

허혈성 뇌졸중의 유형별 사망률 분석

¹코리아리재보험주식회사, ²대자인병원

안혜운, FLMI, FALU¹, 박광일, MD, PhD, FLMI¹, 이신형, MD, FLMI²

Mortality analysis of subtypes in acute ischemic stroke

¹KoreanRe, ²Design hospital

Hyeyun Ahn, FLMI, FALU¹, Kwang-il Park, MD, PhD, FLMI¹, Sinhyung Lee, MD, FLMI²

ABSTRACT

Worldwide, stroke is the 2nd or 3rd leading cause of death and a major health problem. Recent advances in medical technology have significantly improved diagnosis and treatment strategies of ischemic stroke. The ischemic stroke subtype is an important determinant of mortality and long-term prognosis of patients. To estimate excess-risks of the ischemic stroke subtype, recently published article, Korean cohort study of stroke, was used as a source article. According to mortality analysis methodology from American academy of insurance medicine, the overall mortality ratio and excess death rate was the highest in patients with SOD, followed by those with CE. Calculated mortality ratio and excess death rate for subtype in this review are SOD, 920%/34%; CE 267%/34%; UI 209%/25%; UM 190%/23%; UN 188%/15%; LAA 162%/15%; LAC 117%/3%.

Key words : mortality analysis, subtype, ischemic stroke

서론

세계보건기구 및 우리나라 통계청의 발표결과에 의하면 뇌졸중은 전세계 주요 사망원인 2~3위를 차지하고 있으며, 높은 사망률 외에도 신체적, 정신적 후유증이나 합병증에 의해 야기되는 생산력 저하와 의료비용의 증가가 개인이나 가정뿐만 아니라 사회적 비용의 증가를 초래하고 있다⁽¹⁾.

대부분의 선진국에서 사망률은 감소추세를 보이나 유병률은 줄지 않는데, 그 이유는 노인인구의 증가 및 심장질환, 고지혈증 등과 같은 뇌졸중 위험요인의 증가와 관련이 있을 것이다⁽²⁾.

건강보험심사평가원에서 분석한 2010년 뇌졸중 적정성 평가 자료에 따르면 2009년 출혈성 뇌졸중(뇌출혈)과 허혈성 뇌졸중(뇌경색)으로 진료받은 환자는 각각 80,185명, 453,935명으로 뇌경색이 전체의 86.5%를 차지하고, 2005년 대비 증가율에서도 뇌출혈 환자수는 3.0% 증가한 데 비해 뇌경색은 20.5% 증가하는 등 뇌경색이 전체 뇌졸중의 발생 증가에 주요한 영향을 미치고 있다⁽³⁾.

한편 급성기 뇌졸중 치료 및 진단기술의 발전, 고혈압 및 금연프로그램의 시행 등으로 뇌졸중의 발생 및 중증도가 개선되면서 사망률은 점차 감소하고 있으며 뇌졸중 특히 뇌경색

의 세부유형에 따라 사망률에 차이를 보인다고 알려져 있어서, 허혈성 뇌졸중의 세부 유형별로 초과위험지표를 비교하여 생명보험 상품개발이나 언더라이팅에 참고하는 것은 의미가 있을 것으로 판단되어 사망률 분석을 실시하였다.

본론

1. 출처논문 소개

사망률 분석을 위해 선정한 출처논문은 2012년 8월 28일 남효석 등이 발표한 ‘원인불명 뇌졸중 환자의 장기 사망률 연구(long-term mortality in patients with stroke of undetermined etiology)’로 정하였다⁽⁴⁾. 연구대상은 1997년부터 2007년 사이에 국내 한 대학병원에서 급성 허혈성 뇌졸중으로 치료받고 한국뇌졸중등록사업 자료은행에 등록된 환자 3,965명을 대상으로 하였고 입원기간 동안 병력조사, 임상양상 및 혈관성 위험요인 등에 대한 조사와 기초혈액검사 및 심전도를 비롯하여 CT, MRI와 같은 영상의학적 검사를 통해 확인하였다. 이 중 재발성 뇌졸중이나 다른 유형의 뇌졸중, 기타 자료 부족 등을 이유로 687명을 배제하여 최종 3,278명에 대하여 뇌졸중의 세부 유형을 구분하고 분석을 시행하였다.

뇌졸중의 세부 유형은 1993년 H. P. Adams 등의 ‘Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST)’ 연구에서 제

접수 : 2014년 12월 17일 게재승인 : 2014년 12월 30일
교신저자 : 이신형 (leesh6505@naver.com)

시한 TOAST 분류에 따라 구분하였다⁵⁾. 큰동맥 죽상경화증 (large artery atherosclerosis, LAA)은 급성 경색을 유발한 대혈관이 50% 이상 협착된 경우로 정의하였고 심장성 색전증 (cardioembolism, CE)은 심장에서 기원한 최소 1회 이상의 색전증으로 하였으며, 소혈관질환 (small artery occlusion, LAC)은 전형적인 열공 증후군이나 직경 1.5cm 미만의 피질하 뇌병변 중 하나 이상을 가진 경우로 정의하였다. 다른 원인 뇌졸중 (stroke of other determined etiology, SOD)은 응고장애나 혈관병증, 대사장애, 유전적 이상 등과 같이 다소 드문 원인을 이유로 하는 뇌졸중으로 정의하였고 원인불명 뇌졸중은 충분한 검사에도 불구하고 원인이 규명되지 않았거나 (undetermined etiology because of negative evaluation, UN), 충분한 검사를 하지 못하여 원인을 알 수 없는 경우 (undetermined etiology because of incomplete evaluation, UI), 혹은 여러 가지 원인이 관여된 경우 (undetermined etiology because of multiple causes, UM)로 구분하여 정의하였다.

뇌졸중 세부 유형별 3개월 후 기능회복 양상, 누적사망률 등에 대해서 뇌졸중 중증도 등 변수를 포함하여 다변량분석을 실시하였다.

2. 출처논문 선정배경

본 논문은 대규모, 다기관, 지역사회 중심의 코호트연구는 아니지만 국내 환자들을 대상으로 하였으며 대상병원이 2,000병상 규모의 대형병원이라는 점, 병원에 속해 있는 뇌졸중 환자의 80%가 대한민국 국민 2,000만 명이 속해있는 서울과 경기지역에 거주하고 있어 지역 중심병원의 특성을 가지고 있는 점, 특히 한국뇌졸중등록사업의 참여병원이라는 점 등을 출처논문 선정 과정에서 중요하게 평가하였다. 또한 환자의 추적관찰기간이 8년으로 장기간이고, 우리나라 국민을 대상으로 2012년에 발표된 비교적 최근 논문이라는 점도 긍정적으로 고려하였다.

또한 논문이 게재된 학술지가 미국심장협회 (American heart association, AHA) 공식학술지의 자매지인 'Stroke'로, 2012년 영향력지수(논문인용도, impact factor, IF) 6.158을 기록하였으며 임상신경학 관련 분야에서 191개의 국제학술지 중 10위에 올라있을 만큼 인지도와 권위를 인정받고 있어 여기에 수록된 논문의 학술적 가치는 인정할만하다고 보고 출처논문으로 선정하게 되었다.

3. 초과위험지표의 산출

관찰군의 사망률 산출은 출처논문의 '그림 2'의 Kaplan-Meier (K-M) 곡선을 기초로 하였고 비교군으로는 우리나라 2008년도 국민생명표를 사용하였다. K-M곡선에서 관찰구간별로 누적사망률(cumulative mortality rate)을 측정하는 것은 Rigatti 방법⁶⁾을 사용하였으며 연령별로 성별비를 맞추어 사망률비(mortality ratio, MR)와 초과사망률(excess death rate, EDR)을 계산하였다.

가장 높은 사망률비 및 초과사망률을 보인 것은 '다른 원인 뇌졸중(SOD)'이었고, 가장 좋은 예후를 보인 질환은 '소혈관질환(LAC)'이었다(Table 1). 모든 세부 유형들에서 경과기간이 지남에 따라서 사망률비 및 초과사망률은 감소하였고 (Table 2), 일부 유형(UN, UI)의 사망률비 및 초과사망률은 비교군에 비해 추가 위험이 높게 관찰되었지만, 8년이 경과한 시점에서의 구간사망률은 비교군과 비교하여 오히려 낮은 사망률비 및 초과사망률을 보여주었다.

세부 유형별로 비교해 보면 '다른 원인 뇌졸중(SOD)' 및 '심장성 색전증(CE)'에서 상대적으로 높은 사망률비 및 초과사망률을 보였고, '소혈관질환(LAC)'에서 낮은 사망률비 및 초과사망률을 나타내었으며 나머지 세부 질환군(LAA, UM, UN, UI)에서 중간 수준의 사망률비 및 초과사망률을 보였다.

Table 1. Calculation of extra-risks according to stroke subtypes.

subtypes	q	q'	MR (%)	EDR (%)
LAA	0.0397	0.0245	162	15
CE	0.0544	0.0204	267	34
LAC	0.0199	0.0170	117	3
SOD	0.0382	0.0042	920	34
UM	0.0476	0.0251	190	23
UN	0.0329	0.0175	188	15
UI	0.0480	0.0230	209	25

Table 2. MR and EDR according to stroke subtypes.

i	MR (%)						
	LAA	CE	LAC	SOD	UM	UN	UI
1	478	768	344	2347	531	539	614
2	195	322	142	975	231	213	255
3	144	259	114	874	180	197	211
4	154	256	119	839	188	183	196
5	122	212	82	741	155	142	159
6	123	198	87	706	136	143	159
7	115	198	89	727	147	130	150
8	83	122	51	535	87	98	95
EDR (%)							
1	63	92	28	72	74	52	80
2	18	34	5	30	25	15	27
3	9	27	2	29	17	14	22
4	13	30	3	29	21	14	21
5	6	24	-3	27	15	8	15
6	7	24	-3	28	11	9	16
7	5	27	-2	32	15	7	15
8	-6	7	-12	24	-5	-	-2

결론

사망률 분석 결과를 살펴보면 누적사망률 및 구간사망률이 가장 높은 결과를 보인 것은 다른 원인 뇌졸중이었다. 이 유형은 전통적인 허혈성 뇌졸중과는 다른 병태생리학적 기전을 따르다 보니 다른 유형들에 비해 젊은 연령층에서 발생하는 경우가 많고 이에 따라 출처논문에서 보고된 평균연령도 46.6세로 다른 군에 비해서 유의하게 낮았다.

한편, 다른 원인 뇌졸중을 제외하면 구간생존율 및 누적생

존율이 가장 낮은 유형은 심장성 색전증이었고, 생존율이 양호한 유형은 열공성 뇌경색과 같은 소혈관질환이었다. 이는 기존의 다른 연구들과 크게 다르지 않은 결과로서, 이러한 현상에 대해 소혈관질환은 아스피린이나 스타틴 사용의 증가로 인해 재발을 및 장기예후가 많이 개선된 반면, 심장성 색전증의 경우 치료를 위해 처방되는 항응고제가 재발 방지에는 어느 정도 도움이 되지만 2차적인 뇌출혈 가능성이 존재하고 약물요법의 치료효과가 수술적 요법보다 낮다고 보는 견해도 있다⁽⁷⁾.

그 외 원인불명 뇌졸중 역시 다른 유형에 비해 높은 사망위험을 가지는 것으로 나타났는데 이에 대해서는 색전에 의한 뇌경색이 의심이 되지만 심장성 색전증 등 다른 원인을 찾지 못할 때 원인불명으로 분류되는 경우가 많으므로 색전성 뇌경색의 위험이 반영되었을 것으로 보기도 한다⁽⁸⁾.

이렇듯 허혈성 뇌졸중은 세부 유형별로 사망률과 장기예후에 큰 차이를 보이므로 동일위험을 가진 단일질환으로 취급하기보다는 각 유형별로 차별화된 위험평가를 시행하는 것이 적절하겠다.

정리하면, 허혈성 뇌졸중의 사망위험을 일반 인구집단과 비교분석한 결과, 각 유형별로 사망률에 큰 차이를 보여 열공성 뇌경색과 같은 소혈관질환은 시간이 지날수록 비교군에 근접하는 사망률을 보인 반면 대부분의 유형은 8년이 경과된 시점에서도 1.5~2배 이상 높은 사망위험을 보였다. 따라서, 이러한 양상의 차이를 상품개발과 언더라이팅 과정에 참고한다면 보다 세분화된 리스크 관리가 가능할 것으로 보인다.

REFERENCES

(1) Kang KW, Yu BC, Kang BK, Kim NS, Park SW, Kim JC, et al. Effect of medical history on the stroke incidence in Korean population. *Kor J Ori Med Physiol Pathol.* 2007;21(6):1611-1618.

(2) Lee BC. Epidemiology and clinical features in Korea. *Heart Vessels.* 2004;18(6):6-10.

(3) Korean Health Insurance Review & Assessment Service. Report of assessment for quality of acute stroke care in Korea, 2010.

(4) Nam HS, Kim HC, Kim YD, Lee HS, Kim JK, Lee DH, et al. Long-term mortality in patients with stroke of undetermined etiology. *Stroke.* 2012;43:2948-2956.

(5) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35-41.

(6) Rigatti SJ. A simple method for computer-based survival curve measurement. *J Insur Med.* 2009;41(2):107-9.

(7) Jung B, Yoon OY, Park KH, Lee KY, Lee YJ, Kim HT, et al.

Analysis of risk factors for recurrent ischemic stroke: Based on data of outpatient clinic in an university hospital. *J Korean Neurol Assoc.* 2004;22(6):598-603.

(8) Ko Y, Park JH, Kim WJ, Yang MH, Kwon OK, Oh CW, et al. The long-term incidence of recurrent stroke: single hospital-based cohort study. *J Korean Neurol Assoc.* 2009;27(2):110-115.