혈청 감마글루타밀트랜스페라제 수치와 뇌졸중과의 관련성 연구

옥 주 현

혈청 γ-glutamyltransferase 수치와 뇌졸중과의 관련성 연구

연세대학교 보건대학원

역학통계학과

옥 주 현

혈청 γ-glutamyltransferase 수치와 뇌졸중과의 관련성 연구

연세대학교 보건대학원

역학통계학과

옥 주 현

혈청 γ-glutamyltransferase 수치와 뇌졸중과의 관련성 연구

지도 지 선 하 교수

이 논문을 보건학석사 학위논문으로 제출함

2005년 **12**월 일

연세대학교 보건대학원

역학통계학과

옥 주 현

옥주현의 보건학석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 보건대학원

2005년 **12**월 일

감사의 말씀

돌이켜보면 교수님께서 보내 주신 격려와 기대에 너무나도 미치지 못한 채, 이 부족한 논문으로 지난 3년간의 대학원 생활을 마감하려하니, 좀 더 최선을 다하지 못했던 시간들이 아쉬움으로 남으며, 지금까지 저를 있게 해 준 모든 분들께 감사를 드립니다.

먼저, 너무나도 부족한 저를 사랑으로 이끌어 주시고, 학문적 가르침을 베풀어 주신 지선하 지도교수님께 누구보다도 깊은 감사를 드립니다.

오랫동안 잊고 지냈던 통계학에 대한 저의 애정을 다시금 이끌어내어 주시고, 더욱 깊게 만들어 주신 남정모 교수님께 보내주신 격려와 사랑에 대해 깊은 감사를 드립니다.

세심하게 심사를 맡아주시고 지적해 주신 이자경 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

환하게 웃으시며 인간적인 모습을 보여주신 오희철 교수님, 학문에 대한 열정을 일깨워주신 채영문 교수님께도 감사를 드립니다.

학업을 지속할 수 있도록 여건과 지원을 허락해 주신 Swiss Re 가족 여러분에게 감사를 드립니다. 특히, 격려와 조언으로 언제나 힘이 되어 주시는 이신휘 선생님, 업무적으로 배려를 아끼지 않았던 현미씨, 전폭적인 지원을 보내주신 Terry Probert씨, 마음을 나누는 친구이자 동료로, 배려하는 마음이 얼마나 아름다운지를 몸소 보여주는 혜선언니, 언제나 소녀같은 지원씨께도 감사를 드립니다.

비록 마침표는 다르게 했지만, 대학원 생활 동안 가장 가까이서 기쁨과 고민을 함께 나누며 힘이 되어준 사랑하는 친구 김효경 선생님, 성실함과 열정으로 가득 찬 우리 박은정 선생님, 행복한 웃음 가득한 홍승표 선생님께도 고마움을 전하며 언제나 행복하시길 바라는 마음 전합니다.

한결같은 따스함으로 위로와 격려를 아끼지 않는 죽마고우 박은미, 작은 것의 소중함과 세상의 아름다움에 눈뜨게 해 준 고마운 친구 김인주, 사회생활 시작을 함께하며 고락을 함께 한 안아미, 장소영, 박상희, 김은지에게

고마운 마음 전하며 모두 영원히 변치 않는 우정이기를 바랍니다.

또 다른 세상을 함께 누리는 마린 가족들의 사랑과 격려에도 감사함을 전합니다.

언제나 조카의 행복을 기원해 주시는 순덕이모, 사랑하는 오빠, 언니, 귀여운 조카 가영이에게도 고마움을 전합니다.

늘 저에게 묵묵히 믿음과 성원을 보내 주시고 한없는 사랑을 베풀어 주시는, 세상 그 누구보다도 저의 졸업을 축하해 주실 존경하는 부모님께 말로는 다 표현할 수 없는 깊은 감사를 드립니다. 오래 오래 건강하셔서 아직 제대로 표현 못한 제 사랑 보여 드릴 수 있도록 해 주십시오. 사랑합니다.

2005년 12월

옥주현 올림

차 례

국문요약 ····· v

Ⅰ. 서 론 ····· 1

1. 연구배경 ····· 1

2. 연구목적 ····· 5

3. 용어의 정의 ····· 5

Ⅱ. 문헌고찰 ····· 8

1. 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중 ····· 8

2. 뇌졸중의 위험인자 ····· 11

3. 혈청 GGT와 뇌졸중 위험인자와의 관련성 ····· 23

4. 혈청 GGT와 뇌졸중 사망률 ····· 27

Ⅲ. 연구방법 ····· 30

1. 연구대상 ····· 30

2. 자료수집 ····· 30

3. 변수의 정의와 분류 ····· 32

4. 분석방법 ····· 37

Ⅳ. 연구결과 ····· 38
1. 대상자의 일반적 특성 ····· 38
2. 뇌졸중의 위험인자 비교분석 ····· 40
3. 혈청 GGT와 뇌졸중의 사망률 분석 ····· 50

Ⅴ. 고 찰 ····· 61
1. 나이와 성별 효과 ····· 61
2. 뇌졸중의 위험인자와 혈청 GGT ····· 65
3. 혈청 GGT와 뇌졸중의 사망률 ····· 68
4. 연구의 의의 및 한계점 ····· 71

Ⅵ. 결론 ····· 73

참고문헌 ····· 78
영문초록 ····· 93

표 차 례

Table 1. Definition of hypertension by JNC 7 guidelines ····· 35
Table 2. International Classification of Disease code of stroke ····· 36
Table 3. Baseline characteristics of men and women. ····· 39
Table 4. Comparison of Serum GGT of stratified stroke risk factors in men and women. ····· 42
Table 5. Pearson's correlation coefficients between GGT and other variables ····· 44
Table 6. Association between baseline characteristics and risk of mortality from stoke ····· 49
Table 7. Multivariate Relative risk of mortality in ischemic stroke, hemorrhagic stroke and total stroke stratified by serum GGT among men ····· 50
Table 8. Multivariate Relative risk of mortality in ischemic stroke, hemorrhagic stroke and total stroke stratified by serum GGT among women ····· 52

그 림 차 례

Figure 1. Adjusted relative risk for stroke mortality by serum GGT and age among men. ····· 54
Figure 2. Adjusted relative risk for stroke mortality by serum GGT and age among women ····· 55
Figure 3. Adjusted relative risk for stroke mortality by serum GGT and BMI among men ····· 56
Figure 4. Adjusted relative risk for stroke mortality by serum GGT and BMI among women ····· 58
Figure 5. Adjusted relative risk for stroke mortality by serum GGT and blood pressure among men ····· 59
Figure 6. Adjusted relative risk for stroke mortality by serum GGT and blood pressure among women ····· 60

국 문 요 약

이 연구는 전향적 연구 설계를 통하여 혈청 γ-glutamyltransferase 수치와 뇌졸중으로 인한 사망률간의 관련성을 알아보고자 하였다.

연구 대상자는 국민건강보험공단에 가입한 건강보험가입자 가운데 1992년부터 1995년의 건강 검진 수검자 중 피부양자인 남녀 총 412,653명 가운데 1995년 혈청 γ-glutamyltransferase 검사를 시행한 203,971명을 대상으로 하였고, 자기기입식 설문지를 바탕으로 2년마다 정기검진을 실시하여 2003년 12월까지 8년간 추적되었다.

뇌졸중은 제 9 차와 제 10 차 개정된 국제질병분류(ICD, International Classification of Disease)코드를 기준으로 만들어진 한국질병사인분류를 참고하였으며, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중 및 기타 뇌졸중을 합친 총 뇌졸중으로 하여 크게 세 분류로 나누었다.

혈청 γ-glutamyltransferase 수치의 뇌졸중에 대한 사망 상대위험비는 뇌졸중 위험인자인 나이, 혈압, 흡연, 체질량 지수, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 음주를 모두 통제한 후, Cox's proportional hazard model을 이용하여 분석하였다.

그 결과 혈청 γ-glutamyltransferase 수치가 높아짐에 따라 남자는 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중으로 인한 사망위험이 증가했으며, 여자의 경우 혈청 γ-glutamyltransferase 수치 상승이 출혈성 뇌졸중 사망위험과는 관련성이 없었으나, 허혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중으로 인한 사망위험은 증가했다.

뇌졸중은 발생 후 손상된 뇌조직과 그 기능을 완전히 회복할 수 없으므

로 이러한 결과를 통해 뇌졸중으로 인한 사망을 예방하고자 하며, 사망률보다 보건학적으로 더 의미 있는 뇌졸중의 발생률을 나타내는 혈청 GGT 수치에 대한 연구가 더욱 필요하다.

핵심어 : 혈청 γ-glutamyltransferase, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중, 사망률 상대위험비

I. 서 론

1. 연구 배경

2004년 순환기계통의 질환으로 인한 사망은 모든 사망원인의 약 23.8%를 차지하고 있으며, 58,382명의 사망자수를 보인다. 그 가운데 허혈성 심질환으로 인한 사망자는 12,760명, 뇌혈관 질환으로 인한 사망자는 34,091명, 고혈압성 질환으로 인한 사망자수는 5,036명으로 사망자수 65,505명인 신생물에 이어 순환기계 질환은 우리나라의 주요 사망원인 2위이다(통계청 2005).

최근 10년간(1994-2004)의 순환기계통의 질환에 의한 전체적인 사망률은 인구 10만 명 당 1994년에는 158.3명에서 2004년에는 120.4명으로 37.9명 감소하였으며, 이 중 뇌혈관질환의 사망률은 1994년의 84.4명에서 2004년 70.3명으로 14.1명 감소하였고, 고혈압성질환의 사망률은 1994년의 25.8명에서 2004년의 10.4명으로 15.4명 감소하였으나 허혈성 심장질환의 경우 1994년 12.6명에서 2004년 26.3명으로 13.7명 증가하였다(통계청 2005).

뇌졸중(cerebrovascular accidents, stroke)은 뇌혈관 장애로 인한 질환 및 사고의 총칭으로 일반적으로 뇌혈관에 순환장애가 갑자기 일어나 의식장애와 함께 신체의 반신에 마비를 일으키는 급격한 뇌혈관 질환을 의미하며, 크게 뇌출혈(cerebral hemorrhage)과 뇌경색(cerebral infarction)으로 분류할 수 있다(김기환, 1977).

뇌졸중은 고혈압, 당뇨병의 발병률이 높아지고, 평균 수명이 연장되면서 유병율이 증가하고 있으며, 의학의 발달로 인하여 생존율 역시 증가하여 외상에 의한 장애를 제외하면 가장 흔한 장애의 원인이 되고 있으며(Barnett et al.,

1998), 급성기 치료 후 뇌졸중 환자의 약 15 - 20 %는 사망하며, 10%는 완전히 회복이 되지만 나머지 70 - 75%는 뇌의 침범 영역에 따라 운동, 감각, 인지, 언어 등 만성적인 기능 장애를 갖게 되며(국립재활원, 1997), 사망하지 않더라도 대부분 여러 가지 후유증을 초래하게 되어 뇌졸중 환자들은 편마비, 보행 장애 등과 같은 신체적 고통 뿐 아니라, 의존적 성향, 지적퇴행, 우울, 좌절 및 불안과 같은 정서적 고통을 경험하게 된다.

뇌졸중으로 인한 신체적, 정신적 후유증이나 합병증에 의해 야기되는 생산력 저하와 의료비용의 증가는 개인이나 가정 뿐 만 아니라 사회적 비용의 증가를 초래하므로 뇌졸중의 예방과 관리는 더 이상 개인의 문제가 아니라 국가 보건차원의 주요한 과제로 부각되었다(대한노인병학회, 1993).

따라서 뇌졸중은 실제 발병한 후 치료하기 위한 치료법을 발전시키기보다는 뇌졸중이 발병하기 전에 발병의 위험성을 증가시키는 여러 위험 요소를 찾아내어 이를 치료함으로써 예방하는 것이 더욱 중요하다.

현재까지 뇌졸중의 발생 요소로 알려진 것은 나이, 성별, 유전적 인자, 고혈압, 고지질, 당뇨병, 심방 세동, 심장 질환, 경동맥 협착, 일과성 허혈발작, 대동맥 아세로마, 흡연, 비만, 신체적 비 활동, 식이, 알코올 섭취, 경구 피임약 및 폐경기후의 호르몬 제제의 사용 등으로 알려져 있다(Philip, 1997). 이에 대한 국내 연구가 일부 있으나(신건민, 1988; 이근호, 1993; 남선우, 1995), 그 연구가 미흡한 형편이다.

γ-glutamyltransferase(이하 GGT로 약함)는 기질인 γ-glutamylpeptide의 γ-glutamyl기를 다른 아미노산 또는 펩티드(peptide)로 전이시키는 효소이다. 아미노산의 재흡수, 수송 또는 glutathione의 가수분해 같은 생리적 역할을 수행하는 것으로 이해하고 있다.

혈청 GGT치는 임상에서 진단용 검사로 자주 사용되고 있는데, 대부분 음주와 간 기능의 지표로서 중요한 역할을 하고 있으며(Wu et al., 1976), 간 질환에서 혈청 GGT치와 alkaline phosphatase치 사이에 연관관계가 있고, 담도질환의 가장 예민한 지표로 여겨져 간질환으로 인한 이환률 및 사망률과의 관련성에 대한 다양한 연구가 진행되었다.

이후, GGT와 간 질환 또는 알코올 섭취와 관련 없는 질환의 이환률 및 사망률과의 연관성에 대한 연구가 1993년에 Congrave 등에 의해 이루어진 이후, 계속되는 몇몇 연구에서 GGT가 모든 원인에 의한 사망률에 대한 독립된 예측인자(predictor)로 작용한다고 보고되었다(Brenner et al., 1997).

혈청 GGT와 뇌졸중과의 관련성은 뇌졸중의 종류에 따라 다른 결과가 보고되고 있다.

혈청 GGT와 출혈성 뇌졸중의 관련성에 대하여 혈청 GGT를 알코올 섭취의 지표로 사용하여, 혈청 GGT의 상승과 출혈성 뇌졸중의 위험증가와는 선형적 관련성이 있음을 확인하고, 혈청 GGT의 상승과 허혈성 뇌졸중의 위험증가는 유의한 차이가 없다고 보고되었다(Bots et al., 2002).

최근, 혈청 GGT의 상승이 체내의 전반적인 산소성 스트레스에 반응하는 지표로 볼 수 있다는 가설이 제기되었고 심혈관계 질환, 당뇨, 고혈압, 비만, 운동부족, 흡연, 지질대사 이상 등 병태생리적으로 산소성 스트레스와 관련이 있는 요인들과 혈청 GGT의 상승과의 관련성이 알려지면서(김상훈 등, 2002; Jousilahti et al., 2002; Pintus& Mascia., 1996; Stranges et al., 2004; Wannamethee et al., 1995; Whitehead et al., 1996; Yamada et al., 2003), 혈청 GGT와 심혈관계질환의 위험 증가와의 관련성에 대한 연구가 이루어져 최근에는 혈청 GGT의 증가가 출혈성 뇌졸중 뿐만 아니라 허혈성 뇌졸중의 위

험 증가와도 관련이 있다고 보고되었다(Ruttmann et al., 2005).

국내에서는 혈청 GGT와 산소성 스트레스와의 관련성(신주연 등, 2005) 및 혈청 GGT와 당뇨병 유병률과의 상관관계(이미영 등, 2004), 혈청 GGT와 지방간의 다른 인자와의 상관관계(최 권 등, 1999) 등 혈청 GGT와 심혈관계 질환 및 뇌혈관질환의 위험요소와의 관련성에 대한 몇몇 연구가 있어왔으나, 혈청 GGT와 뇌졸중과의 관련성에 대한 연구는 미흡한 실정이다.

최근 새로운 치료법의 개발로 뇌졸중 환자의 사망률과 병원의 입원기간을 줄였다고는 하나, 일단 뇌졸중이 발생하면 현재까지 어떤 치료로도 손상된 뇌조직과 그 기능을 완전히 회복시킬 수는 없다. 따라서 뇌졸중으로 인한 장애와 사망을 감소시키는 데에는 예방이 가장 효과적이며(이광호, 1992; Bonita, 1992), 적절한 예방을 위해서는 뇌졸중의 예측인자를 찾아내어 이를 치료하는 것이 매우 중요하다.

따라서 본 연구에서는 대규모의 코호트를 통하여, 뇌졸중의 위험인자로써 혈청 GGT와 출혈성 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중 및 총 뇌졸중과의 관련성을 규명하고자 한다.

2. 연구 목적

이 연구는 국민건강보험공단 가입자 중 피부양자를 대상으로 한 전향적인 코호트 연구이며, 뇌졸중의 예측인자로서 혈청 GGT와 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중의 사망률간의 관련성을 알아보기 위함이다.

이 연구의 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 뇌졸중의 위험인자를 파악한다.

둘째, 혈청 GGT와 뇌졸중 위험인자간의 관련성을 분석한다.

셋째, 혈청 GGT와 허혈성 뇌졸중중, 출혈성 뇌졸중 및 총 뇌졸중 사망률간의 관련성을 분석한다.

3. 용어의 정의

가. GGT

GGT(γ-glutamyltransferase)는 기질인 γ-glutamyl peptide의 γ-glutamyl기를 다른 아미노산 또는 펩티드(peptide)로 전이시키는 효소이다. 아미노산의 재흡수, 수송 또는 glutathione의 가수분해 같은 생리적 역할을 수행하는 것으로 이해하고 있다.

나. 뇌졸중

뇌혈관 질환으로 중풍이나 풍, 뇌졸중을 말한다.

WHO정의에 따르면, “혈관성 원인에 의한 24시간 이상 지속하거나 사망을 초래하는 갑자기 발생하는 국소 또는 전반적 뇌기능의 장해를 보이는 임상적 징후” 이다.

“뇌혈관의 이상에 의해 갑자기 발생한 뇌기능장애를 일으켜 쓰러지는 병” 으로 두개내의 혈관일부가 파손되어 출혈하는 출혈성 뇌혈관 질환과 혈관 속의 혈액흐름이 나빠지거나 막히기도 하는 허혈성 뇌혈관 질환으로 구별된다.

다. 출혈성 뇌졸중

주로 고혈압에 의한 원발성 뇌출혈과 뇌혈관 괴사에 의해서 뇌혈관이 파열되어 생기는 것, 즉 뇌 실질내의 출혈을 의미한다.

출혈부위로는 경막상 출혈(epidural or extradural hemorrhage), 경막하 출혈(subdural hemorrhage), 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage), 그리고 뇌내출혈(intercerebral hemorrhage)로 주로 동맥혈에서 많이 발생하고 특히, 뇌기저 신경절(basal ganglia)주위에서 발생한다.

라. 허혈성 뇌졸중

뇌는 그 정상적인 기능을 유지하기 위해 정상양의 산소와 포도당을 포함한 충분한 혈액이 끊임없이 공급되는 것을 필요로 한다. 여러 가지의 원인으로 뇌혈류가 감소하면 그 정도와 부위에 따라서 뇌기능이 저하되어 신경증상을 나타내는 현상을 허혈이라고 한다.

허혈성 뇌졸중은 뇌혈전, 뇌색전을 의미한다.

뇌혈전은 피 속에 콜레스테롤이나 중성지방수치가 높고 지속될 때 동맥의 내막이 거칠어지면서 탄력을 잃고 손상을 받아 궤양이 생기면서 형성되며, 혈전증은 뇌혈관이나 경부 혈관 내에서 혈액이 응고해서 생긴 덩어리가 혈관 내에 폐색이 되면 관류역에 해당하는 장기는 허혈성 변화나 경색(괴사)에 빠져 기능장애나 순환장애를 일으키는 현상이다.

뇌색전은 뇌동맥혈관 자체에서 생기는 병이 아니고 주로 심장인 심내막염이나 심장판막증 관상동맥 경화 등에서 작은 파편이 떨어져 뇌동맥으로 흘러들어 막히게 되며, 색전증은 혈관 내에서 생긴 또는 혈관 밖에서 유입한 유리물이 혈류에 운반되어 가느다란 혈관에서 걸려 혈관 내강을 폐색시키는 현상이다.

II. 문헌 고찰

1. 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중

뇌졸중이란 혈액순환 장애로 인한 뇌혈관계 질환이 나타난 경우로서 국소적인 혹은 전반적인 신경학적 결손의 증상이 24시간 이상(WHO의 기준) 지속되는 것을 의미하며, 증상이 24시간 이하로 지속시 일시적 허혈발작(transient ischemic attack, TIA)이라고 한다(전국 물리치료과 교수 협의회,1993). 신경학적 결손의 증상이란 혈전이나 색전으로 혈관이 막히거나, 혈관이 터진다거나, 혈관벽에 병변이 있다거나, 투과성의 변화·혈액내의 점성 증가 등의 변화가 일어나는 것을 말한다. 그 병리학적 변화는 혈전증 · 색전증 ·박리 · 혈관 파열 등의 육안적인 면만이 아니라 더욱 기본적이고 일차적인 변화인 죽상경화증 · 고혈압성 동맥경화 · 동맥염· 동맥류 팽창·발육상의 기형들도 포함된다(아담스 신경과학 편찬위원회, 1998).

뇌졸중의 주요한 두 원인으로는 크게 부적절한 혈류량이 원인이 되어 뇌경색을 일으키는 허혈성 뇌졸중(뇌경색)과 뇌실질의 출혈이나 지주막하강의 손상, 뇌구조의 편위가 원인이 되는 출혈성 뇌졸중으로 나눌 수 있다.

뇌혈관이 막혀서 발생하게 되는 허혈성 뇌졸중(뇌경색)은 다시 뇌혈전증과 뇌색전증으로 구분하게 된다.

뇌혈전증은 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등에 의하여 뇌동맥이나 경동맥에 동맥경화증이 초래되어 동맥의 벽이 두꺼워지거나 딱딱해지게 된다. 그 결과로 혈관은 좁아지며 혈관의 내벽이 상처 받기 쉬워지고 매끄럽지 못해

피가 엉겨 붙으면서 결국 막히게 되어 혈액의 공급이 현저히 줄거나 혹은 중단된다. 혈액의 공급이 중단되거나 현저히 줄어들면 뇌세포로 가는 산소 및 영양공급이 부족해져 뇌기능장애가 초래되는 것으로 이는 마치 수도관이 오래되면 관 내부에 녹이 슬거나 찌꺼기가 많이 엉겨 붙는 것에 비유될 수 있을 것이다.

뇌색전증은 심장판막증 또는 심방 세동 등의 질환에 의하여 심장 내의 피의 흐름에 이상이 생겨 혈액의 일부가 심장 내에 부분적으로 정체해 있게 되고 따라서 응고되어 피찌꺼기가 생기게 되며, 이것이 떨어져 나가 뇌혈관을 막게 되어 뇌경색이 발생하게 된다.

뇌출혈의 경우에는 고혈압으로 인해 뇌혈관 내의 압력도 높아지기 때문에 작은 혈관의 벽이 견디지 못하고 터지는 원발성 뇌출혈과, 혈관 벽의 일부가 약해서 그 약한 부분 벽이 늘어나 꽈리 모양으로 불거져 나온 상태인 뇌동맥류가 어떤 계기에 의해 터져서 발생하는 지주막하 출혈, 뇌동정맥 기형이 선천적으로 존재해 동맥의 높은 압력이 정맥으로 직접 전달되어 발생하는 뇌출혈로 대별할 수 있으며 이외에 혈액응고의 장애로 출혈 소인을 가진 경우나 모야모야병이라는 선천성 질환 시에도 발생하게 된다.

원인별 발생빈도에는 차이가 있으나 서구에서는 허혈성 뇌졸중이 차지하는 비율이 월등히 높은데 반하여, 과거 우리나라에서는 출혈성 뇌졸중의 빈도가 높았다.

생활 수준의 향상 및 식생활 같은 생활습관의 변화와 건강관리에 대한 의식수준도 높아지고 고혈압의 진단과 치료가 잘 되면서, 1992년 뇌경색 51.7%, 뇌출혈 48.3%에서 1996년 뇌경색 74.2%, 뇌출혈 25.8%로 뇌경색이 증가하는 추세로 보고되었으며(전중선 외, 1998), 다른 연구에서도 뇌경

색 73.3%, 뇌출혈 26.7%로 2.75:1정도 뇌경색이 많아졌다고 보고했다(정병식, 2001).

뇌졸중의 종류별 발생빈도는 미국의 경우 뇌경색 80%, 뇌출혈 12%, 지주막하 출혈이 7%이며, 일본은 각각 55%, 30%, 14%를 차지하고, 한국은 43.9%, 34.4%, 13.2%를 차지한다고 보고하였다(이규리 등, 1999).

또한, 최근의 대규모 병원중심 역학자료를 보면, 1981년도에는 출혈성 뇌졸중이 88%, 허혈성 뇌졸중이 22%를 차지하였으나, 그 후 뇌출혈의 감소와 뇌경색의 증가로 점차 역전되어 1990년도에는 출혈성 뇌졸중이 58.5%, 허혈성 뇌졸중이 41.5%, 1995년에는 허혈성 뇌졸중이 52.5%까지 증가한 후 2000년까지 지속적으로 뇌경색의 비율이 50%를 상회하는 서구화의 양상을 보이고 있다(한림대학교 의료원 연보, 1981-2000).

뇌혈관 질환에 의한 사망의 연령 분포를 보면 1960년대에는 뇌출혈로 사망한 경우는 40대 이후 증가하기 시작하여 50대에서 절정을 이룬 후 60대 이후 감소하는 추세를 보였다. 1970년대와 1980년대에 들어서면서 50대의 뇌출혈로 인한 사망 비율이 감소하면서 60대가 차지하는 비율이 점차 증가하였다. 그러나 뇌경색인 경우에 있어서는 1960년대와 1970년대에서는 뇌출혈과 비슷한 양상을 보였으나 80년대에 들어서 절정에 이르는 연령이 60대로 이동하는 양상을 보였다. 이후 60대와 70대가 차지하는 비율이 점차 증가하는 추세이고, 결국 1990년대와 2000년도에는 70대에서 가장 높은 뇌혈관질환의 사망률을 보여 사망연령 분포가 점차 고령층으로 이동하는 뚜렷한 현상을 보였다(통계청, 2000)

뇌졸중의 발생 시기는 뇌경색의 경우에는 수면 중이나 기상직전, 목욕이나 여름에 땀을 많이 흘리거나 설사 등에 의한 탈수상태에서 잘 발생하며,

뇌출혈은 겨울철 기온 차가 심할 때나 심한 운동이나 배변 또는 싸우거나 화를 낼 때 많이 발생하게 된다.
뇌졸중으로 인한 사망의 계절적 추이를 보면 우리나라에서는 사계절 중 동절기에 사망률이 높은데, 뇌출혈로 인한 사망 예가 많았던 우리나라의 경우 겨울철에 뇌혈관 질환의 사망률이 높았던 것은 당연한 결과이다.

2. 뇌졸중의 위험인자

1) 나이

뇌졸중의 대표적인 위험 인자는 나이다. 대부분의 인구집단에서 심혈관질환에 대한 위험은 연령이 증가할수록 높아진다(WHO, 1995). 이러한 질병의 위험에 대하여 연령이 미치는 영향은 혈압과 질병 발생에 대한 다른 위험요인에도 중요하게 영향을 미친다. 비교적 덜 영향을 미치는 위험요인도 연령이 증가하면서 심혈관질환의 위험이 현저하게 더 높아지므로 절대적인 영향을 주는 위험요인이 된다(WHO, 1999). 고혈압이나 당뇨 등의 위험인자가 전혀 없는 사람이라 하더라도 나이가 드는 것만으로 뇌졸중의 위험에 노출된다. 나이가 들면서 혈관 벽의 노화로 죽상경화가 생기기 때문이며 다른 위험인자들이 동반될 가능성이 더 높아지기 때문이다. 우리나라의 경우 남자가 여자에 비해 좀 더 일찍 뇌졸중에 걸리는 경향이 있고 발병률이 다소 높다(임상의학 2004,48호). 연령이 증가하면서 성별의 차이는 줄어들지만 대부분의 연령에서 심혈관질환에 대한 위험은 여자보다 남자에서 더 크며 뇌졸중보다 관상동맥질환의

위험이 더 크다. 그러나 75세 이후에는 성별과 관계없이 뇌졸중과 관상동맥질환으로 인한 사망위험도가 비슷하다(WHO, 1995).

50대 이후 여성의 약 20%에서는 뇌혈관 질환이 발생되며, 8%에서 사망할 수 있고, 원인으로 폐경기 이후의 에스트로겐 등의 호르몬 영향을 보고하였다(Henderson, 2000).

2) 고혈압

뇌졸중에 영향을 미칠 수 있는 선행 질환은 고혈압, 당뇨, 심장 질환 순으로 나타났으며(정병식, 2001), 여러 연구에서도 고혈압이 가장 높았다(전중선, 1998; 김승은, 2000; 용형순, 1998; 송일환, 1992; 권도익, 1996).

정신적 스트레스는 고혈압을 유발하고, 혈관을 굳게 하며, 혈관 평활근의 모양을 변형시킴으로써 뇌졸중을 일으킨다고 알려져 있다(Hansen, 1990).

허혈성 뇌졸중의 경우에는 당뇨, 고지혈증, 심질환, 부정맥, 과섬유소원혈증이 보다 중요한 위험인자이며, 출혈성 뇌졸중의 경우 고혈압이 가장 중요한 위험인자로 여겨지고 있다(Jorgensen, 1995; Schmal, 1998).

Framingham Heart Study에서 제시한 자료에 의하면 55세에서 정상혈압인 사람이 여생에 고혈압으로 될 위험은 90%인 것으로 밝혀졌다(Vasan et al. 2002).

뇌의 대혈관에서 고혈압은 죽상경화증 발생을 일으킬 수 있으며 이로 인해 혈전성 뇌경색 또는 동맥간 색전증을 일으킨다. 이런 현상은 한국과 같은 아시아인들에 있어서는 중대뇌동맥이나 전대뇌동맥 같은 두개내 동맥에 많이 발생한다. 또한 고혈압은 뇌졸중의 독립적 위험인자인 좌심실비대,

심방 세동 같은 심부정맥, 심근경색증 등 각종 심장질환의 발생에 기여함으로써 혈전 색전증으로 인한 뇌경색을 일으킬 수 있다(임상의학, 2003).

이완기 혈압 5mmHg 감소 또는 수축기 혈압 10mmHg 감소함에 따라 뇌졸중의 위험도는 30~40% 감소하는 것으로 나타났으며, 뇌경색 및 뇌출혈 등 모든 종류의 뇌졸중이 혈압을 낮추면 발생이 감소하는 것으로 나타났다(2004년 대한뇌졸중학회 추계학술대회).

3) 혈당

Framingham 연구에 의하면 당뇨병 환자가 뇌혈관 질환을 일으킬 위험은, 일반 뇌혈관 질환자에 비해 3.1배 높고, 뇌혈관 질환이 있는 환자 중에서는 평균 12%가 당뇨병을 가지고 있었다(Garcia 1974; Kannel 1979). 당뇨병이 동반된 환자에서는 뇌혈관 질환 중에서도 특징적으로 뇌경색과 일과성 뇌허혈 발작의 빈도는 높으나, 뇌출혈의 빈도는 높지 않으며, 오히려 감소하는 것으로 알려져 있다(Alex, 1962).

당뇨병이 동반된 뇌졸중 환자에서 24.2%의 사망률, 일반 뇌졸중 환자에서 19% 사망률을 보였으며, 미세혈관질환, 관상동맥죽상경화증도 당뇨병이 동반된 뇌졸중 환자에서 비교적 증가되었다(고창현, 1995).

아시아인에서 당뇨병이 심혈관질환의 사망에 미치는 위험은 서양인들과 흡사하며 노인에 비해서 젊은 층에서 몇 배가 더 높다. 따라서 아시아인에서의 당뇨병의 증가는 앞으로 십 년 내에 당뇨병과 관련된 심혈관질환의 사망이 크게 증가할 것을 예측할 수 있다(Woodward, 2003).

당뇨병 환자에서 뇌경색의 발생률은 정상인의 2~5배 증가된다. 특히

55세 이하의 젊은 연령에서 당뇨병이 있는 경우에 뇌경색의 위험이 10배나 증가된다고 보고되었다.

당뇨병은 염증의 증가, 응고 장애, 혈관 내피세포의 기능이상 등 다양한 기전을 통해 동맥경화증을 악화시키며 당뇨병이 있는 경우 여러 혈관이 동시에 침범되어 다발성 협착이 흔히 관찰된다. 또한 일단 뇌경색이 발생할 때 혈당이 높은 경우에는 그렇지 않은 경우에 비해 뇌경색의 크기가 증가하여 증상이 악화되고 불량한 예후를 보이는 경우가 많다. 당뇨 환자에서 뇌경색의 예방은 당뇨의 조절만으로 예방할 수 있다는 증거는 아직 없으나 당뇨병 이외의 위험인자들을 조절함으로써 뇌경색의 발생을 억제할 수 있다고 알려져 있다. 특히 고혈압이 동반된 당뇨병 환자에서 철저한 혈압의 조절만으로도 뇌경색의 위험을 44%나 감소시킬 수 있다고 보고되고 있다(2004년 대한뇌졸중학회 추계학술대회).

4) 흡연

흡연은 고혈압과 고콜레스테롤혈증과 함께 동맥경화를 유발시키는 주요위험인자 중의 하나로서 심근경색 같은 동맥경화성 심장질환, 급사, 말초혈관질환 및 뇌졸중을 유발시키는 강력한 독립적인 위험인자이다(Kannel, 1981; Rosenberg 외, 1983; 노영무, 1987). 흡연으로 인한 병태생리는 혈소판의 응집 증가, HDL-cholesterol 감소와 유리지방산, 성장호르몬, cortisol, vasopressin, glucose, 혈중 glycerol 등의 증가 및 혈중 lactate와 pyruvate 비의 변화, 그리고 일산화탄소로 인한 변화 등으로 설명된다(Holbrook et al., 1984; Gordon et al., 1978; Nicod et al., 1984; Cryer et al., 1976; 정명희,

1987; 노영무, 1987).

흡연은 지주막하출혈과 뇌경색의 위험도를 증가시키지만, 뇌내 출혈의 위험도 증가 여부는 명확하지 않다. 흡연은 fibrinogen 및 다른 응고인자들의 수치를 증가시키고, 혈소판 응집력을 높여서 혈전 형성 또는 색전에 의한 혈액 응고 기전에 의해 뇌경색증이 발생한다. 흡연과 뇌출혈과의 기전은 아직 알려진 것이 없으나, 흡연시 nicotine에 노출시 혈압이 상승되거나, 이전에 손상 받은 뇌혈관이 관류장애, 동맥벽의 약화로 인해 발생된다는 가설이 있고(Colditz, 1988), 흡연시 관상동맥질환의 발생을 증가시키고, 이로 인한 뇌혈관질환의 발생 위험성이 증가된다.

흡연이 뇌혈관 질환 발생에 미치는 영향에 대하여 Framingham study에선 65세 이하의 남자에 있어서 흡연이 뇌경색의 분명한 위험요인이라 하였고, 젊었을 때 흡연한 사람은 비흡연자에 비하여 뇌경색으로 사망할 위험이 두 배라고 한 보고도 있다(Paffenbarger, 1967). 한편 Honolulu Heart Study에서 하와이에 이민 온 일본인들을 대상으로 한 연구에서 보면 흡연과 뇌혈관질환과의 관계를 10년 동안 추적 관찰하여 보고하였는데 흡연은 뇌경색과 뇌출혈에서 중요한 독립적인 위험인자로 기여하며(Havel, 1990), 흡연과 뇌출혈 사이에 상호연관성이 있다고 하였다(Stemmermann, 1984).

흡연과 비만이 65세 이상 남자 뇌졸중 원인의 60%를 차지한다는 보고도 있다(Bonita, 1986).

4,255명을 대상으로 한 cohort study에서는 흡연이 연령 및 고혈압에 이어 뇌졸중과 연관성이 깊고, 비흡연자와 비교하면 2.5배의 상대위험도를 나타내며, 하루에 40개비 이상의 heavy smoker는 하루 10개비 이하로 피우는 light smoker에 비해 뇌졸중 위험률이 2배라고 보고하였다(Wolf,

1988). 특히 지주막하 출혈과의 연관성은 강력하여 남성에서는 3.6배, 여성에서는 2.7배의 상대적 위험도를 나타내고, 허혈성 뇌졸중의 위험도에서는 남성만 1.6배의 위험도를 보이고 여성에서는 위험도의 증가가 의미가 없다. 흡연은 혈관내의 죽상경화증과 관련이 있으며 하루 20개비이상을 흡연하는 경우에 혈관의 두께를 증가시킨다. 흡연을 중단하면 2년 안에 전체 뇌줄중이 18% 감소하고, 중단 2-4년 안에 20%가 감소된다. 따라서 뇌졸중은 흡연 예방 또는 흡연 중단을 통해서 예방할 수 있다(2004년 대한뇌졸중학회 추계학술대회). 2년 이상 금연을 했을 때 뇌졸중의 위험률이 의미있게 감소하며, 5년 이상 금연을 해야 비흡연자와 같은 위험률을 갖게 된다고 하였다(Philip 외, 1988).

흡연과 뇌졸중 간의 관계에 관한 32개의 문헌과 논문을 meta 분석한 한 보고에서는 흡연으로 인한 뇌졸중의 위험률은 약 1.5배 정도라고 하였고, 뇌졸중에서도 뇌경색이 1.9배, 뇌출혈이 0.7배, 지주막하출혈이 2.9배라고 하였다. 또 이 보고에서는 흡연량이 하루 10개비 미만인 경우에 뇌졸중이 발생할 위험률은 1.37배이고, 10-20개비인 경우에는 1.45배이며, 20개비 이상인 경우에는 1.82배로서 흡연량에 따라 뇌졸중의 위험률이 증가한다고 하였고, 과거흡연자의 경우 뇌졸중 발생위험이 1.17배 높고, 75세 이상의 과거흡연자에서는 1.47배 이상으로 증가한다고 하였다(Roger et al., 1997).

중년 여성을 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서는 남성에 있어서는 흡연으로 인한 뇌졸중의 위험률이 2.5배 높다(Abbott 외, 1986)고 하였으며, 여성의 경우에 있어서 하루 14개비 이하로 흡연하는 경우 뇌졸중이 2.2배 높게 발생하고, 하루 25개비 이상 피우는 여성은 뇌졸중이 7.7배나 높다고 하였다. 하루 25개비 이상 피우는 여성들에 있어서 지주막하 출혈이 발생할 위험률은 무

려 9.8배나 높으며, 아울러 과거흡연자도 뇌졸중의 위험률이 1.6배라고 하였다(Graham et al., 1988). 흡연량과 뇌졸중 위험률에 비례관계가 있다고 했다(Bonita, 1986; 양대진, 2000).

한편, 흡연이 건강에 해롭다는 보고가 있은 후 전 세계적으로 엄청난 연구가 이루어졌으나 우리나라에서는 이 방면의 연구가 미비하며, 흡연과 심혈관 질환과의 관련성에 대한 연구가 많은 반면 뇌졸중과의 관련성에 대한 연구가 드물다. 비흡연자와 흡연자간의 뇌졸중 발생률에 대해 흡연자가 비흡연자에 비해 뇌졸중으로 사망할 교차비가 1.2-1.5정도이며, 많은 연구에서 별 관련이 없는 것으로 나타나고 있어 뇌졸중과 흡연과의 관계는 그리 중요한 것 같이 보이지 않는다고 했다(김일순, 1987). 다른 연구에서는 비흡연자에 비해 흡연자의 뇌졸중 발생위험도(odds ratio)는 여자 2.972배로 높았고, 남자 1.425배였으나 통계적으로 유의성이 없었다(양대진, 2000).

5) 음주

음주량과 뇌졸중과는 U자 모양의 관련성이 있다(Rodgers, 1993). 즉, 술을 전혀 마시지 않은 사람은 중간 정도의 양을 마시는 사람에 비해 비차비가 2.4배 높으며 술을 너무 많이 마시는 사람도 중간 정도 마시는 사람에 비해 2.9배 높다.

알코올의 섭취는 출혈성 뇌졸중과 허혈성 뇌졸중의 위험을 모두 증가시킨다. 출혈성 뇌졸중의 위험도는 알코올 섭취량의 증가와 비례적으로 함께 증가한다. 급성으로 알코올을 섭취하면 알코올 용량에 비례해서 일시적으로 수축기, 이완기 혈압을 올린다. 따라서 혈중 알코올 농도가 최고로 올랐을

때 혈압의 증가가 최고로 나타나며, 알코올 섭취를 갑자기 중단했을 때 카테콜라민의 증가, 혈관의 hyper-responsiveness와 연관된 반응성 혈압의 증가가 발생한다.

알코올의 섭취 또는 알코올의 중단 시 나타나는 혈압의 증가 그리고 동시에 나타나는 뇌혈관의 vasoconstriction이 작은 혈관의 파열을 일으키고, 결국 뇌내출혈이 발생한다.

일주일 안에 소비한 알코올의 양보다는, 뇌내출혈 발생으로부터 24시간 이내에 섭취한 알코올이 뇌출혈의 위험을 높인다(2004년 대한뇌졸중학회 추계학술대회).

뇌졸중과 음주와의 관련성에서는 우리나라의 음주 습관을 보면 시작과 동시에 과음으로 이어지는 경우가 많고, 영양가 높고 지방성분이 많은 식품을 함께 섭취하여 체중 증가와 중성 지방의 상승을 유발하며, 알코올의 과용으로 인한 혈압의 급작스런 상승은 뇌졸중을 초래한다고 했다(권준철, 1996). 많은 양의 술을 한꺼번에 마시는 것은 여러 날 나누어 마시는 것보다 혈압을 증가시켜 뇌졸중 위험을 증가시킨다고 하였다(원종임, 1996).

음주와 허혈성 뇌졸중 관련성에 대한 남자를 대상으로 한 연구에서 소량 음주군의 비교위험도는 0.99배(95% CI 0.72-1.37), 적정량 음주군의 비교위험도는 1.26배(95% CI 0.90-1.76), 과음주군은 1.42배(95% CI 0.97-2.09)였다. 하루에 두 잔 이상의 음주는 허혈성 뇌졸중의 발생에 높은 관련성을 보였다(Kenneth, 2005).

하버드 보건대학원 조사에 참가하고 있는 남성 3만 8천 156명을 대상으로 1986년에서 2000년까지 4년에 한 번씩 식사와 음주습관을 조사하면서 14년에 걸쳐 이들을 지켜 본 결과, 술을 하루 3잔 이상 마시는 사람은 전혀 마시지

않는 사람에 비해 허혈성 뇌졸중 위험이 42% 높은 것으로 나타났다. 허혈성 뇌졸중에서도 동맥경화의 파편이 떨어져 나와 뇌혈관을 막는 색전성 뇌졸중이 많았다. 반면 1주일에 3-4일 1-2잔씩 마시는 사람은 술을 전혀 마시지 않는 사람에 비해 뇌졸중 위험이 34% 낮았다. 심장병과 당뇨병도 하루 걸러 1-2잔 마시는 사람이 발병률이 가장 낮고 일주일에 3-4일 이상 마시는 사람은 별 효과가 없었다. 전체적으로 효과를 기대할 수 있는 가벼운 음주의 기준은 뇌졸중이 심장병보다 낮게 나타났다. 술의 종류는 허혈성 뇌졸중의 경우, 적포도주가 가장 효과가 좋은 것으로 밝혀졌다(Mukamal KJ, 2005).

6) 혈중 콜레스테롤

콜레스테롤은 1989년 Honolulu Heart Study의 보고에 의하면 뇌출혈의 위험도가 혈청 내 콜레스테롤과 역관계에 있다고 보고하였으며, Iso 등은 MRFIT(multiple risk factor intervention trial)에서 350,977명의 환자를 6년 동안 추적 관찰한 자료에서 혈청내 총 콜레스테롤과 뇌출혈에 의한 사망은 역관계에 있다고 보고하였다. 그러나 콜레스테롤이 낮을수록 뇌출혈의 위험도가 높아지는 기전은 아직 확실하게 밝혀지질 않았으나, 적혈구의 취약성(fragility)을 증가시키고 동맥괴사(arterionecrosis)를 조장시켜 혈관벽의 약화를 초래하여 뇌안의 소혈관을 파열시킨다고 추측하고 있다. 한편 Konish에 의하면(Masamitsu, 1993) 혈청 콜레스테롤은 소혈관보다는 큰 뇌기저동맥(large basal cerebral artery)의 동맥경화에 기여할 것이라고 제안하였다.

허혈성심장질환과 뇌졸중은 같은 위험요인들을 공유하지만 뇌졸중과 콜레스테롤에 대한 관계는 찬반의 여지가 있다. Horlick(1994)에 의하면 고

콜레스테롤은 비출혈성 뇌졸중으로 인한 사망위험을 증가시키며 고혈압이 뇌졸중에 가장 영향을 많이 주는 위험요인이라고 하였다. 또한 콜레스테롤과 뇌경색과의 관련성은 콜레스테롤과 관상동맥질환과의 관계와는 다르다. 그 이유는 뇌경색의 본질적인 병리현상이 동맥경화증의 기전을 포함하지 않거나 동맥경화과정에서의 혈장 지질의 작용이 뇌혈관에서 본질적으로 다르기 때문일 수 있다(Shahar et al., 2003).

1994년 Scandinavian Simvastatin Survival Study group(4S)에 의해서는 총콜레스테롤을 낮추면 관상동맥의 발생과 사망률을 낮춘다는 보고를 통해 뇌졸중의 발생도 억제한다는 결과가 발표되었다(2004년 대한뇌졸중학회 추계학술대회).

미국 하버드대 부속병원의 하나인 브리검 앤드 위민스 병원의 연구진은 4,000여 명의 심장병 환자를 대상으로 2년 동안 약물을 복용시키면서 콜레스테롤에 대한 연구를 진행한 결과, 총 콜레스테롤 수치가 240 mg/dl 이상, LDL 160 mg/dl, HDL 40 mg/dl 이하인 사람은 언제라도 심장병이나 뇌졸중으로 급사할 위험이 있다. 서울대병원 신경과 윤병우 교수팀이 172명의 입원 환자를 대상으로 연구한 결과 총 콜레스테롤 수치가 165 mg/dl 이하인 경우는 수치가 그보다 높은 사람들에 비해 미세 뇌출혈이 11배나 많은 것으로 나타났다. 미세 뇌출혈은 뇌졸중 위험을 증가시키는 직접적인 요인의 하나이다.

콜레스테롤농도는 낮은 수준에서도 관상동맥질환의 사망률과 직접적인 관련성을 나타내지만 뇌졸중사망과는 유의하지 않거나(Chen 1991) 콜레스테롤의 상승은 비치명적인 뇌졸중과 약한 상관관계를 나타내기도 한다(Wannamethee et al., 2000). 아시아인과 비아시아인 모두에서 총콜레스테롤의 수치는 관상동맥질환과 뇌경색의 위험과 밀접한 관련이 있으나 출혈성

뇌졸중과는 그렇지 않다(Zhang et al., 2003).

7) 비만

유럽, 북미, 중국의 일반 대중을 대상으로 한 역학 연구(Chan, 1994; Calle, 1999; Yuhan, 1998)에서는 체중이 증가하면서 관상동맥 질환의 위험이 높아지고 이에 따른 심혈관 질환 사망률이 증가함을 보여주었다. 단면 연구와 종적 연구에서 비만과 심혈관 질환 위험인자와의 관계가 조사되었는데 Framingham Heart Study(Hubert, 1983)에서 체중의 변화를 총 콜레스테롤, 수축기 혈압, 요산과 혈당의 변화와 비교한 결과 체중의 증가가 모든 심혈관 질환 위험인자의 악화와 상관이 있었고, 10%의 체중 증가가 있는 22-44세의 남자는 2년 내에 관상동맥질환 위험이 38% 증가하였다.

체질량 지수의 변화 정도에 따른 심혈관 질환 위험 인자의 발생 위험을 살펴보았을 때 체질량 지수 0.04kg/m²이상 감소군에 비하여 체질량 지수 1.89kg/m²이상 증가군에서 혈압과 공복 혈당을 제외한 모든 심혈관 질환 위험 인자의 발생 위험이 유의하게 높았으며, 체질량 지수가 증가할수록 심혈관 질환 위험 인자가 악화되는 경향을 보였다. 이는 곧 체중의 증가가 심혈관 질환 위험을 증가시키고 반면 체중의 감소는 심혈관 질환 위험인자의 바람직한 향상을 나타냄을 의미한다. 이는 곧 체중의 감소로 심혈관 질환 위험인자의 감소를 기대할 수 있고, 이를 통한 장기간의 추적 관찰시 심혈관 질환에 의한 사망률을 감소시키는 결과를 예측할 수 있다(윤영숙, 2001).

과잉체중은 고혈압에 기여하므로 심혈관질환을 증가시킨다. 그러나 과잉체중이 뇌졸중과 관상동맥질환에 독립적인 위험요인이라고도 하며(Zhou,

2002) 체질량지수가 관상동맥질환의 발생과 관련되어도 독립적으로 심혈관질환의 발생에 기여하지는 않고 다른 위험요인들과 함께 작용하여 그 위험이 증가된다고도 한다(Schulte et al., 2001). 체질량지수의 증가에 따라서 고혈압, 당뇨 혹은 콜레스테롤의 수치와 상관없이 뇌졸중의 상대위험도는 유의하게 증가하였다는 결과도 있다(Kurth, 2002).

비만은 심혈관 질환, 제 2당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증의 위험요인이며 조기 사망과 연관되어 있고(Pi-Sunyer, 1993; Manson, 1987), 제 2형 당뇨병, 당불내인성, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증이 함께 병발하는 대사증후군(metabolic syndrome)의 위험이 높다(Bray, 1998).

대사증후군 (metabolic syndrome)이란 인슐린 저항성을 근간으로 이상지혈증, 내당능 장애 및 고혈압 등 각종 생활습관병이 한 사람에게 동시 다발적으로 발병하는 증상을 통칭하는 것으로 Reaven's syndrome, Deadly Quartet, Insulin Resistance syndrome, Syndrome X등으로 명명되고 있다.

지난 98년 국민건강 영양조사의 자료에 의하면 우리나라 국민의 대사증후군 연령 교정 유병률이 복부비만을 남자 90cm, 여자 80cm을 기준으로 하였을 때, 남자는 20.1%, 여자는 23.9%로 나타났었다.

심혈관 질환과의 연관성도 뚜렷하게 관찰되며 대학병원에 입원한 뇌졸중 환자를 대상으로 한 연구에서도 남자는 36.6%, 여자는 49.3%가 대사증후군을 가지고 있는 것으로 나타났다.

대사증후군이 임상적으로 중요한 이유는 최종 합병증으로 죽상경화증에 의한 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 및 말초 혈관 질환이 발생하기 때문이다 (2004년 대한뇌졸중학회 추계학술대회).

3. 혈청 GGT와 뇌졸중 위험인자와의 관련성

1) 혈청 GGT와 나이

연령에 따른 혈청 GGT 변화에 대해서는 다양한 연구결과를 보고하고 있다. 남자 18~90세를 대상으로 한 이미영 등(2004)의 연구에서는 혈청 GGT가 50세 이상에서는 감소되었으나 전체적으로는 증가 추세를 보였다. 남자 17~86세, 여자 18~90세를 대상으로 한 최 권 등(1999)의 연구에서는 연령의 상승에 따라 대체로 혈청 GGT의 상승을 관찰 할 수 있었으나, 남자군에서는 60대이상 고령인구에서는 연령증가에 따라 GGT의 감소가 관찰되었고, 여자군에서는 60대까지는 상승하였다가 70대이상 고령인구에서 GGT의 감소됨이 관찰되었다. 또한 남성과 여성에서 다변량 회귀분석을 시행한 신주연 등(2005)의 연구에서도 연령은 혈청 GGT의 상승에 유의한 영향을 주고 있었다.

2) 혈청 GGT와 혈당

공복시 혈당치를 정상군 115mg/dl 미만과 내당성군 115mg/dl 이상, 140mg/dl 미만, 당뇨병군 140mg/dl 의 세 군으로 분류하여, 각각의 혈청 GGT치를 비교한 최 권 등(1999)등의 연구 결과 GGT는 각 군에 대하여 20.92±0.14 U/L, 39.78±0.68 U/L, 42.40±1.96 U/L로 공복시 혈당이 증가함에 따라 혈청 GGT치가 증가하는 모습을 보였다.

혈청 GGT와 당뇨병 유병률과의 상관관계를 연구한 이미영 등(2004)에 따르면, GGT가 상승함에 따라 당뇨병 유병율이 증가하였고, 이는 체질량지수,

총 콜레스테롤, 수축기 및 이완기 혈압, ALT 등이 정상일 경우로 보정했을 경우에도 동일한 결과를 나타내었다. 동인한 연구에서 혈청 GGT와 공복혈당 장애 유병률과의 관계는 GGT가 증가함에 따라 공복혈당장애 유병율도 유의하게 증가하였다.

1998년에서 2002년까지 한국인 4,088명을 대상으로 4년간 추적관찰한 결과 혈청 GGT가 상승할수록 당뇨병 유병율 및 상대위험도가 증가한다고 보고되었으며(Lee DH et al., 2003), GGT와 인슐린 저항성과도 깊은 상관관계가 있는 것이 밝혀지기도 했다(Yokoyama et al.,2002).

3) 혈청 GGT와 흡연

흡연과 혈청 GGT의 관계에 대해서는 다양한 연구 결과가 나타나고 있다.

최 권 등(1999)의 연구에서는 성별에 상관없이 흡연여부와 혈청 GGT 수치와는 관련이 없었다.

한편 성별의 차이로 인하여 흡연량과 혈청 GGT 상승의 관련성이 여성에서 남성보다 적다는 결과가 나왔으나(신 주연 등, 2005), 이는 여성에서 남성보다 상대적으로 흡연자 빈도가 적고, 흡연을 하더라도 설문지에 정확히 밝히기를 꺼려하는데에 상당 부분 기인한다고 판단되어, 성별에 따라 흡연이 혈중 GGT의 상승에 영향을 주는 정도가 다소 달리 나타났음에도 불구하고, 남녀 모두에서 흡연이 혈중 GGT의 상승에 독립적으로 유의한 영향을 준다는 연구 결과를 보였다.

또한 신 주연 등(2005)의 연구에서는 혈청 GGT가 흡연량과 양-반응관계를 가지고 있음을 확인할 수 있었다.

4) 혈청 GGT와 음주

혈청 GGT는 알코올 섭취로 인한 간질환의 진단에 널리 이용되어 왔으며 Jousilahti et al.,2002: Teschke et al., 1977), 우리나라에서는 건강검진시 간 기능 검사의 필수항목으로 포함되어 있다.

혈청 GGT가 증가하는 질환은 알코올성 간염, 간내 및 간외 담즙울체, 활동성 만성간염, 간경변증, 지방간, 간암 등의 각종 간담도 질환이다. 특히 알코올과의 관련은 이 효소 특유의 성질이다. 알코올에 의해 간 마이크로소옴 효소가 유도되기 때문에, 습관성 음주자는 일반적으로 높고, 알코올성 간염에서 혈청 GGT는 현저하게 증가한다.

지금까지의 연구에 의하면, 혈청 GGT는 음주빈도 보다는 음주량에 더 많은 영향을 받는다(Anton et al., 1998). 따라서, 혈청 GGT 수치는 술을 여러 날 나누어 마시는 것보다 많은 양의 술을 한꺼번에 마시는 정도를 나타낸다고 할 수 있다.

최 권 등(1999)의 연구에서는 비음주군에 비해 음주군의 혈청 GGT가 높게 나타났으며, 신 주연 등(2005)의 연구에서도 혈청 GGT와 음주력에 양-반응 관계를 확인할 수 있었다.

5) 혈청 GGT와 고지혈증, 그리고 비만

Shiele 등(1977)에 의하면 여자와 비교하여 남자에게 신체질량지수가 증가할수록 혈청 GGT치가 여자 증가치에 거의 2배 이상 증가한다고 보고하고 있다. 또한, 혈청 중성지방은 GGT치에 중요한 영향을 미친다고 보고되고 있다

(Fex et al., 1982).

혈청 GGT치의 변화는 여러 장기의 병적 상황에 의해 영향을 받지만 여기에 독립적인 변수로 작용할 수 있는 것이 체내 지방량이며, 특히 지방간의 정도와 비례관계가 있다고 하겠다. 지방간은 간세포 내에 중성지방과 콜레스테롤 그리고 콜레스테롤에스터가 일부 침착하여 생기는 것으로, 알코올 중독, 당뇨병, 비만, 임신, 장기간의 고영양 수액요법, 기아, 스테로이드 요법, 기타 간독성 약물, 간염 등 다양한 원인에 의해 발생하며, 혈청 GGT치가 지방간의 정도와 유의한 상관관계가 증명되어 하나의 중요한 지표로 이용될 수 있으며, 체내 지방량의 예측인자로 유용하게 이용될 수 있을 것으로 제안되었다(최 권 등, 1999). 체질량지수는 남녀 모두에서 혈청 GGT치와 강한 상관관계가 있다고 보고되고 있으며, 생리적 기전은 명확하지는 않지만 비만이 증가할수록 GGT치는 증가한다고 보고되고 있다(Kristenson et al.,1980).

4. 혈청 GGT와 뇌졸중 사망률

혈청 GGT치는 임상에서 진단용 검사로 자주 사용되고 있는데, 대부분 음주와 간 기능의 지표로서 중요한 역할을 하고 있으며(Wu et al., 1976), 간 질환에서 혈청 GGT치와 alkaline phosphatase치 사이에 연관관계가 있고, 담도질환의 가장 예민한 지표로 여겨져 간질환으로 인한 이환률 및 사망률과의 관련성에 대한 다양한 연구가 진행되었다.

이후, GGT와 간 질환 또는 알코올 섭취와 관련 없는 질환의 이환률 및 사망률과의 연관성에 대한 연구가 1993년에 Congrave 등에 의해 이루어진 이후, 계속되는 몇몇 연구에서 GGT가 모든 원인에 의한 사망률에 대한 독립된 예측인자(predictor)로 작용한다고 보고되었다(Brenner et al., 1997).

혈청 GGT와 뇌졸중과의 관련성은 뇌졸중의 종류에 따라 다른 결과가 보고되고 있다.

혈청 GGT와 출혈성 뇌졸중의 관련성에 대하여 혈청 GGT를 알코올 섭취의 지표로 사용하여, 혈청 GGT의 상승과 출혈성 뇌졸중의 위험증가와는 선형적 관련성이 있음을 확인하고, 혈청 GGT의 상승과 허혈성 뇌졸중의 위험증가는 유의한 차이가 없다고 보고되었다(Bots et al., 2002).

최근에는, 혈청 GGT가 죽상경화증의 생화학적 지표로 사용될 수 있다는 증거가 제시되고 있다. GGT는 경동맥이나 관상동맥의 죽상판에서 발견할 수 있는데 LDL의 산화와 관련하여 동맥경화증의 발생에 역할을 하는 것이 발견되었다(Paolicchi et al., 2004).

알코올 섭취나 간세포 손상으로 인한 혈중 GGT의 상승에 있어서 간세포의 산소성 스트레스의 부하가 하나의 중요한 기전임은 이미 잘 알려진 사실인데,

즉 간세포막에 분포하는 GGT는 세포외부에서 산소성 스트레스를 받으면 이를 대상(counteracting)하기 위하여 세포 밖 글루타치온을 분해하여 세포 내의 필요한 가용 아미노산을 얻는데 관여하며 폐쇄성 간질환, 알코올 섭취, 효소 유도 약물 등이 활성기(free radicals)를 증가시킴으로써 글루타치온의 고갈을 유발하고 이로 인해 GGT의 합성이 증가한다고 알려져 있다(Whitfield, 2001).

이러한 맥락에서 비록 간세포에서의 GGT의 생리학적인 역할이 신체내 다른 부위(신장, 폐 등)에서도 적용이 될 수 있는지, 또는 세포막에서의 GGT의 합성증가가 혈중 GGT의 상승과 직접적인 관련성이 있는지에 대해서는 의문의 여지가 있지만 혈중 GGT를 체내의 전반적인 산소성 스트레스에 반응하는 지표로 볼 수 있다는 가설이 제기되었고 심혈관계 질환, 당뇨, 고혈압, 비만, 운동부족, 흡연, 지질대사 이상 등 병태생리학적으로 산소성 스트레스와 관련이 있는 요인들과 혈중 GGT의 상승과의 관련성이 알려지면서, 이 같은 가설이 설득력을 얻고 있다(김상훈 등, 2002; Jousilahti et al., 2002; Pintus& Mascia., 1996; Stranges et al., 2004; Wannamethee et al., 1995; Whitehead et al., 1996; Yamada et al., 2003). 또한 역학적 연구 뿐 아니라 산소성 스트레스의 생물학적 표지자를 이용한 연구에서도 이 같은 가설을 뒷받침하는 결과를 얻을 수 있었다(Lim et al., 2004).

이러한 혈청 GGT를 산소성 스트레스의 지표로 볼 수 있다는 가설을 지지하는 일련의 연구 결과들을 바탕으로, 한 발 더 나아가 최근의 한 연구에서는 혈청 GGT의 상승이 심혈관계 질환을 비롯한 만성 질환 발생의 조기 예측 지표일 가능성을 제시하기도 하였다(Lee et al., 2003).

혈청 GGT와 심혈관계질환의 위험 증가와의 관련성에 대한 연구가 이루어

져 최근에는 혈청 GGT의 증가가 남자의 경우 출혈성 뇌졸중 뿐만 아니라 허혈성 뇌졸중의 위험 증가와도 관련이 있다고 보고되었으나 여자의 경우 혈청 GGT의 증가가 뇌졸중과 통계적으로 유의한 관련성을 없었다(Ruttmann et al., 2005).

Ⅲ. 연구 방법

1. 연구 대상

이 연구는 국민건강보험공단(NHIC; National Health Insurance Corporation)에 가입한 공무원, 교사, 피부양자인 건강보험가입자 가운데 피부양자를 대상으로 하였다.

1995년의 총 수검자 가운데 혈청GGT 검사를 받은 203,971명을 추출하여 선정하였고 남자는 52,616명, 여자는 151,355명이었다.

2. 자료 수집

이 연구는 1995년의 건강 검진 수검자 중에서 피부양자 중 GGT검사를 실시한 남녀 총 203,971명을 대상자로 하였으며, 자기기입식 설문지를 바탕으로 2년마다 정기검진을 실시하여 2003년 12월까지 8년간 추적되었다.

국민건강보험공단의 정기검진은 지역에 위치한 병원의 의료진에 의해서 표준화된 방식으로 실시되었다.

검진에 참여한 각 병원은 Korean Association of Laboratory Quality Control에 의해서 제시된 내부적인 그리고 외부적인 질적 관리(Quality Control)의 절차가 이루어졌다.

조사 변수로는 일반적인 특성, 건강습관, 혈액검사, 허혈성 뇌졸중으로 인

한 사망유무와 생존 기간, 출혈성 뇌졸중으로 인한 사망유무와 생존 기간, 총 뇌졸중으로 인한 사망유무와 생존 기간을 포함시켰다.

가. 자기기입식 설문지

설문지는 일반적인 특성과 건강습관에 대한 질문이 포함되어 있으며 완성된 설문지는 훈련된 직원에 의해서 재검토되었다(Jee et al., 2005).

일반적인 특성으로는 성별, 나이, 체중, 키, 체질량 지수, 과거력-고혈압 유무/당뇨 유무/종양 질환 유무, 혈압이 포함되어 있다. 건강습관에 대한 내용으로는 흡연량, 흡연기간과 같은 흡연습관, 음주 여부와 음주량을 포함한 음주습관이었다.

나. 혈압

혈압은 표준화된 혹은 자동혈압계를 이용하여 간호사가 혹은 혈압측정에 대한 훈련을 받은 사람들에 의해서 앉은 자세로 측정되었다. 수동혈압계를 이용한 경우에는 수축기와 이완기혈압은 첫째와 다섯째 Korotkoff sounds로 각각 측정되고 기록되었다.

다. 혈액 검사

검사 항목으로는 혈청 GGT, 총 콜레스테롤(Total Cholesterol), 공복혈당(Fasting Blood Sugar)을 분석하였다.

대상자들은 24시간 내에 알코올 섭취나 약물 복용, 격렬한 운동을 삼가게 하였으며, 최소한 9시간 이상 공복상태를 유지하도록 한 후, 상완 정맥(Acute-Cubital Vein)에서 채혈하였다. 채혈한 혈액은 혈액학적 검사와 생화학적 검사의 2가지로 분류하여 분석하였다.

라. 체지방(Blood Pressure & Body Fat)

신장, 체중, 체지방량을 측정하기 위하여 자동 신체 계측기를 이용하여 측정하였는데, 체질량 지수(Body Mass Index , BMI)는 신장의 제곱에 체중을 나눈 값으로 ACSM(1993)의 공식에 의해 산출하였다.

$$\text{BMI(body mass index)} = kg/m^2$$

3. 변수의 정의 및 분류

가. 연속변수

1) 연령

분석 대상자는 30세부터 95세의 연령분포를 보이고 있으며, 평균연령은 55.9세이다.

2) 혈청 GGT

혈중 GGT 수치이다. 분석대상자의 경우, 평균 ± 표준편차는 남자의 경우 47.8±78.3 U/L, 여자의 경우 19.7±21.4 U/L을 보인다. 이 연구에서는 남, 녀 각각에 대하여 quartile로 나누어, 남자는 혈청 GGT<17U/L, 17~<27U/L, 27~<47U/L, ≥47U/L 로 나누어 분류하였고, 여자는 혈청 GGT<11U/L, 11~<15U/L, 15~<22U/L, ≥22U/L로 나누어 분류하였다.

3) 당뇨병

American Diabetes Association(ADA)과 National Diabetes Data Group의 진단 기준에 따라 측정된 Fasting Blood Sugar를 126mg/dl 중심으로 두 부류로 나누었다.

4) 총 콜레스테롤(Total cholesterol)

총 콜레스테롤은 National Cholesterol Education Program(NCEP 1998)와 American Heart Association(AHA) guidelines를 참고하여 <200mg/dl(desirable),200-239mg/dl(borderline-high),≥240mg/dl(high)로 분류하였다.

5) 체질량 지수 (BMI , body mass index)

아시아인의 체형에서는 서구인보다 내장형 비만이 심하여 비만 관련 질환의 이환율이 더욱 높으므로 비만의 기준이 서구인과 달라야한다는 세계비만특별연구위원회(IOTE)의 주장을 수용하여 만들어진 세계보건기구 및 대한비만학회의 정의(강재헌, 2001)에 따라 <18.5kg/m²(저체중),18.5-22.9kg/m²(정상), 23.0-24.9kg/m²(과체중), 25.0-29.9kg/m²(중등도비만), ≥30kg/m²(고도비만)으로 분류하였다.

6) 혈압(Blood pressure)

혈압을 구분하는 가장 최근의 기준으로 2003년 5월에 미국의 국립보건원(National Institutes of Health)에서 개정하여 제시한 JNC 7(The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) guidelines에 따라 Normal, Prehypertension, Hypertension의 세 부류로 나누었다.

Table 1. Definition of hypertension by JNC 7 guidelines

Unit : mmHg

Classification	Systolic Blood Pressure	Diastolic Blood Pressure
Normal(optimal)	〈 120	〈 80
Prehypertension(normal)	< 130	〈 85
Prehypertension(high normal)	130 - 139	85 - 89
Stage1 Hypertension (Mild)	140 - 159	90 - 99
Minor group : Borderline	140 - 149	90 - 94
Stage2 Hypertension(Moderate)	160 - 179	100 - 109
Hypertension (Severe)	≥ 180	≥ 110
Isolated Systolic Hypertension	≥ 140	〈 90
Minor group : Borderline	140 - 149	〈 90

나. 명목변수

1) 성별

남녀로 구분하였다.

2) 흡연

전혀 피운 적이 없는 경우는 Non-smoker, 과거에 피운 적이 있는 경우는 Ex-smoker, 현재 흡연을 하는 경우는 Current smoker로 구분하였다.

3) 음주

현재 음주를 하는 경우는 음주로 규정하고, 음주를 하지 않는 비음주로 구분하여 분석하였다.

4) 뇌졸중

제 9차와 제 10차 개정된 국제질병분류(ICD, International Classification of Disease)코드를 기준으로 한국표준질병사인분류(대한의무기록협회 1996)를 참고하여 뇌졸중(430-438, I60-I69)을 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중 그리고 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중 및 기타 뇌졸중을 합한 총 뇌졸중으로 나누었다(Table 2).

Table 2. International Classification of Disease code of Stroke

Classification	ICD 9	ICD 10
Hemorrhagic stroke	430, 431, 432	I60, I61, I62
Ischemic stroke	433	I63
Other stroke	435, 436, 437	I64, I65, I66 I67, I68, I69
Total stroke	430,431,432,433, 435, 436, 437	I60~I69

4. 분석 방법

이 연구에서의 자료 분석은 SAS 8.01 version 통계 프로그램을 이용하여 전산처리하였으며, 뇌졸중은 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중, 그리고 총 뇌졸중의 세 부류로 나누어 혈청 GGT와 뇌졸중의 사망률의 관련성을 분석하였다. 구체적인 분석 방법은 다음과 같다.

가. 남녀 일반적 특성 분석은 평균(means)와 표준편차(Standard Deviation, S.D)로 나타내었다.

나. 혈청 GGT 수치의 층화별 일반적 특성은 남녀별 혈청 GGT의 quartile 산출 및 t 검정 및 분산분석을 통하여 분석하였다.

다. 혈청 GGT 수치의 층화별 혈압, 체질량 지수, 총 콜레스테롤, 흡연, 음주, 공복 혈당에 대하여 One-way ANOVA분석과 다중비교(Tukey 검정)을 통하여 비교하였다.

라. 통계적 차이는 ANOVA분석을 통하여 유의수준 $p<0.05$로 검정하였다.

마. 남녀별 대상자의 일반적 특성과 혈청 GGT 수치간의 관계 파악을 위해 t-test와 ANOVA분석을 실시하였다.

바. Cox-Proportional Hazard regression Model을 하여 층화별 일반적 특성과 뇌졸중 사망 상대위험비를 분석하였다.

사. Cox-Proportional Hazard Regression Model을 통해 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중과 혈청 GGT간의 사망률을 비교 분석하였다.

Ⅳ. 연구 결과

1. 대상자의 일반적 특성

전체 연구대상자는 총 203,971명으로 남자는 52,616명, 여자는 151,355명이며 전체 평균연령은 55.9세, 남녀 각각 남자 61.9세, 여자 53.7세로 나타났다. 신장은 전체 평균 156.7cm, 남자 평균 165.0cm, 여자 평균 154.0cm이며, 체중은 전체 평균 58.2kg, 남자 평균 62.0kg, 여자 평균 56.8kg이며, 체질량 지수는 전체 평균 23.7kg/m^2, 남자 평균 22.7kg/m^2, 여자 평균 24.0 kg/m^2 이였다.

혈청 GGT는 전체 평균 27.0U/L으로서, 남자는 47.8U/L(±78.3)이었고, 여자는 19.7U/L(±21.4)로서 평균적으로 남성이 여성보다 두 배 이상 높으며 개인차가 크다는 사실을 확인할 수 있었다.

혈압에 있어서 수축기압의 평균은 126.1mmHg, 이완압은 80.7mmHg로 나타났으며, 남녀 평균혈압은 각각 남자 129.4/82.4mmHg, 여자 124.9/80.1mmHg이였다.

공복 혈당의 전체 평균은 94.1mg/dl이며, 남자 97.4mg/dl, 여자 93.0mg/dl로 나타났다. 총 콜레스테롤은 전체 평균은 197.1mg/dl로 나타났으며, 남자 191.0mg/dl, 여자 199.2mg/dl이였다.

알코올 섭취량의 전체 평균은 0.6g/day이며, 남자 2.2g/day, 여자 0.1g/day이였다(Table 3).

Table 3. Baseline characteristics of men and women.

Unit : Mean ± SD

Variables (unit)	Men (n=52,616)	Women (n=151,355)	Total (n=203,971)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Age(year)	61.9 ± 8.5	53.7 ± 9.7	55.9 ± 10.1
Height(cm)	165.0 ± 5.8	154.0 ± 5.5	156.7± 7.4
Weight(Kg)	62.0 ± 9.2	56.8 ± 8.2	58.2 ± 8.8
BMI(kg/m^2)	22.7 ± 2.9	24.0± 3.1	23.7 ± 3.1
GGT(U/L)	47.8 ± 78.3	19.7 ± 21.4	27.0 ± 45.5
SBP(mmHg)	129.4 ± 20.6	124.9 ± 20.5	126.1± 20.6
DBP(mmHg)	82.4 ± 13.0	80.1 ± 13.2	80.7 ± 13.2
FBS(mg/dl)	97.4 ± 33.4	93.0 ± 26.4	94.1 ± 28.5
TC(mg/dl)	191.0 ± 38.7	199.2 ± 39.6	197.1± 39.5
AC(g/day)	2.2 ± 6.7	0.1 ± 0.8	0.6 ± 3.6
Smoking			
Nonsmoker	11,929(22.7)	140,524(92.8)	152,453(74.7)
Ex-smoker	13,705(26.0)	3,506(2.3)	17,211(8.4)
Current smoker	26,982(51.3)	7,325(4.8)	34,307(16.8)
AC			
Non-drinker	19,160(36.4)	130,754(86.4)	149,914(73.5)
Drinker	33,456(63.6)	20,601(13.6)	54,057(26.5)

GGT : γ-glutamyltransferase
SBP : systolic blood pressure
FBS : fasting blood sugar
AC : alcohol consumption
BMI : body mass index
DBP : diastolic blood pressure
TC : total cholesterol

2. 뇌졸중의 위험인자 비교분석

뇌졸중 위험인자들의 각 범주별 혈청 GGT의 평균을 구하고 유의한 차이를 분석하였다.

남자의 경우 나이가 증가함에 따라 혈청 GGT가 증가하다가 60세 이후에 혈청 GGT가 감소하였으며 각 군간 혈청 GGT치의 차이가 있었다.

여자의 경우 나이가 증가함에 따라 혈청 GGT가 증가하다가 70세 이후에 혈청 GGT가 감소하였으며 각 군간 혈청 GGT치의 차이가 있었다.

혈압을 JNC 7의 기준에 따라 정상혈압, 전고혈압, 고혈압의 세군으로 분류하여 분석한 결과 남녀 모두에서 혈압이 상승함에 따라 혈청 GGT치가 증가하였으며 각 군간 혈청 GGT의 차이가 있었다.

남자, 여자 모두 비 흡연자보다는 과거 흡연자가, 과거 흡연자 보다는 현재 흡연자의 평균 혈청 GGT가 증가하였으며 각 군간 혈청 GGT의 차이가 있었다.

체질량지수에 따라 저체중(<18.5kg/m^2), 정상체중(18.5-22.9kg/m^2), 과체중(23-24.9kg/m^2), 비만(25-29.9kg/m^2), 고도비만(≥30kg/m^2)으로 분류하여 분석한 결과, 남자의 경우 BMI가 증가할수록 혈청 GGT 평균치가 감소하다가 BMI 25kg/m^2이상에서 다시 증가하였으며 각 군간 혈청 GGT치의 차이가 있었다.

여자의 경우 BMI가 증가할수록 혈청 GGT 평균치가 감소하다가 BMI 23kg/m^2이상에서 다시 증가하였으며 각 군간 혈청 GGT치의 차이가 있었다.

총 콜레스테롤을 200mg/dl미만, 200-239mg/dl, 240mg/dl이상으로 나

누어 분석한 결과 남자의 경우 200-239mg/dl 구간에서 혈청 GGT가 감소하다가 총 콜레스테롤이 240mg/dl이상인 구간에서 혈청 GGT가 증가하였으며 각 군간 혈청 GGT치의 차이가 있었다. 여자의 경우 총 콜레스테롤이 증가함에 따라 혈청 GGT치가 증가하였으며 각 군간 혈청 GGT치의 차이가 있었다.

공복시 혈당치를 126mg/dl미만과 126mg/dl이상으로 분류하여 분석한 결과 남녀 모두에서 공복시 혈당치가 증가함에 따라 혈청 GGT치가 증가하였으며 각 군간 혈청 GGT치의 차이가 있었다.

알코올 섭취를 음주와 비음주로 분류하여 분석한 결과 남녀 모두에서 음주자가 비음주자에 비해 혈청 GGT치가 증가하였으며 각 군간 혈청 GGT치의 차이가 있었다(Table 4).

Table 4. Comparison of Serum GGT of stratified stroke risk factors in men and women.

Baseline characteristics	Serum GGT					
	Men			Women		
	n	Mean ± SD	P value	n	Mean ± SD	P value
Age(year)						
<50	3,882	45.88 ± 61.75	<0.001	57,209	17.49 ± 17.21	<0.001
50~59	15,651	55.19 ± 90.55		52,126	21.23 ± 23.19	
60~69	23,522	46.71 ± 76.16		31,597	20.97 ± 22.15	
≥70	9,611	39.30 ± 65.93		10,423	20.84 ± 27.88	
Blood pressure						
Normotension	10,882	41.47 ± 71.48	<0.001	44,165	18.05 ± 19.65	<0.001
Prehypertension	17,702	46.09 ± 74.95		52,022	19.24 ± 20.27	
Hypertension	24,032	51.97 ± 83.30		55,168	21.55 ± 23.43	
Smoking status						
Non-smoker	11,929	40.60 ± 65.56	<0.001	140,524	19.41 ± 19.98	<0.001
Ex-smoker	13,705	43.22 ± 67.30		3,506	23.13 ± 32.21	
Current smoker	26,982	53.35 ± 87.72		7,325	24.33 ± 35.24	
BMI(kg/m^2)						
<18.5	3,264	49.36 ± 92.32	0.014	4,109	18.15 ± 31.39	<0.001
18.5~22.9	25,592	48.13 ± 86.11		54,287	17.56 ± 18.89	
23~24.9	12,494	46.58 ± 69.42		39,980	19.38 ± 19.79	
25~29.9	10,775	47.85 ± 62.78		48,075	22.00 ± 23.50	
≥30	491	57.79 ± 69.64		4,904	25.82 ± 23.46	
TC(mg/dl)						
<200	32,506	48.20 ± 82.84	<0.001	81,481	18.10 ± 18.44	<0.001
200~239	14,600	44,20 ± 63.03		46,957	20.55 ± 22.67	
≥240	5,305	55.10 ± 86.67		22,135	23.95 ± 27.01	
FBS(mg/dl)						
<126	48,180	46.60 ± 74.45	<0.001	143,673	19.32 ± 20.19	<0.001
≥126	4,436	71.59 ±115.77		7,682	27.57 ± 36.06	
AC						
Non-drinker	19,160	28.08 ± 34.0	<0.001	130,754	19.14 ± 18.89	<0.001
Drinker	33,456	60.39 ± 93.6		20,601	23.49 ± 32.70	

Table 5는 혈청 GGT와 다른 변수들과의 상관성을 분석한 결과이다.

남자의 경우 연령, 수축기혈압, 이완기혈압, 알코올 섭취량, 총 콜레스테롤, 공복 혈당에서 통계적으로 유의한 상관성을 보였다. 하지만 알코올 섭취량만이 비교적 높은 상관관계를 보였으며(Pearson's coefficient=0.104), 연령과 총 콜레스테롤의 경우 낮지만 음의 상관관계를 보였다(Pearson's coefficient=-0.056, -0.011).

여자의 경우 연령, BMI, 수축기혈압, 이완기혈압, 알코올섭취량, 총콜레스테롤, 공복혈당 모두에서 통계적으로 유의한 상관성을 보였다.

여자는 혈청 GGT와 알코올섭취량의 상관관계가 낮은 반면(Pearson's coefficient=0.048), BMI와 총 콜레스테롤이 비교적 높은 상관관계를 보였다(Pearson's coefficient=0.102, 0.102).

Table 5. Pearson's correlation coefficients between GGT and other variables

Variables	Pearson's coefficient (men)	Pearson's coefficient (women)	Pearson's coefficient (total)
Age(year)	−0.056†	0.069†	0.099†
BMI(kg/m^2)	−0.001	0.102†	−0.013†
SBP(mmHg)	0.056†	0.070†	0.075†
DBP(mmHg)	0.046†	0.067†	0.064†
AC(g/day)	0.104†	0.048†	0.158†
TC(mg/dl)	−0.011‡	0.102†	0.006‡
FBS(mg/dl)	0.093†	0.092†	0.097†

GGT : γ-glutamyltransferase
SBP : systolic blood pressure
FBS ; fasting blood sugar
AC ; alcohol consumption
BMI ; body mass index
DBP : diastolic blood pressure
TC ; total cholesterol
† p<.001
‡ p<.05

뇌졸중의 위험인자들의 연령을 보정한 뇌졸중 종류별 사망 상대위험비를 분석하였다.

혈압의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 정상 고혈압군에 비해 전고혈압군은 1.99배(95% CI 1.35-2.93), 고혈압군은 3.32배(95% CI 2.32-4.75) 높았고, 여자의 경우 정상 혈압군에 비해 전고혈압군은 1.96배(95% CI 1.31-2.96), 고혈압군은 3.07배(95% CI 2.12-4.44) 높았다.

혈압의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 정상 고혈압군에 비해 전고혈압군은 1.59배(95% CI 1.08-2.35), 고혈압군은 3.00배(95% CI 2.11-4.27) 높았고, 여자의 경우 정상 혈압군에 비해 전고혈압군은 1.31배(95% CI 0.99-1.74), 고혈압군은 2.40배(95% CI 1.87-3.08) 높았다.

혈압의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 정상 고혈압군에 비해 전고혈압군은 1.73배(95% CI 1.40-2.13), 고혈압군은 3.30배(95% CI 2.72-3.99) 높았고, 여자의 경우 정상 혈압군에 비해 전고혈압군은 1.38배(95% CI 1.15-1.65), 고혈압군은 2.41배(95% CI 2.05-2.83) 높았다.

흡연상태에서의 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중 모두에서 비흡연군과 과거 흡연군, 현재흡연군의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 이에 반해 여자의 경우 비흡연군에 비해 현재 흡연군의 허혈성 뇌졸중의 위험이 1.37배(95% CI 1.02-1.84), 출혈성 뇌졸중의 위험이 1.68배(95% CI 1.32-2.14), 총 뇌졸중의 위험이 1.49배(95% CI 1.28-1.72) 높았으며 통계적으로 유의하였다. 여자의 비흡연군에 대한 과거흡연군의 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중의 위

험 증가는 통계적으로 유의하지 않았다.

체질량 지수의 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 허혈성 뇌졸중은 저체중군(<18.5kg/m²)에 비해 정상군(18.5-22.9kg/m²)은 2.31배(95% CI 1.41-3.78), 과체중(23-24.9kg/m²)은 2.59배(95% CI 1.55-4.32), 비만(25-29.9kg/m²)은 2.71배 (95% CI 1.61-4.56), 고도비만(≥30kg/m²)은 2.68배(95% CI 0.90-7.98) 이며 고도비만을 제외한 모든 범주에서 통계적으로 유의한 결과를 보였다.

여자의 허혈성 뇌졸중은 저체중군(<18.5kg/m²)에 비해 정상군(18.5-22.9kg/m²)은 1.38배(95% CI 0.80-2.40), 과체중(23-24.9kg/m²)은 1.34배(95% CI 0.76-2.39), 비만(25-29.9kg/m²)은 1.95배 (95% CI 1.11-3.40), 고도비만(≥30kg/m²)은 3.01배(95% CI 1.51-5.96)이며 비만과 고도비만의 범주에서 통계적으로 유의한 결과를 보였다.

하지만, 체질량 지수의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 저체중군(<18.5kg/m²)에 비해 정상군(18.5-22.9kg/m²)은 0.57배(95% CI 0.41-0.79), 과체중(23-24.9kg/m²)은 0.70배(95% CI 0.49-1.00)로 저체중군에 비해 정상군과 과체중군의 출혈성 뇌졸중 위험이 감소하는 결과를 보였으며 통계적으로도 유의하였다. 비만과 고도비만의 경우 결과가 통계적으로 유의하지 않았다.

체질량 지수의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 여자의 경우 체질량 지수 모든 범주에서의 결과가 유의하지 않았다.

체질량 지수의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 저체중군(<18.5kg/m²)에 비해 과체중(23-24.9kg/m²)은 1.27배(95% CI 1.03-1.58), 비만(25-29.9kg/m²)은 1.34배(95% CI 1.08-1.68)로 통계적

으로도 유의한 차이를 보였으나 정상체중과 고도비만의 경우 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

체질량 지수의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 여자의 경우 체질량 지수 모든 범주에서의 결과가 유의하지 않았다.

총 콜레스테롤의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 정상군(<200mg/dl)에 비해 경계군(200-239mg/dl)이 1.19배(95% CI 0.97-1.47), 위험군(≥240mg/dl)이 1.50배(95% CI 1.13-1.99)로 나왔으며 위험군에서만 통계적으로 유의하게 높았다.

총 콜레스테롤의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 여자의 경우 정상군(<200mg/dl)에 비해 경계군(200-239mg/dl)이 1.17배(95% CI 0.91-1.49), 위험군(≥240mg/dl)이 1.82배(95% CI 1.41-2.34)로 나왔으며 위험군에서만 통계적으로 유의하게 높았다.

총 콜레스테롤의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 정상군(<200mg/dl)에 비해 경계군(200-239mg/dl)이 0.92배(95% CI 0.74-1.16), 위험군(≥240mg/dl)이 0.69배(95% CI 0.47-1.01)로 나왔으며 경계군, 위험군 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

총 콜레스테롤의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 여자의 경우 정상군(<200mg/dl)에 비해 경계군(200-239mg/dl)이 0.98배(95% CI 0.81-1.18), 위험군(≥240mg/dl)이 1.17배(95% CI 0.94-1.45)로 나왔으며 경계군, 위험군 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

총 콜레스테롤의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 정상군(<200mg/dl)에 비해 경계군(200-239mg/dl)이 1.06배(95% CI 0.94-1.19), 위험군(≥240mg/dl)이 1.05배(95% CI 0.88-1.25)로 나왔으며 경계군, 위

험군 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

총 콜레스테롤의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 여자의 경우 정상군(<200mg/dl)에 비해 경계군(200-239mg/dl)이 1.08배(95% CI 0.96-1.21), 위험군(≥240mg/dl)이 1.33배(95% CI 1.16-1.51)로 나왔으며 위험군만 통계적으로 유의하게 높았다.

공복 혈당의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 정상군(<126mg/dl)에 비해 비정상군(≥126mg/dl)은 남자 2.12배(95% CI 1.66-2.72), 여자 2.14배(95% CI 1.60-2.86)로 통계적으로 유의하게 높았다.

공복 혈당의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 정상군(<126mg/dl)에 비해 비정상군(≥126mg/dl)은 남자, 여자 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다.

공복 혈당의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 정상군(<126mg/dl)에 비해 비정상군(≥126mg/dl)은 남자 1.46배(95% CI 1.25-1.71), 여자 1.58배(95% CI 1.34-1.86)로 통계적으로 유의하게 높았다.

알코올 섭취의 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중 모두에서 비음주군에 비해 음주군의 위험이 통계적으로 유의하지 않았다. 여자의 경우 비음주군에 비해 음주군이 허혈성 뇌졸중 0.83배(95% CI 0.61-1.13), 출혈성 뇌졸중이 1.56배(95% CI 1.27-1.90), 총 뇌졸중이 1.19배(95% CI 1.04-1.36)으로 출혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 위험이 높게 나왔으며 통계적으로 유의하였다(Table 6).

Table 6. Association between baseline characteristics and risk of mortality from stoke.

Baseline characteristics	Men(n=52,616)			Women(n=151,355)		
	Ischemic stroke	Hemorrhagic stroke	Total stroke	Ischemic stroke	Hemorrhagic stroke	Total stroke
BP						
Normotension	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Prehypertension	1.99 (1.35-2.93)	1.59 (1.08-2.35)	1.73 (1.40-2.13)	1.96 (1.31-2.96)	1.31 (0.99-1.74)	1.38 (1.15-1.65)
Hypertension	3.32 (2.32-4.75)	3.00 (2.11-4.27)	3.30 (2.72-3.99)	3.07 (2.12-4.44)	2.40 (1.87-3.08)	2.41 (2.05-2.83)
Smoking						
Non-smoker	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Ex-smoker	0.93 (0.71-1.21)	0.80 (0.59-1.07)	0.89 (0.77-1.03)	1.03 (0.69-1.55)	1.21 (0.84-1.73)	1.16 (0.95-1.43)
Current smoker	1.21 (0.96-1.53)	1.15 (0.90-1.46)	1.12 (0.99-1.28)	1.37 (1.02-1.84)	1.68 (1.32-2.14)	1.49 (1.28-1.72)
BMI						
<18.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
18.5~22.9	2.31 (1.41-3.78)	0.57 (0.41-0.79)	1.05 (0.86-1.28)	1.38 (0.80-2.40)	0.79 (0.55-1.14)	0.94 (0.74-1.18)
23~24.9	2.59 (1.55-4.32)	0.70 (0.49-1.00)	1.27 (1.03-1.58)	1.34 (0.76-2.39)	0.68 (0.46-1.01)	0.85 (0.66-1.08)
25~29.9	2.71 (1.61-4.56)	0.76 (0.52-1.09)	1.34 (1.08-1.68)	1.95 (1.11-3.40)	0.79 (0.54-1.15)	1.04 (0.82-1.32)
≥30	2.68 (0.90-7.98)	0.81 (0.29-2.27)	1.38 (0.79-2.41)	3.01 (1.51-5.96)	0.88 (0.50-1.53)	1.14 (0.81-1.61)
TC						
<200	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
200~239	1.19 (0.97-1.47)	0.92 (0.74-1.16)	1.06 (0.94-1.19)	1.17 (0.91-1.49)	0.98 (0.81-1.18)	1.08 (0.96-1.21)
≥240	1.50 (1.13-1.99)	0.69 (0.47-1.01)	1.05 (0.88-1.25)	1.82 (1.41-2.34)	1.17 (0.94-1.45)	1.33 (1.16-1.51)
FBS						
<126	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
≥126	2.12 (1.66-2.72)	1.05 (0.75-1.48)	1.46 (1.25-1.71)	2.14 (1.60-2.86)	1.11 (0.81-1.51)	1.58 (1.34-1.86)
AC						
Non-drinker	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Drinker	0.88 (0.73-1.06)	1.20 (0.98-1.48)	0.93 (0.83-1.03)	0.83 (0.61-1.13)	1.56 (1.27-1.90)	1.19 (1.04-1.36)

* Age adjusted relative risk(95% CI) with Cox proportional-hazards model.

3. 혈청 GGT와 뇌졸중의 사망률 분석

혈청 GGT 수치를 네 그룹으로 층화하여 남녀별 각각 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중의 사망률 상대위험비; hazard ratio; relative risk를 비교하였으며, 뇌졸중 위험인자인 나이, 혈압, 흡연, 체질량 지수, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 음주를 모두 통제한 후 Cox's proportional hazard model을 이용하여 분석하였다.

Table 7. Multivariate relative risk of mortality in ischemic stroke, hemorrhagic stroke and total stroke stratified by serum GGT among men

	Serum GGT			
	Q1 <17 (n=12,365)	Q2 17~<27 (n=13,747)	Q3 27~<47 (n=13,326)	Q4 ≥47 (n=13,178)
Total stroke				
No.of deaths	308	403	342	424
RR*(95% CI)	1.0	1.29(1.11-1.49)	1.19(1.02-1.40)	1.67(1.43-1.96)
Ischemic stroke				
No.of deaths	103	121	104	122
RR*(95% CI)	1.0	1.14(0.88-1.49)	1.08(0.82-1.43)	1.44(1.09-1.91)
Hemorrhagic stroke				
No.of deaths	69	104	86	137
RR*(95% CI)	1.0	1.44(1.06-1.96)	1.26(0.91-1.75)	2.14(1.57-2.92)

* Adjusted for age, body mass index, blood pressure, fasting glucose, total cholesterol, smoking and alcohol consumption

남자의 경우 혈청 GGT수치가 Q1(<17)에 비해 Q2(17~<27), Q3(27~<47), Q4(≧47)로 증가할수록 총 뇌졸중의 사망 상대위험비가 각각 1.29배(95% CI 1.11-1.49), 1.19배(95% CI 1.02-1.40), 1.67배(95% CI1.43-1.96) 증가하였으며 통계적으로 유의하였다.

남자의 허혈성 뇌졸중의 사망 상대위험비는 Q1(<17)에 비해 Q4(≧47)만 사망 상대위험비가 1.44배(95% CI 1.09-1.91)로 통계적으로 유의한 증가를 보이고, Q2(17~<27)와 Q3(27~<47)의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비 증가는 통계적으로 유의하지 않았다.

남자의 출혈성 뇌졸중의 사망 상대위험비는 Q1(<17)에 비해 Q2(17~<27)가 1.44배(95% CI 1.06-1.96)로 유의한 증가를 보였고, Q3(27~<47)는 1.26배(95% CI 0.91-1.75) 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, Q4(≧47)는 2.14배(95% CI 1.57-2.92)로 크게 증가하였다(Table 7).

여자의 총 뇌졸중의 사망 상대위험비는 혈청 GGT수치가 Q1(<11)에 비해 Q2(11~<15), Q3(15~<22), Q4(≧22)로 증가할수록 각각 1.07배(95% CI 0.92-1.26), 1.09배(95% CI 0.94-1.27), 1.41배(95% CI 1.22-1.62) 증가하였으며 Q4 에서만 통계적으로 유의한 증가를 보였다.

여자의 허혈성 뇌졸중의 사망 상대위험비는 Q1(<17)에 비해 Q4(≧47)만 사망 상대위험비가 1.66배(95% CI 1.24-2.22)로 통계적으로 유의한 증가를 보이고, Q2(11~<15)와 Q3(15~<22)의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비 증가는 통계적으로 유의하지 않았다.

여자의 출혈성 뇌졸중의 사망 상대위험비는 Q1(<17)에 비해 Q2(17~<27), Q3(27~<47), Q4(≧47) 모두에서 통계적으로 유의한 위험의

증가를 보이지 않았다(Table 8).

Table 8. Multivariate Relative risk of mortality in ischemic stroke, hemorrhagic stroke and total stroke stratified by serum GGT among women

	Serum GGT			
	Q1 <11 (n=46,211)	Q2 11~<15 (n=32,036)	Q3 15~<22 (n=35,933)	Q4 ≥22 (n=37,175)
Total stroke				
No.of deaths	345	286	353	509
RR(95% CI)	1.0	1.07(0.92-1.26)	1.09(0.94-1.27)	1.41(1.22-1.62)
Ischemic stroke				
No.of deaths	75	66	85	139
RR(95% CI)	1.0	1.10(0.79-1.53)	1.17(0.85-1.60)	1.66(1.24-2.22)
Hemorrhagic stroke				
No.of deaths	142	114	140	178
RR(95% CI)	1.0	1.05(0.82-1.34)	1.06(0.84-1.34)	1.21(0.96-1.51)

* Adjusted for age, body mass index, blood pressure, fasting glucose, total cholesterol, smoking and alcohol consumption

연령과 혈청 GGT와의 관련성을 보기 위하여 연령을 60세 미만과 60세 이상으로 나누어 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중 사망 위험비를 비교해 보았다.

남자의 경우 60세 미만과 60세 이상으로 나누어 분석하니, 혈청 GGT 상승에 따른 허혈성 뇌졸중 위험은 60세 미만과 60세 이상에서 통계적으로 유의하지 않았다.

남자의 혈청 GGT상승에 따른 출혈성 뇌졸중의 사망위험비는 60세 미만인 경우 Q1(<17)에 비해 Q4(≧47)는 2.88배(95% CI 1.27-6.57)로 크게 증가하였으며 60세 이상인 경우 Q1(<17)에 비해 Q4(≧47)는 1.91배(95% CI 1.38-2.65) 증가하여 60세 미만에서 혈청 GGT의 상승이 출혈성 뇌졸중의 사망위험비에 더 큰 증가를 가져옴을 알 수 있었다.

남자의 혈청 GGT상승에 따른 총 뇌졸중의 사망위험비는 60세 미만인 경우 Q1(<17)에 비해 Q2(17~<27)가 1.74배(95% CI 1.01-2.99)로 유의한 증가를 보였고, Q3(27~<47)는 1.60배(95% CI 0.92-2.76) 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, Q4(≧47)는 2.11배(95% CI 1.26-3.54)로 증가하였다.

남자의 혈청 GGT상승에 따른 총 뇌졸중의 사망위험비는 60세 이상인 경우 Q1(<17)에 비해 Q2(17~<27)가 1.20배(95% CI 1.03-1.40)로 유의한 증가를 보였고, Q3(27~<47)는 1.10배(95% CI 0.93-1.29) 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, Q4(≧47)는 1.46배(95% CI 1.24-1.71)로 증가하여 60세 미만에서 혈청 GGT의 상승이 총 뇌졸중의 사망위험비에 더 큰 증가를 가져옴을 알 수 있었다(Figure 1).

Figure 1. Adjusted relative risk for stroke mortality by serum GGT and age among men.

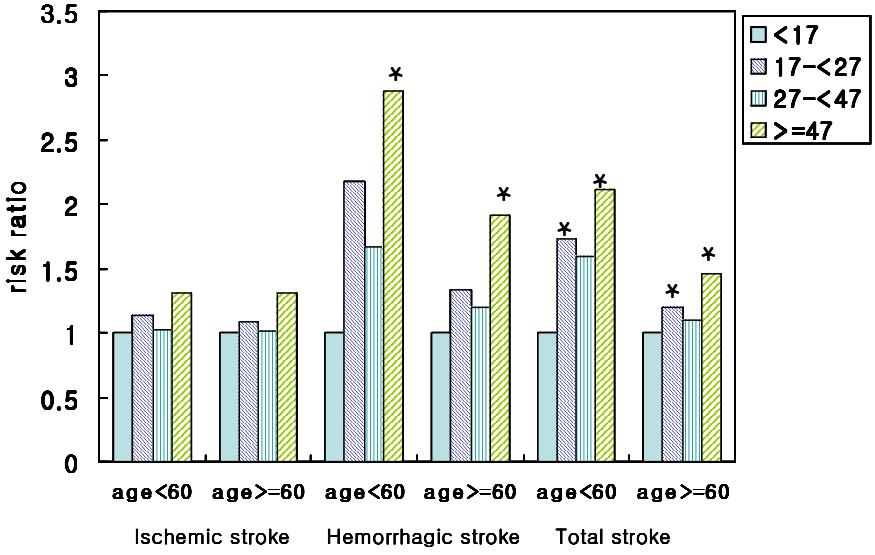

Figure 1. Adjusted for age, body mass index, blood pressure, fasting glucose, total cholesterol and alcohol consumption.
*; 95% CI for adjusted RR does not include 1.

여자의 혈청 GGT상승에 따른 허혈성 뇌졸중의 사망 위험비는 60세 미만인 경우 Q1(<11)에 비해 Q4(≥22)는 1.47배(95% CI 1.08-2.00) 증가하였고 60세 이상인 경우 Q1(<11)에 비해 Q4(≥22)는 2.37배(95% CI 1.04-5.41)로 크게 증가하여, 60세 이상에서 60세 미만보다 혈청 GGT의 상승이 허혈성 뇌졸중의 사망위험비에 더 큰 증가를 가져옴을 알 수 있었다.

여자의 혈청 GGT상승에 따른 출혈성 뇌졸중의 사망 위험비는 60세 미만과 60세 이상에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

여자의 혈청 GGT상승에 따른 총 뇌졸중의 사망위험비는 60세 미만인 경우 Q1(<11)에 비해 Q4(≧22)는 1.29배(95% CI 1.11-1.51)로 증가하였고, 60세 이상인 경우 Q1(<11)에 비해 Q4(≧22)는 1.83배(95% CI 1.32-2.52)로 증가하여, 60세 이상에서 혈청 GGT의 상승이 총 뇌졸중의 사망위험비에 더 큰 증가를 가져옴을 알 수 있었다. (Figure 2).

Figure 2. Adjusted relative risk for stroke mortality by serum GGT and age among women.

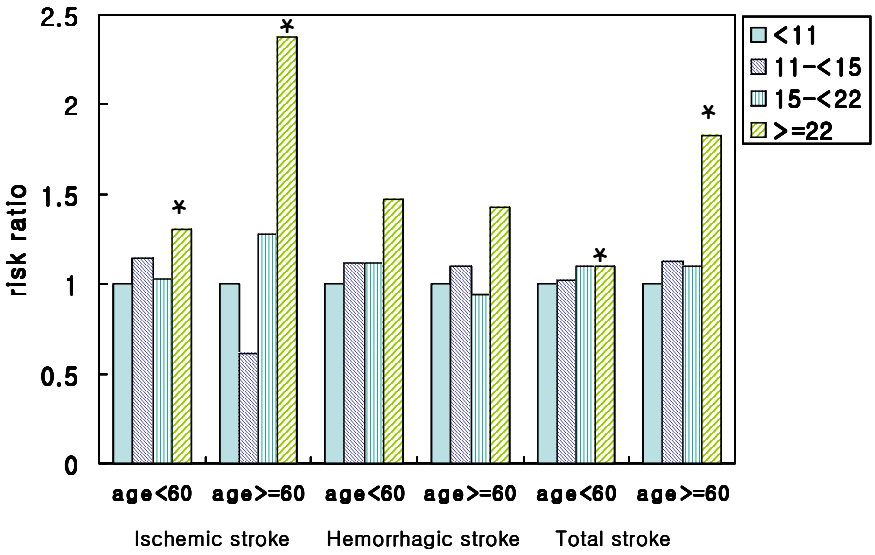

Figure 2. Adjusted for age, body mass index, blood pressure, fasting glucose, total cholesterol and alcohol consumption.
*; 95% CI for adjusted RR does not include 1.

BMI와 혈청 GGT와의 관련성을 보기 위하여 BMI를 정상(<23.0), 과체중(23.0-24.9), 비만(≧25)으로 나누어 혈청 GGT 상승에 따른 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중 사망 위험비를 비교해 보았다.

Figure 3. Adjusted relative risk for stroke mortality by serum GGT and BMI among men.

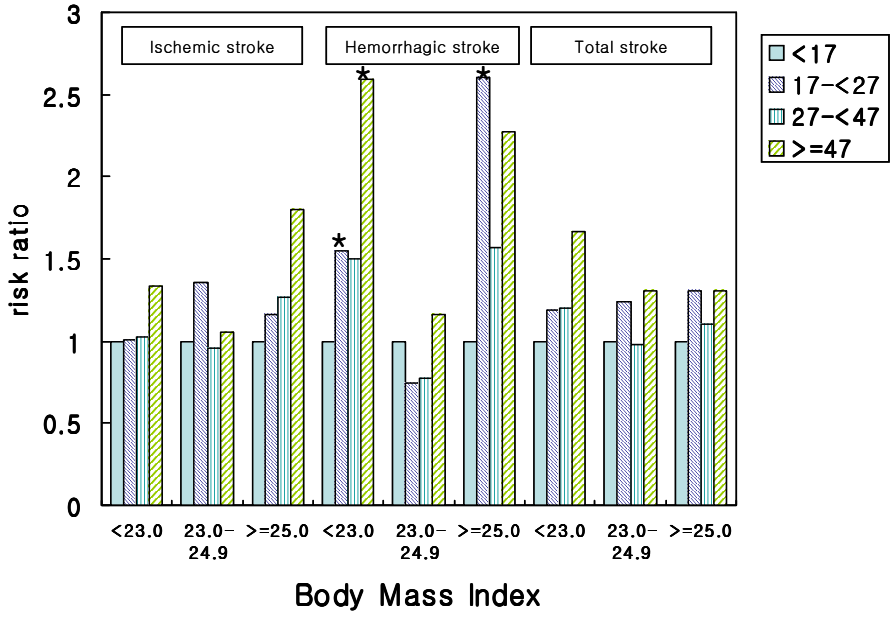

Figure 3. Adjusted for age, body mass index, blood pressure, fasting glucose, total cholesterol and alcohol consumption.
*; 95% CI for adjusted RR does not include 1.

남자의 혈청 GGT상승과 BMI 정도에 따른 허혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 사망 위험비는 BMI 정도에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

다만, 출혈성 뇌졸중의 경우에서만 BMI 정상군(<23)에서도 혈청 GGT 상승에 따라 Q1(<17)에 비해 Q2(17-<27)의 출혈성 뇌졸중 사망 위험비가 1.55배(95% CI 1.02-2.34) 증가하였고 Q4(≧47)은 Q1(<17)에 비해 2.60배(95% CI 1.74-3.86) 증가하였다. 비만(BMI≧25) 군의 출혈성 뇌졸중 사망 위험비는 Q1(<17)에 비해 Q2(17-<27)의 경우 2.61배(95% CI

1.14-5.96) 증가하였다(Figure 3).

여자는 경우 BMI 정상군(<23)의 경우 혈청 GGT수치 Q1(<11)에 비하여 Q4(≧22)인 경우 허혈성뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중의 사망 위험이 각각 1.97배(95% CI 1.27-3.05), 1.64배(95% CI 1.17-2.32), 1.72배(95% CI 1.40-2.12) 증가하였다.

BMI 과체중(23-24.9)인 경우 혈청 GGT수치 Q1(<11)에 비하여 Q4(≧22)인 경우 총 뇌졸중의 사망 위험이 1.38배(95% CI 1.02-1.87)배 증가하고 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중에서는 통계적으로 유의한 위험 증가를 보이지 않았다.

비만(≧25) 인 경우 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Figure 4).

남자의 혈청 GGT상승과 JNC 7 기준에 따른 혈압 정도에 따른 허혈성 뇌졸중의 사망 위험비는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

하지만, 출혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 경우 정상혈압군과 전고혈압군, 그리고 고혈압군 모두에서 혈청 GGT가 상승함에 따라 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중의 사망 위험비가 증가하였다(Figure 5).

여자의 혈청 GGT상승과 JNC 7 기준에 따른 혈압 정도에 따른 출혈성 뇌졸중의 사망 위험비는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

하지만, 허혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 경우 고혈압군에서 혈청 GGT가 상승함에 따라 Q1(<11)에 비하여 Q4의 사망 위험비가 증가하였다(Figure 6).

Figure 4. Adjusted relative risk for stroke mortality by serum GGT and BMI among women.

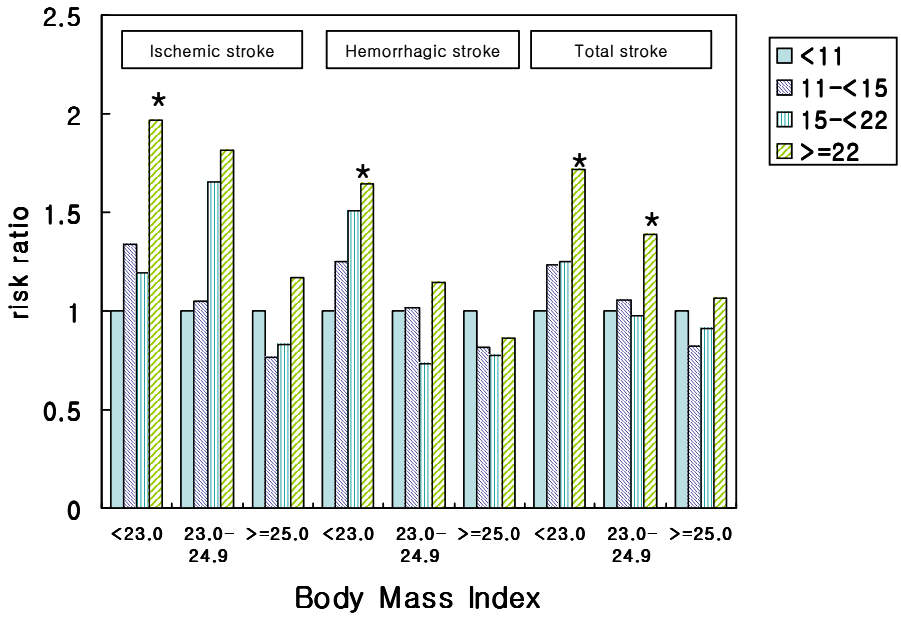

Figure 4. Adjusted for age, body mass index, blood pressure, fasting glucose, total cholesterol and alcohol consumption.
*; 95% CI for adjusted RR does not include 1.

Figure 5. Adjusted rlative risk for stroke mortality by serum GGT and blood pressure among men.

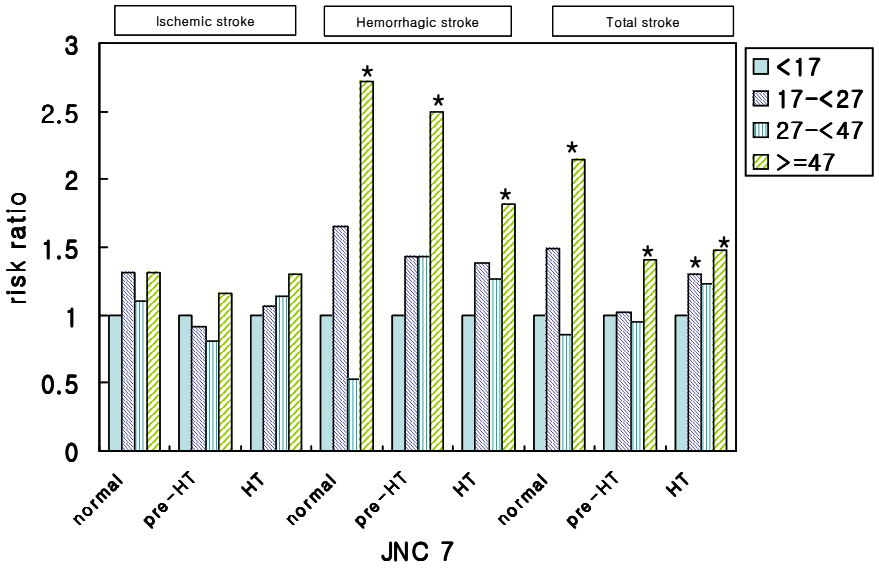

Figure 5. Adjusted for age, body mass index, blood pressure, fasting glucose, total cholesterol and alcohol consumption.

*; 95% CI for adjusted RR does not include 1.

**; JNC 7 기준에 따라 normotension(normal), prehypertension(pre-HT), hypertension(HT)으로 나누었음.

Figure 6. Adjusted RR for stroke mortality by serum GGT and blood pressure among women.

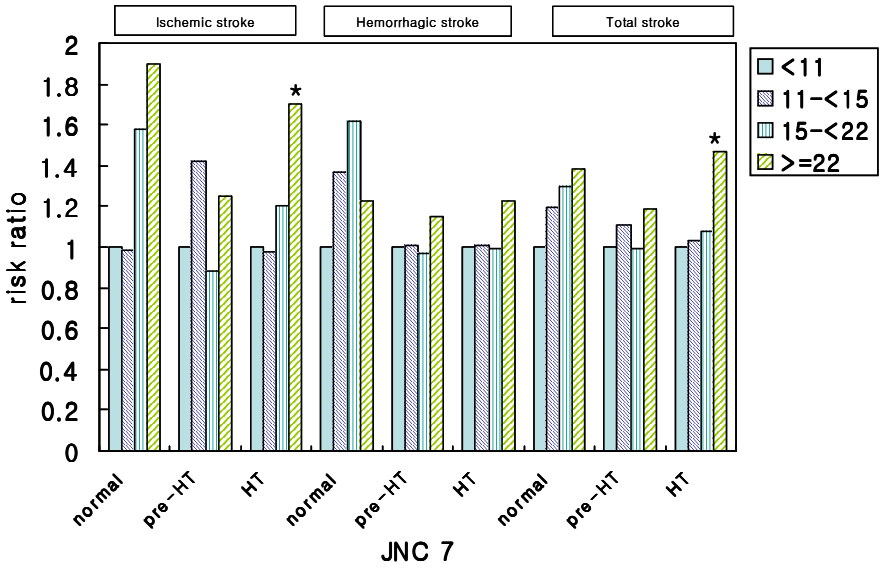

Figure 5. Adjusted for age, body mass index, blood pressure, fasting glucose, total cholesterol and alcohol consumption.

*; 95% CI for adjusted RR does not include 1.

**; JNC 7 기준에 따라 normotension(normal), prehypertension(pre-HT), hypertension(HT)으로 나누었음.

Ⅴ. 고 찰

본 연구에서는 예측인자로 혈청 GGT 수치와 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중의 사망률과의 관련성을 분석하는데 목적을 두고 1995년 국민건강보험공단에서 실시하는 건강검진에 참여한 한국인 중 GGT검사를 받은 남성 52,616명과 여성 151,355명을 대상으로 8년간 추적조사 하였다.

그 결과 혈청 GGT의 증가는 남자의 경우 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중 사망률과 관련성이 있었으며, 여자의 경우 허혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중 사망률과 관련성이 있었다.

1. 나이와 성별 효과

뇌졸중은 백인보다는 동양인에서 호발한다(Dyken, 1984; Kagan, 1980; Worth, 1975). 또 연령은 뇌졸중의 유의한 위험인자로 55세 이후에는 나이가 10세 증가함에 따라 뇌졸중의 발생률은 두 배씩 증가한다(Dyken, 1984; Banford, 1987).

본 연구의 대상자 중 남자는 52,616명이고 여자는 151,355명으로 여자가 3배 가량 많았지만, 총 뇌졸중 사망자 수는 남자 1,493명, 여자 1,477명으로 비슷한 사망자 수를 보였다. 비록 남자의 평균연령이 61.9세로 여자의 53.7세보다 높았고 뇌졸중이 연령과 밀접한 관련이 있기는 하지만, 남자에게서 뇌졸중이 더 많은 영향을 끼침을 알 수 있었다.

본 연구에서는 남자의 경우 혈청 GGT가 상승함에 따라 나이와 관련없이 출혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 사망 위험비가 증가하였다. 하지만, 나이가 60세 미만인 경우에서의 사망위험비가 나이가 60세 이상인 경우에 비하여 높아 혈청 GGT의 상승이 60세 미만의 뇌졸중에 더 많은 영향을 미치고 있음을 확인할 수 있었다.

고혈압이 중년과 노령층에 걸쳐 뇌내출혈의 위험과 직접적으로 관련이 있다고 알려져 있으나, 고령층에 있어서 그 관련성은 약해지는 것으로 보고되었다(Woo et al., 1992).

본 연구에서는 여자의 경우 혈청 GGT가 상승함에 따라 나이와 관련없이 허혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 사망 위험비가 증가하였다. 하지만, 남자와는 달리 나이가 60세 미만인 경우에서 보다 나이가 60세 이상인 경우에 사망 위험비가 더 높았다.

뇌졸중은 남자에서 호발하나 65세 이후에는 성별에 따른 발생률의 차이가 감소한다(Dyken, 1984). Framingham Study에서도 뇌졸중을 포함한 순환기계 질환의 발생률이 50세 이전에는 남자에서 여자보다 약 3배 정도 호발하나 나이가 증가함에 따라 성별에 따른 차이가 감소하여 55-59세에는 2.5배, 60-64세에는 1.5배, 65세 이후에는 여자의 발생률이 남자에 근접한다고 보고하였다(Kannel, 1976).

순환기계 질환 발생률의 성별에 따른 차이가 나이가 증가함에 따라 감소하는 이유로 여성호르몬의 동맥경화증에 대한 보호효과의 가능성이 제기되었다(Tegos, 2001). 즉 폐경으로 난소의 기능이 감퇴하고 그로 인한 에스트로젠의 부족이 뇌졸중 등 순환기계 질환의 발생을 촉진한다는 주장이 있어 왔다(Parrish, 1967; Robinson, 1959). 그렇다면 이른 폐경은 뇌졸중 등의 순환기

계 질환의 위험인자가 될 수 있다.

반면, Hu 등(1999)은 35,616명의 폐경 후 여성을 18년간 추적 조사한 코호트연구에서 자연폐경연령은 허혈성 뇌졸중이나 출혈성 뇌졸중과 통계적으로 유의한 관련성을 보이지 않는다고 보고하였다(Hu, 1999). Snowdon 등(1999)은 5,287명의 자연폐경 여성을 6년간 추적 조사하였는데, 50-54세에 폐경이 된 여성에 비하여 44세 이전에 폐경이 된 여성에서 총사망의 위험도는 유의하게 높았으나, 사망원인이 뇌졸중인 경우만의 세부 분석에서는 유의한 차이를 관찰하지 못하였다(Snowdon, 1989). 또 3,191명의 수술폐경 여성의 추적조사에서도 폐경 연령과 뇌졸중으로 인한 사망간의 유의한 관련성을 관찰하지 못하였다(Snowdon, 1989). 4년간 3,191명 추적 연구에서도 자연폐경연령 및 수술폐경연령과 뇌졸중으로 인한 사망간의 유의한 관련성을 밝히지 못하였다(Cooper, 1988).

2001년 국민 건강 영양 조사에 의하면 여성에서 과체중 및 비만은 52%였으나, 50-64세의 여성에서는 69-75%로 높아지는 것으로 조사되었는데 이는 폐경의 시기와 일치해 폐경이 여성의 비만에 영향을 미칠 수 있음을 의미한다.

여성의 폐경 여부가 뇌졸중과 관련성이 있으나, 이 연구에서는 폐경 여부에 대해서는 조사가 이루어지지 않았다. 하지만, 우리나라의 경우 여성의 평균 폐경 연령은 49.71세(이종화, 2000)임을 고려해 볼 때, 본 연구의 여자 대상자의 평균 연령이 53.7세이고, 30세부터 95세의 분포를 보이며 25%이상이 45세 이상이었으며 최빈도 나이는 40세이고 중간값이 53세이므로 많은 수가 폐경 여성이라고 간주할 수 있다.

GGT치에 있어 성별차이는 여성에서 더 낮은데 이는 생리적인 것으로 보고되고 있다. 경구 피임약 복용은 GGT치를 15% 증가시켰으며 임신은 GGT치

를 25% 감소시켰다. 반면에 폐경후 시기에는 7% 증가됨을 보고하고 있다 (Schiele et al., 1977). 이와 같은 여성에서의 중요한 변화는 GGT와 호르몬 상태와의 상관관계를 암시하는 소견일 것으로 생각되며 최 권 등(1999)의 연구에서도 혈청 GGT평균치가 폐경전 9.96U/L, 폐경후 16.46U/L로 폐경후가 폐경전 보다 높았다.

2. 뇌졸중의 위험인자와 혈청 GGT

혈중 GGT는 간세포 손상, 알코올 섭취, 효소 유도 약물의 복용 등에 의해 주로 상승한다고 알려져 있지만 이외에도 산소성 스트레스의 체내 부하와 관련하여 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심혈관계 질환, 뇌졸중, 흡연, 비만, 운동부족 등에 의해서도 상승하게 된다(김상훈 등, 2002; Jousilahti et al., 2002; Lim et al., 2004; Park & Kang., 2004; Wannamethee et al.,1995; Whitehead et al., 1996; Yamada et al., 2003). 또한 혈중 GGT의 상승이 사망률을 증가를 가져온다는 연구 결과도 있는데(Arndt et al., 1998), 이는 혈중 GGT의 상승 자체가 독립적인 건강위험 요인이 될 수 있다는 점을 시사한다.

본 연구의 결과상 연구 대상자들의 혈중 GGT의 평균은 남성에서 평균(±SD)이 47.8 U/L(± 78.3)이었고, 여성에서는 19.7 U/L(±21.4)로서, 일반 인구집단에서의 혈중 GGT의 정상범위를 남성에서 5-55 U/L, 여성에서 2-20 U/L으로 본다면(이귀녕과 이종순, 1996), 연구대상자들의 혈중 GGT는 대체적으로 정상 범위로 있다고 보여 지나 개인차가 상당히 크다는 것을 알 수 있다.

본 연구에서는 남자의 경우 연령이 증가함에 따라 혈청 GGT가 상승하다가 60세 이상의 인구에서 혈청 GGT치의 감소가 관찰되었고, 여성의 경우 연령이 증가함에 따라 혈청 GGT가 상승하다가 70세 이상 고령인구에서는 혈청 GGT치의 감소가 관찰되었는데, 이는 남자군에서 60대 이상 고령인구에서는 연령 증가에 따라 혈청 GGT치의 감소가 관찰되었다고 여자의 경우 70대 이상 고령인구에서 혈청 GGT치가 감소됨이 관찰되었다는 최 권 등(1999)의 연구와 일치하였다.

혈중 GGT의 상승에 대한 성별에 따른 분석을 했던 한 연구에서는 BMI, Total cholesterol, 혈압 등이 남성과 여성 모두에서 관련이 있다고 하였고, 혈중 혈당과 흡연기간은 오히려 여성에서만 유의하다는 결과를 제시한 바 있다(Skurtveit & Tverdal., 2003). 또 다른 연구에서도 혈중 GGT의 수준에 영향을 주는 요인이 성별에 따라 달랐다는 결과가 있었고(Yamada et al., 2003), 성별이 산소성 스트레스와 관련한 강력한 예측 요인일 수 있다는 사실로 미루어 볼 때(Block et al., 2002), 혈청 GGT의 수준을 결정하는 요인들과 그 상호 관련성이 성별에 따라 실제로 다르게 나타난다.

본 연구에서는 흡연량과 혈중 GGT의 상승이 남성과 여성에서 모두 유의하게 나타났다.

흡연은 산소성 스트레스의 부하를 증가시킨다고 알려져 있고(Kim et al., 2003; Park & Kang; 2004; Sandhir et al., 2003; Sobczak et al., 2004; Vaart et al., 2004) 이같은 산소성 스트레스의 부하로 인하여 심혈관계 질환 등의 발생위험을 증대시킨다고 알려져 있는데(Burke & Fitzgerald., 2003; Jousilahti et al., 2002; Yamada et al., 2003), 흡연이 혈중 GGT의 상승을 유발할 수 있다는 사실은 혈중 GGT가 산소성 스트레스의 반영 지표라는 주장을 강하게 지지한다고 볼 수 있다(신 주연 등, 2005).

기존의 한 연구에서 혈청 GGT의 상승에 영향을 주는 가장 강력한 원인인자가 체중증가라고 보고한 결과가 있었는데(Nakanishi et al., 2000), 본 연구에서는 남자의 BMI가 혈청 GGT와 음의 상관관계가 있다고 나왔으나 통계적으로는 유의하지 않았다.

혈청 GGT와 당뇨병과의 관련성에 있어 당뇨병이 있을 경우 지방간이 잘 생기기 때문에 혈청 GGT가 당뇨로 인한 간의 인슐린 저항성과 관련되어 상승된다고 하는 해석되기도 하나(Nomura et al., 1986; Ikai et al.,1995), 젊은 성인을 대상으로 조사한 CARDIA study에 의하면 지방간일 경우 상승하게 되는 AST가 정상일 경우에는 혈청 GGT가 증가할수록 당뇨병 유병율은 증가했으나, AST가 높을 경우에는 혈청 GGT와 당뇨 유병율의 상관관계가 적어 GGT가 단순히 당뇨성 지방간 때문에 증가된 것은 아니라는 보고가 있었다(이미영 외, 2004).

3. 혈청 GGT와 뇌졸중의 사망률

본 연구에 의하면 알코올 섭취의 생화학적 지표로 간주되어 오던 혈청 GGT의 증가가 남녀 모두에서 총 뇌졸중 및 허혈성 뇌졸중 사망의 위험도와 관련이 있다는 결과를 보인다. 하지만, 혈청 GGT증가는 남자의 출혈성 뇌졸중 사망의 위험도 증가와 관련이 있었지만, 여자의 출혈성 뇌졸중 사망의 위험도 증가와는 통계적으로 유의하지 않았다.

많은 역학 연구들이 알코올과 뇌졸중 사망률과의 관련성을 파악하기 위해 시행되었다. 알코올의 섭취는 출혈성 뇌졸중과 허혈성 뇌졸중의 위험을 모두 증가시킨다. 출혈성 뇌졸중의 위험도는 알코올 소비량의 증가와 비례적으로 함께 증가하고, 알코올 섭취와 허혈성 뇌졸중 간에는 J -shaped association 이 있다.

알코올의 섭취가 뇌졸중을 일으키는 생물학적 mechanism에 대해서는 확정적인 증거는 아직은 없지만, 알코올이 지질대사와 혈류 변화 그리고 oxidative factors에 영향을 준다고 알려져 있다(De Oliviera et al., 2000; Mukamal et al., 2001). 알코올의 칼로리 섭취로 인해 알코올은 비만과 고혈압과도 연관이 있다(Langer et al., 1992).

혈청 GGT의 증가는 고혈압과 관련이 있으며(Saunders et al., 1981; Yamada et al., 1991), 알코올 섭취와도 관련이 있다.

혈청 GGT는 음주빈도 보다는 음주량에 더 많은 영향을 받는다(Anton et al., 1998). 따라서, 혈청 GGT 수치는 술을 여러 날 나누어 마시는 것보다 많은 양의 술을 한꺼번에 마시는 정도를 나타낸다고 할 수 있다.

본 연구에서는 혈청 GGT 수치와 뇌졸중 사망률 위험 증가가 혈압과 알코

올 섭취량을 보정한 후에도 나타나고 있으며, 특히 남자의 출혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 경우 정상혈압군에서도 혈청 GGT가 상승함에 따라 사망 위험비가 통계적으로 유의하게 높아지는 것을 확인할 수 있어 혈청 GGT가 뇌졸중에 미치는 영향이 단지 알코올 섭취를 통한 고혈압에 의한 것이 아님을 확인할 수 있었다.

최근의 몇몇 연구들에서 GGT는 간과 신장에서 뿐만 아니라 뇌혈관 내피세포, 주변세포 그리고 대부분의 다른 뇌혈관 세포 형태에서 표현됨이 밝혀졌고(Frey et al., 1991), 그리하여 GGT의 활동이 blood-brain barrier의 생화학적 지표로 상용될 수 있음이 주장되었다. 이러한 주장은 GGT가 죽상경화판의 생성에 있어 손상된 뇌혈관 내피세포에 의해 분비가 되기 때문에 GGT가 뇌혈관질환 예측에 사용될 수 있음이 제기되었다.

Nikkari 등은 GGT상승이 고콜레스테롤혈증과 고중성지방혈증과 같은 지단백 대사에 adverse effect를 가져올 수 있다는 것을 제안했다(Nikkari et al., 2001). GGT는 대사 증후군과 type 2 당뇨병과도 관련이 있다(Nakanishi et al., 2004; Lee et al., 2004).

본 연구에서 혈당, 고혈압, 총 콜레스테롤, 흡연, 비만 등의 죽상경화증 관련 위험 인자들을 보정한 후에도 혈청 GGT 상승이 뇌졸중의 사망 위험 증가와 관련이 있다는 결과는 혈청 GGT가 뇌졸중 사망위험 증가의 독립적인 예측인자로 사용될 수 있음을 보여준다.

중년 여성을 대상으로 한 전향적 연구(Jousilahti et al., 2000)에서 여성의 경우 혈청 GGT의 상승이 허혈성 뇌졸중 및 총 뇌졸중의 위험증가와 관련이 있었으며, 특히 혈청 GGT의 상승이 지주막하 출혈과는 상당한 관련성이 있었지만, 혈청 GGT의 상승이 뇌내출혈과는 관련이 없었다.

또 다른 연구에서 혈청 GGT의 상승은 여자의 심혈관계질환 사망 위험도 증가와 관련이 있었지만, 세부 질환 분석에서 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중 위험 증가과는 관련이 없었다(Ruttmann et al., 2005).

본 연구에서는 여자의 경우 혈청 GGT의 상승은 허혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 사망 위험비의 증가와 관련이 있고, 출혈성 뇌졸중의 사망위험비 증가와는 관련이 없었다.

4. 연구의 의의 및 한계점

혈청 GGT와 뇌졸중 사망과의 관련성 연구는 주로 국외의 사례로, 국내에서는 혈청 GGT와 심혈관계 질환 및 뇌혈관질환의 위험요소와의 관련성에 대한 몇몇 연구가 있어왔으나, 혈청 GGT와 뇌졸중과의 관련성에 대한 연구는 아직 미흡한 실정이다.

연구대상자 규모가 크고(남자 52,616명, 여자 151,335명), 추적관찰기간이 8년인 한국인의 코호트로 혈청 GGT와 뇌졸중 사망과의 관련성을 연구했다는 점이 본 연구의 가장 큰 의미라 할 수 있을 것이다.

본 연구의 한계점으로 다음과 같은 점이 지적될 수 있겠다.

1. 추적 기간이 8년으로 장기간 이루어져 중도 절단된 자료가 많이 발생하였다. 중도 절단된 자료가 발생하는 이유는 대상자가 개인적 사정으로 중도 하차하거나 연구와 관련성 없는 이유로 사망하는 등을 들 수가 있다. 또한 중도 절단된 자료가 많아지면 Cox's proportional hazard model의 결과가 Logistic regression과 같아지게 될 가능성이 높다.

2. 이 연구에서는 뇌졸중에 영향을 줄 수 있는 고혈압, 당뇨, 암, 간기능 이상 등의 과거력에 대해 분석을 하지 않았으므로 이와 연관된 추후 연구가 필요하다.

3. 혈청 GGT 검사법이 표준화 되지 않았다. 그러나, 검진에 참여한 각 병원은 Korean Association of Laboratory Quality Control에 의해서 제시된 내부적인 그리고 외부적인 질적 관리(Quality Control)의 절차가 이루어졌다.

4. 우리나라에서 시급한 문제인 뇌졸중에 대해서는 서구에서 유병율이 낮아 폐경과의 관련성에 대한 연구가 많지 않다. 여성의 폐경 여부가 뇌졸중과

높은 관련성이 있고, 여성의 혈청 GGT가 폐경과 연관이 있으나, 이 연구에서는 폐경여성으로 구분 짓지 않았으므로 추후 연구가 필요하다.

5. 흡연과 알코올 섭취는 자기기입식 설문지 작성에 의해 이루어 졌다. 알코올의 경우 혈청 GGT와 뇌졸중의 위험 모두와 관련이 있으므로, 알코올 섭취량의 측정 error는 residual confounding의 원인이 될 수 있다.

6. 마지막으로, 사망자료의 부정확성과 뇌졸중 진단의 신뢰성 결여 등의 문제점을 들 수 있겠다. 그러나 한국에서, Computed Tomography와 Magnetic Resonance Imaging이 뇌졸중의 진단에 일상적으로 사용되고 있고, 보험 청구를 위해서는 방사선전문의의 판독이 필요하다는 점과, 2000년 전국 152개 병원 survey결과 뇌졸중으로 인한 병원 입원의 89%가 computed tomography 그리고/또는 magnetic resonance imaging 이 사용되었다는 점, 그리고 본 연구에 사용된 사망자료의 사망진단자중 74.3%가 의사(사망원인 통계 연보, 2001)임을 감안해 본다면 어느 정도의 정확성 및 신뢰도를 인정할 수 있다.

따라서 혈청 GGT와 뇌졸중과의 관련성에 대한 추후 연구에서는 뇌졸중 관련 기왕증이 함께 고려되고, 여성의 경우 폐경의 독립적 영향까지도 함께 분석되어야 할 것이다. 또한 연구 설계 단계에서 혈청 GGT의 표준화된 검사 방법을 사용하여 분류오류(misclassification error)를 최소화하여야 할 것이다. 그리고 알코올 섭취 정도에 민감도와 특이도가 높은 다른 검사가 병행된다면, 알코올 섭취량의 측정 error를 최소화할 수 있을 것이다.

뇌졸중은 발생 후 손상된 뇌조직과 그 기능을 완전히 회복할 수 없으므로 본 연구결과를 통해 뇌졸중으로 인한 사망을 예방하고자 하나, 더욱 장기적인 추적기간을 통하여 사망률보다는 보건학적으로 더 의미있는 뇌졸중의 발생률을 나타내는 혈청 GGT 수치에 대한 연구가 더욱 필요하다.

Ⅵ. 결 론

이 연구는 전향적 연구 설계를 통하여 혈청 GGT 수치와 뇌졸중 사망률 간의 관련성을 알아보고자 하였다.

연구 대상자는 국민건강보험공단에 가입한 건강보험가입자 가운데 1992년부터 1995년의 건강 검진 수검자 중 피부양자인 남녀 총 412,653명 가운데 1995년 혈청 GGT 검사를 시행한 203,971명을 대상으로 하였고, 자기기입식 설문지를 바탕으로 2년마다 정기검진을 실시하여 2003년 12월까지 8년간 추적되었다.

뇌졸중은 제 9 차와 제 10 차 개정된 국제질병분류(ICD, International Classification of Disease)코드를 기준으로 만들어진 한국질병사인분류를 참고하였으며, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중 및 기타 뇌졸중을 합친 총 뇌졸중으로 하여 크게 세 분류로 나누었다.

통계 분석은 SAS 8.01을 사용하였으며, 연구 결과는 다음과 같다.

첫째, 뇌졸중 위험인자와 혈청 GGT 수치에서는 혈압, 공복 혈당, 흡연, 음주, 총 콜레스테롤은 정상 범주에 비해 평균 혈청 GGT 수치가 상승함을 알 수 있었으며 통계적으로 유의하였다. 다만, 남자의 경우 총 콜레스테롤이 상승함에 따라 평균 혈청 GGT가 감소하다가 증가하였다.

나이의 상승에 따라 평균 혈청 GGT 수치가 상승하다가 감소하였으며 통계적으로 유의하였다.

BMI가 증가할수록 혈청 GGT 평균치가 감소하다가 증가하였으며 각 군간 혈청 GGT치의 차이가 있었다.

둘째, 뇌졸중 위험인자와 연령을 보정한 뇌졸중 종류별 사망 상대위험비를

알아본 결과, 혈압의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 정상 혈압군에 비해 고혈압군은 3.32배 높았고, 여자의 경우 정상 혈압군에 비해 고혈압군은 3.07배 높았다.

혈압의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 정상 고혈압군에 비해 고혈압군은 3.30배 높았고, 여자의 경우 정상 혈압군에 비해 고혈압군은 2.40배 높았다.

혈압의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 정상 고혈압군에 비해 고혈압군은 3.30배 높았고, 여자의 경우 정상 혈압군에 비해 고혈압군은 2.41배 높았다.

흡연상태에서의 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중 모두에서 비흡연군과 과거 흡연군, 현재흡연군의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 이에 반해 여자의 경우 비흡연군에 비해 현재 흡연군의 허혈성 뇌졸중의 위험이 1.37배, 출혈성 뇌졸중의 위험이 1.68배, 총 뇌졸중의 위험이 1.49배 높았다.

체질량 지수의 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 저체중군(<18.5kg/m²)에 비해 정상군(18.5-22.9kg/m²)은 2.31배, 과체중(23-24.9kg/m²)은 2.59배, 비만(25-29.9kg/m²)은 2.71배 (95% CI 1.61-4.56) 높았다. 여자의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 저체중군(<18.5kg/m²)에 비해 비만(25-29.9kg/m²)은 1.95배, 고도비만(≥30kg/m²)은 3.01배 높았다.

체질량 지수의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 저체중군(<18.5kg/m²)에 비해 정상군(18.5-22.9kg/m²)은 0.57배, 과체중(23-24.9kg/m²)은 0.70배로 저체중군에 비해 정상군과 과체중군의 출혈성 뇌졸중 위험이 감소하였다. 체질량 지수의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비

는 여자의 경우 체질량 지수 모든 범주에서의 결과가 유의하지 않았다.

체질량 지수의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 저체중군(<18.5kg/m²)에 비해 과체중(23-24.9kg/m²)은 1.27배, 비만(25-29.9kg/m²)은 1.34배 증가하였으나, 정상체중과 고도비만의 경우 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 체질량 지수의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 여자의 경우 체질량 지수 모든 범주에서의 결과가 유의하지 않았다.

총 콜레스테롤의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 정상군(<200mg/dl)에 비해 위험군(≥240mg/dl)이 1.50배 높았다. 총 콜레스테롤의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 여자의 경우 정상군(<200mg/dl)에 비해 위험군(≥240mg/dl)이 1.82배 높았다.

총 콜레스테롤의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 남녀 모두에서 관련성이 없으며 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

총 콜레스테롤의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 관련성이 없으며 통계적으로 유의하지 않았다. 총 콜레스테롤의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 여자의 경우 정상군(<200mg/dl)에 비해 위험군(≥240mg/dl)이 1.33배 높았다.

공복 혈당의 허혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 정상군(<126mg/dl)에 비해 비정상군(≥126mg/dl)은 남자 2.12배, 여자 2.14배 높았다.

공복 혈당의 출혈성 뇌졸중 사망 상대위험비는 정상군(<126mg/dl)에 비해 비정상군(≥126mg/dl)은 남녀 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다.

공복 혈당의 총 뇌졸중 사망 상대위험비는 정상군(<126mg/dl)에 비해 비정상군(≥126mg/dl)은 남자 1.46배, 여자 1.58배 높았다.

알코올 섭취의 뇌졸중 사망 상대위험비는 남자의 경우 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중 모두에서 비음주군에 비해 음주군의 위험이 통계적으로 유의하지 않았다. 여자의 경우 비음주군에 비해 음주군이 출혈성 뇌졸중이 1.56배, 총 뇌졸중이 1.19배 높았다.

셋째, 나이, 혈압, 흡연, 체질량 지수, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 음주를 통제한 후, 혈청 GGT수치를 남녀별 사분위수로 나누어 Cox's proportional hazards models을 이용하여 혈청 GGT상승에 따른 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중의 사망 상대위험비를 분석하였다.

남자의 경우 혈청 GGT수치가 증가할수록 총 뇌졸중의 사망 상대위험비가 증가하였으며 허혈성 뇌졸중의 사망 상대위험비는 Q1(<17)에 비해 Q4(≥47)의 사망 상대위험비가 1.44배로 통계적으로 유의한 증가를 보이고, 출혈성 뇌졸중의 사망 상대위험비는 Q1(<17)에 비해 Q2(17~<27)가 1.44배, Q4(≥47)는 2.14배로 크게 증가하였으며 총 뇌졸중의 사망 상대위험비는 Q1(<17)에 비해 Q2(17~<27)가 1.29배, Q3(27~<47)가 1.19배, Q4(≥47)가 1.67배 상승하였다.

여자의 총 뇌졸중의 사망 상대위험비는 Q1(<11)에 비해 Q4(≥22)가 1.41배 증가하였고, 허혈성 뇌졸중의 사망 상대위험비는 Q1(<17)에 비해 Q4(≥47)가 1.66배 증가하였으며, 출혈성 뇌졸중의 사망 상대위험비는 혈청 GGT증가와 관련하여 통계적으로 유의한 위험의 증가를 보이지 않았다.

연령을 60세미만과 60세 이상으로 나누어 혈청 GGT 증가에 따른 뇌졸중 사망률 상대위험비를 분석해 보았다. 남자의 경우 60세 이상에서보다 60세 미만에서 혈청 GGT의 상승이 출혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 사망 위험비에 더 큰 증가를 가져왔다. 여자의 경우 60세 미만에서보다 60세 이상

에서 혈청 GGT의 상승이 허혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 사망 위험비에 더 큰 증가를 가져왔다.

혈압 정도에 따른 혈청 GGT 증가의 뇌졸중 사망률 상대위험비 분석에서 남자는 출혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 경우 정상혈압군과 전고혈압군, 그리고 고혈압군 모두에서 혈청 GGT가 상승함에 따라 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중의 사망 위험비가 증가하였고, 여자는 허혈성 뇌졸중과 총 뇌졸중의 경우 고혈압군에서 혈청 GGT가 Q1(<11)에 비하여 Q4의 사망 위험비가 증가하였다.

이상의 연구 결과를 종합하여 보면, 혈청 GGT 수치가 높아짐에 따라 남자는 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중으로 인한 사망의 위험이 높아지며, 여자의 경우 허혈성 뇌졸중, 총 뇌졸중으로 인한 사망의 위험이 높아지지만, 출혈성 뇌졸중과는 관련성이 없었다.

뇌졸중은 발생 후 손상된 뇌조직과 그 기능을 완전히 회복할 수 없으므로 이러한 결과를 통해 뇌졸중으로 인한 사망을 예방하고자 하며, 사망률보다 보건학적으로 더 의미 있는 뇌졸중의 발생률과 혈청 GGT 수치에 대한 관련성 연구가 더욱 필요하다.

참 고 문 헌

고창현,구영환,김형기 등. 대한신경외과학회지 1995;24(5)

국립재활원. 시범사업 보고서(1995-1997) 1997;81-111

권도익, 고창남, 조기호 등. 한방병원 심계내과 내원환자에 대한 임상연구. 경희의학 1996;12(2):200-13

권준철. 중풍 발생에 영향을 미치는 요인 : 서울 시내 일부 한방 병원 입원환자를 중심으로. 경산대 보건대학원 1996;22-9

김상훈, 이지나, 홍윤철. 출퇴근 소요시간이 남자 근로자의 혈중 Gamma-glutamyltransferase에 미치는 영향. 대한산업의학회지 2002;14(4):418-25

김승은, 김도형, 고창남 등. 한방병원에 입원한 뇌졸중 환자의 역학적 동향에 대한 임상적 고찰. 대한한의학회지2000;21(4):104-11

남선우, 정진상, 최영철 등. 고혈압 환자에서 발생한 뇌졸중 유형관련요인에 관한 연구. 대한신경과학회지 1995;13(2):171-6

노영무. 흡연과 심혈관질환. 대한의학협회지 1987;30(8):837-41

대한노인병학회. 뇌졸중의 역학과 병리기전. 대한노인병학회지 1993;3(3):5-17

송일환, 오동환, 강흥선 등. 우리나라 뇌졸중의 최근 10년간 변화양상에 대한 연구. 대한내과학회지 1992;43(5):637-44

신건민, 이동국, 이상도 등. 뇌졸중의 위험인자에 대한 조사, 대한 신경과학회지 1988;6(2): 218-27

신주연, 김용규, 박신구 등. 혈중 감마지티피 상승의 임상적 의의. 대한산업의학회지 2005;17(1):1-9

양대진. 흡연과 중풍발생의 관련성에 관한 연구. 경희대학교 대학원 석사학위 논문 2000

용형순, 고성규. 뇌졸중 환자 96례에 대한 임상적 고찰. 대한한방내과학회지 1998;19(1):85-96

원종임. 뇌졸중에 영향을 미치는 생활습관 요인 : 흡연, 음주,비만, 식습관을 중심으로. 연세대 보건대학원 1996;22-6

이광호. 뇌졸중의 예방. 대한의학협회지 1992;35:1007-12

이귀녕, 이종순. 임상병리파일, 제2판. 의학문화사 1996;256-59

이근호, 이원용, 홍승봉 등. 청장년층 뇌졸중 환자의 연구, 대한신경과학회지 1993;11(1): 43-53

이미영, 원찬식, 고장현 등. 혈청 감마지티와 당뇨병 유병률과의 상관관계. 대한내과학회지 2004;67:498-505

이종화. 중년여성의 폐경과 건강증진행위와의 관계 연구. 한양대학교 행정대학원 석사학위논문 2000

윤영숙. 성인남성에서 체질량 지수의 변화와 생활습관 및 심혈관 질환 위험 인자의 변화와의 관계. 울산대학교 대학원 석사학위논문2001

전중선, 전세일, 박승현 등. 뇌졸중의 최근 역학적 동향. 대한재활의학회지 1998;22(6):1159-65

정명희. 흡연의 약리학. 대학의학협회지 1987;30(8):831

정병식, 이상훈, 윤형석 등. 뇌졸중 발생 위험인자 및 생활습관에 관한 임상적 고찰 : 환자 대조군 연구 419례. 대한침구학회지 2001;18(6):14-26

최권, 김병익, 조용균 등. 지방간에 대한 혈청 gamma-glutamyltransferase의 진단적 유용성 및 다른 인자와의 상관관계. 대한내과학회지

1999;57:1006-1013

통계청. 사망원인 연보, 2005

Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT: An autopsy study of crebrovascular accident in diabetes mellitus. Circulation 1962;15:663

Anton RF, Stout RL, Roberts JS et al. The effect of drinking intensity and frequency on serum carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase levels in outpatient alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1998;22:1456-1438

Arndt V, Brenner H, Rothenbacher D et al. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all cause mortality. Int Arch Occup Environ Health 1998;71(6):405-12

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood Glucose and Risk of Cardiovascular Disease In the Asia Pacific Region. Diabetes Care 2004;27:2836-42

Bagby GC. Leukocytes and leukemoid reactions. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr(Eds), Cecil Textbook of Medicine. 18th Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1988:967-73

Banford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction:the Oxfordshire Community Storke Project. Stroke 1987;18:545-51

Barnett HJ, Eliasziw M, and Meldrum HZ. Evidence based cardiology:

prevention of ischemic stroke. BMJ 1998;318:1539-43

Block G, Dietrich M, Norkus EP et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. Am J Epidemiol 2002;156(3):274-85

Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: A population-based case-control study. Stroke 1986;17:831-5

Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992;339:342-7

Bots ML, Salonen JT, Elwood PC, et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of stroke. J Epidemiol Community Health 2002;56;i25-i29

Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity. 1st edi. Pennsylvania. Handbooks in Health care Co. 1998.

Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V et al. Distribution, determinants, and prognostic value of gamma-glutamyltransferase for all cause mortality in a cohort of construction workers from southern Germany. Prev Med 1997;26:305-107

Burke A, Fitzgerald FA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. Prog Cardiovasc Dis 2003;156(3):274-85

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body mass index and mortality in a prospective cohort study of US adults. New Engl J Med 1999;341:1097-105

Chan JM, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Obesity, Fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes

Care 1994;17(9):961-9

Chen Z, Peto R, Collins R, et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. BMJ 1991;303:276-82

Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. N Engl J Med 1988;318(15):937-41

Cooper GS, Sandler DP. Age at natural menopause and mortality. Ann Epidemiol. 1988;8:229-35

Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, et al. Norepinephrine and Epinephrine Release and Adrenergic Mediation of Smoking-Associated Hemodynamic and Metabolic Events. N Engl J Med 1976;295:573

De Oliveira E, Foster D, McGee HM et al. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. Circulation 2000;102:2347-2352

Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJM, et al. Risk factors in storke. A statement for physicians by the Subcommittee on risk factors and stroke of the Stroke Council. Stroke 1984;15:1105-11

Fex G, Kristenson H, Trell E. Correlations of serum lipids and lipoproteins with gamma-glutamyltransferase and attitude to alcohol consumption. Ann Clin Biochem 1982;19:345

Frey A, Meckelein B, Weiler-Guttler H et al. Pericytes of the brain microvasculature express ɣ-glutamyl transpeptidase. Eur J

Biochem 1991;202:421-429

Garcia ML, McNamara PM, Gordon T. Morbidity and mortality in diabetic in Framingham population. Sixteen year follow-up study. Diabetes 1974;23:105

Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. Menopause and coronary heart disease. Ann Intern Med 1978;89(2):157-161

Hansen LK, Grimm Jr. RH and Neaton JD. The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. Int J Epidemiol 1990;19:881-8

Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. Circulation 1990;81:694-6

Holbrook JH, Grundy SM, Hennekens CH, et al. Cigrette Smoking and Cardiovascular Disease. A Statement for Health Professionals by a Task Force Appointed by the Steering Committee of the American Heart Association. Circulation 1984;70:1114A

Horlick L. Dyslipidemia and metabolic factors in the genesis of heart attack and stroke. Health Rep 1994;6:94-9

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983;67(5):968-76

Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural memopause and risk of cardiovascular disease. Arch Intern Med

1999;159:1061-6

Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y et al. Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperlinsulinaemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. J Hum Hypertens 1995;9:101-105

Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyltranserase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. Stroke 2002;33(4):1163-4

Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al. Intracerebral hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis. Ann Neurol 1995;38(1):45-60

Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart study. Storke 1980;11:14-21

Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. Ann Intern Med 1976;85:447-52

Kannel WB, McGee DL. Diabetics and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979;241:2035

Kenneth J. Mukamal, MD,MPH,MA; Alverto Ascherio MD, DrPH; Murray A. Mittleman, MD, DrPH, et al. Alcohol and Risk for Ischemic Stroke in Men: The Role of Drinking Patterns and Usual Beverage. American College of Physicians 2005;142(1):11-20

Kim SH, Kim JS, Shin HS et al. Influence of smoking on markers of oxidative stress and serum mineral concentrations in teenage girls in Korea. Nutrition 2003;19(3):240-3

Kristenson H, Trell E, Fex G et al. Serum gamma-glutamyltransferase; statistical distribution in a middle-aged male population and evaluation of alcohol habits in individuals with elevated levels. Prev Med 1980;9:108

Kurth T,Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. Arch Intern Med 2002;162:2557-62

Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. Circulation 1992;85:910-915

Lee DH, Ha MH, Kim JH et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes - a 4 year follow up study. Diabetologia 2003;46:359-364

Lee DH, Jacobs Dr Jr, Gross M et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults(CARDIA) study. Clin Chem 2003a;49:(8):1358-66

Lee DH, Steffen LM, Jacobs DR. Association between serum γ-glutamyltransferase and dietary factors: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults(CARDIA) study. Am J Clin Nutr 2004;79:600-605

Lim JS, Yang JH, Chun BY et al. Is serum gamma-glutamyltransferase

inversely associated with serum antioxidants as a marker of oxidative stress? Free Radic Biol Med 2004;37(7):1018-23

Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, et al. Body weight and longevity. JAMA 1987;257:353-8

Masamitsu Konishi, Hiroyasu Iso, Yoshio Komachi, et al. Associations of serum total cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries. Stroke 1993;24:954-64

Miura K, Nakagawa H, Nakamura H et al. Serum gamma-glutamyltransferase level in predicting hypertension among male drinkers. J Hum Hypertens 1994;8:445-449

Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, et al. Alcohol and risk of ischemic stroke in men : the role of drinking patterns and usual beverage. Ann Intern Med 2005;142(1):11-9

Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB et al. Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. Circulation 2001;104:1367-1373

Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K et al. Lifestyle and the development of increased serum gamma-glutamyltrasferase in middle-aged Japanese men. Scand J Clin Lab Invest 2000;60(6):429-38

Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum γ-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. Diabetes Care 2004;27:1427-1432

Nicod P, Rehr R, Winniford, MD, et al. Acute Systemic and Coronary

Hemodynamic and Serologic Response to Cigarette Smoking in Long-Term Smokers with Atherosclerotic Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 1984;4:964

Nikkari ST, Koivu TA, Kalela A et al. Association of carbohydrate-deficient transferrin(CDT) and gamma-glutamyl-transferase(GGT) with serum lipid profile in the Finnish population. Atheroscletosis 2001;154:485-492

Nomura F, Ohnishi K, Satomura Y et al. Liver Function in moderate obesity: study in 534 moderately obese subjects among 4613 male company employees. Int J Obes 1986;10:349-354

Paffenbarger RS and Williams JL. Chronic disease in former college students, V. Early precursors of fatal stroke. Am J Public Health 1967;57:1290-9

Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P et al. Gamma-glutamyltranspeptidase - dependent iron reduction and LDL oxidation: a potential mechanism in atherosclerosis. J Invest Med 1999;47:151-160

Paolicchi A, Emdin M, Ghliozeni E et al. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyltranspeptidase enzyme activity. Circulation 2004;109:1440

Park E, Kang MH. Smoking and high plasma triglyceride levels as risk factors for oxidative DNA damage in the Korean population. Ann Nutr Metab 2004;48(1):36-42

Parrish HM, Carr CA, Hall DG, King TM. Time interval from castration

in premenopausal women to development of excessive coronary atherosclerosis. Am J Obst & Gynec 1967;99:155-62

Philip A. teal and John W. Norris. Modern stroke prevention cerebrovascular disease. 1997

Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. Ann Int Med 1993;119:655-60

Pintus F, Mascia P. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase in a random sample of Sardinian inhabitants. 'ATS-SARDEGNA' Research Group. Eur J Epidemiol 1996;12(1):71-6

Robinson RW, Higano N, Cohen WD. Increased incidence of coronary heart disease in women castrated prior to the menopause. Arch Int Med 1959;104:908-13

Rodgers H, Aitken PD, French JM, et al. Alcohol and stroke: A case-control study of drinking habits past and present. Stroke 1993;24:1473-7

Rogenberg L, Miller DR, Kaufman DW, et al. Mycardial Infarction in Women under 50 Years of Age. JAMA 1983;250:2801

Roger Shinton. Lifelong exposures and the potential for stroke prevention: the contributing of cigarette smoking, exercise, and body fat. Journal of Epidemiology and Community Health 1997;51(1):138-47

Ruttmann E, Larry JB, Hans C et al. Gamma-glutamyltransferase as a

risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. Circulation 2005;112:2130-2137

Sandhir R, Subramanian S, Koul A. Long-term smoking and ethanol exposure accentuates oxidative stress in hearts of mice. Cardiovasc Toxicol 2003;3(2):135-40

Saunders JB, Beevers DG, Paton A. Alcohol-induced hypertension. Lancet 1981;2:653-656

Schmal M, Marini C, et al. Different vascular risk factor profiles among cortical infarcts, small deep infarcts, and primary intracerebral hemorrhage point to different types of underlying vasculopathy. A study from the L'Aquila Stroke Registry. Cerebrovasc Dis 1998;8(1):14-9

Schulte H, von Eckardstein A, Cullen P, et al. Obesity and cardiovascular risk. Herz 2001;26:170-7

Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) study. Stroke 2003;34:623-31

Shiele F, Guilmin AM, Detienne H et al. Gamma-glutamyltransferase activity in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference intervals. Clin Chem 1977;23:1023

Skurtveit S, Tverdal A. Sex differences in gamma-glutamyltrasferase in

people aged 40-42 years in two Norwegian countries. Drug Alcohol Depend 2003;69(1):103-6

Snowdon DA, Kane RL, Beeson L, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? Am J Public Health 1989;79:709-14

Sobczak A, Golka D, Szoltysek-Boldys I. The effect of tobacco smoke on plasma alpha- and gamma-tocopherol levels in passive and active cigarettes smokers. Toxicol Lett 2004;151(3):429-37

Stemmermann GN, Hayashi T, Resch JA, et al. Risk factors related to ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease at autopsy: The Honolulu Heart Study Stroke 1984;15(1):23-8

Stranges S, Dorn JM, Muti P et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enqyme levels: a population-based study. Hepatology 2004;39(3):754-63

Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, et al. The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review. Angiology 2001;52:89-98

Teschke R, Brand A, Strohmeyer G. Introduction of hepatic microsomal gamma-glutamyltransferase activity following chronic alcohol consumption. Biochem Biophys Res Commun 1997;75:718-24

van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. Lancet 1996;347:714-8

Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for

debeloping hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002;287:1003-10

Victor W, Henderson. Hormone therapy and the brain. A clinical perspective on the role of estrogen. New York. The Parthenon Publishing Group 2000:75-85

Wannamethee G, Ebrahim S,Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with ischemic heart disease and all causes. Am J Epidemiol 1995;142(7):699-708

Whitehead TP, Robinson D, Allaway SL. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on serum liver enqyme activities: a dose-related study in men. Ann Clin Biochem 1996;33(6):530-5

Whitfield JB. Gamma-glutamyl transferase. Crit Rev Clin Lab Sci 2001;38(4):263-355

Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke JAMA 1988;259(7):1025-9

Woodward M, Zhang X, Barzi F, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. Diabetes Care 2003;26:360-6.

Worth RM, Kato H, Rhoads GG, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: mortality. Am J Epidemiol 1975;102:481-90

Wu A, Slavin G, Levi AJ. Elevated serum gamma-glutamyltransferase (transpeptidase) and histological liver damage in alcoholism. Am J Gastroentol 1976;65:318-323

Yamada Y, Noborisaka Y, Suzuki H et al. Alcohol consumption, serum gamma-glutamyltransferase levels, and coronary risk factors in a middle aged occupational population. J Occup Health 2003;45(5):293-9

Yokoyama H, Hirose H, Moriya S et al. Significant correlation between insulin resistance and serum gamma-glutamyltranspeptidase activity in non-drinkers. Alcohol Clin Exp Res 2002;26:91S-94S

Yuhan JM, Ross RK, Gao YT, et al. Body weight and mortality: a prospective evaluation in a cohort of middle aged men in shanghai, china. Int J Epidemiol 1998;7:824-32

Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary Heart Disease, and stroke in the Asia Pacific region. Int J Epidemiol 2003;32:563-72

Zhou B, Wu Y, Yang J, et al. Overweight is an independent risk factor for cardiovascular disease in Chinese population. Obes Rev 2002;7-56.3:14

<ABSTRACT>

The association of γ-glutamyltransferase and ischemic stroke, hemorrhagic stroke and total stroke in a prospective cohort study

Joo Hyun Oak
Graduate School of
Public Health
YonSei University

(Directed by Professor Sun Ha Jee, Ph.D)

Background : There is evidence from, recent studies that γ-glutamyltransferase (GGT) is likely to be associated with cardiovascular disease (CVD). However, few studies to date with sufficient sample size and follow-up investigated the association of GGT and CVD mortality.

Objectives : To examine the relationship between GGT and ischemic stroke, hemorrhagic stroke and total stroke and to see if GGT is a significant predictor of outcomes independent of other biomarkers.

Material and methods : An eight-year prospective cohort study was

carried out with a sample of 52,616 Korean men and 151,355 Korean women who were the dependents of the insured of health insurance plan coverage from the National Health Insurance Corporation and who went through medical exams in 1995. The deaths from ischemic stroke, hemorrhagic stroke and total stroke, obtained from the National Statistical Office were used as a main outcome measure.

To assess the independent effects of serum GGT on stroke mortality, multivariate Cox's proportional hazards models were used, controlling age, body mass index, blood pressure, fasting glucose, total cholesterol, smoking and alcohol consumption. The subjects of each gender were classified into four groups according to their serum GGT concentrations, into quartiles(Q1,Q2,Q3 and Q4).

Results : During the 8 years, 1,477 ischemic, 450 hemorrhagic and 396 total stroke deaths occurred for men and 1,493 ischemic, 365 hemorrhagic and 574 total stroke occurred for women. After adjustment for age and other traditional risk factors and according to Cox's proportional-hazards models, serum GGT level had an independent positive associations with ischemic, hemorrhagic and total stroke for men and ischemic and total stroke for women. However, hemorrhagic stroke was not associated with elevation of serum GGT for women. For men, compared with the level <17 U/L(Q1), the adjusted relative risks(95% confidence interval) of total stroke, ischemic stroke and hemorrhagic stroke for serum GGT level

of >=47 U/L were 1.67(1.43-1.96), 1.44(1.09-1.91) and 2.14(1.57-2.92), respectively. For women, compared with the level <11 U/L(Q1), the adjusted relative risks(95% confidence interval) of total stroke and ischemic stroke for serum GGT level of >=22 U/L(Q4) were 1.41(1.22-1.62) and 1.66(1.24-2.22), respectively. These associations were consistent regardless of the level of obesity, blood pressure, fasting glucose, total cholesterol, smoking and alcohol consumption.

Conclusion : This study suggests that an increase in serum GGT concentration is associated with increased risk of mortality risk from total stroke, ischemic stroke and hemorrhagic stroke in men and from total stroke and ischemic stroke in women and that these associations are independent of alcohol consumption and hypertension.

Key words : serum γ-glutamyltransferase, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, total stroke, mortality risk ratio