



## 치매환자에서의 심혈관계 약물사용 분석

유기연\*

동덕여자대학교 약학대학  
(2017년 9월 15일 접수 · 2017년 9월 26일 수정 · 2017년 9월 26일 승인)

## Analysis of Cardiovascular Medication Use in Dementia Patients

Kiyon Rhew\*

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 02748 Republic of Korea  
(Received September 15, 2017 · Revised September 26, 2017 · Accepted September 26, 2017)

### ABSTRACT

**Background:** Dementia is one of important social and economic healthcare issues in the aging age. Therefore, it signifies to analyze the relationship between chronic disease or cardiovascular drug use and the incidence of dementia to establish a basis for increasing or preventing the risk of dementia. The purpose of this study was to investigate the correlation between the prevalence of chronic diseases and the use of cardiovascular drugs in patients diagnosed with dementia. **Methods:** In this study, we used data from sample of elderly patients from the Health Insurance Review and Assessment Service. We analyzed by logistic regression analysis with age, gender, and medication as covariates. KCD-7 was used to diagnosis of the disease, and drugs were analyzed using ATC codes and Korean standardized drug classification codes. **Results:** A total of 1,276,331 patients were analyzed in the sample of the elderly population, of which 532,075 (41.7%) were male and 744,256 (58.3%) were female. The patients have the higher risk of dementia in the older, women, and lower socioeconomically status. Cerebral infarction and ischemic heart disease increases risk of dementia. Patients taking statins, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor antagonists (ARB) showed low incidence of dementia. **Conclusion:** This study has been shown that ACEI, ARB, and statin drugs may associate with lower incidence of Alzheimer's and other dementia except vascular dementia.

**KEY WORDS:** Alzheimer's disease, vascular dementia, cardiovascular agents

치매는 퇴행성 뇌질환 또는 뇌혈관계 질환 등에 의해 기억력, 언어 능력, 지남력, 판단력 및 수행 능력 등의 인지기능 저하를 일으켜 일상 생활에 지장을 초래하는 후천적인 다발성 장애로 정의되며, 진단 종류에도 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 혈관성 치매(vascular dementia), 로이소체(Lewy bodies) 치매 등 다양하고, 각각의 치매 종류마다 치매의 병인, 유병율, 환자의 임상 증상이나 심각도 등에서 차이가 있다.<sup>1)</sup>

치매는 질병 자체를 위한 약물치료 비용 뿐 아니라 환자의 삶의 질을 현저히 감소시키고,<sup>2)</sup> 치매환자를 돌보는 보호자에게도 많은 부담을 주며,<sup>3)</sup> 사회적 제도 또는 시스템 등에도 많은 영향을 미칠 수 있는 질환이다.<sup>4,5)</sup> 또한 약물이나 기타 다른 방법으로 완전히 치료가 어렵기 때문에 치매를 예방하거나 혹은 위험요소를 미리 차단하는 것은 중요하다. 그러므로 많은 연구에서 치매와 다른 질병의 상관관계를

규명하고자 하였으며, 위험 요인으로 환자요인,<sup>6-8)</sup> 다른 동반질환, 약물사용 등에 대한 상관성을 분석하여 발표하였다.

치매 발병의 위험요인으로 당뇨병,<sup>9-13)</sup> 고혈압 또는 저혈압,<sup>14-17)</sup> 심뇌혈관질환<sup>18-20)</sup> 등이 알려져 있고, 벤조디아제핀(benzodiazepine), 항콜린제(anticholinergic), 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 등의 약물사용이 치매의 위험을 증가시킨다는 결과도 있었다.<sup>21)</sup> 그러나 몇몇 연구에서는 이러한 질환이나 약물과 치매 발생사이의 상관관계가 유의미하지 않다는 결과를 제시하기도 하였다.<sup>22-26)</sup>

또한 심혈관계 약물 중 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI), 안지오텐신II수용체 차단제(angiotensin II receptor antagonists, ARB) 등을 장기간 사용하거나 HMG-CoA 환원효소 저해제(HMG-CoA reductase inhibitors, statin) 약물사용이 치매 발생을 감소시켰다는 연구 결과도 존재한다.<sup>27-29)</sup>

\*Correspondence to: Kiyon Rhew, College of Pharmacy, Dongduk Women's University, 60 Hwarang-ro 13-gil, Seongbuk-gu, Seoul 02748 Republic of Korea  
Tel: +82-2-940-4519, Fax: +82-2-940-4159, E-mail: kiyon@dongduk.ac.kr

본 연구에서는 치매환자에서 심혈관계 약물 사용이 치매가 없는 환자와 비교하였을 때 그 차이가 있는지 파악하고자 하며, 이를 위해 2015년 건강보험심사평가원 (이하심평원)의 노인환자 표본자료 (HIRA-APS-2015-0060)를 활용하여 진행하였다. 또한 본 연구결과는 보건복지부 및 건강보험심사평가원과 무관함을 밝히며, 동덕여자대학교 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 진행되었다. 본 연구 결과가 치매환자에서 심혈관계 약물사용에 참고자료로 활용될 수 있을 것이다.

## 연구 방법

### 대상 환자

본 연구는 심평원에서 나이, 성별 등을 고려하여 만 65세 이상 환자를 대상으로 구축한 노인환자 표본자료를 활용하였으며, 연령군은 5세 단위로 65세 이상 70세 미만, 70세 이상 75세 미만, 75세 이상으로 구분하였다. 질환지에 대한 정의는 해당 질환을 1회이상 상병코드로 진단받았거나, 관련약물을 1회 이상 처방받은 기록이 있는 환자로 하였다. 해당 약물 치료군에 대한 정의 역시 해당 약물을 1회 이상 처방받은 환자를 해당 약물 치료군으로 분류하여 분석하였다.

### 질환 및 약물군 정의

치매질환정의를 한국표준질병-사인분류 7차개정(KCD-7)로 분류하였으며, KCD-7의 분류를 따라 알츠하이머(F00), 혈관성 치매(F01), 기타 치매(F02, F03)를 사용하였다. 심혈관 질환에 대해서는 허혈성 심질환(ischemic heart disease, IHD) [I20, I21, I22, I25], 뇌경색(cerebral infarction, CERD) [I63], 고혈압(hypertension, HTN) [I10, I11, I12, I13, I14, I15], 이상지질혈증(dyslipidemia, DL) [E78]를 포함하였고 심혈관계 질환의 위험요인인 당뇨병(diabetes mellitus, DM) [E10, E11, E12, E13,14]을 추가하였다. 각 질환에 대한 정의 및 질환 분류에 포함된 약물은 다음과 같고, 이는 ATC 분류 기준으로 제시하였다: 1) IHD: C01D (vasodilators used in cardiac diseases), C01E (other cardiac preparations, nitrites and nitrates), C07 (beta-blocking agents, BB) C08 (calcium channel blockers, CCB), B01AA (vitamin K antagonists), B01AC (platelet aggregation inhibitors excl. heparin) B01AE (direct thrombin inhibitors), B01AX (other antithrombotic agents); 2) CERD: B01AA, B01AC, B01AE, B01AX; 3) HTN: C02 (antihypertensives), C03 (diuretics), C07, C08, C09 (agents acting on the renin-angiotension system), C11 (cardiovascular multi-therapy combination products); 4) DM: A10A (insulins and analogues), A10BB (sulfonylureas), A10BA (biguanides), A10BG (thiazolidinediones), A10BF (alpha glucosidase inhibitors), A10BX (other blood glucose lowering drugs, excl. insulins), A10BH (dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors), A10BJ (Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues); 5) DL:

C10A (lipid-modifying agents, plain), C10B (lipid-modifying agents, combinations), C10C (lipid regulators in combination with other lipid regulators), C11A (lipid-regulating cardiovascular multi-therapy combination products.)

약물분석에서는 심평원 표본자료의 약품일반명코드의 성분에 해당하는 앞 4자리 숫자를 추출하였다. 각 성분과 세계보건기구 (WHO)의 ATC code를 맵핑하여 분석하였다.<sup>30)</sup> ACEI는 C09A (ACEI, plain)와 C09B (ACEI, combination), ARB는 C09C (ARB, plain)와 C09D (ARB, combination), BB는 C07, CCB는 C08, 이노제는 C03를 기준으로 구분하였으며, statins은 C10AA (HMG CoA reductase inhibitors), C10BA (HMG CoA reductase inhibitors in combination with other lipid modifying agents), C10BX (HMG CoA reductase inhibitors, other combinations)를 사용하여 분석하였다.

### 통계 분석

치매와 환자 특성에 대한 상관성을 위해 이항 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며, 포함된 환자요인으로 성별, 연령, 사회경제적 요인(의료급여종(의료보험, 의료보호, 보훈))으로 분석하였고, 분석값이 통계적으로 유의미할 때, 이를 설명변수로 하여 환자요인을 추가하여 다변량 이항 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그러므로 본 연구에서 치매와 질환 및 약물의 상관성을 단변량 로지스틱 회귀분석 결과 (crude OR)와 다변량 로지스틱 회귀분석 결과(adjusted OR, OR<sub>adj</sub>)로 제시하고자 한다. 자료 분석은 통계 프로그램인 SAS 9.4(SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)를 사용하였고, 모든 통계 분석은 양측검정으로 P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 연구 결과

### 환자 특성

노인표본자료내의 환자는 총 1,276,331명으로 분석되었으며, 이 중 남자는 532,075명(41.7%) 여자는 744,256명(58.3%)였다. 대상 환자 중 만 65세 이상 70세 미만이 410,367명(32.2%), 70세 이상 75세 미만 353,876명(27.7%), 75세 이상 512,088명(40.1%)으로 분석되었고, 의료급여종은 의료보험 1,180,612명(92.5%), 의료급여 92,781명(7.3%), 보훈 2,938명(0.2%)으로 나타났다.

전체 환자에서의 심혈관계 질환을 가진 환자는 IHD 262,439명(20.6%), CERD 154,719명(12.1%), 고혈압 753,129명(59.0%), 이상지질혈증 351,935명(27.6%), 당뇨병 322,056명(25.2%)으로 분석되었다. 노인환자의 유병율은 고혈압이 가장 높게 나타났고, 이상지질혈증, 당뇨병, IHD, CERD 순으로 나타났다. 또한 환자가 1년 동안 1회 이상 처방받은 심혈관계 약물은 ACEI 또는 ARB를 처방받은 환자는 469,418명(36.8%), BB 227,581명(17.8%), CCB 396,943명(31.1%), 이노제 228,597(17.9%), statin 425,591명(33.3%)

으로 나타나 ACEI와 ARB를 처방받은 환자가 36.8%로 가장 많았고, statin, CCB가 30% 이상, BB와 이노제가 20% 미만으로 적은 것을 알 수 있었다.

치매 유병율에 대해서는 하나 이상의 치매를 진단받은 환자는 총 106,597명으로 전체 환자의 8.4%를 차지하였으며, 보다 세분화하여서는 알츠하이머 90,891명(7.1%), 혈관성 치매 16,241명(1.3%), 기타 치매 11,370명(0.9%)으로 분석되었다(Table 1).

**치매와 환자요인 상관관계**

환자요인과 알츠하이머에서 환자요인의 상관성은 모든 치매의 종류에서 남성보다 여성에서 위험도가 증가하는 것으로 분석되었고, 다른 치매와 비교하여 알츠하이머의 경우 OR값이 1.987 (95% CI; 1.957, 2.017,  $P < 0.001$ )로 가장 높게 나타났다. 연령에 대해서도 65세 이상 70세 미만의 대상을 참고치로 하였을 때보다 알츠하이머의 경우 70세 이상 75세 미만 환자에서의 OR값은 2.710 (95% CI; 2.629, 2.793,  $P < 0.001$ ), 75세 이상에서 OR값은 10.423 (95% CI; 10.153, 10.701,  $P < 0.001$ )로 분석되어 나이에 대한 치매 발병

율의 위험도의 증가가 가장 크게 분석되었고, 혈관성치매에서도 70세 이상 75세 미만 환자의 OR값은 2.151 (95% CI; 2.029, 2.280,  $P < 0.001$ ), 75세 이상의 OR값은 5.250 (95% CI; 4.991, 5.522,  $P < 0.001$ )로 나타나, 치매의 유병율과 연령의 상관관계는 매우 높으며 그 위험도 증가폭도 크게 분석되었다. 의료급여종과 치매의 상관성에 대해서는 질환마다 상이하게 나타났다. 알츠하이머에서는 의료보험을 가진 환자와 비교하였을 때 의료보호 대상 환자에서의 치매 OR값이 2.383 (95% CI; 2.337, 2.431,  $P < 0.001$ )로 나타났지만 기타 치매에 대해서는 의료보험환자와 의료보호 환자의 차이가 나타나지 않았다( $P=0.547$ ) (Table 2).

**치매와 비치매환자의 동반질환 유병율 차이**

심혈관계 질환(IHD, CERD, HTN, DL, DM)의 치매를 일으키는 유병율에 대한 OR을 분석하였을 때, 모든 치매의 종류에서 허혈성 뇌졸중을 포함한 뇌경색이 가장 높게 나타났다. 뇌경색의 알츠하이머에서 OR<sub>adj</sub>값은 2.228 (95% CI; 2.191, 2.265,  $P < 0.001$ ), 혈관성 치매에서 OR<sub>adj</sub>값은 4.455 (95% CI; 4.314, 4.601,  $P < 0.001$ ), 기타 치매 OR<sub>adj</sub>값은 2.665 (95% CI; 2.558, 2.776,  $P < 0.001$ ), 모든 치매 OR<sub>adj</sub>값은 2.563 (95% CI; 2.423, 2.603,  $P < 0.001$ )로 분석되었다. 위의 다섯 가지 동반질환 중 고혈압은 알츠하이머(0.904, 95% CI; 0.891, 0.917,  $P < 0.001$ ), 모든 치매(0.856, 95% CI; 0.843, 0.869,  $P < 0.001$ )에서의 OR<sub>adj</sub>값이 통계적으로 유의미하게 1보다 낮게 분석되었다. 이상지질혈증에서의 OR<sub>adj</sub>값은 혈관성 치매를 제외하고 모두 1보다 낮은 값으로 나타났다(Table 2).

치매종류와 동반질환의 유병율의 상관관계를 살펴보면, 병인과 상관성이 있는 혈관성 치매가 일반적으로 다른 치매 종류와 비교하여 높은 OR<sub>adj</sub>값으로 분석되었다. 또한 IHD, CERD, HTN, DL, DM 질환 모두 통계적으로 유의미하게 혈관성 치매 환자군에서 유의하게 높게 분석되었다(Table 2).

**치매와 심혈관계 약물사용 상관관계**

치매의 종류와 약물과의 상관관계를 분석한 결과, ACEI 또는 ARB 약물치료군에서 알츠하이머에 대한 OR값(0.882, 95% CI; 0.870, 0.895,  $P < 0.001$ )과 OR<sub>adj</sub>값(0.791, 95% CI; 0.780, 0.803,  $P < 0.001$ ) 모두 유의미하게 감소하였다. 또한 기타 치매에서의 OR<sub>adj</sub>값(0.870, 95% CI; 0.837, 0.904,  $P < 0.001$ ), 모든 치매의 OR<sub>adj</sub>값(0.812, 95% CI; 0.801, 0.823,  $P < 0.001$ )에서도 유의미한 감소가 나타났다. 그러나 혈관성 치매에서는 ACEI 또는 ARB 약물치료군에서의 발병율이 통계적으로 유의미하게 높게 나타났다 (OR<sub>adj</sub> 1.038, 95% CI, 1.006, 1.072,  $P=0.021$ ) (Table 4).

BB 치료군에서 알츠하이머, 혈관성 치매, 기타 치매, 모든 치매질환의 유병율의 상관성에 대해서는 각각 OR<sub>adj</sub>값이 0.987(95% CI; 0.970, 1.005,  $P=0.154$ ), 1.173 (95% CI: 1.129, 1.218,  $P < 0.001$ ), 1.230 (95% CI; 1.176, 1.286,  $P < 0.001$ ), 1.014(95% CI, 0.998, 1.031,  $P=0.096$ )으로 분석되어 알츠하이머와 모든 치매

**Table 1.** Characteristics of subjects.

Patient Characteristics		n (%)	
Sex	Male	532,075	(41.7)
	Female	744,256	(58.39)
Age Group	65-70	410,367	(32.2)
	71-75	353,876	(27.7)
	76-80	512,088	(40.1)
Insurance Type	Health Insurance	1,180,612	(92.5)
	Medical Aid	92,781	(7.3)
	Veterans	2,938	(0.2)
Prevalences of Dementia	Alzheimer's Disease [F01]	90,891	(7.1)
	Vascular Dementia [F02]	16,241	(1.3)
	Other Dementia	11,370	(0.9)
	All types of Dementia	106,597	(8.4)
Comorbidities	IHD <sup>p</sup>	262,439	(20.6)
	CERD <sup>c</sup>	154,719	(12.1)
	HTN <sup>d</sup>	753,129	(59.0)
	DL <sup>e</sup>	351,935	(27.6)
	DM <sup>f</sup>	322,056	(25.2)
	ACEI <sup>g</sup> + ARB <sup>h</sup>	469,418	(36.8)
CV <sup>a</sup> Medication Use	BB <sup>i</sup>	227,581	(17.8)
	CCB <sup>j</sup>	396,943	(31.1)
	Diuretics	228,597	(17.9)
	statin <sup>k</sup>	425,591	(33.3)

a) CV: cardiovascular, b) IHD: ischemic heart disease c) CERD: cerebral infarction, d) HTN: hypertension, e) DL: dyslipidemia, f) DM: diabetes mellitus g) ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, h) ARB: angiotensin II receptor antagonists, i) BB: beta-blocking agents, j) CCB: cal-cium channel blockers, k) Statin: HMG CoA reductase inhibitors

**Table 2.** Association between dementia and patient's characteristics.

Types of Dementia	Patient Characteristics		Odd Ratio (95% CI)	P-value
Alzheimer's disease	Sex	Male	Reference	
		Female	1.987 (1.957, 2.017)	<0.001
	Age (year)	≥65, <70	Reference	
		≥70, <75	2.710 (2.629, 2.793)	<0.001
		≥75	10.423 (10.153, 10.701)	<0.001
	Insurance Type	Health Insurance	Reference	
Medical Aid		2.383 (2.337, 2.431)	<0.001	
Veterans		0.665 (0.558, 0.792)	<0.001	
Vascular dementia	Sex	Male	Reference	
		Female	1.335 (1.293, 1.379)	<0.001
	Age (year)	≥65, <70	Reference	
		≥70, <75	2.151 (2.029, 2.280)	<0.001
		≥75	5.250 (4.991, 5.522)	<0.001
	Insurance Type	Health Insurance	Reference	
Medical Aid		2.013 (1.924, 2.107)	<0.001	
Veterans		1.208 (0.890, 1.639)	0.225	
Other dementia	Sex	Male	Reference	
		Female	1.504 (1.446, 1.564)	<0.001
	Age (year)	≥65, <70	Reference	
		≥70, <75	2.002 (1.865, 2.149)	<0.001
		≥75	5.400 (5.083, 5.737)	<0.001
	Insurance Type	Health Insurance	Reference	
Medical Aid		1.141 (0.743, 1.754)	0.547	
Veterans		2.636 (1.712, 4.060)	<0.001	
All dementia	Sex	Male	Reference	
		Female	1.881 (1.856, 1.907)	<0.001
	Age (year)	≥65, <70	Reference	
		≥70, <75	2.522 (2.455, 2.590)	<0.001
		≥75	9.161 (8.952, 9.375)	<0.001
	Insurance Type	Health Insurance	Reference	
Medical Aid		1.326 (1.137, 1.545)	<0.001	
Veterans		3.185 (2.730, 3.716)	<0.001	

환자에서는 BB 약물치료군에서의 발병율이 통계적으로 유의미하지 않았다. 그러나 혈관성치매 및 기타 치매에 대해서는 BB 사용군에서 보다 유병율이 높게 나타났다.

CCB 치료군에서의 치매발병율을 분석한 결과로는 알츠하이머  $OR_{adj}$ 값은 0.879 (95% CI: 0.866, 0.892,  $P < 0.001$ ), 모든 치매에서의  $OR_{adj}$ 값은 0.908 (95% CI: 0.896, 0.921,  $P < 0.001$ )로 발병율이 CCB를 처방받지 않은 환자보다 낮게 나타났다. 그러나 혈관성 치매에서의  $OR_{adj}$ 값 1.144(95% CI: 1.108, 1.182,  $P < 0.001$ ), 기타 치매에서의  $OR_{adj}$ 값은 1.050(95% CI: 1.010, 1.091,  $P=0.014$ )로 다소 높게 분석되었다.

이노제 사용군과 치매환자의 OR값에 대해서는 모든 치매에서 유

의미하게 치매 유병율이 증가한 것으로 분석되었다. 알츠하이머에서의  $OR_{adj}$ 값은 1.146(95% CI: 1.128, 1.165,  $P < 0.001$ ), 혈관성치매에서는 1.290(95% CI: 1.244, 1.337,  $P < 0.001$ ), 기타 치매에서는 1.399(95% CI: 1.342, 1.459,  $P < 0.001$ ), 모든 치매에 대한  $OR_{adj}$ 값은 1.177 (95% CI: 1.159, 1.195,  $P < 0.001$ )이었다. 모든 치매종류에 대해  $OR_{adj}$ 값이 통계적으로 유의미하게 1보다 크게 분석된 약물은 본 연구에서 분석대상으로 했던 다섯 가지 약물군(ACEI 또는 ARB, BB, CCB, 이노제, statin) 중 유일하게 이노제로 나타났다.

고지혈증 치료 및 심혈관질환 예방을 목적으로 사용되는 statin에 대해서는 혈관성 치매를 제외한 모든 치매의 발병율이 유의미하게 낮

**Table 3.** Association between dementia and comorbidities.

Types of Dementia	CV <sup>a</sup> Comorbidities	Crude OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Alzheimer's disease	IHD <sup>b</sup>	1.718 (1.692, 1.744)	<0.001	1.498 (1.475, 1.521)	<0.001
	CERD <sup>c</sup>	2.653 (2.611, 2.696)	<0.001	2.228 (2.191, 2.265)	<0.001
	HTN <sup>d</sup>	1.137 (1.121, 1.153)	<0.001	0.904 (0.891, 0.917)	<0.001
	DL <sup>e</sup>	0.748 (0.736, 0.760)	<0.001	0.831 (0.818, 0.845)	<0.001
	DM <sup>f</sup>	1.034 (1.018, 1.050)	<0.001	1.027 (1.010, 1.043)	0.001
Vascular dementia	IHD <sup>b</sup>	2.185 (2.115, 2.257)	<0.001	1.929 (1.867, 1.993)	<0.001
	CERD <sup>c</sup>	5.213 (5.050, 5.381)	<0.001	4.455 (4.314, 4.601)	<0.001
	HTN <sup>d</sup>	1.220 (1.181, 1.2601)	<0.001	1.044 (4.750, 5.260)	<0.001
	DL <sup>e</sup>	0.985 (0.951, 1.020)	0.393	1.083 (1.045, 1.121)	<0.001
	DM <sup>f</sup>	1.149 (1.110, 1.189)	<0.001	1.135 (1.097, 1.175)	<0.001
Other dementia	IHD <sup>b</sup>	2.204 (2.121, 2.291)	<0.001	1.940 (1.866, 2.017)	<0.001
	CERD <sup>c</sup>	3.176 (3.050, 3.307)	<0.001	2.665 (2.558, 2.776)	<0.001
	HTN <sup>d</sup>	1.328 (1.277, 1.380)	<0.001	1.123 (1.080, 1.168)	<0.001
	DL <sup>e</sup>	0.886 (0.849, 0.924)	<0.001	0.972 (0.931, 1.014)	0.187
	DM <sup>f</sup>	1.075 (1.031, 1.121)	0.001	1.063 (1.019, 1.109)	0.004
All dementia	IHD <sup>b</sup>	1.797 (1.772, 1.822)	<0.001	1.580 (1.557, 1.603)	<0.001
	CERD <sup>c</sup>	2.994 (2.950, 3.038)	<0.001	2.563 (2.523, 2.603)	<0.001
	HTN <sup>d</sup>	1.147 (1.132, 1.161)	<0.001	0.920 (0.907, 0.932)	<0.001
	DL <sup>e</sup>	0.772 (0.761, 0.784)	<0.001	0.856 (0.843, 0.869)	<0.001
	DM <sup>f</sup>	1.043 (1.028, 1.058)	<0.001	1.035 (1.020, 1.051)	<0.001

a) CV: cardiovascular, b) IHD: ischemic heart disease c) CERD: cerebral infarction, d) HTN: hypertension, e) DL: dyslipidemia, f) DM: diabetes mellitus.

게 분석되었다. statin 약물사용군에서 알츠하이머에 대한  $OR_{adj}$  값은 0.776(95% CI: 0.764, 0.788,  $P < 0.001$ ), 혈관성치매에서는 1.110(95% CI: 1.074, 1.147,  $P < 0.001$ ), 기타 치매에서는 0.883 (95% CI: 0.848, 0.920,  $P < 0.001$ ), 모든 치매에 대한  $OR_{adj}$  값은 0.806(95% CI: 0.795, 0.818,  $P < 0.001$ )이었다.

## 고찰 및 결론

치매와 질환, 또는 약물과의 상관관계에 대한 연구는 여러 차례 진행되었고, 현재도 그 결론이 명확하지 않은 부분이 있다. 그러므로 질환 또는 약물사용과 치매와의 상관관계에 대한 연구는 지속되고 있다. 유럽의 한 연구에서 환자의 영양상태 등이 치매 발병과 상관성이 있다고 제시하였고,<sup>31)</sup> 교육을 많이 받은 노인층에서 치매 발병율이 감소한다는 연구 결과가 존재한다.<sup>32-35)</sup> 본 연구에서도 일반적인 연령이나 성별 등과 같은 위험요인 뿐만 아니라 의료급여종의 차이에 대한 치매 발병율을 분석하였을 때 일반적으로 사회경제적 수준이 낮을 것으로 생각되는 의료급여 환자군에서 알츠하이머와 혈관성 치매의 유병율이 높게 나타났다.

치매와 동반질환의 상관성을 분석하였을 때, 고혈압 환자와 이상지질혈증 환자에서 알츠하이머 유병율이 더 낮게 나타났다. 이는 고혈압환자나 이상지질혈증환자에서 알츠하이머의 위험이 낮아진다고 해

석하기 보다는 기존의 연구결과에 비추어 볼 때, ACEI 또는 ARB, CCB 등의 약물의 사용이나 statin 등의 약물사용이 알츠하이머의 유병율을 감소시킨다는 결과로 해석하는 것이 바람직할 것이다. 또한 허혈성 뇌졸중이 치매의 높은 위험인자로 보고된 그 동안의 연구결과와 비슷한 결과로 제시되었다.

심혈관계 약물치료와 치매환자의 상관분석을 시행한 결과로는 ACEI 또는 ARB, CCB, statin 약물 사용이 알츠하이머환자의 유병율을 감소시키는 것과 상관성이 있는 것으로 해석할 수 있다. 또한 혈관성치매는 병인상 심혈관 질환의 유병율이 높을 수 밖에 없음에도 불구하고 ACEI 또는 ARB 사용 환자에서  $OR_{adj}$  값은 통계적으로 유의미하게 증가시켰으나 그 수치는 1.038(95% CI: 1.006, 1.072,  $P=0.021$ )로 미미하게 증가시키는 것으로 분석되었다. 향후 ACEI 또는 ARB 등의 치매 발병율과의 상관관계 및 인과관계 등을 장기간의 연구나 메타분석 등을 통해 명확하게 제시할 수 있는 것이 필요할 것이다.

Statin 약물 사용군에서 혈관성치매를 제외한 다른 치매환자의 유병율이 낮게 분석된 것은 의미있다. 최근 고지혈증 가이드라인에서도 statin 사용 환자의 범위를 보다 확대하였고, statin 사용이 일시적으로 인지능력을 저하시킨다는 몇몇 연구 결과에도 불구하고<sup>35-36)</sup> 전문가 패널들은 statin의 사용이 인지능력저하에 대한 증거가 명확하지 않다고 결론 내렸고,<sup>37)</sup> 또한 메타분석 및 체계적 고찰 등의 연구에서

**Table 4.** Association between dementia and use of cardiovascular medication.

Types of Dementia	CV <sup>a</sup> Medication	Crude OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Alzheimer's disease	ACEI <sup>g</sup> or ARB <sup>h</sup>	0.882 (0.870, 0.895)	<0.001	0.791 (0.780, 0.803)	<0.001
	BB <sup>i</sup>	1.096 (1.077, 1.115)	<0.001	0.987 (0.970, 1.005)	0.154
	CCB <sup>j</sup>	1.061 (1.045, 1.076)	<0.001	0.879 (0.866, 0.892)	<0.001
	Diuretics	1.519 (1.495, 1.543)	<0.001	1.146 (1.128, 1.165)	<0.001
	Statin <sup>k</sup>	0.744 (0.733, 0.755)	<0.001	0.776 (0.764, 0.788)	<0.001
Vascular dementia	ACEI <sup>g</sup> or ARB <sup>h</sup>	1.111 (1.076, 1.147)	<0.001	1.038 (1.006, 1.072)	0.021
	BB <sup>i</sup>	1.267 (1.220, 1.316)	<0.001	1.173 (1.129, 1.218)	<0.001
	CCB <sup>j</sup>	1.300 (1.259, 1.342)	<0.001	1.144 (1.108, 1.182)	<0.001
	Diuretics	1.588 (1.532, 1.645)	<0.001	1.290 (1.244, 1.337)	<0.001
	Statin <sup>k</sup>	1.052 (1.018, 1.087)	0.002	1.110 (1.074, 1.147)	<0.001
Other dementia	ACEI <sup>g</sup> or ARB <sup>h</sup>	0.938 (0.902, 0.975)	0.001	0.870 (0.837, 0.904)	<0.001
	BB <sup>i</sup>	1.333 (1.276, 1.394)	<0.001	1.230 (1.176, 1.286)	<0.001
	CCB <sup>j</sup>	1.203 (1.157, 1.250)	<0.001	1.050 (1.010, 1.091)	0.014
	Diuretics	1.744 (1.673, 1.818)	<0.001	1.399 (1.342, 1.459)	<0.001
	Statin <sup>k</sup>	0.843 (0.810, 0.878)	<0.001	0.883 (0.848, 0.920)	<0.001
All dementia	ACEI <sup>g</sup> or ARB <sup>h</sup>	1.109 (1.094, 1.123)	<0.001	.812 (0.801, 0.823)	<0.001
	BB <sup>i</sup>	1.121 (1.104, 1.139)	<0.001	1.014 (0.998, 1.031)	0.096
	CCB <sup>j</sup>	1.087 (1.073, 1.102)	<0.001	0.908 (0.896, 0.921)	<0.001
	Diuretics	1.544 (1.521, 1.567)	<0.001	1.177 (1.159, 1.195)	<0.001
	Statin <sup>k</sup>	0.773 (0.762, 0.784)	<0.001	0.806 (0.795, 0.818)	<0.001

g) CV: cardiovascular, g) ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, h) ARB: angiotensin II receptor antagonists, i) BB: beta-blocking agents, j) CCB: cal-cium channel blockers, k) Statin: HMG CoA reductase inhibitors

치매위험을 감소시킨다고 제시하기도 하였다.<sup>38,39)</sup> 본 연구 결과에서도 statin 사용군에서 알츠하이머 발병율은 낮게 나타났고, 이는 다른 약물과 비교하였을 때도 큰 차이로 감소하는 것을 볼 수 있었다.

본 연구는 환자의 약물 복약이행도 등은 감안하지 않고 2015년 1 회 이상 약물 처방을 받은 모든 환자에서 해당 약물을 사용했다고 가정했다는 제한점이 있다. 또한 심혈관계 약물사용과 본 연구에서 제시한 동반질환이 완전히 독립적일 수 없다는 제한점이 있다. 마지막으로 질환이나 약물사용과 치매의 유병율의 상관성을 분석하였을 뿐, 인과관계를 제시하지 못했다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 심평원에서 연령 및 성별 등을 고려하여 전국에서 전체집단과 비슷한 환자를 추출하여 구축한 데이터로 분석하여 국내 노인환자의 특성을 대표한다고 할 수 있다. 또한 심혈관계 약물사용과 치매의 상관관계를 규명하기 위해 환자요인을 설명 변수로 포함하여 OR<sub>adj</sub>를 제시함으로써 표본자료 분석의 한계를 최소화하고 이를 통해 연구결과의 객관성을 확보하였다. 추가적으로 치매 위험요인을 감소시키는 관점에서 고혈압 환자에서 단순히 목표혈압을 유지하는 것뿐만 아니라 약물 선택 자체도 중요한 역할을 할 수 있을 것임을 시사하였다는 점에서 의미가 있다. 결론적으로 심혈관계 약물 중 ACEI, ARB, CCB, statin 계열의 약물이 알츠하이머, 기타 치매의 발병율을 감소시킬 수 있을 것이며, 향후 대규모 임상시험 등으로 명확한 인과관계 등을 규명하기 위한 근거자료가 될 것이다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2015년도 동덕여자대학교 연구비 지원에 의하여 수행된 것으로 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. Sacuiu SF. Dementias. *Handb Clin Neurol*. 2016;138:123-51.
2. Kelley AS, McGarry K, Gorges R, *et al*. The burden of health care costs for patients with dementia in the last 5 years of life. *Ann Intern Med*. 2015;163:729-36.
3. Mougias AA, Politis A, Mougias MA, *et al*. The burden of caring for patients with dementia and its predictors. *Psychiatriki*. 2015;26:28-37.
4. Joling KJ, Bosmans JE, van Marwijk HW, *et al*. The cost-effectiveness of a family meetings intervention to prevent depression and anxiety in family caregivers of patients with dementia: a randomized trial. *Trials*. 2013;14:305
5. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, *et al*. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:1326-34.
6. Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, *et al*. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology* 2008;71:337-43.
7. Hall CB, Verghese J, Sliwinski M, *et al*. Dementia incidence may increase more slowly after age 90: results from the Bronx Aging Study. *Neurology* 2005;65:882-6.
8. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, *et al*. Dementia inci-

- dence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Ann Neurol* 2010; 67:114-21.
9. Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, *et al.* Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:174-80.
  10. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, *et al.* Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014; 161:785-93.
  11. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, *et al.* Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry* 2015;72:612-9.
  12. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, *et al.* Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol* 2016; 73:456-63.
  13. Li W, Risacher SL, Huang E, *et al.* Type 2 diabetes mellitus is associated with brain atrophy and hypometabolism in the ADNI cohort. *Neurology* 2016; 87:595-600.
  14. Alonso A, Mosley TH Jr, Gottesman RF, *et al.* Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:1194-201.
  15. Freitag MH, Peila R, Masaki K, *et al.* Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke* 2006; 37:33-7.
  16. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, *et al.* High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:501-9.
  17. Tsigoulis G, Alexandrov AV, Wadley VG, *et al.* Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology* 2009; 73:589-95
  18. Haring B, Leng X, Robinson J, *et al.* Cardiovascular disease and cognitive decline in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000369.
  19. Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, *et al.* Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1369-75.
  20. de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, *et al.* Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol* 2015; 72:1288-94.
  21. Larson EB, Wang L, Bowen JD, *et al.* Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
  22. Xiong GL, Plassman BL, Helms MJ, Steffens DC. Vascular risk factors and cognitive decline among elderly male twins. *Neurology* 2006;67:1586-91.
  23. Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA, *et al.* Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology* 2004;62:2021-4.
  24. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, *et al.* Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011; 10:969-77.
  25. Deary IJ, Whalley LJ, Batty GD, *et al.* Physical fitness and lifetime cognitive change. *Neurology* 2006; 67:1195-200.
  26. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, *et al.* Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:1911-20.
  27. Hendrie HC, Hake A, Lane K, *et al.* Statin Use, Incident Dementia and Alzheimer Disease in Elderly African Americans. *Ethn Dis* 2015;25:345-54.
  28. Chen PY, Liu SK, Chen CL, *et al.* Long-term statin use and dementia risk in Taiwan. *Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014;27(3):165-71.
  29. Kuan YC, Huang KW, Yen DJ, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers reduced dementia risk in patients with diabetes mellitus and hypertension. *Int J Cardiol*. 2016;220:462-6.
  30. WHO ATC code search, June 2017. Available from [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed August 8, 2017.
  31. Rullier L, Lagarde A, Bouisson J, *et al.* Nutritional status of community-dwelling older people with dementia: associations with individual and family caregivers' characteristics. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28:580-8.
  32. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, *et al.* Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:1004-10.
  33. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, *et al.* Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol* 1997;54:1399-405.
  34. Prince M, Acosta D, Ferri CP, *et al.* Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet* 2012;380:50-8.
  35. Beydoun MA, Beason-Held LL, Kitner-Triolo MH, *et al.* Statins and serum cholesterol's associations with incident dementia and mild cognitive impairment. *J Epidemiol Community Health* 2011;65:949-57.
  36. Parker BA, Polk DM, Rabdya V, *et al.* Changes in memory function and neuronal activation associated with atorvastatin therapy. *Pharmacotherapy* 2010;30:236e-40e.
  37. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
  38. Swiger KJ1, Manalac RJ, Blumenthal RS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1213-21.
  39. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, *et al.* Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:688-97.