

시간과 행동 요인이 뇌경색의 발생에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 신경과학교실 · 뇌연구소

조정훈 · 하지희 · 김경환 · 이병인 · 박문숙

Influence of Circadian and Activity Patterns in Onset of Cerebral Infarction

Jeong Hoon Cho, M.D., Ji Hoe Heo, M.D., Gyung Whan Kim, M.D.,
Byung In Lee, M.D., Moon Sook Park, R.N.

*Department of Neurology and Brain Research Institute
Yonsei University College of Medicine*

—Abstract—

Background and objectives : Stroke onset is known to vary by several factors. Although it has been known that stroke may develop most frequently in the morning, its association with the type of activity has quite rarely been described. **Methods :** We prospectively investigated by interview the time of and the activity during or before the onset of stroke in patients with acute cerebral infarction from Aug. 1995 to Mar. 1996. The activities were subdivided into basal metabolic rate state, sedentary, light, moderate, and heavy movements based on the caloric expenditure. **Results :** One hundred-twenty five patients were enrolled. The time of day when ischemic stroke most frequently occurred was from 8:00 AM to noon. The type of activity was significantly associated with stroke onset in that it developed most commonly during and just after sleep or resting. The relationship between the onset of stroke and such patterns of onset time and the activity was found only in the atherothrombotic infarction, but not in the other stroke types. **Conclusion :** We demonstrated that stroke has clear diurnal variation. Our observations also suggested that the activity may be significantly associated with stroke onset. These findings may be useful for better understanding of the pathogenesis and prevention of ischemic stroke.

* 본 연구는 96년도 보건 의료 기술 연구개발 사업의 지원에 의해 이루어진 것임 (과제 번호 : HMP-96-M-2-0015).

서 론

뇌졸중의 위험 인자는 현재 고혈압, 심장 질환, 당뇨, 흡연 등이 잘 알려져 있다. 그러나, 이러한 위험 인자 같은 내적 요인 못지 않게, 뇌졸중의 발생에 있어서 외적 요인 역시 중요한 요인으로 간주되어지고 있다. 이러한 외적 요인으로는 뇌졸중의 발생 시간, 발생 당시의 행동, 계절, 요일 등이 있으며(McDowell 등, 1970; Tsementzis 등, 1985; Gallerani 등, 1993), 내적인 위험 인자와 함께 뇌졸중의 발생 및 예후에 영향을 끼친다고 보고되고 있다(Haberman 등, 1981).

그러나, 외국의 경우와 생활 방식 및 환경의 차이에서 오는 상이함이 있을 수 있음에도 불구하고 국내에서는 이러한 외적 요인에 대한 연구가 부족한 상황이다. 또한 뇌졸중의 발생시간과 발생 당시의 행동이 동시에 연구된 바는 없다.

이에 본 저자들은 국내 뇌졸중 환자의 발생에 영향을 끼치는 외적 요인들을 알아보고자 본원에 내원한 급성 뇌경색 환자들을 대상으로 발생시간, 요일 및 발생당시의 행동이 뇌경색의 발생에 미치는 영향에 대하여 조사하였다.

방 법

본 연구는 보건복지부가 지원하는 '뇌졸중 환자의 응급이송 및 진료체계 확립에 관한 연구'를 위한 설문 조사의 자료 중 일부 자료를 토대로 이루어 졌다. 본 연구에 포함된 대상은 1995년 8월 1일부터 1996년 3월 31일까지 세브란스 병원 신경과에 입원 하였던 발생 일주일 이내의 급성뇌경색 환자를 대상

으로 하였다. 상기 연구 기간 중 186명의 뇌경색 환자가 입원하였으나, 설문 조사가 이루어지기 전에 사망하거나 퇴원하여서 설문 조사를 할 수 없었던 경우와, 발생후 일주일 이상 지났던 경우, 그리고 설문조사에 응하지 않았거나 환자가 의식 장애가 있어 발생당시를 알 수 없었던 환자를 제외한 총 환자 수는 125명이었다. 본 연구 분석에 포함된 자료는 성별, 나이, 뇌경색의 종류, 발생시간, 요일, 발생 당시 또는 직전의 행동, 내원시의 수축기 및 이완기 혈압과 헤마토크릿 수치였다. 뇌경색은 TOAST 분류법(Adams 등, 1993)에 기초하여 동맥경화성(atherothrombotic), 심인색전성(cardioembolic), 소공성(lacunar), 불확실(uncertain) 및 기타 다른 원인(other determined etiology)으로 분류하였다. 발생시간은 환자가 뇌경색의 증상을 처음 느낀 시간으로 하였으며, 수면 도중 발생하거나 자고 일어나서 알게 된 경우는 증상을 알게 된 시점으로 하였다.

발생 당시의 행동은 일일 칼로리 소비량(Rosenberg, 1994)에 따라 기초 대사량 상태(basal metabolic state, BMR), 휴식 상태(sedentary), 경한 운동 상태(light), 중등도의 운동 상태(moderate), 강한 운동 상태(heavy)로 나누었고 설문 조사 결과에 따른 각각의 행동을 상기 분류에 포함시켰다. (Appendix 1.)

이렇게 해서 얻어진 자료들을 바탕으로 SPSS/PC를 이용하여, chi-square test, one way ANOVA test 및 correlation analysis 등을 통해 결과를 분석 하였다.

결 과

총 환자 수는 125명으로서 남자는 77명 여자는 48명이었고 연령 분포는 26세에서 88세로 평균 연령은 60.5 ± 12.2 세였다. 뇌경색의 종류는 동맥경화성이 69명, 심인색전성 16명, 소공성 22명, 불확실 13명, 기타 다른 원인이 5명으로 동맥경화성 뇌경색이 가장 흔하였다. 전체 환자 중 뇌경색이 가장 많이 발생한 시간은 오전 8시부터 9시 사이였고 다음으로는 오전 9시부터 10시 사이로, 오전 8시 부터 10시 사이에 발생한 환자가 전체의 22.4 %를 차지 하였다. 또한 오전 8시부터 12시까지 4시간 동안 반

Table 1. Demographic characteristics of patients

Factors	Contents
No. of patients	125
Sex (male:female)	77:48
Mean age(year)	60.5±12.2 (26-88)
Type of ischemic stroke	
Atherothrombotic	69
Cardioembolic	16
Lacunar	22
Uncertain	13
Other determined	5

생한 환자 수가 43명으로 전체의 34.4% 를 차지하여 많은 환자에서 늦은 야침시간에 뇌경색의 발생이 집중되고 있음을 알 수 있었다(Fig. 1). 행동에 따른 빈도 분석 결과를 보면 운동량이 많아질수록 발생빈도는 감소하여 기초대사량 상태에서 발생 빈도가 가장 높았고 강한 운동 상태에서 발생 빈도가 가장 낮았다. 그러나 뇌졸중의 종류에 따라 이러한 시간과 행동에 따른 발생 빈도를 살펴 보았을 때는 뇌경색의 종류 중 동맥경화성 뇌경색에서만 통계학적으로 의의가 있었다(Table 2 & Table 3).

내원시, 헤마토크릿은 평균 32.4 ± 7.6 였고 뇌경색 발생 시간 및 행동의 발생 빈도와 연관 관계는 없었다. 내원 당시의 혈압은 수축기 혈압이 평균 160.0 ± 30.9 mmHg, 확장기 혈압이 평균 95.7 ± 67.9 mmHg 였고, 이 역시 뇌경색의 발생시간 및 행동과는 발생 빈도에서 연관 관계가 없었다. 또한 요일에 따른 빈도 분석 결과 수요일에 전체 환자중 26명으로 20.8% 를 차지 하여 발생빈도가 가장 높았으나 이 역시 통계학적인 의의는 없었다.

Table 2. Circadian pattern in onset of stroke according to time periods and stroke type.

Stroke type	No. at Different Times (24-hr Clock)						Total
	0-4	-8	-12	-16	-20	-24	
Atherothrombotic *	7	16	26	12	5	3	69
Cardioembolic	3	1	4	4	2	2	16
Lacunar	0	7	8	4	2	1	22
Uncertain	2	2	4	3	0	2	13
Other determined	1	1	1	1	1	0	5
Total	13	27	43	24	10	8	125

* $p < 0.0039$

Table 3. Activity pattern during onset of stroke in different stroke type.

Stroke type	No. in Different Activities					Total
	BMR	Sedentary	Light	Moderate	Heavy	
Atherothrombotic *	23	18	16	11	1	69
Cardioembolic	7	4	5	0	0	16
Lacunar	10	4	5	3	0	22
Uncertain	4	2	7	0	0	13
Other determined	2	1	1	1	0	5
Total	46	29	34	15	1	125

* $p < 0.0005$

본 연구 결과, 허혈성 뇌경색은 발생 빈도에 있어서 시간 및 행동에 영향을 받을 수 있었으며, 뇌졸중의 종류 중에서는 동맥경화성 뇌경색 만이 유의한 연관을 보였다. 기존의 연구에 의하면, 뇌졸중은 반론(Marshall, 1977)도 있지만 주로 늦은 아침시간대에 발생하며(Gallerani 등, 1993; Kelly-Hayes 등, 1995; Marler 등, 1989; Tsementzis 등, 1985) 이는 본 연구의 결과와도 일치한다. 그러나 뇌졸중의 종류와 시간별 발생 빈도는 서로 연관성이 없다고 한 기존의 연구(Marsh 등, 1990)와는 상반되는 결과로, 이에 대해서는 좀 더 많은 증례를 통한 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

뇌졸중의 발생 빈도가 시간에 따라 변하는 이유에 대해 현재까지 여러 가지 의견들이 제시되고 있다. 대표적으로 이른 아침에 저하되어 있던 혈압이 급작스럽게 상승하는 시기와(Millar-Craig 등, 1978) 뇌졸중의 발생 시간이 일치한다는 점에서 이러한 혈압의 변화가 뇌졸중 특히 뇌출혈의 발생에 연관되어 있을 것이라는 설이 있고(Marler 등, 1989), 그의 혈액 점성(Kubova 등 1987; Petralio 등, 1982), 교감신경 흥분도의 증가(Turton 와 Deegan, 1974) 및 도파민의 시간에 따른 변화가 관계되어 있다는 설(Struck와 Rodnitzky, 1989)도 있다. 그러나 아직 명확한 이유는 밝혀

지지 않고 있으며 현재는 상기의 여러가지 요인들이 복합적으로 작용하여 발생 빈도에 영향을 끼치는 것으로 생각되어 지고 있다. 본 연구에서는 헤마토크릿 및 내원 당시의 혈압에 대한 조사 결과 특이한 결과를 얻을 수 없었

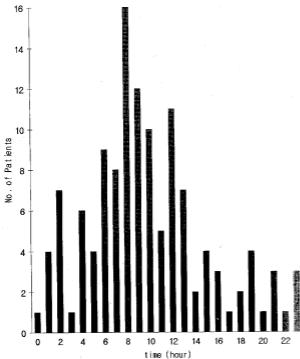


Fig. 1. Onset time in patients with stroke

태 본 연구에서 사용한 혈압과 헤마토크릿 값이 발생 직후의 결과가 아니라는 점에서 차이가 있을 수 있으리라고 생각된다.

발생 요일의 경우 다른 연구에 의하면 요일에 따른 편차가 존재하여 월요일에 발생 빈도가 높았다는 의견(Kelly-Hayes 등, 1995)과 특별한 차이가 없다는 의견(Brackenridge, 1977) 등 다양한 의견이 있으며, 뇌졸중의 종류 및 생활 양식 예컨대 직장 생활 등이 이에 영향을 끼치는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에 의하면 수요일에 가장 많이 발생하였지만 통계학적으로 의미가 없었다. 이는 본 연구에서 뇌출혈의 경우는 제외하였고 환자의 평균 나이를 감안할 때 무작위 경우가 많았을 것으로 짐작되어 직장 생활 양식에 따른 변수가 제외되어 이에 따라 연구 결과의 변화가 있었을 것으로 생각된다.

동맥경화성 뇌경색과 색전성 뇌경색을 임상적으로 감별하는 데 있어 발생당시의 행동이 다를 지도 모르며, 실제 Caplan (1993)은 저서에서 동맥경화성의 경우 주로 수면 후, 색전성의 경우는 활동중에 발생하는 경향이 있다고 한 바 있다. 그러나 실제 이에 관한 보고는 별로 없는데, Tsementzis 등 (1985)은 뇌졸중은 적은 양의 운동상태, 특히 수면시에 발생하는 경향이 있음을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 행동을 칼로리에 따라 분류함으로써 더욱 직관적인 결과를 도출할 수 있었다고 생각되는데, 적은 양의 칼로리를 소모하는 행동을 하는 도중일 수록 뇌경색의 발생빈도가 높았으며, 뇌경색의 종류별로는 동맥경화성 뇌경색에서만 이러한 연관성이 유의하였다. 심인색전성 뇌경색에서는 중등도 이상의 행동 도중 뇌경색이 발생한 예는 한 예도 없었으며 동맥경화성 뇌경색과 유사하게 비교적 적은 칼로리를 소모하는 행동도중 발생한 예가 많

았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 이에 대해서는 좀 더 많은 증례를 통한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

뇌졸중의 발생시간 및 발생당시의 행동 형태는 각기 혈압의 변화와 연관 되어 있으며 많은 보고들에서 이러한 외적요인이 뇌졸중의 발생에 영향을 주는 이유에 관해 혈압의 변화로 설명한 바 있다. 기존의 연구를 보면 수면시나 휴식시의 혈압이 운동시 보다 더 낮은 것으로 알려져 있다(Littler 등, 1975; Rowlands 등, 1980). 이러한 이유 때문에 어떤 저자는 혈압의 하강과 뇌경색의 발생이 연관 되어 있을 것이라고 한 바 있다(Nakamura 등, 1995). 그러나 이미 기술 한 바와 같이 뇌경색이 발생하는 시점은 혈압이 하루 중 가장 높은 시기라는 점에서 서로 상반된 결론에 도달하게 된다. 이렇게 역설적

으로 혈압이 높은 시기에 뇌경색의 발생이 많은 이유에 대해 갑작스런 혈압 상승에 대한 혈관의 자동 조절 기전의 과잉 반응에 의한 것으로 설명하기도 하나(Pasqualetti 등, 1990; Tsementzis 등, 1985) 이에 대해서는 향후 생리학적인 연구가 더욱 필요하리라 생각된다.

본 연구의 한계는 연구집단이 아닌 병원에 입원한 환자를 대상으로 하였다는 점이다. 그러나 이러한 연구가 국내에는 아직 미흡하며, 환자 선정에 있어 연구자의 주관성이 없었기 때문에 나름대로 가치가 있을 것으로 생각된다. 본 연구결과와 분석에 있어서 오차를 줄 수 있는 요인으로는 발생시점의 정의가 있다. 즉, 본 연구에서 수면 도중 발생하여 정확한 시간을 확인할 수 없는 경우 환자 자신이 증상을 알게되거나 발견한 시점으로 정의하여 실제 발생시간이 오차가 있을 수 있다는 점이다. 기존의 연구를 보면, 저자에 따라 수면중 발생한 경우 본 연구에서처럼 발견 시점을 정의한 경우도 있지만 (Tsementzis 등, 1985), 연구대상에서 제외하거나 (Windt와 Gijn, 1988), 임의로 일정시간을 부여한 경우 (Kelly-Hayes 등, 1995)도 있다. 그러나 후자의 경우에도 각기 많은 환자가 누락되거나, 역시 실제 발생시간이 아니라는 점등 오차를 가져올 수 있기는 마찬가지이기 때문에 극복하기 어려운 오차로 생각되었다.

저자들은 본 연구를 통해 뇌경색 환자에서 시간 및 행동에 따라 발생 빈도가 차이를 알 수 있었고 뇌경색의 경우 기존의 위험 인자 못지 않게 외적인 요소 역시 발생에 영향을 끼침을 알 수 있었다. 본 연구에서 이러한 연관성이 동맥경화성 뇌경색에서 유의하였던 점은 매우 흥미로운 결과로서 향후 뇌출혈을 포함한 좀 더 많은 증례에서 각각의 뇌졸중 종류에 따른 연구와 함께 이러한 요인이 어떠한 기전으로 뇌졸중의 발생에 영향을 주는가에 대한 연구가 필요 할 것이라고 생각된다.

REFERENCES

Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al(1993): *Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke* 24:35-41

Brackenridge CJ(1977): *Daily variation and other factors affecting the occurrence of cerebrovascular accidents. J Gerontol* 36:176-179

Caplan LR (1993): *Diagnosis and the clinical encounter In:Caplan LR. Stroke: A Clinical approach. 2nd ed., Boston, Butterworth-Heinemann, pp 67-98*

Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, et al(1993): *Chronological aspects of acute cerebrovascular disease. Acta Neurol Scand* 87:482-487

Haberman S, Capildeo R, Rose FC(1981): *The seasonal variation in mortality from cerebrovascular disease. J Neurol Sci* 52:25-36

Kelly-Hayes MK, Wolf PA, Kase CS, et al(1995): *Temporal patterns of stroke onset. Stroke* 26:1343-1347

Kubova K, Dakurai T, Tamura J, Shirakura T(1987): *Is the circadian change in hematocrit and blood viscosity a factor triggering cerebral and myocardial infarction? Stroke* 18:812-813

Little WA, Honour AJ, Carter RD, Sleight P(1975): *Sleep and blood pressure. Br Med J* 3:346-348

Marler JR, Price TR, Clark GL, et al(1989): *Morning increase in onset of ischemic stroke. Stroke* 20:473-476.

Marsh EE, Biller J, Adams HP, Marler JR, et al(1990): *Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. Arch Neurol* 47:1178-1180

Marshall J(1977): *Diurnal variation in occurrence of stroke. Stroke* 8:230-231

McDowell FH, Louis S, Monahan K(1970): *Seasonal variation of nonembolic cerebral infarction. J Chron Dis* 23:29-32

Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB(1978): *Circadian variation of blood pressure. Lancet* 15:795-797

Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T(1995): *Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. Stroke* 26:1373-1378

- Pasqualetti P, Natali G, Casale R, Colantonio D (1990): *Epidemiological chronorisk of stroke. Acta Neurol Scand 81:71-74*
- Petralio A, Mangiafico RA, Bibiino S, et al (1982): *Daily modification of plasma fibrinogen, platelet aggregation, Howell's time, PTT, TT, and antithrombin III in normal subjects and in patients with vascular disease. Chronobiol 9:195-201*
- Rosengberg IH (1994): *Nutrition and Nutritional requirements. In: Isselbacher KJ, Branwald E, Wilson JW, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, Harrison's principles of internal medicine, 13th ed., New York, McGraw-Hill, pp 437-440*
- Rowlands DB, Stallard TJ, Watson RDS, Littler WA (1980): *The influence of physical activity on arterial pressure during ambulatory recordings in man. Clin Sci 58:115-117*
- Struck LK, Rodnitzky RL (1989): *Periodicity of ischemic stroke. Stroke 20:1590*
- Tsementzis SA, Gill JS, Hichcock ER, Gill SK, Beevers DG (1985): *Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. Neurosurg 17:901-904*
- Turton MB, Deegan T (1974): *Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentration in supine subjects. Clin Chim Acta 55:389-397*
- Windt C, Gijn J (1988): *Cerebral infarction does not occur typically at night. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51:109-111*

Appendix I. Classification of activity according to caloric expenditure.

Activity	Calory (Kcal/day)	Example
Basal metabolic state (BMR)	- 400	sleep
Sedentary	add to BMR 400-800	reading
Light	add to BMR 800-1200	office, professional, clerical
Moderate	add to BMR 1200-1800	walking, lifting
Heavy	add to BMR 1800-	construction, athletic