

# 파킨슨병 발생 후 동반되는 인지기능저하 (경도인지장애, 치매)의 발생률 및 인지기능 저하에 영향을 미치는 요인

이지은 · 홍정화 · 이필휴 · 손영호 · 박성용

국민건강보험

National Health  
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

연구보고서
2020-20-022

# 파킨슨병 발생 후 동반되는 인지기능저하 (경도인지장애, 치매)의 발생률 및 인지기능 저하에 영향을 미치는 요인

이지은 · 홍정화 · 이필휴 · 손영호 · 박성용



**국민건강보험 일산병원 연구소**

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 신경과	이지은
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석부	홍정화
	연세대학교 신촌세브란스병원 신경과	이필휴
	연세대학교 신촌세브란스병원 신경과	손영호
	국민건강보험공단 빅데이터전략본부	박성용

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2021-1-095

NHIMC 2020-06-027

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

# 머리말

파킨슨병은 가장 흔한 신경퇴행성 질환 중 하나로 유전, 환경 인자를 포함하는 여러 복합적 원인에 의해 발생하며 특히 고령화 사회에서 삶의 질, 장애, 치매 발생, 생존, 건강 비용 증대에 영향을 주는 주요 원인이다. 파킨슨 환자의 비운동성 증상 중 가장 삶의 질에 영향을 주며 질환의 중증도를 높이는 증상은 인지기능 저하 및 치매이다.

본 연구에서는 국내 최초로 새롭게 진단된 파킨슨병 환자에서 인지기능 저하 및 치매의 발생률 및 인지기능 저하와 관련된 여러 인자들을 분석하고 예후를 비교하여 추후 파킨슨병 환자 관리 및 인지기능 저하 진행을 예방하기 위한 정책 마련에 도움이 되고자 했다.

본 연구가 향후 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생원인 및 환자 관리에 있어 추후 다양한 연구 자료로 이용되기를 바라며, 의미 있는 연구를 할 수 있도록 도와주신 여러 신경과 전문의 선생님들과 연구소 관계자, 공단 관계자분들에게 감사를 드린다.

끝으로 본 보고서의 내용은 저자들의 의견이며 보고서 내용상의 하자 역시 저자들의 책임이며 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해는 아님을 밝혀둔다.

2022년 2월

국민건강보험 일산병원장

일산병원 연구소장

김성우  
이천준

# 목차

요약 .....	1
제1장 서론 .....	5
제1절 연구의 배경 및 목적 .....	7
제2장 이론적 고찰 .....	9
제1절 파킨슨병 인지기능 저하 발생 .....	11
제2절 파킨슨병 인지기능 저하 발생에 영향을 주는 인자 .....	13
제3장 연구 내용 및 방법 .....	19
제1절 연구 자료 및 정의 .....	21
제2절 분석 방법 .....	26
제4장 연구 결과 .....	27
제1절 파킨슨병과 대조군에서 인지기능 저하와 치매의 발생 현황 .....	29
제2절 파킨슨병에서 인지기능 저하 및 치매 발생의 위험도 분석 .....	36
제3절 파킨슨병 환자에서 초기(2년 이내)에 인지기능 저하 및 치매 발생에 영향을 주는 인자 분석 .....	50
제5장 연구 결론 및 정책제언 .....	63
제1절 연구 결론 .....	65
제2절 정책제언 .....	68
참고문헌 .....	71

## 표목차

<표 2-1> 파킨슨병에서 인지저하(CI)(MoCA<26), 경도인지장애(MCI) 및 치매의 유병률 및 누적 유병률에 대한 종단 코호트 연구(n>100) .....	12
<표 3-1> 항정신계약제(성분명) .....	24
<표 3-2> 파킨슨병 약제(성분명) .....	24
<표 3-3> Conversion factors for calculating total LED for commonly used agents .....	25
<표 4-1> 파킨슨병 환자군과 대조군에서 인지 저하 및 치매 발생빈도 .....	30
<표 4-2> 파킨슨병 환자군과 대조군의 기초 인구사회학적 특징 .....	32
<표 4-3> 파킨슨병 환자군에서 인지기능 저하 및 치매 유무에 따른 기본 인구 사회학적 특징 비교 .....	42
<표 4-4> 파킨슨병 환자에서 인지기능 저하 및 치매의 발생 위험비(Hazard Ratio (HR)) 비교 (검진 DB포함) .....	45
<표 4-5> 파킨슨병 환자에서 인지기능 저하 및 치매의 발생 위험비(Hazard Ratio (HR)) 비교 (검진 DB 미포함) .....	48
<표 4-6> 파킨슨병 환자 중 발병 2년 이내 및 2년 이후 인지기능 저하 및 치매 발생군의 기본 인구 사회학적 특징 비교 .....	56
<표 4-7> 파킨슨병 환자에서 파킨슨병 발병 2년 이내 인지기능저하 및 치매의 발생 위험비(Hazard Ratio (HR)) 비교 (검진 DB포함) .....	59
<표 4-8> 파킨슨병 환자에서 파킨슨병 발병 2년 이내 인지기능 저하 및 치매의 발생 위험비(Hazard Ratio (HR)) 비교 (검진 DB 미포함) .....	62

## 그림목차

[그림 1-1] 파킨슨병 진행의 시간 경과에 따른 임상 증상 .....	7
[그림 2-1] 파킨슨병에서 인지 스펙트럼과 인지장애 진행의 이질성 .....	11
[그림 2-2] 파킨슨병 인지기능 저하에 대한 보호 인자 및 위험 인자 .....	17
[그림 3-1] 연구 대상자 선정 흐름도 .....	22
[그림 4-1] 파킨슨 환자군과 정상 대조군에서 인지저하 발생까지의 Kaplan-Meier survival curve .....	34
[그림 4-2] 파킨슨 환자군과 정상 대조군에서 치매 발생까지의 Kaplan-Meier survival curve .....	34
[그림 4-3] 파킨슨병 발생 이후 발생 시기에 따른 인지기능 저하의 누적 발생률 ..	35
[그림 4-4] 파킨슨병 발생 이후 발생 시기에 따른 치매의 누적 발생률 .....	35
[그림 4-5] 파킨슨 환자군에서 60세 이전에 파킨슨병이 발생한 군과 60세 이후에 파킨슨병이 발생한 군에서 인지저하 발생까지의 Kaplan-Meier survival curve .....	49
[그림 4-6] 파킨슨 환자군에서 60세 이전에 파킨슨병이 발생한 군과 60세 이후에 파킨슨병이 발생한 군에서 치매 발생까지의 Kaplan-Meier survival curve .....	50
[그림 5-1] 파킨슨병 환자에서 시간에 따른 의료비용의 변화 .....	69
[그림 5-2] 파킨슨병 환자에서 치매 발생 유무에 따른 시간에 따른 의료비용의 변화 .....	69

요 약





## 요약

### 1. 연구 배경 및 목적

파킨슨병의 비운동성 증상 중 가장 흔한 증상이 인지기능 장애이며, 이러한 인지기능 장애는 파킨슨병 환자 및 보호자의 삶의 질을 떨어뜨리고 질병의 중증도를 증가시키는 가장 중요한 요인이다. 따라서 파킨슨병에서 인지기능 장애의 임상 프로파일과 이러한 인지 변화를 발생시키는 위험 요인의 분석은 환자 및 보호자에게 환자의 예후를 전달하고 환자를 관리하는 데 중요하다.

본 연구에서는 맞춤형 자료를 이용하여 기존에 아시아에서도 대규모 결과가 거의 없는 국내 최초로 새롭게 진단된 파킨슨병 환자에서 인지기능 저하의 발생률 및 인지기능 저하와 관련된 여러 인자들을 분석하고 예후를 비교하고자 다음과 같은 분석을 통하여 추후 파킨슨병 환자 관리 및 인지기능 저하 진행을 예방하기 위한 정책 마련에 도움이 되고자 한다.

- (1) 파킨슨병 진단 이후 16년의 연구 기간을 통해 인지기능 저하(경도인지장애 및 치매) 발생빈도 및 인지기능 저하에 영향을 미치는 인자 분석
- (2) 파킨슨병 환자에서 초기(2년 이내)에 인지기능 저하가 발생한 그룹과 이후에 인지기능 저하가 발생한 그룹 간의 특성 비교
- (3) 인지기능 저하 및 치매 발생 유무에 따른 사망률, 의료비용 등의 예후 비교

### 2. 연구 결과

16년간의 추적관찰 기간에서 인지기능 저하와 치매 발생에 대한 분석 결과 모두 통계적으로 유의하게 파킨슨병에서의 발생률이 대조군에 비해 높았으며 파킨슨병에서는 16년간 치매는 35.5%가 발생하였고 대조군에서는 11.4% 발생하였다. 인지기능 저하의 경우에는 파킨슨병에서 45.7%, 대조군에서는 19.9% 발생하였다. 파킨슨병 환자에서

파킨슨병 발생 연령, 지방에 거주, 고위험 음주, 뇌졸중 및 이상지질혈증의 동반 및 CCI 3점 이상, 진단 3개월 이내 복용한 초기 항파킨슨제의 levodopa equivalent dosage가 높을수록 antidepressant 및 hypnotics 복용 등이 본 연구에서 인지기능 저하 및 치매 발생을 증가시키는 요인으로 밝혀졌으며, 심혈관 질환이 동반된 경우에는 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비가 낮은 결과를 보였다. 2년 이내에 인지기능 저하 및 치매 발생에 영향을 미치는 인자는 나이의 영향력은 2년 이내 인지기능 저하 발생군에서 80세 이상을 제외하고는 없었으며, 여성의 위험비가 남성의 위험비보다 낮은 결과를 보였다. 과거 혹은 현재 흡연을 한 경우가 비 흡연가, 고혈압, 이상 지질혈증이 동반된 경우가 아닌 경우에 비해 발생 위험비가 높았으며, 뇌졸중의 경우에는 위험비가 낮았다. 진단 3개월 이내 복용한 초기 항파킨슨제의 levodopa equivalent dosage가 높을수록, antidepressant, antipsychotics를 복용한 경우에 2년 이내 인지기능 저하 및 치매 발생위험도가 증가하였다.

### 3. 결론 및 제언

이러한 파킨슨병 인지기능 저하와 치매 발생률 및 발생과 관련된 인자들의 위험비를 분석하여 파킨슨병 발생 이후 이러한 인지기능 저하 발생의 예방에 기여할 수 있다면 이는 사회적, 가정적, 경제적으로 매우 중요한 영향을 미칠 수 있다. 이번 연구 결과 동반 질환, 항 정신계 복용약 등에 따른 인지기능 저하 및 치매 발생의 위험도에 차이가 있어 만성질환의 등의 적극적 관리 및 항정신계 약물 관리 등의 시스템을 만들어 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생을 줄이는 데 기여하기 위한 사회적 인식과 관심이 필요하다.

# 제 1 장

## 서론

제1절 연구의 배경 및 목적

---

7

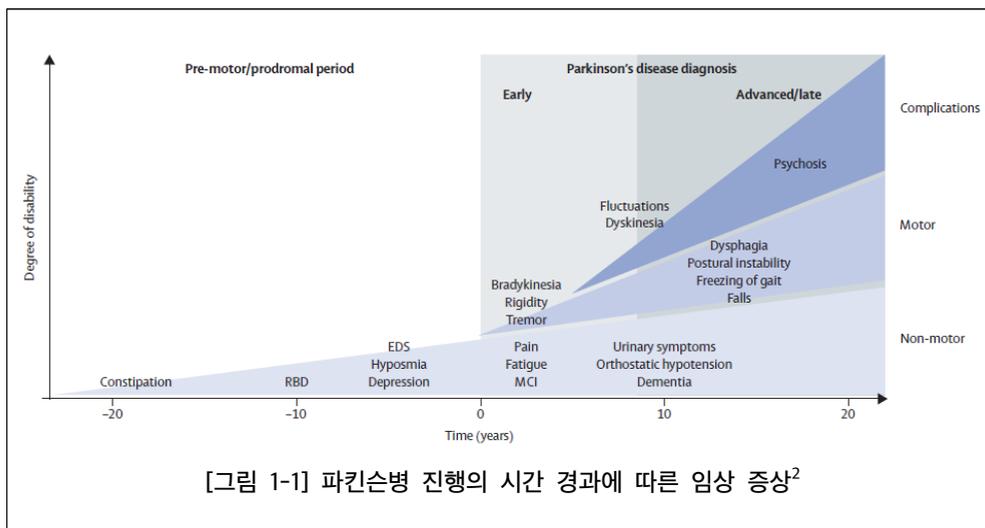


# 제1장 서론

## 제1절 연구의 배경 및 목적

### 1. 연구의 배경

파킨슨병은 서동증, 근경직, 안정시 떨림, 자세 불안정의 운동 증상과 다양한 비운동성 증상이 동반되는 치매 다음으로 유병률이 높은 신경 퇴행성 질환이다. 대표적 비운동성 증상에는 후각 상실, 기립성 저혈압, 불면증, 렘수면행동장애(REM behavior disorder, RBD), 과도한 주간 졸림 등의 수면장애, 비뇨 생식기 장애, 지연된 위 배출 등의 자율 신경계 이상, 우울, 불안장애, 무감동, 환시 및 정신병증, 충동 조절 장애 등의 정신 신경 행동 이상, 치매 및 경도인지장애 등의 인지기능 장애 등이 있다.<sup>1,2</sup> 이중 가장 흔한 비운동성 증상은 인지기능 장애이다.<sup>3</sup>



인지기능 장애에는 파킨슨병 치매(Parkinson's Disease Dementia, PDD)와 파킨슨 정도인지장애(Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease, PD-MCI)가 있으며, 특히 파킨슨병 치매는 통계적으로 사망률과 연관이 있으며, 인지기능 장애는 파킨슨병의 중증도를 증가시켜 환자 및 보호자의 사회적 기능을 손상 시키고, 보호자의 부담감 및 파킨슨 질환과 관련된 의료비용을 증가 시킨다.<sup>45</sup> 파킨슨병 인지장애의 병태생리는 매우 복잡하고 시간이 지남에 따라 발생하는 다양한 별개의 neural networks의 손상으로 인할 가능성이 있으며, 인지장애의 시기, 인지 프로파일 (cognitive profile), 정도는 환자마다 다르다. 따라서 파킨슨병에서 인지기능 장애의 임상 프로파일과 이러한 인지 변화를 발생시키는 위험 요인을 밝혀내는 것은 환자 및 보호자에게 환자의 예후를 전달하고 환자를 관리하는 데 중요한 역할을 할 수 있을 것이라 기대한다.

## 2. 연구 목적

본 연구에서는 맞춤형 자료를 이용하여 기존에 아시아에서도 대규모 결과가 거의 없었던 국내 최초로 새롭게 진단된 파킨슨병 환자에서 인지기능 저하의 발생률 및 인지기능 저하와 관련된 여러 인자들을 분석하고 예후를 비교하고자 다음과 같은 분석을 진행하였다. 이를 통하여 추후 파킨슨병 환자 관리 및 인지기능 저하 진행을 예방하기 위한 정책 마련에 도움이 되고자 한다.

- (1) 파킨슨병 진단 이후 16년의 연구 기간을 통해 인지기능 저하(경도인지장애 및 치매) 발생빈도 및 인지기능 저하에 영향을 미치는 인자 분석
- (2) 파킨슨병 환자에서 초기(2년 이내)에 인지 저하가 발생한 그룹과 이후에 인지 저하가 발생한 그룹간의 특성 비교
- (3) 인지기능 저하 및 치매 발생 유무에 따른 사망률, 의료 비용 등의 예후 비교

# 제2장

## 이론적 고찰

제1절 파킨슨병 인지기능 저하 발생	11
제2절 파킨슨병 인지기능 저하 발생에 영향을 주는 인자	13

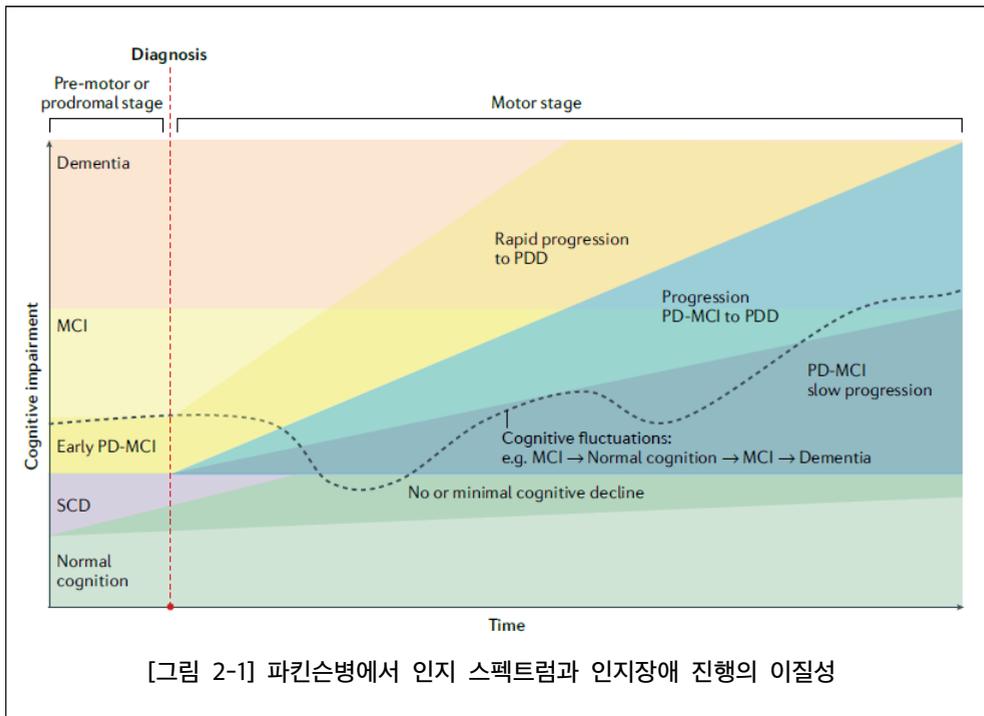
---



## 제2장 이론적 고찰

### 제1절 파킨슨병 인지기능 저하 발생

파킨슨병 환자에서 인지기능 저하는 파킨슨병 증상 발생 이전 혹은 진단 당시, 진단 이후 몇 년 또는 10년 이상 지나서 발생할 수 있으며, 다양한 임상 중증도, 다양한 인지 영역의 손상 정도 및 진행 속도의 차이 등을 보인다[그림 2-1].



대부분 주관적 인지 저하(subjective cognitive disorder, SCD) 또는 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)의 형태인 인지 변화는 파킨슨병 진단 전이나 진단 당시 또는 수십 년 후에 발생할 수 있으며 진행 속도의 변동성이 높다. 인지 변동도

발생할 수 있는데, 예를 들어 PD-MCI를 가진 일부 환자는 정상인지로 되돌아간 다음 일반적으로 운동 진행 및 기타 비 운동 장애의 발생을 동반하는 질병 경과 후반에 인지 기능 장애가 발생할 수 있다.<sup>6</sup>

이러한 파킨슨병 환자에서 인지기능 장애의 전체 스펙트럼은 정상, 주관적 인지저하 (PD-SCD), 파킨슨병 경도인지장애(PD-MCI), 및 파킨슨병 치매(PDD)로 구분 된다.<sup>6</sup> 파킨슨병 주관적 인지저하는 표준화된 인지기능 검사상에서 정상적인 연령 보정, 성별 보정 및 교육연수 보정 후 정상 수행을 보이지만 주관적인 자가 인지 저하가 있다고 생각되는 상태로 이러한 주관적 인지 저하도 치매의 진행과 상관관계가 있어 1/3의 환자에서 7.5년 내에 파킨슨병 주관적 인지저하 및 치매가 발생했다는 최근 연구 결과도 있다.<sup>7</sup> 파킨슨병 경도인지저하의 발생률은 다양하며, 파킨슨 증상 발생이 2년 이내인 de novo PD를 대상으로 한 한 연구에 의하면 20%에서 41%인 결과를 보고한 연구도 있고,<sup>8</sup> 초기 단계의 파킨슨 환자의 인구 기반 코호트 연구에 의하면, 연구에 등록 당시에는 정상 인지였던 환자들이 1년 후 경도인지장애의 누적 발생률은 9.9%, 추적 관찰 5년 후 28.9%로 증가 하였다.<sup>9</sup> 파킨슨 환자의 약 10%가 매년 치매가 발생하며,<sup>10</sup> 이는 파킨슨병 환자가 아닌 경우에 비해 약 4에서 6배 정도 치매 발생률이 더 높으며, 파킨슨병 치매의 평생 유병률은 약 80% 정도이다.<sup>5</sup>

<표 2-1> 파킨슨병에서 인지저하(CI)(MoCA<26), 경도인지장애(MCI) 및 치매의 유병률 및 누적 유병률에 대한 종단 코호트 연구(n>100)<sup>6</sup>

Study	Cohort selection	n (at baseline)	Cognitive outcome	Frequency (%)
Sydney Multicenter Study	Research, de novo*	136	Dementia	83% at 20 years
Stavanger Study	Prevalence†	233	Dementia	27% at baseline and 60% at 12 years (80-90% by age 90)
Norwegian ParkWest	Incidence‡	178	MCI	20.2% at baseline, 28.1% at 1 year, 38.8% at 3 years and 43.3% at 5 years
			Dementia	17.4% at 4 years
CamPaIGN	Incidence‡	142	Dementia	17% at 5 years and 46% at 10 years
CARPA	Research, de novo§	123	MCI	35% at baseline, 53% at 3 years and 50% at 5 years
			Dementia	17% at 5 years

Study	Cohort selection	n (at baseline)	Cognitive outcome	Frequency (%)
NYPU	Incidence†	134	MCI	42.6% at baseline and 72.6% at 5 years
			Dementia	27.6% at 5 years
Pennsylvania University	Convenience‡	141	MCI	7.8% at 1 year, 18.5% at 2 years, 28% at 3 years, 36.1% at 4 years and 43% at 6 years
			Dementia	0.7% at 1 year, 3.5% at 2 years, 7.5% at 3 years, 12.9% at 4 years and 28% at 6 years
ICICLE-PD	Incidence†	212	MCI	20% at baseline†, 14% at 1.5 years and 16% at 3 years
PPMI	Research, de novo§	423	CI (MoCA <26)	21% at baseline, 61.8% at 1 year, 69.8% at 2 years, 67.3% at 3 years, 69.9% at 4 years and 68.2% at 5 years

## 제2절 파킨슨병 인지기능 저하 발생에 영향을 주는 인자

### 1. 파킨슨병에서 인지기능 저하의 위험인자

#### 1) 성별

많은 연구들에서 남성 파킨슨 환자들이 여성 파킨슨 환자들에 비해 인지저하 발생의 위험도가 더 높은 결과를 보여 왔다.<sup>4</sup> 남성과 인지기능의 연관성에 대한 병태생리는 아직 명확히 설명되지 않고 있으나, 렘수면이상행동장애 및 기립성저혈압을 동반한 파킨슨 환자에서 인지저하가 많이 발생하며 이러한 임상 증상은 남성들에서 빈번히 나타나기 때문에 남성 파킨슨 환자에서 여성들에 비해 인지저하의 발생률이 높다 라고 설명하기도 한다.<sup>11</sup> 그러나 대부분의 코호트 연구에서는 초기 파킨슨 환자들이 주로 포함된 관찰 기간이 짧은 연구로서 향후 파킨슨병의 후반기에 영향을 주는 인자에 대한 연구가 더 필요한 실정이다.

#### 2) 동반 질환

##### ① 알츠하이머병 병리 소견

사후 연구 결과 대뇌변연계 및 대뇌 루이 병리 소견은 파킨슨에서 발생하는 치매와 연관 있다. 그러나 이 병리 소견이 단지 파킨슨병에서의 피질 기능 장애와 인지력

감퇴의 유일한 결정 요인은 아니고 인지 변화에는 amyloid 및 tau pathology가 영향을 준다. 최근의 연구 결과에 의하면 파킨슨병 치매의 1/3의 case는 알츠하이머병에 대한 병리학적 기준을 충족시키며, 1/3은 중등도에서 중증의 tau pathology, 절반 정도는 중등도에서 중증의 amyloid- $\beta$  pathology 소견을 보였다.<sup>12</sup>

## ② 수면과 기분장애

수면장애는 파킨슨병에서 흔하게 동반되는 증상 중 하나이며 인지기능 변화를 예측하게 해준다. Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) data 분석에 의하면, possible RBD가 있는 초기 파킨슨병 환자(H&Y stage I and II)들에서 MCI가 추후 발생할 가능성이 높다는 결과를 보였다. 그러나 불면증과 인지기능 저하와는 별 상관관계가 없었다.<sup>13</sup> 초기 파킨슨병 환자에서 기분장애는 빠른 인지저하 발생과 관계가 있다고 했으나 최근 8년간의 추적관찰을 하는 대규모 코호트 연구에서 파킨슨병 초기에 우울증과 불안이 동반되는 경우 시간이 지나면서 Montreal Cognitive Assessment (MoCA) 점수의 빠른 악화와 유의한 결과를 보였으나 Guo 등의 체계적 문헌 고찰에서는 인지장애와 우울증에 대한 유의미한 상대적 위험을 발견하지 못했다.<sup>14</sup>

## ③ 심혈관 위험 인자들

일반 사람들에서, 일부 교정할 수 있는 위험 요인들인 고혈압, 당뇨, 비만, 고지혈증들이 인지 저하 및 치매와 연관되어 있다.<sup>15</sup> 파킨슨병 환자의 경우에도 이러한 인자들과 인지 저하와의 연관성을 보인 연구 결과들이 있다. PPMI 코호트를 이용한 최근 연구에서 초기 Basal Metabolic Index (BMI)가 높을수록 파킨슨병 초기에 빠른 인지저하 발생과 연관관계 높다는 연구 결과를 보였으나, 질병이 진행됨에 따라 발생하는 체중감소와 빠른 인지 저하는 연관이 있다. 이 코호트에서 초기에 과체중과 비만이었던 파킨슨 환자는 언어, 기억, 전반적 인지기능은 천천히 감소한다.<sup>16</sup> 혈압변동 또한 인지 저하와 연관되어 있는데, 특히 기립성저혈압은(orthostatic hypotension, OH), 특히 이완기 혈압의 감소는 파킨슨 환자에서 치매 위험과 관련이 있다.<sup>17</sup> 누운 자세 고혈압 또한 뇌 허혈성 병변의 위험을 증가시킬 수 있고 이는 파킨슨병에서 인지기능 저하와 연관이 있다.<sup>4</sup>

부검 연구에 의하면, 파킨슨병 치매에서 허혈성 뇌혈관 문제의 기여도는 적었으며, 루이 병리 소견과 동맥경화, 작은 혈관질환 혹은 허혈성 변화는 파킨슨병에서 역상관관계가 있어서 즉 '루이 병리 소견이 많은 환자일수록 심한 뇌혈관 병리 소견이나

14 파킨슨병 발생 후 동반되는 인지기능저하 (경도인지장애, 치매)의 발생률 및 인지기능 저하에 영향을 미치는 요인

뇌경색 병력은 덜 보일 가능성이 높다' 라는 부검 연구 결과도 있다. 당뇨는 일반 인구에서 경도와 중증의 인지기능 저하와 연관이 있는 혈관 위험 인자 중 하나이며, 당뇨는 파킨슨병 환자에서도 인지 변화와 연관이 있다.<sup>19</sup> 또한 파킨슨병 환자에서 당뇨 동반 유무에 따라 당뇨가 동반된 경우에 인지저하가 발생할 위험률이 4.6% 정도 더 높았다.<sup>20</sup> 그러나 아직까지 인지 변화와 당뇨의 명확인 병리 생리학적 메커니즘은 모르고 있으며, 아마도 이는 혈관질환을 넘어서서 다른 메커니즘이 관여할 것으로 보인다.

#### ④ 요산 (Uric Acid)

Urate는 사람에서 hydroxyl radicals, singlet oxygen과 oxo-heme oxidants를 청소하는 가장 중요한 천연 항산화제이며, 파킨슨병 발생 위험과 역 상관관계가 있다.<sup>21</sup> 몇몇 연구들에서 요산과 파킨슨병의 인지 변화 사이의 연관관계를 연구하였고, 메타분석에서 요산과 MMSE 점수는 양의 상관관계를 보였다.<sup>22</sup>

#### 3) 염증과 산화스트레스

신경염증은 파킨슨병의 인지 저하에 대한 중요한 요소 중 하나로 microglia의 활성화는 파킨슨병 치매 환자에서 전두엽을 포함한 여러 뇌 영역에서 포도당 대사 저하와 연관이 있다.<sup>23</sup>

#### 4) 담배

담배 제품의 사용은 인지에 영향을 미칠 수 있는 중요한 lifestyle 선택이다. 니코틴은 이전 연구들에서 파킨슨 발병에 대한 보호 효과가 있다고 제안되었으며, 흡연은 파킨슨병 발생과 역 상관관계가 있는 것으로 잘 알려져 있다.<sup>24</sup> 그러나 인지에 대한 니코틴의 역할은 여전히 논란이 있으며, 파킨슨병의 대부분의 연구들에서는 니코틴 자체보다는 흡연에 초점이 맞춰져 있다. 전향적 코호트 연구의 메타분석에 따르면, 흡연은 파킨슨병에서 인지 저하의 위험율을 증가시켰다.<sup>14</sup> 대다수의 연구들에서 흡연은 인지 저하의 위험 인자 중 하나로 제시하고 있다. 니코틴이 인지력 저하와 관련된 콜린 결핍을 상쇄시키는 반면, 니코틴으로 인한 증가된 산화-스트레스와 뇌혈관 손상은 니코틴의 이러한 상쇄력을 초과하여 파킨슨병에서 인지 저하를 일으킬 수 있다.<sup>4</sup>

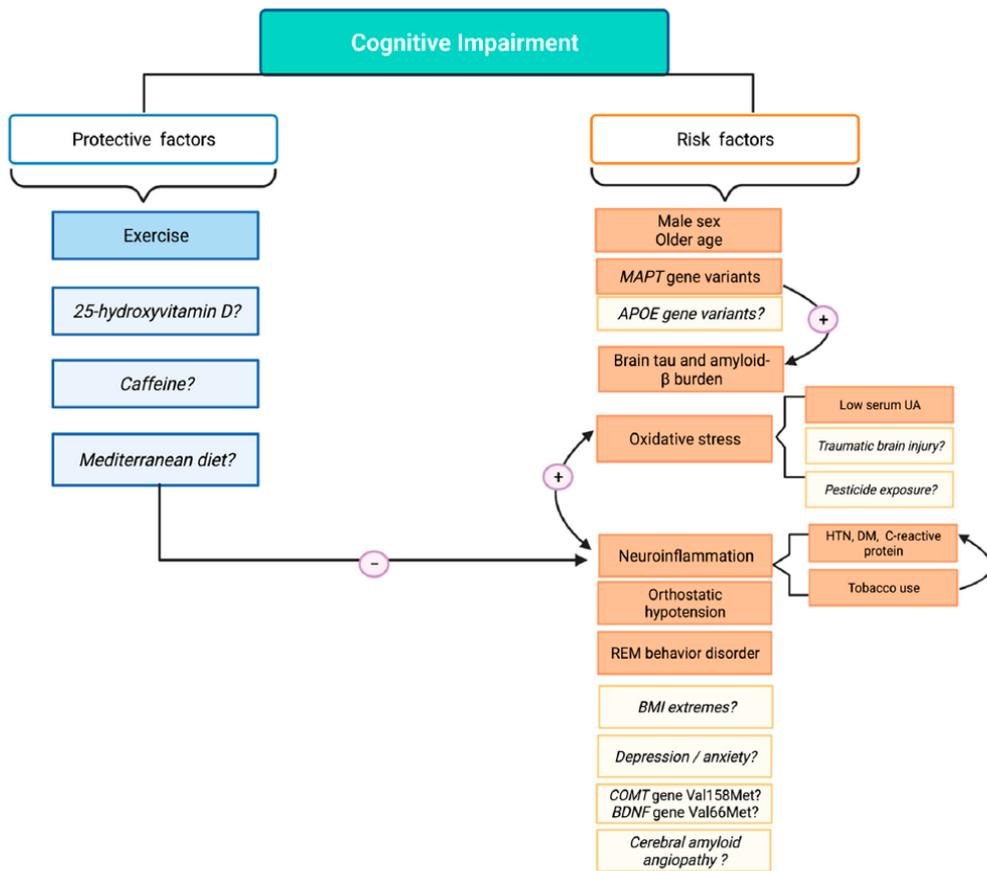
## 2. 파킨슨병에서 인지기능 저하의 보호인자

### 1) 운동

운동은 중요한 생활 습관 중 하나로 고령에서 운동은 특히 집행통제과정(executive control process)에 대한 인지기능에서 통계적으로 유의한 장점을 보였다.<sup>25</sup> 특히 이러한 집행 능력의 손상은 파킨슨병의 경도인지장애 및 파킨슨병 치매의 대표적 증상이기 때문에 운동은 파킨슨병의 인지 저하를 예방하는 데 의미 있는 인자가 될 가능성이 있다. Parkinson's Environment and Gene 연구에서, 높은 평균적인 신체활동이 MMSE 점수를 덜 감소시킨다는 결과를 보여줬지만, 일부 연구에서는 고강도의 운동이 오히려 reactive oxygen 종류들을 증가시켜 이론적으로 뇌의 산화 스트레스를 증가시킬 수 있다는 결론을 보였다. 그러나, 이러한 결과가 중간 강도의 운동에서는 보이질 않았다.<sup>26</sup> 지금까지 파킨슨병의 인지 저하 예방에서 운동의 영향이 완벽히 이해가 되지도 않고 있고 이에 대한 randomized trials도 없는 상태로 이러한 연구가 필요한 실정이다.

### 2) 식단 (Diet)

다이어트는 비타민과 미네랄 보충제뿐만 아니라 많은 음식 성분들을 다 포함하기 때문에 연구를 하기에는 복잡한 lifestyle 요인이다. 식품과 다른 식이 성분들은 파킨슨병 발생 및 보호와 관련된 잠재적으로 중요한 요소로서 상당한 관심을 받아왔다. 파킨슨병의 인지 변화에 어떤 영양소와 식품이 영향을 미칠 수 있는지 밝히는 데 관심이 있긴 하나 이 분야는 사실 파킨슨병 인지와 관련된 연구 중 매우 작은 부분이다. 일부 연구에서 25-hydroxyvitamin D 25(OH)D는 대조군에 비해 파킨슨병에서 낮으며 이렇게 낮은 비타민 D 수치는 일반 인구에서는 치매 발생에 영향을 줄 수도 있다. 그러나 이러한 25(OH)D와 파킨슨병의 임상적 특징은 일관되지 않다.<sup>27</sup> 여러 장기간 연구들에서 나이가 들수록 카페인 섭취와 기억 저하는 역 상관관계를 보여 치매와 알츠하이머병의 위험도를 낮췄다. 커피는 파킨슨병의 발생률과도 역의 상관관계를 보여 왔다.<sup>28</sup> 또한 파킨슨약 복용력이 없는 파킨슨 환자를 대상으로 한 단면조사연구에서는 커피 섭취가 non-motor symptom assessment scale의 인지 영역에서 통계적으로 유의한 중증도의 감소가 연관이 있었다.<sup>4</sup>



[그림 2-2] 파킨슨병 인지기능 저하에 대한 보호 인자 및 위험 인자<sup>4</sup>

인지장애와 관련된 인자들은 보호 인자와 위험인자로 분류된다. 각 카테고리에서 확립된 인자들은 짙은 색으로 표시하였고, 연관성이 불확실한 요소는 밝은 색과 물음표로 표시하였다. 가능한 상호작용과 작용 메커니즘은 화살표와 대괄호를 연결하여 표시하였다. APOE = Apolipoprotein E; BDNF = Brain-derived neurotrophic factor; BMI = body mass index; COMT = Ctechol-O-methyltransferase; DM = Diabetes Mellitus, HTN = hypertension; MAPT = Mictorubule-associated protein tau; REM = rapid eye movement; UA = Uric Acid.



# 제3장

## 연구 내용 및 방법

제1절 연구 자료 및 정의	21
제2절 분석 방법	26



# 제3장

## 연구 내용 및 방법

### 제1절 연구 자료 및 정의

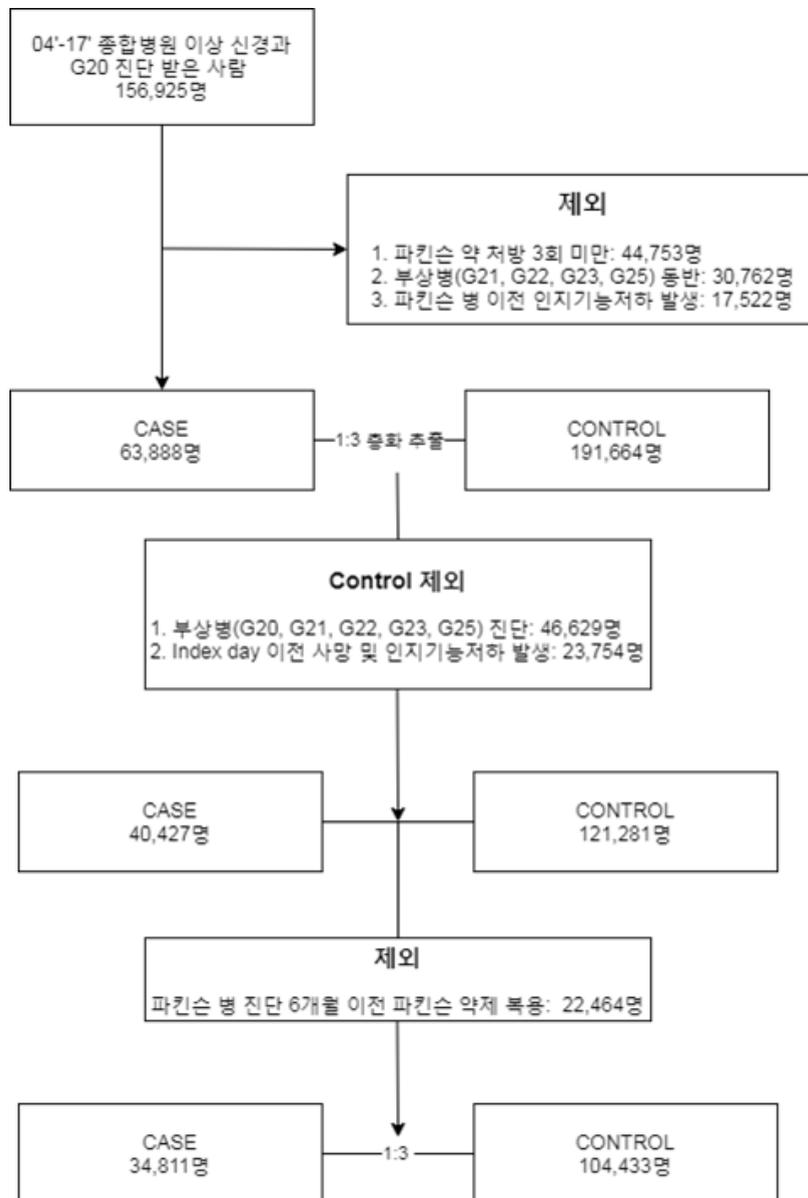
#### 1. 연구 자료

본 연구는 국민건강보험공단에서 제공하는 맞춤형 자료 (National Health Insurance Service-Customized Database)를 이용하였다. 연구 대상자는 2004년 1월부터 2019년 12월까지 전체 상병 기준으로 파킨슨(G20)을 새로 진단받은 사람(Case)과 Case 기준으로 성, 연령, 코호트에 진입한 기준 년도가 같은 사람을 1:3으로 층화 추출한 대조군(Control)이다. 이중 건강검진 코호트 DB (National Health Insurance Service-Health Screening; NHIS-HealS)의 정보를 이용할 수 있는 대상자들은 건강검진에 대한 정보도 추가적으로 포함하였다.

#### 2. 분석 대상자 정의

2002년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 전체 상병에서 파킨슨(G20)으로 진단받은 사람 519,953명 중 2002년~2003년에 진단받은 사람 34,955명을 제외한 484,998명을 2004년~2019년까지 파킨슨(G20)으로 새롭게 진단받은 사람으로 정의하였다. 이를 제외한 일반 인구 중 성, 연령, 기준 년도를 1대3으로 층화추출하여 총 1,939,992명(파킨슨: 484,998명, 대조군:1,454,994명)을 최초 추출하였다. 이후 2004년~2017년까지 상위 5상 병명 기준으로 종합병원 이상 신경과에서 파킨슨병을 최초 진단받은 환자를 최초 연구대상으로 정의하였다. 파킨슨병 진단의 정확성을 높이기 위해 이중 파킨슨 약제를 3회 미만 처방받은 사람과 부상병에 파킨슨병 유사 질환인 G21(이차성 파킨슨증), G22(달리 분류된 질환에서의 파킨슨증), G23(기저핵의 기타 퇴행성 질환) 및 G25(기타 추체외로 및 운동장애)가 있는 경우, 그리고 파킨슨 병 이전에 인지기능 저하가 발생한 경우를 제외하여 파킨슨병 환자는 63,888명이었고 이에 해당하는 대조군 191,664명을 정의하였다. 이후 대조군 중 G20, G21, G22, G23, G25를 진단받았던 사람과 Index day 이전에 사망하거나 인지기능 저하가 발생한 사람을 제외하여 대조군은 121,281명이 되었고,

제외된 대조군과 같은 층에 있던 파킨슨 환자를 제외하여 파킨슨 환자는 40,427명이 되었다. 이후 파킨슨군과 대조군 모두에서 파킨슨병 진단 6개월 이전에 파킨슨약제 복용을 했던 사람을 제외하여, 최종 연구대상은 파킨슨 군 34,811명, 대조군 104,433명으로 정의하였다[그림 3-1].



[그림 3-1] 연구 대상자 선정 흐름도

### 3. 변수 정의

#### 1) 사회 경제적 요인

- 연령 구분: 40대 미만, 50대, 60대, 70대, 80세 이상
- 소득분위: 0, 1-5분위, 6-10분위, 11-15분위, 16-20분위
- 지역: 서울특별시, 광역시, 시·군·구, 읍·면·동

#### 2) 검진 Database

- 흡연 빈도의 정의: 비흡연, 과거 혹은 현재 흡연
- 음주 빈도의 정의:
  - ① 비음주군
  - ② 저위험음주군(남자: 0~40g/일, 여자: 0~20g/일)
  - ③ 중위험음주군(남자: 40~60g/일, 여자: 20~40g/일)
  - ④ 고위험음주군(남자: 60g/일 이상, 여자: 40g/일 이상)
- 신체활동의 정의: 운동 안함, 1-2회/주, 3-4회/주, 5회 이상/주
- BMI: 아시아인을 대상으로 World Health Organization (WHO) 추천에 따라 아래와 같이 4개의 그룹으로 분류하여 BMI (단위  $\text{kg} / \text{m}^2$ ) 수준에 따른 파킨슨병의 발생 위험비를 산출하였다.
  - ① 저체중 (underweight: 18.5 미만)
  - ② 정상체중 (normal weight: 18.5 이상 23.0 미만),
  - ③ 과체중 (overweight: 23.0 이상 25.0 미만)
  - ④ 비만 (obese: 25.0 이상)

#### 3) 동반 질환

- Psychiatric disorder: F05-F99 (F067 제외)
- Hypertension: I10-I15
- Stroke: I60-I64
- Coronary artery disease: I251, I252, I21, I22
- Chronic obstructive pulmonary disease: J44
- Chronic kidney disease: N18
- Dyslipidemia: E78
- Charlson's Comorbidity Index score (CCI)

4) 약제

- 항정신계약제: antidepressant, antipsychotics, anxiolytics, hypnotics, mood stabilizer로 구분 <표 3-1>

<표 3-1> 항정신계약제(성분명)

antidepressant	antipsychotics	anxiolytics	hypnotics	mood stabilizer
bupropion hydrochloride	amisulpride	alprazolam	triazolam	carbamazepine
desvenlafaxine	aripiprazole	bromazepam	zolpidem	lithium
duloxetine	blonanserin	clonazepam		valproate magnesium
escitalopram	chlopromazine	diazepam		valproic acid
fluoxetine	clozapine	etizolam		
milnacipran	haloperidol	flunitrazepam		
mirazapine	olanzapine	ethyl loflazepate		
paroxetine	paliperidone	lorazepam		
sertraline	quetiapine			
trazodone	risperidone			
venlafaxine	sulpiride			
vortioxetine	levosulpiride			
	ziprasidone			

- 파킨슨병 약제: levodopa (LD) 제제, dopamine agonist (DA)제제, No-LD, No-DA 제제

<표 3-2> 파킨슨병 약제(성분명)

Levodopa	Dopamine Agonist	No LD, No DA
Levodopa/ benserazide	pramipexole ER/IR	entacapone
Levodopa/ carbidopa IR/ CR	ropinirole ER/IR	rasagiline
Levodopa/ carbidopa/ entacapone		trihexyphenidyl
		benztropine
		amantadine

\*IR, immediate release, CR, controlled release; ER, extended release

- Levodopa Equivalent Daily Dosage (LEDD) 계산 방법

<표 3-3> Conversion factors for calculating total LED for commonly used agents<sup>29</sup>

Drug Class	Drug (D)	Conversion Factor/ Ratio	Example	Calculated LED of the Example
L-dopa	IR L-dopa	DD × 1	100 mg D tid	300 mg
	CR L-dopa	DD × 0.75	100 mg D qd	75 mg
COMT inhibitors	Entacapone	LD × 0.33*	200 mg D tid in combination with 100 mg of levodopa tid	100 mg (+300 mg LD)
MAO-B inhibitors	Rasagiline	DD × 100	1 mg D qd	100 mg
Dopamine Agonists	Pramipexole, ER/IR	DD × 100	2,1 mg D ER qd	210 mg
	Ropinirole, ER/IR	DD × 20	4 mg D tid	240 mg
Other	Amantadine	DD × 1	100 mg D tid	300 mg

- Adapted and modified from Tomlinson et al.<sup>29</sup>

\* The result is then added to the total daily l-dopa dose.

D, drug; IR, immediate release; CR, controlled release; ER, extended release; DD, daily dose; LD, levodopa dose; qd, once a day; tid, three times a day; qid, four times a day.

### 5) 결과 변수

인지 저하의 정의 (Cognitive Impairment, CI): 경도인지장애 및 치매

① 경도인지장애(Mild Cognitive Impairment, MCI): F06.7

② 치매: 진단명(파킨슨병 치매(F02.3, G20), 알츠하이머병에서의 치매(F00, G30))

과 치매 약제 3회 이상 처방받은 경우

\* 치매약제: donepezil, memantine, rivastigmine, galantamine

## 제2절 분석 방법

본 연구는 SAS Enterprise Guide 7.1(SAS Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였다. 연구는 크게 첫째, 파킨슨 환자군과 대조군에서의 인지기능 저하 또는 치매 발생 비교, 둘째, 파킨슨 환자군 내에서 인지기능 저하 또는 치매 발생 비교, 셋째, 파킨슨 환자군에서 인지기능 저하 또는 치매가 발생한 사람 중 2년 이내와 2년 이후 발생 비교, 넷째 파킨슨 환자군 내에서 사망률 및 평균 의료비용 변화로 나눌 수 있다.

자료 추출 시 파킨슨 환자군을 파킨슨 진단 코드, 항파킨슨제 복용, 진단받은 병원이 종합병원 신경과 이상으로 조작적 정의를 한 후, 성, 연령, 기준 년도를 기준으로 1대3으로 층화 추출하여 대조군을 설정하였다. 이에 따라 대조군과 비교하는 연구의 경우에는 매칭을 고려한 분석을 시행하였다. 기초분석 시 연속형 변수는 평균±표준편차로 나타내고, 매칭을 고려할 경우에는 반복측정 분산분석(Repeated Measures ANOVA), 그 외의 경우에는 독립표본 T검정(Independent two sample t-test)를 시행하였다. 범주형 변수는 빈도(%)로 나타내고, 매칭을 고려할 경우에는 일반화 추정방정식(GEE, Generalized Estimating Equation), 그 외의 경우에는 카이제곱검정(Chi-square test)를 시행하였다. 발생에 영향을 미치는 위험인자에 대한 분석의 경우, 매칭을 고려할 경우에는 Stratified Cox regression, 그 외의 경우에는 Cox regression을 시행하였다. 정상군과 비교하여 파킨슨 환자에서 인지기능 저하 또는 치매 발생, 60세 미만과 이상에서 인지기능 저하 및 치매 발생을 비교하기 위하여 카플란 마이어 생존곡선(Kaplan Meier Curve)으로 나타낸 후 로그 순위 검정(Log-rank test)를 시행하여 인지기능 저하 또는 치매 발생 유무를 유병기간에 따라 비교하였다. 파킨슨 환자군 내에서의 사망 비교시에는 카플란 마이어 생존곡선(Kaplan Meier Curve)으로 나타낸 후 로그 순위 검정(Log-rank test)를 시행하여 인지기능 저하 또는 치매 발생 유무에 따른 사망률을 비교하였다. 마지막으로 파킨슨 환자군의 평균 의료비용 변화의 경우, 파킨슨 진단 직후부터 End point까지 매달 평균 의료비용을 추적해서 Scatter plot으로 나타내었다.

# 제4장

## 연구 결과

제1절 파킨슨병과 대조군에서 인지기능 저하와 치매의 발생 현황	29
제2절 파킨슨병에서 인지기능 저하 및 치매 발생의 위험도 분석	36
제3절 파킨슨병 환자에서 초기(2년 이내)에 인지기능 저하 및 치매 발생에 영향을 주는 인자 분석	50



## 제4장 연구 결과

### 제1절 파킨슨병과 대조군에서 인지기능 저하와 치매의 발생 현황

#### 1. 파킨슨병 환자의 인지기능 저하 및 치매의 발생빈도

국민건강보험공단에서 제공하는 맞춤형 자료를 이용하여 진단의 신뢰도를 높이기 위한 조작적 정의 후 본 연구의 최종 연구대상은 파킨슨병 환자군 34,811명, 대조군 104,433명이 포함되었다. 이 파킨슨병 환자군과 대조군에서 각각 인지기능 저하 및 치매 발생빈도는 <표 4-1>과 같다. 16년간의 추적관찰 기간에서 인지기능 저하와 치매 발생에서 모두 통계적으로 유의하게 파킨슨병에서의 발생률이 높았으며 파킨슨병에서는 16년간 치매는 35.5%가 발생하였고 대조군에서는 11.4% 발생하였다. 인지기능 저하의 경우에는 파킨슨병에서 45.7%, 대조군에서는 19.9% 발생하였다.

경도인지장애와 치매가 모두 포함된 인지기능 저하의 경우에는 통계적으로 유의하게 파킨슨병 인지기능 저하 군의 평균 유병 기간(파킨슨병 발생이후 인지기능 저하 발생까지)은 3.75년 (표준편차 ± 3.39년), 대조군에서 인지저하군(본 코호트 진입 시점 이후 인지저하 발생까지)의 평균 유병기간은 6.25년 (표준편차± 3.65년)이었다. 파킨슨병 치매군에서의 평균 유병기간은 3.87년 (표준편차 ± 3.41년), 대조군에서 치매 발생까지의 평균 유병기간은 6.62년 (표준편차 ± 3.68년)으로 파킨슨 환자군에서 인지기능 저하 및 치매 발병까지의 유병기간이 대조군에 비해 짧았다.

<표 4-1> 파킨슨병 환자군과 대조군에서 인지 저하 및 치매 발생빈도

(단위: 빈도(퍼센트))

인지기능 저하 발생 유무	파킨슨병 환자군 (N=34,811)	대조군 (N=104,433)	P-value
<b>인지기능 저하</b>			<0.001
무	18,986 (54.28)	83,696 (80.14)	
1년 이내	4,318 (12.4)	1,245 (1.19)	
1-2년	1,934 (5.56)	1,594 (1.53)	
2년 이후	9,663 (27.76)	17,898 (17.14)	
<b>치매</b>			<0.001
무	22,459 (64.52)	92,559 (88.63)	
1년 이내	3,208 (9.22)	562 (0.54)	
1-2년	1,454 (4.18)	819 (0.78)	
2년 이후	7,690 (22.09)	10,493 (10.05)	

파킨슨병 환자군은 대조군에 비해 16년간의 관찰 기간 중 새롭게 진단된 파킨슨병 발생 이후 인지기능 저하 발생의 위험비가 단변량 분석의 경우에는 4.45 (95% Confidence Interval(CI): 4.43-4.67) 배 통계적으로 유의하게 높았으며, 치매의 경우에는 파킨슨병 환자군에서 치매 발생의 위험비가 6.59 (95% CI: 6.37-6.81) 배 통계적으로 유의하게 높았다. 모든 혼란 변수를 보정 후 다변량분석 한 결과, 검진 DB를 포함한 분석에서는 파킨슨병 환자군이 대조군에 비해 인지기능 저하 발생 위험비가 4.08(95% CI: 3.74-4.45)배 높았으며, 치매 발생 위험비는 6.48 (95% CI: 5.73-7.32)로 파킨슨 환자군에서 치매가 통계적으로 유의하게 더 많이 발생하였다. 검진 DB를 포함 시키면 BMI의 경우에는 총 파킨슨 환자군 중 1/3 정도 밖에 포함이 안 될 정도로 data의 손실이 많아 검진 DB를 제외한 다변량 분석도 시행하였다. 이 결과도 비슷하게 대조군에 비해 파킨슨 환자군에서 인지기능 저하 발생 위험비는 3.80 (95% CI: 3.69-3.92) 배, 치매 발생 위험비는 5.58 (95% CI: 5.37-5.80) 배로 통계적으로 유의하게 높아 파킨슨 환자군에서 인지기능 저하 및 치매 발생이 모든 분석에서 약 5에서 6배 정도로 높게 발생하였다.

## 2. 파킨슨병 환자군과 대조군의 인구 사회학적 특징

파킨슨병 환자군과 대조군에서 인구 사회학적 요인과 임상적 요인들의 상태를 알아보기 위해 측정 분산분석(Repeated Measures ANOVA), 독립표본 T 검정(Independent two sample t-test), 범주형 변수는 빈도(%), 매칭을 고려할 경우에는 일반화 추정 방정식(GEE, Generalized Estimating Equation), 그 외의 경우에는 카이제곱검정(Chi-square test)를 시행하였다 <표 4-2>. 파킨슨병 환자군에서 파킨슨병 평균 발병 나이는  $66.82 \pm 10.18$ 세 였으며, 아래 표에서 파킨슨병 환자군 기준으로 연령, 성, 코호트에 진입한 기준 년도로 대조군을 층화 추출하였기 때문에 두 군간의 연령, 성별의 차이는 없었다. 흡연, 음주, 신체활동, BMI의 경우에는 연결된 검진 DB가 있는 경우 이를 이용하였다. 파킨슨병 환자군에서 인지기능 저하 발생 나이는  $73.22 \pm 8.32$ 세이며, 대조군에서는  $78.08 \pm 7.47$ 세, 치매 발생 나이는 파킨슨병 환자에서는  $74.72 \pm 7.49$ 세, 대조군에서는  $80.85 \pm 6.31$ 세로 파킨슨병 환자에서 대조군에 낮은 연령에서 인지기능 저하가 발생하였다. 파킨슨병 환자들이 대조군에 비해 서울에 더 많이 거주하고 있으며, 파킨슨병 환자 중에는 비흡연가가 더 통계적으로 유의하게 많았다. 파킨슨병 환자에서 대조군에 비해 파킨슨병 발병 당시 음주는 통계적으로 유의하게 더 적게 하고 있으며, BMI의 경우에는 파킨슨병 진단 당시 정상군에 비해서는 과체중 및 비만이 통계적으로 유의하게 더 많았다. 본 연구에서 조사한 모든 동반 질환은 파킨슨 환자군에서 더 많이 동반하고 있었으며, Charlson's Comorbidity Index score (CCI)도 파킨슨 환자군에서 통계적으로 유의하게 더 높은 점수를 보여 동반 질환의 빈도가 파킨슨 환자군에서 더 높았다. 사망률 또한 파킨슨 환자군에서 통계적으로 유의하게 더 높았다. 항정신계 약제의 경우에는 antidepressant, antipsychotics, anxyolytics, hypnotics, mood stabilizer 모두 파킨슨병 발병 당시 파킨슨병 환자군에서 복용 빈도가 통계적으로 유의하게 높았으며, 특히 antidepressant의 경우에는 파킨슨병 환자군에서 대조군에 비해 약 2.8배, hypnotics의 경우에는 1.7배, mood stabilizer의 경우에는 2.0배로 그 복용 빈도가 높았다.

<표 4-2> 파킨슨병 환자군과 대조군의 기초 인구사회학적 특징

Variables		대조군 (N=104,433) N (%)	파킨슨병 환자군 (N=34,811) N (%)	P value
파킨슨병 발생 연령	<40세	778 (0.75)	261 (0.75)	
	40-49세	5,844 (5.6)	1,948 (5.6)	
	50-59세	17,382 (16.65)	5,793 (16.64)	
	60-69세	33,945 (32.51)	11,314 (32.51)	
	70-79세	37,564 (35.97)	12,517 (35.96)	
	≥80세	8,913 (8.54)	2,971 (8.54)	
인지기능 저하 발생 나이 (mean±S.D.§)	인지기능 저하	78.08±7.47	73.22±8.32	<0.0001
	치매	80.85±6.31	74.72±7.49	
성별	남	50,930 (48.77)	16,975 (48.77)	<0.0001
	여	53,496 (51.23)	17,829 (51.23)	
소득수준 (분위)	0	4,691 (4.58)	2,669 (7.82)	<0.0001
	1-5	17,924 (17.5)	4,896 (14.34)	
	6-10	16,767 (16.37)	4,803 (14.07)	
	11-15	23,777 (23.21)	7,573 (22.18)	
	16-20	39,281 (38.35)	14,206 (41.6)	
거주 지역	서울특별시	20,785 (19.94)	8,046 (23.14)	<0.0001
	광역시	25,285 (24.26)	7,960 (22.89)	
	시·군·구	44,208 (42.41)	14,469 (41.61)	
	읍·면·동	13,967 (13.4)	4,301 (12.37)	
흡연	비흡연	20,338 (68.57)	7,724 (73.53)	<0.0001
	과거 혹은 현재 흡연	10,081 (31.43)	2,781 (26.47)	
음주*	비음주	18,133 (59.25)	6,548 (62.01)	<0.0001
	저위험음주	11,230 (36.7)	3,658 (34.64)	
	중위험음주	261 (0.85)	72 (0.68)	
	고위험음주	979 (3.2)	282 (2.67)	
신체활동	안함	17,662 (58.19)	6,018 (57.43)	0.0989
	1-2회/주	6,627 (21.84)	2,250 (21.47)	
	3-4회/주	2,770 (9.13)	998 (9.52)	
	5회 이상/주	3,291 (10.84)	1,212 (11.57)	
BMI†	저체중	763 (2.45)	217 (2.01)	<0.0001
	정상체중	10,786 (34.6)	3,466 (32.12)	
	과체중	8,428 (27.03)	3,016 (27.95)	
	비만	11,198 (35.92)	4,093 (37.93)	
동반질환	정신질환	29,870 (28.6)	19,783 (56.83)	<0.0001
	고혈압	49,426 (47.33)	21,379 (61.41)	
	뇌졸중	6,666 (6.38)	10,004 (28.34)	

Variables	대조군 (N=104,433) N (%)	파킨슨병 환자군 (N=34,811) N (%)	P value
심혈관질환	3,468 (3.32)	2,058 (5.91)	
만성폐쇄성폐질환	6,216 (5.95)	2,705 (7.77)	
만성 신질환	1,170 (1.12)	835 (2.4)	
이상지질혈증	35,937 (34.41)	19,751 (56.74)	
당뇨	27,953 (26.77)	15,483 (44.48)	
CCI			<0.0001
0	79,470 (76.1)	22,535 (64.74)	
1	2,887 (2.76)	680 (1.95)	
2	5,283 (5.06)	1,410 (4.05)	
≥3	16,793 (16.08)	10,186 (29.26)	
항정신계 약제			<0.0001
antidepressant	8,909 (8.53)	8,245 (23.69)	
antipsychotics	68,123 (65.23)	25,717 (73.88)	
anxiolytics	71,978 (68.92)	28,702 (82.45)	
hypnotics	16,173 (15.49)	9,090 (26.11)	
mood stabilizer	4,854 (4.65)	3,234 (9.29)	
사망	24,523 (23.48)	15,127 (43.45)	<0.0001

§S.D.: Standard deviation, 표준편차

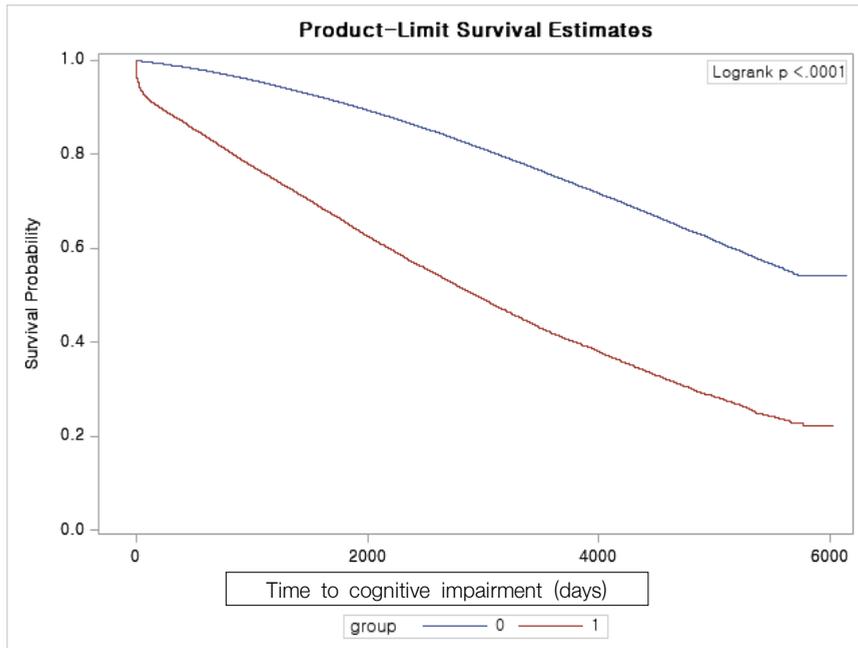
\* 저위험음주군(남자:0~40g/일, 여자:0~20g/일), 중위험음주군(남자:40~60g/일, 여자:20~40g/일), 고위험음주군(남자:60g/일 이상, 여자:40g/일 이상)

†BMI: Basal Metabolic Index, 저체중 (underweight: 18.5 kg/m<sup>2</sup>미만), 정상체중 (normal weight: 18.5kg/m<sup>2</sup>이상 23.0kg/m<sup>2</sup>미만), 과체중(overweight: 23.0kg/m<sup>2</sup>이상 25.0kg/m<sup>2</sup> 미만), 비만 (obese: 25.0kg/m<sup>2</sup>이상)

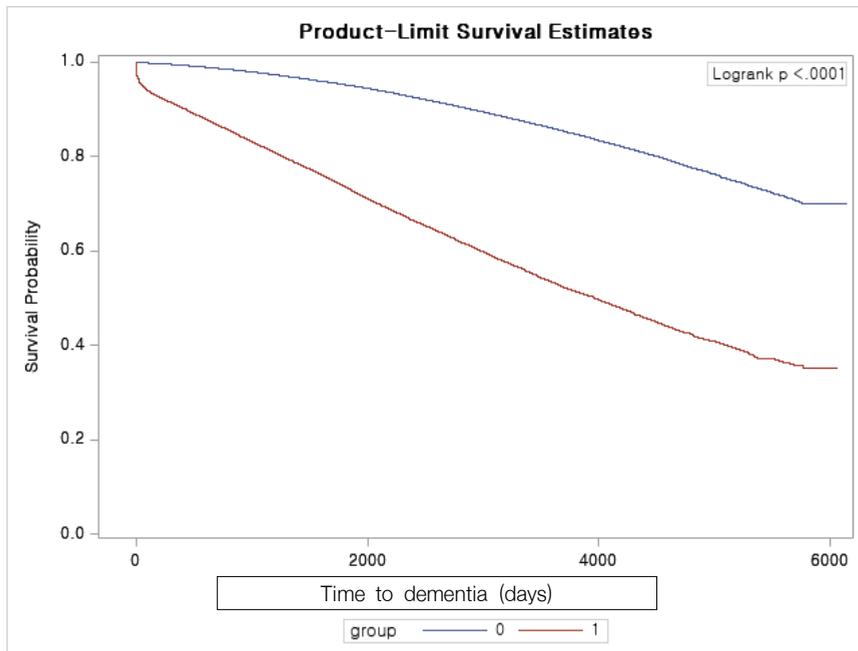
‡Charlson's Comorbidity Index score (CCI)

### 3. Kaplan-Meier Curve를 이용한 대조군과 파킨슨병 환자군에서 인지기능 저하 및 치매 누적 발생률 비교

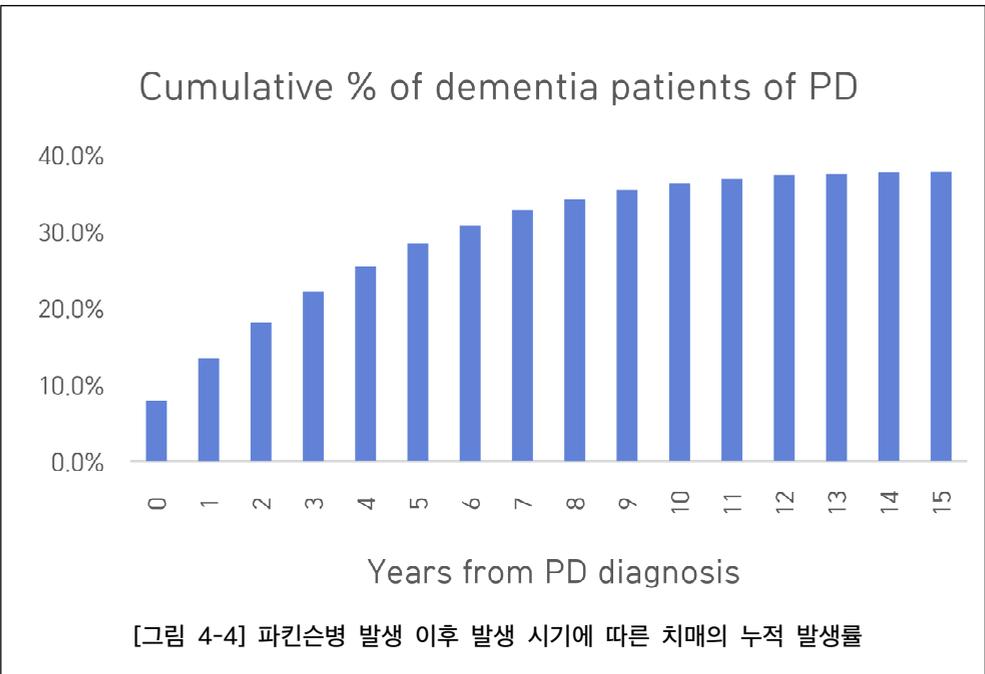
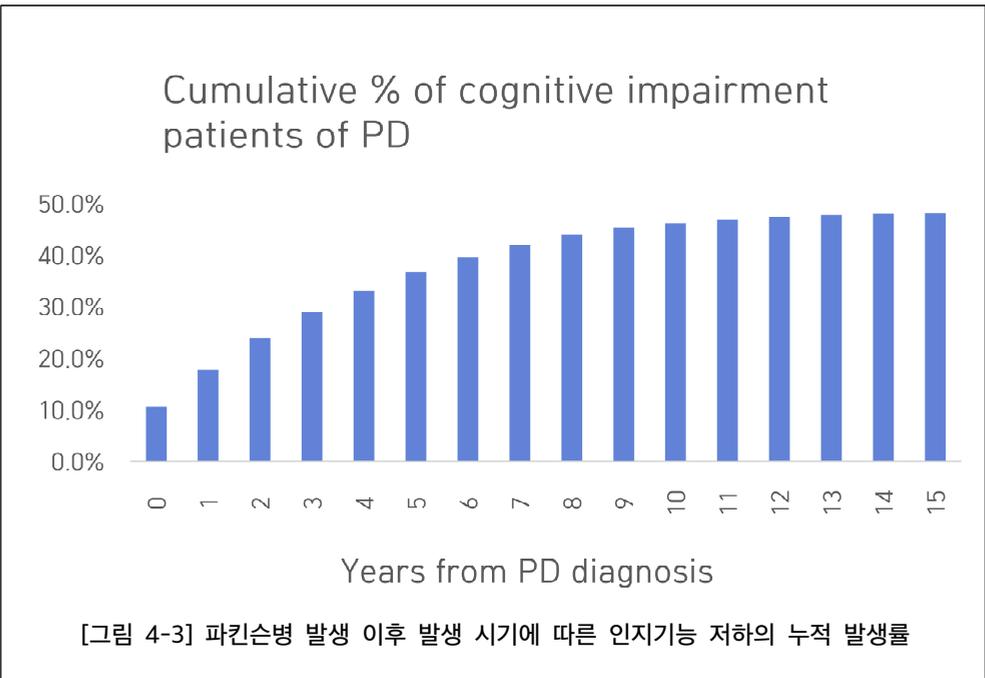
Kaplan-Meier 분석을 이용하여 대조군과 파킨슨병 환자군에서 인지기능 저하 발생까지의 누적 발생률을 비교한 결과 통계적으로 유의하게 파킨슨병 환자군에서 인지기능 저하 발생률이 높았으며 [그림 4-1], 치매 발생까지의 누적 발생률을 비교한 결과 역시 통계적으로 유의하게 파킨슨병 환자군에서 치매 발생률이 높았다 [그림 4-2].



[그림 4-1] 파킨슨 환자군과 정상 대조군에서 인지저하 발생까지의 Kaplan-Meier survival curve \*group 0: 정상 대조군, group 1: 파킨슨 환자군



[그림 4-2] 파킨슨 환자군과 정상 대조군에서 치매 발생까지의 Kaplan-Meier survival curve \*group 0: 정상 대조군, group 1: 파킨슨 환자군



## 제2절 파킨슨병에서 인지기능 저하 및 치매 발생의 위험도 분석

### 1. 파킨슨 환자군에서 인지기능 저하 유무 및 치매 유무에 따른 기본 인구 사회학적 특징 비교

본 연구 기간 중 새롭게 파킨슨병이 진단된 34,911명을 대상으로 16년간의 관찰 기간 중 파킨슨병 인지기능 저하 발생 유무, 파킨슨병 치매 발생 유무에 따라 인구 사회학적 요인과 임상적 요인들의 상태를 알아보기 위해 측정 분산분석(Repeated Measures ANOVA), 독립표본 T검정(Independent two sample t-test), 범주형 변수는 빈도(%), 매칭을 고려 할 경우에는 일반화 추정방정식(GEE, Generalized Estimating Equation), 그 외의 경우에는 카이제곱검정(Chi-square test)를 시행하였다<표4-3>. 인지기능 저하가 발생한 군은 15,915명으로 총 파킨슨 환자 중 45.7%였으며, 파킨슨병 치매가 발생한 군은 12,352명으로 35.5%였다. 파킨슨병 진단 당시 파킨슨병 인지기능 저하 발생군의 나이는  $69.48 \pm 8.59$ 세로 인지기능 정상군  $64.57 \pm 10.86$ 세에 비해 약 5세 정도 나이가 많았으며, 파킨슨병 치매 발생군은 파킨슨병 진단 당시 평균연령  $70.87 \pm 7.76$ 세로 치매가 발생하지 않은 군  $64.59 \pm 10.66$ 세에 비해 약 6세 정도 나이가 많았다. 인지기능 저하 발생 유무에 따른 파킨슨병 발생 연령을 보면 70세 이상에서 파킨슨병이 발생한 경우에는 50% 이상의 환자에서 인지기능 저하가 통계적으로 유의하게 발생하였으며, 또한 70세 이상의 파킨슨병 환자 중 48% 이상의 환자들이 관찰 기간 중 통계적으로 유의하게 치매가 발생하였다. 성별에 따른 인지기능 저하 발생 및 치매의 발생 유무에 따른 두 군 간의 차이를 보면, 파킨슨병 발생도 여자가 51.2%로 그 비율이 높으며, 인지기능 저하 발생은 여자 파킨슨 환자 중 48.5%, 남자 파킨슨 환자 중 42.8%로 약 6% 정도로 통계적으로 유의하게 여자 파킨슨 환자에서 인지기능 저하 발생이 많이 되었고, 치매 발생의 경우에는 여자 파킨슨 환자 중 38.2%, 남자 파킨슨 환자 중 32.7%로 약 5.5% 정도 통계적으로 유의하게 여자 파킨슨 환자에서 치매 발생이 많이 되었다. 파킨슨 환자들은 진단 당시의 소득 수준의 분포를 보면, 소득 수준이 높을수록 파킨슨 환자의 발생률이 높으나, 인지기능 저하 발생의 경우에는 소득분위 '0'인 가장 낮은 소득 분위군에서 인지기능 저하 발생이 통계적으로 유의하게 많이 되었고 나머지 분위는 비슷한 수준이었다. 또한 치매 발생에서도 소득분위 '0'인 가장 낮은 소득 분위군에서 치매 발생이 통계적으로 유의하게 높았다. 파킨슨병 발생 당시 거주지역은 시·군·구가 41.6%로 가장 높고 서울특별시 및 광역시는 비슷한 분포로 되어 있고, 읍·면·동은 12.4%로 낮은 분포를 보였다. 이중 인지기능 저하의 발생은 서울특별시 (41.9%)보다는 통계적으로 유의하게

읍·면·동 (51.2%)에서 더 높게 발생하였으며, 치매의 경우에도 서울특별시 (32.7%)보다는 통계적으로 유의하게 읍·면·동 (40.9%)에서 더 높게 발생하여 도시보다는 촌에서 인지기능 저하 및 치매의 발생률이 높은 결과를 보였다. 파킨슨병은 진단 당시 비흡연자가 73.5%로 비흡연자의 비율이 높으며, 이중 인지기능 저하 발생은 비흡연자 47.8%, 과거 혹은 현재 흡연자 40.7%로 통계적으로 유의하게 비흡연자에서 흡연자보다 인지기능 저하 발생률이 높았으며, 치매의 경우에도 비흡연자 36.1%, 과거 혹은 현재 흡연자 29.7%로 통계적으로 유의하게 비흡연자에서 흡연자보다 치매 발생률이 높았다. 읍주의 경우에는 파킨슨병 진단 당시 신체활동을 안한 군(47.8%), 주 5회 이상 신체활동을 한 군(48.8%)로 나머지 신체활동을 주 1-2회 혹은 주 3-4회 한 군에 비해 인지기능 저하 발생률이 통계적으로 유의하게 높았으며, 치매의 경우에도 신체활동을 안한 군(37.1%), 주 5회 이상 신체활동을 한 군(39.4%)이 치매 발생률이 통계적으로 유의하게 높았다. BMI의 경우에는 저체중군(35.9%)보다는 정상체중군(43.6%), 과체중군(46.8%), 비만군(47.5%)로 체중이 증가할수록 인지기능 저하 발생률이 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 치매 발생률도 저체중군(28.6%)보다는 정상체중군(32.0%), 과체중군(35.4%), 비만군(36.2%)로 체중이 증가할수록 통계적으로 유의하게 높았다. 파킨슨병 발생 당시 정신질환은 56.8%, 고혈압 61.4%, 이상지질혈증 56.7%, 당뇨 44.5% 등으로 동반 질환의 빈도가 높았으며, 파킨슨병 인지기능 저하 군에서 정신질환은 60.8%, 고혈압 66.5%, 뇌졸중 31.2%, 이상지질혈증 57.5%, 만성폐쇄성폐질환 8.5%, 당뇨 47.5%로 파킨슨병 인지기능 정상 군에 비해 통계적으로 유의하게 동반비율이 높았다. 파킨슨병 치매 군에서 정신질환은 61.7%, 고혈압 69.0%, 뇌졸중 34.1%, 심혈관 질환 6.3%, 만성 폐쇄성 폐질환 9.2%, 당뇨 49.4%로 치매가 발생하지 않은 군에 비해 치매 발생군에서 파킨슨병 진단 당시 동반 질환의 비율이 통계적으로 유의하게 높았다. 파킨슨병 진단 3개월 이내의 초기 levodopa equivalent dose (LED)는 인지기능 저하군에서는  $410 \pm 428$  mg/day, 정상 인지기능 군에서는  $367 \pm 423$  mg/day로 통계적으로 유의하게 인지기능 저하 발생군에서 초기 LED가 많았으며, 치매 발생군에서도  $4.27 \pm 444$  mg/day로 치매가 동반되지 않은 파킨슨 환자군  $365 \pm 414$  mg/day에 비해 통계적으로 유의하게 LED 값이 많아 초기 levodopa 복용량이 많은 경우 인지기능 저하 및 치매 발생비율이 높았다. Dopamine Agonist (DA) 복용량의 경우에는 DA용량은 인지기능 저하군에서는  $18 \pm 56$ mg, 정상기능 인지군에서는  $18 \pm 56$ mg으로 통계적으로 유의하게 DA의 용량은 파킨슨병 인지기능 저하 발생군에서 더 적게 복용했으며, 치매 발생군에서는 초기 DA용량이  $48 \pm 75$ mg, 치매가 발생하지 않은 군에서는 초기 DA용량이  $64 \pm 93$ mg으로 통계적으

로 유의하게 치매 발생군에서 초기 DA복용량이 적었다. Charlson 동반질환지수(Charlson's Comorbidity Index score)는 파킨슨병 발생 당시 '0점'과 '3점 이상'에서 45.2% 및 48.0%로 파킨슨병 인지기능 저하군에서 통계적으로 유의하게 다른 점수 군에 비해 발생 비율이 높았으며, 파킨슨병 치매의 경우에는 파킨슨병 발생 당시 '0점'과 '3점 이상'에서 35.4% 및 37.6%로 통계적으로 유의하게 다른 점수 군에 비해 파킨슨병 치매 발생 비율이 높았다. 파킨슨병 발병 당시 항정신계 약제 중 antidepressant는 23.7%, antipsychotics는 73.9%, anxyolytics 82.5%, hypnotics 49.4%, mood stabilizer 51.9%를 복용하고 있으며, 파킨슨병 인지기능 저하 군에서 다른 약제에 비해 파킨슨병 진단 당시 antipsychotics는 75.5%, anxyolytics 84.8%로 통계적으로 유의하게 인지기능 정상 군에 비해 복용 비율이 높았다. 또한 파킨슨병 치매군에서는 파킨슨병 진단 당시 antipsychotics는 74.7%, anxyolytics 84.7%로 통계적으로 유의하게 비 치매군에 비해 복용 비율이 높았다. 파킨슨병 환자 중 전 추적관찰 기간 중 15,127명인 43.5%가 사망하였으며, 파킨슨병 인지기능 저하군에선 49.9%로 통계적으로 유의하게 사망 비율이 높았고, 파킨슨병 치매군에서는 58.8%로 비 치매군에 비해 통계적으로 유의하게 사망률이 높았다.

## 2. 파킨슨병과 인지기능 저하 및 치매의 발생의 위험비 분석

파킨슨병 환자에서 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비를 보기 위한 인지기능 저하와 관련이 있다고 생각되는 파킨슨병 진단 당시의 여러 인구 사회학적 특징을 검진 DATA를 포함한, LED, 항정신계약제들의 단변량 분석을 통한 위험비(crude Hazard Ratio (cHR)) 및 파킨슨병 발생 연령, 성별, 소득수준, 거주지역, 흡연여부, 음주, 신체활동정도, BMI, 동반질환 유무, CCI, 초기 LED, 항정신계 약제 복용 유무에 대해 보정한 다변량 분석을 통한 위험비(adjusted HR (aHR))를 확인하였다<표 4-4>. 검진 DATA가 포함된 다변량 분석에 의하면, 파킨슨병 인지기능 저하 발생은 파킨슨병 발생 연령이 40-49세인 경우에는 1.30 (95%CI 0.71-2.38)로 인지기능 저하 발생의 위험비가 통계적 유의성이 없었으나 이후 연령부터 80세 이상까지 위험비가 지속적으로 증가하여 80세 이상에서는 12.55 (95%CI 7.03-22.39)로 연령이 높을수록 그 위험비가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 파킨슨병 치매의 발생에서도 파킨슨병 발생 연령이 40-49세에서는 1.13 (95%CI 0.44-2.90)로 인지기능 저하 발생의 위험비가 통계적 유의성이 없었으나 이후 연령부터 80세 이상까지 위험비가 지속적으로 증가하여 80세 이상에서는 24.36 (95%CI 10.05-59.07)로 연령이 높을수록 그 위험비가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 성별은

단변량 분석에서는 인지기능 저하 및 치매 발생과 연관성이 있어서 여자에서 통계적으로 유의하게 발생의 위험비가 1.04 (95%CI 1.01-1.07) 및 1.07 (95%CI 1.03-1.10)로 높은 결과를 보였으나 보정을 한 다변량 분석 결과 성별에 따른 위험비의 차이는 통계적 유의성을 보이지 못했다. 소득수준에 따른 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비 분석 결과 단변량 분석에서는 저소득층이 고 소득층에 비해 인지기능 저하 및 치매 발생 위험이 통계적으로 유의하게 낮은 결과를 보였으나 다변량 분석 결과 통계적 유의성을 보지 못하였다. 거주지역에 따른 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비 분석 결과에 의하면 단변량 분석 및 다변량 분석 결과 모두 서울에 비해 읍·면·동의 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다. 과거 혹은 흡연자의 경우에는 비흡연자에 비해 단변량 분석에서는 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비가 0.90 (95%CI 0.84-0.96) 및 0.88 (95%CI 0.82-0.95)로 통계적으로 유의하게 낮았으나 다변량 분석에서는 과거 혹은 흡연자의 경우에 발생 위험비가 높은 경향이 있었으나 통계적 유의성을 보이지 못하였다. 음주의 경우에는 단변량 분석에서는 저위험 음주군에서는 파킨슨병 인지기능 저하 및 파킨슨병 치매 발생 위험비가 0.85 (95%CI 0.80-0.90), 0.76 (95%CI 0.71-0.82)로 낮았으며 고위험 음주군에서는 파킨슨병 인지기능 저하 및 파킨슨병 치매 발생 위험비가 1.29 (95%CI 1.09-1.53) 및 1.30 (95%CI 1.07-1.57)으로 통계적으로 유의하게 높았다. 그러나 다변량 분석에서는 파킨슨병 인지기능 저하발생은 저위험 음주군 및 고위험 음주군에서 각각 위험비가 1.10 (95%CI 1.03-1.19) 및 1.28 (95%CI 1.07-1.52)로 통계적으로 유의하게 높았다. 파킨슨병 치매 발생은 고위험 음주군에서만 위험비가 1.26 (95%CI 1.03-1.53)으로 통계적으로 유의하게 높았다. 신체활동 정도에 대한 단변량 분석에 의한 파킨슨병 인지기능 저하 발생 위험비는 신체활동 주당 1-2회인 경우에는 0.77 (95%CI 0.72-0.83) 및 주당 3-4회인 경우에는 0.88 (95%CI 0.80-0.97)로 통계적으로 유의하게 운동을 안 하거나 주에 5회 이상 운동을 하는 경우에 비해 낮았다. 또한 파킨슨병 치매 발생 위험비도 신체활동 주당 1-2회인 경우에는 0.68 (95%CI 0.62-0.74) 및 주당 3-4회인 경우에는 0.76 (95%CI 0.68-0.86)로 통계적으로 유의하게 낮았다. 신체활동 정도에 대한 다변량 분석 결과는 파킨슨병 치매 발생 위험비는 신체활동 당 1-2회인 경우에는 0.87 (95%CI 0.79-0.96)로 통계적으로 유의하게 낮았다. BMI의 경우에는 단변량 분석에서 비만의 경우에만 파킨슨병 인지기능 저하 발생의 위험비가 1.28 (95%CI 1.02-1.61)로 통계적으로 유의하게 높았으며, 다변량 분석 결과 BMI와 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생의 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 파킨슨병 진단 초기 복용하는 LED에 대한 파킨슨병 인지기능 저하 발생의 단변량 분석 결과 LED가 높을수록 이중 levodopa

복용 용량은 많을수록 위험비가 1.02 (95%CI 1.02-1.03)가 증가하였고 Dopamine agonist 용량은 파킨슨병 인지기능 저하 발생에 대한 위험비가 0.95 (95%CI 0.93-0.98)로 통계적으로 유의하게 낮았다. 파킨슨병 치매 발생에서도 Levodopa 복용 용량은 많을수록 위험비가 1.03 (95%CI 1.03-1.03)로 증가하였고 Dopamine agonist 용량은 파킨슨병 인지기능 저하 발생에 대한 위험비가 0.90 (95%CI 0.87-0.93)로 통계적으로 유의하게 낮았다. 파킨슨병 진단 초기 복용하는 LED에 대한 파킨슨병 인지기능 저하 발생의 다변량 분석 결과에 의하면 파킨슨병 인지기능 저하 발생 위험비, 파킨슨병 치매 발생 위험비는 각각 1.01 (95%CI 1.01-1.02) 및 1.02 (95%CI 1.01-1.03)로 통계적으로 유의하게 높았다. 동반 질환이 있는 경우 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생에 대한 단변량 분석 결과 위험비가 모두 증가 하였으며 분석 질환 중 고혈압이 동반된 경우 파킨슨병 인지기능 저하 발생의 위험비는 1.45 (95%CI 1.40-1.49), 치매 발생 위험비는 1.61 (95%CI 1.55-1.67)로 가장 높았다. 그러나 다변량 분석 결과에 의하면 이상지질혈증에서는 파킨슨병 인지기능 저하 발생 위험비 1.13 (95%CI 1.06-1.21), 당뇨 1.08 (95%CI 1.01-1.15)로 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 파킨슨병 치매 발생 위험비는 뇌졸중에서는 1.21 (95%CI 1.13-1.3), 당뇨의 경우에는 1.15 (1.07-1.23) 증가하였다. CCI는 단변량 분석에서는 파킨슨병 인지기능 저하 발생의 위험비는 1점에서 0.83 (95%CI 0.73-0.94), 2점에서는 0.86 (95%CI 0.79-0.94)로 통계적으로 유의하게 낮았으며, 3점 이상에서는 1.23 (95%CI 1.19-1.28)로 통계적으로 유의하게 높았다. 단변량 분석에서는 파킨슨병 치매 발생의 위험비는 1점에서 0.65 (95%CI 0.55-0.75), 2점에서는 0.74 (95%CI 0.67-0.82)로 통계적으로 유의하게 낮았으며, 3점 이상에서는 1.22 (95%CI 1.17-1.27)로 통계적으로 유의하게 높았다. 다변량분석에서는 CCI 3점 이상인 경우에는 파킨슨병 치매 발생 위험비가 1.10 (95%CI 1.02-1.19)로 통계적으로 유의하게 높았다. 항정신계약제 복용 유무에 따른 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비에 대한 단변량 분석 결과 antidepressant, antipsychotics, anxiolytics, hypnotics, mood stabilizer 모두 복용한 경우 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비가 1.12-1.40으로 높았으나, 다변량 분석 결과 파킨슨병 인지기능 저하 발생 위험비는 antidepressant를 복용한 경우 1.18 (95%CI 1.09-1.27), antipsychotics는 1.14 (95%CI 1.05-1.23), hypnotics는 1.11 (95%CI 1.03-1.19)로 통계적으로 유의하게 높았다. 그러나 파킨슨병 치매 발생의 경우에는 발생 위험비가 antidepressant를 복용한 경우에만 1.22 (95%CI 1.12-1.33)로 통계적 위험비가 증가하였다.

검진 DB를 포함한 연구 대상자는 전체 파킨슨병 환자의 30%정도 밖에 포함되지

않아 분석에 영향을 줄 수 있어서 추가적으로 검진 DB를 미포함 시킨 다변량 분석을 하였다 <표 4-5>. 파킨슨병 인지저기능 저 발생은 파킨슨병 발생 연령 50-59세에서는 2.48 (95%CI 1.81-3.40)부터 80세 이상까지 위험비가 지속적으로 증가하여 80세 이상에서는 9.81 (95%CI 7.16-13.45)로 연령이 높을수록 그 위험비가 통계적으로 유의하게 증가한다. 파킨슨병 치매의 발생에서는 파킨슨병 발생 연령이 50-59세에서는 3.47 (95%CI 2.04-5.88)로 치매 발생의 위험비가 80세 이상까지 지속적으로 증가하여 80세 이상에서는 23.42 (95%CI 13.82-39.70)로 연령이 높을수록 그 위험비가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 여자에서 통계적으로 유의하게 파킨슨병 인지기능 저하 발생의 위험비가 0.90 (95%CI 0.87-0.93) 및 파킨슨병 치매 발생의 위험비는 0.92 (95%CI 0.88-0.95)로 여성에서 남성에 비해 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생의 위험비가 낮은 결과를 보였다. 소득수준에 따른 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비 분석결과 소득분위 '0'인 그룹의 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다. 거주지역에 따른 파킨슨병 인지기능 저하 발생 및 치매 발생 위험비 분석 결과 두 군 모두 통계적으로 유의하게 서울보다는 지역에서 위험비가 증가하였다. 파킨슨병 진단 초기 복용하는 LED가 높을수록 파킨슨병 인지기능 저하 발생 위험비, 파킨슨병 치매 발생 위험비는 각각 1.01 (95%CI 1.01-1.01) 및 1.02 (95%CI 1.01-1.02)로 통계적으로 유의하게 높았다. 동반 질환이 있는 경우 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생에 대한 위험비는 이상지질혈증에서는 파킨슨병 인지기능 저하 발생 위험비 1.08 (95%CI 1.04-1.12), 당뇨 1.09 (95%CI 1.06-1.13)로 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 파킨슨병 치매 발생 위험비는 뇌졸중에서는 1.11 (95%CI 1.07-1.18), 당뇨의 경우에는 1.15 (1.11-1.20) 증가하였다. 그러나 심혈관 질환이 동반 된 경우에는 파킨슨병 인지기능 저하 발생에 대한 위험비는 0.89 (95%CI 0.83-0.95), 파킨슨병 치매 발생에 대한 위험비는 0.92 (95%CI 0.86-0.99)로 낮았다. CCI는 파킨슨병 인지기능 저하 발생 위험비는 3점 이상에서는 1.06 (95%CI 1.02-1.10)로 통계적으로 유의하게 높았고, 파킨슨병 치매 발생의 위험비는 3점 이상에서는 1.05 (95%CI 1.01-1.09)로 통계적으로 유의하게 높았다. 항정신계약제 복용 유무에 따른 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비 분석 결과 antidepressant, antipsychotics, anxiolytics, hypnotics 복용한 경우 파킨슨병 인지기능 저하 발생 위험비가 1.01-1.20으로 높았으나, 파킨슨병 치매 발생의 경우에는 발생 위험비가 antidepressant를 복용한 경우에는 1.21 (95%CI 1.15-1.26), hypnotics를 복용한 경우에는 1.06 (95%CI 1.01-1.11)로 통계적 위험비가 증가하였다.

<표 4-3> 파킨슨병 환자군에서 인지기능 저하 및 치매 유무에 따른 기본 인구 사회학적 특징 비교

Variables	Total (N=34,811) N(%)	인지저하			치매			P-value
		무 N=18,896 (54.3%)	유 N=15,915 (45.7%)	P-value	무 N=22,459 (64.5%)	유 N=12,352 (35.5%)	P-value	
<40세	261 (0.8)	221 (84.7)	40 (15.3)		247 (94.6)	14 (5.4)		
40-49세	1,948 (5.6)	1,620 (83.2)	328 (16.8)		1,821 (93.5)	127 (6.5)		
50-59세	5,793 (16.6)	4,195 (72.4)	1,598 (27.6)		4,988 (86.1)	805 (13.9)		
파킨슨병 발생 연령	11,314 (32.5)	6,028 (53.3)	5,286 (46.7)	<0.0001	7,395 (65.4)	3,919 (34.6)	<0.0001	
60-69세	12,517 (36.0)	5,484 (43.8)	7,033 (56.2)		6,481 (51.8)	6,036 (48.2)		
70-79세	2,971 (8.5)	1,345 (45.3)	1,626 (54.7)		1,524 (51.3)	1,447 (48.7)		
≥80세								
mean±S.D.*	66.82 ± 10.18	64.57±10.86	69.48±8.59		64.59±10.66	70.87±7.76		
성별								
남	16,975 (48.8)	9,717 (57.2)	7,258 (42.8)	<0.0001	11,430 (67.3)	5,545 (32.7)	<0.0001	
여	17,829 (51.2)	9,176 (51.5)	8,653 (48.5)		11,026 (61.8)	6,803 (38.2)		
소득수준 (분위)								
0	2,669 (7.8)	1,248 (46.8)	1,421 (53.2)		1,473 (55.2)	1,196 (44.8)		
1-5	4,896 (14.3)	2,715 (55.5)	2,181 (44.5)		3,271 (66.8)	1,625 (33.2)		
6-10	4,803 (14.1)	2,758 (57.4)	2,045 (42.6)	<0.0001	3,238 (67.4)	1,565 (32.6)	<0.0001	
11-15	7,573 (22.2)	4,191 (55.3)	3,382 (44.7)		5,000 (66.0)	2,573 (34.0)		
16-20	14,206 (41.6)	7,622 (53.7)	6,584 (46.3)		9,038 (63.6)	5,168 (36.4)		
서울특별시	8,046 (23.1)	4,675 (58.1)	3,371 (41.9)		5,412 (67.3)	2,634 (32.7)		
광역시	7,960 (22.9)	4,235 (53.2)	3,725 (46.8)		5,239 (65.8)	2,721 (34.2)		
거주 지역	14,469 (41.6)	7,863 (54.3)	6,606 (45.7)	<0.0001	9,239 (63.9)	5,230 (36.1)	<0.0001	
시·군·구	4,301 (12.4)	2,098 (48.8)	2,203 (51.2)		2,542 (59.1)	1,759 (40.9)		
읍·면·동								
흡연								
비흡연	7,724 (73.5)	4,034 (52.2)	3,690 (47.8)	<0.0001	4,934 (63.9)	2,790 (36.1)	<0.0001	

Variables	Total (N=34,811) N(%)	인지저하		치매		
		무 N=18,896 (54.3%)	유 N=15,915 (45.7%)	무 N=22,459 (64.5%)	유 N=12,352 (35.5%)	P-value
음주+	과거 혹은 현재 흡연	1,650 (59.3)	1,131 (40.7)	1,954 (70.3)	827 (29.7)	
	비음주	3,369 (51.5)	3,179 (48.5)	4,084 (62.4)	2,464 (37.6)	
	저위험음주	2,171 (59.3)	1,487 (40.7)	2,625 (71.8)	1,033 (28.2)	
	중위험음주	43 (59.7)	29 (40.3)	52 (72.2)	20 (27.8)	<0.0001
신체활동	고위험음주	137 (48.6)	145 (51.4)	169 (59.9)	113 (40.1)	
	안함	3,139 (52.2)	2,879 (47.8)	3,785 (62.9)	2,233 (37.1)	
	1-2회/주	1,349 (60.0)	901 (40.0)	1,642 (73.0)	608 (27.0)	
	3-4회/주	553 (55.4)	445 (44.6)	700 (70.1)	298 (29.9)	<0.0001
BMI#	5회 이상/주	620 (51.2)	592 (48.8)	735 (60.6)	477 (39.4)	
	저체중	139 (64.1)	78 (35.9)	155 (71.4)	62 (28.6)	
	정상체중	1,955 (56.4)	1,511 (43.6)	2,356 (68.0)	1,110 (32.0)	
	과체중	1,604 (53.2)	1,412 (46.8)	1,949 (64.6)	1,067 (35.4)	0.0003
등반진환	비만	2,147 (52.5)	1,946 (47.5)	2,613 (63.8)	1,480 (36.2)	
	정신질환	10,109 (54.0)	9,674 (60.8)	12,163 (54.2)	7,620 (61.7)	<0.0001
	고혈압	10,793 (57.1)	10,586 (66.5)	12,858 (57.3)	8,521 (69.0)	<0.0001
	뇌졸중	5,035 (26.7)	4,969 (31.2)	5,792 (25.8)	4,212 (34.1)	<0.0001
동반진환	심혈관질환	1,108 (5.9)	950 (6.0)	1,276 (5.7)	782 (6.3)	0.014
	만성폐쇄성 폐질환	1,349 (7.1)	1,356 (8.5)	1,573 (7.0)	1,132 (9.2)	<0.0001
	만성신질환	503 (2.7)	332 (2.1)	564 (2.5)	271 (2.2)	0.0642

Variables	Total (N=34,811) N(%)	인지저하			치매		
		부 N=18,896 (54.3%)	유 N=15,915 (45.7%)	P-value	부 N=22,459 (64.5%)	유 N=12,352 (35.5%)	P-value
이상지질혈증	19,751 (56.7)	10,593 (56.1)	9,158 (57.5)	0.0054	12,741 (56.7)	7,010 (56.8)	0.9685
당뇨	15,483 (44.5)	7,918 (41.9)	7,565 (47.5)	<0.0001	9,382 (41.8)	6,101 (49.4)	<0.0001
Initial daily LED <sup>§</sup> , 100mg/day (mean±S.D)	3.87±4.26	3.67±4.23	4.1±4.28	<0.0001	3.65±4.14	4.27±4.44	<0.0001
LD	3.23±3.84	3±3.83	3.51±3.84	<0.0001	2.98±3.76	3.69±3.96	<0.0001
DA	0.19±0.56	0.19±0.56	0.18±0.56	0.006	0.2±0.57	0.16±0.54	<0.0001
CCI <sup>  </sup>							
0	22,535 (64.7)	12,345 (54.8)	10,190 (45.2)		14,567 (64.6)	7,968 (35.4)	
1	680 (2.0)	415 (61.0)	265 (39.0)	<0.0001	515 (75.7)	165 (24.3)	<0.0001
2	1,410 (4.1)	837 (59.4)	573 (40.6)		1,019 (72.3)	391 (27.7)	
≥3	10,186 (29.3)	5,299 (52.0)	4,887 (48.0)		6,358 (62.4)	3,828 (37.6)	
antidepressant	8,245 (23.7)	4,045 (49.1)	4,200 (26.4)	<0.0001	4,933 (22.0)	3,312 (26.8)	<0.0001
antipsychotics	25,717 (73.9)	13,701 (53.3)	12,016 (75.5)	<0.0001	16,487 (73.4)	9,230 (74.7)	0.0075
anxiolytics	28,702 (82.5)	15,212 (53.0)	13,490 (84.8)	<0.0001	18,238 (81.2)	10,464 (84.7)	<0.0001
hypnotics	9,090 (26.1)	4,494 (49.4)	4,596 (28.9)	<0.0001	5,467 (24.3)	3,623 (29.3)	<0.0001
mood stabilizer	3,234 (9.3)	1,678 (51.9)	1,556 (9.8)	0.0041	2,010 (9.0)	1,224 (9.9)	0.0032
사망	15,127 (43.5)	7,187 (38)	7,940 (49.9)	<0.0001	7,860 (35.0)	7,267 (58.8)	<0.0001

\*S.D.: Standard deviation, 표준편차

<sup>†</sup>저위험증군(남자:0~40g/일, 여자:0~20g/일), 중위험증군(남자:40~60g/일, 여자:20~40g/일), 고위험증군(남자:60g/일 이상, 여자:40g/일 이상)

<sup>‡</sup>BMI: Basal Metabolic Index, 저체중 (underweight: 18.5 kg/m<sup>2</sup>미만), 정상체중 (normal weight: 18.5kg/m<sup>2</sup>이상 23.0kg/m<sup>2</sup>미만), 과체중(overweight: 23.0kg/m<sup>2</sup>이상 25.0kg/m<sup>2</sup>미만), 비만 (obese: 25.0kg/m<sup>2</sup>이상)

<sup>§</sup>LED: Levodopa Equivalent Dosage, LD: Levodopa, DA: dopamine agonist, initial daily LED: 파킨슨병 진단 3개월 이내 복용한 용량

<sup>||</sup>Charlson's Comorbidity Index score (CCI)

<표 4-4> 파킨슨병 환자에서 인지기능 저하 및 치매의 발생 위험비(Hazard Ratio (HR)) 비교 (검진 DB포함)

Variables	Crude HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )				Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )			
	인지기능 저하		치매		인지기능 저하		치매	
	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value
<40세	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
40-49세	1.34 (0.97-1.87)	0.0782	1.47 (0.84-2.54)	0.1755	1.30 (0.71-2.38)	0.4014	1.13 (0.44-2.90)	0.8024
50-59세	2.56 (1.87-3.5)	<0.0001	3.56 (2.1-6.04)	<0.0001	2.71 (1.53-4.81)	0.0007	2.84 (1.17-6.90)	0.0208
60-69세	5.42 (3.97-7.39)	<0.0001	10.94 (6.47-18.48)	<0.0001	5.80 (3.27-10.26)	<0.0001	9.09 (3.77-21.90)	<0.0001
70-79세	8.42 (6.17-11.49)	<0.0001	19.90 (11.78-33.63)	<0.0001	9.23 (5.21-16.34)	<0.0001	17.07 (7.08-41.15)	<0.0001
≥80세	10.34 (7.55-14.15)	<0.0001	25.72 (15.19-43.55)	<0.0001	12.55 (7.03-22.39)	<0.0001	24.36 (10.05-59.07)	<0.0001
성별								
남	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
여	1.04 (1.01-1.07)	0.0182	1.07(1.03-1.10)	0.0005	0.98 (0.91-1.05)	0.538	1.01 (0.93-1.09)	0.8968
소득수준 (분위)								
0	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
1-5	0.75 (0.71-0.81)	<0.0001	0.67 (0.62-0.72)	<0.0001	0.89 (0.73-1.09)	0.2695	0.95 (0.76-1.19)	0.6434
6-10	0.70 (0.66-0.75)	<0.0001	0.65 (0.60-0.70)	<0.0001	0.93 (0.76-1.13)	0.4658	1.04 (0.83-1.3)	0.74
11-15	0.74 (0.70-0.79)	<0.0001	0.68 (0.63-0.72)	<0.0001	0.93 (0.77-1.13)	0.4737	1.01 (0.81-1.25)	0.9525
16-20	0.79 (0.74-0.83)	<0.0001	0.74 (0.69-0.79)	<0.0001	0.89 (0.73-1.07)	0.2142	0.93 (0.75-1.15)	0.5221
서울특별시	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
광역시	1.18 (1.12-1.23)	<0.0001	1.08 (1.02-1.14)	0.0054	1.26 (1.15-1.38)	<0.0001	1.19 (1.06-1.32)	0.0022
시·군·구	1.18 (1.13-1.23)	<0.0001	1.19 (1.13-1.24)	<0.0001	1.22 (1.12-1.33)	<0.0001	1.24 (1.12-1.37)	<0.0001
읍·면·동	1.35 (1.28-1.43)	<0.0001	1.36 (1.28-1.44)	<0.0001	1.28 (1.15-1.41)	<0.0001	1.27 (1.13-1.43)	<0.0001
흡연								
비흡연	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
과거 혹은 현재 흡연	0.90 (0.84-0.96)	0.002	0.88 (0.82-0.95)	0.0013	1.03 (0.95-1.12)	0.4268	1.08 (0.98-1.18)	0.1141

Variables	Crude HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )				Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )				
	인지기능 저하		치매		인지기능 저하		치매		
	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	
음주	비음주	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	저위험음주	0.85 (0.80-0.90)	<0.0001	0.76 (0.71-0.82)	<0.0001	1.10 (1.03-1.19)	0.009	1.06 (0.97-1.16)	0.1741
	중위험음주	0.79 (0.55-1.14)	0.2068	0.71 (0.46-1.10)	0.1214	1.06 (0.73-1.54)	0.7706	1.06 (0.67-1.67)	0.8013
	고위험음주	1.29 (1.09-1.53)	0.0026	1.30 (1.07-1.57)	0.0071	1.28 (1.07-1.52)	0.0067	1.26 (1.03-1.53)	0.0239
신체활동	인합	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	1-2회/주	0.77 (0.72-0.83)	<0.0001	0.68 (0.62-0.74)	<0.0001	0.93 (0.86-1.01)	0.0852	0.87 (0.79-0.96)	0.0054
	3-4회/주	0.88 (0.80-0.97)	0.0114	0.76 (0.68-0.86)	<0.0001	1.00 (0.90-1.11)	0.9634	0.93 (0.82-1.06)	0.282
	5회 이상/주	1.01 (0.93-1.11)	0.7633	1.07 (0.97-1.18)	0.1833	0.95 (0.87-1.05)	0.3064	1.02 (0.92-1.13)	0.7651
BMI#	저체중	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	정상체중	1.18 (0.94-1.48)	0.1511	1.06 (0.82-1.37)	0.6615	1.17 (0.92-1.47)	0.2017	1.04 (0.80-1.36)	0.75
	과체중	1.25 (1.00-1.57)	0.0552	1.15 (0.89-1.48)	0.29	1.20 (0.95-1.52)	0.1268	1.11 (0.85-1.45)	0.4366
	비만	1.28 (1.02-1.61)	0.0302	1.19 (0.92-1.53)	0.1826	1.19 (0.94-1.51)	0.1405	1.11 (0.85-1.44)	0.4518
동반질환	정신질환	1.30 (1.25-1.34)	<0.0001	1.32 (1.28-1.37)	<0.0001	1.01 (0.94-1.08)	0.7973	1.04 (0.96-1.13)	0.2895
	고혈압	1.45 (1.40-1.49)	<0.0001	1.61 (1.55-1.67)	<0.0001	0.99 (0.92-1.05)	0.6972	1.02 (0.94-1.10)	0.6252
	뇌졸중	1.21 (1.17-1.25)	<0.0001	1.39 (1.34-1.44)	<0.0001	1.05 (0.98-1.12)	0.149	1.21 (1.13-1.3)	<.0001
	심혈관질환	1.12 (1.05-1.19)	0.0009	1.20 (1.12-1.29)	0.0009	0.87 (0.76-0.99)	0.0411	0.93 (0.81-1.08)	0.3521
	만성폐쇄성 폐질환	1.31 (1.23-1.38)	<0.0001	1.41 (1.32-1.50)	<0.0001	0.99 (0.89-1.10)	0.8595	1.03 (0.91-1.16)	0.6517
	만성신질환	1.15 (1.03-1.28)	0.0149	1.22 (1.08-1.38)	0.0011	0.84 (0.68-1.04)	0.1067	0.87 (0.69-1.11)	0.2601
	이상지질혈증	1.24 (1.20-1.28)	<0.0001	1.18 (1.14-1.22)	<0.0001	1.13 (1.06-1.21)	0.0002	1.01 (0.94-1.09)	0.7385
	당뇨	1.34 (1.30-1.38)	<0.0001	1.44 (1.39-1.49)	<0.0001	1.08 (1.01-1.15)	0.0203	1.15 (1.07-1.23)	0.0002

Variables	Crude HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )			Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )		
	인지기능 저하		치매	인지기능 저하		치매
	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value
0	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
1	0.83 (0.73-0.94)	0.0026	0.65 (0.55-0.75)	<0.0001	0.97 (0.73-1.29)	0.836
2	0.86 (0.79-0.94)	0.0005	0.74 (0.67-0.82)	<0.0001	0.89 (0.74-1.08)	0.2374
≥3	1.23 (1.19-1.28)	<0.0001	1.22 (1.17-1.27)	<0.0001	1.10 (1.02-1.19)	0.0143
Initial daily LED <sup>s</sup>	1.02 (1.01-1.02)	<0.0001	1.02 (1.02-1.02)	<0.0001	1.02 (1.01-1.03)	<0.0001
LD	1.02 (1.02-1.03)	<0.0001	1.03 (1.03-1.03)	<0.0001		
100mg/day (mean±S.D)	0.95 (0.93-0.98)	0.0016	0.90 (0.87-0.93)	<0.0001		
antidepressant	1.36 (1.31-1.40)	<0.0001	1.36 (1.31-1.42)	<0.0001	1.18 (1.09-1.27)	<0.0001
antipsychotics	1.35 (1.30-1.40)	<0.0001	1.26 (1.21-1.32)	<0.0001	1.04 (0.95-1.13)	0.4405
anxiolytics	1.35 (1.30-1.41)	<0.0001	1.31 (1.25-1.38)	<0.0001	0.97 (0.87-1.09)	0.6419
hypnotics	1.41 (1.36-1.45)	<0.0001	1.40 (1.35-1.46)	<0.0001	1.05 (0.97-1.14)	0.2581
mood stabilizer	1.12 (1.07-1.18)	<0.0001	1.14 (1.07-1.21)	<0.0001	0.98 (0.88-1.10)	0.7414

-adjusted Hazard Ratio (adjusted HR): Based on Cox proportional hazard regression with competing risk analysis and adjusted for all variables.

<sup>a</sup>HR: Hazard Ratio, <sup>b</sup>CI: Confidence Interval, Ref<sup>c</sup>: Reference

<sup>s</sup>S.D.: Standard deviation, 표준편차

<sup>†</sup>저위험층(남자:0~40g/일, 여자:0~20g/일), 중위험층(남자:40~60g/일, 여자:20~40g/일), 고위험층(남자:60g/일 이상, 여자:40g/일 이상)

#BMI: Basal Metabolic Index, 저체중 (underweight: 18.5 kg/m<sup>2</sup> 미만), 정상체중 (normal weight: 18.5kg/m<sup>2</sup> 이상 23.0kg/m<sup>2</sup> 미만), 과체중(overweight: 23.0kg/m<sup>2</sup> 이상 25.0kg/m<sup>2</sup> 미만), 비만 (obese: 25.0kg/m<sup>2</sup> 이상)

<sup>§</sup>LED: Levodopa Equivalent Dosage, LD: Levodopa, DA: dopamine agonist, initial daily LED: 파킨슨병 진단 3개월 이내 복용한 용량

<sup>||</sup>Charlson's Comorbidity Index score (CCI)

<표 4-5> 파킨슨병 환자에서 인지기능 저하 및 치매의 발생 위험비(Hazard Ratio (HR)) 비교  
(검진 DB 미포함)

Variables	Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )				
	인지기능 저하		치매		
	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	
파킨슨병 발생 연령	<40세	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	40-49세	1.33 (0.96-1.84)	0.0914	1.44 (0.83-2.50)	0.1961
	50-59세	2.48 (1.81-3.40)	<0.0001	3.47 (2.04-5.88)	<0.0001
	60-69세	5.09 (3.73-6.96)	<0.0001	10.21 (6.04-17.27)	<0.0001
	70-79세	7.77 (5.69-10.62)	<0.0001	17.99 (10.64-30.43)	<0.0001
	≥80세	9.81 (7.16-13.45)	<0.0001	23.42 (13.82-39.70)	<0.0001
성별	남	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	여	0.90 (0.87-0.93)	<0.0001	0.92 (0.88-0.95)	<0.0001
소득수준 (분위)	0	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	1-5	0.87 (0.81-0.93)	<0.0001	0.83 (0.77-0.90)	<0.0001
	6-10	0.84 (0.79-0.90)	<0.0001	0.85 (0.79-0.92)	<0.0001
	11-15	0.83 (0.78-0.89)	<0.0001	0.82 (0.77-0.88)	<0.0001
	16-20	0.81 (0.77-0.86)	<0.0001	0.80 (0.75-0.85)	<0.0001
거주 지역	서울특별시	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	광역시	1.21 (1.15-1.27)	<0.0001	1.13 (1.07-1.19)	<0.0001
	시·군·구	1.16 (1.11-1.21)	<0.0001	1.15 (1.1-1.21)	<0.0001
	읍·면·동	1.21 (1.15-1.28)	<0.0001	1.18 (1.11-1.25)	<0.0001
동반질환	정신질환	1.04 (1.00-1.08)	0.0555	1.06 (1.02-1.11)	0.0045
	고혈압	0.98 (0.94-1.01)	0.2296	1.01 (0.96-1.05)	0.7914
	뇌졸중	1.00 (0.96-1.03)	0.8239	1.11 (1.07-1.16)	<0.0001
	심혈관질환	0.89 (0.83-0.95)	0.0008	0.92 (0.86-0.99)	0.0348
	만성폐쇄성 폐질환	0.97 (0.91-1.03)	0.2617	0.99 (0.93-1.06)	0.8115
	만성신질환	0.88 (0.79-0.98)	0.0223	0.90 (0.79-1.01)	0.0827
	이상지질혈증	1.08 (1.04-1.12)	<0.0001	0.99 (0.95-1.03)	0.6852
	당뇨	1.09 (1.06-1.13)	<0.0001	1.15 (1.11-1.20)	<0.0001
CCI <sup>§</sup>	0	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	1	1.11 (0.98-1.25)	0.1068	0.99 (0.85-1.16)	0.9376
	2	0.98 (0.90-1.06)	0.5681	0.93 (0.84-1.04)	0.1897
	≥3	1.06 (1.02-1.10)	0.005	1.05 (1.01-1.09)	0.0276
Initial daily LED <sup>§</sup> , 100mg/day (mean±S.D)	LED	1.01 (1.01-1.01)	<0.0001	1.02 (1.01-1.02)	<0.0001
	LD				
	DA				
항정신계 약제	antidepressant	1.20 (1.15-1.24)	<0.0001	1.21 (1.15-1.26)	<0.0001
	antipsychotics	1.11 (1.07-1.16)	<0.0001	1.01 (0.96-1.06)	0.7051
	anxiolytics	1.06 (1.01-1.11)	0.0194	1.02 (0.96-1.08)	0.5564
	hypnotics	1.10 (1.05-1.14)	<0.0001	1.06 (1.01-1.11)	0.0105
	mood stabilizer	1.01 (0.95-1.06)	0.8663	1.02 (0.96-1.08)	0.5092

-adjusted Hazard Ratio (adjusted HR): Based on Cox proportional hazard regression with competing risk analysis and adjusted for all variables.

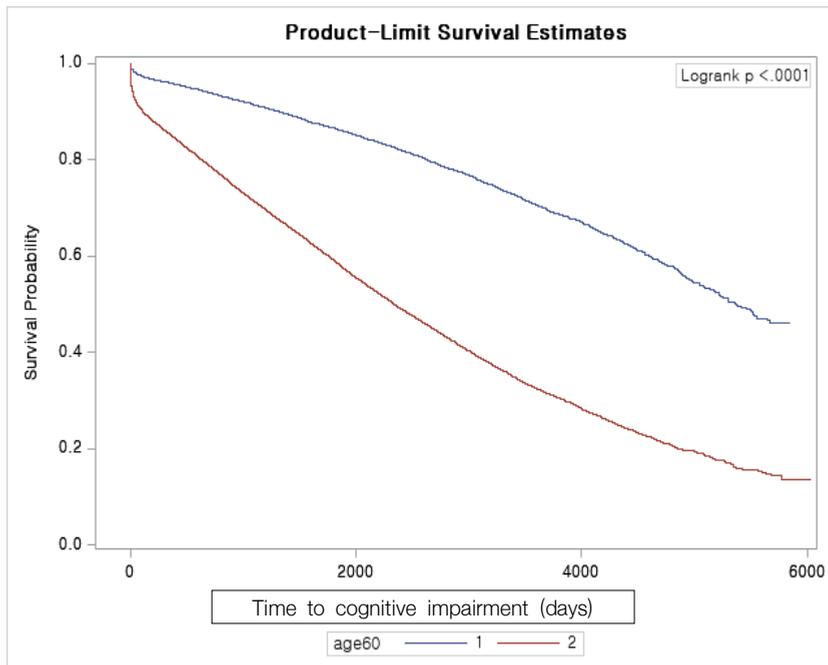
<sup>a</sup>HR: Hazard Ratio, <sup>b</sup>CI: Confidence Incidence, Ref<sup>c</sup>: Reference

<sup>§</sup>LED: Levodopa Equivalent Dosage, LD: Levodopa, DA: dopamine agonist, initial daily LED: 파킨슨병 진단 3개월 이내 복용한 용량

<sup>||</sup>Charlson's Comorbidity Index score (CCI)

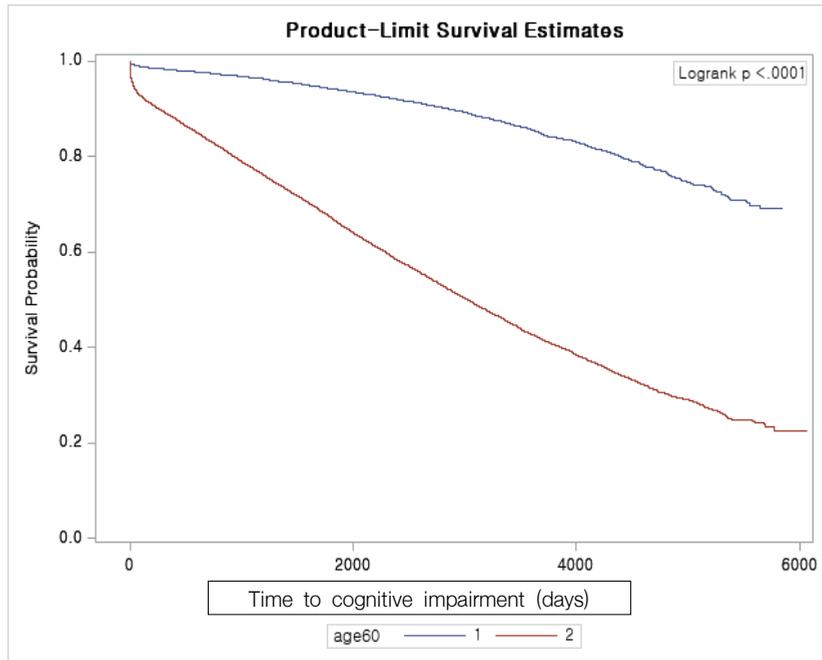
### 3. Kaplan-Meier Curve를 이용한 파킨슨 환자군에서 60세 이전과 이후에 인지 기능 저하 및 치매 누적 발생률 비교

Kaplan-Meier 분석을 이용하여 파킨슨 환자군에서 60세 이전과 이후에 인지기능 저하 발생까지의 누적 발생률을 비교한 결과 통계적으로 유의하게 60세 이후에 파킨슨병이 발생한 환자군에서 파킨슨 환자군에서 인지기능 저하 누적 발생률이 높았으며 [그림 4-5], 치매 발생까지의 누적 발생률을 비교한 결과 역시 통계적으로 유의하게 60세 이후에 파킨슨병이 발생한 경우에 치매 누적발생률이 높았다 [그림 4-6].



\*group 1: 파킨슨병 60세 이전 발생, group 2: 파킨슨 병 60세 이후에 발생

[그림 4-5] 파킨슨 환자군에서 60세 이전에 파킨슨병이 발생한 군과 60세 이후에 파킨슨병이 발생한 군에서 인지저하 발생까지의 Kaplan-Meier survival curve



\*group 1: 파킨슨병 60세 이전 발생, group 2: 파킨슨 병 60세 이후에 발생

[그림 4-6] 파킨슨 환자군에서 60세 이전에 파킨슨병이 발생한 군과 60세 이후에 파킨슨병이 발생한 군에서 치매 발생까지의 Kaplan-Meier survival curve

### 제3절 파킨슨병 환자에서 초기(2년 이내)에 인지기능 저하 및 치매 발생에 영향을 주는 인자 분석

#### 1. 파킨슨 환자군에서 발병 2년 이내와 이후에 인지기능 저하 및 치매 발생 유무에 따른 기본 인구 사회학적 특징 비교

본 연구 기간 중 새롭게 파킨슨병이 진단된 34,911명을 대상으로 16년간의 관찰 기간 중 15,915명에서 파킨슨병 인지기능 저하가 발생하였고 이중 파킨슨병 발병 이후 2년 이내에 인지기능 저하가 발생한 환자는 6,252명 (39.3%), 파킨슨병 발생 이후 2년 이후 파킨슨병 인지기능 저하가 발생한 환자는 9,663명 (61.7%)였다. 또한 파킨슨병 치매의 경우에는 12,352명에서 발생했으며, 파킨슨병 발생이 2년 이내에 발생한 경우에는 4,642명 (29.3%), 2년 이후 파킨슨병 치매가 발생한 경우에는 7,690명 (70.7%)였다 <표 4-6>. 파킨슨병 진단 후 2년 이내 파킨슨병 인지기능 저하가 발생한 환자들의 평균 나이는 72.11±8.11세 2년 이후 인지기능 저하가 발생한 환자들의 평균 나이는

73.94±8.38세로 2년 이내에 인지기능 저하 발생군이 2년 이후에 발생한 환자들에 비해 인지기능 저하 발생 나이가 약 1.8세 정도 어렸다. 파킨슨병 진단 후 2년 이내 파킨슨병 치매가 발생한 환자들의 평균 나이는 73.54±7.32세 2년 이후 치매가 발생한 환자들의 평균 나이는 75.44±7.51세로 2년 이내에 파킨슨병 치매 발생군이 2년 이후에 발생한 환자들에 비해 약 1.9세 정도 발생 나이가 어렸다. 파킨슨병 발병 이후 2년 이내, 2년 이후 인지기능 저하 발생 유무에 따른 파킨슨병 발생 연령을 보면 연령이 증가할수록 2년 이내에 인지기능 저하 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 파킨슨병 발병 당시 80세 이상의 파킨슨병 인지기능 저하 발생 환자들 중 55.6%에서 2년 이내에 파킨슨병 인지기능 저하가 발생하였다. 또한 파킨슨병 발병 이후 2년 이내, 2년 이후 치매 발생 유무에 따른 파킨슨병 발생 연령을 보면 연령이 증가할수록 2년 이내에 치매 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 파킨슨병 발병 당시 80세 이상의 파킨슨병 치매 환자들 중 54.5%에서 2년 이내에 파킨슨병 치매가 발생하였다. 성별에 따른 파킨슨병 발병 이후 2년 이내, 2년 이후 인지기능 저하 발생 유무에 따른 두 군 간의 차이를 보면, 남자 파킨슨 인지기능 저하 발생 환자 중 43.3%는 2년 이내 인지기능 저하 발생, 여자 파킨슨 인지기능 저하 발생 환자 중 36.7%는 2년 이내 인지기능 저하가 발생하여 남자 파킨슨 환자가 여자에 비해 2년 이내 인지기능 저하 발생비율이 통계적으로 유의하게 높다. 파킨슨병 치매의 경우에도, 남자 파킨슨 치매 발생 환자 중 39.9%는 2년 이내 치매 발생, 여자 파킨슨 치매 발생 환자 중 36.0%는 2년 이내 치매가 발생하여 남자 파킨슨 환자가 여자에 비해 2년 이내 파킨슨 치매 발생비율이 통계적으로 유의하게 높다. 파킨슨 인지 저하 및 치매 환자들의 진단 당시의 소득 수준의 분포는 파킨슨 발병 이후 2년 이내 및 2년 이후 인지기능 저하 및 치매 발생군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 파킨슨병 발생 당시 거주 지역은 2년 이내 및 2년 이후 치매가 발생한 환자에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 파킨슨병 인지저기능 하가 발생한 환자 중 진단 당시 비흡연자 중 36.0%, 과거 혹은 현재 흡연자 중 42.8%에서 파킨슨병 인지기능 저하가 2년 이내에 발생하여 통계적으로 유의하게 흡연자에서 비흡연자보다 2년 이내 파킨슨병 인지기능 저하 발생률이 높았으며, 치매의 경우에도 비흡연자 33.9%, 과거 혹은 현재 흡연자에서 41.6%로 통계적으로 유의하게 흡연자에서 비흡연자보다 통계적으로 유의하게 2년 이내 파킨슨병 치매 발생률이 높았다. 음주의 경우에는 파킨슨병 진단 당시 비음주 군에 비해 음주량이 증가할수록 2년 이내에 인지기능 저하 발생률이 통계적으로 유의하게 증가하여 파킨슨병 인지기능 저하 발생 환자 중 파킨슨병 진단 당시 고위험음

주군에서는 49.7%에서 2년 이내에 인지기능 저하가 발생하였다. 또한 치매에 있어서도 음주량이 증가할수록 2년 이내에 치매 발생률이 증가하여 고위험음주군에서는 45.1%로 2년 이내에 치매가 통계적으로 유의하게 발생하였다. 2년 이내, 이후 인지기능 저하 및 치매 발생에 신체활동 정도 및 BMI에 따른 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 파킨슨병 인지기능 저하 2년 이내 발생군에서 정신질환은 40.8%, 고혈압 41.1%, 뇌졸중 40.3%, 이상지질혈증 43.1%, 만성폐쇄성폐질환 45.6%, 심혈관 질환 44.4%, 만성 신질환 55.4%, 당뇨 47.5%로 파킨슨병 인지기능 저하 2년 이내 발생군에서 통계적으로 유의하게 동반질환에 따른 차이가 보였다. 파킨슨병 치매 군에서 정신질환은 39.5%, 고혈압 39.7%, 뇌졸중 39.7%, 심혈관질환 41.6%, 만성폐쇄성폐질환 44.4%, 당뇨 41.0%, 이상지질혈증 41.4%로 치매가 2년 이내 발생한 파킨슨 환자군에서 통계적으로 유의하게 동반 비율에 따른 치매 발생 시기의 차이를 보였다. 파킨슨병 진단 3개월 이내의 초기 levodopa equivalent dose (LED)는 파킨슨병 인지기능 저하 2년 이내 발생군에서는  $434\pm 468$  mg/day, 2년 이후 발생군에서는  $395\pm 404$  mg/day로 통계적으로 유의하게 2년 이내 인지기능 저하 발생군에서 초기 LED가 많았으며, 파킨슨병 치매 2년 이내 발생군에서는  $456\pm 493$  mg/day로 2년 이후 동반된 파킨슨 환자군  $309\pm 410$  mg/day에 비해 통계적으로 유의하게 LED값이 많아 초기 levodopa 복용량이 많은 경우 2년 이내 인지저하 및 치매 발생비율이 높았다. Dopamine Agonist (DA) 복용량의 경우에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. Charlson 동반질환지수 (Charlson's Comorbidity Index score)는 파킨슨병 발생 당시 '0점'과 '3점 이상'에서 36.8% 및 45.5%로 파킨슨병 인지기능 저하 2년 이내 발생군에서 통계적으로 유의하게 다른 점수 군에 비해 발생비율이 높았으며, 파킨슨병 2년 이내 치매 발생군에서 파킨슨병 발생 당시 '0점'과 '3점 이상'에서 35.6% 및 43.6%로 통계적으로 유의하게 다른 점수 군에 비해 파킨슨병 2년 이내 치매 발생 비율이 높았다. 파킨슨병 인지기능 저하 군에서 다른 약제에 비해 파킨슨병 진단 당시 antidepressant를 복용한 환자 중 46.3%, antipsychotics는 41.6%, anxiolytics 40.0%, hypnotics는 45.6%, mood stabilizer는 43.4%가 2년 이내에 파킨슨병 인지기능 저하가 발생하여 2년 이후 발생한 군과 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 파킨슨병 치매군에서는 파킨슨병 진단 당시 antidepressant를 복용한 환자 중 45.1%, antipsychotics는 40.0%, anxiolytics 38.5%, hypnotics는 44.8%, mood stabilizer는 42.6%가 2년 이내에 파킨슨병 치매가 발생하여 2년 이후 발생군과 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 파킨슨병 인지기능 저하군에서 인지기능 저하가 파킨슨병

발병 이후 2년 이내에 발생한 그룹은 사망률이 54.9%, 2년 이후에 발생한 그룹은 사망률이 46.7%로 통계적으로 유의하게 2년 이내에 파킨슨병 인지기능 저하가 발생한 그룹에서 사망률이 높았다. 파킨슨병 치매군에서는 치매가 파킨슨병 발병 이후 2년 이내에 발생한 그룹은 사망률이 64.4%, 2년 이후에 발생한 그룹은 사망률이 55.7%로 통계적으로 유의하게 2년 이내에 파킨슨병 치매가 발생한 그룹에서 사망률이 높았다.

## 2. 파킨슨병 환자군에서 발병 2년 이내 인지기능 저하 및 치매의 발생의 위험비 분석

파킨슨병 환자 중 인지기능 저하 및 치매 발생한 환자들을 대상으로 2년 이내 인지기능 저하 혹은 치매 발생에 대한 파킨슨병 진단 당시의 여러 인구사회학적 특징을 검진 DATA를 포함한 LED, 항정신계약제들의 단변량 분석을 통한 위험비(crude Hazard Ratio (CHR)) 및 파킨슨병 발생 연령, 성별, 소득수준, 거주지역, 흡연 여부, 음주, 신체활동 정도, BMI, 동반질환 유무, CCI, 초기 LED, 항정신계제 복용 유무에 대해 보정한 다변량 분석을 통한 위험비(adjusted HR)를 확인하였다<표 4-7>. 검진 DATA가 포함된 다변량 분석에 의하면, 파킨슨병 인지기능 저하가 파킨슨병 발생 2년 이내에 생긴 경우에는 80세 이상이 40세 미만에 비해 5.04로 통계적으로 유의하게 발생 위험비가 높았으나, 치매 2년 이내에 발생에서는 연령에 따른 위험비의 차이는 통계적으로 유의성을 보이지 못했다. 성별은 다변량 분석에서 모두 2년 이내 인지기능 저하 및 치매 발생에 있어 여자가 남자에 비해 통계적으로 유의하게 발생의 위험비가 0.76 (95%CI 0.68-0.86) 및 0.78 (95%CI 0.68-0.90) 낮은 결과를 보여 남성이 여성에 비해 2년 이내 인지기능 저하는 약 1.32배, 치매는 약 1.28배 정도 발생 위험비가 높았다. 소득수준 및 거주지역, 신체활동 정도에 따른 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비 분석 결과에 의하면 단변량 분석 및 다변량 분석 결과는 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. 과거 혹은 흡연자의 경우에는 비 흡연자에 비해 다변량 분석에서는 2년 이내 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비가 1.19 (95%CI 1.05-1.39) 및 1.20 (95%CI 1.04-1.39)로 통계적으로 유의하게 높았다. 음주의 경우에는 단변량 분석에서는 저위험 음주군에서는 2년 이내 파킨슨병 인지기능 저하 발생 위험비가 1.12 (95%CI 1.01-1.24), 1.45 (95%CI 1.15-1.85)로 높았으며, 저위험 음주군에서만 2년 이내 파킨슨병 치매 발생 위험비가 1.13 (95%CI 1.00-1.27)로 통계적으로 유의하게 높았으나 다변량 분석에서는 모두 통계적 유의성을 보지 못하였다. BMI의 경우에는 다변량 분석에서 과체중에서만 2년 이내 치매 발생 위험비가 저체중 대비 0.67 (95%CI 0.45-0.99)로 낮았다. 파킨슨병 진단 초기

복용하는 LED에 대한 파킨슨병 2년 내에 인지저하 및 치매 발생의 단변량 분석 결과 LED가 높을수록 이중 levodopa복용 용량은 많을수록 위험비가 1.02 (95%CI 1.02-1.03)로 증가하였고 Dopamine agonist 용량은 파킨슨병 2년 이내 인지기능 저하 발생과 통계적 유의성을 보이지 않았다. 파킨슨병 진단 초기 복용하는 LED에 대한 파킨슨병 2년 이내 인지기능 저하 및 치매 발생의 다변량 분석 결과에 의하면 파킨슨병 2년 이내 인지기능 저하 발생 위험비, 파킨슨병 2년 내 치매 발생 위험비는 각각 1.02 (95%CI 1.01-1.03) 및 1.02 (95%CI 1.01-1.04)로 통계적으로 유의하게 높았다. 동반 질환이 있는 경우 파킨슨병 2년 이내 인지기능 저하 발생에 대한 단변량 분석 결과 위험비가 뇌졸중을 제외하고는 모두 통계적으로 유의하게 증가하였으며 2년 이내 치매 발생 위험비는 모든 질환에서 통계적으로 유의하게 증가하였다. 그러나 다변량 분석 결과에 의하면 뇌졸중에서는 2년 이내 인지기능 저하 발생 위험비가 0.89 (95%CI 0.80-0.89)로 통계적으로 유의하게 낮았으며, 고혈압의 경우에는 2년 이내 인지기능 저하 발생 위험비는 1.14 (95%CI 1.02-1.27), 2년 이내 치매 발생 위험비는 1.25 (95%CI 1.09-1.43)으로 통계적으로 유의하게 높았다. 이상지질혈증에서는 파킨슨병 발생 2년 이내 인지기능 저하 발생 위험비 1.25 (95%CI 1.12-1.39), 파킨슨병 발생 2년 이내 치매 발생 위험비는 1.16 (95%CI 1.02-1.32)로 통계적으로 유의하게 높았다. CCI는 단변량 분석에서는 파킨슨병 발생 2년 이내 인지기능 저하 발생의 위험비는 3점 이상에서만 1.33 (95%CI 1.26-1.40)로 통계적으로 유의하게 높았고, 파킨슨병 발생 2년 이내 치매 발생의 위험비는 1점에서 0.66 (95%CI 0.49-0.90), 2점에서는 0.78 (95%CI 0.65-0.94)로 통계적으로 유의하게 낮았으며, 3점 이상에서는 1.31 (95%CI 1.23-1.39)로 통계적으로 유의하게 높았다. 그러나 다변량분석에서는 CCI 점수와 파킨슨병 발생 2년 이내 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 항정신계약제 복용 유무에 따른 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비에 대한 단변량 분석 결과 antidepressant, antipsychotics, anxyolytics, hypnotics, mood stabilizer 모든 분석 약제에 대해 복용력이 있는 경우 파킨슨병 발생 2년 이내 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비가 1.16-1.40으로 높았으나, 다변량 분석 결과 파킨슨병 2년 이내 인지기능 저하 발생 위험비는 antidepressant를 복용한 경우 1.32 (95%CI 1.18-1.48), antipsychotics는 1.33 (95%CI 1.16-1.53)으로 통계적으로 유의하게 높았으며, 파킨슨병 발생 2년 이내 치매 발생의 경우에는 발생 위험비가 antidepressant를 복용한 경우에는 1.35 (95%CI 1.18-1.54), antipsychotics는 1.30 (95%CI 1.10-1.53)로 통계적 위험비가

증가하였다.

추가적으로 검진 DB를 미포함 시킨 다변량 분석을 하였다 <표 4-8>. 파킨슨병 발생 2년 이내 인지기능 저하 발생은 파킨슨병 진단 당시 연령 60-69세에서는 2.18 (95%CI 1.02-4.49)부터 80세 이상까지 위험비가 지속적으로 증가하여 80세 이상에서는 4.35 (95%CI 2.06-9.17)로 연령이 높을수록 그 위험비가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 파킨슨병 발생 2년 이내 치매의 발생에서는 파킨슨병 진단 연령이 80세 이상인 경우에만 4.97 (95%CI 1.24-19.90)로 위험비가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 여자에서 통계적으로 유의하게 파킨슨병 발생 2년 이내 인지기능 저하 발생의 위험비가 0.79 (95%CI 0.75-0.83) 및 파킨슨병 발생 2년 이내 치매 발생의 위험비는 0.82 (95%CI 0.78-0.88)로 여성에서 남성에 비해 파킨슨병 진단 2년 이내 인지기능 저하 및 치매 발생의 위험비가 낮은 결과를 보였다. 소득수준 및 거주지역에 따른 파킨슨병 진단 2년 이내 인지기능 저하 발생 및 치매 발생 위험비는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 파킨슨병 진단 초기 복용하는 LED가 높을 수록 파킨슨병 진단 2년 이내 인지기능 저하 발생 위험비, 파킨슨병 진단 2년 이내 치매 발생 위험비는 각각 1.02 (95%CI 1.01-1.02) 및 1.02 (95%CI 1.02-1.03)로 통계적으로 유의하게 높았다. 동반질환이 있는 경우 파킨슨병 진단 2년 이내의 인지기능 저하 발생에 대한 위험비는 정신질환 0.94 (95%CI 0.88-1.00), 뇌졸중에서는 0.93(95%CI 0.88-0.98)로 통계적으로 유의하게 낮았으나 만성 신질환은 1.22 (95%CI 1.05-1.42), 이상지질혈증에서는 1.23 (95%CI 1.16-1.30)로 통계적으로 유의하게 높았다. 파킨슨병 발병 2년 이내 치매 발생 위험비는 만성신질환에서는 1.29 (95%CI 1.10-1.53), 이상지질혈증의 경우에는 1.21 (1.13-1.29)로 통계적으로 유의하게 높았다. CCI는 파킨슨병 발생 2년 이내 인지기능 저하 발생 위험비는 3점 이상에서만 1.15 (95%CI 1.09-1.22)로 통계적으로 유의하게 높았고, 파킨슨병 발생 2년 이내 치매 발생의 위험비는 3점 이상에서는 1.14 (95%CI 1.07-1.22)로 통계적으로 유의하게 높았다. 항정신계약제 복용 유무에 따른 파킨슨병 진단 2년 이내 인지기능 저하 발생 위험비는 antidepressant, antipsychotics, hypnotics 복용한 경우 1.11-1.27로 통계적으로 유의하게 높았으나, 파킨슨병 진단 2년 이내 치매 발생의 경우에는 발생 위험비가 antidepressant를 복용한 경우에는 1.30 (95%CI 1.21-1.39), antipsychotics의 경우에는 1.18 (95%CI 1.09-1.27), hypnotics를 복용한 경우에는 1.14 (95%CI 1.07-1.22)로 통계적 위험비가 증가하였다.

<표 4-6> 파킨슨병 환자 중 발병 2년 이내 및 2년 이후 인지기능 저하 및 치매 발생군의 기본 인구 사회학적 특징 비교

Variables	인지기능 저하				치매			
	Total (N=15,915)	2년 이내 N=6,252 (39.3%)	2년 이후 N=9,663 (61.7%)	P-value	Total (N=12,352)	2년 이내 N=4,662 (29.3%)	2년 이후 N=7,690 (70.7%)	P-value
	<40세	40	7 (17.5)	33 (82.5)		14	2 (14.3)	12 (85.7)
40-49세	328	67 (20.4)	261 (79.6)		127	21 (16.5)	106 (83.5)	
50-59세	1,598	422 (26.4)	1,176 (73.6)	< 0.0001	805	178 (22.1)	627 (77.9)	< 0.0001
60-69세	5,286	1,762 (33.3)	3,524 (66.7)		3,919	1,158 (29.5)	2,761 (70.5)	
70-79세	7,033	3,088 (43.9)	3,945 (56.1)		6,036	2,513 (41.6)	3,523 (58.4)	
≥80세	1,626	904 (55.6)	722 (44.4)		1,447	789 (54.5)	658 (45.5)	
인지기능저하 발생 나이 (mean ± S.D.)		72.11±8.11	73.94±8.38			73.54±7.32	75.44±7.51	
성별	7,258	3,072 (42.3)	4,186 (57.7)	<0.0001	5,545	2,211 (39.9)	3,334 (60.1)	<0.0001
남	8,653	3,178 (36.7)	5,475 (63.3)		6,803	2,450 (36.0)	4,353 (64.0)	
여	1,421	564 (39.7)	857 (60.3)		1,196	471 (39.4)	725 (60.6)	
소득수준 (분위)	2,181	835 (38.3)	1,346 (61.7)		1,625	592 (36.4)	1,033 (63.6)	
1-5	2,045	781 (38.2)	1,264 (61.8)	0.3001	1,565	590 (37.7)	975 (62.3)	0.4837
6-10	3,382	1,297 (38.4)	2,085 (61.6)		2,573	946 (36.8)	1,627 (63.2)	
11-15	6,584	2,638 (40.1)	3,946 (59.9)		5,168	1,956 (37.8)	3,212 (62.2)	
16-20	3,371	1,340 (39.9)	2,031 (60.2)		2,634	990 (37.6)	1,644 (62.4)	
서울특별시	3,725	1,369 (36.8)	2,356 (63.2)	0.0036	2,721	1,004 (36.9)	1,717 (63.1)	0.7262
광역시	6,606	2,665 (40.3)	3,941 (59.7)		5,230	1,996 (38.2)	3,234 (61.8)	
시·군·구	2,203	874 (39.7)	1,329 (60.3)		1,759	669 (38.0)	1,090 (62.0)	
읍·면·동								

Variables	인지기능 저하				치매			
	2년 이내 N=6,252 (39.3%)		2년 이후 N=9,663 (61.7%)		2년 이내 N=4,662 (29.3%)		2년 이후 N=7,690 (70.7%)	
	Total (N=15,915)	P-value	Total (N=12,352)	P-value	Total (N=12,352)	P-value	Total (N=12,352)	P-value
흡연	비흡연	3,690	1,329 (36.0)	2,361 (64.0)	2,790	947 (33.9)	1,843 (66.1)	<0.0001
	과거 혹은 현재 흡연	1,131	484 (42.8)	647 (57.2)	827	344 (41.6)	483 (58.4)	
	비음주	3,179	1,152 (36.2)	2,027 (63.8)	2,464	846 (34.3)	1,618 (65.7)	
	저위험음주 중위험음주 고위험음주	1,487 29 145	589 (39.6) 12 (41.4) 72 (49.7)	898 (60.4) 17 (58.6) 73 (50.3)	1,033 20 113	394 (38.1) 8 (40.0) 51 (45.1)	639 (61.9) 12 (60.0) 62 (54.9)	0.0267
신체활동	인함	2,879	1,108 (38.5)	1,771 (61.5)	2,233	822 (36.8)	1,411 (63.2)	
	1-2회/주	901	324 (36.0)	577 (64.0)	608	205 (33.7)	403 (66.3)	
	3-4회/주	445	156 (35.1)	289 (64.9)	298	95 (31.9)	203 (68.1)	0.2473
	5회 이상/주	592	226 (38.2)	366 (61.8)	477	171 (35.8)	306 (64.2)	
BMI#	저체중	78	31 (39.7)	47 (60.3)	62	27 (43.5)	35 (56.5)	
	정상체중	1,511	579 (38.3)	932 (61.7)	1,110	417 (37.6)	693 (62.4)	
	과체중	1,412	509 (36.0)	903 (64.0)	1,067	357 (33.5)	710 (66.5)	0.1277
	비만	1,946	743 (38.2)	1,203 (61.8)	1,480	527 (35.6)	953 (64.4)	
동반질환	정신질환	9,674	3,950 (40.8)	5,724 (59.2)	7,620	3,011 (39.5)	4,609 (60.5)	<0.0001
	고혈압	10,586	4,351 (41.1)	6,235 (58.9)	8,521	3,387 (39.7)	5,134 (60.3)	<0.0001
	뇌졸중	4,969	2,001 (40.3)	2,968 (59.7)	4,212	1,673 (39.7)	2,539 (60.3)	<0.0001
	심혈관질환 만성폐쇄성 폐질환	950 1,356	422 (44.4) 619 (45.6)	528 (55.6) 737 (54.4)	782 1,132	325 (41.6) 503 (44.4)	457 (58.4) 629 (55.6)	0.0229 <0.0001

Variables	인지기능 저하				치매			
	2년 이내 N=6,252 (39.3%)	2년 이후 N=9,663 (61.7%)	Total (N=15,915)	P-value	Total (N=12,352)	2년 이내 N=4,662 (29.3%)	2년 이후 N=7,690 (70.7%)	P-value
	만성신질환	184 (55.4)	148 (44.6)	332	<0.0001	271	152 (56.1)	119 (43.9)
이상지질혈증	3,943 (43.1)	5,215 (56.9)	9,158	<0.0001	7,010	2,902 (41.4)	4,108 (58.6)	<0.0001
당뇨	3,225 (42.6)	4,340 (57.4)	7,565	<0.0001	6,101	2,500 (41.0)	3,601 (59.0)	<0.0001
Initial daily LED\$, 100mg/day (mean±S.D)	4.34±4.63	3.95±4.04	5.37±3.3	<0.0001	4.27±4.44	4.56±4.93	4.09±4.1	<0.0001
LD	3.78±4.08	3.34±3.67	4.31±2.54	<0.0001	3.69±3.96	4±4.3	3.5±3.72	<0.0001
DA	0.18±0.57	0.17±0.56	0.54±0.82	0.4353	0.16±0.54	0.17±0.58	0.16±0.52	0.1551
CCI <sup>  </sup>	3,751 (36.8)	6,439 (63.2)	10,190		7,968	2,835 (35.6)	5,133 (64.4)	
0	86 (32.5)	179 (67.5)	265	<0.0001	165	42 (25.5)	123 (74.5)	<0.0001
1	190 (33.2)	383 (66.8)	573		391	115 (29.4)	276 (70.6)	
2	2,225 (45.5)	2,662 (54.5)	4,887		3,828	1,670 (43.6)	2,158 (58.7)	
≥3	1,943 (46.3)	2,257 (53.7)	4,200	<0.0001	3,312	1,494 (45.1)	1,818 (54.9)	<0.0001
antidepressant	4,998 (41.6)	7,018 (58.4)	12,016	<0.0001	9,230	3,692 (40.0)	5,538 (60.0)	<0.0001
antipsychotics	5,392 (40.0)	8,098 (60.0)	13,490	<0.0001	10,464	4,027 (38.5)	6,437 (61.5)	<0.0001
anxiolytics	2,095 (45.6)	2,501 (54.4)	4,596	<0.0001	3,623	1,622 (44.8)	2,001 (55.2)	<0.0001
hypnotics	675 (43.4)	881 (56.6)	1,556	0.0005	1,224	521 (42.6)	703 (57.4)	0.0002
mood stabilizer	3,430 (54.9)	4,510 (46.7)	7,940	<0.0001	7,267	3,001 (64.4)	4,266 (55.7)	<0.0001

\*S.D.: Standard deviation, 표준편차  
 †저위험층(남자:0~40g/일, 여자:0~20g/일), 중위험층(남자:40~60g/일, 여자:20~40g/일), 고위험층(남자:60g/일 이상, 여자:40g/일 이상)  
 #BMI: Basal Metabolic Index, 저체중 (underweight: 18.5 kg/m<sup>2</sup> 미만), 정상체중 (normal weight: 18.5kg/m<sup>2</sup> 이상 23.0kg/m<sup>2</sup> 미만), 과체중(overweight: 23.0kg/m<sup>2</sup> 이상 25.0kg/m<sup>2</sup> 미만), 비만 (obese: 25.0kg/m<sup>2</sup> 이상)  
 §LED: Levodopa Equivalent Dosage, LD: Levodopa, DA: dopamine agonist, initial daily LED: 파킨슨병 진단 3개월 이내 복용한 용량  
 ||Charlson's Comorbidity Index score (CCI)

<표 4-7> 파킨슨병 환자에서 파킨슨병 발병 2년 이내 인지기능저하 및 치매의 발생 위험비(Hazard Ratio (HR)) 비교 (검진 DB포함)

Variables	Crude HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )				Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )				
	2년 이내 인지저하		2년 이내 치매		2년 이내 인지저하		2년 이내 치매		
	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	
<40세	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		
40-49세	1.22 (0.56-2.65)	0.6207	1.23 (0.29-5.23)	0.7802	1.69 (0.39-7.39)	0.4833	0.78 (0.09-6.76)	0.8238	
50-59세	1.62 (0.77-3.42)	0.2047	1.68 (0.42-6.77)	0.4639	2.34 (0.57-9.57)	0.2356	0.89 (0.12-6.53)	0.9115	
60-69세	2.14 (1.02-4.50)	0.044	2.34 (0.58-9.33)	0.2303	2.61 (0.64-10.59)	0.1791	1.20 (0.17-8.64)	0.8563	
70-79세	3.06 (1.46-6.41)	0.0031	3.59 (0.9-14.35)	0.0702	3.89 (0.96-15.79)	0.0572	1.88 (0.26-13.50)	0.5315	
≥80세	4.33 (2.06-9.10)	0.0001	5.31 (1.33-21.24)	0.0182	5.04 (1.24-20.57)	0.0241	2.59 (0.36-18.74)	0.3449	
성별	남	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	여	0.83 (0.79-0.88)	<0.0001	0.88 (0.83-0.93)	<0.0001	0.76 (0.68-0.86)	<0.0001	0.78 (0.68-0.90)	0.0005
소득수준 (분위)	0	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	1-5	0.96 (0.86-1.06)	0.397	0.90 (0.8-1.02)	0.0999	1.32 (0.94-1.86)	0.1108	1.32 (0.89-1.94)	0.164
	6-10	0.96 (0.86-1.07)	0.4839	0.95 (0.84-1.08)	0.4323	1.22 (0.87-1.72)	0.2492	1.30 (0.89-1.91)	0.1789
	11-15	0.96 (0.87-1.05)	0.356	0.91 (0.81-1.02)	0.0901	1.24 (0.89-1.73)	0.2079	1.31 (0.90-1.90)	0.1641
	16-20	1.01 (0.92-1.11)	0.8115	0.94 (0.85-1.04)	0.2484	1.26 (0.91-1.75)	0.1584	1.20 (0.83-1.73)	0.3387
서울특별시 광역시 시·군·구 읍·면·동	서울특별시	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	광역시	0.90 (0.83-0.97)	0.0054	0.98 (0.90-1.07)	0.6069	0.91 (0.78-1.06)	0.2127	1.08 (0.89-1.30)	0.4318
	시·군·구	1.02 (0.96-1.09)	0.5589	1.03 (0.95-1.11)	0.5234	0.99 (0.86-1.13)	0.8725	1.08 (0.92-1.28)	0.3476
	읍·면·동	1.00 (0.92-1.09)	0.9481	1.02 (0.93-1.13)	0.6722	0.98 (0.84-1.16)	0.836	1.08 (0.89-1.32)	0.4224
흡연	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		

Variables	Crude HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )				Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )				
	2년 이내 인지저하		2년 이내 치매		2년 이내 인지저하		2년 이내 치매		
	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	
음주	과거 혹은 현재 흡연	1.25 (1.13-1.39)	<0.0001	1.29 (1.14-1.46)	<0.0001	1.19 (1.05-1.35)	0.0057	1.20 (1.04-1.39)	0.0137
	비음주	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	저위험음주	1.12 (1.01-1.24)	0.0261	1.13 (1.00-1.27)	0.044	1.04 (0.92-1.16)	0.5612	1.05 (0.91-1.21)	0.479
	중위험음주	1.15 (0.65-2.04)	0.6219	1.21 (0.60-2.42)	0.5968	1.37 (0.77-2.43)	0.2864	1.49 (0.74-3.02)	0.2658
	고위험음주	1.45 (1.15-1.85)	0.0021	1.39 (1.04-1.84)	0.0239	1.14 (0.88-1.47)	0.3211	1.10 (0.82-1.49)	0.5234
신체활동	인함	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	1-2회/주	0.91 (0.81-1.03)	0.1493	0.89 (0.77-1.04)	0.1399	0.92 (0.81-1.05)	0.2268	0.91 (0.77-1.07)	0.2633
	3-4회/주	0.87 (0.74-1.03)	0.1118	0.83 (0.67-1.02)	0.0781	0.84 (0.7-1.00)	0.0473	0.81 (0.64-1.01)	0.0571
	5회 이상/주	0.98 (0.85-1.13)	0.7585	0.94 (0.80-1.11)	0.4965	0.91 (0.78-1.06)	0.2221	0.88 (0.74-1.05)	0.1495
	저체중	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
BMI#	정상체중	0.95 (0.66-1.36)	0.7647	0.80 (0.55-1.19)	0.2705	0.94 (0.65-1.35)	0.7229	0.78 (0.52-1.15)	0.2054
	과체중	0.85 (0.59-1.23)	0.3912	0.68 (0.46-1.01)	0.0565	0.83 (0.57-1.20)	0.3233	0.67 (0.45-0.99)	0.0452
	비만	0.92 (0.65-1.32)	0.6653	0.74 (0.50-1.09)	0.1254	0.88 (0.61-1.28)	0.5095	0.71 (0.48-1.06)	0.0924
	정상질환	1.14 (1.09-1.20)	<0.0001	1.18 (1.11-1.25)	<0.0001	0.93 (0.83-1.04)	0.1864	0.96 (0.84-1.10)	0.5856
동반질환	고혈압	1.19 (1.13-1.26)	<0.0001	1.25 (1.17-1.33)	<0.0001	1.14 (1.02-1.27)	0.0227	1.25 (1.09-1.43)	0.0014
	뇌졸중	1.05 (0.99-1.10)	0.1	1.11 (1.04-1.17)	0.0011	0.89 (0.80-0.99)	0.0286	0.97 (0.86-1.10)	0.6376
	심혈관질환	1.19 (1.08-1.31)	0.0006	1.15 (1.03-1.29)	0.0143	0.96 (0.78-1.09)	0.7032	0.94 (0.74-1.19)	0.6061
	만성폐쇄성 폐질환	1.25 (1.15-1.36)	<0.0001	1.28 (1.17-1.40)	<0.0001	0.92 (0.78-1.09)	0.3437	0.91 (0.75-1.10)	0.3124

Variables	Crude HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )			Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )		
	2년 이내 인지저하		2년 이내 치매	2년 이내 인지저하		2년 이내 치매
	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value
만성신질환	1.58 (1.37-1.84)	<0.0001	1.70 (1.45-2.00)	<0.0001	1.29 (0.98-1.71)	0.0743
이상지질혈증	1.34 (1.28-1.42)	<0.0001	1.34 (1.26-1.42)	<0.0001	1.25 (1.12-1.39)	<0.0001
당뇨	1.24 (1.18-1.30)	<0.0001	1.24 (1.17-1.32)	<0.0001	1.00 (0.90-1.11)	0.9824
0	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
1	0.85 (0.68-1.05)	0.1218	0.66 (0.49-0.90)	0.0008	1.09 (0.76-1.55)	0.6377
2	0.87 (0.75-1.01)	0.0612	0.78 (0.65-0.94)	0.0008	0.88 (0.67-1.17)	0.3782
≥3	1.33 (1.26-1.40)	<0.0001	1.31 (1.23-1.39)	<0.0001	1.10 (0.99-1.22)	0.0878
Initial daily LED <sup>d</sup> , 100mg/day (mean±S.D)	1.02 (1.01-1.02)	<0.0001	1.02 (1.02-1.03)	<0.0001	1.02 (1.01-1.03)	<0.0001
LED <sup>d</sup> , 100mg/day	1.02 (1.02-1.03)	<0.0001	1.03 (1.02-1.03)	<0.0001		
(mean±S.D)	1.03 (0.93-1.07)	0.2236	1.05 (1-1.11)	0.0523		
항정신제	1.36 (1.29-1.43)	<0.0001	1.40 (1.32-1.49)	<0.0001	1.32 (1.18-1.48)	<0.0001
antidepressant	1.39 (1.30-1.48)	<0.0001	1.38 (1.29-1.48)	<0.0001	1.33 (1.16-1.53)	<0.0001
antipsychotics	1.16 (1.08-1.25)	<0.0001	1.18 (1.09-1.29)	<0.0001	1.00 (0.85-1.19)	0.9616
anxiolytics	1.33 (1.26-1.40)	<0.0001	1.39 (1.31-1.47)	<0.0001	1.10 (0.98-1.23)	0.1007
hypnotics	1.16 (1.07-1.25)	0.0004	1.20 (1.10-1.31)	<0.0001	0.96 (0.82-1.11)	0.5726
mood stabilizer						

<sup>a</sup>-adjusted Hazard Ratio (adjusted HR): Based on Cox proportional hazard regression with competing risk analysis and adjusted for all variables.

<sup>b</sup>HR: Hazard Ratio, <sup>c</sup>CI: Confidence Interval, Ref<sup>c</sup>: Reference

<sup>d</sup>S.D.: Standard deviation, 표준편차

<sup>e</sup>저위험층(남자:0~40g/일, 여자:0~20g/일), 중위험층(남자:40~60g/일, 여자:20~40g/일), 고위험층(남자:60g/일 이상, 여자:40g/일 이상)

<sup>f</sup>BMI: Basal Metabolic Index, 저체중 (underweight: 18.5 kg/m<sup>2</sup>미만), 정상체중 (normal weight: 18.5kg/m<sup>2</sup>이상 23.0kg/m<sup>2</sup>미만), 과체중(overweight: 23.0kg/m<sup>2</sup>이상 25.0kg/m<sup>2</sup>미만), 비만 (obese: 25.0kg/m<sup>2</sup>이상)

<sup>g</sup>LED: Levodopa Equivalent Dosage, LD: Levodopa, DA: dopamine agonist, initial daily LED: 파킨슨병 진단 3개월 이내 복용한 용량

<sup>h</sup>Charlson's Comorbidity Index score (CCI)

<표 4-8> 파킨슨병 환자에서 파킨슨병 발병 2년 이내 인지기능 저하 및 치매의 발생 위험비 (Hazard Ratio (HR)) 비교 (검진 DB 미포함)

Variables	Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )				
	인지기능 저하			치매	
	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	HR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value	
파킨슨병 발생 연령	<40세	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	40-49세	1.29 (0.59-2.82)	0.5194	1.26 (0.30-5.35)	0.7578
	50-59세	1.66 (0.79-3.51)	0.1837	1.57 (0.39-6.33)	0.5253
	60-69세	2.14 (1.02-4.49)	0.0455	2.17 (0.54-8.68)	0.2744
	70-79세	3.03 (1.44-6.37)	0.0035	3.32 (0.83-13.27)	0.0903
	≥80세	4.35 (2.06-9.17)	0.0001	4.97 (1.24-19.90)	0.0237
성별	남	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	여	0.79 (0.75-0.83)	<0.0001	0.82 (0.78-0.88)	<0.0001
소득수준 (분위)	0	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	1-5	1.01 (0.91-1.13)	0.8507	0.96 (0.85-1.09)	0.5498
	6-10	1.04 (0.93-1.16)	0.5262	1.04 (0.92-1.18)	0.5041
	11-15	1.02 (0.92-1.12)	0.7676	0.99 (0.88-1.11)	0.8591
	16-20	0.98 (0.89-1.07)	0.6598	0.92 (0.83-1.02)	0.1026
거주 지역	서울특별시	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	광역시	0.98 (0.90-1.05)	0.5139	1.05 (0.96-1.15)	0.2794
	시·군·구	1.05 (0.98-1.12)	0.1397	1.06 (0.98-1.15)	0.1311
	읍·면·동	1.03 (0.95-1.13)	0.4745	1.05 (0.95-1.16)	0.3211
동반질환	정신질환	0.94 (0.88-1.00)	0.038	0.95 (0.88-1.02)	0.1587
	고혈압	0.96 (0.90-1.02)	0.1652	1.00 (0.94-1.08)	0.926
	뇌졸중	0.93 (0.88-0.98)	0.0119	1.00 (0.94-1.07)	0.9778
	심혈관질환	1.00 (0.90-1.10)	0.9561	0.97 (0.86-1.09)	0.5738
	만성폐쇄성 폐질환	1.01 (0.93-1.10)	0.7755	1.04 (0.95-1.15)	0.4214
	만성신질환	1.22 (1.05-1.42)	0.0087	1.29 (1.10-1.53)	0.0025
	이상지질혈증	1.23 (1.16-1.30)	<0.0001	1.21 (1.13-1.29)	<0.0001
	당뇨	1.04 (0.98-1.09)	0.2145	1.04 (0.98-1.11)	0.2031
CCI§	0	1.00 (Ref <sup>c</sup> )		1.00 (Ref <sup>c</sup> )	
	1	0.92 (0.74-1.14)	0.4372	0.75 (0.55-1.02)	0.0626
	2	0.89 (0.77-1.03)	0.1245	0.79 (0.65-0.96)	0.0155
	≥3	1.15 (1.09-1.22)	<.0001	1.14 (1.07-1.22)	0.0001
Initial daily LED§, 100mg/day (mean±S.D)	LED	1.02 (1.01-1.02)	<0.0001	1.02 (1.02-1.03)	<0.0001
	LD				
	DA				
항정신계 약제	antidepressant	1.27 (1.20-1.35)	<.0001	1.30 (1.21-1.39)	<.0001
	antipsychotics	1.22 (1.14-1.30)	<.0001	1.18 (1.09-1.27)	<.0001
	anxiolytics	0.94 (0.87-1.02)	0.1568	0.93 (0.85-1.03)	0.1625
	hypnotics	1.11 (1.05-1.18)	0.0004	1.14 (1.07-1.22)	0.0002
	mood stabilizer	1.05 (0.96-1.14)	0.2742	1.06 (0.96-1.16)	0.2638

-adjusted Hazard Ratio (adjusted HR): Based on Cox proportional hazard regression with competing risk analysis and adjusted for all variables.

<sup>a</sup>HR: Hazard Ratio, <sup>b</sup>CI: Confidence Incidence, Ref<sup>c</sup>: Reference

§LED: Levodopa Equivalent Dosage, LD: Levodopa, DA: dopamine agonist, initial daily LED: 파킨슨병 진단 3개월 이내 복용한 용량

|| Charlson's Comorbidity Index score (CCI)

# 제5장

## 연구 결론 및 정책제언

제1절 연구 결론	65
제2절 정책제언	68



# 제5장

## 연구 결론 및 정책제언

### 제1절 연구 결론

인구 고령화로 노인인구가 많아지면서 파킨슨병과 같은 신경 퇴행성 질환의 유병률 및 발생률은 지속적으로 증가하고 있어 이에 대한 사회적 관심 및 사회적, 경제적 비용이 증가하고 있다. 본 연구에서는 국내 최초로 새롭게 진단된 파킨슨병 환자에서 인지기능 저하 및 치매의 발생률 및 인지기능 저하와 관련된 여러 인자들을 분석하고 예후를 비교하여 추후 파킨슨병 환자 관리 및 인지기능 저하 진행을 예방하기 위한 정책 마련에 도움이 되고자 했다. 본 연구의 계획 단계에서는 파킨슨병 경도인지장애와 파킨슨병 치매를 각각 분리해서 보고자 했으나 맞춤형 자료만을 이용하여 파킨슨병 경도인지장애를 진단명을 이용한 조작적 정리를 통하여 대상군을 구별하는 것이 불가능하여 경도인지장애 및 치매를 모두 포함한 인지기능 저하와 치매만을 구분하여 분석을 하였다.

16년간의 추적관찰기간에서 인지기능 저하와 치매 발생에서 모두 통계적으로 유의하게 파킨슨병에서의 발생률이 높았으며 파킨슨병에서는 16년간 치매는 35.5%가 발생하였고 대조군에서는 11.4% 발생하였다. 인지기능 저하의 경우에는 파킨슨병에서 45.7%, 대조군에서는 19.9% 발생하였다. 특히 파킨슨병 유병 기간에 따른 인지기능 저하 및 치매의 누적 발생률을 보면, 파킨슨병 발병 이후 2년 이내에 인지기능 저하 및 치매의 발생이 대조군 대비 인지기능 저하의 발생은 6.6배 정도 더 많았고, 치매의 발생은 10.4배 더 많고 특히 1년 이내의 인지기능 저하 발생은 대조군 대비 10.2배, 치매의 발생은 17.1배 정도 많아 파킨슨병 발생 이후 초기인 2년 이내 인지기능 저하가 발생한 군과 2년 이후에 인지기능 저하 발생군에는 파킨슨병 발병 당시 인구 사회학적 요인과 임상적 요인들의 차이 및 비교적 발병 초기인 2년 이내에 인지 저하를 일으키는 요인에 대한 분석을 진행하였다. 김진 DB를 포함한 다변량 분석을 한 결과에 의하면, 파킨슨병 발병 2년 이내에 인지기능 저하가 발생한 경우에만 80세 이상의 고령에서 인지기능 저하 발생 위험비가 40세 미만에 비해 5.04로 통계적으로 유의하게 높아, 80세 미만에 파킨슨병 발병 초기에 인지기능 저하 및 치매 발생에 영향을 주는 인자는 연령 이외에 다른

인자들이 영향을 줄 가능성이 높다. 남성이 여성에 비해 인지저하 및 치매 발생률이 약 1.3배 정도 통계적으로 유의하게 높았다. 동반 질환 중 뇌졸중이 동반된 경우에는 2년 이내 인지기능 저하 발생률이 파킨슨병만 있는 군 대비 통계적으로 유의하게 낮았으며, 이는 2019년 타이완 연구와 비슷한 결과를 보였다.<sup>30</sup> 그러나 치매 발생군에서는 통계적 유의성을 보지 못하였다. 고혈압과 이상지질혈증이 동반된 경우에는 동반이 되지 않은 경우에 비해 2년 이내 인지저하 발생 위험비가 높았으며, 2년 이내 치매 발생군에서는 고혈압과 이상지질혈증이 동반된 경우에만 파킨슨병만 있는 환자군 대비 2년 이내 치매 발생 위험비가 높았다. 파킨슨병 발병 당시 levodopa equivalent dosage가 증가할수록 2년 이내 인지기능 저하 발생 및 치매 발생 위험비가 높았다. 파킨슨병 발병 당시 antidepressant, antipsychotics를 복용하고 있는 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 2년 이내 인지기능 저하 발생 및 치매 발생 위험비가 높아 항정신계약물의 복용 유무가 인지저하 발생 시기에 영향을 주는 결과를 보였다.

파킨슨 환자군 내에서 본 연구기간 동안 파킨슨병 발생 이후 인지기능 저하 및 치매 발생에 영향을 주는 인자들의 위험비 분석 결과 가장 영향력이 많은 것은 연령의 증가이며, 치매 발생 군에서는 다변량 분석 결과 80세 이상에서는 그 위험비가 24.36배나 40세 미만에 비해 증가하였다. 남성이 파킨슨병에서 인지기능 저하 발생의 위험요인으로 밝혀졌던 연구들이 있었으나 본 연구에서 검진 DB가 포함된 분석에서는 성별의 차이가 없었고 검진 DB가 포함되지 않은 3배 정도 많은 환자수가 포함된 분석에서는 여성이 남성에 비해 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비가 적어 본 연구에서도 남성이 파킨슨병 환자내에서 인지기능 저하 발생의 위험요인임을 밝혔다. 본 연구에서는 소득분위 '0'분위인 저소득층에서 인지기능 저하 및 치매 발생 위험이 가장 높았으며, 서울보다는 지역에서 인지기능 저하 및 치매 발생 위험이 높았다. 동반질환에 대한 영향력 분석에서는 심혈관 질환이 동반된 경우에는 그렇지 않은 경우보다 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비가 낮았으며 인지저하 발생에서는 당뇨 및 이상지질혈증이 있는 경우, 치매의 발생에서는 뇌졸중 및 당뇨, 정신질환이 동반된 경우 위험비가 증가 되었다. CCI분석 결과 인지저하 및 치매 발생군 모두 3점 이상에서 위험비가 증가 되었다. 초기 ledovopa equivalent dosage 복용량이 높을수록 파킨슨병 인지기능 저하 및 치매 발생 위험비가 증가 되었으며, 파킨슨병 인지기능 저하 군에서는 antidepressant, antipsychotics, anxyolytics, hypnotics를 복용한 경우 그 위험비가 증가하였고 치매 발생군에서는 antidepressnat 및 hypnotics는 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 증가함을 확인할 수 있었다.

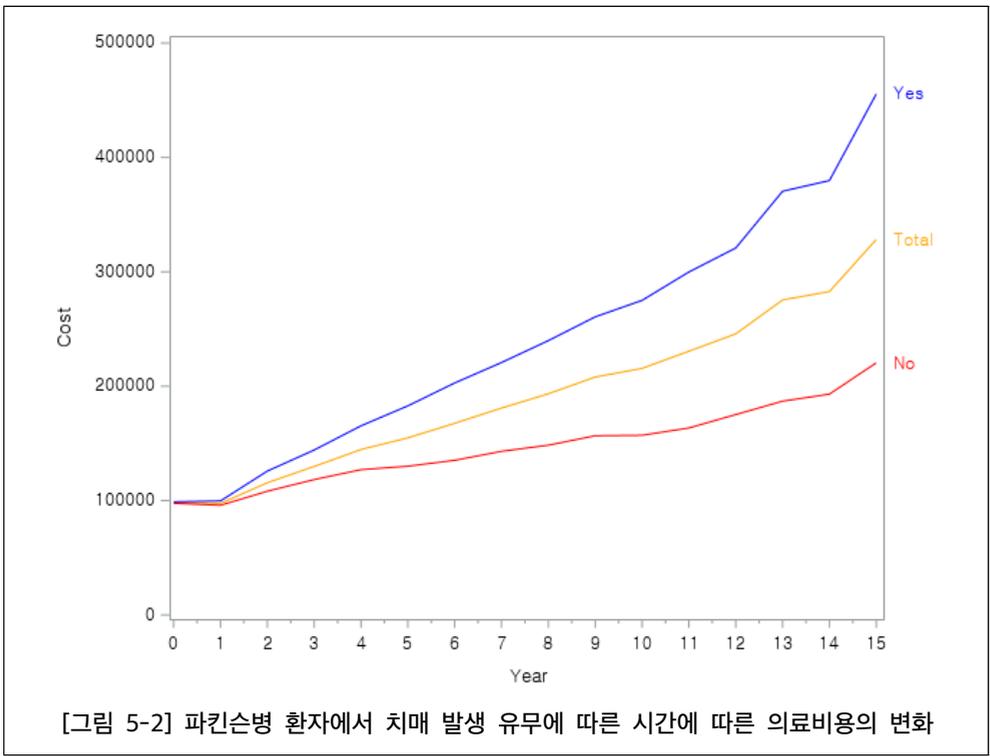
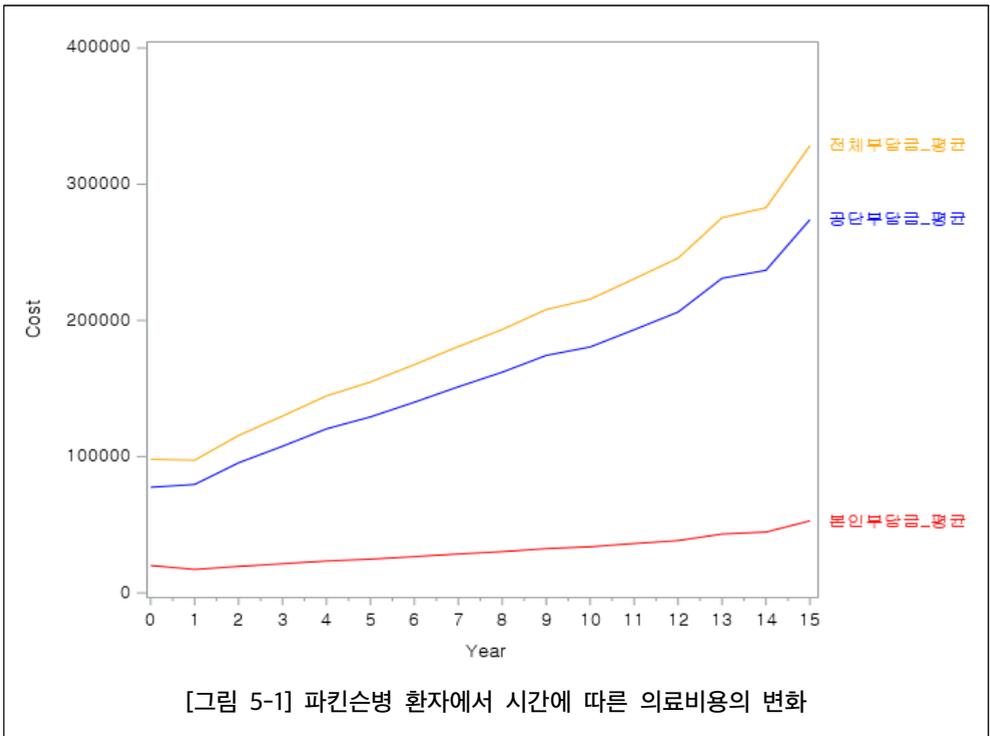
본 연구는 16년 동안의 추적관찰 자료가 포함된 맞춤형 자료를 이용하여 국내 최초로 파킨슨병에서의 인지장애 및 치매에 관한 연구였다는 점에 상당한 의의가 있으며, 파킨슨병 발병 초기와 이후에 인지기능 저하에 영향을 미치는 인자를 분석하였다는 데 의미가 있다. 또한 맞춤형 자료를 이용하여 치매 및 파킨슨병의 진단의 정확성을 높이기 위한 다양한 조작적 정의를 시도하였다는 데도 의의가 있다. 이는 추후 파킨슨병 환자의 인지 변화의 예측하고 분석하는 역학 연구에 기틀을 마련할 수 있을 것으로 기대한다.

그러나 본 연구에서는 맞춤형 자료와 검진 DB만을 이용한 제한된 자료를 이용한 연구로 연구 특성상 파킨슨병을 정의하는 데 있어서 진단코드로만 할 수 있는 한계가 있어 좀 더 파킨슨병 진단의 정확성을 높이기 위해 조작적 정의를 G20 상병 코드로 종합병원 급 이상의 신경과에서 항 파킨슨제를 3회 이상 복용하면서 파킨슨병 유사질환인 진단명이 들어 있는 경우를 제외하였다. 하지만 실제 환자를 보고 진단명을 분류하지 않았기 때문에 진단의 정확성이 떨어지는 한계가 있어 실제 파킨슨병이 아닌 파킨슨 증후군이나 이차성 파킨슨병 등이 포함되어 있을 수 있으며 실제 파킨슨병임에도 불구하고 병원에 오지 않아 연구 대상으로 포함되지 않았을 수 있다. 동반질환에 대한 분석에서 동반질환 유무만으로 분석을 하고 기저질환으로 약을 복용했을 경우에 그 기저질환의 중증도 및 조절 여부에 대해서는 본 연구에서는 분석하지 못하였다. 예를 들어 당뇨나 이상지질혈증 환자들이 약을 복용하여 본인 기저 질환이 잘 조절되는 경우의 영향력이나 glucose level 혹은 lipid profile 등을 분석하지 않아 이러한 질환 조절 여부나 약 복용 여부가 결과에 영향을 줄 수 있으나 이에 대한 고려가 이루어지지 않은 것 또한 본 연구의 제한점 중의 하나이다. 증상 발생 시점 등의 파킨슨병 환자를 파악하기 위한 기본적 자료를 알 수 없었으며, 치매 및 인지 저하 역시 인지검사 결과지가 없어 인지기능 저하 및 치매의 중증도를 파악할 수 없었고 인지기능 저하 발생에 있어서 중요한 요인 중 하나인 교육 년 수의 자료를 얻을 수 없어 교육 년 수에 대한 영향력을 분석하지 못하였다. 또한 추후 맞춤형 자료, 검진형 DB 및 환자의 임상자료, 유전자 분석, 영상분석까지 같이 진행이 된다면 파킨슨병 인지저하 및 치매 발생에 병리를 밝혀내고 환자의 예후를 예측하며, 인지저하 및 치매를 예방하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 제2절 정책제언

노인인구는 기하급수적으로 증가하고 있음에 따라서 파킨슨병은 신경퇴행성 질환 중 치매 다음으로 많이 발생하는 질환이며, 파킨슨병은 병이 진행할수록 인지 애 등의 동반 및 운동장애로 독립생활이 어려워져 보호자의 사회생활 및 경제적 부담도 상당히 증가하게 된다. [그림 5-1]에서 보는 것처럼 파킨슨병 진단 당시 초기에 진단 비용으로 의료비용이 증가 후 이후 지속적인 의료비용이 증가함을 알 수 있다. [그림 5-2]에서 보는 것처럼 치매 발생 유무에 따른 의료비용 분석에서 파킨슨 유병 기간 증가에 따라 치매 발생이 있는 환자와 치매 발생이 동반되지 않은 환자의 의료 비용의 차이는 지속적으로 그 격차가 증가하여 파킨슨병 환자에서 인지저하 발생을 하게 되면 의료비용 및 국가재정 부담이 많음을 알 수 있으며 그 비용은 추후 계속 증가할 것으로 예상된다.

따라서 이러한 파킨슨병 인지 저하 및 치매 발생과 관련된 인자를 알아내어 파킨슨병 발생 이후 인지저하 발생의 예방에 기여할 수 있다면 이는 사회적, 가정적, 경제적으로 매우 중요할 수 있다. 이번 연구 결과를 보면 동반 질환, 항정신계 복용약 등에 따른 인지 저하 및 치매 발생의 위험도에 차이가 있어 만성질환의 등의 적극적 관리 및 항정신계 약물 관리 등의 시스템을 만들어 파킨슨병 인지 저하 및 치매 발생을 줄이는 데 기여하기 위한 사회적 인식과 관심이 필요하다.





참고문헌



## 참고문헌

1. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of parkinson disease: A Review. JAMA 2020;323(6):548-560.
2. Kalia LV and Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015;386:896-912.
3. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. 2017;18(7):435-450.
4. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. Behav Sci. 2021 May 13;11(5):74. doi: 10.3390/bs11050074.
5. Winter Y, Campenhausen SV, Arend M, et al. Health-related quality of life and its determinants in Parkinson's disease: Results of an Italian cohort study. Parkinsonism Relat Disord. 2011 May;17(4):265-9
6. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jul 1;7(1):47. doi: 10.1038/s41572-021-00280-3
7. Mills, K.A., Schneider, R.B., Saint-Hilaire, M., Ross, G.W., Hauser, R.A., Lang, A.E. et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: Associations between subjective and objective cognitive decline in a large longitudinal study. Parkinsonism Relat. Disord. 2020;80:127-132.
8. Broeders, M., de Bie, R.M., Velseboer, D.C., Speelman, J.D., Muslimovic, D., Schmand, B. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. Neurology 2013;81:346-352.
9. Pedersen, K.F.; Larsen, J.P.; Tysnes, O.B.; Alves, G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. Neurology 2017;88:767-774.
10. Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H., Kragh-Sorensen, P. Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. Neurology 2001;56:730-736.

11. Grunewald, A., Kasten, M., Ziegler, A., Klein, C. Next-generation phenotyping using the parkin example: Time to catch up with genetics. *JAMA Neurol.* 2013;70:186-1191.
12. Smith, C., Malek, N., Grosset, K., Cullen, B.; Gentleman, S., Grosset, D.G. Neuropathology of dementia in patients with Parkinson's disease: A systematic review of autopsy studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2019;90:1234-1243.
13. Chahine, L.M., Xie, S.X., Simuni, T., Tran, B., Postuma, R., Amara, A. et al. Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016;27:102-106.
14. Guo, Y., Xu, W., Liu, F.T., Li, J.Q., Cao, X.P., Tan, L. et al. Modifiable risk factors for cognitive impairment in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Mov. Disord.* 2019; 34:876-883.
15. Kivipelto, M., Ngandu, T., Laatikainen, T., Winblad, B., Soininen, H., Tuomilehto, J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: A longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol.* 2006;5:735-741.
16. Yoo, H.S., Chung, S.J., Lee, P.H., Sohn, Y.H., Kang, S.Y. The Influence of Body Mass Index at Diagnosis on Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *J. Clin. Neurol.* 2019;15:517-526.
17. Anang, J.B., Gagnon, J.F., Bertrand, J.A., Romenets, S.R., Latreille, V., Panisset, M., Montplaisir, J., Postuma, R.B. Predictors of dementia in Parkinson disease: A prospective cohort study. *Neurology* 2014;83: 1253-1260.
18. Ghebremedhin, E., Rosenberger, A., Rub, U., Vuksic, M., Berhe, T., Bickeboller, H., et al. Inverse relationship between cerebrovascular lesions and severity of lewy body pathology in patients with lewy body diseases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2010;69:442-448.
19. Cheong, J.L.Y., de Pablo-Fernandez, E., Foltynie, T., Noyce, A.J. The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis.* 2020;10:775-789.
20. Pagano, G., Polychronis, S., Wilson, H., Giordano, B., Ferrara, N., Niccolini, F. et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology* 2018;90:e1654-e1662.

21. Jain, S., Ton, T.G., Boudreau, R.M., Yang, M., Thacker, E.L., Studenski, S. et al. The risk of Parkinson disease associated with urate in a community-based cohort of older adults. *Neuroepidemiology* 2011;36:223-229.
22. Khan, A.A., Quinn, T.J., Hewitt, J., Fan, Y., Dawson, J. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: Systematic review and meta-analysis. *Age* 2016;38:16.
23. Fan, Z., Aman, Y., Ahmed, I., Chetelat, G., Landeau, B., Ray Chaudhuri, K. et al. Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *Alzheimer's Dement.* 2015;11:608-621.e7.
24. Allam, M.F., Campbell, M.J., Hofman, A. Del Castillo, A.S., Fernandez-Crehuet Navajas, R. Smoking and Parkinson's disease: Systematic review of prospective studies. *Mov. Disord.* 2004;19: 614-621.
25. Smith, P.J., Blumenthal, J.A., Hoffman, B.M., Cooper, H., Strauman, T.A., Welsh-Bohmer, K. et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom. Med.* 2010; 72:239-252.
26. Aguilo, A., Tauler, P., Fuentespina, E., Tur, J.A., Cordova, A., Pons, A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiol. Behav.* 2005;84:1-7.
27. Luo, X., Ou, R., Dutta, R., Tian, Y., Xiong, H., Shang, H. Association Between Serum Vitamin D Levels and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2018;9:909.
28. Hernan, M.A., Takkouche, B., Caamano-Isorna, F., Gestal-Otero, J.J. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2002;52:276-284.
29. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-2653.
30. Liu C.C., SUN Y, LEE P.C., Li C.Y. Hu S.C. Risk of dementia after Parkinson's disease in Taiwan: a population-based retrospective cohort study using National Health Insurance claims. *BMJ Open* 2019 Mar 3;9(3):e025274

31. Brauer R., Wei L., Tiantian M., Athauda D., Girges C., and Vijjaratnam N. et al. Diabetes medications and risk of Parkinson's disease: a cohort study of patients with diabete. *Brain* 2020 Oct; 143(10): 3067-3076.

연구보고서 2020-20-022

## 파킨슨병 발생 후 동반되는 인지기능저하 (경도인지장애, 치매)의 발생률 및 인지기능 저하에 영향을 미치는 요인

---

발행일	2022년 2월 28일
발행인	김성우
편집인	이천균
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6977, 6985
팩스	0303-3448-7105~7
인쇄처	지성프린팅 (02-2278-2490)

---



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(백석1동 1232번지)  
대표전화 1577-0013 / 팩스 031-900-0049  
[www.nhimc.or.kr](http://www.nhimc.or.kr)

## 파킨슨병 발생 후 동반되는 인지기능저하 (경도인지장애, 치매)의 발생률 및 인지기능 저하에 영향을 미치는 요인