

# 도시지역 노인의 치매 위험요인에 관한 단면연구

정인숙, 김정순, 천병철<sup>1)</sup>, 초의수<sup>2)</sup>

부산대학교 의과대학 간호학과, 고려대학교 의과대학 예방의학교실<sup>1)</sup>, 부산시 정책개발실<sup>2)</sup>

## Community Based Cross-sectional Study on the Risk Factors of Dementia among the Elderly in a City

Innsok Jeong, Jungsoon Kim, Byungchul Chun<sup>1)</sup>, Eusoo Cho<sup>2)</sup>

Department of Nursing, College of Medicine, Pusan National University; Department of Preventive Medicine, Medical College, Korea University<sup>1)</sup>; The Institute for Policy Development, Busan Metropolitan City<sup>2)</sup>

**Objectives :** To identify the risk factors of dementia among the elderly in a large city.

**Methods :** A cross-sectional study was conducted in July 2001, with potential participants selected by stratified two stage cluster sampling of the elderly population of Keumgog dong, Busan. A total of 452 elderly people aged 65 years and over, underwent a two phase diagnostic procedure. Mini-mental State Examination-Korean (MMSE-K) and Samsung Dementia Questionnaire were used for the 1st stage, and the Clinical Dementia Rating Scale (CDR), the Bartel ADL, and IADL Index, the Korean Geriatric Depression Scale (KGDS), the Modified Hachinski Ischemic Scale (MHIS), and other laboratory tests were used for the 2nd stage.

**Results :** Of the 446 participants finally chosen, 45 were confirmed with dementia, and 363 as normal, with the rests not

confirmed with dementia or as normal, were excluded from the analysis. According to the logistic regression analysis, the risk of dementia was significantly higher in; people aged 80 and above (OR=4.36, 95% CI=1.97-9.62), illiterate (OR=3.58, 95% CI=1.71-7.46), who had a history of strokes (OR=6.35, 95% CI=2.71-14.87), or who had a history of hyperlipidemia (OR=4.74, 95% CI=1.65-13.61), compared to their counterparts.

**Conclusions :** These results suggest that efforts to prevent strokes and hyperlipidemia can significantly decrease the risk of dementia.

*Korean J Prev Med 2002;35(4):313-321*

**Key Words:** Dementia, Risk factors, Cross-sectional studies

## 서 론

최근 과학기술의 발달과 경제수준의 향상으로 인한 평균수명의 연장은 삶의 질을 위협하는 새로운 노인성 질환들의 급격한 증가를 초래하고 있으며 이로 인해 야기되는 문제는 우리 사회가 해결해야 할 중대한 과제로 대두되었다. 이 중 치매는 전반적인 인지 기능의 장애를 초래하는 대표적인 노인성 질환으로서 일반인들이 인식하고 있는 가장 중요한 노인의 정신질환이다.

미국의 경우 65세 이상 인구의 약 10%에서 치매가 발생하며 현재 약 200만명의 치매환자가 있는 것으로 보고되고 있으며 [1], 한국의 경우 아직 정확한 치매 유병률을 파악할 수는 없으나 65세 이상 노인 100명 중 8.3명 정도가 치매노

인으로 추정되고 있으며 [2], 인구의 고령화와 함께 2000년에는 27만 7천명, 2020년에는 61만 9천명으로 증가할 것으로 예상되고 있다.

불행히도 이러한 치매는 다른 만성 퇴행성 질환에서와 마찬가지로 일부를 제외하고는 정확한 발병기전이나 원인을 알기 어렵고 치료방법이 없기 때문에 치매 발생의 위험요인을 밝혀내고 이러한 위험요인을 개선할 수 있는 방향으로 건강습관을 전환하는 일차 예방과 조기에 질병을 발견하는 이차 예방이 최선의 관리 방법으로 여겨지고 있다 [3].

이러한 관점에서 외국의 경우 이미 위험요인 규명, 유병률 및 발생률 조사 등에 대한 연구가 다양하게 진행되어 왔다 [1, 4-13]. 국내의 경우 지역사회를 대상으로 한 치매 역학조사 연구가 몇 차례에 걸쳐

시행되어 오고 있지만 지역적으로 편중되어 농촌 지역에 국한된 경우가 대부분을 차지하고 [14-16], 도시지역은 서울상계동을 대상으로 한 Cho 등 [17], Kwak 등 [18]의 연구에 불과하다. 따라서 본 연구는 도시 지역 노인 중 2단계에 걸친 치매 진단 검사를 통해 치매로 확인된 자들과 정상으로 확인된 자들을 대상으로 치매와 관련된 위험요인을 파악하여 효율적인 치매 관리대책을 마련하는데 기초자료를 제공하고자 시도되었다.

## 연구방법

### 1. 연구설계

본 연구는 도시지역(부산시 북구)에 거주하는 만 65세 이상 노인을 대상으로 2단계 역학조사를 실시하여 치매로 확인된 사람과 그렇지 않은 사람을 선정하고 이들로부터 치매 위험요인을 파악하기

위한 단면조사연구이다.

## 2. 연구대상

2001년 7월 부산시 북구청과 부산대학교 의과대학은 지역주민의 보건향상을 위한 관학협정을 체결하고 무작위로 선정된 부산시 북구 금곡동 노인 인구를 대상으로 2001년 7월 1일부터 7월 15일까지 치매 검진사업을 실시하였다.

### 1) 조사지역

조사대상이 된 부산시 북구는 부산광역시 16개 구(군) 중 하나로 북쪽에 위치하고 11개 동으로 구성되며, 2001년 1월 현재 실제 주민등록자료를 통해 확인한 만 65세 이상의 노인은 14,124명이었다. 금곡동은 북구 중 가장 북쪽에 위치하며, 대단위 아파트 단지과 자연부락마을로, 총 41개동 159개 반으로 구성되어 있다. 실제 주민등록자료를 통해 확인한 만 65세 이상 노인(1936년 1월 1일 이전 출생자)은 2,211명으로 북구 내 65세 이상 노인의 15.7%를 차지하였다. 이번 치매 검진사업은 북구 보건소의 협조를 받아 실시되었으며 북구보건소는 치매 선도보건소로 지정되어 치매 환자 검진사업을 실시하고 있었다.

### 2) 표본 선정

검진대상자의 선정은 각 개인을 표본 단위로 하는 단순 무작위 표본추출이 이상적이지만 대상자의 명단 작성이나 개별면담이 불가능하여, 대상자들을 집락으로 먼저 나누는 뒤, 나누어진 집락을 무작위로 선택하는 층화 무작위 집락 표본추출(stratified random cluster sampling)을 이용하였다. 기본표본조사구는 금곡동 지역의 특성에 따라 행정단위인 "통"을 기초로 하였으며, 크기는 50명 내외로 하였다. 총 43개의 기본표본조사구가 결정되었으며, 각 조사구당 최소 37명에서 최고 62명으로 구성되었다. 기본표본조사구는 먼저 경제수준에 따라 상, 중, 하로 분류하였는데, 금곡동 동장과의 협의를 거쳐 거주지의 특성에 따라 고급 아파트 거주자는 상, 영구임대아파트 거주자는 하, 그

리고 중간 수준의 아파트 및 일반 주택 거주자는 중으로 구분하였다. 경제수준이 "상"으로 분류된 총 7개동 (290명), 6개의 기본표본조사구 (범위 : 37~58) 중 3개 조사구 (120명)를, "중"으로 분류된 총 22개동 (805명), 16개의 기본표본조사구 (범위 39~62) 중 7개 조사구 (340명)를, 그리고 "하"로 분류된 총 12개동 (1116명), 21개 기본표본조사구 (범위 41~61) 중 10개 조사구 (527명) 등 총 987명 (전체 조사대상자의 약 45%)을 추출하였다.

### 3) 최종 분석 대상

모집단은 북구 금곡동 노인 인구 총 2,211명이며, 면담이 가능하였던 사람은 총 452명이었다. 이 중 결측치가 50% 이상으로 분석이 불가능하다고 판단된 6명을 제외한 총 446명이 최종 연구대상이 되어 모집단의 20.2%에 해당된다.

## 3. 자료수집과정

### 1) 조사도구에 대한 예비조사

먼저 조사도구의 실제 적용가능성을 검토하기 위해 부산시 서구 노인복지회관 한글반 노인 (65세이상 정상노인) 30명을 대상으로 1차 예비조사를 실시하고, 동구 노인복지회관 주간보호소 치매노인 및 치매가족 1인을 대상으로 2차 예비조사를 실시하였다.

### 2) 자료 조사요원 선정 및 훈련

자료 조사요원은 연구보조원 1인, 그 외 간호학과 학부생 10명 등 총 11명으로 구성하였다. 자료 조사요원의 훈련은 책임연구자와 연구원 1인이 담당하였으며, 총 2회에 걸친 강의와 2회에 걸친 현장실습을 실시하였다. 강의를 통해 지역 사회 치매 역학조사의 목적, 방법, 내용에 대해 설명하고 노인과의 면담을 할 때 주의해야 할 사항 및 면담요령 등에 대해 설명하고, 구조화된 면접 조사도구를 이용하여 검사도구의 내용과 용도를 설명하고, 이들 도구를 이용하여 2인 1조로 하여 조사요원끼리 역할연기를 통해 실습을 하였다. 현장실습은 노인복지회관의

노인을 대상으로 하였으며, 2명의 조사원을 1조로 구성한 후 1명의 노인에게 질문하고 2명의 조사요원이 동시에 조사 도구를 작성토록 하였다. 이 후 조사자간의 신뢰도를 측정하였으며, 2회에 걸친 조사 경험 후 5조 모두에서 상관계수 0.8이상의 높은 수준의 조사자간 일치도를 보였다.

### 3) 홍보

현지 자료 수집에 앞서 북구와 연구협약을 맺고, 금곡동 동장의 협조를 구하여 각 통장, 반장, 그리고 사회복지관장 및 직원에게 자료 수집이 있을 것임을 사전에 홍보하였다. 조사의 반응률을 높이기 위하여 조사지역별로 미리 조사장소를 정하여 (사회복지관, 노인정 등) 조사대상자들을 모은 다음 조사요원들이 조사장소에 모인 대상자들을 일차적으로 면담하였으며, 이 과정에서 개인의 사적인 비밀을 가능한 보장하기 위해 필요한 경우 별도의 방을 활용함으로써 연구의 윤리성 및 면담내용의 신뢰도와 타당도를 확보하기 위해 노력하였다. 조사장소로 방문하지 않은 대상자는 가가호호 방문하여 조사하였다.

### 4) 현지 자료수집과정

금곡동내 표본조사구를 대상으로 2001년 7월 1일부터 7월 15일까지 지역 사회 조사를 실시하였다. 자료 조사시에는 책임연구자와 연구원 1인, 연구보조원 1인, 그리고 조사요원 10명이 참여하였다. 조사 실시 일주일 전에 조사 대상 지역에 소재하는 통장 및 반장, 종합사회복지관장에게 사전 홍보를 부탁하였고, 조사 하루 전날 또 다시 사회복지관 및 반장에게 연락하여 전화연락 및 방문을 통해 조사대상자의 참여를 최대로 유도하였다. 조사당일에는 사회복지관이나 노인정에 모인 대상자로부터 미리 준비해 간 일차 선별도구와 위험요인 조사도구를 이용하여 자료를 수집하였다.

### 5) 이차 확진검사

일차 선별검사에서 MMSE-K가 20점 이하인 모든 대상자를 이차 확진검사 대

상(삼성 치매 설문지는 참고자료로만 활용함)으로 정하고 신경과 전문의가 최종 진단하였다.

#### 4. 조사도구

##### 1) 일차 선별검사도구

한국어판 간이정신상태검사(MMSE-K) [19]와 삼성 치매설문지 (Dementia questionnaire; DQ)를 사용하였다. 한국어판 간이정신상태검사 (Mini-mental State Examination-Korean ; MMSE-K)는 Folsetin 등 [20]이 개발한 Mini-mental State Examination (MMSE)을 Kwon과 Park [19]이 우리나라 노인들에게 적용할 수 있도록 개정된 것으로 최고 점수는 30점이다. 조사대상자 본인이 응답하며, 문항은 시간과 장소에 대한 지남력, 기억등록, 회상, 주의집중 및 계산, 언어기능, 이해와 판단력 등을 평가하도록 구성되어 있다. 무학에 대한 보정이 가능하며, 20점 이하는 확정적 인지기능장애, 21-24점은 인지기능장애 의심, 25점 이상은 확정적 정상으로 판단한다.

삼성 치매설문지 (Samsung Dementia Questionnaire)는 병 전후의 상태를 잘 아는 보호자가 치매환자의 인지기능에 대한 정보를 제공함으로써 치매를 조기에 발견할 수 있는 치매 선별검사로 개발되었다. 총 32문항으로 각 문항 당 해당 사항이 있으면 1점씩 계산되며, 17점 이상을 치매로 진단했을 때 치매가 있는 사람을 있다고 발견할 확률이 89%, 없는 사람을 없다고 할 수 있는 확률이 94%로 보고되어졌다.

##### 2) 위험요인 조사 도구

이전의 연구에서 밝혀지거나 논란이 있었던 위험요인들을 일차적으로 선정하였으며, 크게 인구사회학적 특성 (성, 연령, 글자해독, 교육여부, 종교, 직업, 경제상태, 배우자 유무), 건강행위(흡연, 음주, 운동, 한), 과거병력 (고혈압, 고지혈증, 뇌졸중, 뇌손상, 당뇨병, 파킨스씨병, 심질환, 약물중독, 알코올 및 약물중독을 제외한 정신질환 과거력)의 3부분으로 구성하였다. 알츠하이머형 치매의 위험인자로

알려진 알루미늄에 관한 조사는 알루미늄이 약물, 음용수, 토양 및 음식물에도 포함될 수 있어 그 영향 평가가 어려울 것으로 판단되어 조사항목에서 제외하였고, apolipoprotein 유전자는 임상검사로 확인되어야 하는 것으로 문진으로는 조사할 수 없으므로 위험요인 조사항목에서는 제외하였다. 또한 치매, 뇌졸중, 고혈압 가족력도 주요한 위험요인으로 알려져 있으나 현재 조사대상 노인의 부모에 대한 정확한 진단 자료를 얻을 수 없어 가족력에 대한 자료는 조사항목에서 제외하였다.

##### 3) 이차 확진도구

이차 확진도구는 진단적 신경심리검사 도구와 감별 진단검사로 구성하였다. 진단적 신경심리검사도구는 Hughes 등 [21]의 임상적 치매평정척도 (Clinical Dementia Rating Scale; CDR), 바텔의 일상생활활동 및 도구적 일상생활활동 척도 (Bartel ADL, IADL Index), Jung 등 [22]의 한국형 노인 우울척도 (Korean Geriatric Depression Scale; KGDS), Rosen 등 [23]의 허친스키 허혈지수 (Modified Hatchinski Ischemic Scale; MHIS)등이며, 감별 진단검사는 일반혈액검사, 일반화학검사, 매독검사, 고지혈증 검사, 갑상선 기능검사, 뇌파검사 및 뇌컴퓨터 단층 촬영 검사 등이다.

##### 5. 자료 분석

수집된 자료는 코딩 후 엑셀 (Microsoft Excel®)에 입력하였으며, Windows SAS (version 8.01)를 이용하여 분석하였다. 공식적인 분석에 앞서 기술적 통계로 전체 자료를 요약하여 추이를 분석하고 통계 분석 방향을 결정하며, 자료의 입력 오류가 없는 지 확인하기 위한 예비 분석과정을 거쳤다. 구체적인 분석과정은 다음과 같았다.

첫째, 치매 유무를 종속변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 실시하고 교차비 (crude odds ratio, OR)와 이의 95% 신뢰구간을 구하였다.

둘째, 단변량 분석에서  $p=0.1$  이하에서

통계적 유의성이 확인된 변수에 대해 단계 다중로지스틱회귀분석(stepwise multiple logistic analysis)를 실시하였다.

## 연구결과

### 1. 참여율

최초에 표본으로 선정된 대상자는 987명이었으며, 이 중 실제 자료 수집이 가능하였던 대상자는 총 452명이었고 이 중 6명의 자료는 결측치가 많아 분석에 이용되었던 자료는 446명으로 일차 참여율은 45.2%이었다. 일차 선별검사서 치매 의심자로 분류되어 이차 검진대상이 되었던 92명중 54명이 검사를 받아 이차 참여율은 58.7%에 불과하였다. 총 446명중 치매로 확진된 사람이 45명, 그렇지 않은 사람이 363명, 그리고 2차 검진을 거부하여 치매 확인이 이루어지지 않은 사람이 38명이었다 (Figure 1).

### 2. 사회인구학적 특성

여성이 77.5%로 남성에 비해 약 3.5배 많았으며, 평균 연령은 73.2세였다. 글자해독이 가능한 경우가 75.4%, 학력수준은 초등학교 졸업 이상이 56.6%이었다. 종교는 있는 경우가 76.6%, 직업은 조사시점까지 한 번이라도 직업을 가지고 있었던 경우가 23.9%이었다. 단면 조사연구이므로 현재의 직업 여부를 확인하는 것이 타당할 수 있지만 노인 연령층임을 감안하여 과거 어느 때라도 직업을 가진 적이 있는 지를 질문하였다. 경제수준은 보통이상이 37.3%, 어렵다가 62.7%로 나타나, 표본조사구 선정 (상 12.2%, 중 34.4%, 하 53.4%)시에 비해 어렵다는 비율이 다소 높았고, 배우자가 없는 경우가 69.6%이었다 (Table 1).

연령은 증가할수록 치매 발생위험이 증가하며 치매가 있는 대상에서 없는 대상에 비해 65-69세에 비해 80세 이상의 비율이 통계적으로 유의하게 증가하였다 (OR=5.37,  $p=0.001$ ). 또한 글자해독이 불가능할수록 (OR=3.28,  $p<0.0001$ ), 학력수준이 낮을수록 (OR=2.27,  $p=0.015$ ) 치매 위험이 증가하는 것으로 나타났다

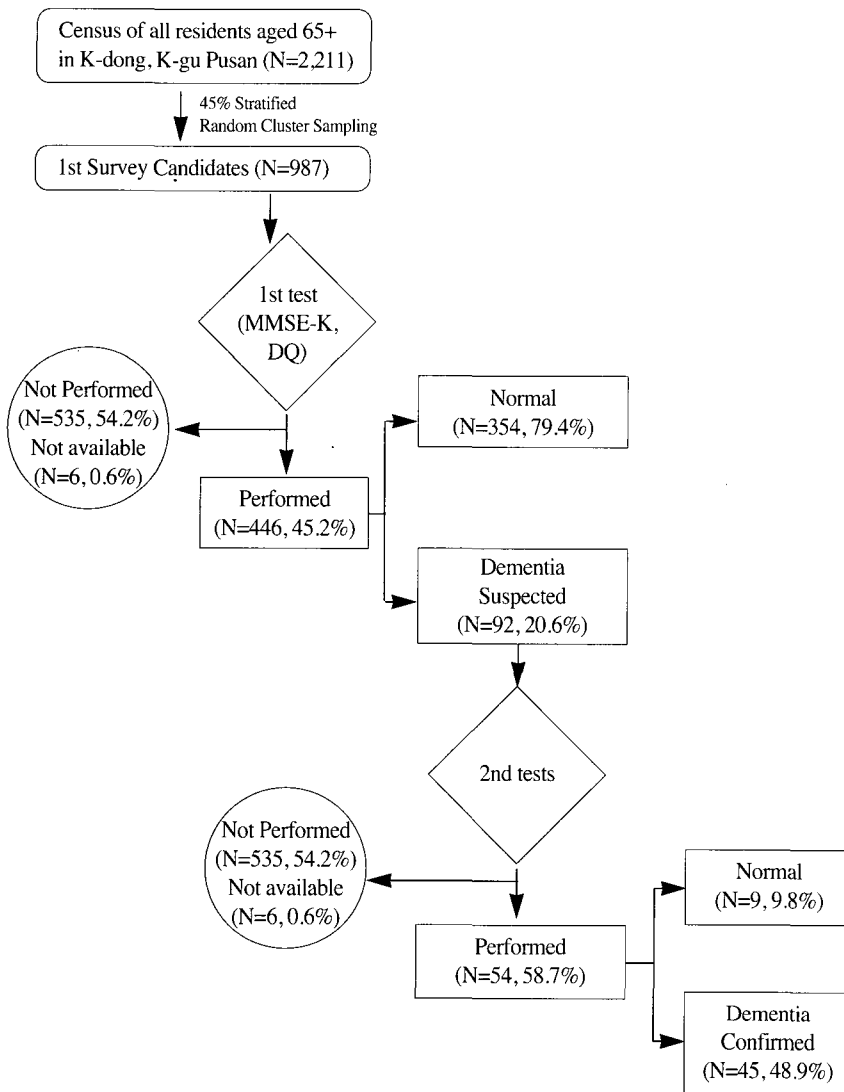


Figure 1. Flowchart of a community-based cross-sectional study, Keumgog dong, Busan, Korea, July 2001.

(Table 1).

### 3. 건강행위

흡연경험이 있는 경우가 41.3%, 음주경험이 있는 경우가 49.5%, 운동은 한다가 51.6%로 비교적 건강행위는 잘 하는 것으로 나타났다. 한 맺힌 정도는 노인에서 스트레스의 개념보다는 한이라는 개념이 더 잘 이해될 수 있을 것으로 생각되어 질문한 것으로 매우 많다 또는 많은 편이다가 전체의 51.9%이었다 (Table 2). 치매가 있는 대상에서 그렇지 않은 대상에 비해 운동을 하지 않는 경우가 더 많았는데 (OR=3.10, p<0.01) 일부 연구에서

기준에 위험요인으로 알려져 있거나 논의가 되고 있는 흡연과 음주는 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

### 4. 과거력

고혈압이 있는 경우가 34.6%, 고지혈증이 있는 경우가 7.1%, 뇌졸중을 경험한 적이 있는 경우가 12.3%이었다. 두부외상은 12.8%에서 적어도 1회 이상 경험하였고, 당뇨병이 있는 경우가 15.5%, 심질환이 있는 경우가 14.5%를 차지하였다. 연탄가스중독경험이 있었던 경우가 19.1%로 다소 많은 빈도를 차지하였고, 알코올 및 약물 중독을 제외한 정신질환

이 있었던 경우가 6.1%이었다. 파킨슨씨병 (0.7%), 약물중독 (1.5%)이나 알코올중독 (0.5%)이 있는 사람은 극히 낮은 빈도를 보였다 (Table 3). 한편, 표에서 제시하지 않았지만 무도병이나 다발성경화증과 같은 신경과 질환을 경험한 사람은 한 명도 없는 것으로 나타났다. 뇌졸중 과거력이 있는 경우가 없는 경우에 비해 (OR=4.69, p<0.0001), 고지혈증이 있는 경우가 없는 경우에 비해 (OR=4.29, p=0.001)치매 위험이 증가하였다.

### 5. 다변량분석에서 확인된 치매의 위험요인

단변량 분석에서 정상군과 치매군간에 유의한 차이를 보인 변수는 연령 (80대 이상과 미만), 글자해독여부, 학력수준 (무학과 유학), 종교여부, 운동여부, 고지혈증의 과거력, 뇌졸중의 과거력 등이었다. 이들을 독립변수로 하고, 치매여부를 종속변수로 하여 다변량 분석을 실시한 결과 연령, 글자해독 여부, 뇌졸중 과거력 및 고지혈증 과거력이 최종적으로 유의한 변수로 확인되었다. 연령은 80세 이상이 되면 80세 미만에 비해 4.36배 (95% CI=1.97-9.62), 글자 해독을 하지 못하는 경우 하는 경우에 비해 3.58배 (95% CI=1.71-7.46), 뇌졸중 과거력이 있는 경우가 없는 경우에 비해 6.35배 (95% CI=2.71-14.87), 고지혈증 과거력이 있는 경우가 없는 경우에 비해 4.74배 (95% CI=1.65-13.61) 치매 발생 위험성이 증가하는 것으로 나타났다 (Table 4).

### 고찰

#### 1. 참여율

본 연구에서의 일차 참여율은 45.2%이며, 연천군에서 치매 유병률을 조사한 Suh [16]의 연구에서는 85.2%, 그리고 Gurland와 Cross [24]와 Livingston 등 [25]의 약 80% 수준에 비하면 매우 낮게 나타났다. 또한 일차 선별검사 후 이차 확진을 위한 과정에서의 참여율 또한 매우 낮은 58.7%로 나타났는데, 유사한 연구를 실시하였던 Shibayama 등 [11]의

**Table 1.** Univariate analysis of demographic characteristics among 408 respondents in a community-based cross-sectional study, Keumgog dong, Busan, Korea, July 2001.

Variables	Dementia N=45* (%)	Non-dementia N=363* (%)	Unadjusted OR <sup>†</sup>	95% CI <sup>†</sup>
Gender				
Male	9(20.0)	83(22.9)	1	
Female	36(80.0)	280(77.1)	1.19	0.55-2.56
Age				
65-69	6(14.3)	101(28.2)	1	
70-74	12(28.6)	132(36.9)	1.53	0.55-4.22
75-79	9(21.4)	78(21.8)	1.94	0.66-5.69
80+	15(35.7)	47(13.1)	5.37	1.96-14.72
Literacy				
Yes	23(52.3)	284(78.2)	1	
No	21(47.7)	79(21.8)	3.28	1.73-6.24
Education				
Never	27(61.4)	149(41.2)	1	
Ever	17(38.6)	213(58.2)	0.44	0.23-0.84
Religion				
No	16(35.6)	79(21.9)	1	
Yes	29(64.4)	282(78.1)	0.51	0.26-0.98
Job				
Yes	6(13.9)	91(25.1)	1	
No	37(86.1)	272(74.9)	2.08	0.84-5.00
Economic status				
Middle or Over	17(44.7)	132(36.5)	1	
Low	21(55.3)	230(63.5)	0.71	0.36-1.39
Existence of spouse				
Yes	16(35.6)	108(29.8)	1	
No	29(64.4)	255(70.3)	0.77	0.40-1.47

\* The difference between N and actual data in the table represents missing.

<sup>†</sup> OR : odds ratio, <sup>†</sup> 95% CI : 95% confidence interval

**Table 2.** Univariate analysis of health behaviors among 408 respondents in a community-based cross-sectional study, Keumgog dong, Busan, Korea, July 2001.

Variables	Dementia N=45* (%)	Non-dementia N=363* (%)	Unadjusted OR <sup>†</sup>	95% CI <sup>†</sup>
Smoking history				
No	26(59.1)	213(58.7)	1	
Yes	18(40.9)	150(41.3)	0.98	0.52-1.86
Drinking history				
No	27(62.8)	217(60.1)	1	
Yes	16(37.2)	144(39.9)	0.89	0.46-1.72
Exercise				
Yes	12(27.9)	193(54.5)	1	
No	31(72.1)	161(45.5)	3.10	1.54-6.23
Han				
Much	24(55.8)	185(51.4)	1	
Little	19(44.2)	175(48.6)	0.84	0.44-1.58

\* The difference between N and actual data in the table represents missing.

<sup>†</sup> OR : odds ratio, <sup>†</sup> 95% CI : 95% confidence interval

80.3%, Li 등 [7]의 81.9%, Zhang 등 [13]의 79.5%, Woo 등 [15]의 78%, Suh [16]의 90%에 비하면 매우 낮음을 알 수 있다. 본 연구에서의 이러한 낮은

반응률은 두 가지 요인과 관련이 있을 것으로 생각된다. 첫째는 사생활보호법에 의해 조사 대상자의 인적 사항을 전혀 파악할 수 없어 어느 가정에 노인이 있는

지를 확인할 수 없었기 때문에 제한된 시간에 효율적으로 대상자를 면담하는데 어려움이 있었다. 둘째는 기존의 연구에서 신경과 또는 신경정신과를 전공한 의사가 자료 조사과정에 직접 참여함으로써 이차 확진검사가 비교적 용이하였던데 비해 본 연구에서는 일차 선별검사에서 의심되는 자를 전문의에게 의뢰하였기 때문에 이 과정에서 상당한 탈락률을 보인 것으로 생각된다. 상당한 기간동안 참여율을 높이기 위한 홍보 활동을 전개하였음에도 불구하고 낮은 참여율을 보인 것을 볼 때 좀 더 철저한 홍보와 충분한 시간을 두고 자료 조사를 실시해야 할 것으로 생각된다. 또한 아직 치매는 타인에게 숨기고 싶은 질병으로 지역사회 역학조사를 통한 사례 발견에는 한계가 있음을 감안하여 이들의 협조를 구할 수 있는 방법을 강구해야 할 것이다.

2. 치매 위험요인

치매의 원인 질병은 매우 다양하며 새로운 원인 질병들이 계속 확인되고 또 이전에는 불명확했던 질병 개념들이 새로이 정립되고 명명됨에 따라 위험요인들은 개별 원인 질병에 따라서 고찰하는 것이 이론적으로는 더 바람직하다고 할 수 있다 [26]. 그러나 본 연구에서는 치매로 확진된 대상자 수가 적었으며, 이들을 유형에 따라 구분하는 경우 결과 해석에 영향을 줄 수 있다고 판단하여 전체 치매군과 비치매군을 대상으로 위험요인을 파악하였다.

본 연구의 결과 단변량 분석에서 치매군과 비치매군에서 유의한 차이를 보인 것은 연령의 증가, 글자해독여부, 학력수준, 경제수준, 운동여부, 고지혈증의 과거력, 뇌졸중의 과거력 등이었다

치매가 반드시 노인들에 국한된 것은 아니지만 고령은 가장 중요한 위험요인으로 알려져 있다 [5,16,18, 26-30]. 본 연구에서도 연령이 증가할수록 치매 발생위험이 증가하였으나, 65-69세에 비해 80세 이상에서만 통계적으로 유의한 증가 (OR=5.37, p=0.00)를 보여 기존의 다른 연구와는 다소 다른 결과를 보였다.

**Table 3.** Univariate analysis of medical history among 408 respondents in a community-based cross-sectional study, Keumgog dong, Busan, Korea, July 2001.

Variables	Dementia N=45* (%)	Non-dementia N=363* (%)	Unadjusted OR <sup>†</sup>	95% CI <sup>†</sup>
Hypertension				
No	33(73.3)	234(64.5)	1	
Yes	12(26.7)	129(35.5)	0.66	0.33-1.32
Hyperlipidemia				
No	36(80.0)	343(94.5)	1	
Yes	9(20.0)	20(5.5)	4.29	1.82-10.11
Stroke				
No	30(66.7)	328(90.4)	1	
Yes	15(33.3)	35(9.6)	4.69	2.30-9.54
Head injury				
No	40(88.9)	316(87.1)	1	
Yes	5(11.1)	47(12.9)	0.84	0.32-2.24
Diabetes				
No	36(80.0)	309(85.1)	1	
Yes	9(20.0)	54(14.9)	1.43	0.65-3.14
Parkinsonism				
No	44(97.8)	361(99.5)	1	
Yes	1(2.2)	2(0.5)	4.10	0.36-46.17
Heart disease				
No	36(80.0)	313(86.2)	1	
Yes	9(20.0)	50(13.8)	1.56	0.71-3.44
Drug addiction				
No	44(97.8)	358(98.6)	1	
Yes	1(2.2)	5(1.4)	1.63	0.19-14.25
Mental disease				
No	41(91.1)	342(94.2)	1	
Yes	4(8.9)	21(5.8)	1.59	0.52-4.86

\* The difference between N and actual data in the table represents missing.

† OR : odds ratio, † 95% CI : 95% confidence interval

**Table 4.** Multiple logistic regression analysis of risk factors of dementia among 408 respondents in a community-based cross-sectional study, Keumgog dong, Busan, Korea, July 2001.

	Dementia N=45* (%)	Non-dementia N=363* (%)	Adjusted OR <sup>†</sup>	95% CI <sup>†</sup>
Age				
< 80	27(64.3)	311(86.9)	1	
≥ 80	15(35.7)	47(13.1)	4.36	1.97-9.62
Literacy				
Yes	23(52.3)	284(78.2)	1	
No	21(47.7)	79(21.8)	3.58	1.71-7.46
Stroke history				
No	30(66.7)	328(90.4)	1	
Yes	15(33.3)	35(9.6)	6.35	2.71-14.87
Hyperlipidemia history				
No	36(80.0)	343(94.5)	1	
Yes	9(20.0)	20(5.5)	4.74	1.65-13.61

\* The difference between N and actual data in the table represents missing.

† OR : odds ratio, OR adjusted on all variables of the model

† 95% CI : 95% confidence interval  
intercept : -3.42

또한 Jorm 등 [29]은 65세 이상의 노인들에서 매 5.1세 증가할 때마다 두 배씩 위험도가 증가한다고 하였다. 본 연구에서는 이보다 다소 위험도가 낮았지만, 80세 이상이 되면 80세 미만에 비해 약 4.36배 위험도가 증가하는 것으로 나타났다.

성 또한 많은 연구에서 치매 위험과 관련이 있는 것으로 알려지고 있는데, 알츠하이머형 치매는 여자에서 치매 위험률이 더 높고 [11], 혈관성 치매는 남자에서 더 빈번한 것으로 알려져 있다 [31]. 그러나 본 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았는데, 조사대상자 중 남자의 비율이 작았고, 표본수가 두 집단간의 차이를 잘 반영할 만큼 충분히 크지 않았기 때문으로 생각된다.

교육수준이 낮다는 것은 모든 치매의 위험요인으로 작용하는 것으로 알려지고 있는데 [7,13,16 26-28,30], 본 연구에서 글자해독 여부와 교육수준 모두 단변량에서는 유의하였으나 다변량 분석에서는 글자해독 여부가 더 유의한 변수로 확인되었으며, 글자 해독을 하지 못하는 경우 하는 경우에 비해 약 3.58배 치매 위험도가 증가하는 것으로 나타났다. 교육수준이 낮으면 치매를 진단하는 여러 가지 인지 기능 검사에서 성적이 낮게 평가되기 때문일 수도 있지만 [26], 교육수준이 낮은 사람이 높은 사람에 비해 치매의 각종 원인이 될 수 있는 고위험 환경에 노출된 기회가 많기 때문이기도 하다. 또한 고등 교육을 받은 사람의 뇌는 거의 교육을 받지 못한 사람에 비해 인지적 여분이나 여분의 신경전달물질이 훨씬 많다는 가설로도 설명되고 있다 [16]. 이외에 교육수준이 낮은 경우 정신지체의 가능성 또한 더욱 높을 수 있다. 따라서 정상적인 인지 기능이 떨어지는 치매라기보다는 정상적인 인지기능을 얻어 보지도 못하는 정신지체와의 구별이 필요할 수 있다. MMSE-K 도구는 무학에 대한 보정은 가능하지만 정신발달수준까지를 보정하지 않으므로 이에 대해서도 고려할 수 있어야 할 것이다.

경제수준이 낮을수록 혈관성 치매의

발생가능성이 더 높은 것 [32]으로 알려지고 있는데 비해 본 연구에서는 오히려 경제수준에 따른 차이는 보이지 않았다. 이러한 결과는 경제수준이 매우 주관적으로 평가되어 실제 경제수준을 제대로 반영하지 못한데서 온 정보편견에 의한 잘못된 결과일 가능성이 크다고 생각된다.

건강행위 중 흡연에 대해서는 일치된 견해를 보이지 않고 있다. 니코틴이 알츠하이머형 치매환자의 정보 처리과정과 주의력을 향상시키며 [33], 알츠하이머 치매의 위험을 줄인다 [34]가 있는 반면에 오히려 위험을 높인다 [27,30,35]는 보고도 있다. 본 연구에서는 흡연과 치매 위험간에는 통계적으로 아무런 관계가 없는 것으로 나타났는데 비록 흡연자라 하더라도 하루에 1-2개피 정도 가끔씩 흡연하고 있어 흡연에 따른 영향이 크게 나타나지 않았기 때문으로 생각된다.

음주에 대해서는 알코올 남용이 치매의 위험성을 높인다 [36,37]는 연구가 있고, 치매 환자들 중에서 주정성 치매가 있기 때문에 관련성이 있을 것으로 생각되며, 본 연구에서도 치매 1례는 알코올성 치매로 확인되었다. 그러나 본 연구에서 음주와 치매 위험간에는 통계적으로 아무런 관계가 없었는데, 문제가 될 정도로 심하게 음주를 하는 알코올 중독자가 거의 없었고, 어느 정도의 음주는 치매의 위험에 그다지 영향을 미치지 않기 때문으로 본다.

운동은 치매의 위험성을 낮추는 중요한 인자로 확인되었는데, 적절한 운동은 고혈압이나 고지혈증 등 혈관성 치매 위험인자를 떨어뜨리는데 간접적으로 도움을 줄 수 있기 때문으로 생각된다. 아직 운동과 치매의 관련성에 대한 연구가 거의 없어 앞으로 추후 연구가 요구되는 부분이다.

많은 신체질환들과 치매와의 관련성에 대한 연구가 있어 왔는데 그 중 대표적인 것이 고혈압, 당뇨병, 심혈관계 질병과 같은 혈관성 요인이다 [3,32,38]. 그러나 본 연구에서는 이러한 질환과 치매 위험간에는 관련성이 없는 것으로 나타났고 오히려 이것보다는 심혈관계 질병에 더 직

접적인 원인으로 생각되는 고지혈증과 뇌졸중이 매우 중요한 위험인자로 확인되어 기존의 Tatemichi 등 [39]의 연구결과와 일치하였다. 이러한 결과는 뇌졸중의 한 증상(후유증)으로 뇌의 기질성장애가 올 수 있고, 뇌졸중을 유발하였을 정도로 관리되지 않는 고혈압만 위험요인이거나, 뇌졸중이나 치매 증상을 보인 이후 고혈압을 조절하기 시작하여 위험요인이 제거되었기 때문으로 생각된다. 이외에도 고혈압과 당뇨병은 지역사회에서 비교적 유병률이 높아 치매군과 정상군간에 유의한 차이를 보이기 위해서는 표본의 크기가 작아 통계적 검정력이 떨어졌을 것을 가능성이 높아 더 많은 표본을 대상으로 한 추후 연구가 수행되어야 할 것이다. 한편, 파킨슨씨병은 알츠하이머와 여러 가지 신경병리를 공유하면서 Lewy 소체가 존재하는 등 서로 관련이 있을 가능성이 높은 것으로 알려져 있다 [40]. 그러나 본 연구의 조사 지역에서는 파킨슨씨병으로 진단받은 경우가 매우 적었기 때문에 치매의 위험과의 관련성이 없는 것으로 나타났다.

두부외상은 알츠하이머 치매의 위험인자라는데 대해 일치하는 의견도 있고 [26-28,30,41], 특히 의식소실이 있었던 경우에 더욱 높은 위험도를 가지는 것으로 알려지고 있다 [42]. 그러나 일부에서는 반대하는 의견 [43] 또는 차이가 없는 것으로 나타나는 의견도 있으며 [16], 본 연구에서는 두부 외상은 물론 의식소실 여부와 치매 위험간에는 차이가 없는 것으로 나타났다. 두부외상은 회상에 따른 오차가 가능한 변수로 사례군에서 더 잘 기억하는 경향이 있을 수 있다고 보고 있지만 [16], 본 연구에서 사례군의 과거 상황에 대해서는 가족 특히 며느리가 응답하였기 때문에 반드시 사례군에서 더 잘 기억한다고 할 수 없다. 이러한 결과는 약물중독, 알코올중독, 연탄가스 중독 등에 적용될 수 있으며, 이러한 과거력을 좀 더 잘 판별하기 위한 보다 객관적인 자료가 요구된다.

한편, 본 연구 결과를 해석함에 있어 몇 가지 고려사항을 언급하면 다음과 같다.

첫째 위험요인으로 정한 변수 중 경제수준과 같은 일부 변수는 주관적 요소가 강하게 개입되어 이를 좀 더 객관화 할 수 있는 지표를 활용하는 것이 바람직하다고 생각된다. 둘째, 과거력에 대한 정보를 수집하는 경우 이에 대한 진단을 제대로 받지 못하는 경우가 많아 자료의 정확성이 떨어지며 특히 노인이나 보호자를 대상으로 할 때 더욱 그러하다. 셋째, Kelsey 등 [44]에 의하면 교차비(odds ratio)가 3.0, 치매 유병률이 10%, 유의수준( $\alpha$ )을 0.05, 치매군과 비치매군의 표본수 크기를 1:8로 하는 경우 치매군의 표본수가 45인 경우 통계적 검정력( $1-\beta$ )은 약 0.773이다. 따라서 OR이 3.0보다는 낮은 변수는 통계적으로 차이가 있음에도 불구하고 없는 것으로 나타났을 가능성을 배제할 수 없다. 넷째, 본 연구는 단면조사연구로 치매의 위험요인을 명확히 구명하는 데는 한계가 있다. 특히 비교위험도를 제시하기 위해 사용한 교차비는 사례-대조군 연구처럼 명확한 비교위험도를 제시한다고 볼 수 없다. 이처럼 본 연구가 가지는 몇 가지 제한점에도 불구하고 치매위험요인에 대한 연구가 없었던 부산지역에서 이에 대한 첫 번째 연구를 시도하여 효율적인 치매 관리 대책을 세우는 데 도움이 될 수 있을 것으로 기대되며, 다변량 분석에서 특히 주요한 변수로 확인된 위험요인을 바탕으로 한 개인의 포괄적인 위험도를 평가할 수 있는 모형을 개발하는데 있어 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

## 요약 및 제언

부산시의 일개동에 거주하는 만 65세 이상 중 표본으로 선정되고 2001년 7월 1일부터 7월 15일의 면담이 가능하였던 총 452명을 대상으로 하여 이단계 치매 진단 검사를 실시하여 치매 여부를 구분하였다. 이와 함께 위험요인으로 인구사회학적 특성, 건강행위, 그리고 과거병력(뇌졸중, 뇌손상, 당뇨병, 파킨슨씨병, 심질환, 약물중독, 알코올 및 약물중독을 제외한 정신질환 과거력)의 3부분에 대한

자료를 수집하였다. 최종 분석에 활용된 대상자는 446명이며, 치매여부와 위험요인과의 관련성을 보기 위해 로지스틱 회귀분석과 95% 신뢰구간을 산출하였다. 단변량 분석에서 정상군과 치매군간에 유의한 차이를 보였던 연령, 글자해독여부, 학력수준, 종교여부, 운동여부, 고지혈증의 과거력, 뇌졸중의 과거력 등이었다. 이들을 독립변수로 하고, 치매여부를 종속변수로 하여 다변량 분석을 실시한 결과 연령, 글자해독 여부, 뇌졸중 과거력 및 고지혈증 과거력이 최종적으로 유의한 변수로 확인되었다. 연령은 80세 이상이 되면 80세 미만에 비해 4.36배, 글자해독을 하지 못하는 경우 하는 경우에 비해 3.58배, 뇌졸중 과거력이 있는 경우가 없는 경우에 비해 6.35배, 고지혈증 과거력이 있는 경우가 없는 경우에 비해 4.74배 치매 발생 위험성이 증가하였다. 이러한 연구결과를 바탕으로 치매 발생을 예방하기 위해서는 뇌졸중과 고지혈증을 예방하기 위한 노력이 요구된다고 할 수 있다.

## 참고문헌

- Fago JP. Dementia: Causes, evaluation, and management. *Hosp Pract* 2001; 36(1): 67
- Byun YC, Han YJ, Lee SH, Park JH, Woo JI, Lee JH. Development of Dementia Care Mapping. Korea Institute for Health and Social Affairs. 1995
- Kee BS, Yoon JH, Kim SK. A preliminary study on the risk factors between vascular dementia and Alzheimer's dementia. *J Korean Geriatr Psychiatry* 1997; 1(1): 96-99 (Korean)
- Alloul K, Sauriol L, Kennedy W, Laurier C, Tessier G, Novosel S, Contandriopoulos A. Alzheimer's disease: A review of the disease, its epidemiology and economic impact. *Arch Gerontol Geriatr* 1998; 27: 189-221
- Breteler M. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: An epidemiologic perspective. *Neurol Aging* 2000; 21: 153-160
- Hatada K, Okazaki Y, Yoshitake K, Takada K, Nakané Y. Further evidence of westernization of dementia prevalence in Nagasaki, Japan, and family recognition. *Int Psychogeriatrics* 1999; 11: 123-138
- Li G, Shen YC, Chen CH, Zhao YW, Li SR, Lu M. An epidemiological survey of age-related dementia in an urban area of Beijing. *Acta Psychiatry Scand* 1989; 79: 557-563
- Ogura C, Nakamoto H, Umea T, Yamamoto K, Yonemori T, Yoshimura T, the COSEPO Group. Prevalence of senile dementia in Okinawa, Japan. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 373-380
- Ott A, Breteler M, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen T, Grobbee DE, Hoffman A. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995; 310: 970-973
- Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Cullasso F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: Effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 628-633
- Shibayama H, Kasahara Y, Kobayashi H. Prevalence of dementia in a Japanese elderly population. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74: 144-151
- Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F, Sudoh S, Ikeda J, Hosoda Y, Nakamura S, Kodama K. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima Subjects. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(2): 189-195
- Zhang M, Katzman R, Salmon D, Jin H, Liu WT, Wang Z, Qu G, Grant I, Yu I, Levy P, Klauber MR, Liu WT. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. *Ann Neurol* 1990; 27: 428-437
- Park JH, Ko HJ. Etiological classification of dementia and relative prevalence of important dementia among the elderly in a Myun area of Yungil County, Kyungpook Province. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1991; 30(5): 885-891 (Korean)
- Woo JI, Lee JH, Yoo KY, Hong JP, Kim CY, Kim YI, Lee JW. The prevalence of dementia among the elderly in a rural area of Korea. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997; 36: 92-101 (Korean)
- Suh GH. Prevalence and risk factors of dementia and depression in the elderly. Unpublished doctoral dissertation. Seoul National University. 1999
- Cho MJ, Hahm BJ, Ju JH, Bae JN, Kweon JS. The prevalence of cognitive impairment and dementia among the elderly in a city. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1998; 37(2): 352-362 (Korean)
- Kwak DI, Choi YK, Jung IK, Lee MS. Epidemiological Study of Dementia in a Korea Urban Area. *J Korean Geriatric Psychiatry* 1999; 3(1): 44-52 (Korean)
- Kwon YC, Park JH. Standardization of Mini-Mental State Examination- Korean version for the elderly(MMSE-K). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989; 28: 125-135 (Korean)
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J psychiatry* 1982; 140: 566-572
- Jung IK, Kwak DI, Joe SH, Lee HS. A Study of Standardization of Korean Form of Geriatric Depression Scale(KGDS). *J Korean Geriatr Psychiatry* 1997; 1: 61-72 (Korean)
- Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 7: 486-488
- Gurland BJ, Cross PS. Epidemiology of psychopathology in old age. *Psychi Clin N Am* 1982; 5(1): 11-25
- Livingston G, Hawkins A, Graham N, Blizard B, Mann A. The Gospel Oak Study: prevalence rates of dementia, depression and activity limitation among elderly residents in Inner London. *Psychol Med* 1990; 20: 137-146
- Park JH. Dementia: Introduction and Epidemiology. 2nd Symposium of Neurology Research Meeting. 1997
- Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ* 1994; 150: 899-913
- Hahm BJ, Kim JK, Cho MJ. Prevalence, Incidence, and Risk Factors of Dementia and Depressive Disorders of the Elderly Residing in the Community: A Two Stage One-year Follow-up Study. *J Korean Geriatric Psychiatry* 1999; 3(2): 140-148 (Korean)
- Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 465-479
- Park JH, Cho SW. Etiological Classi-



- fication and Epidemiology of Dementia. *J Korean Geriatr Psychiatry* 1997; 1(1): 16-22 (Korean)
31. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1256-1261
32. Nyenhuis D, Gorelick P. Vascular dementia: A contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(11): 1437-1448
33. Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN, Blumhardt CL, Weingartner H, Mellow A, Murphy DL. Intravenous nicotine in Alzheimer's disease : a pilot study. *Psychopharmacology* 1988; 95: 171-175
34. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Rocca WA. Alcohol and tobacco consumptions as risk factors for Alzheimer's disease : a collaborative reanalysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991; 20(suppl 2): S48-S57
35. Prince M, Cullen M, Mann A. Risk factors for Alzheimer's disease and dementia : a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial. *Neurology* 1994; 44: 97-104
36. Saunders PA, Copeland JR, Dewey ME, Davidson IA, McWilliam C, Sharma V, Sullivan C. Heavy drinking as a risk factor for depression and dementia in elderly men : findings from the Liverpool Longitudinal Community Study. *BJP* 1991; 159: 213-216
37. Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease : a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1993; 33(3): 258-266
38. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population based study of dementia in 85-year-olds. *N Eng J Med* 1993; 328: 153-158
39. Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen TI, Stern Y, Sano M, Remien R, Williams JB, Mohr JP. Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol* 1993; 33: 568-575
40. Chen X, Xia Y, Chen X. The CYP2D6B allele is associated with a milder synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 653-658
41. Merz B. Is boxing a risk factor for Alzheimer's?(News). *JAMA* 1989; 261: 2597-2598
42. Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T. Alzheimer's disease : a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 1984; 15: 335-341
43. Foster DP, Newens AJ, Kay DW, Edwardson JA. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer's type: a case-control study in northern England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 253-258
44. Kelsey JL, Thompson W, Evans AS. Methods in observational epidemiology. New York: Oxford University Press; 1986