이 (risk variant), APOE $\epsilon 2$ 는 보호 변이 (protective variant)이며 각각 오즈비가 2-5, 0.3-0.7에 달한다. 일반인구에서 APOE $\epsilon 4$ 는 10-30%, APOE $\epsilon 2$ 는 3-7%나 발견된다.¹

2. APOE 유전자의 다른 표현형

APOE에 대한 연구는 치매뿐 아니라 다른 질환 및 정상인의 뇌연구에 대해서 광범위하게 이루어 졌다. 한 예로 같이 젊은 성인에서 해마 주위의 피질 두께가 다르다는 보고가 있다. (Burggren et al., 2008) 신생아에서는 백색질에 형성에 영향을 미치어 뇌의 구조가 다를 수 있다.² 치매가 생기기 전에 인지기능의 변화는 10년 이상에 걸쳐 서서히 진행하

는 것으로 알려져 있다.³ *APOE*는 지질 대사에 관여하기 때문에 이듬도 지질과 관련된 명칭으로 되어 있으며, 따라서 여러 질환에 관련되어 있을 수 있다.

일부 소규모 연구에서는 심폐 우회술 (cardio-pulmonary bypass) 후 인지저하와 연관되어 있다는 보고가 있고,⁴ 미식축구와 같은 경한 반복적인 뇌손상을 받는 경우 *APOEε4*와 선수의 더 심한 인지저하와 강한 연관성에 대해서 보고되기도 한다.⁵ 그러나, 뇌경색 등의 질환은 연관성이 없음으로 보고되기도 한다.⁶

3. 섬망

섬망은 신체의 장애시 급성으로 발생하는 인지장애로서, 사망률의 증가⁷와 장기적으로 인지기능저하와 연관되어 있다.⁷ 일부 연구에서는 중환자실 입실이 필요할 정도의 심한 환자를 대상으로 한 연구에서 섬망이 있는 환자는, 섬망이 있었던 날수에 비례해서 향후 인지저하가 유발되는 것을 보고하기도 했다.⁸ 일반병실에 입실한 환자에서도 11-14%의 환자가 섬망이 발생하며,⁹ 섬망이 인지저하의 한가지 원인으로 흔하게 발생할 수 있음을 알 수 있다.

섬망의 예방은 치매 예방 및 치매환자의 관리에 매우 중요하다. 입원, 고령, 치매, 항콜린작용이 있는 약, 수면제, H2 수용체 차단제 복용 등이 위험인자로 알려져 있다.⁹ 섬망은 예방가능한 상태로 이를 미리 예상하고 유발인자를 피하는 것이 중요하다. 섬망을 유발할 만한 약을 끊고, 적당한 수액과 영양 공급, 저산소증 치료, 일과리듬 관리 등으로 예방할 수 있다.

*APOE*와 관련성에 대해서는 일치하지 않는 연구결과가 발표되고 있어 아직 논란의 여지가 있다.¹⁰ 최근의 연구에서는 수술 후 섬망에 있어 CRP와 *APOEε4*와 상호작용의 가능성도 제시되고 있어서, 높은 CRP를 보인 군에 한해 *APOEε4*군이 섬망 발생이 증가했다.¹¹

4. 혈압, 맥박수, 신체계수

중년기 고혈압은 20-30년 후에 치매의 발생과 매우 강한 연관성을 가지고 있다.^{12,13} 2019년에 발표된 연구에서 중년기 혈압, 노년기 혈압의 조합 중에서 중년기 고혈압 혈압 노년기 저혈압을 가진 군이 가장 치매의 위험성이 높았다.¹⁴ 중년기 고혈압은 뇌 손상의 기전으로서, 노년기 저혈압은 치매의 이차적인 결과로 발생할 수 있다.

몸무게도 치매와 관련성이 높다. 심혈관계 질환에서 마른 사람이 오히려 위험이 높고, 사망률도 높은 비만역설 (obesity paradox)이라 하는데 이러한 현상은 치매에서도 보고된다.¹⁵

혈압, 몸무게, 키 정보는 병원자료 및 건강검진자료에서 쉽게 얻을 수 있는 정보이면서 여러번 측정되어 시계열 분석에 용이한 장점이 있다. 치매환자에서 이러한 수치들의 시계열적인 분석은 치매가 전신에 미치는 영향을 분석하는데 유용한 자료이다. 이전 단락에서 언급했듯이 고혈압은 치매의 원인이며, 반대로 치매의 결과로 저혈압, 몸무게의 변화가 생기기도 한다.¹⁶ 치매와 골다공증의 연관성도 많은 연구¹⁷에서 밝혀졌으며, 키의 변화로 인한 골다공증 상태를 유추할 수도 있을 것이다.

*APOE*는 알츠하이머 치매와 강하게 연관되어 있기 때문에 치매에서 생기는 전신의 변화의 원인으로 *APOE*를 지목해 볼 수 있다. *APOE*ε4에 의한 혈압의 변화, 골다공증¹⁸도 가능성이 있으며, 또한 *APOE*ε4와 골다공증 연관성으로 인한 키의 변화 등도 예상할 수 있는 결과이다.

5. 청력저하와 치매

청력저하도 노인인구에서 흔한 질환으로 치매와의 연관성이 제시되고 있다. 60세 이상 노인인구에서 약 30%-60%의 인구는 청력저하를 보인다.¹⁹ 정도의 청력저하는 두배, 중등도의 청력저하는 세배, 심한청력저하는 5배의 치매 발생의 위험도를 가진다²⁰ 아직은 청력저하와 치매 유발 기전이 확실치는 않다. 아마도 두 질환이 같은 원인을 공유하는 것으로 예상하고 있다. 또한, 인지자극 및 사회활동저하 등 청력저하로 인한 인지활동의 저하로 유발될 것으로 가정하고 있다.²¹

청력저하와 *APOE*ε4와 연관성에 대한 연구는 많지 않다. *APOE*ε4가 청력저하의 위험도를 낮춘다는 소규모 pilot study 보고와,²² *APOE*ε4가 위험도를 높인다는 보고도 있다.²³ 청력저하와 *APOE*ε4가 비교적 빈도가 많음에도 불구하고 이런 반대의 결과가 보고되는 것은 치매로 인한 이해저하 등 다른 confounding factor들이 많다는 것을 시사할 수 있다.

6. 장기요양

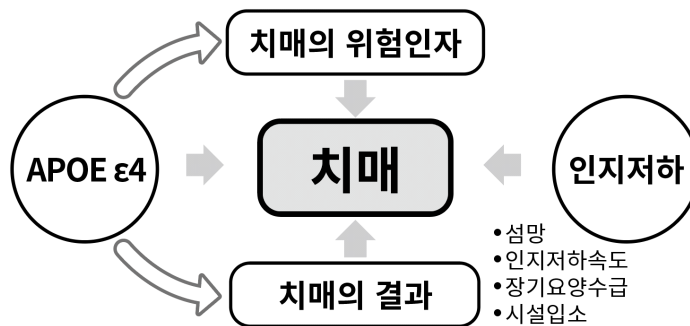
국민건강보험자료 중 큰 축 중의 일부가 장기요양자료이며 치매 연구에 유용하게 활용할 수 있다. 장기요양 수급자 중 치매환자의 비율은 높기 때문에 본원에서 수행한 연구에 따르면, 피질하허혈성 변화에 따른 경도인지장애환자의 치매 전환율과 장기요양 등급 수급율의 결과는 동일했다.²⁴

현실적으로는 개인정보법 강화로 인해 장기요양자료로 치매연구는 쉽지 않다. 공단의 자료는 경도인지장애 및 치매의 진단 정확도 문제가 큰 걸림돌이기 때문이다. 이를 보완하기 위해서는 병원자료가 필요하다. 미국에서 장기요양 자료로 시행한 연구에서는

*APOE*ε4가 심한 장애 (disability)와 연관되어 있다²⁵ 라는 연구보고가 있으며 국내에서 시행한 연구에서는 시설요양과 재가 이용의 빈도에 있어서 *APOE* genotype의 차이가 없다는 보고가 있다.²⁶

제3절 연구의 목적

*APOE*ε4는 알츠하이머치매의 강력한 위험 유전인자이다. 따라서, *APOE*ε4는 혈중 cholesterol농도와 연관성이 혈압 등에 영향을 미쳐 (그림 1-1) 치매 발생에 간접적으로 영향을 줄 수 있다. 또한, 치매의 다른 위험 인자인 청력저하 등에도 영향을 미칠 수 있다. *APOE*ε4가 있는 가계는 치매 발생으로 인해 가족은 돌봄의 부담으로 사회경제적인 측면도 영향을 받을 수 있다. 본 연구는 병원자료의 장점과 공단자료의 장점을 살려서 병원에서 유전검사로 가장 많이 시행하고 있는 *APOE*의 알려지지 않은 관련 질병과 *APOE*와 인구 사회학적 특성과의 연관성을 분석하는데 있다.



[그림 1-1] 연구의 가설

제2장

연구대상 및 방법

제1절 연구 대상 및 자료 수집	13
제2절 분석방법	18

제2장

연구대상 및 방법

제1절 연구 대상 및 자료 수집

1. 연구 대상

일산병원 치매예방센터를 이용한 환자를 대상으로 *APOE* genotype 검사 관련 정보를 수집하였다. 2010년 3월부터 2019년 8월까지 총 1,852명 환자의 *APOE* genotype를 확인하였다. 환자군은 1923년에서 1973년 생으로 연령은 정규분포를 이루고 있었다. 이 환자군을 기반으로 국민건강보험공단 맞춤형DB와 장기요양DB 정보를 구축하여 임상적 예후와 장기요양보험 급여 형태에 대한 차이를 보았다. 위에서 언급하였듯이 이 연구는 크게 임상적 예후와 장기요양보험 급여 수급으로 구분되어 있다. 연구주제별 연구목적과 각 DB 특성이 다르므로 주제별 최종 연구대상자를 분리하여 구축하였다. 다음에 주제별 최종 연구대상자 구축 과정을 자세히 작성하였다.

2. 주요 변수

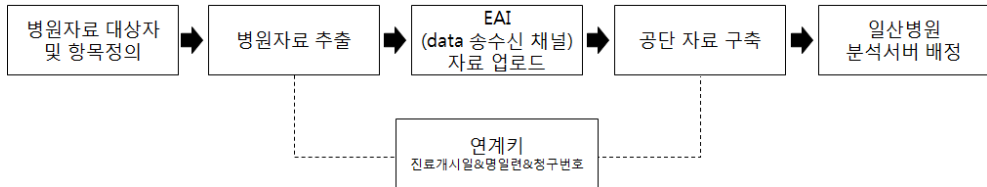
주요 결과 변수는 각 DB에 따라 구분하여 선정하였다. 노인장기요양DB에서는 장기요양 등급(인정점수), 장기요양급여 이용을 선정하였다. 위 주요 결과 변수에 영향을 미치는 요인으로 *APOEε4* 포함여부와 인구사회학적 특성을 고려하였다. *APOEε4*는 하나 또는 둘을 포함한 경우를 있으므로 하고, 개수에 따른 유전용량효과 (gene dose effect)는 고려하지 않았다. *APOEε4*를 하나도 포함하지 않은 경우를 없음으로 간주했다.

<표 2-1> 연구 주요 변수

구분		변수
결과변수	맞춤형DB	동반질환 여부(이환까지 걸리는 시간)
	장기요양DB	장기요양 등급 장기요양 급여
설명변수	APOE genotype	APOE genotype 포함 여부
	인구사회학적 특성	성별, 연령대, 도시규모(Metropolitan, Large City, Small City, Rural), 소득수준(보험료 분위)
	중증도 특성	CCI

3. 자료 연계 및 구축

병원-공단 자료연계 과정은 다음과 같다. 첫 번째, 연구 목적에 따라 연구대상과 필요 의무기록을 정의한다. 두 번째, 앞서 정의한 연구대상과 필요의무기록을 일산병원 의무기록DB에서 추출한다. 세 번째, 추출한 연구대상 및 의무기록을 일산병원-공단 업무망(EAI)를 통해 공단에 전달한다. 네 번째, 공단에서 연구대상을 기준으로 공단DB를 구축한다. 다섯 번째, 구축한 자료와 병원 자료를 분석 서버에 업로드 한다.



[그림 2-2] 병원-공단 자료연계 과정
※ 위 과정은 공단 사정에 따라 변동 가능

위 자료연계 단계 중 네 번째 공단 자료 구축 단계에서 병원-공단 연계키는 진료개시일, 명일련, 청구번호를 조합하여 간이 명세서 코드를 만들어 사용한다. 명일련은 요양급여비용 명세서 일련번호이고 청구번호는 요양급여비용 심사 청구시 요양기관에서 부여하는 번호이다¹⁾. 위 간이 명세서 코드는 어떤 개인이 받은 진료를 구분하는 유일한

1) 건강보험심사평가원, 요양급여비용 청구방법, 심사청구서·명세서서식 및 작성요령. 건강보험심사평가원: 원주. 2019

ID이다. 간이 명세서 코드는 명세서 코드가 가지고 있는 특성을 동일하게 가지고 있다. 따라서 간이 명세서 코드와 어떤 개인은 유일하게 연결되어 있다. 그리고 공단과 일산병원은 위 간이 명세서 코드를 동일하게 만들 수 있다. 이로서 간이 명세서 코드를 매개로 병원 환자와 공단 환자를 매칭할 수 있고 나아가 병원 의무기록과 공단 DB를 연계할 수 있다.

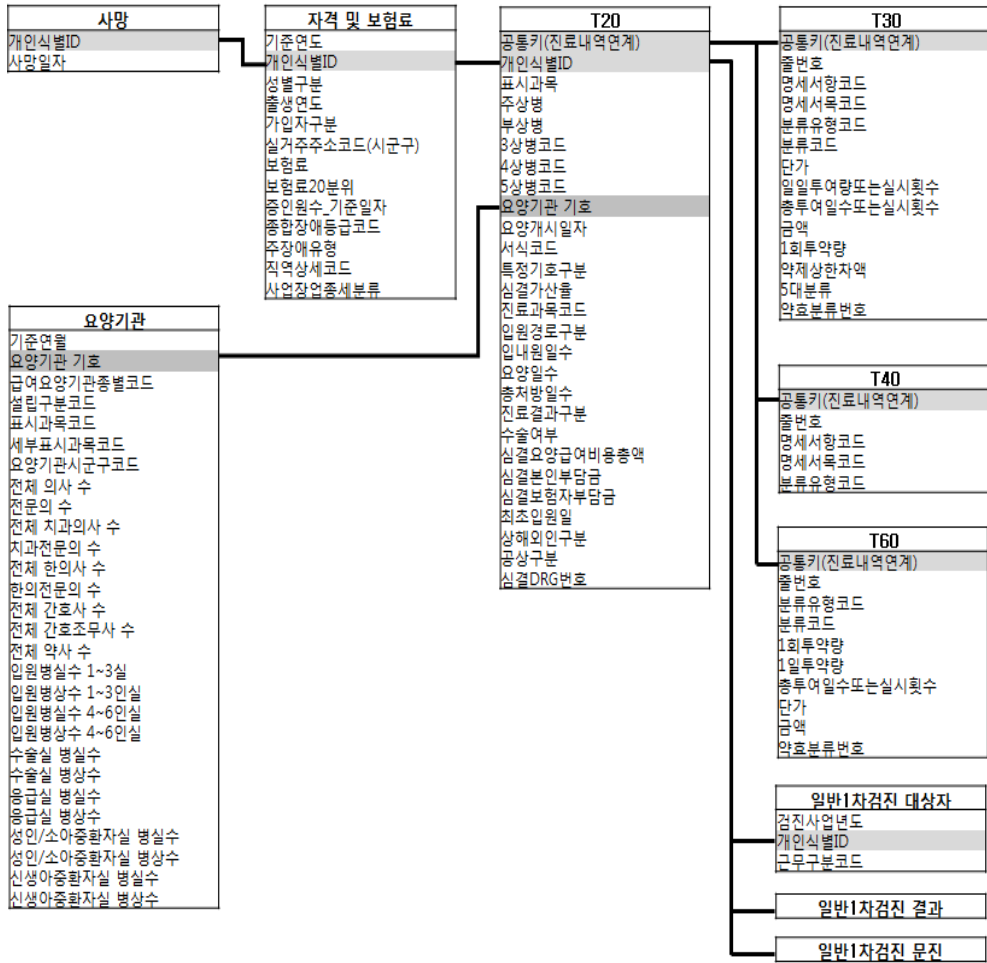
그림 2-3, 4는 공단 맞춤형 DB와 장기요양DB 테이블 연계 도식이다. 공단 맞춤형 DB는 20명세서를 기준으로 개인 정보를 담은 테이블(자격 및 보험료, 사망), 진료 정보를 담은 테이블(T30, T40, T60), 검진 정보를 담은 테이블(검진 대상, 검진 결과, 문진), 기관 정보를 담은 테이블로 연계되어 있다(표 2-2). 공단 맞춤형 DB는 개인식별ID, 공통키(명세서코드), 요양기관기호로 연계되어 있다. 장기요양 DB는 자격, 신청 및 등급판정, 인정조사, 청구내역, 기관으로 구분되어 있다. 장기요양 DB는 맞춤형 DB와 유사하게 자격 관련, 급여 관련, 기관 관련 테이블로 구성되어있다. 반면 장기요양 DB는 맞춤형 DB와 다르게 신청 및 등급판정과 인정조사 관련한 테이블이 있다. 이는 노인장기요양보험이 국민건강보험과 달리 등급신청 및 인정과정이 있기 때문이다. 장기요양 DB는 개인 식별번호와 요양기관기호로 연계되어 있다. 일산병원DB와 맞춤형DB 장기요양DB는 개인식별번호를 통해 연계 가능하다.

<표 2-2> 국민건강보험공단 제공 데이터베이스

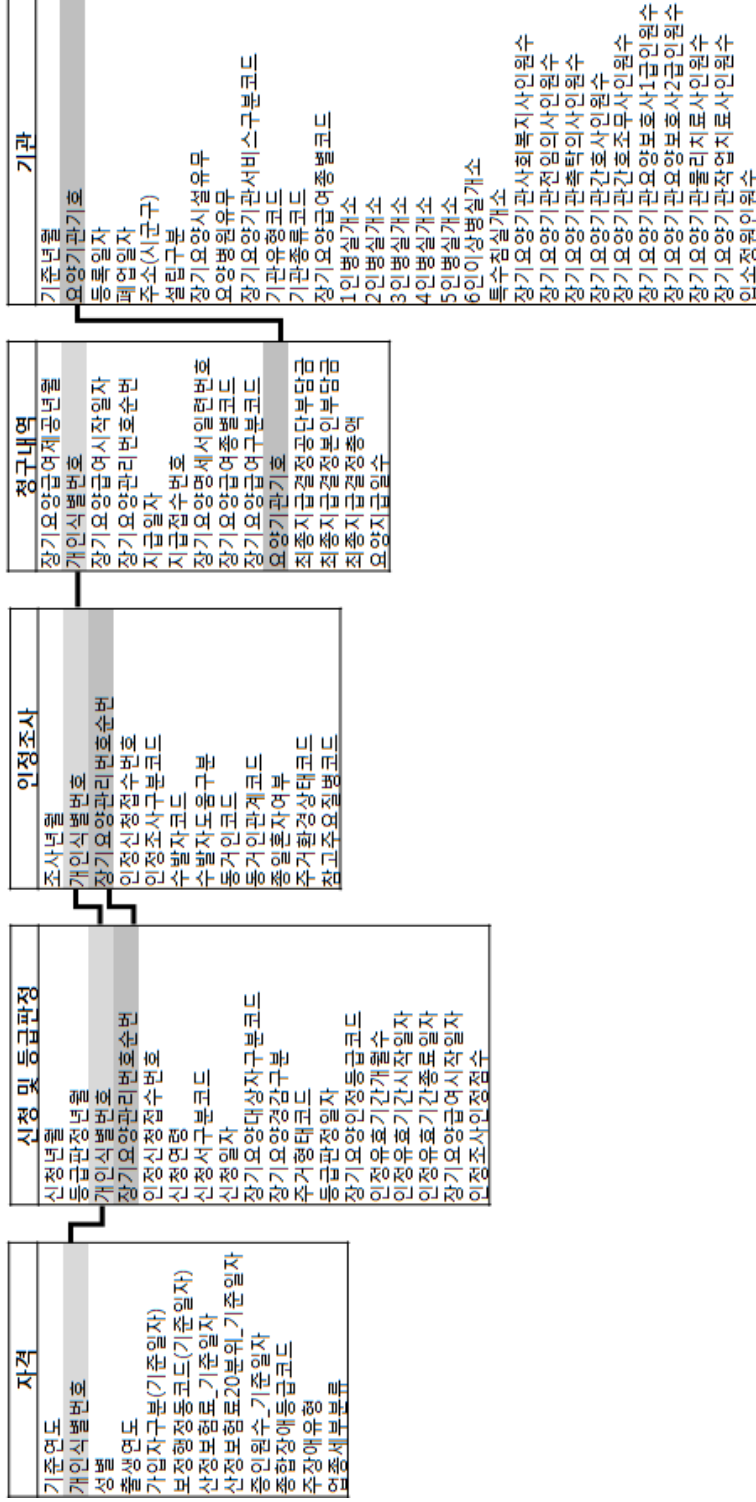
구분	내용
20테이블	명세서; 요양기관의 청구 단위 명세서 내역
30테이블	진료내역; 요양기관의 진료행위, 의약품, 치료재료 등 상세 진료내역
40테이블	상병내역; 수진자 상병내역 관련 상세 자료
60테이블	처방전교부상세내역; 처방전교부건별 원외처방내역 관련 상세 자료
자격 및 보험료 테이블	성, 연령, 거주지, 건강보장 유형 등의 자격 정보와 사회경제적 정보
사망테이블	사망일자 테이블

출처: 국민건강보험공단. 표본코호트2.0 DB 사용자 매뉴얼 참조 후 정리
정은지(2020) 연구보고서 내 표 인용²⁾

2) 정은지, 김지원, 송선옥, 손강주, 박성용, 유니나. 국내 2형 당뇨병 환자에서 실명 위험 당뇨 망막병증 발생률 및 위험인자. 국민건강보험 일산병원, pp.22. 2020



[그림 2-3] 맞춤형 DB 제공 테이블 연계



[그림 2-4] 장기요양 DB 제공 테이블 연계

제2절 분석방법

1. APOE genotype에 따른 동반질환

(1) 인자의 정의

① 섬망

본 연구에서 섬망의 발생은 이 전에는 항정신병약 (quetiapine, risperidone, aripiprazol, olanzapine, haloperidol)을 복용하지 않다가, 입원 이후에 복용한 경우로 정의했다. 섬망이 없는 환자군의 추적나이는 마지막 입원 날짜로 정의했고, 섬망이 있는 환자는 항정신병약을 복용하기 시작한 시점을 섬망 발생 나이로 정의했다 (그림 2-5). 이후 항정신병약의 단기 또는 장기 복용에 대한 것은 고려하지 않았다.



[그림 2-5] 섬망 연구에서 추적 시간의 정의

② 피질하허혈성 변화

CT나 MRI에서 뇌실주위병변 (periventriculararea)과 심부백질변변 (deep whitematter)을 측정해서 백질 병변을 경함, 중등도, 심함으로 구분했다. 뇌실주위병변은 뇌실로부터 길이를 측정하여 10mm이상일 때 P3, 5mm미만이면 P1, 그 사이면 P2로 정의했다. 심부백질병변은 뇌실로부터 떨어진 백질 병변의 길이를 측정하여 25mm이상일 때 D3, 10mm미만이면 D1, 그 사이면 D2로 정의했다. 위의 정의에 근거하여 아래의 표 2-3와 같이 경도, 중등도, 심한 허혈성 병변을 구분하였다.

<표 2-3> 피질하허혈성 변화에서 심한 정도의 정의

	D1 (<10 mm)	D2 (in between)	D3 (≥25 mm)
P1 (Capping/Banding, both <5mm)	Minimal	Moderate	Moderate
P2 (in between)	Minimal	Moderate	Moderate
P3 (Capping/Banding, either ≥10 mm)	Moderate	Moderate	Severe

마지막으로 피질하허혈성병변이 중등도이하만, 열공경색이 5개 보다 많으면 백질 변화를 심함으로 간주했다.²⁷

③ 경도인지장애 (mild cognitive impairment, MCI)

객관적인 인지장애의 증거는 있으나, 일상생활능력의 장애가 없는 환자로 정의했다.²⁸ 객관적인 인지장애는 SNSB²⁹의 언어영역, 시공간영역, 언어영역, 전두엽영역 중 하나 이상에서 16.7%tile 이하인 경우로 정의했다. 일상생활능력의 장애는 KIADL³⁰ 0.4 또는 SIADL³¹ 8점을 기준으로 판단했다. KIADL과 SIADL은 보호자의 설문지로 작성된다. 환자가 병원에 혼자 내원해서 인지검사를 한 경우도 KIADL과 SIADL이 정상 수준으로 판단했다.

④ 치매

두가지 인지영역 이상에서 이상 소견을 보이고, 일상생활 능력의 장애를 보인 경우로 정의했다.³²

⑤ 혈압, 맥박수, 신체 계수

외래에서 시행한 혈압, 맥박, 맥압 (pulse pressure), 키, 몸무게를 사용했으며, 국가검진에서 시행한 상기 변수도 사용했다.

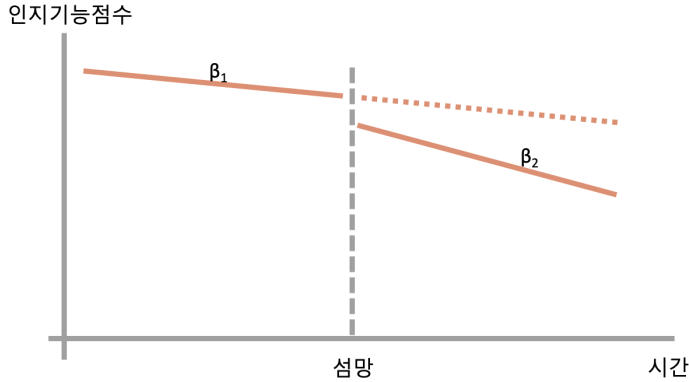
⑥ 청력저하

진료기록의 주진단이 KCD 질병코드가 H919, H903, H904, H905인 경우로 정의했다.

(2) 분석방법

기본적인 인구통계학적인 분석에는 student t-test와 kai square test를 사용했다. 발생연령에 따른 청력저하와 섬망의 발생의 위험을 분석할 때는 Cox Proportional Hazards model을 사용했다. 인지기능 변화와 혈압, 맥박, 몸무게, 키와 같이 여러번

측정한 자료를 분석할 때는 mixed model을 사용해서 분석했다. 또한, 섬망발생 후 인지저하와 같이 특정 사건이후에 인지변화를 관찰 시에는 interrupted time series model을 사용했다.



[그림 2-6] 섬망 후의 인지장애 분석 도식도

$$\begin{aligned}
 \text{인지기능점수} &= \beta_0 + \beta_1 \times \text{time} + \beta_2 \times \text{time}' + \beta_3 \times EA + \beta_4 \times EA' \\
 EA &\begin{cases} 1 = APOE\epsilon4 \\ 0 = \text{otherwise} \end{cases} \\
 \text{time}' &: \text{time after event} \\
 EA' &: EA \text{ after event}
 \end{aligned}
 \tag{식(1)}$$

그림 2-6, 식1에서 β1은 전체시간 or 대조군의 기울기, β2는 섬망 후의 기울기, β3는 전체시간 또는 대조군에서 APOEε4의 기울기를 의미하며 β4는 섬망 후의 APOE ε4 기울기이다. β3, β4는 그림으로 표현할 수 없어서 그림 2-7에는 표기하지 않았다.

Student t-test와 kai square test를 제외한 분석에서는 나이, 성별, 교육수준, 고혈압유무, 당뇨유무를 교정했다. 의존인자의 성격에 따라서, 교육연수, 인지점수의 하나인 CDRSB (clinical dementia rating sum of box)와 뇌영상에서 피질하허혈성변화의 정도도 교정했다.

2. APOE genotype에 따른 노인장기요양 이용 특성

급여대상자가 노인장기요양보험 급여를 이용하기 위해서는 인정조사, 등급판정, 급여수급 단계를 거친다. 따라서 장기요양 급여 이용에 대한 차이는 인정점수, 등급판정, 재가 및 시설 급여 이용에 대한 차이를 비교하여 확인할 수 있다.

이를 위해 이 연구는 네 단계로 구성되어 있다. 첫 번째, 이상치나 결측치를 정리하고 필요 정보를 조인하는 등 자료구축 단계이다. 두 번째, 2009년을 기준으로 인구사회학적 특성을 작성하였다. 세 번째, *APOE* genotype별 등급 차이에 대한 검정을 수행하였다. 전체 연구대상자에서 등급 판정에 대한 차이와 연도별 등급별 판정 추이를 보았다. 그리고 *APOE* genotype별 연도별 인정점수 추이를 보고 *APOE* genotype에 따라 차이가 있는지 검정하였다. 네 번째, *APOE* genotype별 급여 이용 차이에 대한 검정을 수행하였다. 전체 연구대상자에서 종류별 급여 이용에 대한 차이와 연도별 급여종류별 이용 여부 추이를 보았다. 그리고 *APOE* genotype별 연도별 급여비용 추이를 보고 *APOE* genotype에 따라 차이가 있는지 검정하였다.

이 연구는 국민건강보험공단 맞춤형 자료분석 클라우드 서버 내 SAS Enterprise Guide(SAS Inc., Cary, North Carolina, USA)를 이용하였다. 그리고 국민건강보험 일산병원 기관생명윤리위원회로부터 승인을 받았다 (NHIMC 2019-02-003).

(1) 노인장기요양보험 제도 개요

노인장기요양보험제도는 국민건강보험제도와 유사하면서도 상이한 특성을 가지고 있다. 따라서 노인장기요양보험DB를 활용한 자료 분석시 노인장기요양보험제도가 갖는 특성을 반영하여야 한다.

따라서 이 절에서는 분석 프로세스 설명에 앞서 노인장기요양보험제도 특성에 대해 알아보았다. 노인장기요양보험제도는 고령이나 노인성 질병 등의 사유로 일상생활을 혼자서 수행하기 어려운 노인 등에게 제공하는 신체활동 또는 가사활동지원 등의 장기요양급여에 관한 사항을 규정하여 노후의 건강증진 및 생활안정을 도모하고 그 가족의 부담을 덜어줌으로써 국민의 삶의 질을 향상하도록 함을 목적으로 하고 있다. 여기서 장기요양급여는 6개월 이상 혼자서 일상생활을 수행하기 어렵다고 인정되는 자에게 신체활동·가사활동의 지원 또는 간병 등의 서비스나 이에 갈음하여 지급하는 현금 등을 말한다.³⁾

2장에서 언급하였듯이 노인장기요양보험제도와 국민건강보험제도의 가장 큰 차이 점은 인정 및 등급판정과정 여부이다. 노인장기요양보험급여를 받기 위해서는 일상생활이 어렵다고 인정을 받아야만 한다. 급여를 원하는 자는 인정신청 후 인정조사를 통해서 인정점수와 등급을 부여받게 된다.⁴⁾ 따라서 인정점수와 등급을 통해 일상생활

3) 국가법령정보센터. 노인장기요양보험법. <http://www.law.go.kr>

4) 국민건강보험공단 노인장기요양보험 웹페이지. www.longtermcare.or.kr

에서 얼마나 도움(장기요양)이 필요한지 정도를 가늠할 수 있다.

등급체계는 사회적 요구에 따라 변화되어 왔다. 노인장기요양보험제도는 2008년 7월 3등급 체계로 시행되었다. 2014년 7월 1일 5등급(치매특별등급)이 신설되며 기존 3등급 체계에서 5등급 체계로 개편되었다. 2018년 1월 신체적 기능 상태와 관계없이 모든 치매 질환자가 장기요양급여 대상자가 될 수 있도록 등급체계가 개선되었다(그림 2-7).⁵⁾

급여비용은 기본적으로 방문당·일당 정액제 형태를 가지고 있다. 방문요양이나 방문목욕 등 방문을 통해 발생하는 재가급여는 1회 방문당 비용으로 책정되어 있다. 급여대상자가 장기요양기관에 입소한 경우 일당 급여비용이 책정되어 있다.⁶⁾ 노인 장기요양보험에서 제공하는 급여 상세 내역은 부록 1에 나열하였다.

지금까지 노인장기요양보험제도 개요 검토를 통해 노인장기요양보험DB 분석시 다음과 같이 여러 사항을 고려해야 함을 알 수 있었다. 첫 번째, 노인장기요양보험제도 시행시기를 맞추어 자료 분석을 수행하여야 한다. 연도별 특성을 온전하게 반영하기 위해 이 연구는 연구대상 코호트 작성 시점을 2009년으로 맞추었다. 두 번째, 인정조사 및 등급 판정 행태를 반영해야 한다. 급여 대상자는 필요에 따라 인정조사를 신청하고 등급을 받을 수 있다. 여러 번 신청이 불가하지는 않지만, 연 1회 인정조사 신청 후 등급 판정을 받는 행태가 일반적이다. 따라서 이 연구는 연내 최종 등급을 기준 등급으로 정의하였다. 세 번째, 등급체계에 대한 변화를 반영하여야 한다. 등급체계가 시간이 흐름에 따라 변화하므로 분석에 등급체계 변화를 반영하여야 하고 해석시 등급체계 변화에 대한 언급을 해야할 필요가 있다. 이처럼 등급체계가 변하므로 연도별 비교를 위한 변수를 선정해야 한다. 이 연구는 등급의 경우 인정조사점수를 급여의 경우 비용을 비교를 위한 기준 변수로 정의하였다. 마지막으로 분석시 급여 제공 및 청구에 대한 특성을 반영해야 한다. 장기요양급여는 방문당·일당 등 정액제이므로 장기요양기관은 일반적으로 1개월간 제공한 급여를 합산하여 공단에 청구를 한다. 따라서 급여제공에 대한 DB 역시 일반적으로 월별로 작성되어 있다. 이 연구는 등급에서 분석과 일관성을 가지기 위해 급여 자료를 연으로 집계하여 분석을 수행하였다.

5) 국민건강보험공단 노인장기요양보험 웹페이지. www.longtermcare.or.kr

6) 국가법령정보센터. 노인장기요양보험법. <http://www.law.go.kr>

2008년 7월 등급체계 요양인정점수	1등급	2등급	3등급	등급외
	95	75	51	

2014년 7월 개편등급체계 요양인정점수	1등급	2등급	3등급	4등급	등급외	등급외
					5등급	
	95	75	60	51	45	

2018년 1월 개편등급체계 요양인정점수	1등급	2등급	3등급	4등급	등급외	등급외
					5등급	인지지원등급
	95	75	60	51	45	

주) 음영: 급여대상

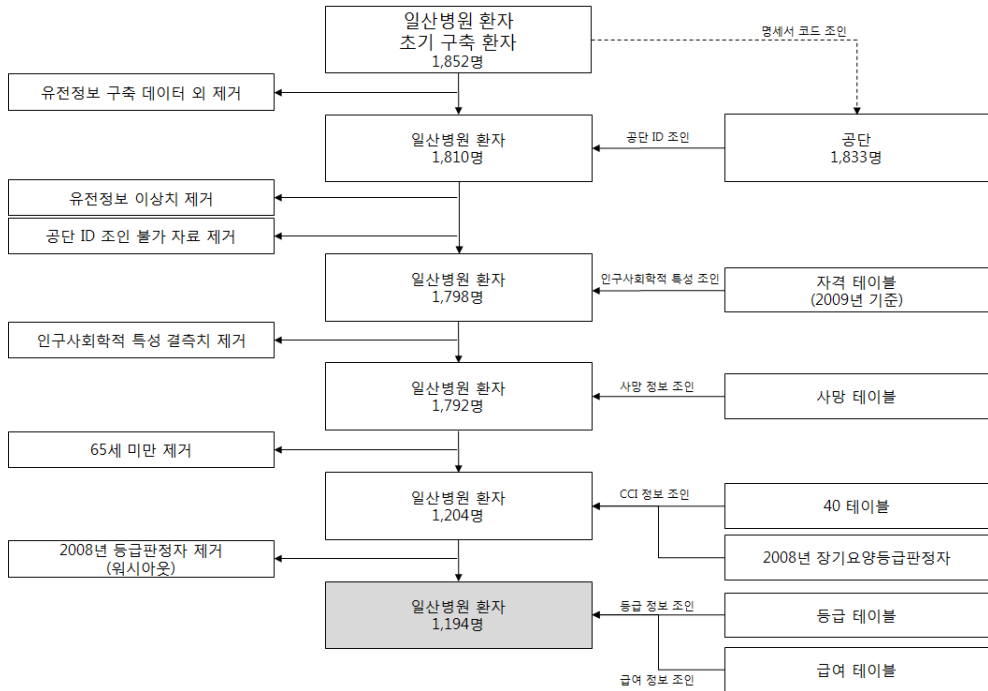
[그림 2-7] 노인장기요양보험 시행경과에 따른 등급 및 인정점수 체계

source: 이동규. 장기요양보험이 장기요양서비스와 의료이용에 미치는 영향: 치매등급을 중심으로. 2017 내
그림 1 참조 후 변형

(2) *APOE* genotype에 따른 노인장기요양 이용 특성 연구 자료구축흐름도

연구대상자는 *APOE* genotype 검사를 받았던 1,852명 중 일산병원 공단의 자료를 결합할 수 있는 1,810 환자를 대상으로 연구했다. 그리고 1,810명 연구대상자에 대한 진료 및 장기요양 정보를 공단에 요청하고 수급하였다. 이중 유전정보를 확인할 수 없거나 이상치였던 대상자와 공단 자료를 구축할 수 없었던 연구대상자를 제거하였다.

한편 노인장기요양보험제도는 2008년 7월에 시행되었다. 이 연구는 1개년에 대한 통계를 온전히 작성하기 위해 2008년을 기준으로 연구코호트를 작성하였다. 이 연구에서 고려한 인구사회학적 특성은 성별, 연령, 도시규모, 소득수준, Charlson Comorbidity index이다. 일산병원 환자가 연구모집단이므로 연구대상이 수도권지역에 편중되어 있었다. 따라서 지역 특성은 도시규모로만 구분하였다. 2009년 기준 인구사회학적 특성이 결측인 경우를 제거하였다(1,792명). 그리고 노인장기요양보험 제도의 주 대상자는 65세 이상 노인이므로 2008년 기준 65세 미만자는 모두 제외하였다(1,204명). 2009년을 기점으로 연구코호트를 작성하였으므로 2008년 등급판정자는 연구대상에서 제외하였다. 최종적으로 1,194명이 연구코호트로 구축되었다(그림 2-8). 최종 연구코호트를 2018년까지 추적관찰하여 노인장기요양 등급 및 급여 이용 차이에 대한 검정을 수행하였다.



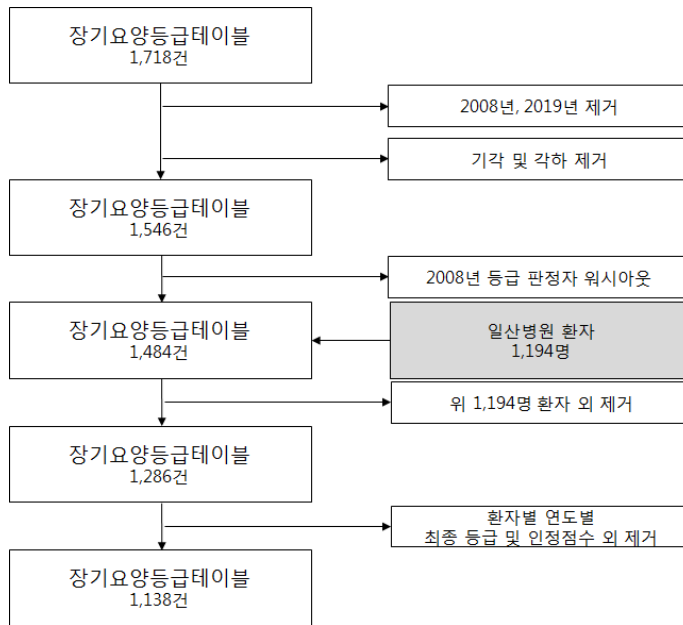
[그림 2-8] APOE genotype에 따른 노인장기요양 이용 특성 연구 자료구축 흐름도

(3) 노인장기요양 연구코호트 임상 및 사회경제학적 기본 특성

APOE genotype별 인구사회학적 특성과 중증도 특성의 범주별 빈도(%) 및 평균(표준편차)를 구하였다. 그리고 집단간 특성사이에 차이가 있는지 검정하기 위해 범주형 변수인 경우 카이제곱 검정을 연속형 변수인 경우 티검정을 수행하였다.

(4) APOE genotype에 따른 노인장기요양 등급 차이 검정

APOE genotype에 따른 노인장기요양 등급 판정에 대한 차이를 보기 위해 공단으로부터 제공받은 등급테이블 정보를 연구코호트에 조인하였다(그림 2-8). 등급테이블 전처리 과정은 다음과 같다(그림 2-9). 공단에서 제공받은 장기요양등급테이블(1,718건)에서 온전한 1개년 데이터만 구축하기 위해 2008년과 2019년 자료를 제거하였다. 그리고 조사를 통해 등급신청이 기각되거나 각하된 경우도 제거하였다(1,546건). 이중 2008년 등급 판정자를 전체 등급테이블에서 제거하고(1,484건) 연구코호트와 관련 있는 데이터만 남겼다(1,286건). 급여대상자는 한 해 동안 여러 번의 인정조사를 신청할 수 있다. 그러므로 연내 동일 급여대상자에게 부여된 등급 중 최종 등급 관련 자료만 남기고 제거하였다(1,138건).



[그림 2-9] 장기요양등급 데이터 전처리 과정

이 연구는 다각적인 관점에서 *APOE* genotype에 따른 노인장기요양 등급 판정에 대한 차이를 확인하였다. 먼저 전체적인 관점에서 관측기간 동안 연구코호트의 genotype질에 따라 등급판정 여부에 차이가 있는지 카이제곱검정을 통해 분석하였다. 그리고 연도별 집단간 등급판정률을 작성하였다. 등급판정률은 각 연도에 사망자를 반영하여 genotype질별 인구를 분모로 연도별 등급판정인구를 분자로 하여 산출하였다. 산출된 연도별 집단간 등급판정률을 활용하여 교호작용을 포함한 회귀분석(식2)을 통해 집단간 추세 차이에 대한 검정을 수행하였다. 식2에서 $E4$ 는 *APOE* $\epsilon 4$ genotype질을 갖고 있는지 여부에 대한 변수로 1인 경우 *APOE* $\epsilon 4$ 갖고 있는 자, 0인 경우 *APOE* $\epsilon 4$ 갖고 있지 않은 자이다. T 는 연도를 나타내는 변수로 2009년인 경우 0으로 시작하여 2018까지 1개년이 지날 때마다 1씩 증가하는 변수이다. 예를 들어 2010년인 경우 1, 2011년인 경우 2, 2018년인 경우 9이다.

$$\text{등급판정률} = \beta_0 + \beta_1 E4 + \beta_2 T + \beta_3 E4 \times T$$

$$E4 \begin{cases} 1 = E4 \\ 0 = \text{otherwise} \end{cases} ; T = 0, 1, \dots, 9 \quad \text{식(2)}$$

위 집단간 등급판정에 대한 차이 비교 방법론은 등급수준에 대한 고려가 없다는 제한점이 있다. 연도별 집단간 등급판정률에 등급수준 차원을 더하여 연도별 집단간 등급수준별 등급판정률 자료를 작성하였다.

등급의 경우 1등급에서 C등급까지 매우 다양하며 결과변수로 활용하는데 어려움이 있다. 게다가 시간이 흐름에 따라 등급과 관련한 정책이 변화하였으므로 과거의 등급이 현재와 일치하지 않는다는 문제점도 있다. 따라서 이 연구는 인정점수를 결과변수로 선정하여 집단 간 차이에 대한 검정을 수행하였다. 한 사람이 시간이 흐름에 따라 여러 번 등급 및 인정점수를 받을 수 있으므로 경시적 자료분석 방법론을 활용하여 분석을 수행하였다. 자료분석 모델은 식3과 같으며 공분산 모델은 compound symmetry을 이용하였다. compound symmetry는 측정 시점에 따라 상관 정도가 일정하게 유지된다는 가정하에 작성하는 모델이다. 초기 연구코호트 집단간 동질성을 확인하였으므로 인구사회학적 특성을 모델에 공변량으로 추가하지 않았다. E4와 T는 식3에 정의된 바와 동일하다. EFFECT 변수는 2014년 치매특별등급 시행에 대한 효과를 반영하기 위해 추가하였다. 2014년 이후인 경우 1이고 2014년 이전인 경우 0으로 EFFECT 변수를 작성하였다. APOEε4와 T와 교호효과와 APOEε4와 EFFECT 간 교호효과를 추가하여 시간이 흐름에 따라 집단간 차이가 있는지 그리고 등급 변화로 인해 집단 간 차이가 생기는지에 대해 추가적으로 검정하였다.

$$E(\text{인정점수}_{ij}) = \beta_0 + \beta_1 EA_i + \beta_2 T_{ij} + \beta_3 EFFECT_{ij} + \beta_4 EA_i \times T_{ij} + \beta_5 EA_i \times EFFECT_{ij}$$

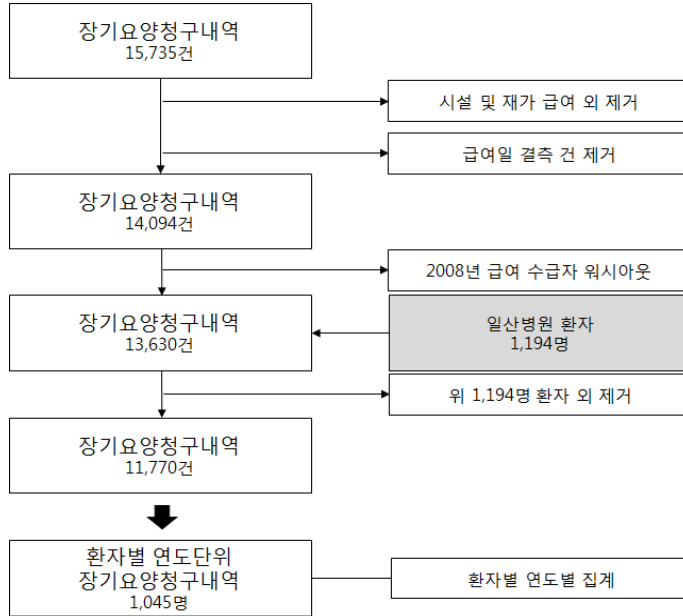
$$EA \begin{cases} 1 = EA \\ 0 = otherwise \end{cases} ; T_j = 0, 1, \dots, 9; \quad \text{식3}$$

$$EFFECT \begin{cases} 1 = \text{치매특별등급시행이후} \\ 0 = \text{치매특별등급시행이전} \end{cases}$$

(5) APOE genotype에 따른 노인장기요양 급여이용 차이 검정

급여청구내역 전처리 과정은 다음과 같다(그림 2-10). 공단에서 제공받은 장기요양 청구내역(15,735건)에서 시설 및 재가 급여만 남기고 급여일이 결측인 경우를 제거하였다(14,094건). 등급 전처리에서와 마찬가지로 2008년에 급여 수급자를 전체 청구내역에서 삭제하였다(13,630건). 여기에 연구코호트와 관련 있는 데이터만 남겼다

(11,770건). 환자별 연도 단위로 비용 및 급여 수급 여부 정보를 집계하여 최종 급여 자료를 작성하였다(1,045명).



[그림 2-10] 장기요양청구내역 전처리 과정

급여 분석은 등급 분석과 유사하게 진행하였다. 이 연구는 전체적으로 genotype질 집단간 차이를 카이제곱 검정을 통해 분석하였다. 그리고 연도별 집단간 급여수급률을 작성하였다. 급여수급률은 등급판정률과 마찬가지로 각 연도에 사망자를 반영하여 genotype질별 인구를 분모로 연도별 급여수급 인구를 분자로하여 산출하였다. 또한 연도별 급여수급률은 전체, 시설, 재가 세 가지로 구분하여 작성하였다. 연도별 집단간 급여수급률을 활용하여 교호작용을 포함한 회귀분석(식4)을 통해 집단간 추세 차이에 대한 검정을 수행하였다. 회귀식에서 각 변수 특성은 식2과 동일하다.

$$\begin{aligned}
 & \text{급여수급률} = \beta_0 + \beta_1 EA + \beta_2 T + \beta_3 EA \times T \\
 & EA \begin{cases} 1 = EA \\ 0 = otherwise \end{cases} ; T = 0, 1, \dots, 9 \qquad \text{식(4)} \\
 & \text{※전체, 시설, 재가 각각 분석}
 \end{aligned}$$

이 연구는 연도별 급여종류별 수급 여부도 작성하였다. 이를 통해 어느 집단이 어떤 급여를 받았는지 확인할 수 있다.

마지막으로 시간의 흐름에 따른 집단간 전반적인 이용수준을 비교해보았다. 전반적인 이용수준을 비교하기 위해 급여 종류별 수급 건수를 고려할 수 있다. 그렇지만 급여 종류가 다양하고 사람간 이용빈도도 상이하므로 분석에 이용하기에는 어려움이 있었다. 따라서 급여수급량을 한 개 단위로 비교할 수 있는 급여비용을 결과변수로 선정하였다. 결과변수로 이용하는 급여비용은 전체, 시설, 재가로 구분하여 분석하였다.

한 사람이 시간이 흐름에 따라 여러 번의 급여를 받을 수 있으므로 경시적 자료분석 방법론을 활용하여 분석하였다. 자료분석 모델은 식5와 같으며 공분산 모델은 compound symmetry을 이용하였다. 그 외에 고려사항은 등급 분석에서와 동일하다.

$$E(\text{급여비용}_{ij}) = \beta_0 + \beta_1 EA_i + \beta_2 T_{ij} + \beta_3 EFFECT_{ij} + \beta_4 EA_i \times T_{ij} + \beta_5 EA_i \times EFFECT_{ij}$$

$$EA \begin{cases} 1 = EA \\ 0 = otherwise \end{cases} ; T=0,1,\dots,9; \quad \text{식(5)}$$

$$EFFECT \begin{cases} 1 = \text{치매특별등급시행이후} \\ 0 = \text{치매특별등급시행이전} \end{cases}$$

※전체, 시설, 재가 각각 분석

제3장

APOE genotype에 따른 동반질환

제1절 <i>APOE</i> genotype과 인지장애를 가진 환자에서 섬망	31
제2절 <i>APOE</i> genotype과 혈압, 맥박수, 신체계수	35
제3절 <i>APOE</i> genotype과 청력저하	40

제3장

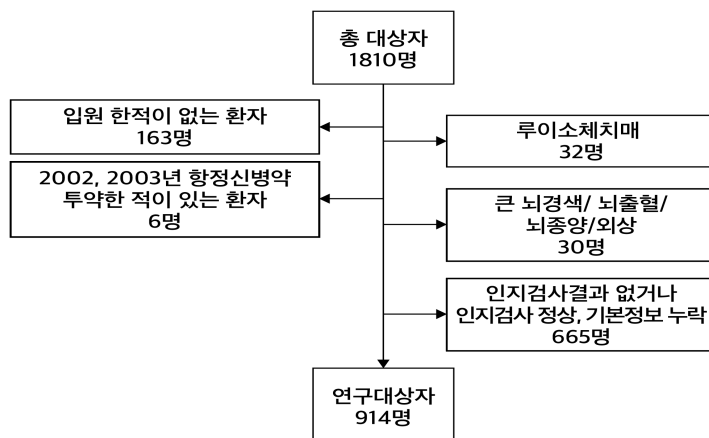
APOE genotype에 따른 동반질환

제1절 APOE genotype과 인지장애를 가진 환자에서 섬망

1. 연구대상

섬망의 정의를 전에는 항정신병약을 복용하지 않다가 입원 후 복용을 시작한 환자로 정의했으므로, 관찰기간 중 한번이상 입원한 적이 있는 환자를 연구에 포함했다. 또한, 입원 전에 항정신병약을 복용한 적이 있는 환자도 분석에서 제외했다. 섬망은 루이소체 치매에서 더 흔한 특징이므로 루이소체 치매의 possible 진단 기준에 해당하는 환자를 제외했으며, 큰 뇌경색이나 뇌출혈 흔적 등 큰 뇌병변이 있는 환자도 제외해서 했다. 또한, 섬망 전 인지검사를 통해 경도인지장애 또는 치매를 진단 받은 총 914명을 분석했다 (그림 3-1).

APOE ϵ 4 유무에 따라서 구분했을 때, 기본정보는 표 3-1와 같다. 섬망 유무 (P=0.006), APOE ϵ 2 (P=0.022), 당뇨유무 (P=0.032), 인지기능점수인 CDRSB (P=0.039)는 두군간 유의한 차이를 보였다. 그렇지만, 나이, 성별, 교육연수, 고혈압유무, WMH는 유의한 차이를 보이지 않았다.



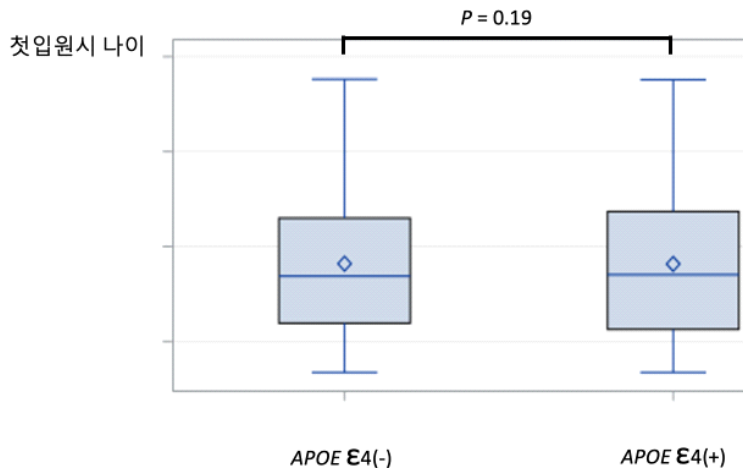
[그림 3-1] APOE genotype과 섬망 연구 대상자 선정과정

<표 3-1> 섬망 연구 대상자의 기본 정보

<i>APOE</i> ε4	(-) (N=643)	(+) (N=271)	P
섬망 있음	49 (7.6%)	37 (13.7%)	0.006
나이	77.2 ± 8.5	76.2 ± 8.6	0.087
성별 (여)	435 (67.7%)	198 (73.1%)	0.123
교육연수	8.4 ± 5.3	8.9 ± 4.7	0.174
<i>APOE</i> ε2			0.022
0	568 (88.3%)	255 (94.1%)	
1	71 (11.0%)	16 (5.9%)	
2	4 (0.6%)	0 (0.0%)	
고혈압	518 (80.6%)	206 (76.0%)	0.145
당뇨	234 (36.4%)	78 (28.8%)	0.032
WMH			0.059
경도	423 (67.2%)	187 (69.8%)	
중등도	152 (24.2%)	70 (26.1%)	
심함	54 (8.6%)	11 (4.1%)	
CDRSB	3.0 ± 3.0	3.5 ± 3.5	0.039

약어: WMH, white matter hyperintensity; CDRSB, clinical dementia rating sum of box

우선, *APOE* genotype에 따라서 첫 입원 연령이 차이가 나는지 관찰했으며 (그림 3-2), 두 군의 차이가 없어 (P=0.19) 섬망 발생에 있어 입원연령의 차이가 두군에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

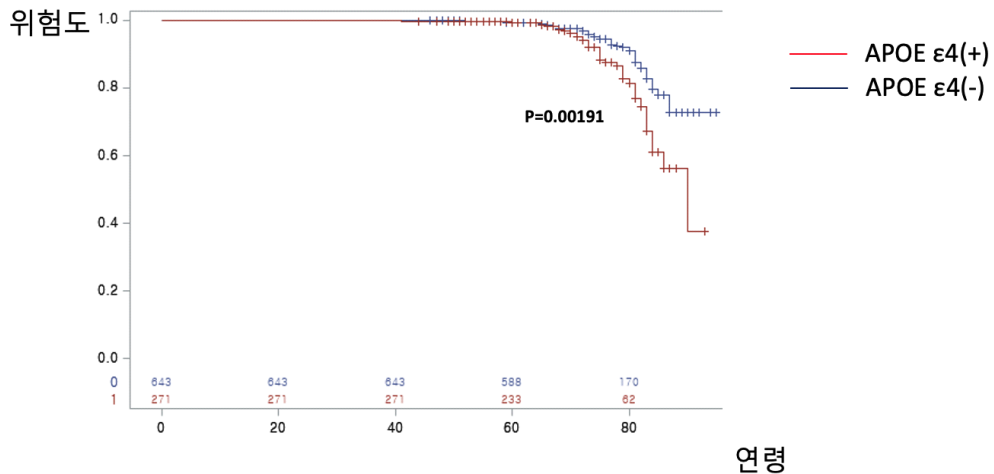


[그림 3-2] *APOE*ε4에 따른 입원 연령.

두군간의 비교에서는 나이, 성별, 교육연수, 고혈압유무, 당뇨유무, 최초 시행한 CDRSB를 교정함

2. APOE genotype과 섬망의 발생

섬망 발생나이를 추정하기 위해 Kaplan-Meier 방법을 사용했다. 그림 3-3에서 보는 것과 같이 나이에 따른 위험도가 APOEε4(+)군에서 높았다. 위험도를 구하기 위해서 Cox proportional hazards model을 사용했으며 APOEε2, 성별, 고혈압유무, 당뇨유무, CDRSB를 공변량으로 추가했다 (표 3-2). APOEε4(+)군이 APOEε4(-)군에 비해 입원 후 섬망 발생의 나이에 따른 위험도가 유의하게 높았으며 (P=0.0019), 위험도 (hazard ratio, HR)는 1.991였다 (95% CI 1.289-3.076). 공변량으로 추가한 인자 중에서 유의한 것은 없었다.



[그림 3-3] APOEε4 유무에 따른 섬망 발생나이에 대한 Kaplan-Meier 곡선

p value는 Cox proportional hazards model을 사용해서 산출했으며 APOEε2, 성별, 고혈압유무, 당뇨유무, CDRSB를 교정함

<표 3-2> APOEε4 유무에 따른 섬망 발생나이에 대한 Cox proportional hazards model.

	P	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
APOEε4*	0.0019	1.991	1.289	3.076
APOEε2*	0.4277	0.718	0.317	1.627
고혈압*	0.0617	2.624	0.954	7.218
당뇨*	0.3446	1.238	0.795	1.927
성별*	0.3306	1.281	0.778	2.112
교육년수	0.6547	0.989	0.943	1.037
CDRSB	0.3517	1.027	0.971	1.087

각 줄의 인자를 공변량으로 모델에 추가했음

* APOEε2/ε4은 없음, 성별은 여성, 고혈압유무 없음, 당뇨유무는 없음이 각각 기준임
 약어: CDRSB, clinical dementia rating sum of box

3. APOE genotype가 섬망 후 인지저하

섬망이 발생하면 인지능력이 저하가 발생하고, 섬망의 유발요인이 없어지고 나서 회복이 되나 많은 경우는 인지저하가 고착되기도 한다. 따라서 섬망의 발생 후에 치매의 고위험군이 치매가 발생되기도 하고, 치매환자의 경우는 인지저하가 급속히 진행되기도 한다. 본 연구에서는 섬망 후 인지저하정도와 APOEε4 genotype과의 관련성에 대해서 분석해보았다. 이러한 인지저하의 속도는 환자의 인지점수종류에 영향을 받기 때문에 APOEε4 genotype에 따른 5개의 인지점수 (MMSE, CDR, CDRSB, KIADL, SIADL)를 모두 사용해서 평가해보았다. 표 3-3는 우선 CDRSB점수를 기준으로 여러 인자에 대한 다변량분석 결과이며, 표 3-4는 나머지 인지검사결과에 대한 섬망 후 APOEε4(+)인 환자의 인지저하 기울기에 대한 식1에서 설명한 β4에 대한 결과를 나타낸 것이다.

<표 3-3> CDRSB을 인지기능 점수로 한 섬망 후 인지저하 모델

	β	standard error	P
절편	-1.4914	0.6645	0.0251
경과시간	0.002283 [†]	0.000085	<.0001
섬망후 인지저하	0.000095 [‡]	0.000183	0.6044
나이	0.01792	0.007775	0.0214
CDRSB	1.0077	0.01934	<.0001
성별*	0.1195	0.1372	0.384
고혈압*	0.00146	0.1563	0.9926
당뇨*	0.103	0.1242	0.4071
APOEε4	-0.04911 [§]	0.1052	0.6406
APOEε2	-0.08956	0.1846	0.6277
교육연수	0.01346	0.01253	0.2827
APOEε4 섬망	1.0149	0.3487	0.0037

각 줄의 인자를 공변량으로 모델에 추가했음. CDRSB는 추적기간 중 최초로 시한한 검사결과임

* 성별은 여성 기준, 고혈압유무, 당뇨유무는 없음 기준

†, ‡ 연구 방법 식1의 각각 β1,β2

§, || 연구 방법 식1의 각각 β3,β4

약어: CDRSB, clinical dementia rating sum of box; APOEε4 섬망, APOEε4(+)환자의 섬망후 인지저하

표 3-3에서 식1의 β4는 통계적으로 유의했다 (β4=1.0149, P=0.0037). 인지변화에 유의하게 영향을 미치는 인자는 첫 검사 후 시간 (P<0.0001)이었으며, 나이 (P=0.0214),

섬망 환자별로 최초로 시행한 CDRSB점수 (<0.0001)였다.

β_4 에 대한 결과는 인지기능점수를 다른 척도로 했을 때, MMSE를 제외하고모유의했다 (표 3-4).

<표 3-4> CDRSB 이외의 인지기능에 대한 *APOE* ϵ_4 (+)인 환자의 섬망 후 인지저하 기울기 (β_4). 각 줄의 인자는 각각 모델의 의존인자이며, 공변량은 표 3-3와 동일함

	β_4	standard error	P
MMSE	-0.62	0.4301	0.1497
CDR	0.2102	0.06856	0.0022
KIADL	0.382	0.1112	0.0007
SIADL	3.8578	1.319	0.0036

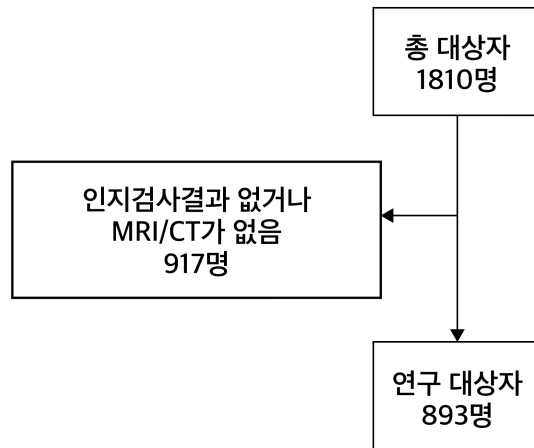
약어: MMSE, mini-mental status examination; CDR, clinical dementia rating; KIADL, Korean instrumental activity of daily living; SIADL, Seoul instrumental activity of daily living

상기 분석에서는 입원을 한 사람만 포함해서 분석했지만, 입원을 한번도 하지 않아서 제외된 환자와 입원을 한번이라도 한 환자를 대상으로 인지저하에 대한 분석을 시행했다 (표 부록-3). 입원을 한번이라도 한 사람은 시간에 따른 인지저하를 유의하게 관찰할 수 있었다 ($P=0.0001$). 또한, 인지저하와 관련해서, 입원여부 인자를 추가해서 분석할 때도, 관찰 시간 ($P<0.0001$), 나이 ($P=0.0441$), CDRSB ($P<0.0001$)이 입원여부와 연관된 인자였다.

제2절 *APOE* genotype과 혈압, 맥박수, 신체계수

1. 연구대상

연구 대상자는 그림 3-4과 같이 *APOE* genotype이 있는 1810명중 인지검사를 시행하지 않았거나 MRI/CT를 시행하지 않은 환자 917명을 제외하고 893명을 대상으로 분석했다. 치매와 혈압의 연관성에 대한 논문이 많으므로¹⁴, 인지검사결과를 분석에 포함했다. 또한, 피질하허혈성 변화와 관련성을 보기 위해서 MRI/CT를 시행한 환자를 대상으로 연구를 시행했다.



[그림 3-4] *APOE* genotype과 혈압, 맥박, 신체계수 연구 대상자 선정과정

*APOE*ε4 유무에 따른 기본정보는 표 3-5와 같다. *APOE*ε2 ($P=0.018$), 당뇨유무 ($P=0.032$), 인지점수인 CDRSB ($P=0.027$)는 두군간 유의한 차이를 보였다인 그렇지만, 나이, 성별, 교육연수, 고혈압유무, 피질하허혈성 변화는 유의한 차이를 보이지 않았다.

<표 3-5> *APOE* genotype과 혈압, 맥박, 신체 계수 연구 대상자의 기본 정보

<i>APOE</i> ε4	(-) (N=625)	(+) (N=268)	p
나이	77.3 ± 8.5	76.2 ± 8.5	0.083
성별	421 (67.4%)	196 (73.1%)	0.103
교육연수	8.3 ± 5.4	8.8 ± 4.7	0.185
<i>APOE</i> ε2			0.021
0	568 (88.3%)	252 (94.0%)	
1	71 (11.0%)	16 (6.0%)	
2	4 (0.6%)	0 (0.0%)	
고혈압	518 (80.6%)	204 (76.1%)	0.205
당뇨	234 (36.4%)	78 (29.1%)	0.032
WMH			0.056
경도	420 (67.2%)	187 (69.8%)	
중등도	151 (24.2%)	70 (26.1%)	
심함	54 (8.6%)	11 (4.1%)	
CDRSB	3.0 ± 3.0	3.5 ± 3.5	0.027

약어: WMH, while matter hyperintensity; CDRSB, Clinical Dementia Rating (CDR) Sum of Box

2. *APOE* genotype과 혈압, 맥박수, 신체계수

분석은 본원 외래와 2002-2018년도 건강검진에서 여러번 측정된 것을 mixed model을 이용해서 분석했다 (표 3-6). 모델에는 *APOE*ε4, *APOE*ε2, 처음 측정에서 경과한 시간, 연령, 성별, 고혈압유무, 당뇨유무를 포함했다. 또한, 인지점수 CDRSB와 피질하허혈성 변화도 모델에 추가했다.

표 3-6에서는 혈압, 맥박수, 신체계수와 관련 있는 인자를 *APOE*ε4를 포함해서 살펴보았다. 우선 *APOE*ε4와 관련 있는 인자는 맥박수 ($\beta=-1.7546$, $P=0.0033$)로서 *APOE*ε4가 있는 경우 맥박수가 적은 경향을 보였다. 시간의 경과는 모든 관심 항목과 유의한 연관성을 보여서, 수축기혈압 ($\beta=-0.00056$, $P<0.0001$), 하이완기혈압 ($\beta=-0.00175$, $P<0.0001$), 맥박 ($\beta=-0.00039$, $P=0.0094$), 몸무게 ($\beta=-0.00047$, $P<0.0001$), 키 ($\beta=-0.0004$, $P<0.0001$), 맥압 ($\beta=0.001175$, $P<0.0001$)와 유의한 결과를 보였다. 고혈압 있음은 수축기혈압 ($\beta=8.3167$, $P<0.0001$), 이완기혈압 ($\beta=4.3628$, $P<0.0001$), 맥박 ($\beta=1.7642$, $P=0.0354$), 몸무게 ($\beta=2.7973$, $P<0.0001$), 맥압 ($\beta=3.9466$, $P<0.0001$)에서 유의했다. 당뇨 있음은 맥박 ($\beta=2.4388$, $P=0.0006$), 몸무게 ($\beta=2.9863$, $P<0.0001$), 맥압 ($\beta=1.2055$, $P=0.0035$)에서 유의했다. CDRSB은 몸무게 ($\beta=-0.173$, $P=0.0291$), 키 ($\beta=-0.2104$, $P=0.0001$)에서 유의했다. 피질하허혈성 변화는 수축기혈압 ($\beta=1.0156$, $P=0.0405$), 이완기혈압 ($\beta=1.3159$, $P<0.0001$), 맥박 ($\beta=2.384$, $P<0.0001$)에서 유의했다.

표 3-7에서는 혈압, 맥박수, 신체계수에 대해 *APOE*ε4와 시간에 대한 상호작용을 분석한 결과이다. *APOE*ε4와 시간의 상호작용이 유의한 인자는 맥박 ($\beta=0.000464$, $P=0.0627$), 몸무게 ($\beta=-0.00024$, $P<0.0001$), 키 ($\beta=-0.00003$, $P=0.0972$)가 유의했다.

<표 3-6> APOE genotype에 따른 혈압, 맥박수, 신체계수

	SBP		DBP		Pulse		Weight		Height		Pulse pressure	
	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P
절편	114.88	<.0001	85.3038	<.0001	75.7338	<.0001	71.8184	<.0001	167.27	<.0001	29.6078	<.0001
APOE ϵ 4	-0.3	0.5609	-0.4057	0.2463	-1.7546	0.0033	-0.4893	0.2832	0.5419	0.083	0.1133	0.7434
APOE ϵ 2	0.6791	0.4433	0.698	0.2452	-0.71	0.4993	0.4682	0.547	0.7829	0.1407	0.003531	0.9953
시간	-0.00056	<.0001	-0.00175	<.0001	-0.00039	0.0094	-0.00047	<.0001	-0.0004	<.0001	0.001175	<.0001
연령	0.06721	0.0695	-0.1755	<.0001	-0.01691	0.6934	-0.2187	<.0001	-0.1806	<.0001	0.2428	<.0001
성별*	0.218	0.7221	0.9319	0.025	-1.1144	0.1183	10.1212	<.0001	14.2432	<.0001	-0.707	0.0858
고혈압*	8.3167	<.0001	4.3628	<.0001	1.7642	0.0398	2.7973	<.0001	-0.3412	0.4381	3.9466	<.0001
당뇨*	0.3963	0.519	-0.8148	0.0506	2.4388	0.0006	2.9863	<.0001	-0.00316	0.9932	1.2055	0.0035
CDRSB	0.06271	0.49	0.06366	0.3012	0.1133	0.2738	-0.173	0.0291	-0.2104	0.0001	-0.00353	0.9539
WMH	1.0156	0.0405	1.3159	<.0001	2.384	<.0001	-0.3924	0.3673	-0.03085	0.9176	-0.293	0.3786

각 줄의 인자를 공변량으로 모델에 추가했음

* APOE ϵ 2/ ϵ 4은 없음, 성별은 여성, 고혈압유무 없음, 당뇨유무는 없음이 각각 기준임

약어: DBP, Diastolic Blood Pressure; CDRSB, Clinical Dementia Rating (CDR) Sum of Box; SBP, Systolic Blood Pressure; WMH, white matter hyperintensity

<표 3-7> 혈압, 맥박수, 신체계수에 대한 *APOE* genotype과 시간의 상호작용 효과

	SBP		DBP		Pulse		Weight		Height		Pulse pressure	
	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P
절편	115.09	<.0001	85.3661	<.0001	76.5122	<.0001	71.6122	<.0001	167.24	<.0001	29.7576	<.0001
<i>APOE</i> ϵ 4 x 시간	0.000178	0.2196	0.000053	0.5874	0.000464	0.0627	-0.00024	<.0001	-0.00003	0.0972	0.000127	0.2113
<i>APOE</i> ϵ 4	-0.7847	0.2271	-0.5492	0.2106	-3.3999	0.0014	0.03254	0.9444	0.608	0.0537	-0.2325	0.5998
<i>APOE</i> ϵ 2	0.6797	0.4429	0.6982	0.2452	-0.7158	0.4956	0.4702	0.5454	0.782	0.1411	0.004014	0.9946
시간	-0.00063	<.0001	-0.00177	<.0001	-0.00057	0.0014	-0.00038	<.0001	-0.00038	<.0001	0.001126	<.0001
연령	0.06666	0.0718	-0.1756	<.0001	-0.01901	0.6576	-0.2183	<.0001	-0.1805	<.0001	0.2424	<.0001
성별*	0.2219	0.7173	0.933	0.0248	-1.0991	0.1233	10.1253	<.0001	14.2434	<.0001	-0.7042	0.087
고혈압*	8.333	<.0001	4.3676	<.0001	1.8197	0.034	2.7767	<.0001	-0.3441	0.4342	3.9582	<.0001
당뇨*	0.3849	0.5312	-0.8182	0.0497	2.3937	0.0008	2.9833	<.0001	-0.0042	0.9909	1.1973	0.0037
CDRSB	0.06386	0.482	0.064	0.2987	0.1191	0.2499	-0.1755	0.0269	-0.2108	0.0001	-0.00272	0.9645
WMH	1.0136	0.0408	1.3153	<.0001	2.3762	<.0001	-0.387	0.3741	-0.0295	0.9212	-0.2944	0.3761

각 줄의 인자를 공변량으로 모델에 추가했음

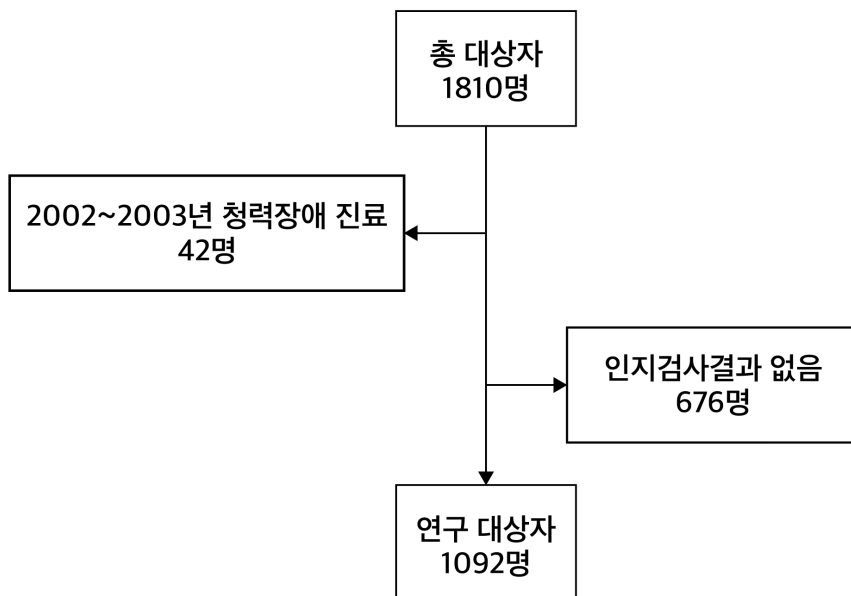
* *APOE* ϵ 2/ ϵ 4은 없음, 성별은 여성, 고혈압유무 없음, 당뇨유무는 없음이 각각 기준임

약어: DBP, Diastolic Blood Pressure; CDRSB, Clinical Dementia Rating (CDR) Sum of Box; SBP, Systolic Blood Pressure; WMH, white matter hyperintensity

제3절 APOE genotype과 청력저하

1. 연구대상

연구 대상자는 그림 3-5과 같이 APOE genotype이 있는 1810명중 이전에 발병이 명확치 않아 2002-2003년도에 이미 청력장애 진단명으로 진료를 본 42명을 제외했다. 또한, 인지기능점수가 청력저하 진단에 영향을 줄 수 있어서 인지기능점수와 기본 정보가 누락된 환자 676명을 제외해서 총 1092명을 대상으로 분석했다.



[그림 3-5] APOE genotype과 청력저하 연구 대상자 선정과정

APOE ϵ 4 유무에 따른 기본정보는 표 3-8와 같다. 청력저하 유무는 두 군간 차이를 보이지 않았다 ($P=0.42$). 나이 ($P=0.024$), APOE ϵ 2 ($P=0.018$), 피질하허혈성 변화 ($P=0.042$), 인지기능점수인 CDRSB ($P=0.035$)는 두군간 유의한 차이를 보였다. 그렇지만, 성별, 교육연수, 고혈압 및 당뇨 유무는 유의한 차이를 보이지 않았다.

<표 3-8> APOE genotype과 청력저하 연구 대상자의 기본 정보

APOEε4	(-)	(+)	P
	(N=784)	(N=308)	
청력저하	164 (20.9%)	72 (23.4%)	0.42
나이	77.1 ± 8.5	75.8 ± 8.6	0.024
성별	543 (69.3%)	226 (73.4%)	0.205
교육연수	8.5 ± 5.2	8.9 ± 4.8	0.269
APOEε2			0.018
0	568 (88.3%)	288 (93.5%)	
1	71 (11.0%)	20 (6.5%)	
2	4 (0.6%)	0 (0.0%)	
고혈압	518 (80.6%)	236 (76.6%)	0.234
당뇨	234 (36.4%)	93 (30.2%)	0.133
WMH			0.042
경도	423 (67.2%)	182 (70.3%)	
중등도	152 (24.2%)	67 (25.9%)	
심함	54 (8.6%)	10 (3.9%)	
CDRSB	2.9 ± 3.2	3.4 ± 3.7	0.035

약어: CDRSB, clinical dementia rating sum of box; WMH, white matter hyperintensity

2. APOE genotype과 청력저하

청력저하와 APOEε4의 연관성을 보기 위해서 APOEε4 유무에 따른 청력저하 발생 연령을 분석해보았다. 발생연령을 의존 인자 (dependent variable)로 보았기 때문에 연령은 교정하지 않았다. 또, 혈관성인자가 APOEε4 유무에 따라 차이는 없었지만, 중요 인자였으므로 공변량에 고혈압유무, 당뇨유무를 포함했다. 또한, 인지점수인 CDRSB도 공변량에 포함했다. 또한, APOEε2의 영향도 보기 위해 APOEε2도 공변량에 포함했다.

그림 3-6, 표 3-9에서 보는 것과 같이 남성에서는 APOEε4가 있는 환자가 따라 나이에 따른 청력저하의 위험도가 높았다 (P=0.011; HR=1.82 95%CI 1.148-2.7). 그러나 여성에서는 이러한 유의성은 보이지 않았다. 다른 공변량 중에서는 고혈압이 남성에서 오히려 청력저하 나이에 따른 위험도가 낮았다 (P=0.0211; HR=0.523 95%CI 0.301-0.907). 남 (β=-0.10342, P=0.026), 여 (β=-0.06082, P=0.0311) 모두에서 CDRSB도 유의했으나, 예상했던 방향과는 반대로 인지저하가 더 심할수록 나이에 따른 위험도가 오히려 낮았다.

그림 3-10에는 APOEε4와 성별에 대한 상호작용을 분석해보았다. 교육연수, 고혈압,

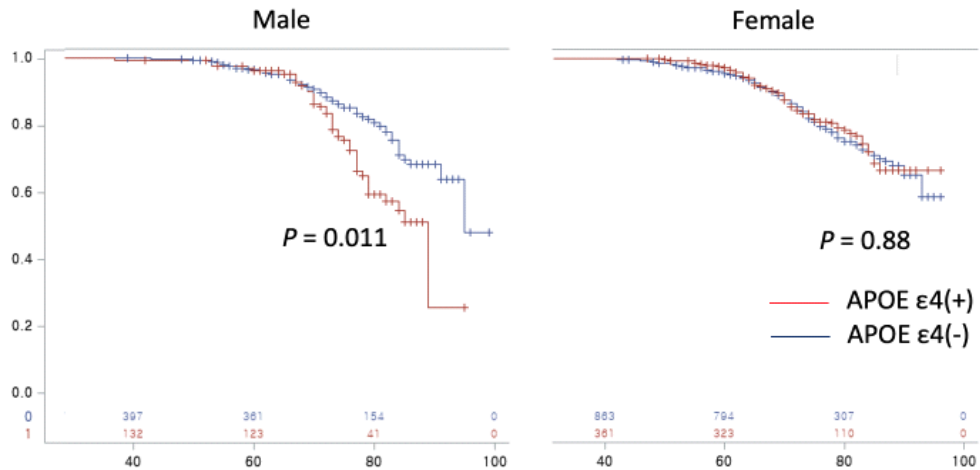
당뇨, 인지기능점수, 대뇌의허혈정도를 보정해도, 청력저하에 대한 $APOE\epsilon 4$ 와 성별에 대한 상호작용은 모두 통계적으로 유의했다.

<표 3-9> $APOE\epsilon 4$ 유무에 따른 청력저하 발생나이에 대한 Cox proportional hazards model.

	β	standard error	P	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Female						
$APOE\epsilon 4$	0.02823	0.18073	0.8759	1.029	0.722	1.466
$APOE\epsilon 2$	-0.13064	0.25766	0.6121	0.878	0.53	1.454
HTN	-0.34302	0.20289	0.0909	0.71	0.477	1.056
DM	-0.07904	0.17562	0.6527	0.924	0.655	1.304
CDRSB	-0.06082	0.02821	0.0311	0.941	0.89	0.994
Male						
$APOE\epsilon 4$	0.60125	0.23654	0.011	1.824	1.148	2.9
$APOE\epsilon 2$	0.073	0.35466	0.8369	1.076	0.537	2.156
HTN	-0.64828	0.28109	0.0211	0.523	0.301	0.907
DM	-0.1915	0.24337	0.4314	0.826	0.512	1.33
CDRSB	-0.10342	0.0465	0.0261	0.902	0.823	0.988

각 줄의 인자를 공변량으로 모델에 추가했음

* $APOE\epsilon 2/\epsilon 4$ 은 없음, 성별은 여성, 고혈압유무 없음, 당뇨유무는 없음이 각각 기준임



[그림 3-6] $APOE\epsilon 4$ 유무에 따른 청력저하진단시점에 대한 Kaplan-Meier 곡선
p value는 Cox proportional hazards model을 사용해서 구했으며 $APOE\epsilon 2$, 성별, 고혈압유무, 당뇨유무를 교정했다.

<표 3-10> APOEε4와 성별의 상호작용

	β	SE	P
model I	0.63404	0.29476	0.0315
model II	0.63117	0.29529	0.0326
model III	0.58655	0.29555	0.0472
model IV	0.72641	0.32879	0.0272

ModelI = APOEε4 x Sex + APOEε4 + Sex

ModelII = APOEε4 x Sex + APOEε4 + Sex + education years + HTN + DM

ModelIII = APOEε4 x Sex + APOEε4 + Sex + education years + HTN + DM + CDRSB

ModelIV = APOEε4 x Sex + APOEε4 + Sex + education years + HTN + DM + CDRSB + WMH

약어: CDRSB, clinical dementia rating sum of box; WMH, white matter hyperintensity

제4장

APOE genotype에 따른 노인장기요양 이용 특성

제1절 임상 및 사회경제학적 기본 특성	47
제2절 <i>APOE</i> genotype에 따른 노인장기요양 등급 차이	48
제3절 <i>APOE</i> genotype에 따른 노인장기요양 급여 차이	54

제4장

APOE genotype에 따른 노인장기요양 이용 특성

제1절 임상 및 사회경제학적 기본 특성

1. 임상 및 사회경제학적 기본 특성

2009년 기준 일산병원 노인장기요양 연구코호트 1,194명에 대한 기본통계는 표 4-1과 같다. 1,194명 중 APOE ϵ 4가 있는 환자는 328명이고 APOE ϵ 4가 없는 환자는 866명이었다. 전체적으로 여성의 빈도가 높고 평균 연령은 대략 72세였다. 소도시(small city) 지역 거주 인구 빈도가 높았고 소득수준이 높은 군에서 인구가 많았다. Charlson Comorbidity Index에서는 0점인 인구가 가장 적고 1점에서 3점 사이 인구는 유사한 빈도를 보였다. 4점 이상에서 인구빈도가 가장 높았다.

APOE ϵ 4 여부에 따른 특성별 집단 분포차이에 대한 검정도 수행하였다. 그 결과 성별, 연령, 거주 지역, 소득수준, Charlson Comorbidity Index 분포는 유자수준 0.05하에서 집단 간 차이를 발견할 수 없었다. 이를 통해 앞으로 장기요양 이용에 대한 집단 간 차이를 규명함에 있어 집단 간 동질성을 확보하였음을 알 수 있다.

<표 4-1> 일산병원 노인장기요양 연구코호트 기본 특성 지표(2009년 기준)

	Total		<i>APOEε4(-)</i>		<i>APOEε4(+)</i>		P-value
	(n=1,194)		(n=866)		(n=328)		
	n (mean)	% (STD)	n (mean)	% (STD)	n (mean)	% (STD)	
GENDER							
Male	370	30.99	274	31.64	96	29.27	0.4290
Female	824	69.01	592	68.36	232	70.73	
Age							
Mean±STD,yrs	72.06	4.83	72.16	4.90	71.78	4.65	0.2274
65-69	399	33.42	281	32.45	118	35.98	0.2343
70-74	442	37.02	324	37.41	118	35.98	
75-79	264	22.11	189	21.82	75	22.87	
80+	89	7.45	72	8.31	17	5.18	
Residential area							
Seoul(Metropolitan)	230	19.26	171	19.75	59	17.99	0.0618
Large city	67	5.61	40	4.62	27	8.23	
Small city	827	69.26	608	70.21	219	66.77	
Rural	70	5.86	47	5.43	23	7.01	
Household income(20-Quantile)							
Medicare	62	5.19	43	4.97	19	5.79	0.6387
1-5	151	12.65	103	11.89	48	14.63	
6-10	121	10.13	89	10.28	32	9.76	
11-15	193	16.16	138	15.94	55	16.77	
16-20	667	55.86	493	56.93	174	53.05	
Charlson Comorbidity Index							
0	117	9.80	85	9.82	32	9.76	0.0643
1	170	14.24	108	12.47	62	18.9	
2	219	18.34	162	18.71	57	17.38	
3	193	16.16	139	16.05	54	16.46	
4+	495	41.46	372	42.96	123	37.5	

제2절 *APOE* genotype에 따른 노인장기요양 등급 차이

표 4-2는 노인장기요양 연구코호트의 전체 관측기간 이내 등급 판정 여부 빈도와 여부에 집단 간 차이가 있는지 검정한 결과이다. 전체 연구코호트 1,194명 중 512명 (42.88%)이 관측기간 동안 등급을 판정받았다. *APOEε4*를 갖지 않은 인구 866명에서 333명(38.45%)이 등급을 판정받았고 *APOEε4*를 갖고 있는 인구 328명에서 179명 (54.57%)이 등급을 판정받았다. 이를 통해 *APOEε4*를 갖고 있는 인구에서 *APOEε4*를

갖고 있지 않은 인구에 비해 등급을 판정받는 경향이 높음을 알 수 있으며, 이는 통계적으로도 유의하였다.

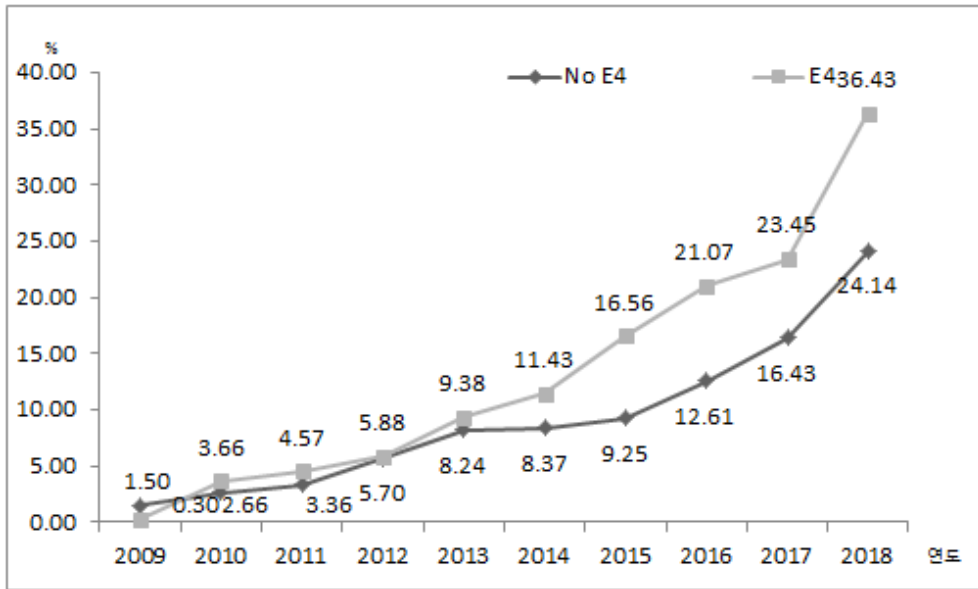
<표 4-2> 전체 관측기간 기준 *APOE* genotype별 등급 판정 여부

	Total		<i>APOE</i> ε4(-)		<i>APOE</i> ε4(+)		P-value
	(n=1,194)		(n=866)		(n=328)		
	n (mean)	% (STD)	n (mean)	% (STD)	n (mean)	% (STD)	
등급판정							
미판정	682	57.12	533	61.55	149	45.43	<.0001
판정	512	42.88	333	38.45	179	54.57	

전체 관측기간에서 등급판정에 대한 비교에서 나아가 연도에 따른 등급판정에 변화가 있는지 확인할 필요가 있다. 표 4-3은 2009년 1,194명 연구코호트를 기준으로 하여 시간이 흐름에 따라 연도별 집단간 대상자 및 등급판정 여부를 정리한 표이다. 시간이 흐르면서 사망자가 발생하므로 2018년에 이르기까지 연구대상자는 점차 감소하였다. 집단간 등급판정 수준을 비교하기 위해 집단별 연도별 등급판정 여부 건수를 집단별 연도별 연구대상자수로 나누어 집단별 연도별 등급판정률을 산출하였다. *APOE*ε4군 등급판정률은 2009년에 0.3%이고 2018년에 36.42%였다. *APOE*ε4 없는 군에서 등급판정률은 2009년에 1.5%이고 2018년에 24.14%였다. 이를 통해 *APOE*ε4군에서 코호트 초기 등급판정률이 *APOE*ε4가 없는 군에 비해 낮지만, 시간이 흐를수록 *APOE*ε4군에서 등급판정률이 높아짐을 확인할 수 있다. 이는 그림 4-1을 통해서도 알 수 있다.

<표 4-3> 연도별 *APOE* genotype별 등급판정

Year	sub-total(명)	cohort(명)		등급판정(명)		등급판정률(%)	
		No ε4	ε4	No ε4	ε4	No ε4	ε4
2009	1,194	866	328	13	1	1.50	0.30
2010	1,194	866	328	23	12	2.66	3.66
2011	1,192	864	328	29	15	3.36	4.57
2012	1,182	859	323	49	19	5.70	5.88
2013	1,169	849	320	70	30	8.24	9.38
2014	1,151	836	315	70	36	8.37	11.43
2015	1,130	822	308	76	51	9.25	16.56
2016	1,100	801	299	101	63	12.61	21.07
2017	1,069	779	290	128	68	16.43	23.45
2018	1,034	754	280	182	102	24.14	36.43



[그림 4-1] 연도별 APOE genotype별 등급판정률

표 4-3과 그림 4-1을 통해 시간에 따른 집단간 차이를 기술통계로 확인할 수 있었다. 표4-4는 시간에 따른 집단간 차이를 회귀분석을 통해 검정한 결과이다. 표 4-4에서 E4 계수(Estimate)는 0시점 즉, 2009년에 APOE ϵ 4 아닌 군에 비해 APOE ϵ 4 군의 등급판정률의 차이를 나타낸다. 2009년에 APOE ϵ 4 집단은 APOE ϵ 4가 아닌 집단에 비해 등급판정률이 약 2.04% 낮으나 통계적으로 유의하지는 않았다. T 계수(Estimate)는 시간이 흐름에 따른 등급판정률 변화이다. 즉, 1개년이 증가할 때마다 2.16% 증가한다고 할 수 있으며 이는 통계적으로 유의하였다. 마지막으로 ϵ 4 \times T 계수(Estimate)는 시간이 흐름에 따라 APOE ϵ 4군에서 등급판정률의 변화량이다. 즉, 1개년이 증가할 때마다 APOE ϵ 4군의 등급판정률은 APOE ϵ 4가 아닌 군에 비해 1.35% 더 증가한다고 할 수 있으며, 이는 통계적으로 유의하였다.

<표 4-4> APOE genotype별 등급판정 효과 회귀분석 결과

Parameter	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	-0.5151	1.8069	-0.29	0.7792
ϵ 4	-2.0359	2.5554	-0.80	0.4373
T	2.1647	0.3385	6.40	<.0001
ϵ 4 \times T	1.3517	0.4787	2.82	0.0122

일련의 분석 결과를 통해 APOE4를 갖고 있는 인구가 등급관정을 받는 경향이 높음은 확인하였으나, 이 정보만으로는 연구대상자가 어떤 등급을 받았는지에 대한 정보를 알 수는 없다. 따라서 연도별 집단별 등급별 판정여부에 대한 통계를 확인할 필요가 있다.

표 4-5, 표 4-6은 APOE4가 아닌 군, APOE4군의 연도에 따른 등급 판정률 변화를 나타낸 표이다. 표 4-5와 표4-6의 sub-total 부분은 위 표 4-3 등급판정률과 동일하다. 그리고 Total에서 Cohort에 해당하는 부분은 연구코호트 관측기간 내 인년이다(APOE4가 아닌 군: 7,430, APOE4군: 2,791). Total에서 등급별 수치는 한 연구대상자가 1년 동안 해당 등급을 판정받을 분율로 보면 된다.

APOE4유무에 상관없이 시간이 흐름에 따라 높은 등급 분율이 높아지는 경향이 있음을 확인할 수 있다. 관측기간 초기에는 APOE4군이 APOE4가 아닌 군에 비해 등급판정률이 낮은 편이나 시간이 지남에 따라 모든 등급에서 등급판정률이 높아졌다. 특히 2014년 치매특별등급(5등급)이 시행되고 난 후 치매특별등급에 대한 집단간 등급판정률은 APOE4군에서 확연히 높았다. 이 현상은 2018년 인지지원등급 신설 시에도 동일하게 나타났다.

인년을 기준으로 보았을 때 1등급에서 APOE4없는 군이 APOE4 있는 군에 비해 판정률이 높기는 하지만 큰 차이는 보이지 않았다. 그 외 등급에서는 모두 APOE4있는 군이 없는 군에 비해 등급판정률이 높았다.

<표 4-5> 연구코호트(No E4) 등급별 등급판정률

											단위: 명, %
Year	Cohort	1	2	3	4	5	6	A	B	C	sub-total
2009	866	-	0.23	0.81	-	-	-	0.23	-	0.23	1.50
2010	866	-	0.46	1.39	-	-	-	0.69	0.12	-	2.66
2011	864	0.23	0.58	1.74	-	-	-	0.58	0.12	0.12	3.36
2012	859	0.23	0.47	3.49	-	-	-	0.70	0.58	0.23	5.70
2013	849	0.24	1.06	5.30	-	-	-	1.06	0.59	-	8.24
2014	836	0.36	0.60	3.23	2.39	0.96	-	0.72	-	0.12	8.37
2015	822	0.85	0.36	2.80	3.28	1.46	-	0.24	0.24	-	9.25
2016	801	1.12	0.87	3.37	4.37	1.62	-	0.62	0.62	-	12.61
2017	779	1.28	1.41	2.95	5.01	3.59	-	0.51	1.54	0.13	16.43
2018	754	1.06	1.06	4.91	7.43	5.97	2.52	0.53	0.53	0.13	24.14
Total	7,430	0.58	0.78	3.31	2.38	1.43	0.26	0.66	0.47	0.11	9.97

주) Total은 인년을 분모로 작성하였음.

<표 4-6> 연구코호트(E4) 등급별 등급판정률

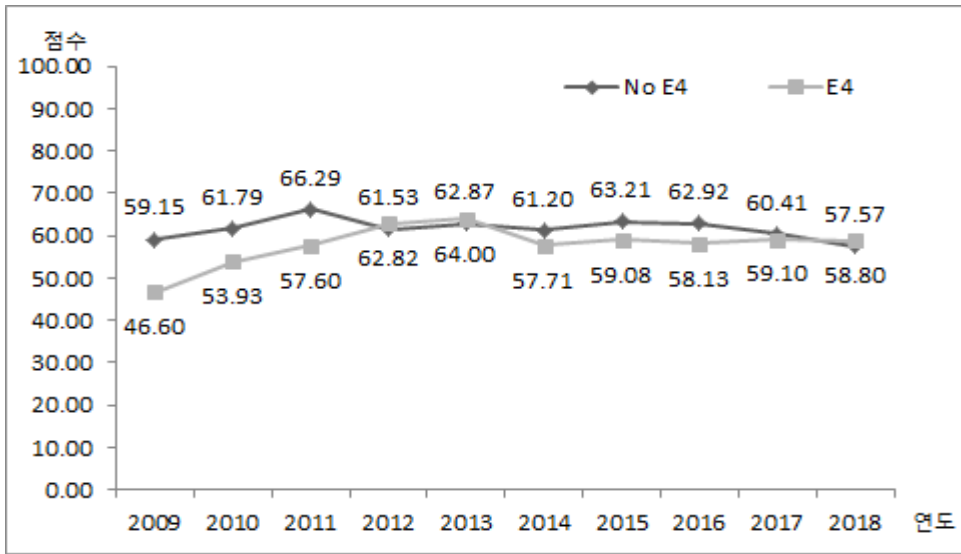
단위: 명, %

Year	Cohort	1	2	3	4	5	6	A	B	C	sub-total
2009	328	-	-	-	-	-	-	0.3	-	-	0.3
2010	328	-	0.3	0.91	-	-	-	1.52	0.91	-	3.66
2011	328	-	0.61	1.52	-	-	-	2.13	0.3	-	4.57
2012	323	-	0.93	4.33	-	-	-	0.62	-	-	5.88
2013	320	0.63	1.25	5.94	-	-	-	0.31	0.63	0.63	9.38
2014	315	0.32	0.95	2.54	3.81	2.86	-	0.32	0.63	-	11.43
2015	308	0.65	0.97	4.22	4.55	5.19	-	0.32	0.65	-	16.56
2016	299	0.33	1	7.02	6.02	5.35	-	0.33	1	-	21.07
2017	290	1.03	1.72	5.86	6.9	5.86	-	0.69	0.34	1.03	23.45
2018	280	1.43	2.86	7.86	10.71	8.57	3.57	0.36	0.71	0.36	36.43
Total	2,791	0.47	1.15	4.37	3.37	2.94	0.36	0.79	0.57	0.21	14.22

주) Total은 인년을 분모로 작성하였음.

표 4-5와 표 4-6을 통해 연도별 집단별 등급별 차이를 확인하였다. 그렇지만, 위 두 표만으로 집단 간 등급판정에 대한 차이를 검정하기는 어렵다. 게다가 등급체계는 시간이 흐름에 따라 정책의 필요성에 의해 바뀌어 왔다. 즉, 2009년 3등급과 2018년 3등급이 동일하다고 볼 수 없다. 따라서 비교가 가능한 지표를 활용하여 시간이 흐름에 따라 집단 간 등급판정에 차이가 있는지 확인할 필요가 있다.

그림 4-2는 APOEε4별 집단을 나누어 연도에 따라 인정점수를 평균하여 도식화한 그림이다. 그림 4-2를 통해 APOEε4군은 APOEε4가 아닌 군에 비해 관측시점 초기에 확연히 인정점수가 낮음을 확인할 수 있다. 그리고 2012년, 2013년에 이르러 APOEε4군은 APOEε4가 아닌 군에 비해 평균 인정점수가 더 높아졌다. 2014년에 APOEε4군 평균 인정점수는 급격히 하락했다.



[그림 4-2] 연도별 APOEε4 집단간 인정점수 추이

표 4-7과 표 4-8은 시간에 따른 집단 간 인정점수 차이에 대한 효과를 경시적 자료 분석을 통해 검정한 결과이다. 통계적으로 유의한 결과는 시간에 의한 효과였다. 시간이 한 시점(1개년) 흐름에 따라 인정점수는 0.9499점 증가하는 경향을 갖고 있었으며, 이는 유의수준 0.05하에서 통계적으로 유의하였다. 2009년 APOEε4군은 APOEε4가 아닌 군에 비해 인정점수가 3.7669 점 낮았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. APOEε4군이 APOEε4가 아닌 군에 비해 시간이 한 시점 지남에 따라 0.8337 증가하는 경향이 있었으나, 통계적으로 유의하지는 않았다.

위와 같은 결과를 통해 genotype별 집단 간 차이는 없다고 단정 짓기에는 다음과 같은 몇 가지 제한점이 있다. 인정조사점수 산정방식에는 인지기능보다 신체기능 장애에 가중치를 더 준다는 제한점이 있다. 그리고 급여를 수급받기 위해 인정조사를 신청하고 등급을 받은 자인 경우 부여받은 인정점수에 큰 차이가 없을 수 있다.

통계적으로 집단 간 인정점수는 차이가 없음에도 불구하고 시간이 흐름에 따라 APOEε4군이 등급을 판정받는 비율은 높아졌다. 이를 통해 역설적으로 치매특별지원등급 신설에 의한 효과를 확인할 수 있다. 경증 치매환자에 대한 보장성 강화로 신체기능은 양호하지만 인지기능이 저하된 대상자가 등급판정을 받으므로 인정조사점수에 의한 집단간 차이는 확인하기 어려우나 등급판정 변화는 집단간 차이가 발생한다고 해석함이 보다 바람직할 수 있다.

<표 4-7> 장기요양 인정점수 경시적 자료분석

Variance	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	52.7591	1.8976	27.8	<.0001
ε4	-3.7669	3.3436	-1.13	0.2604
T	0.9499	0.4025	2.36	0.0186
EFFECT	0.1061	2.1926	0.05	0.9615
T×ε4	0.8337	0.6864	1.21	0.2250
E4×EFFECT	-3.8456	3.8314	-1.00	0.3183

<표 4-8> 장기요양 인정점수 고정효과 분석

Variance	Chi-Square	Pr > ChiSq
ε4	1.98	0.1596
T	15.86	<.0001
EFFECT	0.9	0.3430
T×ε4	1.48	0.2245
ε4×EFFECT	1.01	0.3155

제3절 APOE genotype에 따른 노인장기요양 급여 차이

표 4-9는 노인장기요양 연구코호트의 전체 관측기간 이내 급여 수급 빈도와 여부에 집단 간 차이가 있는지 검정한 결과이다. 전체 연구코호트 1,194명 중 389명(32.58%)가 관측기간 동안 급여를 수급받았다. APOEε4 인구 328명 중에서 140명(42.68%)가 급여를 수급받았고 APOEε4가 아닌 인구 866명에서 249명(28.75%)가 급여를 수급받았다.

장기요양 급여에는 시설급여와 재가급여가 있으므로 이에 대한 통계도 함께 작성하였다. 전체 연구코호트 1,194명 중 149명(12.48%)가 관측기간 동안 시설급여를 수급받았다. APOEε4 인구 328명 중에서 55명(16.77%)가 급여를 수급받았고 APOEε4가 아닌 인구 866명에서 94명(10.85%)가 급여를 수급받았다. 그리고 전체 연구코호트 1,194명 중 339명(28.39%)가 관측기간 동안 재가급여를 수급받았다. APOEε4 인구 328명 중에서 123명(37.50%)가 재가급여를 수급받았고 APOEε4가 아닌 인구 866명에서 216명(24.94%)가 급여를 수급받았다. 표 4-9를 통해 APOEε4 인구가 전체 급여, 시설 급여, 재가 급여 모두에서 APOEε4가 아닌 인구에 비해 급여를 수급받는 경향이 높음을 알 수 있었으며, 이는 통계적으로도 유의하였다.

<표 4-9> 전체 관측기간 기준 *APOE* genotype별 종류별 급여 수급 여부

	Total		<i>APOE</i> ε4(-)		<i>APOE</i> ε4(+)		P-value
	(n=1,194)		(n=866)		(n=328)		
	n (mean)	% (STD)	n (mean)	% (STD)	n (mean)	% (STD)	
급여							
미수급	805	67.42	617	71.25	188	57.32	<.0001
수급	389	32.58	249	28.75	140	42.68	
시설급여							
미수급	1045	87.52	772	89.15	273	83.23	0.0058
수급	149	12.48	94	10.85	55	16.77	
재가급여							
미수급	855	71.61	650	75.06	205	62.50	<.0001
수급	339	28.39	216	24.94	123	37.50	

연구코호트 중에는 장기요양을 필요로 하지 않은 인구도 존재한다. 따라서 장기요양을 필요로 하는 인구만 제한하여 급여수급여부를 검토할 필요도 있다. 표 4-10은 전체 관측기간 중 등급판정을 받은 사람만을 대상으로 급여 수급여부를 정리한 표이다.

연구코호트 중 등급판정자 512명 중 389명(75.98%)가 관측기간 동안 급여를 수급받았다. 이 중 E4 인구 179명 중에서 140명(78.21%)가 급여를 수급받았고 *APOE*ε4가 아닌 인구 333명에서 249명(74.77%)가 급여를 수급받았다.

연구코호트 중 등급판정자 512명 중 149명(29.10%)가 관측기간 동안 시설급여를 수급받았다. *APOE*ε4 인구 179명 중에서 55명(30.73%)가 급여를 수급받았고 *APOE*ε4가 아닌 인구 33명에서 94명(28.23%)가 급여를 수급받았다.

그리고 연구코호트 중 등급판정자 512명 중 339명(66.21%)가 관측기간 동안 재가급여를 수급받았다. *APOE*ε4 인구 179명 중에서 123명(68.72%)가 재가급여를 수급받았고 *APOE*ε4가 아닌 인구 333명에서 216명(64.86%)가 급여를 수급받았다. 표 4-10를 통해 등급판정자 내 *APOE*ε4 인구가 전체 급여, 시설 급여, 재가 급여 모두에서 *APOE*ε4가 아닌 인구에 비해 급여를 수급받는 경향이 높으나 통계적으로 유의하지 않았다.

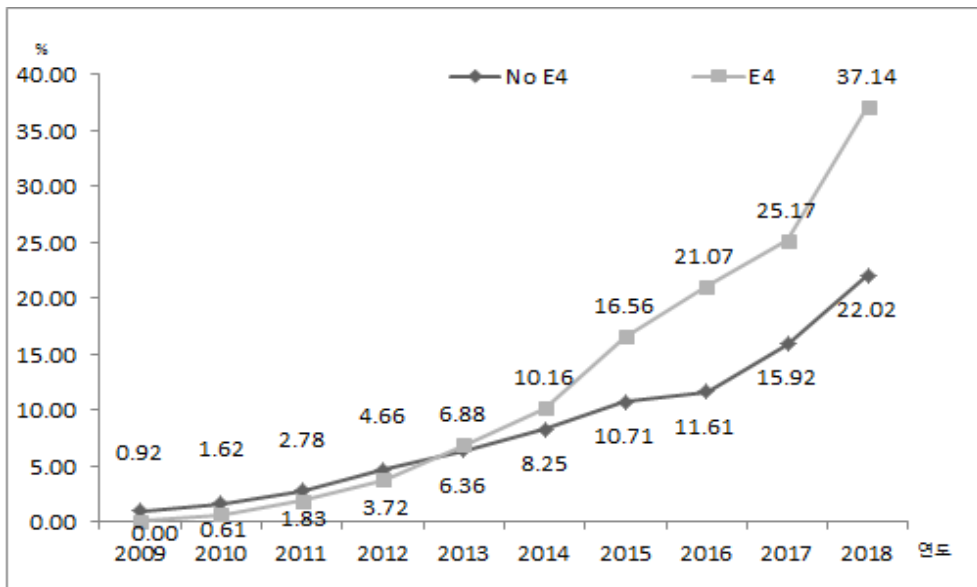
<표 4-10> 전체 관측기간 기준 등급판정자 내 *APOE* genotype별 종류별 급여 수급 여부

	Total		<i>APOE</i> ε4(-)		<i>APOE</i> ε4(+)		P-value
	(n=512)		(n=333)		(n=179)		
	n (mean)	% (STD)	n (mean)	% (STD)	n (mean)	% (STD)	
등급판정자 내 급여							
미수급	123	24.02	84	25.23	39	21.79	0.3853
수급	389	75.98	249	74.77	140	78.21	
등급판정자 내 시설급여							
미수급	363	70.90	239	71.77	124	69.27	0.5529
수급	149	29.10	94	28.23	55	30.73	
등급판정자 내 재가급여							
미수급	173	33.79	117	35.14	56	31.28	0.3798
수급	339	66.21	216	64.86	123	68.72	

급여 수급에서도 연도에 따라 수급률에 변화가 있는지 확인하였다. 표 4-11은 2009년부터 2018년에 이르기까지 급여수급률 변화를 정리한 표이다. 연도별 집단별 연구대상자와 급여수급자, 전체 연구대상자 중 급여수급자의 분율을 나타내었다. Cohort 연구대상자는 등급판정에서와 동일하다. 급여수급은 연 내 한 번이라도 급여를 받은 자만을 대상으로 인구단위로 집계하였다. *APOE*ε4군에서 급여수급률은 2009년 0.0%에서 2018년 37.14%까지 증가하였다. 그리고 *APOE*ε4가 아닌 군에서 급여수급률은 2009년 0.92%에서 2018년 22.02%까지 증가하였다. 이를 통해 등급판정에서와 마찬가지로 코호트 초기에는 *APOE*ε4군에서 *APOE*ε4가 아닌 군에 비해 급여수급율이 낮지만, 시간이 흐를수록 *APOE*ε4군에서 급여수급률이 높아짐을 알 수 있다. 이는 그림 4-3을 통해서도 확인할 수 있다.

<표 4-11> 연도별 APOE genotype별 급여수급

Year	sub-total(명)	cohort(명)		급여수급(명)		급여수급률(%)	
		No ε4	ε4	No ε4	ε4	No ε4	ε4
2009	1,194	866	328	8	0	0.92	0.00
2010	1,194	866	328	14	2	1.62	0.61
2011	1,192	864	328	24	6	2.78	1.83
2012	1,182	859	323	40	12	4.66	3.72
2013	1,169	849	320	54	22	6.36	6.88
2014	1,151	836	315	69	32	8.25	10.16
2015	1,130	822	308	88	51	10.71	16.56
2016	1,100	801	299	93	63	11.61	21.07
2017	1,069	779	290	124	73	15.92	25.17
2018	1,034	754	280	166	104	22.02	37.14



[그림 4-3] 연도별 APOE genotype별 급여수급률

표 4-12는 급여 수급에 대한 시간에 따른 집단간 차이를 회귀분석을 통해 검증한 결과이다. 각 변수에서 계수가 나타내는 바는 등급에서 표 4-4와 동일하다. 2009년에 E4집단은 E4가 아닌 집단에 비해 급여수급률이 약 4.08% 낮으나 통계적으로 유의하지는 않았다. T 계수를 통해 1개년 증가할 때마다 두 집단에서 모두 2.15% 증가한다고 할 수 있으며 이는 통계적으로 유의하였다. 특히 E4 집단은 1개년 증가할 때마다 E4가 아닌 집단에 비해 급여수급률이 1.76% 더 증가하였다. 또한 이는 통계적으로 유의하였다.

<표 4-12> APOE genotype별 급여수급 효과 회귀분석 결과

Parameter	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	-1.1745	1.8271	-0.6400	0.5294
ε4	-4.0825	2.5840	-1.5800	0.1337
T	2.1463	0.3423	6.2700	<.0001
ε4 × T	1.7582	0.4840	3.6300	0.0022

표4-13에 연도별 급여수급에 대한 변화를 시설과 재가를 구분하여 작성하였다. 코호트 연구대상자는 등급판정, 급여수급, 시설급여 수급, 재가급여 수급 모두 동일하므로 함께 작성하였다. 시설 및 재가 급여 수급은 연 내 한 번이라도 급여를 받은 자만을 대상으로 인구단위로 집계하였다.

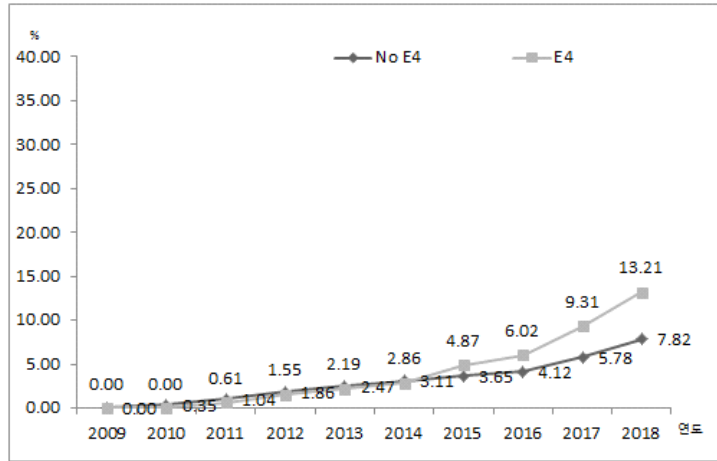
시설급여에서는 APOEε4군과 APOEε4가 아닌 군 모두 2009년에 0%였으나, 2018년에 APOEε4군은 13.21% APOEε4가 아닌 군은 7.82%였다. 시간이 흐를수록 APOEε4군에서 APOEε4가 아닌 군에 비해 시설급여수급률이 높아졌다. 재가급여에서 2009년에 APOEε4군은 0%였고 APOEε4가 아닌 군은 0.92%였다. 2018년에 APOEε4군에서 재가 급여수급률은 27.86%였고 APOEε4가 아닌 군에서 재가급여수급률은 16.31%였다. 재가 급여에서도 전체 급여 및 시설급여에서와 마찬가지로 시간이 흐를수록 APOEε4군에서 APOEε4가 아닌 군에 비해 재가급여수급률이 높아졌다.

전반적으로 시설급여율은 재가급여율에 비해 낮게 유지되었다. 이는 일상생활에 도움이 더욱 필요한 자, 즉, 중증도가 높은 환자가 시설급여를 이용하는 경향이 높다는 점을 고려해볼 때 당연하다고 볼 수 있다.

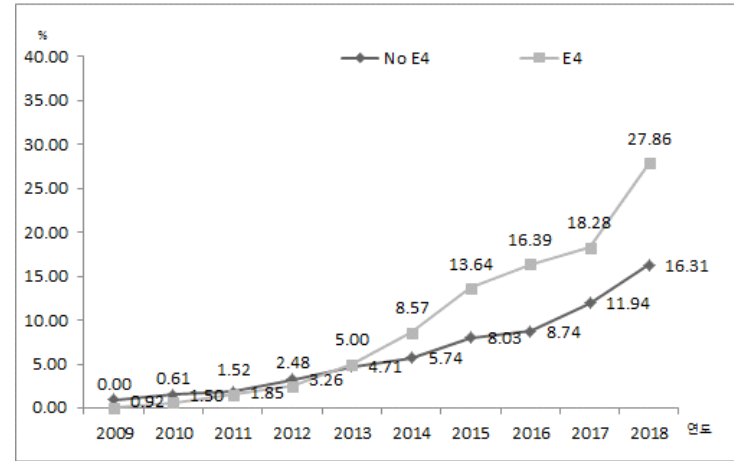
표 4-14에 시설 및 재가 급여 수급에 대한 시간에 따른 집단간 차이를 회귀분석을 통해 검정한 결과를 나타내었다. 각 변수에서 계수가 나타내는 바는 등급 및 급여에서 분석과 동일하다. 2009년에 APOEε4집단은 APOEε4가 아닌 집단에 비해 시설급여수급률은 약 1.47%, 재가급여수급률은 약 2.99% 낮으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다. 시설 및 재가 급여에서 모두 시간이 흐름에 따라 급여수급률이 증가하였으며, 이는 통계적으로 유의하였다(시설급여 0.79%, 재가급여 1.58%). 두 급여에서 모두 1개년이 증가할 때마다 E4집단은 E4가 아닌 집단에 비해 급여수급률이 더 증가하였고 이는 통계적으로 유의하였다(시설급여 0.56%, 재가급여 1.36%).

<표 4-13> 연도별 APOE genotype별 시설 및 재가 급여수급

Year	sub-total(명)	cohort(명)		시설 급여				재가 급여			
		APOEε4(-)	APOEε4(+)	명		%		명		%	
				APOEε4(-)	APOEε4(+)	APOEε4(-)	APOEε4(+)	APOEε4(-)	APOEε4(+)	APOEε4(-)	APOEε4(+)
2009	1,194	866	328	0	0	0.00	0.00	8	0	0.92	0.00
2010	1,194	866	328	3	0	0.35	0.00	13	2	1.50	0.61
2011	1,192	864	328	9	2	1.04	0.61	16	5	1.85	1.52
2012	1,182	859	323	16	5	1.86	1.55	28	8	3.26	2.48
2013	1,169	849	320	21	7	2.47	2.19	40	16	4.71	5.00
2014	1,151	836	315	26	9	3.11	2.86	48	27	5.74	8.57
2015	1,130	822	308	30	15	3.65	4.87	66	42	8.03	13.64
2016	1,100	801	299	33	18	4.12	6.02	70	49	8.74	16.39
2017	1,069	779	290	45	27	5.78	9.31	93	53	11.94	18.28
2018	1,034	754	280	59	37	7.82	13.21	123	78	16.31	27.86



시설급여 수급률



재가급여 수급률

[그림 4-4] 연도별 APOE genotype별 시설 및 재가급여 수급률

<표 4-14> APOE genotype별 시설 및 재가 급여수급 효과 회귀분석 결과

시설급여				
Parameter	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	-0.5201	0.7490	-0.6900	0.4974
ε4	-1.4669	1.0593	-1.3800	0.1851
T	0.7868	0.1403	5.6100	<.0001
ε4 × T	0.5574	0.1984	2.8100	0.0126
재가급여				
Parameter	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	-0.8265	1.3521	-0.6100	0.5496
ε4	-2.9871	1.9122	-1.5600	0.1378
T	1.5839	0.2533	6.2500	<.0001
ε4 × T	1.3600	0.3582	3.8000	0.0016

표 4-14는 전체 연구대상자를 분모로 하여 구한 결과이다. 여기에 추가로 급여를 필요로 하는 인구를 중심으로 급여 수급에 대한 비교를 수행하였다. 즉, 등급을 받은 사람을 기준으로 연도별 급여 수급에 대한 현황을 비교하였다. 여기서 등급 판정 인구는 최초 등급을 받은 이후 관측기간 중 사망하지 않았다면 연도별로 누적하여 포함하였다(표 4-15 참고). 따라서 표 4-3의 연도별 등급판정 인구와 상이하다. 전체, 시설, 재가별 수급자는 위에서 작성한 표와 동일하다(표 4-11, 표 4-13).

<표 4-15> 연도별 APOE genotype별 등급 판정자(누적)

연도	등급판정자(누적)	
	APOEε4(-)(명)	APOEε4(+)(명)
2009	13	1
2010	29	13
2011	44	21
2012	73	26
2013	95	37
2014	111	52
2015	137	71
2016	152	90
2017	187	106
2018	251	141

표 4-16은 등급판정자만으로 제한하여 급여 수급에 대한 시간에 따른 집단간 차이를 회귀분석을 통해 검정한 결과이다. 시설과 재가를 구분하지 않고 전체적인 급여 수급에 서는 시간에 따라 APOEε4군이 APOEε4가 아닌 군에 비해 약 6.6% 정도 꾸준히 증가하

였고 이는 통계적으로 유의하였다($p < .0001$). 시설 급여에서는 시간에 따라 $APOE\epsilon_4$ 군이 $APOE\epsilon_4$ 가 아닌 군에 비해 약 0.9% 정도 증가하였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다($p = 0.2286$). 재가 급여에서는 시간에 따라 $APOE\epsilon_4$ 군이 $APOE\epsilon_4$ 가 아닌 군에 비해 약 6.0% 정도 꾸준히 증가하였고 이는 통계적으로 유의하였다($p = 0.0003$).

<표 4-16> 등급 판정자 제한 $APOE$ genotype별 급여수급 효과 회귀분석 결과

전체급여				
Parameter	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	53.2083	4.6793	11.37	<.0001
ϵ_4	-39.7735	6.6175	-6.01	<.0001
T	1.4209	0.8765	1.62	0.1245
$\epsilon_4 \times T$	6.6062	1.2396	5.33	<.0001
시설급여				
Parameter	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	10.3481	2.8472	3.63	0.0022
ϵ_4	-7.4095	4.0265	-1.84	0.0844
T	1.9099	0.5333	3.58	0.0025
$\epsilon_4 \times T$	0.9443	0.7542	1.25	0.2286
재가급여				
Parameter	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	45.9245	4.8335	9.50	<.0001
ϵ_4	-34.4431	6.8356	-5.04	0.0001
T	0.0034	0.9054	0.00	0.9970
$\epsilon_4 \times T$	5.9796	1.2804	4.67	0.0003

일련의 분석 결과를 통해 $APOE\epsilon_4$ 군이 $APOE\epsilon_4$ 가 아닌 군에 비해 전체, 시설, 재가 급여를 시간이 흐름에 따라 수급을 더 많이 받는 경향이 있음을 확인하였다. 여기에 더하여 집단에 따라 어떤 종류의 급여를 수급받는 지에 대한 정보를 표 4-17과 표 4-18에 작성하였다.

이 표는 연도별 연구대상자와 종류별 급여수급률을 담고 있다. 급여수급률은 해당 연도에 한번이라도 해당 종류의 급여를 수급 받은 인원을 분자로 해당 연도의 연구대상자를 분모로 하여 작성하였다. 이 표가 위 등급별 등급판정률(표 4-5, 표 4-6)과 다른 점은 종류별 수급에 대한 중복을 허용한다는 점이다. 즉, 등급별 등급판정률은 연도별 최종 등급만을 남겨 통계를 산출하였지만, 급여종류별 급여수급률은 한 대상자가 수급 받은 모든 종류에 대한 통계를 작성하였다. 그리고 등급판정률에서와 마찬가지로 Total Cohort는 코호트 인년이다.

시설 및 재가를 구분하여 연도별 집단간 급여수급에 대한 차이와 마찬가지로 E4군은 E4가 아닌 군에 비해 거의 모든 종류의 급여에서 높은 수급율을 유지하고 있었다. 방문요양이나 방문목욕에서 코호트 초기에는 APOEε4군이 APOEε4가 아닌 군에 비해 수급률이 낮았으나, 최근에 이를수록 APOEε4군 수급률이 높아졌다. 방문간호의 경우 APOEε4군에서 수급을 받은 이력이 없어 비교가 어려웠다. 주야간보호도 방문요양이나 방문목욕과 유사한 경향이었다. 단기보호의 경우 두 집단 모두 빈도가 높지 않아 비교가 어려웠다. 노인요양공동생활가정과 복지용구, 노인요양(현행법)도 역시 다른 급여와 유사한 형태를 가졌다. 요양시설내치매전담실 급여는 APOEε4에서만 발생하여 비교가 어려웠다.

<표 4-17> APOEε4(-) 연구코호트 급여종류별 급여수급률

단위: 명, %

Year	Cohort	방문 요양	방문 목욕	방문 간호	주야간 보호	단기 보호	노인요양 공동생활 가정	노인요양 (구법)	노인전문 요양 (구법)	복지용구	방문간호 지시서	노인요양 (현행법)	등급개선 장려금	노인요양 시설 (단기보호 전환)	요양시설내 치매전담실 가형
2009	866	0.69	-	-	0.12	-	-	-	-	0.58	-	-	-	-	-
2010	866	1.27	0.23	-	0.23	0.12	0.12	0.12	-	0.35	-	0.23	-	-	-
2011	864	1.39	0.46	-	0.23	-	0.12	-	-	0.58	-	0.58	-	0.35	-
2012	859	1.98	0.58	-	1.05	-	0.35	-	-	1.51	-	1.40	0.12	0.35	-
2013	849	3.53	0.82	0.12	1.18	0.24	0.47	-	0.12	2.83	-	2.36	0.12	0.12	-
2014	836	3.83	0.72	0.12	1.79	0.24	0.60	-	-	3.71	0.12	2.99	-	-	-
2015	822	4.74	0.73	0.12	2.80	-	0.61	-	-	4.74	-	3.04	-	-	-
2016	801	5.37	1.00	0.12	2.75	-	0.50	-	-	5.49	-	3.87	-	-	-
2017	779	7.19	1.03	0.26	5.01	0.13	0.77	-	-	7.06	-	5.13	-	-	-
2018	754	9.28	0.80	0.13	6.50	0.53	0.93	-	-	8.89	-	6.90	-	-	-
Total	7,430	4.25	0.70	0.09	2.31	0.13	0.48	0.01	0.01	3.85	0.01	2.85	0.03	0.09	-

주) Total은 인년을 분모로 작성하였음.

<표 4-18> APOEε4(+) 연구코호트 급여종류별 급여수급률

단위: 명, %

Year	Cohort	방문 요양	방문 목욕	방문 간호	주야간보 호	단기 보호	노인요양 공동생활 가정	노인요양 (구법)	노인전문 요양 (구법)	복지용구	방문간호 지시서	노인요양 (현행법)	등급개선 장려금	노인요양 시설 (단기보호 전환)	요양시설내 치매전담실 가형
2009	328	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	328	0.61	0.30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	328	1.22	0.30	-	-	0.30	-	-	0.30	0.91	-	0.30	-	-	-
2012	323	2.17	0.31	-	0.62	-	-	-	0.31	0.93	-	0.93	-	0.31	-
2013	320	3.75	0.31	-	0.63	0.31	0.31	-	0.31	3.13	-	1.88	-	0.31	-
2014	315	6.03	-	-	1.90	-	0.63	-	-	5.08	-	2.54	-	-	-
2015	308	9.74	0.65	-	3.57	-	0.97	-	-	6.49	-	4.22	-	-	-
2016	299	11.37	0.33	-	7.36	0.33	1.34	-	-	8.36	-	5.02	-	-	-
2017	290	10.00	0.69	-	8.97	0.34	1.38	-	-	8.97	-	8.28	-	-	0.34
2018	280	16.43	1.07	-	11.43	-	1.43	-	-	16.07	-	11.79	-	-	0.36
Total	2,791	6.56	0.43	-	3.62	0.14	0.64	-	0.11	5.30	-	3.69	-	0.07	0.07

주) Total은 인년을 분모로 작성하였음.

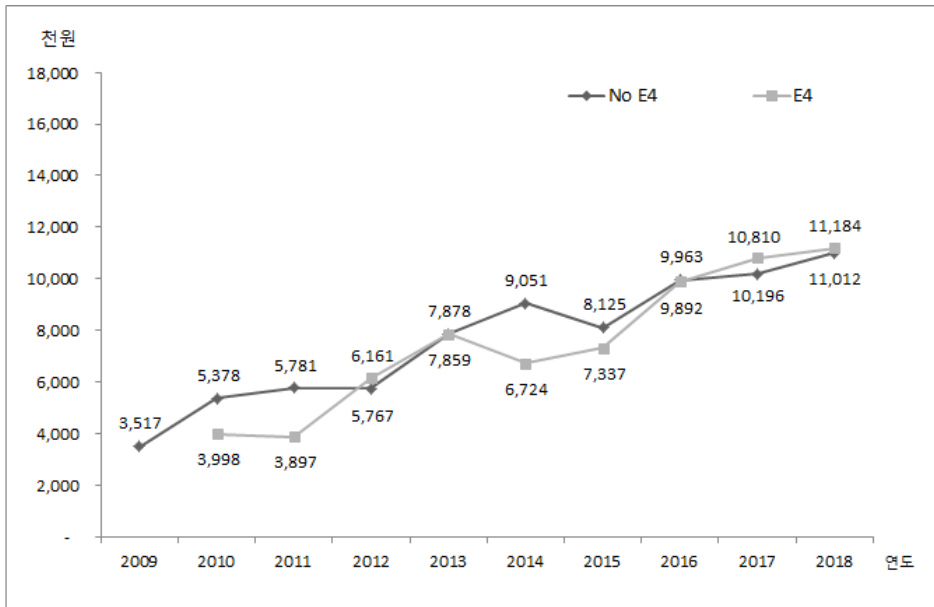
연도별 집단별 급여별 차이를 확인하기 위해 이 연구는 급여비용을 결과변수로 하여 시간에 따른 집단간 급여비용의 차이를 검정하였다. 먼저 그림 4-5, 그림 4-6, 그림 4-7에 연도별 *APOE*4별 평균 급여비용을 전체, 시설, 재가로 구분하여 도식화하였다.

그림 4-5를 통해 집단간 전체 급여비용의 변화를 살펴보았다. *APOE*4군은 2009년에 급여를 수급받은 이력이 없으므로 평균 급여비용이 없다. 이후에도 2010년, 2011년에 *APOE*4군은 *APOE*4가 아닌 군에 비해 낮았으나 2012년에 역전하였다. 2014년에 *APOE*4군 평균 급여비용은 급격히 감소하였다. 이후 *APOE*4군에서 급여비용이 급격하게 증가하여 2016년에 이후로 다시 역전하게 된다.

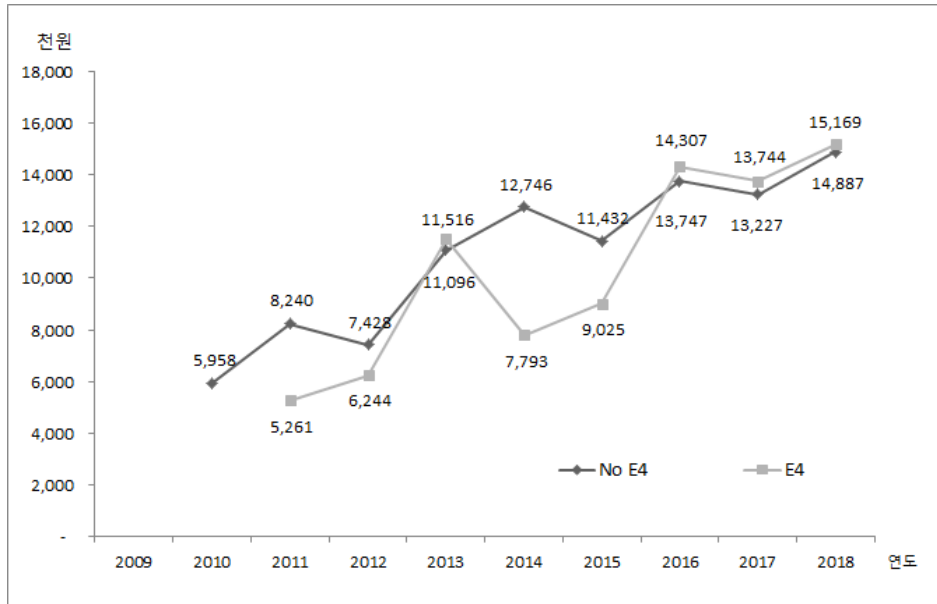
그림 4-6을 통해 집단간 시설 급여비용의 변화를 보았다. *APOE*4군과 *APOE*4가 아닌 군 모두 2009년에는 시설급여를 받은 이력이 없으며, *APOE*4군은 2010년에도 시설급여를 받은 이력이 없다. *APOE*4군은 2011년, 2012년 *APOE*4가 아닌 군에 비해 시설급여비용이 낮았으나, 2013년에 역전하였다. 전체 급여비용에서와 마찬가지로 2014년에 시설 급여비용이 크게 감소하였다가 2016년까지 급격하게 증가하여 재역전하였다. 이후 *APOE*4군은 *APOE*4가 아닌 군에 비해 높은 급여비용을 유지하고 있다.

그림 4-7을 통해 집단간 재가 급여비용의 변화를 보았다. *APOE*4군은 2010년, 2011년까지 *APOE*4가 아닌 군에 비해 낮은 급여비용을 유지하다가 2012년에 역전하였다. 이후 2014년에 *APOE*4군 급여비용이 감소 한 후 2015년에 재역전하고 높게 유지되다가 2018년에 다소 감소하였다.

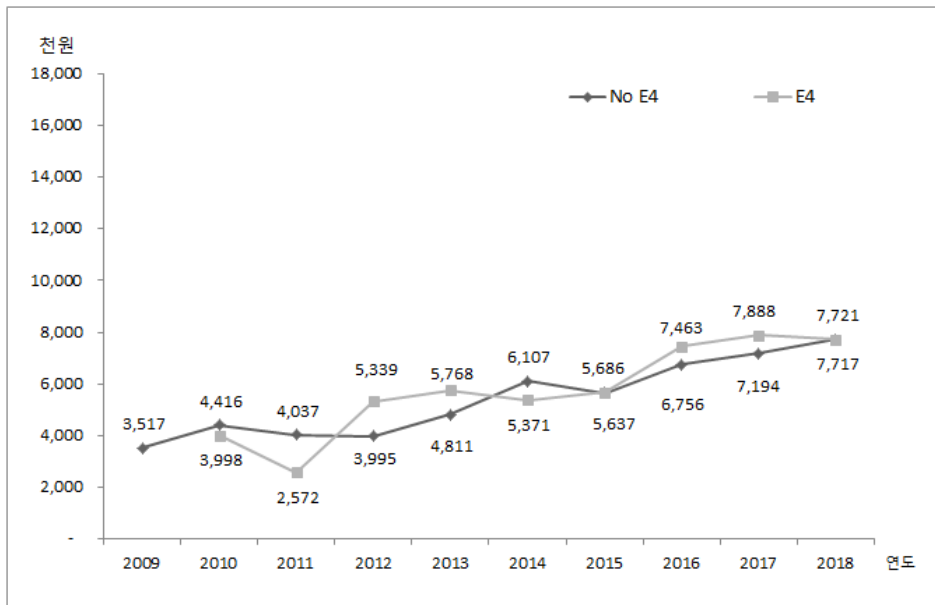
전체적으로 전체, 시설, 재가 구분 모두에서 *APOE*4 평균 급여비용은 초기에 *APOE*4가 아닌 군에 비해 낮았다. 이후 2012년에 역전하고 2014년에 급격히 감소한 후 2016년에 재역전하게 하고 이후 *APOE*4군은 *APOE*4가 아닌 군에 비해 높은 급여비용을 유지하였다. 이는 2014년에 치매특별등급 신설의 영향으로 보인다. 치매특별등급이 신설되면서 경증치매환자가 새로이 급여대상으로 유입되었다고 생각할 수 있다. 상대적으로 이들은 초기에 급여비용이 크게 들지 않기 때문에 전체 평균 급여비용은 감소하였다고 볼 수 있다. 이후 이들의 급여비용이 증가하면서 위와 같은 형태의 추세를 보인다고 추측할 수 있다. 이는 재가 급여에서 2018년 역전현상으로 2018년 인지기원등급의 신설에 대한 효과도 확인할 수 있다.



[그림 4-5] 연도별 APOEε4 집단간 평균 급여비용 추이



[그림 4-6] 연도별 APOEε4 집단간 평균 시설 급여비용 추이



[그림 4-7] 연도별 APOEε4 집단간 평균 재가 급여비용 추이

표 4-19과 표 4-20은 시간에 따른 집단 간 평균급여비용 차이에 대한 효과를 경시적 자료 분석을 통해 검정한 결과이다. 표 4-20은 각 변수에서 전반적인 차이에 대한 검정결과를 제공한다. 전반적으로 genotype별 집단간 평균급여비용에는 차이가 있었다. 또한 시간에 따라 변화가 있었고 치매특별등급 신설 이후에 비용도 차이가 있었다. 시간에 따른 집단간 차이도 확인할 수 있었다.

표 4-17을 통해 특성에 따른 차이에 대한 상세 검정을 확인할 수 있다. 코호트 초기에 APOEε4군은 APOEε4가 아닌 군에 비해 평균급여비용이 낮았고 이는 통계적으로 유의하였다. 하지만 이 결과는 2009년에 APOEε4군은 급여를 수급받은 이력이 없기 때문에 나온 결과이므로 분석결과를 그대로 해석할 수는 없다. 두 집단에서 모두 1개년 이 지날 때마다 평균 비용이 약 1백5만원 증가하였으며, 이는 통계적으로 유의하였다. 1개년이 지날 때마다 APOEε4군은 APOEε4가 아닌 군에 비해 약 73만원 더 증가하였고 이는 통계적으로 유의하였다. 치매특별등급 신설 이후에 인당 비용은 약 26만원 감소하였으나, 이는 통계적으로 유의하지 않았다. 치매특별등급 신설 이후에 APOEε4군은 APOEε4가 아닌 군에 비해 약 평균 2백6십만원 덜 이용하였으나, 이는 통계적으로 유의하지 않았다.

<표 4-19> 장기요양 전체 급여비용 경시적 자료분석

Variance	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	1,397,315	817,021	1.71	0.0880
ε4	-3,390,493	1,546,221	-2.19	0.0289
T	1,053,278	158,620	6.64	<.0001
EFFECT	-261,541	839,864	-0.31	0.7565
T*ε4	738,682	274,130	2.69	0.0072
E4*EFFECT	-2,602,960	1,515,417	-1.72	0.0905

<표 4-20> 장기요양 전체 급여비용 고정효과 분석

Variance	Chi-Square	P
ε4	7.45	0.0063
T	107.73	<.0001
EFFECT	4.26	0.0391
T*ε4	7.26	0.007
E4*EFFECT	2.95	0.0859

표 4-21과 표 4-22는 시간에 따른 집단 간 평균 시설급여비용 차이에 대한 효과를 경시적 자료 분석을 통해 검정한 결과이다. 표 4-22를 통해 전반적으로 시간에 따라 변화가 있었음을 확인할 수 있었다. 표 4-21을 통해 두 집단에서 모두 1개년이 지날 때마다 평균 비용이 약 1백7만원 증가하였으며, 이는 통계적으로 유의함을 알 수 있다. 그 외에 통계적으로 유의한 차이를 보이는 변수는 없었다.

<표 4-21> 장기요양 시설 급여비용 경시적 자료분석

Variance	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	6,434,584	1,304,103	4.93	<.0001
ε4	-2,892,464	2,569,428	-1.13	0.2621
T	1,007,840	283,277	3.56	0.0005
EFFECT	747,406	1,497,098	0.5	0.6228
T*ε4	609,987	508,443	1.2	0.2316
E4*EFFECT	-2,450,866	2,866,227	-0.86	0.4022

<표 4-22> 장기요양 시설 급여비용 고정효과 분석

Variance	Chi-Square	Pr > ChiSq
ε4	1.87	0.1709
T	26.67	<.0001
EFFECT	0.11	0.7387
T*ε4	1.44	0.2303
ε4*EFFECT	0.73	0.3925

표 4-23과 표 4-24는 시간에 따른 집단 간 평균 재가급여비용 차이에 대한 효과를 경시적 자료 분석을 통해 검증한 결과이다. 표 4-24를 통해 전반적으로 genotype별 집단간 평균급여비용에는 차이가 있었음을 확인할 수 있었다. 또한 시간에 따라 변화가 있었고 치매특별등급 신설 이후에 비용도 차이가 있었다. 시간에 따른 집단간 차이도 확인할 수 있었다.

표 4-23을 통해 코호트 초기에 APOEε4군은 APOEε4가 아닌 군에 비해 평균급여비용이 낮았고 이는 통계적으로 유의함을 확인하였다. 하지만 이 결과는 전체 비용에서와 마찬가지로 2009년, 2010년에 APOEε4군은 급여를 수급 받은 이력이 없기 때문에 나온 결과이므로 분석결과를 그대로 해석할 수는 없다. 두 집단에서 모두 1개년이 지날 때마다 평균 비용이 약 70만원 증가하였으며, 이는 통계적으로 유의하였다. 1개년이 지날 때마다 APOEε4군은 APOEε4가 아닌 군에 비해 약 76만원 더 증가하였고 이는 통계적으로 유의하였다. 치매특별등급 신설 이후에 인당 비용은 약 30만원 감소하였으나, 이는 통계적으로 유의하지 않았다. 치매특별등급 신설 이후에 APOEε4군은 APOEε4가 아닌 군에 비해 약 평균 2백2십만원 덜 이용하였으나, 이는 통계적으로 유의하지 않았다.

<표 4-23> 장기요양 재가 급여비용 경시적 자료분석

Variance	Estimate	Standard Error	t	P
Intercept	2,505,390	792,248	3.16	0.0017
ε4	-3,411,355	1,530,743	-2.23	0.0265
T	702,967	163,661	4.3	<.0001
EFFECT	-305,614	897,213	-0.34	0.735
T*ε4	764,752	279,442	2.74	0.0065
ε4*EFFECT	-2,269,275	1,569,311	-1.45	0.1551

<표 4-24> 장기요양 재가 급여비용 고정효과 분석

Variance	Chi-Square	Pr > ChiSq
ε4	7.13	0.0076
T	60.34	<.0001
EFFECT	3.37	0.0664
T*ε4	7.49	0.0062
ε4*EFFECT	2.09	0.1482

지금까지 집단간 시간이 흐름에 따라 평균 급여비용의 차이를 전체, 시설, 재가로 구분하여 검증하였다. 두 집단 모두 시간이 흐름에 따라 비용이 증가하였다. 전체, 재가

에서 시간이 흐름에 따라 $APOE\epsilon 4$ 군은 $APOE\epsilon 4$ 가 아닌 군에 비해 비용이 더욱 증가하는 경향을 보였다. 그렇지만 시설에서는 그러한 경향을 확인할 수 없었으며, 이는 시설 급여를 수급받는 환자는 중증도가 높은 편이기 때문에 소요비용에 집단간 차이가 크지 않을 수 있기 때문으로 볼 수 있다. 마지막으로 치매특별등급으로 인한 효과에 의한 차이는 통계적으로 유의할 때도 있고 유의하지 않을 때도 있었다. 이는 치매특별등급 신설로 인해 비용차이는 발생하였으나, 실제 통계적으로 결론은 내릴 수 없음을 의미한다. 그래프를 통해 이유를 추측해보자면, 치매특별등급으로 인해 경증환자가 유입되면서 비용감소가 보임은 분명하다. 그렇지만 이들이 시간이 지난 후 급여비용이 급격히 증가하면서 치매특별등급 신설로 인한 효과가 상쇄되기 때문으로 보인다.

제5장

고찰

제1절 고찰	75
제2절 의의	76
제 3절 제한점	77

제5장

고찰

제1절 결론

1. *APOE* genotype과 인지장애를 가진 환자에서 섬망

알츠하이머 치매의 강력한 유전인자인 *APOE* ϵ 4가 섬망발생의 나이에 따른 위험도가 높았다. 그 밖에 1) 최초 인지검사 후 경과시간 2) 섬망 발생 전에 각자 환자가 최초로 시행한 인지기능점수가 유의한 인자였다. *APOE* ϵ 4은 섬망 후 인지저하정도에 관련해서도 유의한 인자였다. 입원여부에 따라 관찰했을 때 한번이라도 입원을 한 사람은 그렇지 않은 사람에 비해서 시간에 따른 인지기능저하가 관찰되었다.

2. *APOE* genotype과 혈압, 맥박수, 신체계수

APOE ϵ 4를 가진 환자가 맥박수가 유의하게 적었다. *APOE* ϵ 4가 치매의 강력한 위험인자이므로 *APOE* ϵ 4인 환자에서 아세틸콜린에스터라제 억제제의 투약 빈도가 많을 것으로 예상된다. 따라서, *APOE* ϵ 4를 가진 환자가 맥박수가 적은 것은 아세틸콜린분해효소 억제제의 주부작용인 콜린작용에 의한 서맥 때문 일 수 있다. *APOE* ϵ 4와 시간과 상호작용이 있는 것은 맥박, 몸무게와 키였다. 치매가 몸무게 저하, 골다공증이 연관 되어 있다는 보고가 있고, 우리연구에서도 인지점수가 몸무게, 키의 저하와 연관성이 있었다. *APOE* ϵ 4와 시간과 상호작용의 결과는 인지점수를 보정한 결과이므로 *APOE* ϵ 4는 인지기능과는 독립적으로 맥박의 증가와 키 몸무게 감소와 연관이 되어 있다 할 수 있다.

3. *APOE* genotype과 청력저하

남성에서 *APOE* ϵ 4가 나이에 따른 청력저하의 위험도가 높았으나, 여성에서는 이러한 유의성은 관찰되지 않았다. *APOE* ϵ 4의 치매 위험도가 여성에서 더 높은 것은 찾을 수 있었습니다.³³ *APOE* ϵ 4와 성별의 상호작용이 있었다. 치매환자의 경우 이해력이 떨어지기 때문에 청력장애 검사를 위양성이 있을 수 있다. 하지만, 예상과는 다르게 오히려 인지점수가 증가(악화)와 청력저하의 진단의 위험도 감소가 유의했다.

4. APOE genotype에 장기요양

APOE genotype에 따라 사회경제적인 차이는 발견할 수 없었다. 노인장기요양 등급의 차이는 보여서 APOEε4 군이 시간에 따른 등급판정이 유의하게 높았다. 수급자에서만 분석하면 재가급여이용에서는 유의한 차이를 보였으나, 시설급여이용에서 더 차이는 보이지 않았다. 재가이용비용에서 APOEε4 군이 비용 소비가 더 많았다.

제2절 의의

본 연구의 가장 큰 의의는 최초의 일산병원자료와 공단자료의 연계 연구라는 점이다. 향후 여러 질환, 다양한 표현형, 병원 검사치에 대해 공단의 자료가 결합되어 중요한 연구 성과가 있을 것으로 기대된다.

치매의 진행 늦출 수 있는 치료가 없는 현재로서는 치매의 악화를 막을 수 있는 인자를 찾고 관리하는 것이 중요하다. 본 연구를 통해서 입원을 한번도 하지 않은 환자와 입원을 한번이상 환자를 비교했을 때 인지기능변화의 차이를 밝혀서, 부가적인 내과적인 문제가 생기지 않도록 환자를 관리하는 것이 치매예방과 치매의 진행을 막는데 중요하다는 것을 알았다. 이전의 연구들에서는 섬망과 APOEε4의 관련성은 일치하지 않는 결과를 보였다.¹⁰ 본 연구에서는 섬망과 관련해서 APOEε4가 위험도를 높였는데, 섬망 정의가 과행동형 섬망에 가까웠기 때문에, 향후 연구에서 섬망의 아형대로 분류해서 연구를 다시 한다면 일정한 결과가 나올 수 있다. 현재까지 섬망 후 급격한 인지저하의 원인에 대해서는 많이 알려진 바가 없다. 본 연구의 APOEε4와 섬망 후 인지저하와의 관련성은 섬망 관련 인지저하의 원인을 밝히는데 중요한 단서를 제공할 수 있다.

APOEε4와 맥박은 유의한 연관성을 보였다. 치매치료제로 많이 사용되고 있는 항아세틸콜린 분해효소억제제는 부교감신경을 활성화시켜서 서맥을 유발 할 수 있다. 따라서, APOEε4와 맥박의 관계가 항아세틸콜린 분해효소억제제 때문일 수도 있다. 추가로 맥박, 몸무게, 키가 APOE와 시간과 상호작용에서 유의했다. 분석에서 인지기능점수를 교정했으므로 시간에 따른 몸무게 저하와 키의 저하에 있어 APOEε4가 독립적으로 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다.

APOE genotype에 따라 사회경제적인 차이가 없었다. APOE는 알츠하이머치매 발생에 중요한 유전자일 뿐 아니라, 뇌의 발달 및 인지기능에 영향을 준다는 보고가 있었다. 또한, 유전적인 영향으로 집안에 치매환자가 있으면, 조호와 직장생활에 영향을 미칠

수 있다. 그러나, *APOE*의 뇌의 발달 및 뇌기능의 영향 및 집안의 치매환자의 수발이 사회경제학적인 차이를 초래할 만큼 큰 차이를 주지 않음을 시사했다. 또한, 등급의 차이는 없으나, *APOE*ε4군이 시간에 따른 등급판정이 유의하게 높았다. 이는 *APOE*ε4군에서 치매발병이 많기 때문으로 판단할 수도 있었다. 많은 경우 치매로 인해 장기요양수급을 하나 그 외의 질환이나 고령에서 장기적인 수발이 필요한 경우도 장기요양의 수급이 가능하다. 수급자에서만 분석해도 재가 급여 이용에서 더 차이를 보였기 때문에, *APOE* genotype에 따라 장기요양 등급 수급의 질환의 구분에서 치매, 비치매의 비율의 차이가 있음을 시사했다. 또한, *APOE*ε4군에서 재가급여 이용자의 비용 소비가 더 많았는데 이의 원인에 대한 추가 분석이 필요하다.

제3절 제한점

섬망은 1) 갑작스런 의식의 변화 2) 주의력결핍 3) 의식수준의 변화 4) 비체계적인 사고로 정의한다.³⁴ 감염 등의 내과적 문제가 발생하거나, 수술을 위해 입원한 경우 노인환자에서 섬망이 많이 생기며 환시를 보거나, 자꾸 소리를 지르는 등의 행동을 보여 새로이 항정신병약을 시작하게 되는 경우가 많다. 따라서, 본 연구의 섬망의 정의는 섬망의 아형 중 과활동성형과 혼합형만을 선별한 것일 수 있으며 저활동성인 경우는 본 연구에서 누락이 될 수 있다. 또한 표 3-4의 섬망 후 인지저하 기울기에 영향을 미치는 분석에서 *APOE*ε4가 5개의 인지기능점수 중 유일하게 MMSE 저하에 대해서는 유의하지 않았다는 단점이 있다. 하지만, 이는 다른 인지기능점수에 비교해서 MMSE는 전두엽기능이 반영이 많이 되지 않는 특징이 있기 때문으로 사료된다.

혈압은 JNC 8 권고 사항에 의하면³⁵ 5분간 쉬고 두 번 재서 평균값을 취하는 것으로 되어 있으나, 본 연구에서는 외래 또는 국가 검진에서 시행한 측정값이라는 제한점이 있다. 청력저하는 진단명을 가지고 진단했기 때문에, 객관적인 검사결과를 포함하지 못한 것은 단점이며, *APOE* genotype이 남자에서만 유의하게 청력저하와 관련성이 있는 것은 추후 보완 연구가 필요하겠다. 마지막으로 본 연구는 일산병원을 방문한 환자들만 대상으로 한 연구이기 때문에 선택 편향 (selection bias)가 존재할 수 있다.

참고문헌

참고문헌

1. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007;39(1):17-23 .
2. Dean DC, Jerskey BA, Chen K, Protas H, Thiyyagura P, Roontiva A, et al. Brain differences in infants at differential genetic risk for late-onset Alzheimer disease: a cross-sectional imaging study. *JAMA Neurol* 2014;71(1):11-22 .
3. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367(9):795-804 .
4. Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM, Strittmatter WJ, Blumenthal JA, White WD, et al. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. *Ann Thorac Surg* 1997;64(3):715-20 .
5. Kutner KC, Erlanger DM, Tsai J, Jordan B, Relkin NR. Lower cognitive performance of older football players possessing apolipoprotein E epsilon4. *Neurosurgery* 2000;47(3):651-8 .
6. McCarron MO, Muir KW, Nicoll JA, Stewart J, Currie Y, Brown K, et al. Prospective study of apolipoprotein E genotype and functional outcome following ischemic stroke. *Arch Neurol* 2000;57(10):1480-4 .
7. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, J., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291(14):1753-62 .
8. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. PMC3922401; Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369(14):1306-16 .
9. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 2020;36(2):183-99 .

10. Adamis D, Meagher D, Williams J, Mulligan O, McCarthy G. A systematic review and meta-analysis of the association between the apolipoprotein E genotype and delirium. *Psychiatr Genet.* 2016;26(2):53-9.
11. Vasunilashorn SM, Ngo LH, Inouye SK, Fong TG, Jones RN, Dillon ST, et al. Apolipoprotein E genotype and the association between C-reactive protein and postoperative delirium: Importance of gene-protein interactions. *Alzheimers Dement* 2020;16(3):572-80 .
12. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, et al. PMC4226067; Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol* 2014;71(10):1218-27 .
13. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, et al. PMC5921896; Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA* 2017;317(14):1443-50 .
14. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al. PMC6692677; Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA* 2019;322(6):535-45 .
15. Jang H, Kim JH, Choi SH, Lee Y, Hong CH, Jeong JH, et al. Body Mass Index and Mortality Rate in Korean Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2015;46(2):399-406 .
16. Wang SY, Fukagawa N, Hossain M, Ooi WL. Longitudinal weight changes, length of survival, and energy requirements of long-term care residents with dementia. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(10):1189-95 .
17. Downey CL, Young A, Burton EF, Graham SM, Macfarlane RJ, Tsapakis EM, et al. Dementia and osteoporosis in a geriatric population: Is there a common link? *World J Orthop* 2017;8(5):412-23 .
18. Peter I, Crosier MD, Yoshida M, Booth SL, Cupples LA, Dawson-Hughes B, et al. Associations of *APOE* gene polymorphisms with bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22(4):1199-209 .

19. Gurgel RK, Ward PD, Schwartz S, Norton MC, Foster NL, Tschanz JT. PMC4024067; Relationship of hearing loss and dementia: a prospective, population-based study. *Otol Neurotol* 2014;35(5):775-81 .
20. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. PMC3277836; Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol* 2011;68(2):214-20 .
21. Lin FR, Albert M. PMC4075051; Hearing loss and dementia - who is listening? *Aging Ment Health* 2014;18(6):671-3 .
22. O'Grady G, Boyles AL, Speer M, DeRuyter F, Strittmatter W, Worley G. Apolipoprotein E alleles and sensorineural hearing loss. *Int J Audiol* 2007;46(4):183-6 .
23. Kurniawan C, Westendorp RG, de Craen AJ, Gussekloo J, de Laat J, van Exel E. Gene dose of apolipoprotein E and age-related hearing loss. *Neurobiol Aging* 2012;33(9):2230.e7,2230.e12 .
24. Cho HE, Choi SH, Sun Lim H, Kim JH, Kim HS. The effect of severity of white matter hyperintensities on loss of functional independency in patients with mild cognitive impairment: A CREDOS-LTCI (clinical research center for dementia of South Korea-long term card insurance) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2020;87:103993 .
25. Kulminski A, Ukraintseva SV, Arbeev KG, Manton KG, Oshima J, Martin GM, et al. PMC2710764; Association between *APOE* epsilon 2/epsilon 3/epsilon 4 polymorphism and disability severity in a national long-term care survey sample. *Age Ageing* 2008;37(3):288-93 .
26. Park DG, Lee S, Moon YM, Na DL, Jeong JH, Park KW, et al. Predictors of Institutionalization in Patients with Alzheimer's Disease in South Korea. *J Clin Neurol* 2018;14(2):191-9 .
27. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:23-30 .
28. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 2004;63(1):115-21 .
29. Kang Y, Na DL. Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB). 2003.

30. 진주희, Park J, Soh-Jeong Yang, 염지영, Ahn Y, 백민재, et al. Re-standardization of the Korean-Instrumental Activities of Daily Living (K-IADL): Clinical Usefulness for Various Neurodegenerative Diseases. *Dementia and Neurocognitive Disorders* 2018;17(01):11-22 .
31. 구형모, 김지혜, 권의정, 김성환, 이형석, 고혜정 등. 일상활동평가-복합(Seoul-Instrumental Activities of Daily Living ; S-IADL)의 신뢰도 및 타당도 연구. *신경정신의학*. 2004;43(2):189-99 .
32. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-9 .
33. Sundermann EE, Tran M, Maki PM, Bondi MW. Sex differences in the association between apolipoprotein E epsilon4 allele and Alzheimer's disease markers. *Alzheimers Dement (Amst)* 2018;10:438-47 .
34. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286(21):2703-10 .
35. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20 .

부 록

부록 1. 맞춤형자료 장기요양급여종별코드

<표 부록-1> 맞춤형자료 장기요양급여종별코드

코드	코드명
1	방문요양
2	방문목욕
3	방문간호
4	주야간보호
5	단기보호
6	노인요양공동생활가정
7	노인요양(구법)
8	노인전문요양(구법)
9	복지용구
10	방문간호지시서
11	의사소견서
12	노인요양(현행법)
13	등급개선장려금
14	노인요양시설(단기보호전환)
15	요양시설내치매전담실가형
16	요양시설내치매전담실나형
17	치매전담형노인요양공동생활가정
18	주야간보호내치매전담실
19	축탁의진찰
20	축탁의방문
21	건강관리강화 진찰비용
22	건강관리강화 인센티브
500	요양보호사직무교육급여비용
600	장기근속장려금
700	가족상담지원사업1차지급
900	가족요양비
911	기관평가가산비용
AAA	시설급여
Z	값없음

부록 2. 입원 여부와 인지저하

<표 부록-2> 입원 여부와 인지저하 연구 대상자의 기본 정보

<i>APOEε4</i>	(-) (N=937)	(+) (N=397)	p
입원여부			0.041
안함	80 (8.5%)	49 (12.3%)	
함	857 (91.5%)	348 (87.7%)	
나이	76.7 ± 8.7	75.8 ± 8.6	0.092
성별			0.086
여	641 (68.4%)	291 (73.3%)	
남	296 (31.6%)	106 (26.7%)	
교육연수	8.7 ± 5.2	8.9 ± 4.9	0.385
<i>APOEε2</i>			0.013
0	568 (88.3%)	368 (92.7%)	
1	71 (11.0%)	29 (7.3%)	
2	4 (0.6%)	0 (0.0%)	
고혈압			0.186
없음	125 (19.4%)	99 (24.9%)	
있음	518 (80.6%)	298 (75.1%)	
당뇨			0.102
없음	409 (63.6%)	282 (71.0%)	
있음	234 (36.4%)	115 (29.0%)	
WMH			0.044
경도	423 (67.2%)	240 (72.1%)	
중등도	152 (24.2%)	80 (24.0%)	
심함	54 (8.6%)	13 (3.9%)	
CDRSB	2.9 ± 3.2	3.5 ± 3.7	0.01

약어: WMH, white matter hyperintensity; CDRSB, clinical dementia rating sum of box

<표 부록-3> 입원 여부가 인지기능저하에 미치는 모델

	β	Standard Error	P
Intercept	-1.0893	0.5798	0.0605
time×입원여부	0.002402	0.000083	0.0001
time	0.001315	0.000266	<.0001
입원여부	-0.2227	0.214	0.2982
나이	0.01495	0.007417	0.0441
성별*	-0.07642	0.1314	0.561
고혈압*	0.05493	0.144	0.7029
당뇨*	0.04013	0.1195	0.7372
APOE ϵ 4	-0.03522	0.09777	0.7187
APOE ϵ 2	-0.2104	0.1749	0.2293
교육연수	0.006099	0.012	0.6112
CDRSB	1.0105	0.01832	<.0001
WMH	0.0748	0.09658	0.4388

각 줄의 인자를 공변량으로 모델에 추가했음

*성별은 여성 기준, 고혈압유무, 당뇨유무는 없음 기준

약어: CDRSB, clinical dementia rating sum of box; WMH, white matter hyperintensity

공동연구보고서 2019-03-002

***APOE* genotype에 따른 자격 자료 분석과 의료비용 및 comorbidity 분석**

발행일	2020년 7월 24일
발행인	김용익, 김성우
편집인	이용갑, 오현철
발행처	국민건강보험공단 건강보험연구원, 일산병원 연구소
주소	강원도 원주시 건강로 32(국민건강보험공단) 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6977, 6985
팩스	0303-3448-7105~7
인쇄처	백석기획(031-903-9979)

h·well
국민건강보험



국민건강보험

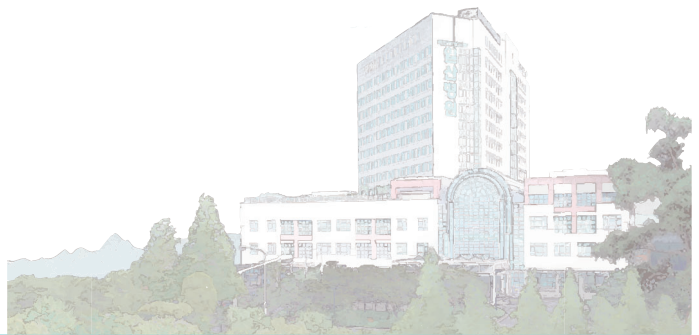
National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital



강원도 원주시 건강로 32(국민건강보험공단)
경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
대표전화 1577-0013 FAX 031-900-0049



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