

환자-대조군 연구를 통한 뇌경색 위험인자에 대한 통계적 고찰

손연희 · 정현윤 · 김도경 · 이재왕 · 김영균* · 권정남 · 신철경¹ · 박선미²

동의대학교 한의과대학 심계내과학교실, 1: 동의대학교 울산한방병원한방내과, 2: 삼세한방병원 한방내과

Statistical Study on Risk Factor of Cerebral Infarction by Case-Control Study

Yeon Hui Son, Hyun Yun Jeong, Do Gyung Kim, Jae Wang Lee, Young Kyun Kim*, Jung Nam Kwon, Cheol Kyung Sin¹, Sun Mi Park²

Department of Circulatory Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongeui University,
1: Department of Oriental Internal Medicine, Ulsan Oriental Medical Hospital, Dongeui University,
2: Department of Oriental Internal Medicine, Samse Oriental Medical Hospital

The purpose of this case-control study was done to examine the relationship among the cerebral infarction, blood lipids and homocysteine. We compared the components of blood lipids and homocysteine between cerebral infarction patients group (n=127) and controls group (n=158). We performed Pearson's chi-square test and Student's t-test for univariate analysis, Binary logistic regression for multivariate analysis to evaluate risk factors of cerebral infarction and Pearson's correlation analysis to investigate correlation between blood lipids and homocysteine. The results were as follows. The blood levels of High density lipoprotein cholesterol(HDL-Chol) and Low density lipoprotein cholesterol (LDL-Chol) were significantly lower in patients group, while age, the blood levels of Triglyceride(TG) and homocysteine were significantly higher in patients group. Hypertension had a 4.62 odds ratio, TG ≥ 150 mg/dl had a 2.33 odds ratio, HDL-Chol ≤ 40 mg/dl had a 6.85 odds ratio, but sex, DM, T-Chol, LDL-Chol had no direct relationship with odds ratio(non significant). In addition, among T-Chol and TG, HDL-Chol, LDL-Chol, they had positive correlation each other. Between TG and HDL-Chol had negative correlation each other. Homocysteine was not correlated with blood lipids adjusted for age and sex. These results suggest that low HDL-Chol and high TG may be risk factor of cerebral infarction. The correlation between homocysteine and blood lipids was not proven.y urther reserch on the subject is needed.

Key words : cerebral infarction, case-control study, risk factor, blood lipid, homocysteine

서론

2008년 9월 통계청이 발표한 자료에 의하면 2007년 3대 사망원인은 악성 신생물, 뇌혈관 질환, 심장질환 순으로 뇌혈관 질환으로 사망한 사람의 수가 총 사망자 244,874명 중 29,277명으로 약 12%를 차지하는 것으로 나타났다¹⁾. 특히 뇌혈관 질환은 일단 발병 후엔 후유장애 등에 의하여 불량한 예후를 보이거나 사회 복귀가 어려운 경우가 많아 사회적인 문제로 대두되고 있다.

따라서 뇌경색 등 뇌혈관 질환에 대한 일차적 예방이 중요

하며 이는 주요 위험인자를 파악하고 조절 가능한 인자를 찾아 교정함으로써 가능하다. 이러한 뇌혈관 질환의 위험인자로는 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심장질환, 일과성 뇌 허혈 발작, 유전 인자, 계절적 요인, 흡연, 비만, 경구 피임 약물, 인종 등이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다²⁾.

최근에는 혈중 생화학적 지표와 뇌혈관질환의 상관성 등의 연구를 통해 뇌혈관질환을 예측하고 이를 예방하기 위한 노력이 진행되고 있다³⁻⁷⁾. 그 중 혈중지질과 호모시스테인은 각각 죽상 경화증을 일으키는 원인으로 뇌혈관질환 특히 뇌경색의 위험인자로 여겨지고 있다^{8,9)}.

한의학계에서도 혈중 지질과 뇌혈관질환^{10,11)}, 호모시스테인과 혈중지질농도와 상관성^{12,13)}, 호모시스테인과 뇌혈관질환^{14,15)}

* 교신저자 : 김영균, 부산시 진구 영광로 995, 동의대학교 한의과대학

· E-mail : ykkim@deu.ac.kr, · Tel : 051-850-8650

· 접수 : 2009/08/19 · 수정 : 2009/09/08 · 채택 : 2009/09/08

에 관련된 연구들이 시행되고 있으나 연구대상의 수가 적거나, 대부분 단면 연구의 방식을 취하고 있으며 호모시스테인과 혈중 지질농도와의 상관성에 관련된 연구는 아직 부족한 실정이다.

이에 저자는 발병 2주 이내의 급성기 뇌경색 환자군과 대조군의 일반적 특성 및 혈중 지질 수치와 호모시스테인 농도를 비교분석하여 이들 요인과 뇌경색 발생간의 상관성을 파악함으로써 뇌경색의 예방 및 효과적인 뇌경색 치료의 근거를 찾아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 환자군(Patients)

본 연구는 2006년 6월부터 2009년 6월까지 동의대학교부속 한방병원 한방2-1내과에 입원하여 뇌 자기공명 영상촬영 검사상(Brain MRI)의 병소와 신경학적 결손증상이 일치하여 뇌경색으로 진단 받은 환자 중에서 발병 2주이내의 급성기 뇌경색 환자 127명을 환자군(Patients)으로 선정하였다.

2) 대조군(Controls)

대조군은 같은 기간 동안 동의대학교 부속한방병원의 중풍예방검진센터를 방문한, 신경학적 이상의 병력이 없고 내원 당시 신경학적 검사에서 정상 소견을 나타낸 성인 남녀를 대상으로 하여 뇌전산화단층촬영(Brain CT) 또는 뇌자기 공명 영상촬영(Brain MRI)을 시행하여 과거의 뇌졸중 병소 소견이 나타나거나, 종양, 수두증 또는 탈수초화병변 등의 이상 소견이 있는 경우를 제외한 정상 소견을 보인 158명을 대조군(Controls)으로 선정하였다.

2. 조사변수

환자군과 대조군에서 각 환자의 연령, 성별, 고혈압, 당뇨 등을 일반적 특성으로 조사하고, 혈중 지질농도와 혈중 호모시스테인 수치를 측정하여 분석하였다.

1) 고혈압

기왕력이 있어 혈압강화제를 복용하고 있거나 JNC 7차 기준에 의거 평균혈압이 수축기 혈압이 140 mmHg, 확장기 혈압이 90 mmHg이상인 경우.

2) 당뇨

1997년 미국 당뇨병학회에서 제안한 기준¹⁶⁾에 의거하여 검진당시 공복혈당(FBS ; Fasting blood sugar)이 126 mg/dl 이상이거나 식후 2시간 혈당(2 hours postprandial plasma glucose level ; PP2 hrs)이 200 mg/dl 이상인 경우, 또는 당화혈색소(HbA1C) 수치가 7.0% 이상인 경우와 이전에 이미 당뇨병 진단을 받고 입원중 당뇨약 투여가 개시된 경우로 하였다.

3) 혈중 지질의 측정

대상자 모두 측정 전일 밤 10시부터 물을 제외하고는 금식하도록 하였으며 다음날 아침 식전 공복 시에 정맥 채혈을 하여 1시간동안 냉동보관 후 분석하였다. 혈중 총콜레스테롤, 고밀도 지단백콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백콜레스테롤을 측정 항목으로 하여 Total cholesterol, Triglyceride는 Enzymatic

Method(효소법)을, High density lipoprotein cholesterol은 직접법을 사용하여 측정하였으며, Low density lipoprotein cholesterol은 다음과 같은 Friedewald의 공식¹⁷⁾에 따라 계산하였다.

$$LDL\text{-Chol} = T\text{-Chol} - HDL\text{-Chol} - (0.2 \times TG) \text{ (Henry, 1996)}$$

T-Chol : total cholesterol

TG : triglyceride

LDL-Chol : low density lipoprotein cholesterol

HDL-Chol : high density lipoprotein cholesterol(mg/dl)

4) 호모시스테인의 측정

대상자 모두 측정 전일 밤 10시부터 물을 제외하고는 금식하도록 하였으며 다음날 아침 식전 공복 시에 정맥 채혈을 하여 HPLC법을 이용하여 측정하였다.

3. 통계학적 분석

본 연구의 통계처리는 SPSS(Statistics Program for Social Science) 12.0 for Window를 이용하여 분석하였다. 모든 자료는 Mean±SD 또는 Number(%)로 나타내었으며 범주형 변수(성별, 당뇨, 혈압)에 대해서는 Pearson's chi-square test를 사용하였고, 연속형 변수(연령, 혈중 지질농도, homocysteine 농도)에 대해서는 Student's t-test를 사용하여 분석하였다. 단변량 분석 결과 유의성이 높게 나온 각 위험요인들의 위험도를 알아보기 위해 혼란 변수를 보정하고 Binary logistic regression analysis를 시행하여 보정교차비를 구하였다. 또한 위험요인들 중에서 혈중지질 농도와 호모시스테인 농도 간의 상관성을 살펴보기 위해서 Pearson's correlation analysis를 사용하였다. p-value가 0.05 미만인 경우와 95% 신뢰구간이 1을 포함하지 않을 때 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 환자군과 대조군의 성별에 따른 일반적 특징

1) 환자군

급성기 뇌경색 환자 127명 중 남성은 65명, 여성은 62명이었으며, 성별에 따른 일반적 특징은 다음과 같았다. 성별에 따른 평균 연령을 분석한 결과 남성은 67.02±8.97세, 여성은 70.27±8.01세로 여성의 평균 연령이 유의하게 높게 나타났으며, 그 외 고혈압, 당뇨, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백콜레스테롤 농도에서는 성별에 따른 유의한 차이가 없었다. 성별에 따른 평균 고밀도 지단백콜레스테롤 농도를 분석한 결과 남성은 44.98±13.49 mg/dl, 여성은 51.33±19.53 mg/dl 로 여성에서 남성에 비해 유의하게 높게 나타났으며, 호모시스테인 농도는 남성 14.46±10.99 μmol/l, 여성 9.46±2.42 μmol/l 로 남성에서 여성에 비해 유의하게 높게 나타나는 것으로 관찰되었다(Table 1).

2) 대조군

대조군 158명 중 남성은 62명, 여성은 96명이었으며, 성별에 따른 일반적 특징은 다음과 같았다. 평균 연령을 분석한 결과 남

성은 56.35±10.15세, 여성은 55.42±10.47세로 남성의 평균연령이 다소 높게 나타났으나 유의한 차이는 없었다. 성별에 따른 중성지방 농도를 분석한 결과 남성은 136.08±90.57 mg/dl, 여성은 103.05±62.17 mg/dl로 남성이 여성에 비하여 유의하게 높게 나타났으며, 고밀도 지단백콜레스테롤 농도를 분석한 결과 남성은 54.7±11.69 mg/dl, 여성은 59.76±12.82 mg/dl로 여성이 남성에 비하여 유의하게 높게 나타났다. 호모시스테인 농도는 남성 10.41±3.95 μmol/l, 여성 7.69±2.21 μmol/l로 남성이 여성에 비해 유의하게 높게 나타나는 것으로 관찰되었다. 호모시스테인 농도는 남성 10.41±3.95 μmol/l, 여성 7.69±2.21 μmol/l로 남성이 여성에 비해 유의하게 높게 나타나는 것으로 관찰되었다. 그 외 고혈압, 당뇨, 총콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤 농도에 서는 성별에 따른 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. General Characteristics according to Sex in Cerebral Infarction Patients Group

Variables	Sex		p-value
	Male(n=65)	Female(n=62)	
Age(mean±SD)	67.02±8.97	70.27±8.01	0.033*
Hypertension(n(%))	35(53.8)	40(64.5)	0.222
Diabetes Mellitus(n(%))	23(35.4)	18(29.0)	0.444
T-Chol(mg/dl) (mean±SD)	189.02±41.19	202.02±43.78	0.087
TG(mg/dl) (mean±SD)	163.15±113.26	137.87±75.56	0.143
HDL-Chol(mg/dl) (mean±SD)	44.98±13.49	51.33±19.53	0.034*
LDL-Chol(mg/dl) (mean±SD)	111.40±33.50	123.11±40.19	0.076
Homocysteine(μmol/l) (mean±SD)	14.46±10.99	9.46±2.42	0.001*

Each p-value was calculated by student's t-test and pearson's chi-square test. *p-value <0.05

Table 2. General Characteristics according to Sex in Controls Group

Variables	Sex		p-value
	Male(n=62)	Female(n=96)	
Age(mean±SD)	56.35±10.15	55.42±10.47	0.579
Hypertension(n(%))	15(24.2)	14(14.6)	0.128
Diabetes Mellitus(n(%))	12(19.4)	12(12.5)	0.241
T-Chol(mg/dl) (mean±SD)	200.95±36.22	204.53±34.54	0.533
TG(mg/dl) (mean±SD)	136.08±90.57	103.05±62.17	0.007*
HDL-Chol(mg/dl) (mean±SD)	54.77±11.69	59.76±12.82	0.015*
LDL-Chol(mg/dl) (mean±SD)	127.66±27.03	130.17±31.30	0.605
Homocysteine(μmol/l) (mean±SD)	10.41±3.95	7.69±2.21	0.000*

Each p-value was calculated by student's t-test and pearson's chi-square test. *p-value <0.05

2. 환자군과 대조군의 뇌경색 위험인자 비교 연구

환자군과 대조군의 당뇨, 고혈압 등의 과거력과 혈중 지질농도, 호모시스테인 농도를 비교해 보았다. 먼저 각 군별 평균연령은 환자군 68.61±8.64세, 대조군 55.78±10.32세로 환자군의 연령이 유의하게 높게 나타났으며, 성별을 비교해 보면 대조군의 여성의 비율이 환자군 보다 유의하게 높게 관찰되었다. 또한 당뇨와 고혈압은 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 높게 나타났

며, 지질 농도를 비교해 보면 환자군과 대조군의 중성지방 농도는 각각 150.81±97.17 mg/dl, 116.01±76.08 mg/dl로 환자군이 대조군에 비해 유의하게 높게 나타났으며, 고밀도 지단백콜레스테롤 농도는 각각 48.08±16.95 mg/dl, 57.80±12.59 mg/dl로서 환자군이 대조군에 비해 유의하게 낮게 나타났다. 환자군과 대조군의 총콜레스테롤 농도는 195.36±42.81 mg/dl과 203.13±35.14 mg/dl로 환자군이 대조군보다 다소 낮게 나타났으나 유의한 차이는 없었으며, 저밀도 지단백콜레스테롤 농도는 117.12±37.24 mg/dl과 129.18±29.63 mg/dl로 환자군이 대조군보다 유의하게 낮게 나타났다. 혈중 호모시스테인 농도는 환자군이 12.02±8.40 μmol/l, 대조군이 8.76±3.29 μmol/l로 환자군이 대조군에 비해 유의하게 높게 나타났다(Table 3).

Table 3. Comparison of Risk Factors between Cerebral Infarction Patients Group and Controls Group

Variables	Patients(n=127)	Controls(n=158)	p-value
Age(mean±SD)	68.61±8.64	55.78±10.32	0.000*
Male/Female(n)	65/62	62/96	0.044*
Hypertension(n(%))	75(59.1)	29(18.4)	0.000*
Diabetes Mellitus(n(%))	41(32.3)	24(15.2)	0.001*
T-Chol(mg/dl) (mean±SD)	195.36±42.81	203.13±35.14	0.094
TG(mg/dl) (mean±SD)	150.81±97.17	116.01±76.08	0.001*
HDL-Chol(mg/dl) (mean±SD)	48.08±16.95	57.80±12.59	0.000*
LDL-Chol(mg/dl) (mean±SD)	117.12±37.24	129.18±29.63	0.003*
Homocysteine(μmol/l) (mean±SD)	12.02±8.40	8.76±3.29	0.000*

Each p-value was calculated by student's t-test and pearson's chi-square test. *p-value <0.05

3. 뇌경색 위험인자들의 보정교차비

각각의 뇌경색 위험인자들과 뇌경색 발병의 연관성을 파악하기 위해 단 변량 분석에서 대조군과 환자군 사이에 유의한 차이가 있었던 위험인자들을 다시 다 변량 분석을 통하여 성별, 연령, 혈압, 당뇨, 혈중지질 등의 혼란 변수들을 교정하여 보정 교차비를 구했다. 연령은 연령대에 따라 30대부터 80대까지 6개의 군으로 나누어 뇌경색 발병과의 연관성을 분석한 결과, 30대를 기준으로 하였을 때 70대와 80대에서 보정교차비가 각각 10.076(95% CI 1.488~68.225), 37.036(95% CI 2.124~645.785)으로 유의하게 높게 나타났다. 성별에 따른 보정교차비는 여성을 기준으로 했을 때 남성이 1.281(95% CI 0.634~2.590)로 유의한 관련성이 관찰되지는 않았다. 고혈압이 있는 경우가 없는 경우에 비해 보정교차비가 4.617(95% CI 2.310~9.230)로 유의하게 높게 나타났으며, 당뇨가 있는 경우가 없는 경우에 비해 보정교차비가 1.421(95% CI 0.644~3.138)로 나타났으나 유의한 관련성이 관찰되지는 않았다.

총콜레스테롤은 200 mg/dl를 기준으로 보정교차비를 구한 결과, 총콜레스테롤이 200 mg/dl 이상인 경우가 200 mg/dl 미만인 경우에 비하여 1.725(95% CI 0.589~5.049)로 유의한 관련성이 관찰되지 않았다. 중성지방은 150 mg/dl 이상인 경우가 150 mg/dl 미만인 경우에 비하여 보정교차비 2.326(95% CI 1.093~4.949)

으로 유의하게 높게 나타났다. 고밀도 지단백콜레스테롤은 40 mg/dl 미만인 경우가 40 mg/dl 이상인 경우에 비하여 보정교차비가 6.847(95% CI 2.440~19.216)으로 유의하게 높게 나타났다. 저밀도 지단백콜레스테롤은 130 mg/dl 이상인 경우가 130 mg/dl 미만인 경우에 비하여 보정교차비가 0.399(95% CI 0.142~1.122)로 낮게 나타났으나 유의한 관련성은 관찰되지 않았다. 혈중 호모시스테인은 12 μmol/l 을 기준으로 하여 보정 교차비를 구한 결과 12 μmol/l 이상인 경우가 12 μmol/l 미만인 경우에 비하여 1.892(95% CI 0.825~4.341)로 높게 나타났으나 유의한 관련성은 관찰되지 않았다(Table 4).

Table 4. Adjusted Odds Ratio of each Risk Factor by Comparison with Cerebral Infarction Patients Group and Controls Group

Variables	Patients (n=127) N(%)	Controls (n=158) N(%)	p-value	aOR [†]	95% CI	
Age	30~39	2(1.6)	0.000*	1.00		
	40~49	4(3.1)	0.472	0.457	0.054~3.861	
	50~59	18(14.2)	58(36.7)	0.794	0.776	0.115~5.219
	60~69	38(29.9)	32(20.3)	0.194	3.446	0.533~22.290
	70~79	55(43.3)	17(10.8)	0.018*	10.076	1.488~68.225§
Sex	80~89	10(7.9)	1(0.6)	0.013*	37.036	2.124~645.785§
	Male	65(51.2)	62(39.2)	0.490	1.281	0.634~2.590
Hypertension	Female	62(48.8)	96(60.8)		1.00	
	Yes	75(59.1)	29(18.4)	0.000*	4.617	2.310~9.230§
Diabetes Mellitus	No	52(40.9)	129(81.6)		1.00	
	Yes	41(32.3)	24(15.2)	0.384	1.421	0.644~3.138
T-Chol	No	86(67.7)	134(84.8)		1.00	
	≥200	53(41.7)	90(57.0)	0.320	1.725	0.589~5.049
TG	<200	74(58.3)	68(43.0)		1.00	
	≥150	49(38.6)	36(22.8)	0.028*	2.326	1.093~4.949§
HDL-Chol	<150	78(61.4)	122(77.2)		1.00	
	≥40	89(70.1)	150(94.9)		1.00	
LDL-Chol	<40	38(29.9)	8(5.1)	0.000*	6.847	2.440~19.216§
	≥130	43(33.9)	82(51.9)	0.081	0.399	0.142~1.122
HCY	<130	84(66.1)	76(48.1)		1.00	
	≥12	43(33.9)	17(10.8)	0.132	1.892	0.825~4.341
	<12	84(66.1)	141(89.2)		1.00	

T-Chol: total cholesterol, TG: triglyceride, LDL-Chol: low density lipoprotein cholesterol, HDL-Chol: high density lipoprotein cholesterol(mg/dl), HCY: homocysteine(μmol/l) Each adjusted odds ratio and 95% confidence interval, p-value were calculated by binary logistic regression analysis in comparison to patients and controls. The value is significant only when 95% confidence interval don't include 1. *p-value (0.05 § 95% CI ≥ 1.00 †Adjusted for age, sex, DM, HT, Lipids Level, HCY

Table 5. Correlation between Serum Lipids Level and Plasma Homocysteine Level

	T-Chol	TG	HDL-Chol	LDL-Chol	HCY
T-Chol					
TG	.281** (.315**)†				
HDL-Chol	-.292** (.259**)†	-.315** (-.286**)†			
LDL-Chol	.872** (.870**)†	.050 (.078)†	.057 (.015)†		
HCY	-.090 (-.024)†	.122* (.058)†	-.222** (-.104)†	-.088 (-.030)†	

Each p-value was calculated by pearson's correlation analysis. **p-value (0.01 *p-value (0.05 † Adjusted for age, sex

4. 혈중지질 농도와 Homocysteine 농도 간의 상관관계

지질인자들과 호모시스테인 농도 상호간의 상관관계를 알아보기 위해 Pearson's Correlation analysis를 시행한 결과, 총콜레

스테롤과 중성지방, 고밀도 지단백콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤이 각각 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 중성지방과 고밀도 지단백콜레스테롤은 유의한 음의 상관관계를 보였다. 호모시스테인은 중성지방과는 유의한 양의 상관관계, 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다. 여기서 성별과 연령을 통제하고 상관분석을 시행하였더니 지질인자간의 상관관계는 별 차이가 없었으나 호모시스테인과 지질인자간의 상관관계는 상관계수가 작아지고 통계적으로 유의성이 없게 나타났다(Table 5).

고찰

뇌혈관 질환은 여러 가지 복합적인 위험인자들이 작용하여 발병하는 것으로 알려져 있다. 이들 위험인자는 조절 가능성 여부에 따라 분류가 가능한데 조절이 불가능한 위험인자에는 유전인자, 인종, 연령 등이 있으며, 예방에 있어서 중요한 역할을 하는 조절이 가능한 위험인자에는 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심장질환, 일과성 뇌허혈발작, 계절적 요인, 비만, 흡연, 경구 피임약 등이 있다²⁾. 이들 가운데 고지혈증은 혈중 지질 중 일종 혹은 다종의 성분이 정상 한도를 초과하는 것으로 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤이 고지혈증의 주요 진단 기준이 되고 있다¹⁸⁾. 고지혈증이 뇌졸중에 있어 주목받는 이유는 혈중 지질이 동맥의 죽상동맥경화 발생에 큰 역할을 하는 것으로 알려져 있기 때문인데, 특히 전신의 혈관 중 심혈관과 뇌혈관에 죽상동맥경화의 발생이 빈번한 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 더욱이 뇌혈관은 혈액의 흐름이 많아 다른 곳보다 혈관 내피세포의 손상이 심하여 죽상동맥경화의 호발부위라는 점 때문에 고지혈증과 뇌졸중과의 관련성에 대하여 많은 연구가 있어 왔으나, 아직까지 콜레스테롤과 뇌졸중의 관계는 모호한 상태에서 독립된 위험인자로서의 지질의 역할에 대해선 논란의 여지가 많다^{20,21)}.

한편, 고 호모시스테인 혈증은 최근에 관심이 증가되고 있는 대사성 질환으로 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환과 말초동맥 질환 등의 심혈관계 질환의 독립적인 위험인자로 간주되고 있으며, 혈관 내피세포의 손상, 평활근 세포의 증식과 혈소판 응집의 증가, 일산화질소 합성 감소 등의 기전을 통하여 죽상동맥경화증을 유발하는 것으로 설명되고 있다²²⁻²⁴⁾. 최근 한의학계에서도 호모시스테인과 뇌혈관질환에 관련된 여러 연구¹²⁻¹⁵⁾들이 지속되고 있으나 연구대상의 수가 부족하고 단면적인 연구가 대부분이어서 이에 대한 보다 많은 연구가 필요한 상황이다.

이에 본 연구에서는 2006년 6월부터 2009년 6월까지 동의대 학교부속한방병원 한방2-1내과에서 입원 치료를 받은 발병 2주 이내의 급성기 뇌경색 환자군과 중풍예방검진센터를 방문하여 전산화단층촬영(Brain CT) 또는 뇌자기공명영상촬영(Brain MRI)을 시행하여 정상소견을 보인 대조군을 선정하여 각 군별 일반적 특징과 혈중 지질 및 호모시스테인 수치 등을 비교분석하였으며, 여기에 상호관계에 있는 혼란변수들의 영향을 통제한 상태에서 이분형로지스틱 회귀분석을 실시하여 각 인자들이 뇌경색

의 발생과 어떠한 관련이 있는지 평가하였다. 또한 호모시스테인과 혈중 지질인자간의 상관성을 알아보기 위해 상관분석을 시행하였다.

먼저 뇌경색 환자군에서 남녀 간의 일반적 특징을 살펴보았다. 뇌경색 환자 127명 중 남성은 65명, 여성은 62명이었다. 성별에 따른 평균 연령은 남성 67.02±8.97세, 여성 70.27±8.01세로 여성의 평균 연령이 유의하게 높게 나타났으며, 그 외 고혈압, 당뇨, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백콜레스테롤 농도에서는 성별에 따른 유의한 차이가 없었다. 고밀도 지단백콜레스테롤 농도는 남성은 44.98±13.49 mg/dl, 여성은 51.33±19.53 mg/dl로 여성에서 남성에 비해 유의하게 높게 나타났으며, 호모시스테인 농도는 남성 14.46±10.99 μmol/l, 여성 9.46±2.42 μmol/l로 남성에서 여성에 비해 유의하게 높게 나타나는 것으로 관찰되었다. 이는 김¹⁴⁾의 연구에서 뇌경색 환자군의 호모시스테인 농도가 남성에서 유의하게 높았다는 보고와 비슷한 결과이다.

대조군에서 남녀간의 일반적 특징을 살펴보았다. 대조군 158명 중 남성은 62명, 여성은 96명이었으며, 성별에 따른 평균 연령은 남성 56.35±10.15세, 여성 55.42±10.47세로 남성의 평균연령이 다소 높게 나타났으나 유의한 차이는 없었다. 중성지방을 분석한 결과 남성은 136.08±90.57 mg/dl, 여성은 103.05±62.17 mg/dl로 남성이 여성에 비하여 유의하게 높게 나타났으며, 고밀도 지단백콜레스테롤 농도는 남성 54.77±11.69 mg/dl, 여성 59.76±12.82 mg/dl로 여성이 남성에 비하여 유의하게 높게 나타났다. 호모시스테인 농도는 남성 10.41±3.95 μmol/l, 여성 7.69±2.21 μmol/l로 남성이 여성에 비해 유의하게 높게 나타나는 것으로 관찰되었다. 그 외 고혈압, 당뇨, 총콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤 농도에서는 성별에 따른 유의한 차이가 없었다. 환자군과 대조군 모두에서 호모시스테인 농도는 성별에 따른 유의한 차이를 보였다. 남성이 여성보다 호모시스테인 농도가 높게 나타난 것은 오²⁵⁾의 연구에서 혈장 호모시스테인 농도에 영향을 주는 요인은 연령, 성별 및 흡연으로 고령(60세이상), 남성, 흡연이 혈장 호모시스테인을 증가시킨다는 보고를 통해 이해할 수 있다.

다음으로 뇌경색군과 대조군 간의 뇌경색 위험인자를 비교해 보았다. 환자군이 대조군에 비하여 평균연령, 당뇨, 고혈압이 유의하게 높게 나타났으며 이는 고령과 고혈압, 당뇨가 이전부터 잘 알려진 뇌졸중의 위험 인자라는 사실²⁾과 일치하는 결과이나 대조군의 경우 중풍예방검진센터를 방문한 정상인이기에 환자군보다 연령이 낮은 사람들이 예방차원에서 검진을 받았을 가능성이 많으므로 뇌경색 환자군이 대조군에 비하여 연령이 유의하게 높은 것이라 생각된다. 뇌경색 환자군은 대조군에 비하여 혈중 중성지방 농도는 유의하게 높게 나타났으며 고밀도 지단백콜레스테롤과 저밀도 지단백콜레스테롤 농도는 유의하게 낮게 나타났다. 총콜레스테롤 농도는 환자군이 대조군보다 조금 낮았으나 유의성을 보이지는 않았다. 이는 김¹⁴⁾의 연구에서 뇌경색 환자군이 대조군에 비해 총콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤, 중성지방 농도는 높고, 고밀도 지단백콜레스테롤 농도는 낮았다는 보고와는 차이를 보였다. 그러나 최근의 남¹³⁾의 연구 보고와는 일치하는 결과로 두 연구 모두 연구대상자들의 고지혈증 약물

복용여부, 생활습관적 요인 등의 변수를 고려하지 않았기에 이를 고려한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 혈중 호모시스테인 농도는 환자군이 12.02±8.40 μmol/l, 대조군이 8.76±3.29 μmol/l로 환자군이 대조군에 비해 유의하게 높게 나타났다. 이 결과는 고²³⁾의 연구에서 뇌경색 환자군이 대조군에 비해서 호모시스테인 농도가 유의하게 높게 나왔다는 결과와 일치한다.

각각의 뇌경색 위험인자들과 뇌경색 발병과의 연관성을 파악하기 위해 단변량 분석에서 유의한 차이가 있었던 위험인자들을 이종로지스틱회귀분석을 통하여 연령, 성별, 당뇨, 혈압, 혈중 지질, 호모시스테인 등의 혼란 변수들을 교정하고 보정교차비를 구하였다. 연령은 연령대에 따라 30대부터 80대까지 6개의 군으로 나누어 뇌경색 발병과의 연관성을 분석한 결과, 30대에 비하여 70대와 80대에서 보정교차비가 각각 10.076(95% CI 1.488~68.225), 37.036(95% CI 2.124~645.785)으로 유의하게 높게 나타났다. 고혈압이 있는 경우가 없는 경우에 비해 보정교차비가 4.617(95% CI 2.310~9.230)로 유의하게 높게 나타났으며, 성별과 당뇨는 유의한 관련성이 관찰되지는 않았다. 과거 부⁶⁾의 보고와 일치하는 결과로 과거병력과 뇌졸중과의 관계에서 고혈압이 있는 경우가 없는 경우에 비해 비차비가 4.05로 유의하게 높게 나타났으며, 기타 심장질환과 당뇨병의 경우는 비차비가 1.71과 1.57로 유의한 관련성은 없었다.

총콜레스테롤은 200 mg/dl를 기준으로 보정교차비를 구한 결과, 총콜레스테롤이 200 mg/dl 이상인 경우가 200 mg/dl 미만인 경우에 비하여 1.725(95% CI 0.589~5.049)로 유의한 관련성이 관찰되지 않았다. 이는 박²⁶⁾의 보고에서 고콜레스테롤혈증의 유병률이 50-60대 연령층에서 10~20%까지 가장 높게 나타나며 나이가 들면서 감소하는 양상이라는 점을 감안하면 급성기 환자군의 연령분포가 대조군에 비하여 고령에 치우쳐 있으므로 이러한 결과가 나온 것으로 사료된다. 중성지방은 150 mg/dl 이상인 경우가 150 mg/dl 미만인 경우에 비하여 보정교차비 2.326(95% CI 1.093~4.949)으로 유의하게 높게 나타났다. 고밀도 지단백콜레스테롤은 40 mg/dl 미만인 경우가 40 mg/dl 이상인 경우에 비하여 보정교차비가 6.847(95% CI 2.440~19.216)으로 유의하게 높게 나타났다. 저밀도 지단백콜레스테롤은 130 mg/dl 이상인 경우가 130 mg/dl 미만인 경우에 비하여 보정교차비가 0.399(95% CI 0.142~1.122)로 낮게 나타났으나 유의한 관련성은 관찰되지 않았다. 이와 같은 결과는 고혈압, 당뇨, 고지혈증 및 허혈성 심장질환의 혼란 변수들을 통제할 경우 총콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤, 중성지방 수치가 증가할수록, 고밀도 지단백콜레스테롤 수치는 감소할수록 허혈성 뇌졸중의 발생과 유의한 관련이 있다는 김¹⁰⁾의 연구 보고와 일부 차이나는 결과를 보였다. 혈중 Homocysteine은 12 μmol/l을 기준으로 하여 보정교차비를 구한 결과 12 μmol/l 이상인 경우가 12 μmol/l 미만인 경우에 비하여 1.892(95% CI 0.825~4.341)로 높게 나타났으나 유의한 관련성은 관찰되지 않았다. 이는 남¹³⁾의 연구에서 연령과 성별을 보정 후 비교분석한 결과 뇌경색 환자군이 대조군에 비하여 호모시스테인 농도가 높게 나타났으나 유의하지 않았다는 결과와 일치하나 고호모시스테인혈증이 뇌경색과 유의한 관계에 있다는 기존의

국내외의 연구 결과^{12,23,24)}와는 차이를 보였다. 혈중 호모시스테인 농도가 뇌경색 발생의 독립적인 위험인자로서 어떻게 작용하는지에 대한 다양한 연구가 필요하다고 사료된다.

지질인자들과 호모시스테인 농도 상호간의 상관관계를 알아 보기 위하여 Pearson's Correlation analysis를 시행한 결과, 총콜레스테롤과 중성지방, 고밀도 지단백콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤이 각각 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 중성지방과 고밀도 지단백콜레스테롤은 유의한 음의 상관관계를 보였다. 호모시스테인은 중성지방과는 유의한 양의 상관관계, 고밀도 지단백콜레스테롤과는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다. 여기서 성별과 연령을 통제하고 상관분석을 시행하였더니 지질인자간의 상관관계는 별 차이가 없었으나 호모시스테인과 지질인자간의 상관관계는 상관계수가 작아지고 통계적으로 유의성이 없게 나타났다. 이는 이²⁷⁾의 연구에서 나이 등의 변수 보정 후 호모시스테인과 혈중 지질은 관련이 없었다는 보고와 비슷한 결과이다.

본 연구는 급성기 뇌경색 환자군과 대조군의 혈중 지질과 호모시스테인 농도의 비교분석을 통해 이들 인자와 뇌경색의 발생 사이의 연관성에 대하여 고찰하여 보았으며, 혈중 지질인자와 호모시스테인 농도간의 상관성을 분석하였다. 그 결과, 고령일수록, 고혈압이 있을 때 뇌경색이 발생할 위험도가 높았으며, 중성지방이 기준치보다 높을수록, 고밀도 지단백콜레스테롤이 기준치보다 낮을수록 뇌경색이 발생할 위험도가 높아졌다는 것을 알 수 있었다. 혈중 호모시스테인 농도는 단변량 분석을 통한 대조군과의 비교에서는 유의한 차이가 있었으나 혼란 변수를 보정하였을 때에는 보정교차비가 1.892로 조금 높게 나타났으나 유의한 차이가 없었으며 혈중지질 인자와의 상관성 분석에서도 성별과 연령을 보정한 후에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 이와 같은 결과는 앞으로 혈중 호모시스테인의 농도에 영향을 주는 요인에 대한 다각적인 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구의 경우 자료 대상자의 숫자가 적었으며, 환자군의 연령 분포가 대조군에 비하여 고령에 치우친 점, 특정 지역의 병원 내원 환자를 대상으로 함으로써 한 지역사회 특성만을 반영한 점, 환자-대조군 연구가 가질 수밖에 없는 선택 오류 가능성 등의 한계가 있다고 생각된다. 따라서 이에 대하여 좀 더 보완되고 광범위한 다기관적 전향적 연구가 필요하리라 사료된다.

결 론

2006년 6월부터 2009년 6월까지 동의대학교 부속한방병원 한방2-1내과에 입원하여 뇌경색으로 진단 받은 환자 중에서 발병 2주 이내의 급성기 뇌경색 환자 127명을 환자군으로, 또한 같은 기간동안 동 병원의 중풍예방검진센터를 방문하여 B-CT나 B-MRI를 시행하여 정상 소견을 보인 158명을 대조군으로 선정하여 혈중 지질과 호모시스테인 수치를 비교 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

뇌경색 환자군과 대조군에서 고밀도 지단백콜레스테롤 농도는 여성이 남성보다 유의하게 높았으며, 호모시스테인 농도는 남성이 여성보다 유의하게 높게 나타났다. 뇌경색 환자군에서 연령

과 고혈압, 당뇨의 유병률, 중성지방, 호모시스테인 농도는 대조군에 비하여 유의하게 높게 나타났다. 뇌경색 환자군에서 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤 농도는 대조군보다 유의하게 낮게 나타났다. 혼란 변수를 통제한 후 보정교차비를 구한 결과는 연령이 30대에 비해 7,80대가 유의하게 높았으며, 고혈압이 있을 때, 중성지방 농도가 150 mg/dl 이상일 때, 고밀도 지단백콜레스테롤 농도가 40 mg/dl 미만일 때 유의하게 높게 나타났다. 총콜레스테롤 농도가 증가함에 따라 중성지방과 고밀도 지단백콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤은 증가하는 유의한 양의 상관관계를 보였고, 중성지방이 증가함에 따라 고밀도 지단백콜레스테롤은 감소하는 유의한 음의 상관관계를 보였으며 성별과 연령을 통제한 상태에서 호모시스테인의 농도와 지질인자 간에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

참고문헌

1. Annual report on the cause of death statistics. Korean National Statistical Office <http://www.nso.go.kr/>, 2007.
2. 전국한의과대학심계내과학교실, 심계내과학, 서울, 군자출판사, pp 393-395, 2008.
3. 이유미, 이태용, 윤수진, 지선하. 백혈구 수치와 뇌졸중 발생에 관한 전향적 Cohort 연구. 대한뇌졸중학회지 7(1):46-54, 2005.
4. 이현의, 강경원, 유병찬, 방옥선, 백경민, 설인찬, 김윤식. 뇌졸중 위험지표로서의 일반혈액검사 소견에 대한 환자-대조군 연구. 대한한방내과학회지 28(4):872-885, 2007.
5. 백혜기, 고미미, 유병찬, 방옥선, 오영선, 김연진, 김정현, 김윤식, 설인찬. 무증상 뇌경색의 위험요인에 대한 환자-대조군 연구. 대한한방내과학회지 28(4):850-862, 2007.
6. 부송아, 고성규, 정용수, 박경훈. 뇌졸중의 위험요인에 대한 환자-대조군 연구-과거병력, 생활습관, 혈청지질 및 비만 요인을 중심으로-. 대한한방내과학회지 22(3):423-430, 2001.
7. 강우열, 유경호, 권영욱, 성영희, 김철호, 주민경, 이기형, 마효일, 이병철. 뇌경색의 위험인자로서의 혈장Leptin치. 대한뇌졸중학회지 5(1):41-46, 2003.
8. Patrick, C., Choy Yaw, L. Siow, David Mymin, Karmin, O. Lipids and atherosclerosis. Biochemistry and Cell Biology. 82(1):212-224, 2004.
9. Glueck, C.J., Shaw, P., Lang, J.E., Tracy, T., Smith, L.S., Wang, Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. Am J Cardiol. 75: 132-136, 1995.
10. 김정현, 강경원, 유병찬, 최선미, 백혜기, 임승민, 안정조, 설인찬, 김윤식. 뇌졸중 위험지표로서의 혈중 지질에 대한 환자-대조군 연구. 대한한방내과학회지 28(4):830-837, 2007.
11. 이선우, 이민구, 박세욱, 손지우, 김대중, 강백규, 박상무, 이인, 문병순. 중풍 환자의 사상체질 유형별 혈중지질 분포에 대한 상관성 연구. 대한한방내과학회지 27(2):488-499, 2006.

12. 박재현, 황우준, 조남근, 김성철, 고영철. Homocysteine과 혈중 지질농도와의 상관성 연구. 대한한방내과학회지 27(3): 711-720, 2006.
13. 남상규, 고미미, 이정섭, 신용진, 전지영, 설재균, 고석재, 이선아, 성기호, 이인, 신선호. 뇌경색 환자의 Homocysteine 농도와 혈중 지질농도와의 상관성 연구. 동의생리병리학회지 23(1):219-224, 2009.
14. 김철우, 정윤중, 이지은, 류광렬, 김영철, 이장훈, 우홍정. 혈중 호모시스테인 농도와 뇌경색에 대한 단면적 연구. 대한한방내과학회 창립30주년 기념학술대회 논문집, pp 219-229, 2005.
15. 민인규, 김미영, 최원우, 선종주, 정재한, 홍진우, 나병조, 정우상, 문상관, 조기호. 급성기 뇌경색 환자의 사상체질별 혈중 Homocysteine 농도에 대한 단면적 연구. 대한한방내과학회지 28(4):763-768, 2007.
16. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 20: 1183-1197, 1997.
17. 이원로. 임상심장학, 제1판, 서울, 고려의학, p 748, 1998.
18. 탁양주, 이청, 조형제, 박성식, 최재영, 김영석. 혈청 총콜레스테롤과 관련된 인자들. 가정의학회지 13(12):935-942, 1992.
19. Van, Hinsbergh, V.W. Arteriosclerosis. impairment of cellular interactions in the arterial wall. Ann NY Acad. Scie. 673: 321-330, 1992.
20. Prospective studies collaboration, cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke; 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Lancet. 346: 1647-1653, 1995.
21. Amarenco, P. Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction. Neurology. 57(5):35-44, 2001.
22. 김수한, 김영신, 류연주, 유금혜, 김미연, 최규복, 윤견인, 강덕희. 혈액투석 환자에서 혈중 호모시스테인 농도의 임상적 의의. 대한신장학회지 22(4):405-413, 2003.
23. 고창석, 윤영현, 유수진, 박재황. 급성기 뇌경색 환자의 혈중 호모시스테인과 혈액응고인자의 의의. 대한응급의학회지 15(6):427-433, 2004.
24. Boushey, C.J., Beresford, S.A.A., Omenn, G.S., Motulsky, A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease; probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. 274: 1049-1057, 1995.
25. 오귀영, 이경인, 홍기숙, 정익모. 혈장 호모시스테인이 관장동맥질환에 미치는 영향. 대한진단검사의학회지 22(3):131-137, 2002.
26. 박태환, 김민기, 이경복, 박종무, 이수주, 정근화, 조용진, 이지성, 이준영, 배희준. 한국인에서 허혈성 뇌졸중 위험 인자의 유병률에 대한 체계적 문헌 고찰. 대한신경과학회지 27(1):19-27, 2009.
27. 이동국, 최현국, 손중천, 정유지, 김범택, 김광민. 검진센터에 내원한 수진자들에서, 혈중 호모시스테인 농도와 관련요인. 가정의학회지 26: 671-679, 2005.