

연구보고서 2017-20-017

www.nhimc.or.kr

한국인에서 파킨슨병과 암 발생 위험도에 대한 비교연구

■ 이지은 · 이준홍 · 이필휴 · 손영호 · 최정규

NHIS

2017 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서

2017-20-017

한국인에서 파킨슨병과 암 발생 위험도에 대한 비교연구

이지은 · 이준홍
이필휴 · 손영호 · 최정규



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자: 국민건강보험 일산병원 신경과 이지은
공동 연구원: 국민건강보험 일산병원 신경과 이준홍
연세대학교 신촌세브란스병원 신경과 이필휴
연세대학교 신촌세브란스병원 신경과 손영호
국민건강보험 일산병원 연구분석팀 최정규

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

머리말

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

파킨슨병은 50대 이후에 인구에서 치매 다음으로 흔하게 발생하는 신경계 퇴행성질환으로 신체적 정신적 장애와 유병기간이 길어질수록 보호자에 대한 의존도 및 사회적 경제적 비용이 증가되는 질환이다. 또한 암 역시 고령인구에서 많이 발생하는 질환으로 파킨슨병과 암 발생에 대한 연관관계는 아직 명확히 밝혀진 것이 없으며 특히 동양인의 연구 결과는 매우 부족한 실정이다.

본 연구에서는 국내 최초로 전 건강보험 가입자를 대상으로 12년간의 파킨슨병 발생률 및 유병률을 조사하였고 이를 바탕으로 파킨슨병이 암 발생에 어떤 영향을 주고 있는지를 분석하고, 암종별 발생정도를 분석하여 추후 파킨슨병 환자와 암 건강관리 시스템 구축 시에 제시할 수 있는 기초연구자료로 활용될 가능성이 있으며, 이를 근거로 유사연구의 기저연구 역할이 되기를 기대한다.

본 연구가 보건정책 수립에 기초가 될 수 있는 귀중한 자료가 되길 바라며 연구 과정에 많은 도움을 준 공단 및 일산병원 연구소 관계자와 그 외에 많은 도움을 주신 분들에게 감사를 드린다.

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

2017년 12월

국민건강보험공단 일산병원장

일산병원 연구소 소 장

강종규
장호별

목 차

요약	1
제1장 서 론	5
제1절 연구 배경 및 필요성	6
제2절 연구의 목적	9
제2장 연구자료 및 분석 방법	10
제1절 연구 자료 및 정의	11
제2절 연구내용 및 방법	13
제3장 파킨슨병의 유병률 및 발생률	16
제1절 파킨슨병 정의 방법에 따른 파킨슨병 유병 및 발생 현황	17
제4장 파킨슨병에서 암 발생의 위험분석	28
제1절 연구대상자 기저특성	29
제2절 파킨슨병과 암 발생위험도	30
제5장 결론 및 정책제언	47
제1절 결론	48
제2절 정책제언	50
제3절 연구의 제한점	50
참고문헌	52

표목차

<표 1-1> 암과 연관된 파킨슨병 유전자	8
<표 2-1> 파킨슨병의 정의	11
<표 2-2> 항 파킨슨제 목록	12
<표 2-3> 암 종류 정의	12
<표 3-1> 파킨슨병 정의방법에 따른 년도 별 파킨슨병 유병률 및 발병률	18
<표 3-2> 2004년에서 2015년까지의 연령별 파킨슨병 유병률	21
<표 3-3> 2004년에서 2015년까지의 남자에서 연령별 파킨슨병 유병률	21
<표 3-4> 2004년에서 2015년까지의 여자에서 연령별 파킨슨병 유병률	22
<표 3-5> 2004년에서 2015년까지의 연령별 파킨슨병 발생률	24
<표 3-6> 2004년에서 2015년까지의 남자에서 연령별 파킨슨병 발생률	25
<표 3-7> 2004년에서 2015년까지의 여자에서 연령별 파킨슨병 발생률	25
<표 4-1> 파킨슨병 환자와 대조군의 기본 정보	29
<표 4-2> 파킨슨병 환자에서 암 종별 발생 위험도	31
<표 4-3> 파킨슨병 환자 중 전체 암 발생에 영향을 미치는 요인을 비교 분석	32
<표 4-4> 파킨슨 병 환자 중 소화기계 암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	33
<표 4-5> 파킨슨 병 환자 중 위암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	34
<표 4-6> 파킨슨 병 환자 중 직결장암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	35
<표 4-7> 파킨슨 병 환자 중 폐암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	36
<표 4-8> 파킨슨 병 환자 중 요로계암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	37
<표 4-9> 파킨슨 병 환자 중 신장암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	38
<표 4-10> 파킨슨 병 환자 중 혈액종양암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	39

<표 4-11> 파킨슨 병 환자 중 갑상선암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	40
<표 4-12> 파킨슨 병 환자 중 중추신경계암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	41
<표 4-13> 파킨슨 병 환자 중 전립선암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	42
<표 4-14> 파킨슨 병 환자 중 유방암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	43
<표 4-15> 파킨슨 병 환자 중 여성 생식계암 발생에 영향을 미치는 요인 분석 ...	44
<표 4-16> 파킨슨 병 환자 중 자궁경부암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	45
<표 4-17> 파킨슨 병 환자 중 자궁암 발생에 영향을 미치는 요인 분석	46

그림목차

[그림 2-1] 성향점수 매칭 이행단계	14
[그림 2-2] 생존분석 자료의 형태	14
[그림 2-3] 파킨슨병발생과 암과의 관련성을 위한 연구대상자 선정 흐름도	15
[그림 3-1] 2004년부터 2015년까지 성별 10만 명당 파킨슨병 유병률의 변화	19
[그림 3-2] 2004년부터 2015년까지 성별 10만 명당 파킨슨병 발생률의 변화	19
[그림 3-3] 2004년부터 2015년까지 연령별 10만 명당 파킨슨병 유병률의 변화	22
[그림 3-4] 2004년부터 2015년까지 남성에서 연령별 10만 명당 파킨슨병 유병률의 변화	23
[그림 3-5] 2004년부터 2015년까지 여성에서 연령별 10만 명당 파킨슨병 유병률의 변화	23
[그림 3-6] 2004년부터 2015년까지 연령별 10만 명당 파킨슨병 발생률의 변화	26
[그림 3-7] 2004년부터 2015년까지 남성에서 연령별 10만 명당 파킨슨병 발생률의 변화	26
[그림 3-8] 2004년부터 2015년까지 여성에서 연령별 10만 명당 파킨슨병 발생률의 변화	27
[그림 4-1] 전체 암 발생위험률 생존 곡선	40
[그림 4-2] 소화기계 암 발생률 생존 곡선	41
[그림 4-3] 위암 발생률 생존 곡선	42
[그림 4-4] 직결장암 발생률 생존 곡선	43
[그림 4-5] 폐암 발생률 생존 곡선	44
[그림 4-6] 요로계암 발생률 생존 곡선	45
[그림 4-7] 신장암 발생률 생존 곡선	46
[그림 4-8] 혈액종양암 발생률 생존 곡선	47
[그림 4-9] 갑상선암 발생률 생존 곡선	48
[그림 4-10] 중추신경계암 발생률 생존 곡선	49

[그림 4-11] 전립선암 발생률 생존 곡선	51
[그림 4-12] 유방암 발생률 생존 곡선	52
[그림 4-13] 여성 생식계암 발생률 생존 곡선	53
[그림 4-14] 자궁경부암 발생률 생존 곡선	54
[그림 4-15] 자궁암 발생률 생존 곡선	55

요약

요약

1. 연구 배경 및 목적

파킨슨병은 가장 흔한 신경계 퇴행성 질환 중 하나로 질병의 발생에 있어서 흑질의 도파민 세포의 highly selective loss 즉 programmed cell death가 중요한 역할을 한다. 암세포의 과다 생성과 파킨슨에서의 세포 사멸은 세포주기 조절에 있어서 one common pathway에 있어서 양 극단에 있다고 생각 될 수 있으며 이 가설에 의하면 파킨슨 환자는 암 발생률이 낮아 파킨슨병은 암 발생에 대한 protective role 을 한다는 연구 결과들이 있었다. 그러나 이러한 결과들은 모두 서양의 결과 였으며 최근 스웨덴 및 영국의 연구 결과 또한 2016년 대만에서 동양인을 대상으로 발표한 연구 결과에 의하면 파킨슨병에서 오히려 암 발생비가 높은 것으로 보고하였다.

따라서 우리는 본 연구를 통하여 파킨슨병과 암 발생에 영향을 줄 수 있는 여러 인자들을 고려하여 한국에서 최초로 파킨슨병과 암 발생의 위험에 대한 상관관계를 밝히기 위해 먼저 전수에서 파킨슨병의 유병률 및 발생률에 대해 알아보고 파킨슨 환자에서 암 발생 빈도 및 위험도, 각 암 종별 위험도를 비교 분석하고자 한다. 분석을 통하여 추후 파킨슨병 환자에 있어서 암 검진 종류 및 빈도 등에 대한 제안을 하고자 한다.

2. 연구 결과

본 연구에서 2004년 1월1일에서 2015년 12월 31일까지 파킨슨병 정의 방법에 따른 조작적 정의에 의해 전체 국민건강보험 가입자에서 파킨슨병의 유병률 및 발생률을 구하였다. 그 결과 12년간의 10만 명당 파킨슨병 유병률은 2004년 41.9명에서 2015년도에는 178.1명으로 파킨슨병의 연평균 유병률의 증가율은 12.8%였으며, 같은 기간 동안 10만 명 당 파킨슨병의 연평균 발생률은 2004년 11.2명에서 2015년

22.8명으로 연평균 발생률의 증가율은 6.1%로 유병률은 지속적으로 매해 증가하고 있으며 발생률은 2009년 이후에는 비슷한 수준으로 유지하고 있다.

또한 파킨슨병에서 암 발생 위험비를 분석하기 위해 2005년부터 2010년까지 파킨슨병을 진단 받은 50세 이상 환자에서 진단 받은 이후 2015년까지 암 발생 위험도를 대조군과 비교하였다. 6년간 새로 진단된 파킨슨병 환자는 43,428명이었다. 이 중 일반 집단과 1:1 성향점수 매칭 방법으로 매칭 된 사람은 43,428명으로 연구 대상자로 선출되었다. 2005년부터 2010년까지 6년간 파킨슨병이 발생한 43,428명을 2015년까지 파킨슨병 발생 년도에 따라 짧게는 5년 길게는 10년까지 기간 동안 파킨슨 병 환자에서 암이 발생한 경우는 1,725명으로 전체 파킨슨병 환자의 4.0%에 해당됐고 파킨슨병이 없는 대조군에서 암이 발생한 경우는 1,024명으로 전체 대조군의 2.4%로 파킨슨병 환자군이 대조군에 비해 암 발생 위험비가 1.96 (95%CI: 1.81-2.12)로 통계적으로 유의하게 높았다. 암 발생한 환자를 보면 여성이 남성에 비해 54%정도 암 발생 비율이 낮았으며, 60대 이상의 연령에서 그 발생비가 높았고, 고혈압 및 당뇨 질환이 있는 경우에 암 발생 비율이 높았다. 이중 암의 종류를 19가지로 구분 하였고 14가지 종류의 암에서 통계적으로 유의하게 암 발생비가 1.30-7.13까지 다양한 비율로 높았다. 파킨슨병 환자에서 암 발생비가 높았던 암 종류는 두경부암, 뇌종양, 위암, 직결장암, 간담도계암, 췌장암, 폐암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 자궁암, 비뇨기계암, 전립선암, 신장암, 혈액종양, 갑상선암 및 중추신경계 암이었다.

3. 결론 및 제언

본 연구는 전체 건강보험 가입자를 대상으로 파킨슨병의 유병률과 발생률을 세분화 하여 봤으므로 이를 바탕으로 파킨슨병 환자의 변동 추이를 분석하여 앞으로 파킨슨병 환자에 대한 정책을 세울 때 참고 할 수 있는 기틀을 마련하였다고 생각한다. 또한 50세 이상의 건강보험가입자를 대상으로 파킨슨병 환자에서의 암발생 위험 비를 분석하였으며, 이를 통하여 파킨슨병 환자에서 대조군에 비해 암 발생비가 1.96으로 약 2배 정도 발생을 많이 하는 결론을 얻었다. 따라서 파킨슨병 환자들은 정상인에 비해 암검진 및 이와 연관된 의료비용에 대해 좀 더 집중할 수 있는 정책 마련이 고려되어야 할 수 있다. 즉 추후 연령별, 성별 전체 암 및 암 종별 발생비 등을 분석

하여 각 성별, 연령별 암 발생 비 및 다빈도 암종을 분석하여 파킨슨 환자에서 특히 각 성별, 연령을 고려하여 진행해야 하는 암검진을 강화할 필요가 있겠다.

또한 기존에 파킨슨병 발생과 관련 있다고 알려진 여러 파킨슨병 유전자들 중 암과 연관된 유전자에 대한 국내 인구를 바탕으로 한 대규모 연구들을 진행하여 두 병의 연관 관계에 대한 연구를 진행한다면 파킨슨병의 발병 기전 뿐 아니라 암과 관련된 새로운 치료법에 대한 연구를 기대할 수 있을 것이라 생각한다.

제 1 장

서 론

제 1 절 연구의 배경 및 필요성 6

제 2 절 연구의 목적 9

제 1 장 서 론

제1절 연구 배경 및 필요성

1. 파킨슨병의 유병률 및 발생률

파킨슨병은 50대 이후에 인구에서 치매 다음으로 흔하게 발생하는 신경계 퇴행성질환으로 신체적 정신적 장애와 유병기간이 길어질수록 보호자에 대한 의존도 및 사회적 경제적 비용이 증가되는 질환이다. 한 연구 결과에 의하면 2050년까지 유럽, 미국, 캐나다 등 서구에서 그 유병 인구가 현재의 2배로 증가할 것으로 예측하고 있다. 유병률에 대한 지금까지의 연구 결과들에 의하면 국가, 연구별 다양한 결과를 보이긴 했으나 60세 이전에는 0.13%–1.6%인 드문 질환이나 나이가 들수록 그 유병률이 증가 하여 80–84세 경에는 9%까지 증가했다는 결과도 있으며 이 이후 연령대인 85–89세에는 오히려 0.87%–3.6% 정도로 감소한다고 한다. 발병률의 경우에도 50–59세 경에는 낮고 이후에는 급격히 증가 하여 80.4–678 new cases/100,000 person-years 정도 이다. 국내 data는 2007년 경기도 안산 시민을 대상으로 시행한 코호트 연구가 있었으며 이 결과에 의하면 전체 인구에 대한 유병률은 0.37%, 60세 이상에서는 1.47%였다.

2. 파킨슨병의 증상

대부분의 파킨슨병 환자들은 60대에 이르러 임상 증상이 나타나기 시작하며 10–15%의 환자는 50세 이전에 발병하는 경우도 있으며, 이를 조기발현 파킨슨병이라고 한다. 파킨슨병의 초기 증상이 통증이나 우울 증상으로 표현되는 경우도 있지만 일반적으로 처음 병원을 찾는 초기 증상의 환자들은 손이나 팔에서 떨림이 일어나고 관절의 움직임이 어색하며 불편하다는 호소를 많이 한다. 파킨슨병을 의미하는 4대 주요 증상 및 징후들로는 안정 떨림, 경직, 느린 운동 및 자세 불안정성 등이 있다.

파킨슨병이 어느 정도 진행되면 점차 자세의 변화가 일어난다. 전형적인 파킨슨병 자세는 모든 관절을 약간 굴곡 시키고 중력에 안정감을 얻기 위해 구부정하게 있는 것이다. 이러한 현상은 자세 반사의 소실에 일어나는 것이며 몸의 균형을 상실한 이러한 상태를 자세 불안정성이라고 말한다. 병이 더 진행되면 반사 능력이 떨어져 자주 넘어지게 된다.

이러한 전형적인 이상 운동증상 이외에 흔히 발생하는 파킨슨병의 임상적 증상으로는 자율신경계증상, 신경정신과적 증상, 인지기능장애, 수면장애, 통증, 피로, 후각 장애 등이 있다. 일부에서 동반되는 자율신경계 이상 증상은 위장관 장애 현상을 포함하여 침 흘림, 삼킴 곤란, 변비, 기립저혈압, 다한증, 배뇨장애, 성기능장애 및 안구 건조증 등이 있다.

현재까지 행해지고 있는 파킨슨병에 대한 치료는 주로 증상을 완화시켜 환자가 최대한 일상적인 생활을 유지 할 수 있도록 돕는 것이다. 파킨슨병은 만성 진행성 질환이므로 환자의 증상은 서서히 악화되고 대부분 10년 정도 지나면 다양한 합병증으로 인하여 사망에 이르게 된다. 즉, 파킨슨병의 경과는 다양하지만 연구 보고에 따르면 5년 이내에 25%에서, 5~9년에는 67%에서 10~14년에는 80%에서 사망이나 심각한 장애가 나타났다.

3. 파킨슨병과 암 발생 관계

지금까지 30 여개의 파킨슨병과 암 발생과의 연관관계를 본 과거의 연구 결과에 의하면 이 연구들은 대부분 서양인들을 대상으로 한 연구였고 대부분의 결과는 파킨슨병 환자에서는 암 발생 위험도가 떨어진다는 결과를 얻었다. 그러나 비교적 최근에 진행된 영국의 2014년 Ong EL등이 발표한 보고에 의하면, 유방암 발생 위험비 1.16 (95%CI: 1.10-1.12), 흑색종 발생 위험비 1.19 (95%CI: 1.04-1.36), 자궁암 발생 위험비 1.17 (95%CI: 1.03-1.32), 신장암 발생 위험비 1.11 (95%CI: 1.02-1.21) 및 신경계 암의 발생 위험비 2.32 (95%CI: 1.45-3.55)가 통계적으로 유의하게 각각 파킨슨병 환자에서 암 발생 위험비가 증가한 결과를 보였다. 이 뿐 아니라 최근 서양에서 진행된 연구 결과들에 의하면 파킨슨병 환자에서 암 발생 위험도가 증가한다는 몇몇 보고가 있어서 아직 까지 파킨슨병과 암 발생에 관해서는 일관된 결론을 얻지 못한 상태이다.

우리와 비슷한 의료 환경 및 같은 동양에서 이루어진 2015년 발표한 타이완의 연구 결과에 따르면, 2004년부터 2010년까지 7년간 62,203명의 파킨슨병이 진단되었고 이후 2012년까지 관찰 기간 동안 461명에서 암이 발생하여 대조군에 비해 암 발생 위험비가 1.58 (95%CI: 1.50-1.65)로 통계적으로 유의하게 높았다. 특히 뇌종양 발생 위험비 3.42 (95%CI: 1.84-6.38)로 가장 높았으며 이 이외에도 유방암, 난소암, 갑상선암을 제외한 관찰한 모든 암에서 암발생 위험비가 1-2사이로 통계적으로 파킨슨병 환자에서 높았다.

동일한 돌연변이가 생식 세포계에 존재할 때는 파킨슨병에서 부적절한 신경세포 사멸을 일으키거나 체세포에 존재하는 암세포의 부적절한 세포 생존에 관여할 것으로 생각되고 있다. 이러한 돌연변이를 일으킬 수 있는 기전으로는 크게 protein misfolding and degradation, cell cycle control and apoptosis, mitochondria and oxidative stress 가 있으며, 이뿐 아니라 chronic inflammation이나 microRNA regulation도 영향을 줄 수 있다. 표1-1에 암과 연관된 파킨슨병 유전자를 정리 하였다.

<표 1-1> 암과 연관된 파킨슨병 유전자

Gene (encoded protein)	Alteration and putative role in Parkinson's disease	Putative role in cancer	Implicated cancers
SNCA (PARK1 or PARK4)	<ul style="list-style-type: none"> · Heterozygous mutations or overexpression · Synaptic dysfunction · Mitochondrial dysfunction 	Unknown	<ul style="list-style-type: none"> · Brain (overexpressed in brain tumors with neuronal differentiation) · Melanoma (expressed in malignant and benign melanocytic lesions but not in normal skin) · Ovary (expressed in ovarian cancer but not in normal ovarian tissue)
PARK2 (parkin)	<ul style="list-style-type: none"> · Autosomal recessive E3 ubiquitin ligase targets mitofusion, VDAC1 and cyclin E · Transcriptional repression of p53?# 	E3 ubiquitin ligase targeting cyclin E*	<ul style="list-style-type: none"> · Inactivating mutations and deletions in glioblastoma, and colon and lung cancers
UCHL1 (PARK5)	<ul style="list-style-type: none"> · Heterozygous mutations · Role unknown 	Deubiquitylates p53?#	<ul style="list-style-type: none"> · Silenced (via CpG methylation) in nasopharyngeal carcinoma, colorectal and ovarian cancers, and renal cell carcinoma
PINK1 (PARK6)	<ul style="list-style-type: none"> · Autosomal recessive · Mitophagy* · PI3K-AKT-mTOR pathway?# 	Unknown	Heterozygous mutations in ovarian cancer (627G>A, P209P; 1444G>A, V482M) and glioma (644C>T, P215L)§
PARK7 (DJ1)	<ul style="list-style-type: none"> · Autosomal recessive · Response to oxidative stress* 	· Modulation of p53?#	Overexpressed in NSCLC and prostate cancer cell line

	<ul style="list-style-type: none"> · Mitophagy[*] · PI3K-AKT-mTOR pathway?[#] 	<ul style="list-style-type: none"> · PI3K-AKT-mTOR pathway[*] 	
LRRK2 (PARK8)	<ul style="list-style-type: none"> · Heterozygous mutations · PI3K-AKT-mTOR pathway?[#] · MicroRNA regulation(let-7)?[#] 	<ul style="list-style-type: none"> · PI3K-AKT-mTOR pathway[*] · MicroRNA regulation(let-7)?[#] 	Amplification or overexpression in papillary renal cell carcinoma and thyroid cancer
ATP13A2 (PARK9)	Lysosomal dysfunction	Unknown	Missense mutations in ovarian cancer, melanoma and glioma [#]
GBA	<ul style="list-style-type: none"> · Autosomal recessive · Lysosomal dysfunction[*] · UPS dysfunction[*] 	<ul style="list-style-type: none"> · Cytokine release[*] · Decreased immune surveillance of tumors[*] 	Homozygous deficiency in hematological malignancies (especially multiple myeloma) and hepatocellular carcinoma
FBX07 (PARK15)	<ul style="list-style-type: none"> · Autosomal recessive · Stabilization of cyclin D-CDK6 complexes?[#] 	Inhibition of cIAP1 [*]	Overexpression in lung and colon cancer

ATP13A2, ATPase type 13A2; CDK6, cyclin-dependent kinase 6; cIAP1, cellular inhibitor of apoptosis 1; FXO7, F-box protein 7; GBA, glucocerebrosidase; LRRK2, leucine-rich repeat kinase 2; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PINK1, PTEN-induced putative kinase 1; SNCA, α-synuclein; UCHL1, ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1; UPS, ubiquitin-proteasome system; VDAC1, voltage-dependent anion channel 1. ^{*}Putative roles for which evidence is reasonably robust. [#]Putative roles for which evidence is speculative. [§] Data source: COSMIC database (see Further information).

제2절 연구의 목적

파킨슨병과 암 발생에 영향을 줄 수 있는 여러 인자들을 고려하여 한국에서 최초로 파킨슨병과 암 발생의 위험에 대한 상관관계를 밝히기 위해 먼저 전수에서 파킨슨병의 유병률 및 발생률에 대해 알아보고 파킨슨 환자에서 암 발생 빈도 및 위험도, 각 암 종별 위험도를 비교 분석하고자 한다. 분석을 통하여 추후 파킨슨병 환자에 있어서 암 검진 종류 및 빈도 등에 대한 제안을 하고자 한다.

제2장

서론

제 1 절 연구 자료 및 정의	11
제 2 절 연구내용 및 방법	13

제2장 연구자료 및 분석 방법

제1절 연구 자료 및 정의

연구에 활용된 자료는 2002년부터 2015년까지 주진단을 파킨슨병(진단코드: G20)으로 진단 받은 환자의 모든 의료이용 청구자료이다.

파킨슨병 정의를 아래와 같이 5가지로 구분하여 비교하였다. 암 발생과의 연관성을 확인하는 분석에서 활용한 파킨슨병 정의는 주진단코드가 G20(파킨슨병)으로 종합병원급 요양기관의 신경과에서 항파킨슨제(표 2-2)를 처방받은 대상자를 파킨슨병 환자인 경우이다. 이러한 환자들 중 진단의 정확성을 보다 높이기 위하여 파킨슨병 유사질환 및 파킨슨증후군(G21. 이차성파킨슨증, 약물 유발 이차성 파킨슨증, 혈관성 파킨슨증 등, G22. 달리 분류된 질환에서의 파킨슨증, G23. 기저핵의 기타 퇴행성 질환, 진행성 핵상안근마비 등, G25. 기타 추체외로 및 떨림증 등의 운동 장애)이 청구 코드에 부 진단 혹은 의증으로 포함된 경우의 환자들은 제외하였다. 그러나 위의 진단 코드가 포함되어 제외된 환자 중 유병기간 동안 최종 진단명에서 G21, G22, G23, G25 의 진단 코드는 삭제되고 G20만 남는 경우에는 파킨슨병 진단에 포함시켰다.

<표 2-1> 파킨슨병의 정의

구분	주진단코드	요양기관	약제코드
정의 1	G20+제외기준 만족		
정의 2	G20+제외기준 만족	종합병원급 신경과 진료	
정의 3	G20+제외기준 만족	종합병원급 신경과 진료	1년에 1번 이상
정의 4	G20+제외기준 만족	종합병원급 신경과 진료	1년에 2번 이상
정의 5	G20+제외기준 만족	종합병원급 신경과 진료	1년에 3번 이상

암 발생자의 기준은 주상병으로 아래와 같은 암 상병을 진단받고 입원한 경우로 정의 하였으며 각 암종류는 표 2-3과 같이 정의 하였다.

<표 2-2> 항 파킨슨제 목록

제품명	제품명	제품명	제품명
마도파정	스타레보필름코팅정	도파프로정	파킨펙솔정
마도파확산정	명인엔타카폰정	로킵정	프라미펙스정
마도파에취비에스캡셀	콤탄정	로킨스정	피디펙솔정
시네메트정	파로킨정	로피맥스정	미라펙스정
이시콤정	파비도엔필름코팅정	오니롤정	미라펙스서방정
퍼킨정	리킵피디정	파키놀정	아만타정
레보다서방정	산도스프라미펙솔정	도파로핀정	피케이멜즈정
콤비도파서방정	뉴로킵정	리킵정	마오비정
시네메트쓰알정	뉴킵정	프라펙솔정	뉴프로패취
트리헥신정	벤즈트로핀정	프로마정	파로마정

<표 2-3> 암 종류 정의

암 종류	정의	암 종류	정의
암 전체	C00-97 + 입원	흑색종 및 기타 피부암	C43-44 + 입원
두경부암	C00-C14 + 입원	흑색종	C43 + 입원
뇌종양	C71 + 입원	유방암	C50 + 입원
소화기계암	C15-26 + 입원	여성생식계암	C53,54,56 + 입원
식도암	C15 + 입원	자궁경부암	C53 + 입원
위암	C16 + 입원	자궁암	C54 + 입원
직결장암	C18-20 + 입원	난소암	C56 + 입원
간담도계암	C22-24 + 입원	요로계암(방광암, 신우암, 요관암)	C65-67 + 입원
췌장암	C25 + 입원	전립선암	C61 + 입원
폐암	C34 + 입원	신장암	C64 + 입원
혈액종양 (비호치킨림프종, 다발성골수종, 백혈병)	C81-96 + 입원	갑상선암	C73 + 입원
중추신경계암	C70-72 + 입원		

제2절 연구내용 및 방법

2004-2015년까지 약 12년간의 파킨슨병의 앞서 언급한 정의1-정의5까지 각 정의별로 성/연령대별 파킨슨병 전체 유병수와 발생수 및 10만 명당 유병률과 발생률을 살펴보았다. 파킨슨병으로 진단받은 환자가 다음 연도에 파킨슨병으로 의료이용을 하지 않아도 사망 직전까지 유병인구로 간주하였다.

파킨슨병과 암 발생의 연관관계를 보기 위한 연구에서는 정의 3 즉, 파킨슨병 진단 코드 및 제외 기준 만족하면서 종합병원 이상에서 파킨슨병 진단을 받았으며, 적어도 1년에 한번 이상 파킨슨병 약을 처방 받은 환자들만 이 연구에서는 환자군으로 정의하였다.

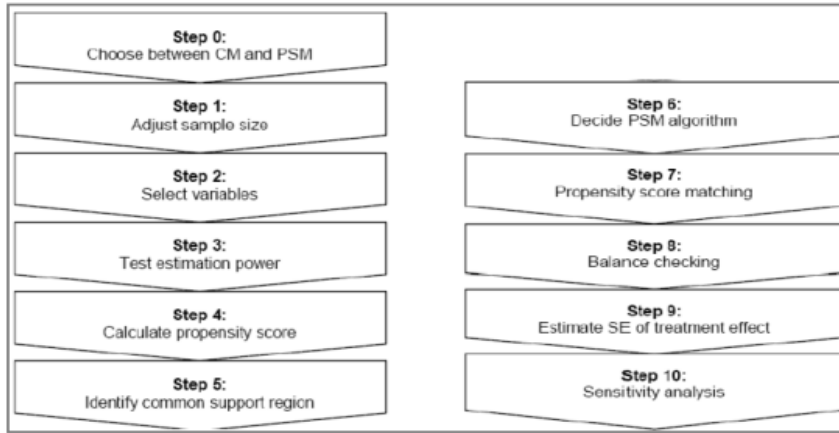
자료의 분석은 SAS 9.4ver 통계 프로그램을 사용하였으며, 여러 요인들의 기술통계와 빈도를 파악하기 위해 Chi-square 검정을 실시하였다. 환자군은 2005년부터 2010년까지 파킨슨병을 진단 받은 50세 이상 환자이고 대조군은 2005년부터 2015년까지 파킨슨병을 한 번도 진단 받지 않은 50세 이상이며, 환자군과 성, 연령을 유사하게 매칭한 집단이다. 여기서 대조군을 추출하기 위해 성향 점수 매칭(Propensity Score Matching)방법을 통해 1:1로 추출하였다.

1. 성향점수 매칭 방법

실험군과 대조군의 랜덤설계디자인을 만들기 위해 사용한 성향 점수 매칭 방법은 혼란변수의 영향을 통제하기 위한 방법으로 수많은 공변량(covariates)을 같이 고려하여 비교그룹을 선정함에 있어 선택편의(selection bias)를 최소화할 수 있는 장점을 갖고 있는 방법이다. 하지만 실제 적용함에 있어 주의해야 하는 점들이 있기에 아래 주의점을 정리하였다.

- ① 조사된 공변량 수에 비해 연구대상자수가 충분치 못한 경우
- ② 불충분하게 조사된 공변량으로 성향 점수를 추정하는 경우
- ③ 공변량과 존재하는 상호작용을 무시하고 성향점수를 추정하는 경우
- ④ 결측치가 많은 공변량 혹은 시간의존성이 있는 공변량을 포함하고 있는 경우
성향 점수는 로지스틱 회귀모형의 예측확률 값에 해당함. 즉, $PS = Pr(Z=1/X=x)$ 이 확률값을 이용하여 최대한 같은 공변량을 가진 두 그룹으로 매칭 함으로써 선택 편의를

줄인 상태의 실험군과 대조군을 재구성할 수 있으며, 성향점수로 연구가 진행되는 단계는 다음과 같이 정리하여 볼 수 있다.

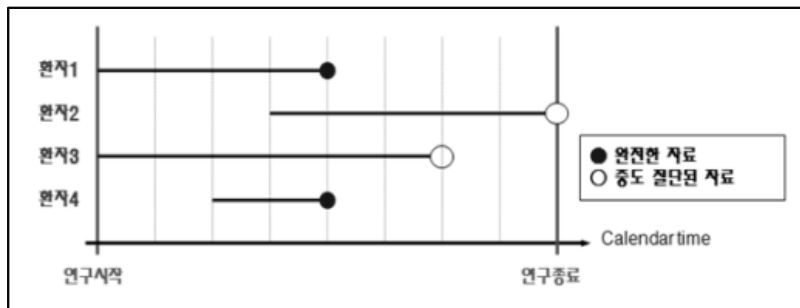


[그림 2-1] 성향점수 매칭 이행단계

2. 생존분석

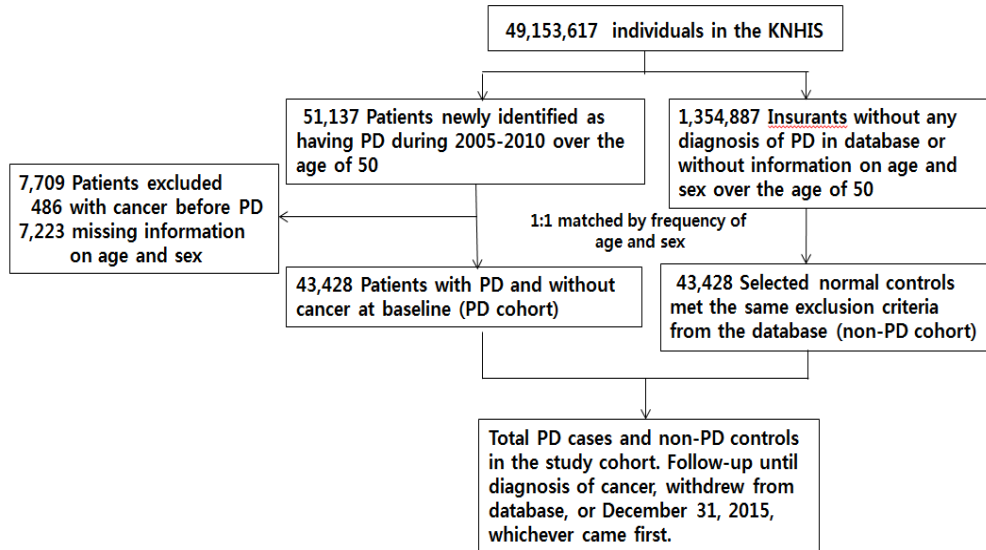
Cox Proportional Hazard 모형을 이용하여 파킨슨병이 암 발생에 유의한 영향을 미치는 확인하였다. 모형 보정에 활용된 변수는 고혈압, 당뇨, 이상지질 진단 여부이다. Kaplan Meier Curve를 이용하여 추적기간 동안 파킨슨병 진단 여부에 따라서 암 발생률의 차이가 있는지 확인하였다. 생존기간은 최초 파킨슨병 발생시점을 기준으로 암이 발생하거나 연구가 종료된 시점까지의 기간으로 정의하였고, 연구종료 시점은 2015년 12월 31일로 지정하였다.

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



[그림 2-2] 생존분석 자료의 형태

그림 2-3의 선정 흐름도처럼 2005년부터 2010년 6년간의 파킨슨병 신환자는 43,428명이고 1:1로 추출한 대조군은 43,428이 최종 연구대상자로 선택되었다.



[그림 2-3] 파킨슨병발생과 암과의 관련성을 위한 연구대상자 선정 흐름도

제3장

파킨슨병의 유병률 및 발생률

제 1 절 파킨슨병 정의 방법에 따른 파킨슨병
유병 및 발생 현황 17

제3장

파킨슨병의 유병률 및 발생률

제1절 파킨슨병 정의 방법에 따른 파킨슨병 유병 및 발생 현황

2004년 1월1일에서 2015년 12월 31일까지 연구방법 표2-1에 언급된 파킨슨병 정의 방법에 따른 전체 국민건강보험 가입자에서 파킨슨병의 유병률 및 발생률은 아래 표와 같다.

파킨슨병 정의1에서 5가지 모두 해마다 파킨슨병 유병률 및 발병률은 증가 하고 있으며, 파킨슨병 정의 3조건 즉 G20 이면서 제외기준 만족하고 종합병원급 이상 신경과에서 파킨슨병을 진단 받고 1년에 1번 이상 항파킨슨제 처방력이 있는 경우로 보면 2004년도 10만 명당 유병률은 41.9명 2015년도에는 178.1명으로 2015년까지 12년간 10만 명당 파킨슨병의 연평균 유병률의 증가율은 12.8%였다. 또한 10만 명당 파킨슨병의 발생률은 2004년 11.2명에서 2015년 22.8명으로 12년간 10만 명당 파킨슨병의 연평균 발생률의 증가율은 6.1%였다[표3-1].

성별로 분석한 결과를 보면 10만 명당 파킨슨병의 유병률의 경우에는 남성에서는 2004년도 10만 명당 파킨슨병의 유병률은 33.9명, 2015년도에는 139.2명으로 12년간 10만 명당 남성에서 파킨슨병의 연평균 유병률의 증가율은 12.5%였다. 또한 여성의 경우에는 2004년도 10만 명당 파킨슨병의 유병률은 50.0명, 2015년도에는 217.1명으로 12년간 10만 명당 파킨슨병의 연평균 유병률의 증가율은 여성의 경우에는 13.0%였다[표3-2, 그림 3-1]. 성별로 분석한 10만 명당 파킨슨병의 발생률을 보면 남성의 경우에는 2004년도 10만 명당 파킨슨병의 발생률은 9.4명, 2015년도에는 20.6명으로 12년간 10만 명당 남성에서 파킨슨병의 연평균 발생률의 증가율은 6.9%였다. 여성의 경우에는 2004년 10만 명당 파킨슨병의 발생률은 13.2명, 2015년도에는 25.0명으로 12년간 10만 명당 파킨슨병의 연평균 발생률의 증가율은

5.4%였다[표33, 그림 3-2]. 유병률과 달리 발생률은 2009년 이후에는 비슷한 발생률을 유지하고 있다.

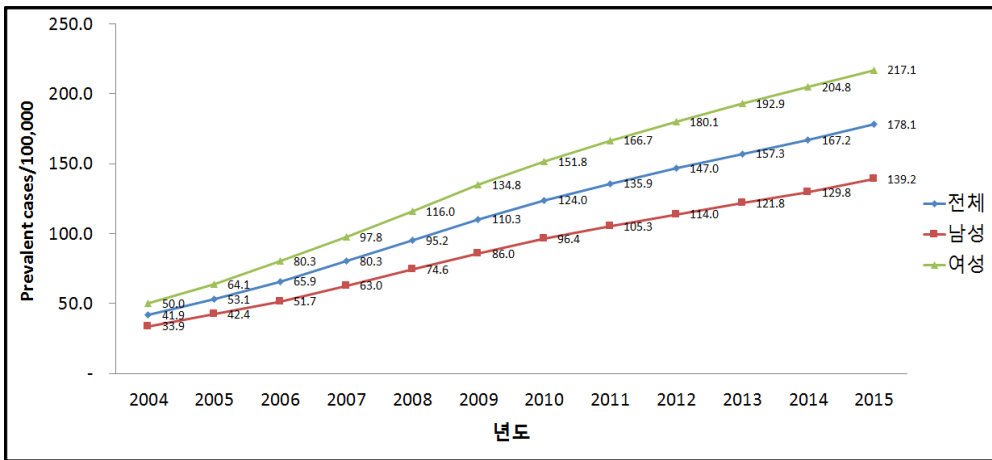
이후 모든 결과는 정의 3기준으로 파킨슨병을 정의 하여 분석 하였다.

<표 3-1> 파킨슨병 정의방법에 따른 년도 별 파킨슨병 유병률 및 발병률
(인구 10만 명 당 유병률 및 발병률)

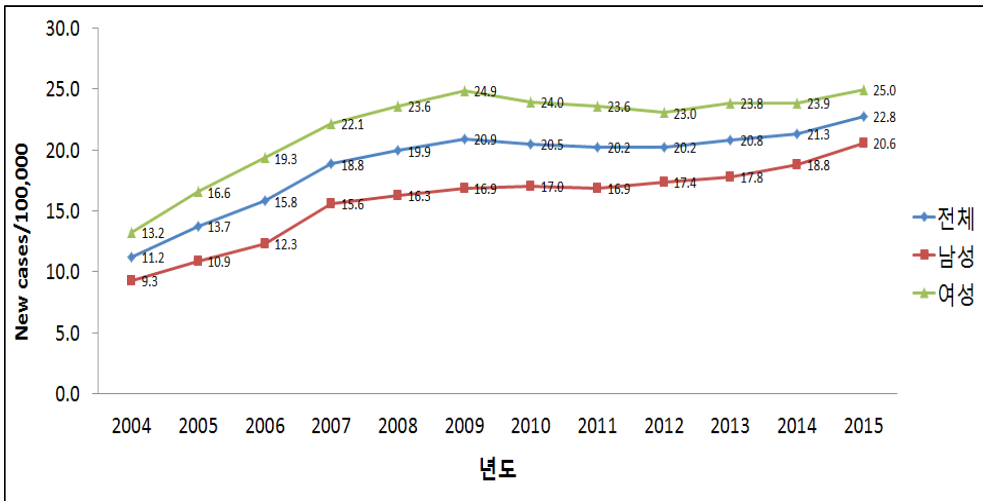
년도	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
정의 1												
유병건수	41,482	52,377	65,604	78,362	92,443	106,404	118,862	130,716	142,179	152,788	163,134	174,447
발병건수	10,743	13,298	16,314	16,942	19,072	19,751	19,216	19,786	20,427	20,960	21,493	23,140
유병률	84.8	106.6	133.2	157.8	184.9	211.6	235	256.8	277.9	297	315.2	335.3
발병률	22	27.1	33.1	34.1	38.1	39.3	38	38.9	39.9	40.7	41.5	44.5
정의 2												
유병건수	25,812	32,234	39,757	47,103	55,489	64,152	72,227	79,389	86,143	92,658	99,273	107,220
발병건수	6,421	7,859	9,323	9,690	11,137	11,725	11,679	11,489	11,634	12,100	12,680	14,334
유병률	52.8	65.6	80.7	94.8	111	127.6	142.8	155.9	168.3	180.1	191.8	206.1
발병률	13.1	16	18.9	19.5	22.3	23.3	23.1	22.6	22.7	23.5	24.5	27.5
정의 3												
유병건수	20,496	26,124	32,458	39,908	47,617	55,481	62,720	69,200	75,209	80,904	86,536	92,672
발병건수	5,496	6,742	7,781	9,359	9,963	10,493	10,361	10,288	10,332	10,706	11,039	11,845
유병률	41.9	53.1	65.9	80.3	95.2	110.3	124	135.9	147	157.3	167.2	178.1
발병률	11.2	13.7	15.8	18.8	19.9	20.9	20.5	20.2	20.2	20.8	21.3	22.8
정의 4												
유병건수	14,545	19,484	24,961	31,767	38,333	45,114	51,216	56,337	60,768	65,044	69,183	73,402
발병건수	4,595	5,653	6,494	8,193	8,319	8,884	8,634	8,219	7,966	8,433	8,583	8,793
유병률	29.7	39.6	50.7	64	76.7	89.7	101.3	110.7	118.8	126.4	133.7	141.1
발병률	9.4	11.5	13.2	16.5	16.6	17.7	17.1	16.1	15.6	16.4	16.6	16.9
정의 5												
유병건수	8,348	11,963	16,044	21,482	26,500	31,693	36,203	39,795	42,656	45,300	47,805	49,994
발병건수	3,333	3,967	4,658	6,282	6,154	6,576	6,221	5,741	5,344	5,636	5,611	5,420
유병률	17.1	24.3	32.6	43.2	53	63	71.6	78.2	83.4	88	92.4	96.1
발병률	6.8	8.1	9.5	12.6	12.3	13.1	12.3	11.3	10.4	11	10.8	10.4

*참고: <표 2-1> 파킨슨병의 정의

구분	주 진단 코드	요양기관	약제코드
정의 1	G20+제외기준 만족		
정의 2	G20+제외기준 만족	종합병원급 신경과 진료	
정의 3	G20+제외기준 만족	종합병원급 신경과 진료	1년에 1번 이상
정의 4	G20+제외기준 만족	종합병원급 신경과 진료	1년에 2번 이상
정의 5	G20+제외기준 만족	종합병원급 신경과 진료	1년에 3번 이상



[그림 3-1] 2004년부터 2015년까지 성별 10만 명당 파킨슨병 유병률의 변화



[그림 3-2] 2004년부터 2015년까지 성별 10만 명당 파킨슨병 발생률의 변화

연령별 파킨슨병의 유병률의 변화를 좀 더 세부화 하여 본 결과는 다음과 같았다[표3-2, 그림3-3]. 남녀 구분 없이 본 전체 결과에서 보면 2008년까지는 70-79세가 10만 명당 가장 높은 유병률을 보였으나 이후에는 80세 이상에서 가장 높은 유병률을 보였다. 또한 12년간의 연령별 파킨슨병의 연평균 유병률의 증가율은 40-49세에서는 5.2% 증가(2004년 10만 명당 10.6명에서 2015년 19.5명으로 증가), 50-59세의 경우에는 4.8%증가(2004년 10만 명당 50.1명에서 2015년 87.9명으로 증가), 60-69세의 경우에는 4.9%증가(2004년 10만 명당 199.2명에서 2015년 353.1명으로 증가), 70-79세에서는 연평균 9.9%증가(2004년 10만 명당 404.9명에서 2015년 1,255.5명으로 증가), 80세 이상에서는 연평균 16.2%증가(2004년 10만 명당 305.9명에서 1,847.6명으로 증가) 하여 80세 이상에서 파킨슨병 연평균 유병률은 가장 높은 증가율을 보였다. 또한 성별로 세분화 하여 보면, 남자에서는 12년간의 연령별 파킨슨병의 연평균 유병률의 증가율은 40-49세에서는 5.8% 증가(2004년 10만 명당 10.7명에서 2015년 21.1명으로 증가), 50-59세의 경우에는 5.8%증가(2004년 10만 명당 43.7명에서 2015년 86.5명으로 증가), 60-69세의 경우에는 5.2%증가(2004년 10만 명당 176.6명에서 2015년 326.1명으로 증가), 70-79세에서는 연평균 7.1%증가(2004년 10만 명당 399.3명에서 2015년 1,118.6명으로 증가), 80세 이상에서는 연평균 12.7%증가(2004년 10만 명당 460.1명에서 1,933.9명으로 증가) 하여 남성에서는 연령이 증가할수록 꾸준한 유병률의 증가를 보여 80세 이상에서 가장 높은 유병률을 보였다[표3-3, 그림3-4]. 여성의 경우에는 12년간의 연령별 파킨슨병의 연평균 유병률의 증가율은 2010년까지는 70-79세가 가장 높은 유병률을 보인 연령대였으나 2011년 이후에는 80세 이상이 가장 높은 유병률을 보인 연령대였다. 40-49세에서는 4.5% 증가(2004년 10만 명당 10.5명에서 2015년 17.9명으로 증가), 50-59세의 경우에는 3.9%증가(2004년 10만 명당 56.4명에서 2015년 89.4명으로 증가), 60-69세의 경우에는 4.7%증가(2004년 10만 명당 218.6명에서 2015년 378.6명으로 증가), 70-79세에서는 연평균 10.5%증가(2004년 10만 명당 408.2명에서 2015년 1,358.5명으로 증가), 80세 이상에서는 연평균 18.3%증가(2004년 10만 명당 241.8명에서 1,809.4명으로 증가) 하여 여성에서도 80세 이상에서 파킨슨병 유병률의 연평균 증가율이 가장 높았다[표3-4, 그림3-5].

<표 3-2> 2004년에서 2015년까지의 연령별 파킨슨병 유병률

(환자 10만 명당 유병률)

년도	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
유병건수	20,496	26,124	32,458	39,908	47,617	55,481	62,720	69,200	75,209	80,904	86,536	92,672
유병률	41.9	53.1	65.9	80.3	95.2	110.3	124	135.9	147	157.3	167.2	178.1
연령 (세)												
<20	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
20-29	1.2	1.3	1.5	1.8	2	2.1	2.1	2.1	2	2	1.8	1.7
30-39	2.3	2.5	3	3.7	4.5	4.7	5.1	5.2	5.6	5.6	5.6	5.5
40-49	10.6	12.5	14.2	15.8	17	17.8	18.1	18.6	18.7	18.5	18.9	19.5
50-59	50.1	57.4	64.5	68.7	74.6	78.2	81	82.8	84	86.2	87.5	87.9
60-69	199.2	235.6	273.3	303.1	329.3	349.2	359.6	367.4	357.2	356.3	353.2	353.1
70-79	404.9	513	636.9	765.5	884.8	995.8	1,088.90	1,144.70	1,172.30	1,202.80	1,230.80	1,255.50
≥80	305.9	404.5	542.4	707.2	873.7	1,048.90	1,220.50	1,373.30	1,516.30	1,640.60	1,734.10	1,847.60
성별												
남	33.9	42.4	51.7	63	74.6	86	96.4	105.3	114	121.8	129.8	139.2
여	50	64.1	80.3	97.8	116	134.8	151.8	166.7	180.1	192.9	204.8	217.1

<표 3-3> 2004년에서 2015년까지의 남자에서 연령별 파킨슨병 유병률

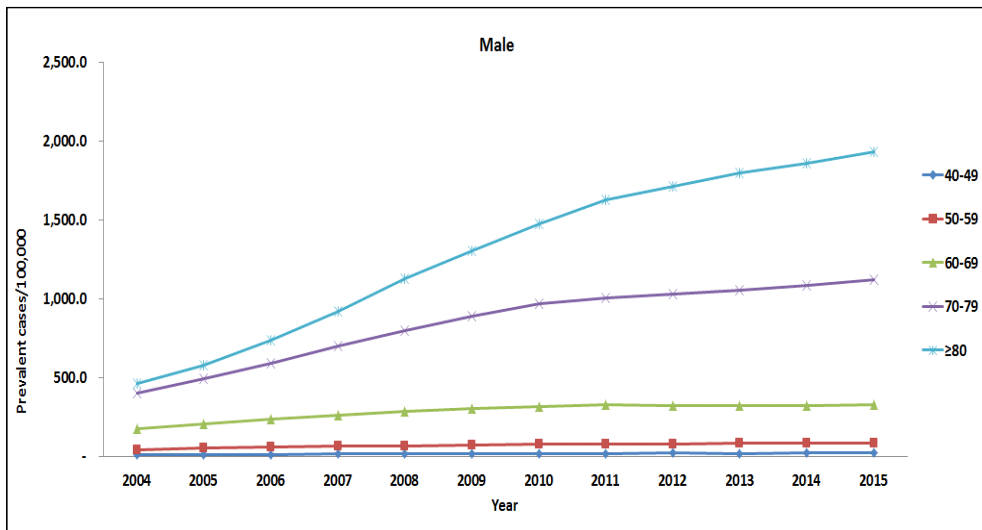
(10만 명당 유병률)

년도	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
유병건수	8,342	10,466	12,780	15,717	18,728	21,705	24,464	26,896	29,235	31,399	33,657	36,296
유병률	33.9	42.4	51.7	63	74.6	86	96.4	105.3	114	121.8	129.8	139.2
연령 (세)												
<20	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2
20-29	1	1.1	1.3	1.7	2	2.4	2.5	2.4	2.3	2.5	2.1	2.1
30-39	2.2	2.6	3.2	3.9	4.6	4.8	5.1	5.2	5.6	5.6	5.6	5.7
40-49	10.7	12.6	14	16.3	17.9	18.7	19.2	20	20.5	20	20.4	21.1
50-59	43.7	51.3	58.5	63.2	69	73.8	76.4	78.2	80.5	83.7	85	86.5
60-69	176.6	203.8	235.8	262.8	287.9	306	317.3	326.1	321	322.3	324.3	326.1
70-79	399.3	493	591.9	703.1	798.7	887.6	966.1	1,006.50	1,031.20	1,056.90	1,081.70	1,118.60
≥80	460.1	576.8	733.9	922.7	1,125.90	1,303.70	1,475.30	1,642.80	1,731.90	1,798.60	1,856.90	1,933.90

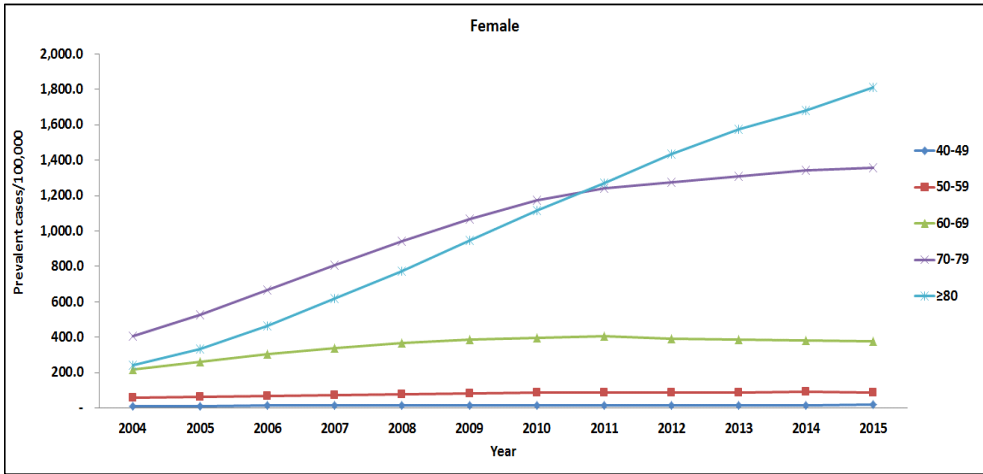
<표 3-4> 2004년에서 2015년까지의 여자에서 연령별 파킨슨병 유병률

(환자 10만 명당 유병률)

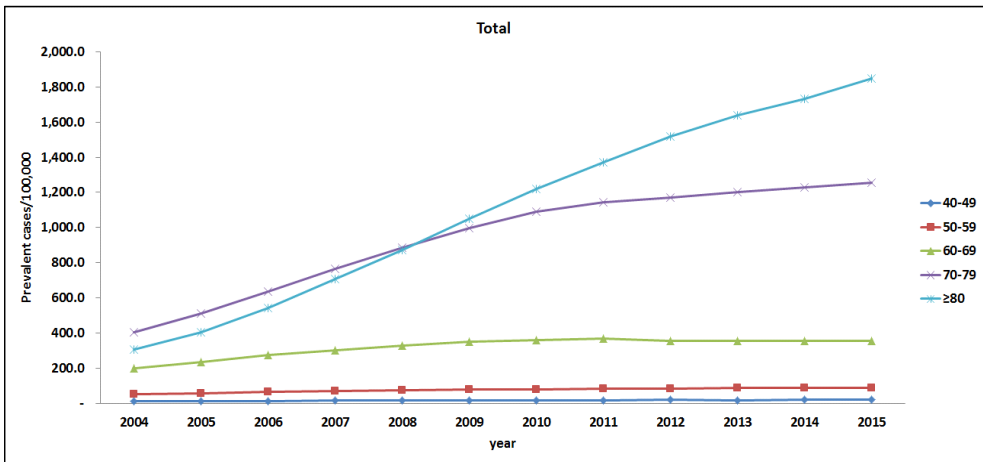
연도	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
유병건수	12,154	15,658	19,678	24,191	28,889	33,776	38,256	42,304	45,974	49,505	52,879	56,376
유병률	50	64.1	80.3	97.8	116	134.8	151.8	166.7	180.1	192.9	204.8	217.1
연령 (세)												
<20	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
20-29	2.4	1.4	1.7	1.9	1.9	1.8	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.4
30-39	2.3	2.5	2.9	3.5	4.3	4.6	5	5.3	5.5	5.5	5.5	5.2
40-49	10.5	12.4	14.5	15.4	16.2	17	17	17.1	16.9	17	17.3	17.9
50-59	56.4	63.5	70.5	74.2	80.2	82.8	85.6	87.4	87.5	88.8	90	89.4
60-69	218.6	263.1	306.1	338.7	366.4	388.3	398.2	405.6	390.9	388.1	380.6	378.6
70-79	408.2	525.3	665	805.6	941.5	1,068.70	1,173.70	1,242.10	1,274.10	1,309.60	1,341.30	1,358.50
≥80	241.8	333.3	463.3	619.2	771.3	945.2	1,117.70	1,271.50	1,435.00	1,574.30	1,681.30	1,809.40



[그림 3-3] 2004년부터 2015년까지 연령별 10만 명당 파킨슨병 유병률의 변화



[그림 3-4] 2004년부터 2015년까지 남성에서 연령별 10만 명당 파킨슨병 유병률의 변화



[그림 3-5] 2004년부터 2015년까지 여성에서 연령별 10만 명당 파킨슨병 유병률의 변화

연령별 파킨슨병의 발생률의 변화를 좀 더 세부화 하여 본 결과는 다음과 같았다[표3-2, 그림3-3]. 남녀 구분 없이 본 전체 결과에서 보면 2011년까지는 70-79세가 10만 명당 가장 높은 발생률을 보였으나 2012년 이후에는 70-79세 및 80세 이상에서 비슷한 발생률을 보였다. 또한 12년간의 연령별 파킨슨병의 연평균 발생률의 증가율은 40-49세에서는 1.2% 증가(2004년 10만 명당 2.5명에서 2015년 2.9명으로 증가), 50-59세 및 60-69세의 경우에는 12년간 연평균 발생률의 증가율은 변화 없이 비슷한 수준으로 유지 되었다. 70-79세에서는 연평균 3.3% 증가(2004년

10만 명당 114.0명에서 2015년 168.7명으로 증가), 80세 이상에서는 연평균 6.8%증가(2004년 10만 명당 80.2명에서 177.6명으로 증가) 하여 80세 이상에서 파킨슨병 연평균 발생률은 가장 높은 증가율을 보였다. 또한 성별로 세분화 하여 보면, 남자에서는 12년간의 연령별 파킨슨병의 연평균 발생률의 증가율은 40-49세에서는 3.8% 증가(2004년 10만 명당 2.1명에서 2015년 3.2명으로 증가), 50-59세 및 60-69세의 경우에는 증가율의 변화 없이 비슷하게 유지되고 있다. 70-79세에서는 연평균 3.3%증가(2004년 10만 명당 116.9명에서 2015년 173.4명으로 증가), 80세 이상에서는 연평균 5.9%증가(2004년 10만 명당 119.8명에서 237.9명으로 증가)하긴 했으나 70세 이상에서도 남성에서는 2007년까지는 꾸준한 증가를 보였으나 이후에는 비슷한 발생률을 보였다. 여성의 경우에 12년간의 연령별 파킨슨병의 연평균 발생률의 변화를 보면 2009년까지는 발생률이 증가하고 있으나 2010년 이후에는 감소하는 경향을 보였다. 여성에서 연령별 파킨슨병의 연평균 발생률의 증가율은 40-49세에서는 1.3% 감소(2004년 10만 명당 2.9명에서 2015년 2.5명으로 감소), 50-59, 60-69세의 경우에는 비슷한 파킨슨병의 발생률을 보였으며 , 70-79세에서는 연평균 3.3%증가(2004년 10만 명당 112.3명에서 2015년 165.1명으로 증가), 80세 이상에서는 연평균 7.4%증가(2004년 10만 명당 63.7명에서 150.9명으로 증가)하였다.

<표 3-5> 2004년에서 2015년까지의 연령별 파킨슨병 발생률

(환자 10만 명당 발생률)

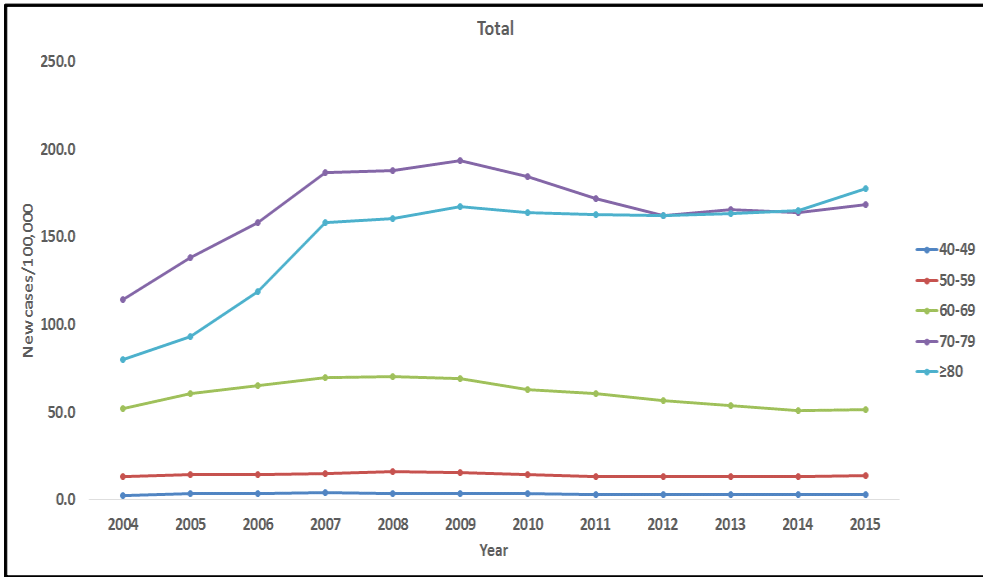
년도	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
발생건수	5,496	6,742	7,781	9,359	9,963	10,493	10,361	10,288	10,332	10,706	11,039	11,845
발생률	11.2	13.7	15.8	18.8	19.9	20.9	20.5	20.2	20.2	20.8	21.3	22.8
연령 (세)												
<20	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
20-29	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
30-39	0.6	0.5	0.8	0.9	1.2	0.8	0.7	0.6	0.7	0.4	0.6	0.5
40-49	2.5	3.5	3.7	4.0	3.7	3.4	3.4	3.3	2.9	2.8	3.0	2.9
50-59	13.4	14.4	14.7	14.9	16.1	15.3	14.2	13.5	13.2	13.0	13.3	13.6
60-69	52.2	60.5	65.2	69.9	70.6	68.9	63.1	60.4	56.6	53.6	51.1	51.7
70-79	114.0	138.0	157.9	186.7	187.6	193.8	184.6	172.1	161.9	165.6	163.7	168.7
≥80	80.2	93.4	119.1	158.4	160.5	167.6	163.8	162.9	161.9	163.5	164.9	177.6
성별												
남	9.3	10.9	12.3	15.6	16.3	16.9	17.0	16.9	17.4	17.8	18.8	20.6
여	13.2	16.6	19.3	22.1	23.6	24.9	24.0	23.6	23.0	23.8	23.9	25.0

<표 3-6> 2004년에서 2015년까지의 남자에서 연령별 파킨슨병 발생률
(환자 10만 명당 발생률)

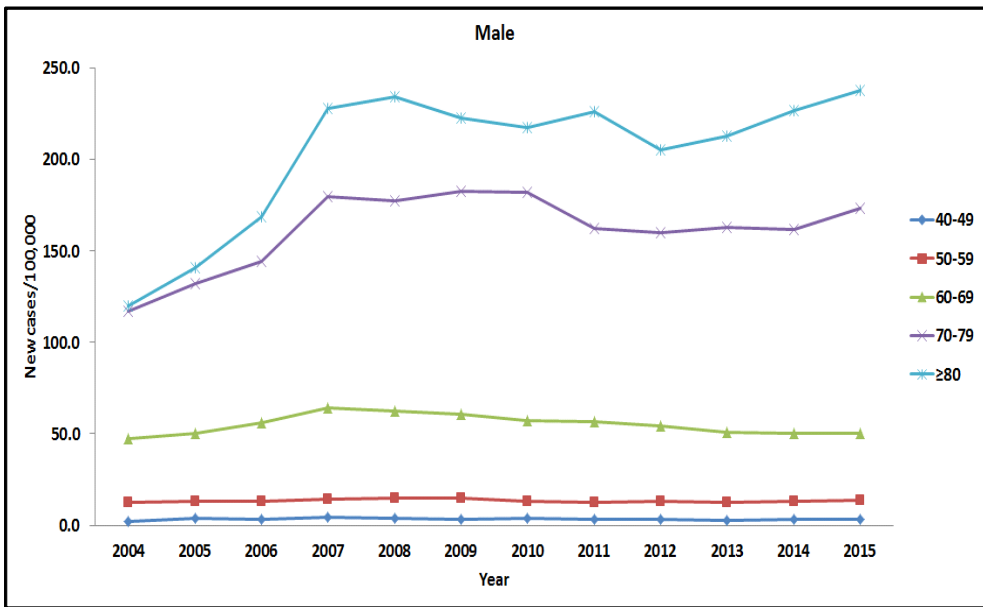
년도	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
발생건수	2,277	2,694	3,040	3,882	4,088	4,261	4,323	4,308	4,452	4,589	4,880	5,361
발생률	9.3	10.9	12.3	15.6	16.3	16.9	17.0	16.9	17.4	17.8	18.8	20.6
연령 (세)												
<20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
20-29	0.1	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.4	0.1	0.2
30-39	0.5	0.5	0.9	1.0	1.3	0.9	0.6	0.7	0.8	0.5	0.7	0.7
40-49	2.1	3.8	3.5	4.2	3.9	3.3	3.5	3.4	3.3	2.6	3.2	3.2
50-59	12.4	13.4	12.9	14.3	14.9	14.7	13.1	12.6	12.9	12.7	13.1	13.7
60-69	47.6	50.0	56.0	63.9	62.6	60.8	57.0	56.4	54.0	50.5	50.0	50.4
70-79	116.9	132.3	144.5	179.6	177.2	182.9	182.3	162.6	160.1	163.0	161.4	173.4
≥80	119.8	140.6	168.6	227.6	234.5	222.9	217.2	226.1	205.1	212.9	226.4	237.9

<표 3-7> 2004년에서 2015년까지의 여자에서 연령별 파킨슨병 발생률
(환자 10만 명당 발생률)

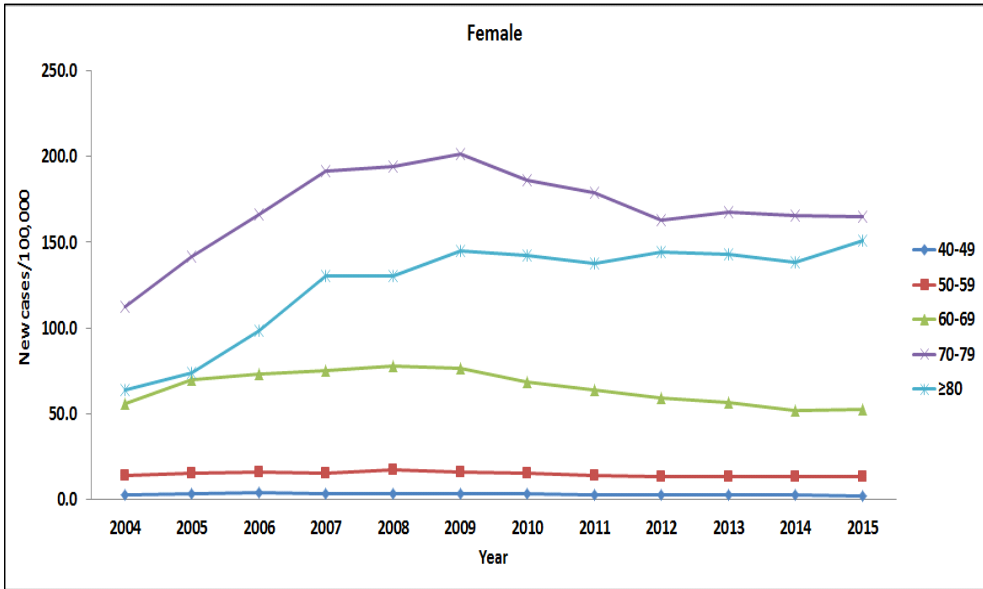
년도	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
발생건수	3,219	4,048	4,741	5,477	5,875	6,232	6,038	5,980	5,880	6,117	6,159	6,484
발생률	13.2	16.6	19.3	22.1	23.6	24.9	24.0	23.6	23.0	23.8	23.9	25.0
연령 (세)												
<20	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0
20-29	0.4	0.2	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.3	0.1	0.1	0.2	0.1
30-39	0.6	0.4	0.7	0.7	1.0	0.6	0.8	0.6	0.6	0.4	0.5	0.4
40-49	2.9	3.2	3.9	3.7	3.5	3.5	3.3	3.1	2.5	3.0	2.8	2.5
50-59	14.4	15.5	16.4	15.5	17.4	16.0	15.3	14.4	13.4	13.4	13.5	13.4
60-69	56.1	69.6	73.3	75.2	77.8	76.3	68.8	64.1	59.0	56.6	52.1	52.9
70-79	112.3	141.5	166.3	191.2	194.4	201.2	186.2	178.8	163.2	167.4	165.3	165.1
≥80	63.7	73.9	98.6	130.1	130.4	145.1	142.2	137.4	144.2	142.8	138.5	150.9



[그림 3-6] 2004년부터 2015년까지 연령별 10만 명당 파킨슨병 발생률의 변화



[그림 3-7] 2004년부터 2015년까지 남성에서 연령별 10만 명당 파킨슨병 발생률의 변화



[그림 3-8] 2004년부터 2015년까지 여성에서 연령별 10만 명당 파킨슨병 발생률의 변화

제4장

파킨슨병에서 암발생의 위험분석

제 1 절 연구대상자 기저특성	29
제 2 절 파킨슨병과 암 발생 위험도	30

제4장

파킨슨병에서 암 발생의 위험분석

제1절 연구대상자 기저특성

2005년부터 2010년까지 파킨슨병을 진단 받은 50세 이상 환자에서 진단 받은 이후 2015년까지 암 발생 위험도를 대조군과 비교하였다. 6년간 새로 진단된 파킨슨병 환자는 43,428명이었다. 이 중 일반 집단과 1:1 성향점수 매칭 방법으로 매칭된 사람은 43,428명으로 연구 대상으로 선출되었다. 전 인구 대상으로 진행한 연구로 연구대상자의 기저특성을 보는 것에는 제한적이었다. 이 대상자들의 파킨슨병여부에 따른 인구사회학적 요인과 임상적 요인들의 상태를 알아보기 위해 교차분석을 실시하였다[표4-1]. 그 결과 파킨슨병 환자군에서 여성(62.1%)에서 남성(37.9%)보다 높았으며, 연령대별로 60-79세의 비율이 높았다. 파킨슨병 진단 군에서 미진단군에 비해 당뇨 환자가 유의하게 많았다.

<표 4-1> 파킨슨병 환자와 대조군의 기본 정보

Parameter	Patients with 파킨슨병 (n=43,428, 50%)	Controls (n=43,428, 50%)	P-value
성			
남	16,463 (37.9)	16,463 (37.9)	NS
여	26,965 (62.1)	26,965 (62.1)	
연령대(세)			
50-59	6,580 (15.2)	6,580 (15.2)	NS
60-69	17,984 (41.4)	17,984 (41.4)	
70-79	16,495 (38.0)	16,495 (38.0)	
80세 이상	2,369 (5.5)	2,369 (5.5)	
사회보장유형			
의료급여	3,144 (7.2)	3,613 (8.3)	<0.0001
지역	15,694 (36.1)	16,074 (37.0)	
직장	24,590 (56.6)	23,741 (54.7)	

소득수준			
1분위	9,690 (22.3)	11,205 (25.8)	
2분위	9,653 (22.2)	10,185 (23.5)	
3분위	11,844 (27.3)	11,518 (26.5)	<0.0001
4분위	12,241 (28.2)	10,520 (24.2)	
동반질환			
고혈압	22,181 (51.1)	23,472 (54.0)	<0.0001
당뇨	12,955 (29.8)	11,273 (26.0)	<0.0001
이상지질혈증	4,306 (9.9)	6,474 (14.9)	<0.0001

*NS: Non Significant

제2절 파킨슨병과 암 발생위험도

2005년부터 2010년까지 6년간 파킨슨병이 발생한 43,428명을 2015년까지 파킨슨병 발생 년도에 따라 짧게는 5년 길게는 10년까지 기간 동안 파킨슨 병 환자에서 암이 발생한 경우는 1,725명으로 전체 파킨슨병 환자의 4.0%에 해당됐고 파킨슨병이 없는 대조군에서 암이 발생한 경우는 1,024명으로 전체 대조군의 2.4%로 파킨슨병 환자군이 대조군에 비해 암 발생 위험비가 1.96 (95%CI: 1.81-2.12)로 통계적으로 유의하게 높았다[표4-2].

다변량 분석을 통해 파킨슨병 환자에서 암 종별 발생 위험도 결과에서는 표4-2에서 보는 것처럼 대부분의 암이 통계적으로 유의하게 암 발생 위험도가 높았는데 이 중 가장 높은 발생 위험도를 보인 암 종류는 갑상선 암으로 발생 위험비가 7.13 (95%CI: 3.67-13.85) 이었으며, 이 이외에도 소화기계암의 발생 위험비는 1.84 (95%CI: 1.66-2.05)로 통계적으로 유의하게 암 발생 위험도가 높았으며, 세부적으로 보면 위암 발생 위험비는 2.18 (95%CI: 1.81-2.64), 직결장암 발생 위험비 1.64 (95%CI: 1.35-1.99), 간담도계암 발생 위험비는 1.97 (95%CI: 1.59-2.44)로 통계적으로 유의하게 높았다. 폐암 발생 위험비는 1.30 (95%CI: 1.08-1.58)이었으며, 피부암 발생 위험비는 2.48 (95%CI: 1.81-3.41), 유방암의 발생 위험비는 2.51 (95%CI: 1.61-3.92)이었다. 또한 여성생식계암의 발생 위험비는 2.58 (95%CI: 1.54-4.31)로 높았으며, 세부적으로 보면 자궁경부암 발생 위험비는 2.53 (95%CI: 1.27-5.04), 자궁암 발생 위험비는 4.62 (95%CI: 1.30-16.36)이었다. 방광, 신우,

요관 암을 포함한 비뇨기계암 발생 위험비는 2.08 (95%CI: 1.45-2.99), 전립선암 발생 위험비는 3.93 (95%CI: 2.72-5.67), 신장암 발생 위험비는 3.36 (95%CI: 1.90-5.93), 혈액종양암 발생 위험비는 1.78 (95%CI: 1.19-2.68), 중추신경계 암의 발생 위험비는 2.27 (95%CI: 1.02-5.04)로 통계적으로 유의하게 암발생 위험도가 높은 결과를 보였다.

<표 4-2> 파킨슨병 환자에서 암 종별 발생 위험도

	Patients with PD (n=43,428, 50%)	Controls (n=43,428, 50%)	Crude HRs (95% CI)	Adjusted HRs (95% CI)
All cancers	1,725 (4.0)	1,024 (2.4)	1.89 (1.75-2.05)	1.96 (1.81-2.12)
Head and neck	24 (0.1)	16 (0.0)	1.72 (0.91-3.24)	1.80 (0.94-3.42)
Brain	15 (0.0)	7 (0.0)	2.38 (0.97-5.83)	2.33 (0.94-5.78)
Digestive	887 (2.0)	559 (1.3)	1.78 (1.61-1.98)	1.84 (1.66-2.05)
Esophagus	24 (0.1)	14 (0.0)	1.89 (0.98-3.65)	1.84 (0.95-3.57)
Stomach	314 (0.7)	171 (0.4)	2.06 (1.71-2.48)	2.18 (1.81-2.64)
Colon and rectum	258 (0.6)	183 (0.4)	1.58 (1.31-1.92)	1.64 (1.35-1.99)
Liver and biliary tract	238 (0.5)	136 (0.3)	1.97 (1.60-2.44)	1.97 (1.59-2.44)
Pancreas	59 (0.1)	48 (0.1)	1.39 (0.95-2.04)	1.43 (0.97-2.11)
Lung	229 (0.5)	213 (0.5)	1.21 (1.00-1.46)	1.30 (1.08-1.58)
Skin	130 (0.2)	63 (0.1)	2.52 (1.84-3.46)	2.48 (1.81-3.41)
Melanoma	7 (0.0)	4 (0.0)	1.95 (0.57-6.68)	2.11 (0.61-7.33)
Breast	67 (0.4)	28 (0.2)	2.62 (1.68-4.07)	2.51 (1.61-3.92)
Female genital tract	50 (0.3)	21 (0.1)	2.60 (1.56-4.33)	2.58 (1.54-4.31)
Cervix	27 (0.2)	12 (0.1)	2.47 (1.25-4.87)	2.53 (1.27-5.04)
Uterus	13 (0.1)	3 (0.0)	4.65 (1.33-16.32)	4.62 (1.30-16.36)
Ovary	11 (0.1)	6 (0.0)	2.02 (0.75-5.48)	1.88 (0.69-5.17)
Urinary system (Bladder, Renal pelvic, Ureter)	82 (0.2)	48 (0.1)	1.91 (1.34-2.73)	2.08 (1.45-2.99)
Prostate (male)	125 (0.8)	38 (0.2)	3.82 (2.65-5.49)	3.93 (2.72-5.67)
Kidney	50 (0.1)	16 (0.0)	3.46 (1.97-6.09)	3.36 (1.90-5.93)
Hematologic malignancy	61 (0.1)	39 (0.1)	1.77 (1.18-2.64)	1.78 (1.19-2.68)
Thyroid	73 (0.2)	10 (0.0)	8.06 (4.16-15.62)	7.13 (3.67-13.85)
Central nervous system	19 (0.0)	9 (0.0)	2.36 (1.07-5.23)	2.27 (1.02-5.04)

*HR: Hazard Ratio,

*Adjusted HRs: 혈압 유무, 당뇨 유무, 이상지질혈증 질환 유무 등의 혼란변수 보정

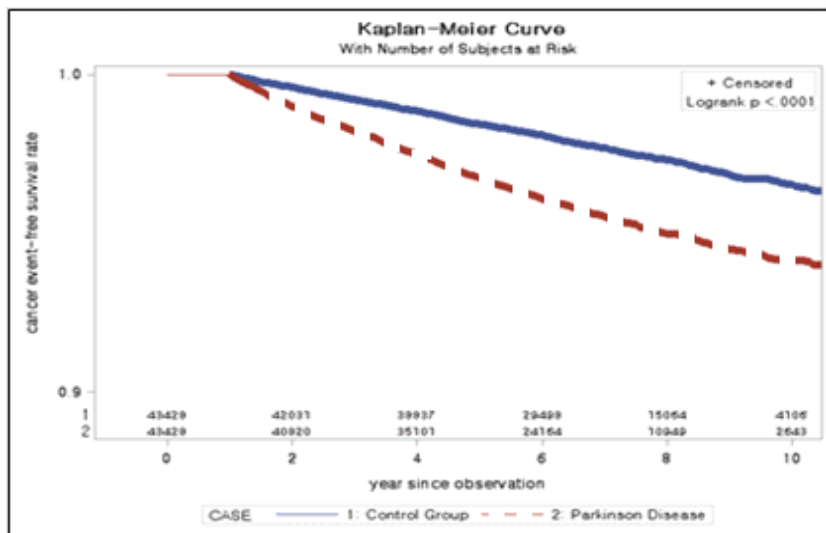
파킨슨병의 암 발생 중 암발생 위험비가 통계적으로 유의한 암종에서 암 발생에 영향을 미치는 요인을 비교 분석 하였다. 전체 암에서 보자면, 앞서 언급한 것처럼 암발생 위험비가 1.96으로 높았으며, 여성이 남성에 비해 54%정도 암발생 비율이

낮았으며, 60대 이상의 연령에서 그 발생비가 높았고, 고혈압 및 당뇨 질환이 있는 경우에 암발생 비율이 높았다[표4-3, 그림4-1].

<표 4-3> 파킨슨병 환자 중 전체 암 발생에 영향을 미치는 요인을 비교 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
암발생		1.96 (1.81-2.12)	<0.0001
성별	남	1.00	<0.0001
	여	0.46 (0.42-0.49)	
연령	60-69세	1.76 (1.53-2.02)	<0.0001
	70-79세	1.90 (1.65-2.20)	
	80대 이상	1.46 (1.16-1.85)	
소득수준	2분위	0.96 (0.85-1.08)	0.493
	3분위	0.95 (0.84-1.06)	0.354
	4분위	0.96 (0.85-1.08)	0.462
고혈압	유	1.45 (1.33-1.57)	<.0001
당뇨	유	1.55 (1.44-1.68)	<.0001
이상지질혈증	유	1.00 (0.89-1.11)	0.9369

*HR: Hazard Ratio



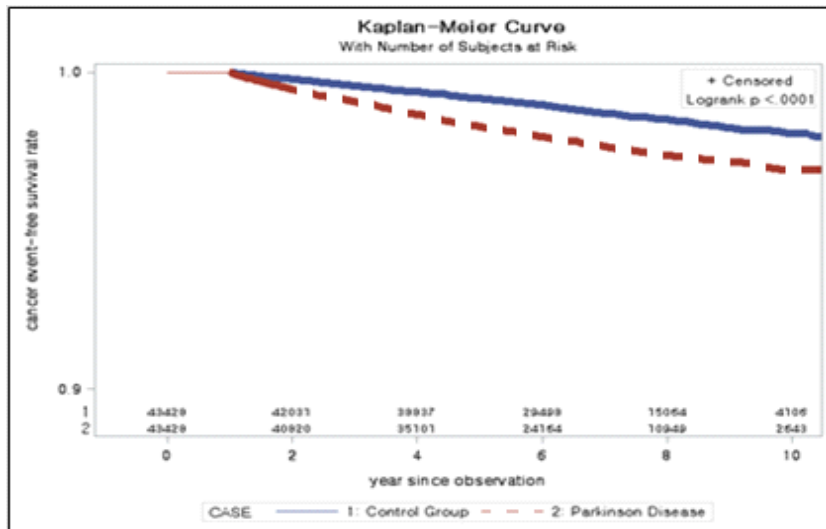
[그림 4-1] 전체 암 발생위험률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 소화기계 암 발생 위험비는 1.84로 높았으며, 남성에 비해 여성에서 소화기계암 발생이 64%정도 낮았으며, 60세 이상에서, 고혈압, 당뇨 환자에서 암발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-4, 그림4-2].

<표 4-4> 파킨슨 병 환자 중 소화기계 암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
소화기계 암 발생		1.84 (1.66-2.05)	<0.0001
성별	남	1.00	<0.0001
	여	0.46 (0.42-0.51)	
연령	60-69세	1.85 (1.51-2.25)	<0.0001
	70-79세	2.02 (1.65-2.47)	
	80대 이상	1.70 (1.24-2.32)	
소득수준	2분위	0.90 (0.76-1.06)	0.2113
	3분위	0.88 (0.75-1.03)	0.1166
	4분위	0.93 (0.79-1.09)	0.3895
고혈압	유	1.50 (1.34-1.68)	<.0001
당뇨	유	1.65 (1.48-1.83)	<.0001
이상지질혈증	유	0.94 (0.80-1.09)	0.4107

*HR: Hazard Ratio



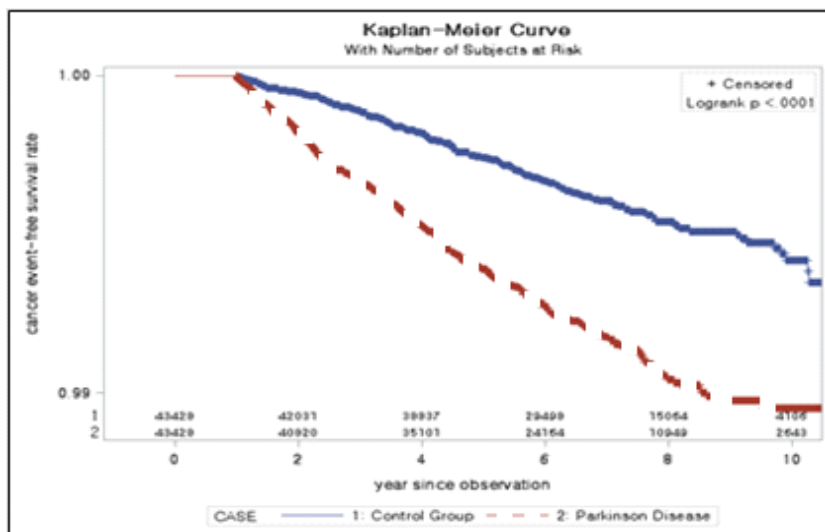
[그림 4-2] 소화기계 암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 위암 발생 위험비는 2.18로 높았으며, 남성에 비해 여성에서 65%정도 암발생 위험비가 낮았으며, 60세 이상에서, 고혈압, 당뇨 환자에서 암발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-5, 그림4-3].

<표 4-5> 파킨슨 병 환자 중 위암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
위암 발생		2.18 (1.81-2.64)	<0.0001
성별	남	1.00	<0.0001
	여	0.35 (0.29-0.42)	
연령	60-69세	2.08 (1.45-2.99)	<0.0001
	70-79세	2.54 (1.76-3.67)	<0.0001
	80대 이상	1.97 (1.13-3.44)	0.0164
소득수준	2분위	0.80 (0.60-1.06)	0.1169
	3분위	0.72 (0.54-0.95)	0.0214
	4분위	0.91 (0.70-1.19)	0.4974
고혈압	유	1.59 (1.30-1.93)	<.0001
당뇨	유	1.60 (1.33-1.92)	<.0001
이상지질혈증	유	1.08 (0.84-1.40)	0.5383

*HR: Hazard Ratio



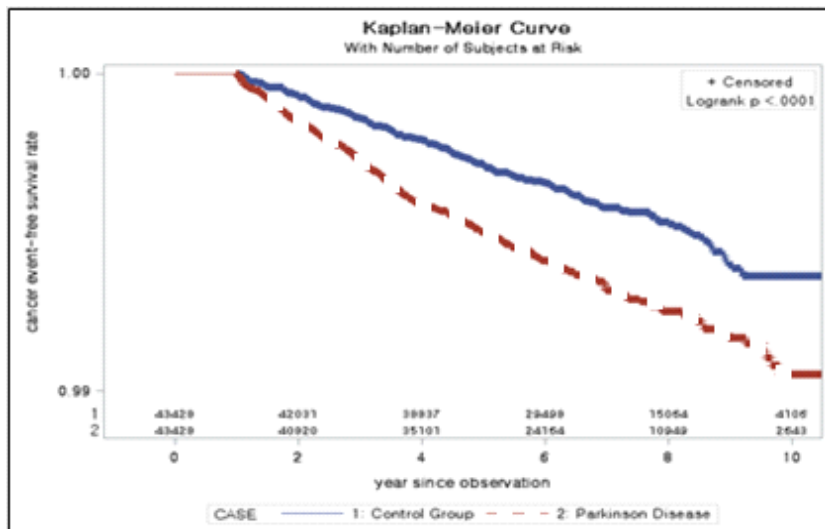
[그림 4-3] 위암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 직결장암 발생 위험비는 1.64로 높았으며, 남성에 비해 여성에서 36%정도 암발생 위험률이 통계적으로 유의하게 낮았으며, 60-79세에서, 고혈압, 당뇨 환자에서 직결장암 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-6, 그림4-4].

<표 4-6> 파킨슨 병 환자 중 직결장암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
직결장암 발생		1.64 (1.35-1.99)	<0.0001
성별	남	1.00	<0.0001
	여	0.64 (0.53-0.77)	
연령	60-69세	1.48 (1.06-2.07)	0.0212
	70-79세	1.48 (1.05-2.09)	0.0259
	80대 이상	1.23 (0.70-2.16)	0.4815
소득수준	2분위	1.01 (0.74-1.38)	0.9437
	3분위	1.01 (0.75-1.36)	0.9505
	4분위	1.07 (0.80-1.45)	0.6352
고혈압	유	1.59 (1.29-1.96)	<.0001
당뇨	유	1.37 (1.13-1.67)	0.0016
이상지질혈증	유	1.19 (0.92-1.54)	0.1784

*HR: Hazard Ratio



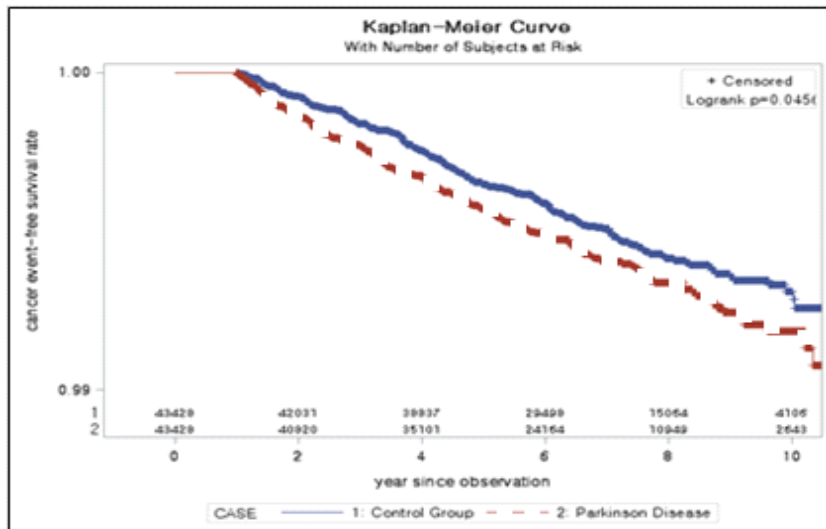
[그림 4-4] 직결장암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 폐암 발생 위험비는 1.97로 높았으며, 남성에 비해 여성에서 68%정도 암발생 위험률이 통계적으로 유의하게 낮았으며, 60세 이상에서 고혈압 환자에서 폐암 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-7, 그림4-5].

<표 4-7> 파킨슨 병 환자 중 폐암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
폐암 발생		1.97 (1.59-2.44)	<0.0001
성별	남	1.00	<.0001
	여	0.32 (0.27-0.39)	
연령	60-69세	3.07 (1.98-4.77)	<.0001
	70-79세	4.17 (2.69-6.49)	<.0001
	80대 이상	2.11 (1.06-4.19)	0.0331
소득수준	2분위	1.00 (0.75-1.35)	0.9867
	3분위	0.89 (0.67-1.19)	0.4323
	4분위	0.84 (0.67-1.19)	0.234
고혈압	유	1.39 (1.13-1.70)	0.0016
당뇨	유	1.21 (0.99-1.48)	0.0598
이상지질혈증	유	1.12 (0.86-1.46)	0.3879

*HR: Hazard Ratio



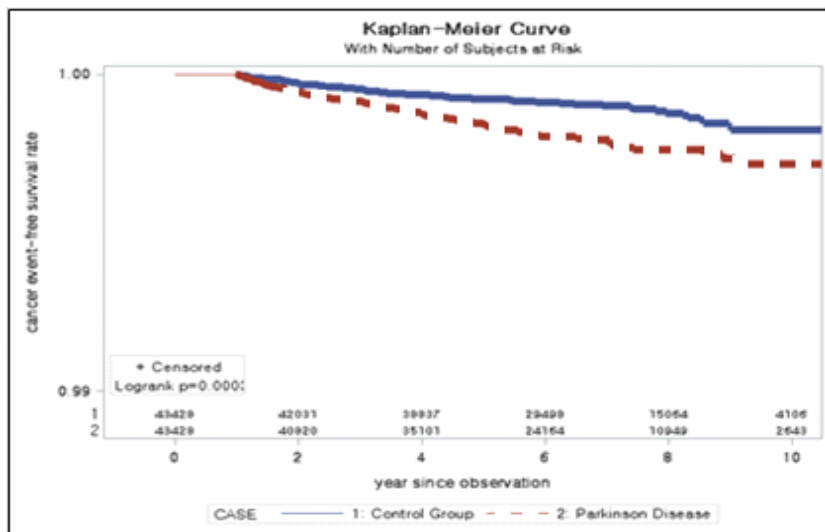
[그림 4-5] 폐암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 요로계암 발생 위험비는 2.08로 높았으며, 남성에 비해 여성에서 81%정도 암발생 위험률이 통계적으로 유의하게 낮았으며, 60세에서 79세 사이, 고혈압, 당뇨 및 이상지질혈증 환자에서 요로계암 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-8, 그림4-6].

<표 4-8> 파킨슨 병 환자 중 요로계암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
요로계암 발생		2.08 (1.45-2.99)	<.0001
성별	남	1.00	<.0001
	여	0.19 (1.34-2.73)	
연령	60-69세	1.83 (0.92-3.64)	0.0848
	70-79세	2.62 (1.32-5.19)	0.006
	80대 이상	1.77 (0.60-5.22)	0.3042
소득수준	2분위	0.72 (0.39-1.32)	0.2851
	3분위	1.00 (0.58-1.73)	0.9982
	4분위	1.06 (0.62-1.81)	0.8332
고혈압	유	1.49 (1.02-2.17)	0.0372
당뇨	유	1.70 (1.19-2.42)	0.0033
이상지질혈증	유	1.59 (1.01-2.48)	0.0431

*HR: Hazard Ratio



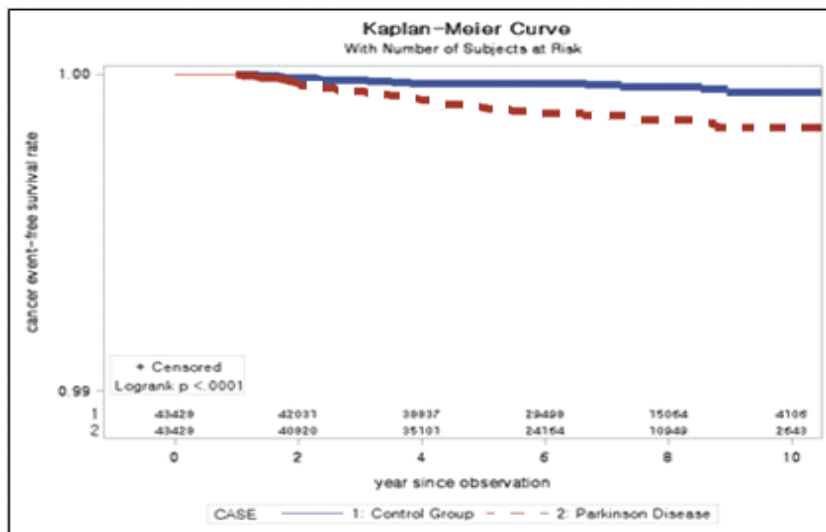
[그림 4-6] 요로계암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 신장암 발생 위험비는 3.36으로 높았으며, 남성에 비해 여성에서 70%정도 암발생 위험률이 통계적으로 유의하게 낮았으며, 고혈압, 당뇨 환자에서 신장암 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-9, 그림4-7].

<표 4-9> 파킨슨 병 환자 중 신장암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
신장암 발생		3.36 (1.90-5.93)	<.0001
성별	남	1.00	<.0001
	여	0.30 (0.18-0.49)	
연령	60-69세	0.78 (0.39-1.56)	0.48
	70-79세	0.84 (0.41-1.72)	0.6257
	80대 이상	0.28 (0.04-2.20)	0.2277
소득수준	2분위	1.54 (0.63-3.73)	0.3446
	3분위	1.57 (0.66-3.71)	0.3075
	4분위	1.70 (0.72-4.00)	0.2254
고혈압	유	1.82 (1.08-3.08)	0.0248
당뇨	유	1.63 (0.99-2.69)	0.0554
이상지질혈증	유	0.80 (0.36-1.78)	0.588

*HR: Hazard Ratio



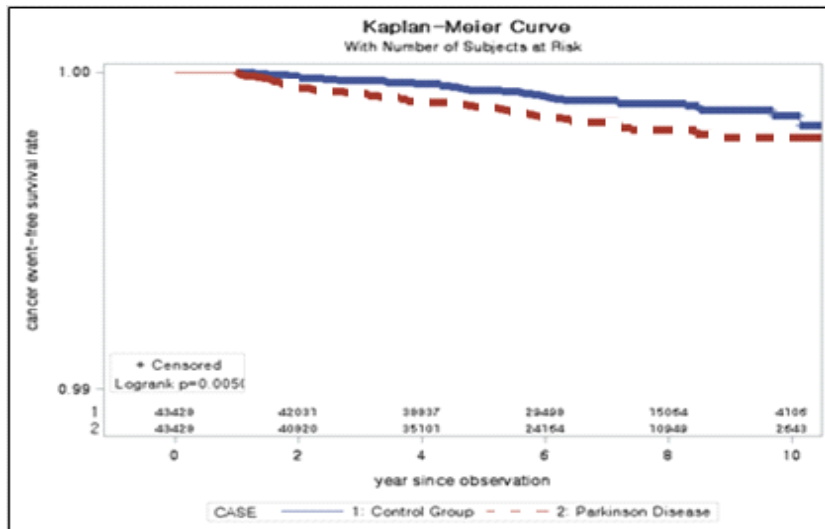
[그림 4-7] 신장암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 혈액중양암 발생 위험비는 1.78로 높았으며, 남성에 비해 여성에서 40%정도 암발생 위험률이 통계적으로 유의하게 낮았으며, 당뇨 환자에서 신장암 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-10, 그림4-8].

<표 4-10> 파킨슨 병 환자 중 혈액중양암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
혈액중양암 발생		1.78 (1.19-2.68)	0.0055
성별	남	1.00	<.0001
	여	0.60 (0.40-0.89)	
연령	60-69세	1.52 (0.78-2.97)	0.2173
	70-79세	1.23 (0.61-2.48)	0.5657
	80대 이상	0.30 (0.03-2.30)	0.2441
소득수준	2분위	0.78 (0.39-1.57)	0.4886
	3분위	1.10 (0.59-2.05)	0.7715
	4분위	1.33 (0.86-2.00)	0.3593
고혈압	유	1.31 (0.86-2.00)	0.2151
당뇨	유	1.63 (1.09-2.45)	0.0183
이상지질혈증	유	1.29 (0.77-2.18)	0.3384

*HR: Hazard Ratio



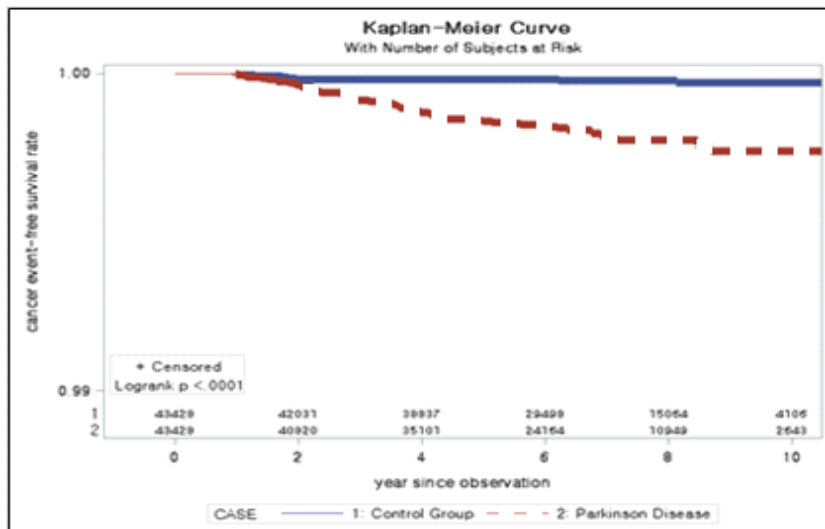
[그림 4-8] 혈액중양암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 갑상선암 발생 위험비는 7.13으로 높았으며, 남성에 비해 여성에서 5.75배 정도 암발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았으며, 60세 이상에서, 고혈압, 당뇨 환자에서 갑상선암 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-11, 그림4-9].

<표 4-11> 파킨슨 병 환자 중 갑상선암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
갑상선암 발생		7.13 (3.67-13.85)	<.0001
성별	남	1.00	<.0001
	여	5.75 (2.76-11.95)	
연령	60-69세	0.50 (0.30-0.83)	0.007
	70-79세	0.20 (0.10-0.38)	<.0001
	80대 이상	-	-
소득수준	2분위	2.30 (1.05-5.04)	0.0383
	3분위	1.23 (0.53-2.85)	0.6329
	4분위	2.05 (0.92-4.59)	0.0794
고혈압	유	1.70 (1.07-2.69)	0.0245
당뇨	유	1.50 (0.95-2.35)	0.0798
이상지질혈증	유	0.61 (0.29-1.27)	0.1869

*HR: Hazard Ratio



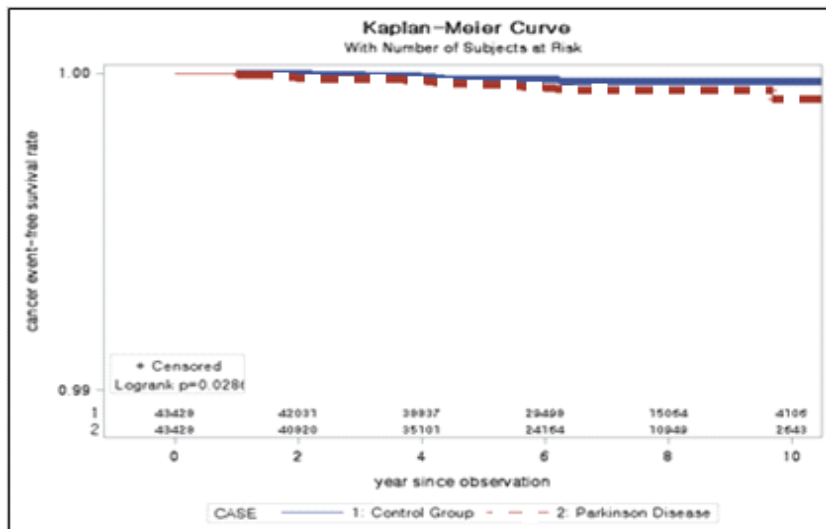
[그림 4-9] 갑상선암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 중추신경계암 발생 위험비는 2.27로 높았으며, 남성에 비해 여성에서 27%정도 암발생 위험률이 통계적으로 유의하게 낮았다[표4-12, 그림4-10].

<표 4-12> 파킨슨 병 환자 중 중추신경계암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
중추신경계암 발생		2.27 (1.02-5.04)	0.0449
성별	남	1.00	0.4075
	여	0.73 (0.34-1.55)	
연령	60-69세	1.16 (0.37-3.65)	0.7947
	70-79세	1.02 (0.30-3.41)	0.9756
	80대 이상	-	-
소득수준	2분위	1.60 (0.41-6.19)	0.496
	3분위	2.07 (0.57-7.44)	0.2664
	4분위	0.98 (0.23-4.13)	0.9771
고혈압	유	1.40 (0.64-3.10)	0.401
당뇨	유	1.56 (0.72-3.38)	0.2632
이상지질혈증	유	0.47 (0.11-2.01)	0.3091

*HR: Hazard Ratio



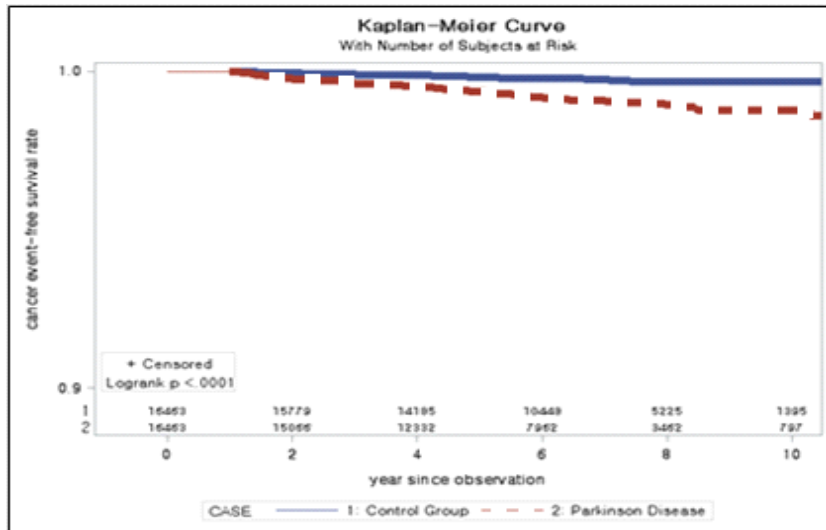
[그림 4-10] 중추신경계암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 전립선암 발생 위험비는 3.93으로 높았으며, 60세 이상에서 전립선암 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-13, 그림4-11].

<표 4-13> 파킨슨 병 환자 중 전립선암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter	HR (95%CI)	p Value
전립선암 발생	3.93 (2.72-5.67)	<0.0001
연령	60-69세	4.81 (2.65-5.49)
	70-79세	6.19 (2.83-13.55)
	80대 이상	6.78 (2.56-17.93)
소득수준	2분위	0.82 (0.47-1.41)
	3분위	1.18 (0.72-1.92)
	4분위	1.07 (0.65-1.74)
고혈압	유	1.23 (0.90-1.69)
당뇨	유	1.12 (0.81-1.56)
이상지질혈증	유	1.00 (0.60-1.66)

*HR: Hazard Ratio



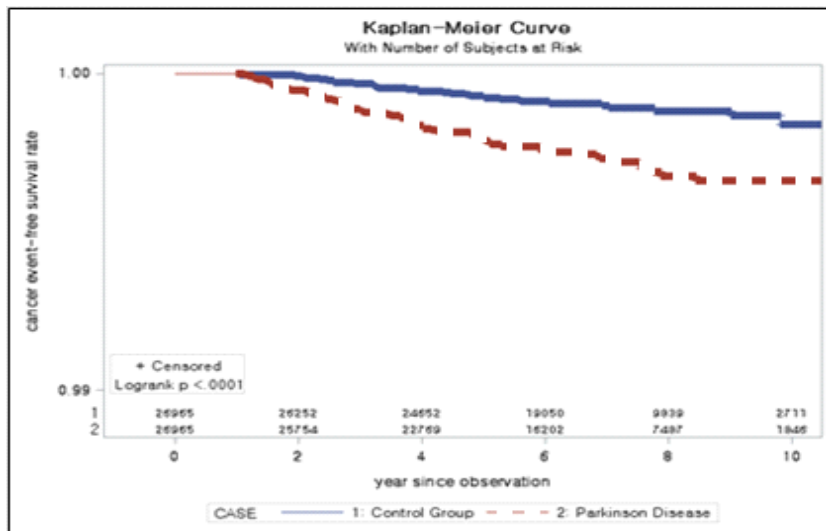
[그림 4-11] 전립선암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 유방암 발생 위험비는 2.51로 높았으며, 70-79세 사이, 고혈압, 당뇨 환자에서 유방암 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-14, 그림4-12].

<표 4-14> 파킨슨 병 환자 중 유방암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter	HR (95%CI)	p Value
유방암 발생	2.51 (1.61-3.92)	<0.0001
연령	60-69세	0.84 (0.47-1.49)
	70-79세	0.36 (0.18-0.71)
	80대 이상	0.45 (0.13-1.57)
소득수준	2분위	0.51 (0.26-1.00)
	3분위	0.77 (0.43-1.39)
	4분위	0.65 (0.35-1.22)
고혈압	유	1.61 (1.03-2.51)
당뇨	유	1.99 (1.31-3.01)
이상지질혈증	유	0.87 (0.49-1.55)

*HR: Hazard Ratio



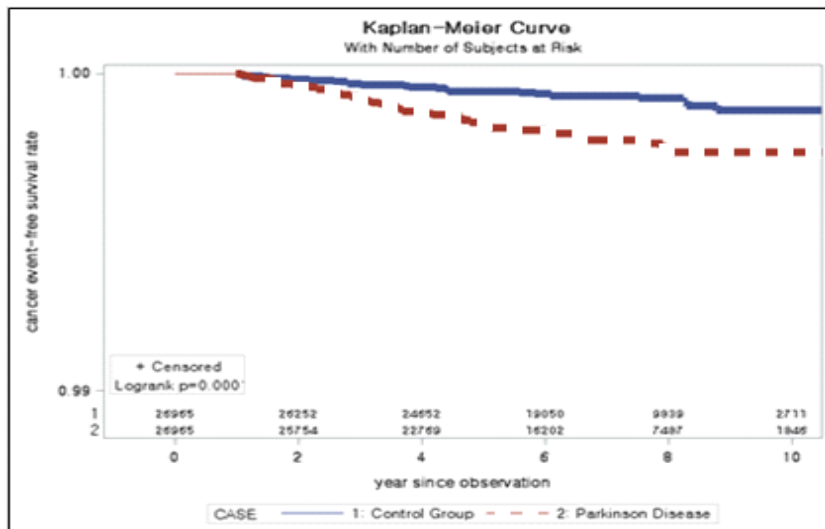
[그림 4-12] 유방암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 여성 생식계암 발생 위험비는 2.58로 높았으며, 당뇨 환자에서 여성 생식계암 발생 위험비가 통계적으로 유의하게 높았다[표4-15, 그림4-13].

<표 4-15> 파킨슨 병 환자 중 여성 생식계암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter	HR (95%CI)	p Value
여성 생식계암 발생	2.58 (1.54-4.31)	0.0003
연령	60-69세	0.82 (0.42-1.62)
	70-79세	0.63 (0.31-1.31)
	80대 이상	-
소득수준	2분위	0.79 (0.39-1.63)
	3분위	0.84 (0.42-1.68)
	4분위	0.78 (0.38-1.60)
고혈압	유	1.27 (0.77-2.09)
당뇨	유	1.70 (1.05-2.76)
이상지질혈증	유	1.21 (0.66-2.23)

*HR: Hazard Ratio



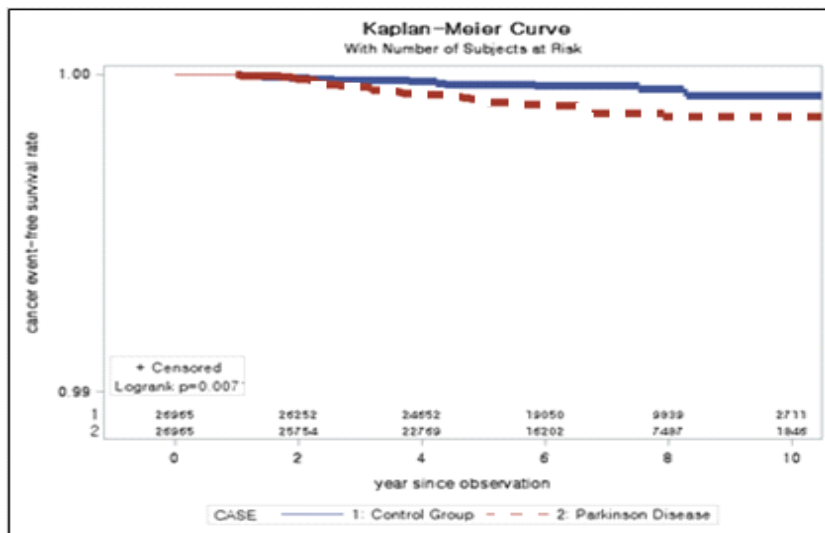
[그림 4-13] 여성 생식계암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 자궁경부암 발생 위험비는 2.58로 높은 것 이외에는 다른 요인들과는 상관관계를 보이지 않았다[표4-16, 그림4-14].

<표 4-16> 파킨슨 병 환자 중 자궁경부암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
자궁경부암 발생		2.58 (1.54-4.31)	0.0084
연령	60-69세	0.82 (0.42-1.62)	0.7607
	70-79세	0.63 (0.31-1.31)	0.2508
	80대 이상	-	0.9795
소득수준	2분위	0.79 (0.39-1.63)	0.9142
	3분위	0.84 (0.42-1.68)	0.4542
	4분위	0.78 (0.38-1.60)	0.9658
고혈압	유	1.27 (0.77-2.09)	0.0625
당뇨	유	1.70 (1.05-2.76)	0.2392
이상지질혈증	유	1.21 (0.66-2.23)	0.2893

*HR: Hazard Ratio



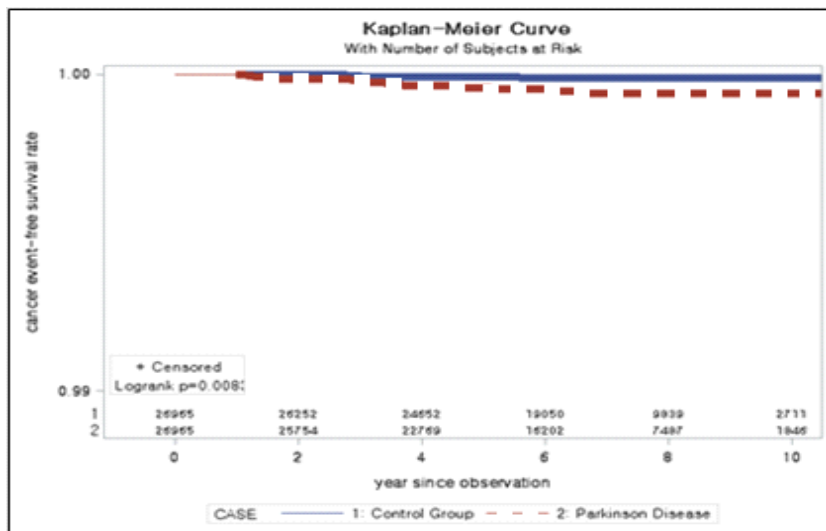
[그림 4-14] 자궁경부암 발생률 생존 곡선

파킨슨병 환자 중 자궁암 발생 위험비는 4.62로 높은 것 이외에는 다른 요인들과는 상관관계를 보이지 않았다[표4-17, 그림4-15].

<표 4-17> 파킨슨 병 환자 중 자궁암 발생에 영향을 미치는 요인 분석

Parameter		HR (95%CI)	p Value
자궁암 발생		4.62 (1.30-16.36)	0.0178
연령	60-69세	1.89 (0.23-15.42)	0.5531
	70-79세	1.69 (0.20-14.16)	0.6311
	80대 이상	-	0.992
소득수준	2분위	0.58 (0.16-2.17)	0.4171
	3분위	0.25 (0.05-1.33)	0.1039
	4분위	0.65 (0.18-2.33)	0.5094
고혈압	유	3.03 (0.85-10.83)	0.0885
당뇨	유	2.70 (1.00-7.31)	0.0505
이상지질혈증	유	0.33 (0.04-2.55)	0.2895

*HR: Hazard Ratio



[그림 4-15] 자궁암 발생률 생존 곡선

제5장

결론 및 정책제언

제 1 절 결론	48
.....
제 2 절 정책제언	50
.....
제 3 절 연구의 제한점	50

제5장

결론 및 정책제언

제1절 결론

인구 고령화로 노인인구가 많아지면서 파킨슨병과 같은 신경퇴행성질환의 유병률 및 발생률은 지속적으로 증가하고 있어 이에 대한 사회적 관심 및 사회적, 경제적 비용이 증가하고 있다. 그러나 국내 연구에서는 표본 코호트를 대상으로 본 파킨슨병 발생 및 유병에 대한 연구는 있었으나 저 건강보험 가입 인구를 대상으로 한 연구는 없었다. 따라서 본 연구에서는 2004년부터 2015년까지 12년간의 10만 명당 파킨슨병 유병률은 2004년 41.9명에서 2015년도에는 178.1명으로 파킨슨병의 연평균 유병률의 증가율은 12.8%였으며, 같은 기간 동안 10만 명 당 파킨슨병의 연평균 발생률은 2004년 11.2명에서 2015년 22.8명으로 연평균 발생률의 증가율은 6.1%였다. 지금까지 파킨슨병의 유병률과 발생률을 본 연구는 많이 있었으나 이 연구와 비슷한 국민건강보험 데이터베이스를 바탕으로 진행한 소수의 연구 결과에 의하면 프랑스에서 2010년 파킨슨병 발생률은 파킨슨병 정의 방법에 따라 10만 명당 33명에서 44명, 파킨슨병 유병률은 10만 명당 308명에서 410명이었다. 또한 독일의 경우에는 발생률은 10만 인 년당 192명에서 229명 이었고 유병률은 10만 명당 797명이었다. 우리와 가장 비슷한 환경인 최근 대만의 국민건강보험 데이터베이스를 바탕으로 진행한 연구 결과를 보면 2011년 인구 10만 명당 발생률은 34.7명, 평균 연령 표준화 유병률은 147.7명으로 보고하였다. 다른 나라 연구 결과와 비교하면 국내의 파킨슨병 발생률은 같은 동양인 대만과 비슷한 결과를 보였으나 프랑스나 독일에 비해서는 낮은 결과였으며, 유병률의 경우에는 프랑스나 독일의 경우에 비해서는 낮으나 대만과는 거의 비슷한 결과를 보였다. 이는 기존의 서양에 비해 동양의 파킨슨병의 유병률과 발생률이 낮았던 연구 결과들과 비슷한 경향을 보였다. 본 연구 결과에 의하면 국내의 표본 코호트 내에서 파킨슨병 유병률의 꾸준한 증가는 일본, 대만, 프랑스의 유병률 연구에서도 비슷한 결과를 보였다. 그러나 파킨슨병

발생률에 있어서는 본 연구 결과에 의하면 2009년 이후 10만 명당 파킨슨병 발생률은 비슷하게 유지하고 있는 경향이긴 하나 2015년까지는 꾸준한 발생률을 유지하고 있으나, 선행 연구들의 발생률의 변화를 보면 영국의 경우에는 1999년부터 2009년까지 연평균 6%의 파킨슨병 발생률의 감소를 보였으며, 우리와 비슷한 환경이면서 비교적 최근에 발표한 타이완의 연구 결과에서도 파킨슨병 발생률의 변화를 보면 2005년 이후 2011년 까지 꾸준한 감소를 보이고 있다.

이러한 2005년부터 2010년까지 파킨슨병을 진단 받은 50세 이상 환자에서 진단 받은 이후 암 발생을 파킨슨병이 없는 대조군에서의 암 발생과 비교한 결과를 보면 전체 암 발생 위험비는 1.96으로 파킨슨병 환자에서 높았으며, 암 발생한 환자를 보면 여성이 남성에 비해 54%정도 암 발생 비율이 낮았으며, 60대 이상의 연령에서 그 발생비가 높았고, 고혈압 및 당뇨 질환이 있는 경우에 암 발생 비율이 높았다. 이중 암의 종류를 19가지로 구분 하였고 14가지 종류의 암에서 통계적으로 유의하게 암 발생비가 1.30-7.13까지 다양한 비율로 높았다. 파킨슨병 환자에서 암 발생비가 높았던 암 종류는 두경부암, 뇌종양, 위암, 직결장암, 간담도계암, 췌장암, 폐암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 자궁암, 비뇨기계암, 전립선암, 신장암, 혈액종양, 갑상선암 및 중추신경계암이었다. 지금까지 파킨슨병과 암 발생과의 연관관계를 본 연구 결과에 의하면 대부분 서양인들을 대상으로 한 연구였고 대부분의 결과는 파킨슨병 환자에서는 암 발생 위험도가 떨어진다는 결과를 얻었다. 그러나 최근 스웨덴과 영국에서 진행된 서양의 코호트 연구 및 2015년 타이완에서 발표한 연구 결과에 의하면 파킨슨병 환자에서 암 발생 위험도가 증가한다는 결과를 얻었다. 특히 우리와 환경이 비슷한 동양인 타이완의 결과는 3가지 암인 유방암, 난소암, 갑상선 암을 제외하고는 모두 암 발생 위험비가 파킨슨병 환자에서 높은 결과를 보였다. 즉 이러한 결과는 아직 파킨슨병과 암 발생과의 상관성에 대한 결론을 내리긴 어려운 상황이며 서양과 동양의 이러한 암발생 위험비의 차이는 유전적 배경, 식습관, 생활 습관, 환경적 요인 등 여러 가지가 영향을 줬을 가능성이 있다. 대부분의 파킨슨과 암 발생 연구에서는 흑색종의 발생비가 높았는데 이번 연구 결과는 위험비는 높긴 했으나 그 발생수 자체가 작은 영향도 있으나 통계적으로 유의한 결과를 얻지는 못하였다.

본 연구는 국내 최초로 전 건강보험 가입 인구를 대상으로 진행 한 파킨슨병 발생률 및 유병률을 보았고 이를 바탕으로 파킨슨병 환자에서 암 발생 위험비를 본 연구로

본 연구 결과에 의하면 파킨슨병 환자에서 암 발생비가 1.96으로 통계적으로 유의하게 높은 결과를 보였다.

제2절 정책제언

본 연구는 전체 건강보험 가입자를 대상으로 파킨슨병의 유병률과 발생률을 세분화하여 봤으므로 이를 바탕으로 파킨슨병 환자의 변동 추이를 분석하여 앞으로 파킨슨병 환자에 대한 정책을 세울 때 참고 할 수 있는 기틀을 마련하였다고 생각한다. 또한 50세 이상의 건강보험가입자를 대상으로 파킨슨병 환자에서의 암발생 위험비를 분석하였으며, 이를 통하여 파킨슨병 환자에서 대조군에 비해 암 발생비가 1.96으로 약 2배 정도 발생을 많이 하는 결론을 얻었다. 따라서 파킨슨병 환자들은 정상인에 비해 암검진 및 이와 연관된 의료비용에 대해 좀 더 집중할 수 있는 정책 마련이 고려되어야 할 수 있다. 즉 추후 연령별, 성별 전체 암 및 암 종별 발생비 등을 분석하여 각 성별, 연령별 암 발생 비 및 다빈도 암종을 분석하여 파킨슨 환자에서 특히 각 성별, 연령을 고려하여 진행해야 하는 암검진을 강화할 필요가 있겠다.

또한 기존에 파킨슨병 발생과 관련 있다고 알려진 여러 파킨슨병 유전자들 중 암과 연관된 유전자에 대한 국내 인구를 바탕으로 한 대규모 연구들을 진행하여 두 병의 연관 관계에 대한 연구를 진행한다면 파킨슨병의 발병 기전 뿐 아니라 암과 관련된 새로운 치료법에 대한 연구를 기대할 수 있을 것이라 생각한다.

제3절 연구의 제한점

본 연구는 직접 의무기록 및 진찰 등을 통해 파킨슨병을 진단한 것이 아니고 위에 언급한 여러 조작적 정의를 통해 파킨슨병을 정의하였기 때문에 실제 파킨슨 환자수에 비해 과소 혹은 과대평가 됐을 가능성이 있다. 특히 한번이라도 종합병원 급 이상의 신경과 의사에게 진료를 보고 항파킨슨제를 처방 받지 않은 파킨슨병 환자들이나 종합병원 신경과에서 진료하지 않고 요양병원이나 재활병원 혹은 개인병원 등에서 외래 진료 및 입원 치료만 받을 경우에는 포함이 안됐을 가능성이 있다. 따라서 본 연구의 유병률 및 발생률에서 제외되었기 때문에 실제 유병률이나 발생률보다 낮게 조사 됐을 가능성이 있다. 또한 암 발생에 있어서도 비교적 젊은 나이의 초기의 파킨슨병

환자들은 대조군에 비해 병원을 방문하여 암검진 등의 검사를 하는 비율이 비교적 높을 가능성이 있어서 암 발견 비율이 좀 더 높게 조사됐을 수 있으나 고령이거나 증상이 심한 경우에는 보행이 어려워 병원에 내원하지 않는 경우가 많아 이러한 경우에는 대조군에 비해 암검진률이 낮아 암 발생 비율이 낮을 가능성이 있어 결과 해석에 제한이 있을 수 있다. 또한 암 발생을 파킨슨 이외에도 일반적으로 암 종별로 그 위험도가 알려진 담배, 술 등 몇 가지 위험 인자가 있으나 본 연구에서는 연령, 성별을 매칭한 대조군에서 혼란변수로는 고혈압, 당뇨, 이상 질 진단 여부 등 밖에 고려하지 못한 제한점이 있다. 좀 더 잘 구성된 연구를 위해서는 이 뿐 아니라 혼란변수로서 담배, 술 등의 다른 lifestyle에 대한 변수들도 고려가 되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

참고문헌

1. Blin P, Dureau-Pournin C and Foubert-Samier A et al. Parkinson`s disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol* 2015;22(3):464-471.
2. Seo WK, Koh SB and Kim BJ et al. Prevalence of parkinson`s disease in Korea. *J Clin Neurosci.* 2007;14(12):1155-7.
3. Liu WM, Wu RM and Lin JW et al. Time trends in the prevalence and incidence of parkinson`s disease in Taiwan: A nationwide, population-based study. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(7):531-8.
4. Nerius M., Fink A. and Doblhammer G. Parkinson`s disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. *Acta Neurol Scand* 2016;1-7.
5. Agalliu I, San Luciano M, Mirelman A, et al. Higher frequency of certain cancers in LRRK2 G2019S mutation carriers with Parkinson disease: a pooled analysis. *JAMA Neurol.* 2015;72(1):58-65.
6. Driver JA. Inverse association between cancer and neurodegenerative disease: review of the epidemiologic and biological evidence. *Biogerontology.* 2014;15(6):547-557.
7. Wirdefeldt K, Weibull CE, Chen H, et al. Parkinson` s disease and cancer: A register-based family study. *Am J Epidemiol.* 2014;179(1):85-94.
8. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, McLaughlin JK, Møller L, Møller H. Atypical cancer pattern in patients with Parkinson` s disease. *Br J Cancer.* 2005;92(1):201-205.
9. Kareus SA, Figueroa KP, Cannon-Albright LA, Pulst SM. Shared predispositions of parkinsonism and cancer: a population-based pedigree-linked study. *Arch Neurol.* 2012;69(12):1572-1577.

10. Ong EL, Goldacre R, Goldacre M. Differential risks of cancer types in people with Parkinson's disease: a national record-linkage study. *Eur J Cancer*. 2014;50(14):2456-2462.
11. Lin P-Y, Chang S-N and Hsiao T-H et al. Association between parkinson disease and risk of cancer in Taiwan. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):633-640.
12. Devine MJ., Plun-Favreau H, Wood NW. Parkinson's disease and cancers: two wars, one front. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(11):812-23.
13. Ameolio MD, Ragonese P and Sconzo G et al. Parkinson's disease and cancer insights for pathogenesis from epidemiology. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1155:324-34.
14. Looyenga BD, Furge KA and Dykema KJ et al. Chromosomal amplification of leucine-rich repeat kinase-2 (LRRK2) is required for oncogenic MET signaling in papillary renal and thyroid carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(4):1439-44.
15. MacKeigan JP, Clements CM and Lich JD. Proteomic profiling drug-induced apoptosis in non-small cell lung carcinoma: identification of RS/DJ-1 and RhoGDIalpha. *Cancer Res*. 2003 Oct 15;63(20):6928-34.
16. Kawashima M1, Suzuki SO, Doh-ura K, Iwaki T. alpha-Synuclein is expressed in a variety of brain tumors showing neuronal differentiation. *Acta Neuropathol*. 2000 ;99(2):154-60.
17. Matsuo Y, Kamitani T. Parkinson's disease-related protein, alpha-synuclein, in malignant melanoma. *PLoS One*. 2010;5(5):e10481.
18. Bruening W, Giasson BI, Klein-Szanto AJ, Lee VM, Trojanowski JQ, Godwin AK. Synucleins are expressed in the majority of breast and ovarian carcinomas and in preneoplastic lesions of the ovary. *Cancer*. 2000;88(9):2154-63.
19. Li L, Tao Q, Jin H and van Hasselt A et al. The tumor suppressor UCHL1 forms a complex with p53/MDM2/ARF to promote p53 signaling and is frequently silenced in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2010;16(11):2949-58.

20. Okochi-Takada E, Nakazawa K and Wakabayashi M et al. Silencing of the UCHL1 gene in human colorectal and ovarian cancers, *Int J Cancer*. 2006;119(6):1338-44.
21. Kagara I, Enokida H and Kawakami K et al. CpG hypermethylation of the UCHL1 gene promoter is associated with pathogenesis and poor prognosis in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008;180(1):343-51.
22. Hod Y. Differential control of apoptosis by DJ-1 in prostate benign and cancer cells. *J Cell Biochem*. 2004;92(6):1221-33.
23. Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, Grolleau A, Corbillon E, Jove J, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol* 2015;22:464-471.
24. Nerius M, Fink A, Doblhammer G. Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. *Acta Neurol Scand* 2016.
25. Liu WM, Wu RM, Lin JW, Liu YC, Chang CH, Lin CH. Time trends in the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Taiwan: A nationwide, population-based study. *J Formos Med Assoc* 2016;115:531-538.
26. Tsai YW, Tsai TI, Yang CL, Kuo KN. Gender differences in smoking behaviors in an Asian population. *J Womens Health (Larchmt)* 2008;17:971-978.
27. Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K. Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. *Neuroepidemiology* 2009;32:263-269.

연구보고서 2017-20-017

한국인에서 파킨슨병과 암 발생 위험도에 대한 비교연구

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



국민건강보험 일산병원 연구소



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

2017 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l