

정보제공자와의 면담에 의해 진단된 뇌졸중후치매의 유병률과 상관인자에 관한 연구

배희준 · 이견세* · 김형수* · 김병건
구자성 · 권오현 · 박종무

을지의과대학 신경과학교실
건국대학교 의과대학 예방의학교실*

Address for correspondence

Hee-Joon Bae, M.D.
Department of Neurology, Eulji General Hospital,
280-1 Hagye 1 dong, Nowon-gu, Seoul 139-711,
Korea
Tel: +82-2-970-8304
Fax: +82-2-974-7785
E-mail: bhj1405@eulji.or.kr

*본 연구는 보건의료기술연구개발사업의 연구
비 지원으로 이루어진 것임(과제 번호 02-PJ-
PG10-21999-0001).

Prevalence and Clinical Correlates of Poststroke Dementia as Defined by an Informant Interview Method in a Hospital-Based Stroke Cohort

Hee-Joon Bae, M.D., Kun-Sei Lee, M.D.*, Hyeongsu Kim, M.D.*,
Byung-Kun Kim, M.D., Ja-Seong Koo, M.D., Ohyun Kwon, M.D., Jong-Moo Park, M.D.

Department of Neurology, Eulji University School of Medicine, Seoul; Department of Preventive
Medicine, College of Medicine, Kon-Kuk University*, Chungju, Korea

Background and Objectives: With increasing age of population, stroke and dementia become greater health problems in Korea. However, there have been no studies on poststroke dementia in Korea. We intended to elucidate the frequency and clinical correlates of poststroke dementia in a hospital-based cohort. **Methods:** From July 2001 to July 2002, 372 patients were hospitalized to Eulji General Hospital within 7 days from onset with acute stroke or transient ischemic attack. Two hundred-eight patients (55.9%) were followed up and interviewed more than 1 year later (451 ± 83.3 days). Dementia was diagnosed by Korean Dementia Screening Questionnaire (KDSQ) obtained by a direct interview. Based on Eulji Stroke Registry, demographic factors, risk factors for stroke, stroke characteristics, and stroke outcomes were gathered and examined. **Results:** Of 208 patients, poststroke dementia was detected in 36 patients (17.3%, 20 males, age= 64.5 ± 9.4 years). Poststroke dementia was associated with history of stroke, aphasia, modified Rankin Disability Scale (MRDS) at 3 month after stroke and when interviewed, and Barthel index at 6 months after stroke ($p < 0.05$). Its correlation with diabetes mellitus and National Institute of Health Stroke Scale at discharge were marginally significant ($0.05 < p < 0.1$). **Conclusions:** Poststroke dementia is common in Korean stroke patients. Its frequency is comparable to that in other countries. The correlates of poststroke dementia and their clinical meanings are demonstrated.

Key Words: Dementia, Stroke, Epidemiology, Risk factors

서 론

뇌졸중과 치매 사이에 연관성이 있다는 것은 오래 전부터 잘 알려진 사실이다. 혈관성 치매, 그 중에서도 다발경색치매(multi-infarct dementia)가 대표적인 예이다. 그러나 뇌졸중과 치매의 발병 사이의 시간적인 상관관계에 주목하게 된 것은 그리 오래된 일이 아니다. Tatemichi 등이 1990년 본격적으로 뇌졸중후치매에 관심을 보이기 시작한 이후 몇 개의 주목할 만한 연구가 있었고, 이후 뇌졸중 발병 3개월째 6%에서 32% 정도의 유병률을 보이는 치매 발병의 고위험군이라는 것이 알려지면서 점차 주목의 대상이 되고 있는 정도이다[1-3].

통괄하여 약 25%의 뇌졸중 환자들이 발병 3개월경 치매의 진단기준에 부합되고 더 많은 수의 환자들이 치매로 진단할 정도

로 심하지는 않지만 상당한 수준의 인지기능 저하를 보인다는 사실은[4-6], 뇌졸중이 암에 이어 두 번째로 중요한 사망의 원인이고 뇌졸중과 치매의 호발 연령인 노인 인구가 급속히 증가하고 있는 국내 상황에서 매우 중요한 의미를 지닌다[7, 8]. 그러나 아직 국내에서 뇌졸중후치매와 관련하여 발표된 연구는 없다.

모든 뇌졸중 환자들에게 치매가 발병하는 것은 아니다. 지역사회 기반연구로 971명의 뇌경색 환자를 장기간 관찰하였을 때 25년 누적치매발병률이 48%라는 보고가 있다[9]. 이는 다시 말하면 절반 이상의 환자는 25년을 관찰하여도 치매가 발병하지 않는다는 이야기가 된다. 여기서 뇌졸중후치매의 위험인자에 대한 연구의 필요성이 제기될 수 있다. 지금까지 많은 연구가 행해졌고, 나이, 인종, 교육, 뇌졸중의 과거력 및 치매, 심방세동, 당뇨병, 실어증, 뇌졸중 급성기의 신경학적 손상의 정도, 병변의 위치, 발

병 전 인지기능 저하, 해마위축 등이 거론된 바 있다[1, 3, 9-14]. 그러나 대부분의 연구가 병원에 급성 뇌졸중으로 입원한 환자를 대상으로 이루어져 이에 따른 선택 바이어스가 있고, 대부분이 단면연구이거나 환자 대조군 연구로 뇌졸중 발병 전에 이미 치매였을 가능성을 배제하기 힘들고, 조사한 위험인자와 치매의 발병 시점과의 선후관계가 분명하지 않으며, 치매로 진단되기 전에 환자가 사망하여 연구대상에 포함되지 못하는 환자가 적지 않아, 아직은 이론의 여지가 많다[15, 16]. 그러나 뇌졸중의 유병률이 높고 이미 고령화 사회에 진입한 우리 현실에 뇌졸중후치매의 위험인자를 파악하여 발병을 예측하고 예방하려는 노력을 더 이상 늦출 수는 없다. 더구나 뇌졸중이나 뇌졸중후치매와 같이 인종이 중요한 위험인자로 작용하는 질병과 관련된 문제는 외국의 연구결과를 수용하되 결국 우리 자신의 자료를 통해 증명되어야 할 것이고 여기에 국내에서 수행된 연구의 필요성이 있다고 할 것이다.

저자들은 을지병원 뇌졸중등록체계를 기반으로 2001년 중순부터 1년 간 급성 뇌졸중 환자의 예후와 소요되는 비용을 연구 조사하기 위해 370여명의 코호트를 구축한 바 있다(대한신경과학회지 2004년 12월호에 출판 예정). 이들을 1년 이상 추적관리하였고, 추적이 가능하고 설문조사에 응하였던 환자들을 대상으로 뇌졸중후치매의 발병 여부를 알아내기 위한 설문조사를 시행하여 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

본 연구는 2001년 7월부터 2002년 7월까지 1년 동안 을지병원 뇌졸중 등록체계에 등록된 발병 후 일주일 이내의 급성 허혈성 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈 환자를 대상으로 수행되었다. 을지병원 뇌졸중 등록체계는 1999년에 시작된 데이터베이스로 을지병원 신경과에 입원하는 모든 뇌졸중 환자를 대상으로 뇌졸중의 위험인자, 임상양상 및 예후 등을 연구하기 위해 디자인된 전향적인 뇌졸중 등록체계이다. 2004년 4월 현재 약 2,000명의 환자가 등록되어 있다.

급성 허혈성 뇌졸중은 증상 발생 일주일 이내로 뇌혈관 질환 이외에 다른 원인 없이, 급속히 발생하는 국소적 또는 전체적 뇌기능 장애가 24시간 이상 지속되거나 이로 인해서 사망하는 경우로 정의하였고[17], 일과성 뇌허혈은 뇌혈류 장애에 기인하고 24시간 이내에 정상으로 회복되는 국소적 뇌기능 장애로 정의하였다[18]. 상술한 기간 동안 발병 후 7일 이내의 급성 허혈성 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈로 진단받고 퇴원한 환자는 모두 372명으로 남자가 191명(51.3%), 여자가 181명(48.7%)이었고, 나이는 65.5 ± 12.1 세(27-94)이었다.

이들을 대상으로 발병 후 1개월, 3개월, 6개월째 전화로 접촉을 유지하였다. 1년이 지난 시점에서 전화나 우편으로 사망이 확인된 환자는 58명이었고 중간에 연락이 안되거나 인터뷰를 거부한 환자가 106명으로 총 164명이 탈락되었고 남은 환자는 208명이

었다. 최종 연구 대상군과 중간에 탈락된 환자군의 차이를 조사하였을 때 탈락군이 더 나이가 많고, 심방세동이 더 흔하였고, 뇌졸중의 가족력은 더 드물었으며, 실어증이나 무시(neglect)가 더 빈발하였다. 뇌졸중의 유형 분포도 차이가 있어 탈락군에서 열공성 뇌경색과 일과성 뇌허혈은 적고, 심인성 색전증 및 원인불명이 더 많은 경향을 보였다. 입원 및 퇴원 시 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)[19], 퇴원 시 Modified Rankin Disability Score (MRDS)[20]는 탈락군에서 더 높았다. 또한 남자에 비해 여자가 많은 경향을 보였다. 교육 수준, 음주, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 허혈성 심장질환, 뇌졸중의 과거력은 양군에서 의미있는 차이를 보이지 않았다.

최종 연구대상인 208명을 대상으로 1년 이상 경과한 시점에서 설문조사를 시행하였다. 설문조사가 행해진 것은 발병일로부터 평균 451.9 ± 83.3 일 경과한 시점이었다. 직접 방문하여 동거하는 가족을 대상으로 설문조사하는 것을 원칙으로 하였으며 방문을 거부하는 경우 전화로 조사하였다. 치매를 진단하기 위한 설문조사는 Korean Dementia Screening Questionnaire (KDSQ)[21]를 시행하였다. 환자에 대한 임상정보 없이 환자의 상태를 가장 잘 아는 동거인을 대상으로 훈련된 한명의 임상 연구 간호사가 시행하였으며 뇌졸중으로 입원하기 전과 비교하여 현재 상태에 대해 기술하도록 하였다. KDSQ가 6점 이상일 때 치매로 진단하였다[21].

상관인자들은 크게 인구학적 변수, 뇌졸중의 위험인자에 해당하는 것들, 뇌졸중의 특성과 관련된 인자들 및 질병결과에 관련된 인자들의 네 군으로 분류하여 조사하였고, 을지병원 뇌졸중 등록체계에 수록된 자료와 발병 후 1개월, 3개월, 6개월째 전화 접촉에서 얻은 자료를 바탕으로 조사 기록하였다. 모든 변수는 앞으로 제시할 기준에 의거하여 범주화하였다.

인구학적 특성으로는 환자의 나이, 성별, 교육 수준, 주민등록번호, 주소지에 대해 조사하였고, 뇌졸중의 위험인자로는 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 허혈성 심장질환, 흡연, 음주, 과거 뇌졸중의 병력, 뇌졸중의 가족력 등을 조사하였다. 나이는 10년 단위로 범주화하였고 교육수준은 교육기간에 따라 6년 미만, 6년에서 9년, 10년에서 12년, 13년 이상의 4단계로 임의로 범주화하였다. 고혈압은 과거력이 있거나, 발병 후 임상적으로 안정이 된 상태에서 혈압계로 잰 자세로 상박의 혈압을 2번 이상 측정 후 평균하여 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 정의하였다. 당뇨병은 과거력이 있거나, 입원 후 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상 또는 당뇨병의 증상이 있으면서 혈당이 200 mg/dL 이상일 때, 혹은 경우 당 부하 검사에서 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상일 경우로 정의하였다. 고지혈증은 과거력이 있거나, 공복 시 측정된 총 콜레스테롤치가 240 mg/dL 이상 혹은 LDL 콜레스테롤치가 160 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 허혈성 심장질환은 과거력이 있거나, 심전도나 심초음파에서 허혈성 심장질환의 증거가 있을 때로 정의하였다. 흡연은 현재 담배를 피고 있거나 금연한 지 5년 이내일 때로 정의하

있고 음주는 전혀 안 마시는 경우, 일주일에 5회 미만, 회당 소주로 한 병 이내로 마시는 경우, 그 이상 마시는 경우로 범주화하였다. 뇌졸중의 가족력은 부모, 형제, 아들딸 중에 뇌졸중이 있었던 경우 있다고 정의하였다.

뇌졸중의 특성 또한 조사되었다. 우선 허혈성 뇌졸중과 일과성 뇌허혈으로 분류한 다음, 허혈성 뇌졸중은 임상양상, 전산화단층촬영 및 자기공명 촬영을 종합하여 TOAST 분류법을 적용하였다[22]. 허혈성 뇌졸중과 일과성 뇌허혈의 분류는 전술한 정의를 사용하였다[17, 18]. 뇌병변의 위치 또한 조사하였는데, 임상양상 및 뇌전산화단층촬영이나 뇌자기공명촬영에서 관찰되는 병변의 위치에 따라 우측 천막위, 좌측 천막위, 뇌간 및 소뇌, 다발성, 위치불명의 5가지로 분류하였다. 그 밖에 대표적인 뇌졸중 병변 징후인 실어증이나 무시의 유무, 내원 및 퇴원 시 NIHSS를 조사하였다. 질병결과에 해당하는 변수로는 퇴원 및 발병 3개월 그리고 설문조사 당시에 MRDS를, 발병 6개월에 Barthel index를 조사하였다[23]. 입원 및 퇴원시 NIHSS는 4분위수로 범주화하였고, MRDS는 2점을 경계로, Barthel index는 25 percentile에 해당하는 90점을 경계로 이분화하였다.

자료분석은 SPSS (version 10.)를 이용하였다. 연구대상군 전체에서 뇌졸중후치매의 발생 빈도를 조사하여 제시하였고, 인구학적 특성, 뇌졸중의 위험인자, 뇌졸중의 특성, 뇌졸중의 질병결과, 네 가지 분야로 구분하여 범주화된 조사 변수들의 각 범주에서 뇌졸중후치매의 빈도를 제시하였고 해당 변수와 뇌졸중후치매의 발생과의 상관관계를 검증하였다. 검증에는 범주형 변수일 경우 Pearson's chi-square test, Fisher's exact test 및 Mantel-Haenszel chi-square test for linear trend가 사용되었고, 연속 변수일 경우 Student t test와 Mann-Whitney U test가 이용되었다. p 값이 0.05 미만일 때 통계적 의미가 있는 것으로 판단하였다.

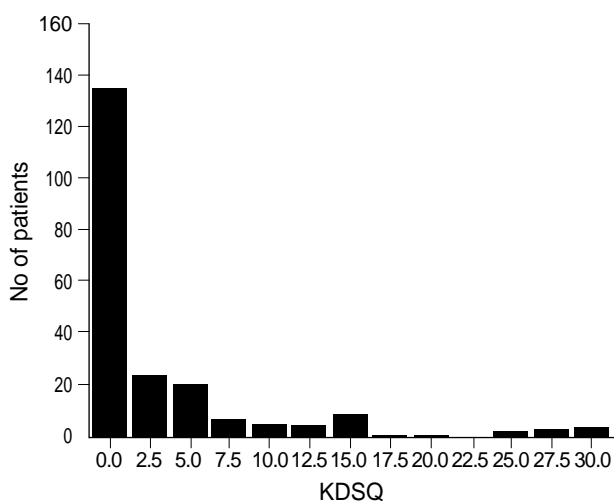


Fig. 1. Distribution of Korean Dementia Screening Questionnaire (KDSQ) in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic accident more than one year after onset.

결 과

발병 1년 이후 설문조사가 가능하였던 208명 중 KDSQ가 6점 이상으로 뇌졸중후치매가 있는 것으로 진단된 환자는 36명으로 17.3%에 해당하였다. 이중 남자는 20명, 여자는 16명이었다. 208명의 KDSQ 점수는 평균 3.08 ± 5.99 이고 중앙값은 0점이었다. 0점인 환자가 109명으로 전체의 52.4%였다. KDSQ의 분포를 Fig. 1에 제시하였다. 혈관성 치매와 알츠하이머병을 구분하는데 유용한 KDSQ_H와 우울증 척도인 KDSQ_D 역시 조사하였고 그 분포를 Table 1에 제시하였다.

뇌졸중후치매가 진단된 환자 36명의 나이는 평균 64.5 ± 9.4 세로 치매군 172명의 평균 63.9 ± 10.6 세보다 많았으나 둘 사이의 차이는 통계적인 의미가 없었다($p=0.757$ on Student t test). 입원 시 NIHSS는 치매군에서 평균 6.8 ± 6.7 점, 비치매군에서 평균 4.7 ± 4.9 점으로 두 군 사이에 차이가 있는 것처럼 보였으나 통계적인 의미는 둘 수 없었고($p=0.109$ on Mann-Whitney U test), 퇴원 시 NIHSS 역시 치매군에서 평균 2.8 ± 3.4 점, 비치매

Table 1. Distributions of KDSQ_H and KDSQ_D

KDSQ_H			KDSQ_D		
Score	Frequency	Percent	Score	Frequency	Percent
0	49	23.6	0	170	81.7
2	20	9.6	1	15	7.2
3	1	0.5	2	11	5.3
4	65	31.3	3	5	2.4
6	47	22.6	4	5	2.4
8	22	10.6	5	1	0.5
10	4	1.9	7	1	0.5

Table 2. Demographic factors

	Poststroke dementia		p value*
	Present (n=36)	Absent (n=172)	
Age group			0.608
30-39	1 (33.3)	2 (66.7)	
40-49	1 (7.7)	12 (92.3)	
50-59	5 (10.4)	43 (89.6)	
60-69	18 (21.4)	66 (78.6)	
70-79	11 (22.9)	37 (77.1)	
80 or more	0 (0)	12 (100.0)	
Sex			0.977
Male	20 (17.2)	96 (82.8)	
Female	16 (17.4)	76 (82.6)	
Education years			0.791
Less than 6 years	11 (20.0)	44 (80.0)	
6-9 years	14 (15.4)	77 (84.6)	
10-12 years	5 (11.9)	37 (88.1)	
13 years or more	6 (30.0)	14 (70.0)	

Values are number of patients (percentage of patients with or without dementia in each category).

* p values were obtained in categorical variables by Pearson's chi-square test or Mantel-Haenszel chi-square test for linear trends if appropriate.

Table 3. Risk factors for stroke

	Poststroke dementia		p value*
	Present (n=36)	Absent (n=172)	
Alcohol			0.484
No drinker	23 (16.2)	119 (83.8)	
Light drinker	9 (18.8)	39 (81.3)	
Heavy drinker	4 (22.2)	14 (77.8)	
Smoking			0.457
No	20 (15.7)	107 (84.3)	
Yes	16 (19.8)	65 (80.2)	
Hypertension			0.570
No	12 (15.4)	66 (84.6)	
Yes	24 (18.5)	106 (81.5)	
Diabetes Mellitus			0.056
No	14 (12.6)	97 (87.4)	
Yes	22 (22.7)	75 (77.3)	
Hyperlipidemia			0.557
No	28 (16.6)	141 (83.4)	
Yes	8 (20.5)	31 (79.5)	
Ischemic heart disease			1.000
No	33 (17.4)	157 (82.6)	
Yes	3 (16.7)	15 (83.3)	
Atrial fibrillation			1.000
No	33 (17.5)	156 (82.5)	
Yes	3 (15.3)	16 (84.2)	
History of stroke			0.019
No	19 (13.2)	125 (86.6)	
Yes	17 (26.6)	47 (73.4)	
Family history of stroke			0.501
No	31 (18.1)	140 (81.9)	
Yes	5 (13.5)	32 (86.5)	

Values are number of patients (percentage of patients with or without dementia in each category).

*p values were obtained in categorical variables by Pearson's chi-square test or Mantel-Haenszel chi-square test for linear trends if appropriate.

Table 5. Stroke outcomes

	Poststroke dementia		p value*
	Present (n=36)	Absent (n=172)	
MRDS at discharge			0.256
0 or 1	12 (33.3)	75 (43.6)	
2 or more	24 (66.7)	97 (56.4)	
MRDS at 3 months after stroke			0.030
0 or 1	14 (38.9)	101 (58.7)	
2 or more	22 (58.7)	71 (41.3)	
MRDS when interviewed			<0.001
0 or 1	18 (50.0)	134 (78.4)	
2 or more	18 (50.0)	37 (21.6)	
Barthel index at 6 months after stroke			<0.001
90 or less	22 (38.6)	35 (61.4)	
More than 90	14 (9.3)	137 (90.7)	

Values are number of patients (percentage of patients in dementia group or not-dementia group).

*p values were obtained in categorical variables by Pearson's chi-square test.

Table 4. Characteristics of stroke

	Poststroke Dementia		p value*
	Present (n=36)	Absent (n=172)	
Location of acute lesions			0.328
Right supratentorial	15 (21.7)	54 (78.3)	
Left supratentorial	11 (21.6)	40 (78.4)	
Brainstem/cerebellum	6 (11.1)	48 (88.9)	
Multiple	0 (0)	7 (100)	
Unknown	4 (14.8)	23 (85.2)	
Stroke subtype			0.647
Small-artery occlusion	6 (13.6)	38 (86.4)	
Cardioembolism	2 (18.2)	9 (81.8)	
Large-artery atherosclerosis	14 (21.5)	51 (78.5)	
Other determined	0	0	
Undetermined	12 (18.5)	53 (81.5)	
Transient ischemic attack	2 (8.7)	21 (91.3)	
Aphasia			0.035
No	28 (15.1)	157 (84.9)	
Yes	8 (34.8)	15 (65.2)	
Neglect			0.656
No	34 (17.1)	165 (82.9)	
Yes	2 (22.2)	7 (77.8)	
NIHSS at admission			0.215
25 percentile or less	8 (14.8)	46 (85.2)	
26-50 percentile	10 (15.9)	53 (84.1)	
51-75 percentile	6 (13.6)	38 (22.1)	
More than 75 percentile	12 (25.5)	35 (20.3)	
NIHSS at discharge			0.057
25 percentile or less	12 (14.0)	74 (86.0)	
26-50 percentile	3 (8.3)	33 (91.7)	
51-75 percentile	10 (23.8)	32 (76.2)	
More than 75 percentile	11 (25.0)	33 (75)	

Values are number of patients (percentage of patients with or without dementia in each category).

*p values were obtained in categorical variables by Pearson's chi-square test or Mantel-Haenszel chi-square test for linear trends if appropriate.

군에서 2.2 ± 3.8 점으로 통계적으로 의미있는 차이는 없었다($p=0.096$ on Mann-Whitney U test). 발병 6개월째 Barthel index는 치매군에서 평균 88.8 ± 26.9 점, 비치매군에서 79.9 ± 26.9 점으로 치매군이 비치매군에 비해 낮았고 그 차이는 통계적으로 의미가 있었다($p<0.001$ on Mann-Whitney U test).

조사한 변수들의 각 범주 별 치매의 빈도를 Table 2-5에 제시하였다. 변수와 치매 발생과의 상관성을 조사하였을 때, 인구학적 특성 중 성별, 교육수준은 통계적으로 의미있는 상관성을 보이지 않았다. 연령군의 경우 연구대상 전체를 대상으로 하였을 때는 의미있는 상관성을 발견할 수 없었으나 40세 미만과 80세 이상을 제외하고 분석하였을 때 40대에서 70대까지 나이가 증가하면서 치매의 빈도가 증가하는 경향을 보였다($p=0.061$ on Mantel-Haenszel chi-square test for linear trends). 뇌졸중의 위험인자 중에는 뇌졸중의 과거력이 의미있는 상관성을 보였으며 당뇨병 환자에서 뇌졸중후치매가 빈발하는 경향이 관찰되었다($p=0.056$ on Pearson's chi-square test). 뇌졸중의 특성을 나타내

는 변수들 중에는 실어증이 의미있는 상관성을 보였으며 퇴원 시 NIHSS 점수가 높은 군에서 치매가 빈발하는 경향을 보였다($p=0.057$). 뇌졸중의 질병 결과에 해당하는 변수들 중에는 퇴원 시 MRDS를 제외하고는 모두 치매와 상관성을 보였다. MRDS와 뇌졸중후치매와의 상관정도를 교차비(odds ratio)로 표현하였을 때 퇴원 시는 1.55 (95% 신뢰구간, 0.73-3.30), 발병 3개월 후 2.24 (95% 신뢰구간, 1.07-4.67), 설문조사 시행 시 3.62 (95% 신뢰구간, 1.71-7.65)로 시간이 경과할수록 뇌졸중후치매와의 상관성이 증가하는 경향을 보였다. 조사한 변수들에 대한 상관성 검증 결과를 변수의 특성에 따라 분류하여 Table 2-5에 제시하였다.

고 찰

발병 후 1년 이상이 경과한 시점에서 뇌졸중후치매의 유병률은 17.3%이었고 일과성 뇌허혈 환자 23명을 제외하면 18.4%로 조금 증가하였다. 서론에서 언급하였듯이 과거 연구에서 발병 3개월째 유병률은 25% 내외인 점을 생각한다면, 본 연구 결과는 1년째 입을 감안하더라도 다소 낮은 편이다. 그러나 이는 Madureira 등의 6% 보다는 상당히 높은 수치이며[2], 유명한 지역사회 기반의 코호트 연구인 Framingham 연구에서 10년간 누적발생률이 19.3%였다고 최근 보고한 것을 상기한다면 더욱 그렇다[15]. 뇌졸중후치매의 유병률 및 발생률은 연구의 디자인에 따라 좌우되는 측면이 크다. 연구마다 뇌졸중 발병 전 치매를 배제했는지의 유무 및 방식이 다르고, 추적 성공률도 차이가 많다. 본 연구의 경우 초기 코호트에서 약 44%의 환자들이 사망이나 추적 실패로 배제되었고 특히 치매의 발생 가능성이 높은 고령의 신경학적 손상 정도가 심한 환자들이 상대적으로 많이 제외되어 실제 유병률보다 저평가되었을 가능성이 높다.

KDSQ_H 점수 3점을 알츠하이머병과 혈관성 치매의 경계로 제시한 Yang 등의 결과를 받아드리고[21], 본 연구에서 발병한 치매가 치매의 두 가지 주된 이유인 알츠하이머병과 혈관성 치매 둘 중 하나라고 가정한다면, 본 연구에서 치매의 77%를 혈관성 치매, 33%를 알츠하이머병으로 분류할 수 있다. 뇌졸중후치매의 40%가 알츠하이머병과 뇌졸중이 혼합된 형태이고 이들 중 대부분이 기존의 알츠하이머병의 악화로 설명하는 연구와 비교적 일치하는 소견이다[9, 12, 13, 24]. 그러나 최근 비교적 엄격하게 뇌졸중 발병 전 치매를 배제한 연구에서는 혈관성 치매가 대부분을 차지하여 앞선 연구들과는 대조를 이룬다[15, 25]. 뇌졸중후치매에서 치매 유형과 관련된 주제는 뇌졸중후치매의 발병기전에 직접적인 뇌혈관질환에 의한 뇌손상 뿐만 아니라 이것과 신경세포의 퇴행성 변화의 상호 작용도 상당부분 관여한다는 주장과 맞물려 현재 상당히 논란이 되고 있다[4]. 더욱 문제가 되는 것은 뇌졸중 발병과 근접하여 알츠하이머병의 임상 경과를 밟는 치매가 발병할 때 혼재성 치매(mixed dementia)로 분류되기가

쉬운데, 아직 학자들 사이에 혼재성 치매의 실체나 진단에 대한 의견이 분분하고 신뢰할 만한 진단 기준도 제시되어 있지 않다는 것이다.

본 연구에서 뇌졸중후치매의 발병과 통계적으로 의미있는 상관성을 보이는 인구학적 특성은 발견할 수 없었다. 이제까지 연구결과를 보면 연령과 교육기간은 대부분의 연구에서 공통적인 위험인자였고[1-3, 9-13, 24, 25], 연구에 따라 인종이 의미있는 상관성을 보이기도 하였다[10, 12]. 대부분의 연구에서 성별은 뇌졸중후치매의 발병과 의미있는 상관성을 보이지 않았다[1-3, 9, 11, 13, 24, 25]. 본 연구에서 연령이 치매의 발병과 상관성을 보이지 않은 것은 Desmond 등이 지적하였듯이 선택적 소실에 의한 바이어스, 다시 말하면 연령이 높을수록 치매로 진단되기 전에 환자가 사망하여 연구대상에 포함되지 못하기 때문일 가능성이 높다[16]. 설문조사에 성공한 환자와 실패한 환자를 비교해 보았을 때 성공한 환자에서 보다 실패한 환자군에서 70세 이후 연령층의 비중이 높았다. 또한 Table 2를 보면 80대 환자로 설문문에 성공한 12명 중 치매로 진단된 환자는 한 명도 없음을 알 수 있다. 372명의 초기코호트 중 80세 이상에 해당되는 43명을 대상으로 퇴원 시 MRDS의 분포를 조사하여 보았다. 2점 이상인 환자의 분율은 최종연구대상군과 탈락군으로 구분하여 보았을 때 전자에서는 12명 중 4명으로 33.3%이었는데 비하여, 후자의 경우 31명 중 28명으로 90.3%였고 통계적으로 의미있는 차이를 보였다($p<0.001$ on Fisher's exact test). 따라서 고령층에서 상대적으로 뇌졸중이 심한, 따라서 치매 발병 가능성이 높은 사람들이 탈락됨에 따라 연령과 치매의 상관성이 희석되었을 것으로 추정할 수 있고 이는 선택적 소실에 의한 바이어스와 다름 없다. 40대에서 70대까지 연령군이 증가함에 따라 크기는 적지만 순서의 뒤바뀜 없이 치매의 유병률도 증가하였고 통계적으로도 양반응관계의 가능성을 시사하여 상술한 가설을 뒷받침하고 있다.

교육기간의 경우 다수의 연구에서는 교육기간이 짧을수록 치매의 발병 가능성이 높아지는 결과를 보였으나[3, 10, 13, 24], 교육기간과 치매와의 상관성을 밝히는데 실패한 연구도 드물지는 않다[15, 25]. 그러나 최근 여러 연구를 통하여 입증이 되고 있는 cognitive (cerebral) reserve의 개념은 차치하고라도 교육기간이 길수록 같은 정도의 알츠하이머병의 병리 조건에서 임상적으로 치매 발병 가능성이 줄어든다는 사실은 뇌졸중후치매와 교육과의 상관성을 뒷받침하는 증거로 받아들여야 할 것이다[26, 27]. 그러나 본 연구의 경우 둘 사이의 관계가 없는 것으로 나타난 것에 대한 뚜렷한 설명은 없다. 탈락군과 최종연구대상군 사이에 교육기간의 분포에 차이가 없었고 따라서 선택적 소실 바이어스가 작용했을 가능성은 낮다. 추후 연구로 확인이 필요한 부분이다.

뇌졸중의 위험인자 중 뇌졸중의 과거력이 뚜렷한 의미있는 상관인자로 드러난 것은 다른 연구결과나 임상경험과 잘 부합되는 사실이다[3, 11-13, 25]. 당뇨병 역시 소수이지만 유의한 상관인자로 보고된 예가 있다[12, 13]. 뇌졸중의 특성 중에는 실어증 만

이 통계적으로 의미있는 상관성을 보여주었고, 역시 다른 연구에서 여러 번 언급이 되었던 인자이다[3, 11, 24]. 퇴원 시 NIHSS의 경우 증가할수록 치매 가능성이 높아지는 경향을 보여주는데 비하여 입원 시 NIHSS의 경우 의미가 없었던 것은 흥미 있는 소견이다. 최근 몇몇 연구에서 입원 시 NIHSS와 뇌졸중후치매와의 상관성을 조사 보고하였는데 없다는 연구[3]와 있다는 연구[24, 25]가 모두 있고 뇌졸중으로 인한 급성기 신경학적 손상을 다른 수단으로 측정한 연구 결과를 고려한다면 관련성이 있다는 쪽이 우세하고 임상경험과도 부합되는 것 같다[28]. 퇴원 시 NIHSS와 뇌졸중후치매와의 상관성은 아직 보고된 바 없고, 입원 시 신경학적 결손은 심하나 경과가 좋아 퇴원 시 많이 회복이 된 경우 신경 손상의 정도가 상대적으로 덜할 것이므로 뇌졸중후치매와의 상관성 또한 퇴원 시 NIHSS가 더 높은 것이 타당한 것으로 사료된다. 뇌졸중의 유형의 경우, 대뇌혈관의 동맥경화증에서 가장 치매의 유병률이 높고, 원인불명, 심인성 색전증, 소혈관 질환, 일과성 뇌허혈 등의 순이었으며 이들 분포에 통계적인 의미는 없었다. 동맥경화증, 심인성 색전증, 소혈관질환, 일과성 뇌허혈을 각각 유무에 따라 이분하여 분석해 보아도 마찬가지로 나타났다. 상술한 유형에 따른 치매유병률의 순서는 신경세포에 대한 허혈성 손상의 크기와 어느 정도 부합되는 것으로 해석할 수도 있으나 주의가 필요하다. 향후 추가적인 연구가 필요한 주제일 것이다.

질병결과 변수들과 치매와의 상관성은 예상되었던 결과이며 기존의 연구결과와도 부합된다[28]. 특히 시간이 경과할수록 상관성의 정도가 높아지는 것은 이러한 변수들이 치매의 예측인자의 성격보다는 오히려 치매라는 질병의 결과일 수 있다는 점을 생각한다면 당연한 것인지도 모른다. 역으로 뇌졸중 후 인지 장애의 정도가 환자의 기능적 장애나 삶의 질에 그만큼 큰 영향을 미친다는 증거로 받아들일 수도 있을 것이다. 뇌졸중후치매가 뇌졸중 환자의 장기 예후에 있어 중요한 결정인자 중 하나임은 이미 입증된 바 있다[29].

본 연구는 국내 첫 번째 뇌졸중후치매 연구라는 장점에도 불구하고 많은 한계점과 약점을 가지고 있다. 먼저 치매의 진단 수단으로 쓴 KDSQ라는 도구가 가지는 한계점이다. 시간과 인력이 제한되어 있고 많은 환자들이 직접 병원을 방문하기를 거부하는 연유로 치매의 진단 수단으로 단시간 동안 쉽게 할 수 있는 정보제공자 대상의 설문조사라는 도구를 선택하였고 따라서 숙련된 임상 의사에 의한 인터뷰와 신경심리검사결과에 의거한 치매 진단에 비해 진단의 타당도가 떨어짐을 감수할 수 밖에 없었다. KDSQ라는 검사도구에 대한 임상경험이 일천하고 뒷받침할 수 있는 연구결과가 많지 않은 것도 약점으로 지적할 수 있을 것이다. 그러나 KDSQ의 보고된 민감도 및 특이도는 79% 및 80%로 비교적 널리 쓰이는 진단도구인 IQCODE의 뇌졸중후치매에 대한 민감도와 특이도 88% 및 75%와 비교하여 손색이 없다고 판단되었다[21, 30]. 두 번째로 병원코호트의 한계를 인정한다고 하여도 손실이 너무 많다는 것이다. 환자의 사망에 의한 손실분은 감수하더라도 추적관리 도중 접촉 소실에 의한 손실도 적지 않

아 결국 선택 바이어스로 작용하였을 가능성이 높고 연령군 분석에서 그 증거를 제시한 바 있다. 연구결과가 기존의 것들에 크게 벗어나지 않는 것을 연구의 타당성을 지지하는 증거로 제시할 수 있을 것이나 그럼에도 문제가 적지 않음을 지적해야 할 것이다. 뇌졸중 코호트 연구 시 반복되어 지적되는 점으로 결국은 추적관리를 위한 인적 물적 자원의 투자 및 추적 방법의 개선을 위한 노력이 선행되어야 할 것이다. 세 번째로 뇌졸중 병변의 임상적, 방사선학적 특성에 대한 상세한 조사가 이루어지지 않은 점을 들 수 있다. 다수의 연구들이 뇌졸중 병변의 임상적, 방사선학적 특성이 뇌졸중후치매의 위험인자로 작용할 수 있음을 보고하고 있다[3, 24, 31, 32]. 저자들은 조사 변수의 증가에 따른 분석의 복잡성과 연구 초점이 흐려짐을 우려하여 본고에는 포함하지 않았고 추후 별도의 논문을 통하여 결과를 보고하겠다. 마지막으로 통계분석을 단변량 분석에 그치고 다변량 분석을 수행하지 않은 점이 지적될 수 있을 것이다. 저자들은 본 연구를 수행함에 있어 뇌졸중후치매에 대한 서술적 연구에 많은 무게를 두었다. 또한 조사한 상관인자들이 그들 사이의 상호 관련성이 높은 변수들이어서 다변량 분석에 따른 다중공선성(multiple colinearity)가 문제가 되었다. 상호작용에 대한 분석과 계통적 접근(hierarchical approach)이 요구되었으나 이는 본 연구의 영역을 벗어난다고 판단하였다. 그리고 이러한 분석을 하기에는 표본수가 적음 또한 고려되었다. 저자들은 단변량 분석결과에 대한 서술적 접근으로도 뇌졸중후치매의 특성을 규명한다는 본 연구의 목적을 충분히 달성할 수 있다고 판단하였다. 본 절에서 기술한 몇 가지 문제들과 여타 고찰에서 지적한 점들은 향후 연구에서 극복할 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, Hewitt JR, Hier DB, Price TR, et al. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank Cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke* 1990; 21: 858-66.
2. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8: 621-7.
3. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke* 1998; 29: 75-81.
4. Merino JG. Dementia after stroke: High incidence and intriguing associations. *Stroke* 2002; 33: 2261-2.
5. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke* 1997; 28: 785-92.
6. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E.

- Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 202-7.
7. 통계청. 2002년 사망원인통계결과. www.nso.go.kr
 8. 통계청. 2001년 장애인구추계 결과. www.nso.go.kr
 9. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: A population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology* 1996; 19: 154-9.
 10. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, et al. Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992; 42: 1185-93.
 11. Inzitari D, Carlo AD, Pracucci G, Lamassa M, Vanni P, Romanelli M, et al. Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke* 1998; 29: 2087-93.
 12. Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, Sano M, Morh JP, Aboumatar S, et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000; 54: 1124-31.
 13. Henon H, Durieu I, Guerouaou D, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: Incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology* 2001; 57: 1216-22.
 14. Cordoliani-Mackowiak MA, Henon H, Pruvo JP, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: Influence of hippocampal atrophy. *Arch Neurol* 2003; 60: 585-90.
 15. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, et al. Dementia after stroke. *Stroke* 2004; 35: 1264-9.
 16. Desmond DW, Bagiella E, Moroney JT, Stern Y. The effect of patient attrition on estimates of the frequency of dementia following stroke. *Arch Neurol* 1998; 55: 390-4.
 17. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register. A preliminary report. *Bull World Health Organ* 1976; 54: 541-53.
 18. Lee YS, Yoon BW, Rho JK. A clinical Study of Transient Ischemic Attacks Preceding Cerebral Infarcts. *J Korean Neurol Assoc* 1996; 14: 9-16.
 19. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke* 1994; 25: 2220-6.
 20. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients. *Stroke* 1988; 19: 604-7.
 21. Yang DW, Kim SY, Cho B, Chey JY, Kim BS. The development and validation of Korean Dementia Screening Questionnaire (KDSQ). *J Korean Neurol Assoc* 2002; 20: 135-41.
 22. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993; 4: 35-41.
 23. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999; 30: 1538-41.
 24. Tang WK, Chan SS, Chiu HF, Ungvari GS, Wong KS, Kwok TC, et al. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese. *Stroke* 2004; 35: 930-5.
 25. Lin JH, Lin RT, Tai CT, Hsieh CL, Hsiao SF, Liu CK. Prediction of poststroke dementia. *Neurology* 2003; 61: 343-8.
 26. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25: 625-33.
 27. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Mendes de Leon CF, Arnold SE, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology* 2003; 60: 1909-15.
 28. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2000; 31: 1494-501.
 29. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Pirro M, Hanzawa LK. Dementia after stroke is a predictor of long-term survival. *Stroke* 1994; 25: 1915-9.
 30. Tang WK, Chan SS, Chiu HF, Wong KS, Kwok TC, Mok V, et al. Can IQCODE detect poststroke dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 706-10.
 31. Kuller LH, Shemanski L, Manolio T, Haan M, Fried L, Bryan N, et al. Relationship between ApoE, MRI findings, and cognitive function in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1998; 29: 388-98.
 32. Pohjasvaara T, Mantyla R, Salonen O, Aronen HJ, Ylikoski R, Hietanen M, et al. How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Arch Neurol* 2000; 57: 1295-300.