

체질량지수와 출혈성 뇌졸중 발생간의 관련성에 대한 환자-대조군연구

김선하, 이용석¹⁾, 이승미, 윤병우²⁾, 박병주

서울대학교의과대학 예방의학교실, 서울시립보라매병원 신경과¹⁾, 서울대학교의과대학 신경과학교실²⁾,

Body Mass Index and Risk of Hemorrhagic Stroke in Korean Adults: Case-control Study

Seon-Ha Kim, Yong-Seok Lee¹⁾, Seung-Mi Lee, Byung-Woo Yoon²⁾, Byung-Joo Park

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Department of Neurology, Seoul National University Boramae Hospital¹⁾, Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine²⁾

Objectives : To evaluate the association between body mass index (BMI) and hemorrhagic stroke.

Methods : A case-control study was conducted on 2,712 persons (904 cases, 904 hospital controls, and 904 community controls) participating in an Acute Brain Bleeding Analysis study from October 2002 to March 2004. Two controls for each case were matched according to age and gender. The information was obtained by trained interviewers using standardized questionnaire. A conditional logistic regression model was used to estimate the association between BMI and the frequency of having a hemorrhagic stroke.

Results : Obese men ($25.0 \leq \text{BMI} < 30.0 \text{ kg/m}^2$) had an odds ratios (OR) of 1.39 (95% CI 1.03 to 1.87) a hemorrhagic stroke, compared to men with a normal BMI ($18.5 < \text{BMI} < 24.9 \text{ kg/m}^2$). Conversely, women with lower BMI had a higher risk of having hemorrhagic stroke. With respect to

subtypes of hemorrhagic stroke, we observed about a three-fold increase in the risk of intracerebral hemorrhage (ICH) in the highly obese group. However, these trends were not significant in patients with subarachnoid hemorrhages.

Conclusions : Obesity was identified as one of the risk factors in hemorrhagic stroke, in particular ICH. Conversely, in women, a lean body weight increases the risk of hemorrhagic stroke. Consequently, managing one's weight is essential to reduce the risks of hemorrhagic stroke.

J Prev Med Public Health 2007;40(4):313-320

Key words : Body mass index, Cerebrovascular accident, Cerebral hemorrhage, Obesity, Korea

연구배경

2005년도 통계청 사망자료에 따르면 우리나라 사망원인은 첫 번째가 악성 신생물이고 순환기계질환이 23.0%로 두 번째를 차지하고 있다. 순환기계질환 중 뇌졸중이 차지하는 비율은 55.3%이고 사망자 수가 31,297명에 이른다. 단일 질환으로는 뇌졸중이 우리나라에서 가장 중요한 사망 원인이 되었다 [1]. 또한 뇌졸중은 반신마비, 언어장애 등의 심각한 장애를 일으키는 주요한 원인이 된다. 뇌조직은 일단 손상을 받으면 재생하기 힘들며, 질환이 장기화되기 쉽고, 노령인구가 증가하는 추

세이므로 이에 대한 대비가 중요하다. 효과적인 치료법이 많지 않으므로 뇌졸중의 발생을 예방하는 것이 중요하다.

뇌졸중은 크게 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중으로 나누어진다. 서양의 경우 허혈성 뇌졸중이 주를 이루고 출혈성 뇌졸중은 15~20%를 차지하는 반면, 우리나라는 허혈성 뇌졸중이 증가하는 추세이나 출혈성 뇌졸중이 40%에 달해 출혈성 뇌졸중이 상대적으로 많은 편이다 [2].

출혈성 뇌졸중은 원인에 따라 가장 흔한 것이 고혈압에 의한 출혈이며, 그 외에도 뇌동맥류에 의한 출혈, 동정맥기형에 의한 출혈, 출혈성 질환에 의한 경우, 항응고

제 부작용에 의한 경우 등이 있다 [2]. 가장 대표적인 고혈압성 뇌실질내출혈이 연구에 따라 차이가 있으나 전체 출혈성 뇌졸중의 72-81%를 차지하며 지주막하출혈은 주로 뇌동맥류의 파열이 원인이다 [3].

비만이 여러 질병, 즉 고혈압, 당뇨병, 심혈관계질환 등의 발생과 관련이 있다는 사실은 잘 알려져 있다 [4]. 체질량지수와 사망과의 관련성에 대한 국내 연구에서 남성은 비만군과 저체중군에서, 여성은 저체중군에서 사망률을 유의하게 증가하는 것으로 나타났다 [5]. 우리나라는 식생활이 서구화되고 경제수준이 높아지면서 비만인구가 증가하고 있다. 1992년 국민영양조사에 의하면 체질량지수가 25.0 kg/m^2 이상인 경우가 성인의 약 20%였던 것이

1998년에는 26.3%, 2001년에는 30.9%로 증가하였다 [6].

뇌졸중의 위험요인에 대한 연구가 많이 수행되었으나 비만과의 관련성은 일관되게 나타나지 않았다 [7]. 또한 몇 개의 연구에서 비만이 전체 뇌졸중의 발생을 증가시키는 유의한 위험요인으로 나타나고 있음에도 불구하고 [8-10], 그 중에서 출혈성 뇌졸중과 체질량지수의 연관성은 아직 불분명하다. 일부 연구에서는 체질량지수의 증가가 출혈성 뇌졸중이 선형으로 증가하였고 [9], J형의 관련성을 보인 연구도 있었으며 [10], 출혈성 뇌졸중과 체질량지수와의 관련성이 불분명한 연구도 있었다 [8,11-13]. 2001년 미국심장협회 뇌졸중위원회는 비만을 덜 규명된 교정 가능한 위험요인으로 분류하였다 [14].

최근 경제수준 향상으로 인한 환경요인 변화, 개인 생활습관 변화 등으로 과체중과 비만은 만성병의 원인이 됨으로써 공중보건상 매우 중요한 문제로 부각되고 있다 [15]. 이는 교정이 가능한 위험요인이며 출혈성 뇌졸중과 연관되는 위험요인인 고혈압, 고지혈증 등과도 관련이 있다. 본 연구는 한국에서 시행된 Acute Brain Bleeding Analysis (ABBA) 연구 [16]에 참여한 피험자의 자료를 통해 한국성인에서 예방 가능한 위험요인인 체질량지수와 출혈성 뇌졸중, 뇌실질내출혈, 지주막하출혈 사이의 관련성을 평가하고자 수행되었다.

연구대상 및 방법

1. 연구설계

새로 발생한 출혈성 뇌졸중 환자군에 대해 질병이 발생하지 않은 대조군을 병원 대조군 1인과 지역사회대조군 1인을 짝지어 환자-대조군 연구를 설계하였다. 서울(3), 경기(3), 충청(1), 호남(1), 대구 경북(1), 부산 경남(1), 제주(1) 등 7개 지역에 총 11개의 지역별 연구센터를 두고 각 지역센터별로 1-5개의 참여기관을 포함하여 모두 33개의 연구참여기관이 공동으로 연구를 수행하였으며 2002년 10월부터 2004년 3월까지 진행되었다. 연구계획서는 연구를 시작하기 전에 각 기관의 연구윤리심의위원회로부터 승인을 받았다.

2. 연구대상

1) 환자군

연구참여 병원에 입원한 출혈성 뇌졸중 환자 중 지주막하출혈(subarachnoidal hemorrhage, SAH), 뇌실질내출혈(intracerebral hemorrhage, ICH) 및 뇌실내출혈(intraventricular hemorrhage, IVH)로 진단받은 환자들을 대상으로 선정하였다. 지주막하출혈은 임상증상이 이에 부합되면서, 뇌전산화단층촬영(brain CT)이나 뇌자기공명촬영(brain MRI)에서 지주막하출혈이 관찰되거나 혹은 요추천자에서 뇌척수액의 황색변조(xanthochromia)가 보이는 경우로 정의하였다. 뇌실질내출혈 및 뇌실내출혈 역시 임상증상이 부합되면서 뇌전산화단층촬영이나 뇌자기공명영상에서 뇌실질내 및 뇌실내에 출혈소견이 있는 경우로 규정하였다. 이렇게 진단받은 지주막하출혈과 뇌실질내출혈, 뇌실내출혈 환자들 중 환자군 선정기준은 만 30세에서 만 84세 사이의 연령, 뇌졸중 발생 이후 30일 이내에 의사소통이 가능한 사람, 동정맥기형, 중앙, 동맥류 등 출혈의 위험을 증가시키는 뇌 병변의 기왕력이 없는 사람, 뇌졸중 병력이 없는 사람 및 외상에 의한 뇌졸중으로 판정되지 않은 사람으로 정하였다.

2) 대조군

뇌졸중 병력이 없는 사람으로서 환자군과 개별적으로 성별 및 연령별(± 5 세)로 짝짓기(individual matching)를 시행하였다. 1:2로 짝짓기를 하였으며, 1명은 병원을 방문한 환자 중에서(병원대조군), 1명은 형제, 친구, 이웃 사람 중에서 전향적으로 선정하였다(지역사회대조군). 대조군의 선정기준은 뇌졸중을 앓지 않은 사람, 뇌졸중 병력이 없는 사람, 동정맥기형, 암, 동맥류 등 출혈의 위험을 증가시키는 뇌 병변의 병력이 없는 사람, 대응하는 환자와 성별이 같고 연령이 5세 이내인 사람으로 정하였다. 병원대조군은 환자가 입원하는 동안 앞뒤로 일주일 이내 환자군과 같은 병원에 내원한 외래환자로 연구진의 소속과 인 신경과 및 협조가능한 과의 환자들 가운데 선정기준을 충족하는 사람으로 정하였고, 지역사회대조군은 형제, 친구, 이

웃 사람 순으로 대조군의 선정기준에 합당한 사람으로 짝지었다. 치매 등으로 의사소통이 어려운 사람은 연구대상에서 제외하였다.

3) 자료수집

선정된 환자군과 대조군을 대상으로 인 구학적 정보, 질병력, 약물복용력, 잠재적인 교란변수 등에 대해 자료를 수집하기 위하여 표준설문지를 개발하였다. 연구진들이 설문지 초안을 개발한 후, 예비연구를 통해 중례기록지 항목의 표현과 순서를 수정 보완하여 최종 설문지를 완성하였다. 자료의 표준화된 수집을 위해 면접조사원을 확보한 후 연구 개시 전 교육을 시행하였고 연구진행 중에도 주기적으로 교육을 실시하였다.

대상자 선정기준에 적합한 환자 및 대조군에게 연구내용을 설명한 후 동의를 받고 면접을 수행하였다. 내원시 일당 환자나 보호자(환자의 의식상태가 면접이 불가능할 때)를 대상으로 1차 면접조사를 실시하였다. 1차 면접결과 환자가 본 연구의 대상으로 적합한 것으로 판정되면, 질병 발생일로부터 1개월 이내에 환자의 의식수준이 직접면접이 가능할 정도로 회복된 시점에서 2차 면접(본 면접)을 시행하였다. 대조군은 환자에 대한 본 면접이 시행된 시점으로부터 전후 일주일 이내에 병원에 내원한 환자들 중 1명, 환자의 형제자매, 친구, 이웃사람 가운데 선정기준에 합당한 지역사회 거주민 중에서 1명을 선정하여 면접조사를 시행하였다. 설명변수인 체질량지수는 환자군과 병원대조군의 경우 대부분 의무기록지를 확인하여 면접 당시의 최근 정보를 기록하였으며 의무기록에 정보가 없는 경우에는 면접시 본인에게 직접으로 얻었다. 면접으로도 정보를 얻지 못한 환자군 경우는 연구간호사가 직접 측정하였으며 거동이 불편한 경우는 줄자를 이용하여 키를 측정한 경우도 있었다. 지역사회대조군의 경우는 면접시 본인에게 직접 질문하여 키와 몸무게 자료를 획득하였다.

4) 자료분석

면접조사가 실시된 모든 환자군 및 대조군 중 대상자 선정/제외 기준에 적합하고

Table 1. Distribution of general characteristics of the study participants on the association between body mass index and risk of hemorrhagic stroke in Korean adults

Characteristics	Case (%)	Control (%)	p-value*
	(N=904)	(N=1808)	
Male	457 (50.6)	914 (50.6)	1.00
Age(years, mean ± SD)	53.9 ± 11.4	53.4 ± 11.6	0.27
BMI (kg/m ²)†			
< 18.5	31 (3.4)	58 (3.2)	0.14
18.5 - 24.9	578 (63.9)	1230 (68.0)	
25.0 - 29.9	265 (29.3)	477 (26.4)	
≥ 30.0	30 (3.2)	43 (2.4)	
Education status(years)†			
< 9	316 (35.2)	550 (30.5)	<0.01
9- < 12	146 (16.2)	317 (17.6)	
12- < 15	285 (31.7)	539 (29.9)	
≥ 15	152 (16.9)	396 (22.0)	
Working hours a day‡			
< 4	188 (20.9)	423 (23.5)	<0.01
4 < 8	238 (26.5)	565 (31.4)	
8- < 12	374 (41.6)	674 (37.5)	
≥ 12	99 (11.0)	136 (7.6)	
Smoking status†			
Never	489 (54.2)	1023 (57.0)	<0.01
Ex-smoker	116 (12.9)	298 (16.6)	
Current smoker	297 (32.9)	472 (26.3)	
Drinking status† *			
Never	343 (38.2)	796 (44.4)	<0.01
Ex-drinker	39 (4.3)	158 (8.8)	
Current drinker	517 (57.5)	827 (46.7)	
History of hypertension† *			
No Hypertension	487 (54.1)	1290 (71.7)	<0.01
HT with regular treatment	159 (17.7)	292 (16.2)	
HT with irregular treatment	93 (10.3)	90 (5.0)	
HT with no treatment	162 (18.0)	127 (7.1)	
History of diabetes mellitus†	62 (6.9)	162 (9.0)	0.06
History of hyperlipidemia†	24 (2.7)	73 (4.1)	0.07
Family history of stroke† *	259 (28.8)	371 (20.6)	<0.01
High salt intake‡	370 (40.9)	648 (35.8)	<0.01

* p-value was estimated by student t-test or chi-square test comparing cases and controls.

† p-value <0.05 when comparing cases with community controls

‡ p-value <0.05 when comparing cases with hospital controls

체중과 신장이 기록된 사람을 분석대상으로 결정하였다. 설명변수인 체질량지수(Body Mass Index)는 체중을 신장의 제곱으로 나눈 kg/m²의 단위를 사용하였다. 체질량지수는 WHO 분류 [17]를 기준으로 저체중(18.5 미만), 정상(18.5-24.9), 비만(25.0-29.9), 고도비만(30.0 이상)으로 나눠서 분석하였고, 연속변수로도 분석하였다. 병원대조군과 지역사회대조군은 설명변수인 체질량지수의 분포에서 유의한 차이를 보이지 않았고 대표성과 검정력을 높이기 위해 대조군을 합하여 분석하였다.

면접조사된 대상자들의 기초자료에 대해 환자군과 대조군 간 비교에서 연속형 자료는 t-검정, 범주형 자료는 카이제곱검정을 이용하여 분석하였다. 각 변수에 대한 단변수분석의 결과와 각 변수와 출혈성 뇌졸중 간의 생물학적 관련성, 설명변수와의 관련성을 고려하여 교란변수를 선

정하였다. 기초 자료 단변수분석에서 p<0.1 기준으로 환자군과 각 대조군간에 유의한 차이를 보이는 변수를 선택하여 모델에 포함시켰고 이들 설명변수간의 다중공선성을 살펴보기 위해 분산확대인자(variance inflation factor)를 확인하였다. 설명변수간의 다중공선성이 높지 않음을 확인하고 모든 설명변수들을 모델에 함께 포함시켰다 이와 같이 최종분석에 사용될 통계적 모형을 개발하여 조건부 로짓회귀 분석(conditional logistic regression)을 이용하여 교란변수의 영향을 고려한 체질량지수와 출혈성 뇌졸중 간의 독자적인 관련성에 대해 대응위험도를 산출하고 그 95% 신뢰구간을 제시함으로써 가설을 검정하였다. 경향성에 대한 분석은 likelihood ratio 검정을 이용하여 검정하였고, 성별에 따른 층화분석을 시행하였다. 출혈성 뇌졸중의 세부유형에 따른 전체 및 남녀별로

대응위험도를 산출하였다. 통계분석은 SAS for window ver. 9.1을 이용하였다.

연구결과

2002년 10월 이후 병원기록상 25세 이상 인 출혈성 뇌졸중환자로서 스크리닝에 포함된 연구대상환자는 2,710명이었다. 이들 중 과거에 뇌졸중, 뇌동정맥기형, 뇌종양, 뇌동맥류의 병력이 있거나 연령범위 30-84세에 해당하지 않거나 외상으로 인한 뇌출혈로 판정된 416명을 제외하여 연구대상에 적합한 환자는 2,294명이었다. 30일 이내 의사소통이 되지 않은 경우, 동의를 거부한 경우, 또는 조기에 퇴원한 경우 등 면접시행이 불가능한 사람 1,231명을 제외한 1,063명의 환자에 대해 1차 면접이 시행되었다. 면접도중에 동의를 철회한 67명을 제외한 환자 996명이 2차 면접에 응하였고 이들과 짝을 맞추어 면접이 시행된 병원대조군은 968명, 지역사회대조군 943명이었다. 체중, 신장의 설명변수 자료가 누락된 40명을 분석에서 제외하였다. 환자군 1명당 대조군 2명이 완벽하게 짝지어진 세트는 904세트이며, 이들 2,712명이 본 연구의 대상으로 확정되었다 (Figure 1).

1. 연구대상자의 일반적 특성

연구대상자들은 남성이 1,371명(50.6%) 여성이 1,341명(49.4%)으로 성별에 따른 차이를 보이지 않았고 환자군의 나이는 평균 53.9세(표준편차 11.4세)였으며 대조군은 53.4세(표준편차 11.6세)였다. 체질량지수의 분포는 체질량지수가 18.5-24.9인 군이 환자군 63.9% 대조군 68.0%로 많은 분율을 차지하였으며 두 군간 체질량지수의 분포에 유의한 차이는 없었다. 시험군과 지역사회대조군간에는 체질량지수의 분포에 유의한 차이를 보였으나(p<0.05) 병원대조군과는 차이를 보이지 않았다. 지역사회대조군은 이웃이 710명(79.8%), 친구가 103명(11.6%)를 차지했고, 병원대조군의 경우 신경과가 314명(34.7%), 정형외과 271명(30.0%)로 대부분을 차지했고 나머지 진료과들은 5% 이하를 차지했다 (Data not shown). 시험군과 대조군 사이의

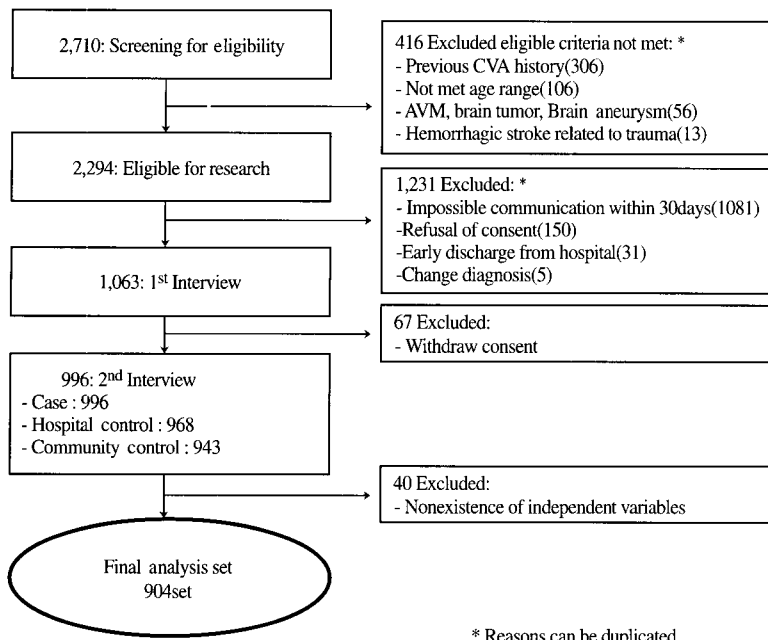


Figure 1. Flow chart of the study on the association between body mass index and risk of hemorrhagic stroke in Korean adults.

Table 2. Odd ratios and 95% confidence intervals for hemorrhagic stroke by body mass index category in Korean adults

	Case(n)	Control (n)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
All	904	1808		
< 18.5	31	58	1.13 (0.72-1.77)	1.21 (0.73-1.99)
18.5 - 24.9	578	1230	1.00	1.00
25.0 - 29.9	265	477	1.20 (1.00-1.45)	1.19 (0.96-1.46)
≥ 30.0	30	43	1.54 (0.94-2.52)	1.47 (0.83-2.59)
<i>p</i> -trend [†]			0.04	0.13
Continuous (1kg/m ²)			1.01 (0.98-1.04)	1.00 (0.97-1.03)
Male	457	914		
< 18.5	8	21	0.79 (0.35-1.82)	0.63 (0.25-1.58)
18.5 - 24.9	290	622	1.00	1.00
25.0 - 29.9	147	257	1.25 (0.97-1.62)	1.39 (1.03-1.87)
≥ 30.0	12	14	1.82 (0.84-3.95)	1.98 (0.79-4.95)
<i>p</i> -trend [†]			0.02	<0.01
Continuous (1kg/m ²)			1.03 (0.99-1.07)	1.05 (1.00-1.10)
Female	447	894		
< 18.5	23	37	1.31 (0.76-2.27)	1.71 (0.92-3.17)
18.5 - 24.9	288	608	1.00	1.00
25.0 - 29.9	118	220	1.15 (0.87-1.51)	1.02 (0.75-1.39)
≥ 30.0	18	29	1.37 (0.72-2.61)	1.12 (0.54-2.33)
<i>p</i> -trend [†]			0.47	0.59
Continuous (1kg/m ²)			0.99 (0.95-1.03)	0.97 (0.92-1.01)

* Odds ratio (OR) was estimated by conditional logistic regression and adjusted for education status, working hours, smoking status, drinking status, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, a family history of stroke, high salt intake.
[†] *p*-trend was estimated by the likelihood ratio test.

기초특성을 살펴보았을 때 교육정도, 하루에 일하는 시간, 흡연력, 음주력, 고혈압 병력, 뇌졸중 가족력, 음식섭취습관에서 두 군간 유의한 차이를 보였으나 당뇨병과 고지혈증 병력에서는 경계성의 유의성을 보였다. 시험군과 병원대조군, 지역사회대조군을 각각 비교하였을 때는 음주력, 고혈압병력, 뇌졸중가족력에서 모두 유의한 차이를 보였으나 다른 변수에 대해서

는 다른 양상을 보였다(Table 1). 뇌졸중의 세부유형별로 나누어서 기초특성을 분류하였을 때도 뇌실질내출혈, 지주막하출혈 공통으로 음주력, 고혈압병력, 뇌졸중가족력에서 시험군과 대조군간의 유의한 차이를 보였다(Data not shown).

2. 체질량지수와 전체 출혈성 뇌졸중 간의 관련성

전체 대상에서 체질량지수가 18.5-24.9인 군에 비하여 25.0-29.9인 군과 30.0 이상인 군의 대응위험도가 각각 1.20 (95% CI=1.00-1.45), 1.54 (95% CI=0.94-2.52)로 나타났고 경계성의 유의성을 보였으나 고혈압 병력, 당뇨병력, 고지혈증병력, 흡연력, 음주력, 일일 근무시간, 교육 정도, 음식섭취 습관을 보정하였을 때는 보정대응위험도가 통계적으로 유의하지 않았다. 체질량지수 군간의 대응위험도의 경우 유의한 경향성을 보였으나 (*p*-trend=0.04), 주요 교란변수를 보정한 후에는 경향성이 보이지 않았다 (*p*-trend=0.13).

남성만을 대상으로 분석하였을 때 체질량지수가 18.5-24.9인 군에 비하여 25.0-29.9인 군의 보정대응위험도는 1.39 (95% CI=1.03-1.87)로 유의한 증가를 보였으며 30.0 이상인 군의 보정대응위험도는 1.89 (95% CI=0.79-4.95)로 나타났다. 또한 체질량지수 구간 출혈성 뇌졸중 발생위험도 증가에 통계적으로 유의한 경향성을 보였다 (*p*-trend<0.01).

여성만을 대상으로 분석하였을 때 체질량지수가 18.5-24.9인 군이 비해 18.5미만인 군에서 대응위험도는 1.31 (95% CI=0.76-2.27)이었고 주요 교란변수를 보정하였을 때 위험도가 1.71 (95%CI=0.92-3.71)로 증가하였다. 여성에서는 체질량지수 구간 출혈성 뇌졸중 발생위험도 증가에 경향성을 보이지 않았다(Table 2).

3. 체질량지수와 뇌실질내출혈 간의 관련성

출혈성 뇌졸중 중 뇌실질내출혈 만을 살펴보았을 때 체질량지수가 18.5-24.9인 군에 비해 30.0 이상인 군의 대응위험도가 2.70 (95% CI=1.34-5.44), 보정대응위험도가 3.13 (95% CI=1.35-7.25)로 통계적으로 유의한 위험도 증가를 나타냈다.

남성만을 대상으로 분석하였을 때 체질량지수가 18.5-24.9인 군에 비해 30.0 이상인 군에서 보정대응위험도가 2.99 (95% CI =0.82-10.87)로 위험도가 증가하였다. 남성

Table 3. Odd ratios and 95% confidence intervals for intracerebral hemorrhage by body mass index category in Korean adults

	Case(n)	Control (n)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
All	479	958		
< 18.5	17	36	0.99 (0.55-1.81)	0.99 (0.50- 1.95)
18.5 - 24.9	304	635	1.00	1.00
25.0 - 29.9	139	272	1.08 (0.84-1.40)	1.11 (0.84- 1.48)
≥ 30.0	19	15	2.70 (1.34-5.44)	3.13 (1.35- 7.25)
<i>p</i> -trend†			0.06	0.07
Continuous (1kg/m ²)			1.01 (0.98-1.05)	1.01 (0.97- 1.06)
Male	280	560		
< 18.5	6	16	0.78 (0.30-2.04)	0.70 (0.24- 2.06)
18.5 - 24.9	179	380	1.00	1.00
25.0 - 29.9	87	158	1.19 (0.86-1.65)	1.24 (0.85- 1.80)
≥ 30.0	8	6	2.78 (0.96-8.06)	2.99 (0.82-10.87)
<i>p</i> -trend†			0.06	0.07
Continuous (1kg/m ²)			1.04 (0.99-1.10)	1.05 (0.99- 1.12)
Female	199	398		
< 18.5	11	20	1.16 (0.54-2.51)	1.32 (0.54- 3.21)
18.5 - 24.9	125	255	1.00	1.00
25.0 - 29.9	52	114	0.94 (0.62-1.42)	0.94 (0.59- 1.49)
≥ 30.0	11	9	2.56 (1.01-6.53)	2.52 (0.81- 7.86)
<i>p</i> -trend†			0.48	0.72
Continuous (1kg/m ²)			0.98 (0.93-1.04)	0.96 (0.91- 1.03)

* Odds ratio (OR) was estimated by conditional logistic regression and adjusted for education status, working hours, smoking status, drinking status, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, a family history of stroke, high salt intake.

† *p*-trend was estimated by the likelihood ratio test.

Table 4. Odd ratios and 95% confidence intervals for subarachnoidal hemorrhage by body mass index category in Korean adults

	Case(n)	Control (n)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
All	425	850		
< 18.5	14	22	1.41 (0.70-2.83)	1.73 (0.78-3.82)
18.5 - 24.9	274	595	1.00	1.00
25.0 - 29.9	126	205	1.37 (1.04-1.81)	1.31 (0.94-1.80)
≥ 30.0	11	28	0.85 (0.40-1.85)	0.72 (0.30-1.71)
<i>p</i> -trend†			0.29	0.78
Continuous (1kg/m ²)			1.00 (0.96-1.05)	0.99 (0.94-1.04)
Male	177	354		
< 18.5	2	5	0.86 (0.17-4.44)	0.45 (0.07-2.86)
18.5 - 24.9	111	242	1.00	1.00
25.0 - 29.9	60	99	1.37 (0.90-2.07)	1.87 (1.08-3.24)
≥ 30.0	4	8	1.08 (0.32-3.61)	1.59 (0.37-6.78)
<i>p</i> -trend†			0.20	0.02
Continuous (1kg/m ²)			1.01 (0.94-1.08)	1.05 (0.96-1.15)
Female	248	496		
< 18.5	12	17	1.59 (0.73-3.46)	2.31 (0.94-5.67)
18.5 - 24.9	163	353	1.00	1.00
25.0 - 29.9	66	106	1.37 (0.94-1.99)	1.14 (0.75-1.74)
≥ 30.0	7	20	0.74 (0.28-1.95)	0.50 (0.16-1.54)
<i>p</i> -trend†			0.74	0.32
Continuous (1kg/m ²)			1.00 (0.95-1.06)	0.97 (0.91-1.03)

* Odds ratio (OR) was estimated by conditional logistic regression and adjusted for education status, working hours, smoking status, drinking status, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, a family history of stroke, high salt intake.

† *p*-trend was estimated by the likelihood ratio test

에서 체질량지수 군간의 보정대응위험도는 경계성의 경향성을 보였다 (*p*-trend=0.07).

뇌실질내출혈에서 여성만을 대상으로 분석하였을 때 체질량지수가 18.5-24.9인 군에 비해 30.0 이상인 군의 보정대응위험도가 2.52 (95% CI=0.81-7.86)으로 나타났고, 체질량지수군에 따른 대응위험도, 보정된 대응위험도의 증가는 유의한 경향성을 보이지 않았다 (Table 3).

4. 체질량지수와 지주막하출혈간의 관련성

출혈성 뇌졸중 중 지주막하출혈만을 살펴보았을 때 뇌실질내출혈과는 달리 체질량지수가 18.5-24.9인 군에 비해 18.5 미만인 군에서는 지주막하출혈 발생위험도가 1.41 (95% CI=0.70-2.83), 보정대응위험도는 1.73 (95% CI=0.78-3.82)로 위험도가 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

남성의 경우 체질량지수가 18.5-24.9인 군이 비해 25-29.9인 군에서는 지주막하출혈의 발생위험의 보정대응위험도는 1.87 (95% CI=1.08-3.24)로 통계적으로 유의한 증가를 나타냈고, 체질량지수 군간 지주막하출혈의 발생위험의 증가에도 경향성을 보였다 (*p*-trend=0.02).

지주막하출혈에서 여성만을 대상으로 분석하였을 때 체질량지수가 18.5-24.9인 군이 비해 18.5 미만인 군에서는 지주막하출혈의 발생위험도가 대응위험도가 1.59 (95% CI=0.73-3.46)였고 보정대응위험도의 경우도 2.31 (95% CI=0.94-5.67)로 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 4).

고찰

본 연구에서 출혈성 뇌졸중과 체질량지수와의 관련성은 교란변수를 보정한 상태에서 유의하지 않았다. 영국의 연구에서도 체질량지수가 20.0 미만인 군과 체질량지수가 30.0 이상인 군에서 전체 뇌졸중 위험이 증가하였으나 유의하지 않았고, 체질량지수 증가에 따른 경향성을 보였다 [18]. 아시아-태평양지역에서의 체질량지수와 심혈관계질환의 관련성을 살펴본 메타분석에서도 체질량지수가 32 이상의 경우를 제외하고는 체질량지수와 출혈성 뇌졸중 발생간의 연관성은 없었다 [19]. 한국인을 대상으로 한 이전 연구에서 체질량지수는 허혈성 뇌졸중에는 양의 관계를 보였으나 지주막하출혈에서는 음의 관계를 보여 뇌졸중의 세부유형별로 차이가 있음을 보였다 [20].

뇌실질내출혈의 경우 체질량지수가 정상인 군이 비해 고도비만군은 위험도가 3.1배 유의하게 증가하였고, 체질량지수의 범주에 따라 비만군으로 감에 따라 선형으로 위험도가 증가하는 양상을 보였으며 경계성의 유의성을 나타냈다. 지역사회대조군과 환자대조군으로 나누어 각각 분석했을 때에도 각 군별로 비만군에서 유의하지 않은 위험도의 증가를 나타냈다. 이전에 수행된 한국의 연구에서 뇌실질내출혈과 체질량지수 사이에서는 비선형의 J 형태를 보였으며 체질량지수가 1.0 kg/m²

증가시 위험비가 유의하게 증가함을 보였다 [10]. 일본인을 대상으로 한 연구에서도 체질량지수가 18.5 미만인 군이 23.0-24.9인 군에 비해 유의하게 뇌실질내출혈로 인한 사망위험도가 증가하였고 체질량지수와 U형의 관련성을 보였다 [21]. 또 다른 일본의 연구에서 남성은 고도비만인인 경우 표준 체질량지수인 군에 비해 뇌실질내출혈로 인한 사망위험도가 6.61 (95% CI =0.79-55.65)로 경계성의 유의성을 보였으나 여성에게 있어서는 유의하지 않은 결과를 나타냈다 [22].

지주막하출혈에서는 뇌실질내출혈과는 달리 체질량지수가 18.5-24.9인 군에 비해 18.5 미만인 군에서 위험도가 증가하였으나 유의하지 않았고 체질량지수 증가에 따른 경향성을 보이지 않았다. 이는 기존의 한국인을 대상으로 한 연구결과와 일치하며 [10], 일본의 연구에서도 유사한 결과를 나타냈다 [21]. 아시아 태평양지역을 대상으로 지주막하출혈의 위험요인을 분석한 메타분석에서 체질량지수 22.0 미만인 군에 비해 22.0 이상인 군에서 지주막하출혈과 유의한 관련성이 없었으며 성별에 따라 증화하였을 때도 동일한 결과를 보였다 [23]. 낮은 체질량지수가 중증의 지주막하출혈로 인한 사망을 증가시키는 요소라는 일본 코호트연구결과도 있으나 [24] 본 연구에서는 의사소통이 불가능한 중증의 환자가 제외되어 다른 결과를 보일 수 있다.

남성과 여성으로 층화하여 분석하였을 때 남성의 경우 전체 출혈성 뇌졸중에서 체질량지수의 범주별로 유의한 결과를 보이지 않았지만 비만군으로 감에 따라 선형으로 위험도가 유의하게 증가하는 양상을 보였다. 기존의 한국인을 대상으로 수행한 연구에서 체질량지수가 22.0-23.9인 경우에 비해 30.0 이상인 경우 전체 뇌졸중 발생 위험비가 1.7배 유의하게 증가하였다. 한국인 남성을 대상으로 수행된 체질량지수와 뇌혈관질환 사망과의 관련성의 연구에서도 유사한 J 형태를 나타냈다 [25]. Physicians' Health Study에서는 체질량지수가 증가함에 따라 출혈성 뇌졸중 발생위험이 양의 관계를 보였으나, 중증도

가 높은 치명적인 출혈성 뇌졸중 사례에서는 음의 관계를 보였다 [9]. 그러나 호놀룰루연구와 프래밍햄연구 모두 허혈성 뇌졸중과는 달리 출혈성 뇌졸중 발생위험과 체질량지수 간에는 관련성이 없었다 [26].

여성의 경우 체질량지수와 출혈성 뇌졸중간의 관련성은 없었으며 체질량지수 증가에 따른 위험도 증가의 경향성도 관찰되지 않았다. 뇌실질내출혈에서는 비만군에서, 지주막하출혈의 경우는 저체중군에서 유의하지 않은 위험도의 증가를 나타냈다. Women's Health Study와 Nurses' Health Study에서도 체질량지수와 출혈성 뇌졸중사이에는 유의하지 않은 역의 관계를 보였고 연속변수로 평가하였을 때도 관련성을 보이지 않아 이 연구와 일치된 결과를 보였다 [8,13]. 일본 코호트연구에서는 체질량지수가 18.5미만인 여성에서 뇌실질내출혈로 인한 사망의 위험은 유의하게 증가를 보인 것도 있고 [21], 관련성이 나타나지 않은 것도 있다 [22]. 여성에서 체질량지수가 지주막하출혈에서는 유의하지 않은 위험도의 증가를 나타냈다 [21,24]. 최근의 연구에서 마른 여성에게 있어 출혈성 뇌졸중의 위험이 증가하는 것은 일관된 결과를 보이고 있으며 체질량지수의 증가에 따른 위험의 증가는 관련성이 없었다 [8,11,13,21].

출혈성 뇌졸중의 세부유형 중 뇌실질내출혈에서는 비만군이 위험비가 높게 나타났고, 지주막하출혈에서는 유의하지 않게 저체중군의 위험비가 높게 나타났으며 성별에 따라 차이를 보였다. 비만이 고혈압에 영향을 주는 하나의 인자이고 고혈압은 출혈성 뇌졸중의 발생에 알려진 강력한 위험인자이므로 체질량지수와 출혈성 뇌졸중의 관련성에 고혈압의 잔여교란현상을 있을 수 있다. 뇌실질내출혈에서 비만과의 관련성이 더욱 높게 나타난 것도 체질량지수가 혈압과의 상관성을 배제할 수 없는 부분이다. 체질량지수가 혈압을 상승시켜 출혈성 뇌졸중을 일으켰는지 독립적으로 뇌출혈위험을 높이는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 실제적으로 출혈성 뇌졸중의 세부유형에 따라 발생원인이 다르므로

체질량지수와 뇌실질내출혈, 지주막하출혈 각각의 성별에 따른 발생위험에 관한 추가적인 연구도 필요할 것이다.

본 연구의 장점으로 전국적으로 11개 지역센터를 중심으로 33개의 병원이 본 연구에 참여하였고 20-84세의 폭넓은 성인군을 대상으로 함으로써 연구결과의 대표성을 확보할 수 있었고, 병원대조군 뿐만 아니라 지역사회대조군을 선정하여 비교성을 확보할 수 있었다. 또한 이전의 연구와 달리 출혈성 뇌졸중의 세부유형에 따라서도 분석을 수행하였다. 이전 한국인 코호트연구는 의료보험자료를 가지고 수행된 것임에 반해 본 연구에서는 컴퓨터전산화 단층촬영(CT) 등 이미지 진단에 의해 뇌출혈이 확진된 경우만 환자군으로 포함하였으므로 진단의 정확성이 매우 높다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 체중, 키 및 다른 교란변수들이 자가보고 형식으로 조사되어 정보비뚤림이 있을 수 있다. 그러나 표준화된 설문지개발과 면접자의 지속적인 교육을 통해 일관된 정보수집을 유도하였고, 또한 환자군, 병원대조군에서는 의무기록조사와 일부 측정을 통해 정보를 보완하였다. 병원대조군과 지역사회대조군의 체질량지수를 4개의 범주로 나누어 비교하였고, 두 군간 분포에 유의한 차이가 없어 지역사회대조군도 분석에 포함시켰다. 2001년 국민건강영양조사자료의 성별에 따른 비만도 분포와 본 연구의 자료를 비교하였을 때 여성의 경우는 분포에 차이가 없었으나, 남성의 경우 분포에 유의한 차이가 있었고, 본 연구대상자에서 저체중군과 비만군의 분율이 낮았다 [27]. 그러므로 본 연구결과에서 남성의 경우 저체중군과 비만군에서 체질량지수와 출혈성 뇌졸중간의 관련성이 약화되어 나타날 가능성이 있다. 또한 뇌졸중환자군 중에서 선정기준에 적합하였으나 30일 이내 의사소통이 어려운 환자들이 탈락됨으로써 중증의 환자군이 탈락하여 비만과 출혈성 뇌졸중 발생간의 실제 연관성보다 과소평가되었을 가능성을 배제할 수 없다. 환자-대조군연구의 특성상 발병 당시의 체질량지수가 조사됨으로써 이미 결과가 발생한 후에 설명변수가 조사되었기 때문

에 질병에 의한 영향을 받았을 가능성을 생각할 수 있다. 그러나 체질량지수가 짧은 기간 내에 변동이 크게 생기는 것이 아니고, 본 연구에서는 새로이 발생한 출혈성 뇌졸중환자를 대상으로 선정하였기 때문에 발병 당시 조사된 체질량지수가 발병 전의 상태를 반영하였을 것으로 판단된다. 둘째로 본 연구는 환자-대조군연구로서 출혈성 뇌졸중 발생의 중요한 요소인 평소의 혈압수치나 염분섭취량이 조사되지 않아 모델에서 보정할 수가 없었다. 그러나 고혈압병력을 세분화하고, 음식섭취습관을 이용하여 보정함으로써 이에 대한 영향을 줄이려고 하였다. 마지막으로 이 연구는 원 연구 [16]의 자료를 이용하여 이차 분석한 것으로서 사전에 본 가설을 검증하기 위한 피험자 수가 산정되지 않았고 이로 인해 검정력이 낮아질 가능성이 있다. 검정력을 높이기 위해 병원대조군과 지역사회대조군을 합하여 분석에 이용하였다.

한국인 성인 남녀를 대상으로 수행한 연구 결과 남성에서는 체질량지수가 증가함에 따라 출혈성 뇌졸중의 위험이 증가하는 경향을 나타내었으나 여성에서는 뚜렷한 연관성이 보이지 않았다. 출혈성 뇌졸중의 세부유형별에서 남성은 뇌실질내출혈과 지주막하출혈 모두에서는 비만군에서 위험도 증가를 보였으나 여성에서는 뇌실질내출혈에서는 비만군이, 지주막하출혈에서는 저체중군이 위험도 증가를 보였다. 체질량지수가 출혈성 뇌졸중의 유형 및 성별에 따라 다른 영향을 미치는 원인은 추후 연구에 의해 더 밝혀져야 할 부분으로 사료된다.

참고문헌

1. Korea National Statistical Office. Reports on death causes [cited 2007 Mar 21]; Available from URL: <http://kosis.nso.go.kr:7001/ups/chapterRetrieve.jsp?pubcode=MA&seq=240&pub=3> (Korean)
2. Kang SD, Jeong JW, Moon BS, Kim JM. Current epidemiological status of cerebrovascular disease. *J Korean Neurosurg Soc* 1999; 28(4): 509-513 (Korean)
3. Bae HJ. Classification and pathophysiology of stroke. *Med Postgrad* 2001; 29(1): 68-74

- (Korean)
4. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282(16): 1523-1529
5. Yoon SJ, Yi SW, Kim SY, Ohrr HC, Park YH, Lee SY, Sohn TY. Association between BMI and mortality-Kangwha cohort study. *Korean J Prev Med* 2000; 33(4): 459-468 (Korean)
6. Ministry of Health and Welfare. Korea national health and nutrition examination survey in 2001-Health examination. Seoul: Ministry of Health and Welfare, 2002. p.352-354 (Korean)
7. Isozumi K. Obesity as a risk factor for cerebrovascular disease. *Keio J Med* 2004; 53(1): 7-11
8. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Golditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Sepizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277(19): 1539-1545
9. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Rexrode KM, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002; 162(22): 2557-2562
10. Song YM, Sung JH, Smith GD, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke - A prospective study in Korean men. *Stroke* 2004; 35(4): 831-836
11. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan G. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. *Stroke* 1996; 27(11): 2020-2025
12. Jood K, Jern C, Willhelmsen L, Rosengren A. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men - A prospective population study over 28 years. *Stroke* 2004; 35(12): 2764-2769
13. Kurth T, Gaziano JM, Bdrger K, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005; 111(15): 1992-1998
14. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ. Primary prevention of ischemic stroke; A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American heart association. *Stroke* 2001; 32(1): 280-299
15. Kim NS, Moon OR, Kang JH, Lee SY, Jeong BG, Lee SJ, Yoon TH, Hwang KH. Increasing prevalence of obesity related disease for Koreans associated with overweight and obesity. *Korean J Prev Med* 2001; 34(4): 309-

- 315 (Korean)
16. Yoon BW, Bae HJ, Hong KS, Lee SM, Park BJ, Yu KH, Han MK, Lee YS, Chung DK, Park JM, Jeong SW, Lee BC, Cho KH, Kim JS, Lee SH, Yoo KM. Acute Brain Bleeding Analysis (ABBA) Study Investigators. Phenylpropanolamine contained in cold remedies and risk of hemorrhagic stroke. *Neurology* 2007; 68(2): 146-149
17. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global endemic. WHO technical report series no 894. Geneva: WHO; 2000, p.18
18. Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. *BMJ* 1997; 314(7090): 1311-1317
19. Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310,000 participants. *Int J Epidemiol* 2004; 33(4): 751-758
20. Kim HC, Kang DR, Nam CM, Hur NW, Shim JS, Jee SH, Suh I. Elevated serum aminotransferase level as a predictor of intra cerebral hemorrhage. *Stroke* 2005; 36(8): 1642-1647
21. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Konddo T, Watanae Y, Koizumi A, Wada Y, Inaba Y, Tamkoshi A, JACC study group. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women The JACC study. *Stroke* 2005; 36(7): 1377-1382
22. Oki I, Nakamura Y, Okamura T, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Ueshima H, NIPPON DATA80 Group. Body mass index and risk of stroke mortality among a random sample of Japanese adults: 19-year follow-up of NIPPON DATA80. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22(5-6): 409-415
23. Feigin V, Prarg V, Lawes CMM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, Jamrozik K, Ueshima H, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-pacific region: An overview of 26 cohorts involving 306620 participants. *Stroke* 2005; 36(7): 1360-1365
24. Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Inaba Y, Toyoshima H, Kondo T, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk factors for fatal subarachnoid hemorrhage: The Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2003; 34(12): 2781-2787

25. Song YM, Sung JH. Body mass index and mortality; A twelve-year prospective study in Korea. *Epidemiology* 2001; 12(2): 173-179
26. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Brchfiel CM, Yano K, Ross W, Silbershatz H, Higin MW, Popper J, Wolf PA, Curb JD. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu heart program and the Framingham study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002; 33(1): 230-237
27. Korea Health Industry Development Institute. Korea national health and nutrition examination survey in 2001: Nutrition survey. Seoul: Korea Health Industry Development Institute; 2003. p.273 (Korean)