creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

갑상선기능이상이

치매 및 경도인지장애에 미치는 영향

연세대학교 보건대학원

보건정보통계학과 보건정보통계전공

나 보 현

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

갑상선기능이상이

치매 및 경도인지장애에 미치는 영향

지도 박 소 희 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함.

2022년 12월 일

연세대학교 보건대학원

보건정보통계학과 보건정보통계전공

나 보 현

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

나보현의 보건학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원 박 소 희 인

심사위원 남 정 모 인

심사위원 최 동 우 인

연세대학교 보건대학원

2022년 12월 12일

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

감사의 말씀

벌써 대학원 입학 이후 시간이 흘러 논문을 작성하고 감사의 말씀을 작성하고 있는 이 순간이 믿기지 않습니다. 2020 년 코로나의 시작과 함께 대학원 생활을 시작하여 어려운 순간들도 많았고 아쉬운 순간들이 많았는데 그 시간을 잘 헤쳐와 지금 이 글을 쓰고 있는 저 자신을 우선 칭찬해주고 싶습니다.

제가 여기까지 무사히 올 수 있었던 것은 우리 멋진 교수님들 덕분입니다. 대면 환경이 아닌 한계점에도 항상 변함없는 모습으로 열정적으로 강의해 주시고 그러시면서도 늘 모자라지 않을까 걱정하시고 배려해 주시던 남정모 교수님, 박소희 교수님, 감사와 존경을 드립니다. 교수님들 덕분에 중간에 포기하지 않을 수 있었던 것 같습니다. 많은 코멘트 주시고 격려해주신 최동우 교수님께도 이 자리를 빌어 감사 말씀 올립니다. 특히, 이번 학기 들어서도 논문 주제를 몇 차례 바꿔가며 뒤쳐져 있던 저를 포기하지 않으시고 격려 및 조언을 아끼시지 않으시며 저를 여기까지 잘 이끌어 주신 박소희 교수님께 큰 감사 인사 드립니다. 또한 보건상담통계실의 조교 선생님들께도 감사하다는 말씀드리고 싶습니다. 지금 생각하면 정말 귀찮을 정도로 여쭤보고 찾아 갔었는데, 항상 기꺼이 도움주시고 할 수 있다고 응원까지 해 주셔서 할 수 있다는 힘을 얻었던 것 같습니다.

적지 않은 나이에 입학하여 모자란 저에게 많은 도움을 주었던 지금은 모두 무사히 졸업한 동기들과, 휴학 이후 뒤쳐졌던 저에게 정말 아낌없는 도움을 주었던 이번 학기를 함께 한 여러분들께도 이 글을 통해 큰 감사 인사를 전하고 싶습니다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

마지막으로 물심양면으로 지지해주신 부모님과 가족에게도 사랑과 감사를 보냅니다. 또한 많은 지지와 배려를 보내 준 주변 친구들과 회사 동료분들도 정말 감사드립니다.

이렇게 감사 인사를 적다 보니 저는 주변에 참 좋은 사람들로 가득한 행복한 사람이라는 생각이 듭니다.

2022 년 12 월

나보현 올림

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

차 례

국문요약

Ⅰ. 서론 1
1. 연구의 배경과 필요성 1
2. 연구의 목적 12

Ⅱ. 연구 방법 14
1. 연구 자료 14
2. 연구 대상자 선정 16
3. 변수의 정의 18
4. 통계분석방법 23

Ⅲ. 결과 25
1. 연구 대상자의 일반적특성 25
2. 갑상선기능이상 유병에 따른 치매 및 경도인지장애 발생 33
3. 갑상선기능이상 종류에 따른 치매 및 경도인지장애 발생 하위분석 38

Ⅳ. 고찰 44

Ⅴ. 결론 47

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

참고문헌 49

Abstract 56

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 차례

표1. 갑상선중독증(갑상선기능항진증)의 연령별 및 성별 유병률 6

표2. 갑상선기능저하증의 연령별 및 성별 유병률 7

표3. 표본코호트 DB의 구성 15

표4. 갑상선기능이상 상병코드 18

표5. 치매 및 경도인지장애 상병코드 19

표6. 동반된 내과적 질환 통제 변수명 정의 22

표7. 동반된 정신과적 질환 통제 변수명 정의 22

표8. 연구대상자의 일반적 특성(성향점수매칭 전과 후) 31

표9. 갑상선기능이상 유무에 따른 치매 및 경도인지장애 36

표10. 갑상선기능이상 종류에 따른 치매 및 경도인지장애여부(하위분석) ... 42

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

그림 차례

그림1. 추정치매 환자추이(2020년-2060년) 2

그림2. 치매에 대한 두려움 3

그림3. 연구대상자의 흐름도 17

그림4. Kaplan-Meier curve 갑상선기능이상 유무에 따른 치매 및 경도인지장애 발생 33

그림5. Kaplan-Meier curve 갑상선기능항진증과 치매 및 경도인지장애 여부 (하위분석) 38

그림6. Kaplan-Meier curve 갑상선기능저하증과 치매 및 경도인지장애 여부 (하위분석) 39

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

국문요약

갑상선기능이상이 치매 및 경도인지장애에 미치는 영향

연구배경

치매와 그 이전 단계로 보고되는 경도인지장애는 전세계적으로 가장 빠르게 증가하고 있는 질병이며, 65세 이상 노인 인구의 약 10.33%에서 발생하는 것으로 보고되고 있는 흔한 질병이다. 한국은 고령화가 전세계에서 가장 빠르게 진행되고 있는 나라 중 하나이며 이에 따라 치매 및 경도인지장애의 발생도 빠르게 증가될 것으로 예상되고 있다. 치매 및 경도인지장애의 위험요소에 대한 많은 연구들이 진행되고 있지만, 그 중 갑상선기능이상과 치매 및 경도인지장애의 발생에 대한 연구는 다양한 결과를 제시하며 명확한 결론을 내리기 어려운 상황이다. 이에 따라 본 연구에서는 갑상선기능이상이 치매 및 경도인지장애에 미치는 영향을 분석해 보고자 하였다.

연구대상 및 방법

국민건강보험공단의 표본코호트 DB에 2002년에 자격이 있는 대상자를 2013년까지 추적관찰한 자료를 활용하였다. 해당 자료에서 갑상선기능이상 발생 유무에 따른 치매 및 경도인지장애 발생을 확인하기 위해 1:1 성향점수매칭과 생존분석 및 콕스 비례위험모형을 실행하여 결과를 확인하였다. 갑상선기능이상의 세부 그룹인 갑상선기능항진증과 갑상선기능

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

저하증으로 나누어 하위분석을 실시하여 각 그룹별로 치매 및 경도인지장애 발생에 미치는 영향을 생존분석 및 콕스 비례위험모형을 통해 확인하였다.

연구결과

총 60,256명의 연구대상자가 선정되었으며, 그 중 갑상선기능이상 유병군은 2,271명(3.8%), 대조군은 57,985명(96.2%)으로 나타났다. 이러한 대상자를 성향점수매칭 방법으로 1:1 비율로 매칭하여 갑상선기능이상군 2,267명과 대조군 2,267명을 최종 분석하였다.

성향점수매칭 이후 실시한 콕스 비례위험분석 결과 대조군 대비 갑상선기능이상 군에서 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험비는 1.478이었으며 이는 통계적으로 유의하였다. 또한 남성 대비 여성에서 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험비는 1.268으로 나타났고, 65세 이상-80세 미만 군 대비 80세 이상에서 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험비는 2.072로 이는 모두 통계적으로 유의하였다. 소득수준이 낮은 군에 비해 높은 군에서 치매 및 경도인지장애의 발생 위험비는 0.818로 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 내과적 동반질환 항목 중 뇌혈관계질환을 동반한 경우 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험비가 1.716으로 통계적으로 유의한 결과를 보였으며, 정신과적 동반 질환 항목 중 정신병장애가 있는 군과 우울장애가 있는 군에서 각각 위험비가 4.821과 1.449로 통계적으로 유의하게 치매 및 경도인지장애 위험이 높음을 확인할 수 있었다.

또한 갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증으로 나누어 하위분석을 실시한 결과 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험비가 통계적으로 유의하게 각각

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

1.266 및 1.327을 보였고, 갑상선기능이상의 종류에 상관없이 갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증이 있는 경우 치매 및 경도인지장애의 발생 위험이 높음을 확인할 수 있었다.

결론

본 연구를 통하여 갑상선기능이상은 치매 및 경도인지장애의 발생 위험을 증가시킬 수 있다는 점을 확인하였다. 따라서 추후 갑상선기능이상이 있는 사람들은 치매 및 경도인지장애의 위험성을 인식하고 이를 회피하기 위한 노력하는 것이 필요하며, 갑상선기능이상과 치매 및 경도인지장애에 관한 인식 개선을 위한 교육이 필요하다고 할 수 있다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

I. 서론

1. 연구의 배경과 필요성

치매는 빠른 고령화 속도로 인해 급격하게 늘고 있는 질병이다. Alzheimer's Disease International(이하 ADI)에 따르면, 2018년 현재 전 세계 치매환자는 약 5,000만 명으로, 이는 2015년(치매 환자수 4,678만 명)에 비해 3년만에 6% 증가한 수치다. ADI에 따르면 치매환자 수는 2030년에는 약 7,500만 명, 2050년에는 약 13,150만 명에 이를 것으로 예상되며, 이는 2015년의 2.81배에 달할 것으로 예상된다.[1)]

한국은 고령화가 가장 빠르게 진행되고 있는 국가 중 하나이며, 이에 따라 치매는 가장 빠르게 증가하고 있는 질병으로 알려져 있다. 중앙치매센터가 발간한 '대한민국 치매현황 2021'에 따르면 전국의 65세 이상 노인인구 중 치매로 추정되는 환자수는 2020년 약 84만명으로, 추정치매 유병률은 65세 노인 인구의 10.33%에 이르며, 이 중 여성(약 63.2%)의 비율이 남성(약 37.7%)보다 높은 것으로 조사되었다.

전국 65세 이상 추정치매 환자수는 2020년 약 84만 명이지만, 2030년에는 136 만 명, 2040년 217만 명, 2050년에는 300만 명을 넘을 것으로 예상되고 있으며, 65세 이상 노인인구 대비 추정치매 환자 증가 추세는 그림 1과 같다.[2)]

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

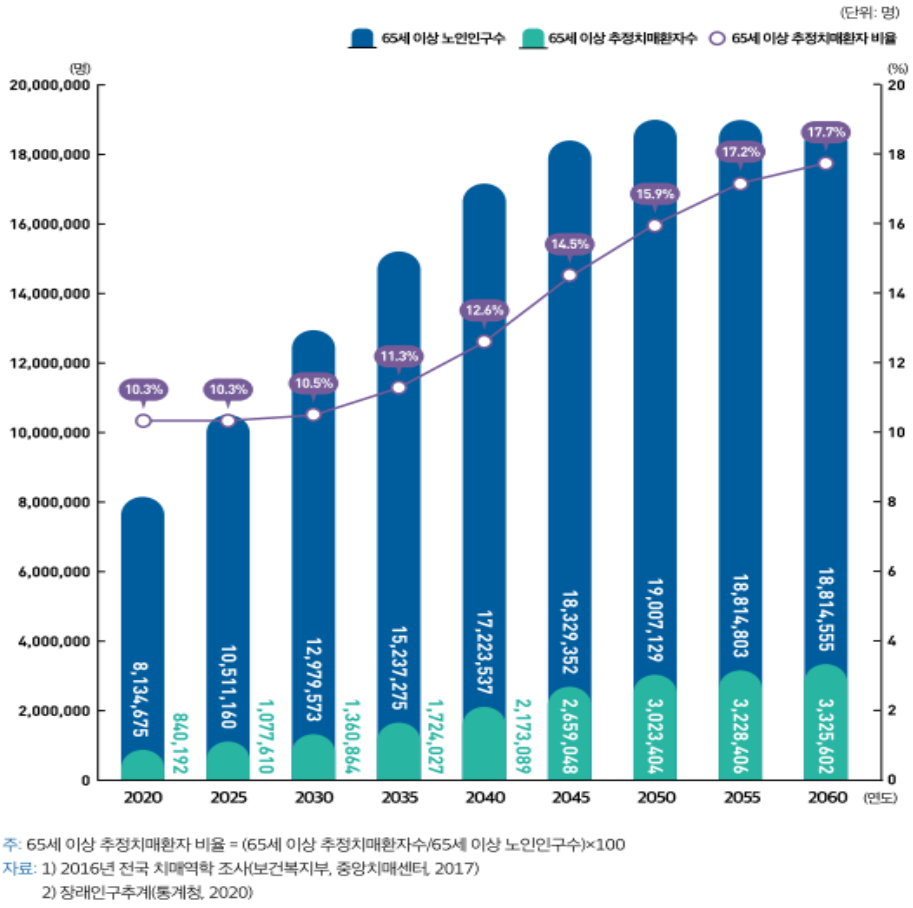

그림 1. 추정치매 환자추이(2020년-2060년) [2)]

2020년 경도인지장애로 진단된 사람은 134,227명으로 경도인지장애는 정상군에 비해 치매로 이환 될 가능성이 높으므로 경도인지장애 단계에서 치매로 진행되지 않도록 관리하는 것이 중요하다고 하겠다.

또한, 2014년에 실시된 국내 치매 인식도 조사에서는 우리나라 노인들이 가장 두려워하는 질병은 치매(43%)로, 나이가 들수록 암보다 치매를 더

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

무서운 질병으로 인식하는 것으로 나타났다. 다른 질병에 비하여 치매를 두려워하는 경향은 나이가 들수록 더 높아진다고 보고되고 있다(그림2).

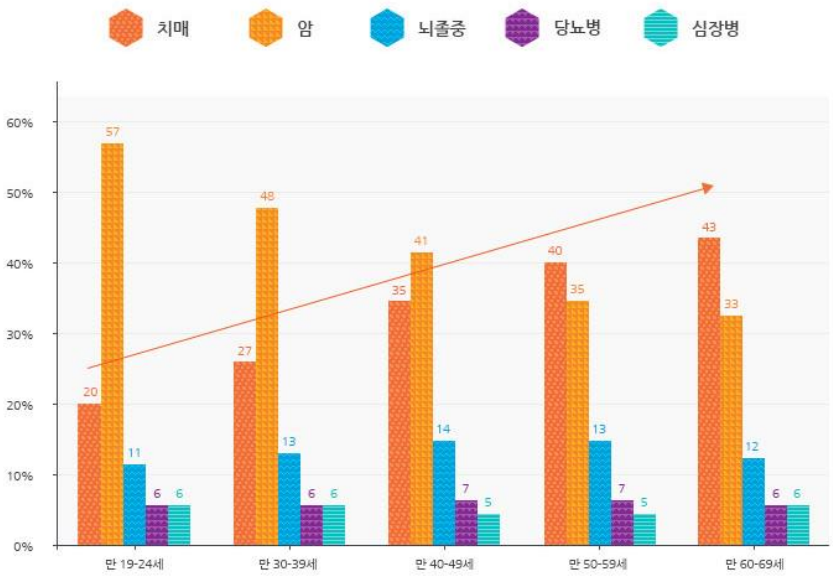

그림 2. 치매에 대한 두려움

치매의 위험인자로는 고령, 유전적인 요인, 치매 가족력, 낮은 교육수준 및 APOE 유전자를 가지고 있는 군이 대표적이다. 또한 치매 환자의 10 명 중 7 명이 여성으로 여성에게 더 흔한 질병으로 보고되고 있다. 또한 당뇨병, 고혈압 및 심혈관계질환, 뇌혈관계질환의 내과적 질환도 위험인자로 보고되었다.[3] 뿐만 아니라, 과도한 알코올의 섭취와 과도한 흡연 또한 치매의 위험인자로 알려져 있다.[4] 치매와 우울증은 치매 환자의 약 10~15%에서

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

동반되며,[5] 정신장애 역시 치매의 주요 위험 인자로 알려져 있다. 이 밖에도 비만, 비타민 B12 결핍, 심부전과 심방세동 질환 등도 치매의 위험도를 높일 수 있다고 보고되었다.[4]

갑상선기능항진증(한국표준질병 사인분류코드에 갑상선중독증으로 명시되어 있으나, 의학적으로 통용되는 이하 갑상선기능항진증으로 통일하여 명명)이나 갑상선기능저하증의 유병률과 발생률, 그리고 자연적 경과 등을 알아보기 위해서는 전향적 코호트 연구 (Prospective cohort study)가 필요하나 실제적으로는 이러한 역학조사를 수행하는데 많은 연구대상을 장기간 관찰해야 하므로 많은 시간과 비용 등이 소요된다. 이러한 이유로 역학조사는 지금까지 단면적연구(Cross-sectional study)로 제한적인 집단을 대상으로 이루어져 왔다. 이러한 단면적 연구조차도 대부분 서양의 연구결과로 우리나라도 비슷한 발생 빈도를 가질 것으로 추정만 해 왔으나, 최근 건강검진 목적으로 병원을 방문한 수진자들을 대상으로 단면적 연구(Cross-sectional study)를 통해 갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증의 유병률을 조사하였다.[6]

갑상선기능항진증은 대상자 15,019명 중 82명(17세 이상 성인 1,000명당 5.5명)에서 발견되었다. 이들 중 남자는 8,275명 중 30명(남자 1,000명당 3.6명) 그리고 여자는 6,744명 중 52명(여자 1,000명당 7.7명)으로 여자에서 더 많은 빈도로 발생하였다(표1).

갑상선기능항진증의 가장 잘 알려져 있는 원인은 자가면역 질환에 의한 것으로, 자가면역 질환이란 외부에서 들어온 바이러스를 공격해야 하는

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

면역력이 자신의 몸을 외부 바이러스로 착각하고 공격하는 질환이다.

갑상선기능항진증의 진단에는 혈액 검사가 필수적이며, 이를 통해 갑상선 호르몬 농도를 검사하여 진단한다. 또한 추가적으로 갑상선 초음파, 갑상선 스캔 등도 시행하여 확인한다. 갑상선기능항진증은 혈청 갑상선자극 호르몬(이하 TSH: Thyroid Stimulating Hormone) 농도가 0.30mU/L 이하이고 혈청 T_3(3,5,3′ Tri-iodothyronine) 농도가 3.1nmol/L 이상이거나 혈청 T_4(Thyroxin) 농도가 152 nmol/L 이상인 경우로 진단된다. [6)]

갑상선기능항진증의 치료 방법은 여러가지가 있지만 가장 흔히 행해지는 방법은 항갑상선 약을 복용하는 방법으로 우리나라에서 특히 많이 이용되는 치료법이다. 두 번째로는 방사선 요오드 치료법을 이용하는데 이는 간단하고 싸지만, 갑상선기능저하증의 발생 위험성이 있으며 임산부에게는 시행할 수 없다는 단점이 있다. 마지막으로 수술을 시행하는 방법으로 매우 크거나 방사선 요오드 치료를 원치 않는 경우에 시행된다.[7)]

갑상선기능저하증은 대상자 15,019명 중 42명(17세 이상 성인 1,000명당 2.8명)에서 발견되었다. 이들 중 남자는 8,275명 중 9명(남자 1,000명당 1.1명) 그리고 여자는 6,744명 중 33명(여자 1,000명당 4.7명)으로 여자에서 더 많이 발생하였다(표2).

갑상선기능저하증은 갑상선 자체의 이상으로 갑상선호르몬의 생산이 감소하거나, 뇌의 문제로 인해 갑상선호르몬의 분비를 자극하는 갑상선 자극호르몬(TSH)의 양이 감소함으로써 갑상선호르몬을 충분히 만들지 못하게 되어 나타나는 질환이다. 이는 갑상선의 이상으로도 발생할 수 있지만

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 1. 갑상선중독증(갑상선기능항진증)의 연령별 및 성별 유병률

	남자			여자			총 수진자		
연령(세)	대상(명)	환자(명)	1000명당 환자수	대상(명)	환자(명)	1000명당 환자수	대상(명)	환자(명)	1000명당 환자수
≤29	155	0	0	135	1	7.4	290	1	3.4
30 39	1,365	4	2.9	1,295	8	6.2	2,660	12	4.5
40~49	3,058	14	4.6	2,646	27	10.2	5,704	41	7.2
50~59	2,582	5	1.9	1,892	13	6.9	4,474	18	4.0
60~69	957	6	6.3	693	3	4.3	1,650	9	5.5
≥70	158	1	6.3	83	0	0	241	1	4.1
총	8,275	30	3.6	6,744	52	7.7	15,019	82	5.5

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 2. 갑상선기능저하증의 연령별 및 성별 유병률

	남자			여자			총 수진자		
연령(세)	대상(명)	환자(명)	1000명당 환자수	대상(명)	환자(명)	1000명당 환자수	대상(명)	환자(명)	1000명당 환자수
≤29	155	0	0	135	1	7.4	290	1	3.4
30 39	1,365	1	0.7	1,295	4	3.1	2,660	5	1.9
40~49	3,058	2	0.7	2,646	9	3.4	5,704	11	1.9
50~59	2,582	5	1.9	1,892	11	5.8	4,474	16	3.6
60~69	957	1	1.0	693	8	11.5	1,650	9	5.5
≥70	158	0	0	83	0	0	241	0	0
총	8,275	9	1.1	6,744	33	4.9	15,019	42	2.8

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

갑상선 수술이나 혹은 방사선 요오드 치료로 인해 나타나기도 하며 하시모토 갑상선염이 원인이 되기도 한다.[7)]

갑상선기능저하증은 촉진을 통하여 갑상선 결절의 촉감이나 크기 등을 관찰한 후, 혈액 검사를 통해 갑상선 호르몬 농도와 갑상선 자극호르몬 농도를 측정하여 일반적으로 진단한다. 갑상선기능저하증은 혈청 갑상선 자극호르몬(TSH) 농도가 5.0mU/L 이상이면서 혈청 T_4(Thyroxin) 농도가 77nmol/L 이하인 경우로 진단된다.[6)]

갑상선기능저하증의 치료법은 부족한 갑상선호르몬을 보충하는 것으로 간단하다고 볼 수 있으나, 갑상선기능저하증은 대부분 한 번 발생하게 되면 영구적이어서 평생 갑상선호르몬제를 복용해야 한다.

갑상선기능저하증과 치매와의 관련성에 대해서는 낮은 T_3 (3,5,3′ Tri-iodothyronine) 농도가 병리생리학적으로 뇌기능에 영향을 주는 것이 원인이라고 알려져 있다. 갑상선기능저하증은 미토콘드리아의 항상성을 감소시킬 수 있으며, 이로 인해 뇌의 대사 기능이 변형되고 뇌허혈을 초래하는 경로를 활성화할 수 있다고 보고되었고 이러한 장애는 치매의 주요 위험요소로 알려져 있다.

갑상선기능항진증과 치매와의 관련성은 다음과 같은 가설이 보고되고 있다.[8)] 첫번째로 갑상선기능항진증은 신경 세포에 갑상선 호르몬이 직접적인 영향을 주어 증가된 갑상선 호르몬의 농도로 인해 산화 스트레스의 증가, 괴사성 신경 세포 사멸이 발생될 수 있고 이것들이 치매의 발생에 영향을 준다고 한다. 두번째로는, 신경퇴행이나 갑상선 질환 또는 갑상선질환의 약물로

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

인해 갑상선자극분비호르몬(TRH, Thyroid Releasing Hormone)의 분비가 줄어들게 되고, 그 결과로 갑상선자극호르몬(TSH) 역시 영향을 받을 수 있다는 가설이다. 마지막 가설로는 증상이 있는 갑상선질환 뿐 아니라 무증상 갑상선 질환과 심혈관계 질환 혹은 심혈관계 질환에 영향을 주는 위험요인과의 관련성에 대한 가설이다. 이는 갑상선 기능과 치매, 특히 알츠하이머병의 관련성을 설명하는데 있어 갑상선기능저하증이 심혈관계 위험요인을 매개하는 원인이 될 수 있다고 주장한다.

갑상선기능이상과 치매에 관한 연구는 지난 수십 년간 광범위하게 이루어져 왔다. 하지만 갑상선기능이상이 치매와 관련 있다는 주장[9)10)11)] 과 갑상선기능이상과 치매는 연관성이 없다는 주장[12)]으로 상반된 결과들이 발표되어 왔고, 여전히 논란이 많은 상태이다.

2022년 8월 Neurology에 발표된 대만 국민 건강 보험 연구 데이터베이스(Taiwanese National Health Insurance Research Database)에 포함된 15,686명을 대상으로 한 환자-대조군 연구(case-control study)에 따르면, 65세 이상의 환자 중 갑상선기능저하증의 병력은 치매로 진단될 위험 증가와 관련이 있다고 발표하였다. (Adjusted Odd Ratio[aOR] 1.81; 95 % CI 1.14-2.87; p = 0.011).[9)]

또한 2021년 Clinical Endocrinology에 발표된 DNPR(the Danish National Patient Registry) 코호트의 111,565의 갑상선저하증 환자와 OPENTHYRO (Odense Patient data Explorative Network Thyroid Status and Register Outcome) 코호트의 한 번 이상 TSH 검사를 수행한 233,844명을 대상으로

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

후향적코호트연구(Retrospective cohort study)을 진행하였다. 그 결과 DNPR 코호트에서는 56세 이하, 56에 초과의 두 그룹 모두 갑상선기능저하증이 대조군 그룹과 비교하여 유의하게 치매의 위험을 증가시키는 것으로 보고하였고(0.3% vs 0.1%, p<0.001 and 5.4% vs 4.7%, p<0.001), OPENTHYRO 코호트에서도 6개월마다의 갑상선자극호르몬 (TSH)의 상승은 치매의 위험성을 유의하게 증가시킨다고 보고하였다. [10)]

Clinical Endocrinology에 2000년도에 발표된 전향적연구(Prospective study)에서는 55세 이상, 1,843명을 대상으로 2년간 추적 관찰한 결과, 무증상 갑상선기능항진증인 경우 치매(RR=3.5, 95% CI: 1.2-10.0) 그리고 알츠하이머병(RR=3.5, 95% CI: 1.1-11.15)의 발생이 증가하였다고 보고하였다.[11)]

하지만 이와는 반대되는 결과도 보고되고 있다. 9개의 단면적연구(Cross-sectional study)와 6개의 종단연구(Longitudinal study)를 시스테마틱 리뷰(Systematic Review)과 메타분석(Meta analysis)한 연구 결과에 따르면, 60세 이상의 노인에게서 준임상적 갑상선기능항진증(SCH: Sub-Clinical Hypothyroidism)과 인지장애와의 연관성의 증거를 찾지 못했다는 결과를 Frontiers in Aging Neuroscience지에 2015년 발표하였다.[12)]

앞의 선행연구들의 결과처럼 갑상선 기능상태와 치매 및 인지장애의 관련성에 대한 논란은 아직 많으며, 갑상선기능이상과 치매 및 경도인지장애에 관련이 있다는 주장[9)10)11)]이 있는 반면, 갑상선기능상태와 치매 및 인지장애와는 관련이 없다는 주장[12)]이 합의를 이루지 못하고 논란이

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

되고 있는 만큼 지속적인 연구가 필요하다고 할 수 있겠다.

현재까지 갑상선기능상태와 치매 위험의 연관성을 평가한 연구의 대부분은 서양인을 대상으로 수행되었고, 2022년 대만 국민 건강 보험 연구 데이터베이스를 활용한 연구 이외에는 동양인을 대상으로 수행된 대규모 연구는 거의 없는 실정이다. 특히 국내에서 수행된 대규모 연구는 전무한 상태이다. 갑상선기능이상의 유병률이나 치매의 유병률이 동양과 서양은 다른 만큼, 동아시아인을 대상으로 한 연구가 활발히 진행되어야 한다고 할 수 있겠다. 이러한 배경으로 본 연구에서는 빅데이터인 국민건강보험공단 표본코호트 자료를 이용하여 갑상선 기능이상과 치매 발생의 관련성을 분석해 보고자 한다. 서두에 밝힌 바와 같이 치매 인구는 급속히 증가하고 있고, 치매의 관리에는 사회적으로 큰 비용이 필요한만큼 이 연구의 결과가 향후 치매의 예방 지침 등을 마련하는 데 도움이 될 것이라고 생각한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2. 연구의 목적

국민건강보험 표본코호트 자료를 사용하여 2002년부터 2013년의 12년간 65세 이상 노인을 대상으로 갑상선기능 이상(갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증)으로 진단된 환자와 대조군(일반인)으로 나누어 치매 및 경도인지장애의 발생 여부를 알아보고자 한다. 이후 성향점수매칭 분석을 통해 갑상선기능이상 환자 그룹과 대조군 그룹으로 생존분석을 시행한다. 연령, 성별, 소득수준과 동반된 내과질환(고혈압, 심혈관계질환, 심부전, 심방세동, 뇌혈관질환, 당뇨병, 동반된 정신과질환(정신병장애, 양극성장애, 우울장애, 불안장애) 및 과도한 흡연여부, 과도한 음주여부를 공변량으로 하여 갑상선기능 이상군과 대조군의 치매 및 경도인지장애 발병과의 관계를 분석하고자 한다.

이 연구의 세부 연구 목적은 아래와 같다.

첫째, 갑상선기능이상(갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증)으로 진단된 환자와 대조군(일반인)의 일반적인 특성을 비교해 본다. 이후 갑상선 기능이상군과 대조군의 성향매칭방법을 이후 일반적인 특성을 비교해 본다.

둘째, 갑상선기능이상(갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증)이 치매 및 경도인지장애 발병에 미치는 영향을 카플란-마이어 생존곡선(Kaplan-Meier Survival curve) 및 로그-순위검정법(log-rank test)를 통해 알아본다.

셋째, 치매 및 경도인지장애의 위험인자들로 알려진 독립 변수를 보정한 후에 갑상선기능이상이 치매 및 경도인지장애 발병에 미치는 영향을 콕스 비례위험 회귀분석(Cox Proportional Hazard Regression analysis)로 알아본다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

넷째, 갑상선기능이상으로 정의한 2가지 타입인 갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증 집단으로 나누어 하위분석을 진행하여 각 집단별로 치매 및 경도인지장애에 미치는 영향을 카플란-마이어 생존곡선(Kaplan-Meier Survival curve), 로그-순위검정법(log-rank test) 및 콕스 비례위험회귀분석(Cox Proportional Hazard Regression analysis)로 알아본다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

II. 연구방법

1. 연구자료

가. 국민건강보험공단 표본코호트 DB

본 연구에서 사용한 국민건강보험공단 표본코호트 DB는 2011년 구축된 '국민건강정보 DB'를 기반으로 하고 있다. 국민건강정보 DB는 2002년부터 2010년까지의 건강보험 및 의료 급여권자 전체에 대한 진료명세서와 진료내역, 상병내역, 처방전내역 등을 포함하고 있으며, 청구일 중심으로 수집되었던 원자료를 진료 개시일 중심으로 변환한 것이다. 국민건강보험공단 표본코호트 DB는 이 국민건강정보 DB를 기반으로 2002년 자격 및 진료 자료를 대상으로 모집단을 대표하는 표본을 추출한 이후, 이 표본에 관한 2010년까지의 정보들을 코호트 형태로 구축하였다, 추후 이 표본에 관한 2013년까지의 정보를 추가하여 구축한 자료로 알려져 있다(Lee et al, Int J Epidemiol. 2017).

국민건강보험공단 표본코호트 DB는 자격 DB로부터 추출된 표본에 12년(2002~2013년)간의 진료 DB, 건강검진 DB, 요양기관 DB를 주민등록번호를 기반으로 하여 연동된 자료로 각 세부 DB에 대한 구성은 표3과 같다(이준영, 국민건강정보 데이터베이스를 이용한 표본 코호트 DB 구축).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 3. 표본코호트 DB의 구성

구분		세부 특성
자격 DB		- 대상자의 사회경제적 자격 변수 - 기준년도, 개인일련번호, 성, 연령대, 지역, 가입자구분, 소득분위 등 14개 변수로 구성
진료 DB	명세서 (20T)	- 요양기관에서 대상자에게 진료를 하고 청구방법에 따라 작성한 청구단위 명세서 공통내역 - 개인일련번호, 청구일련번호, 요양개시일자, 서식코드, 진료과목코드, 주·부상병 등 총 27개 변수로 구성
	진료내역 (30T)	- 요양기관의 진료행위, 의약품, 치료재 등 상세 진료내역 - 청구일련번호, 요양개시일자, 항·목코드, 분류유형코드, 분류코드 등 총 13개 변수로 구성
	상병내역 (40T)	- 수진자 상병내역 관련 상세자료 - 청구일련번호, 일련번호, 요양개시일자, 진료과목코드, 상병기호의 총 5개변수로 구성
	처방전교부 상세내역 (60T)	-처방전 교부건별 원외처방내역 관련 상세 자료 -청구일련번호, 요양개시일자, 일반명코드, 1회 투약량, 1일 투여횟수 등 총 11개 변수로 구성
건강검진 DB		-건강검진 주요 결과 및 문진에 의한 생활습관 및 행태관련 자료(2002-2008년: 총 37개 변수/ 2009-2013년: 총 41개 변수)
요양기관 DB		-요양기관별 종별, 설립구분별, 지역(시도)별 현환 및 시설, 장비, 인력관련 자료 등 총 10개 변수로 구성

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2. 연구대상자 선정

본 연구에서 사용된 데이터인 국민건강보험공단 표본코호트 DB의 자료 중 2002년 자격 DB에 있는 대상자 1,025,340명을 기준으로 65세 미만인 대상자, 2002년 치매 및 경도인지장애 진단을 받은 대상자와 치매 및 경도인지장애 진단을 받은 시점이 갑상선기능이상 진단을 받은 시점보다 빠른 환자를 제외하였다. 또한 2002년부터 2013년에 본 연구에서 정의한 갑상선기능이상을 제외한 갑상선 관련 질환(갑상선암, 갑상선염 등)을 진단받은 환자는 제외하였다. 설명한 제외 대상 이외에 연구 대상자는 총 60,256명이 선정되었으며, 이 대상자를 갑상선기능이상 그룹(총 2,271명)과 대조군(총 57,985명)으로 나누어 본 분석을 진행하였다. 이후 두 그룹에서 성향점수매칭 방법을 통해 1:1로 매칭하여 양 군 2,267명을 대상으로 최종분석을 진행하였다(그림3).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

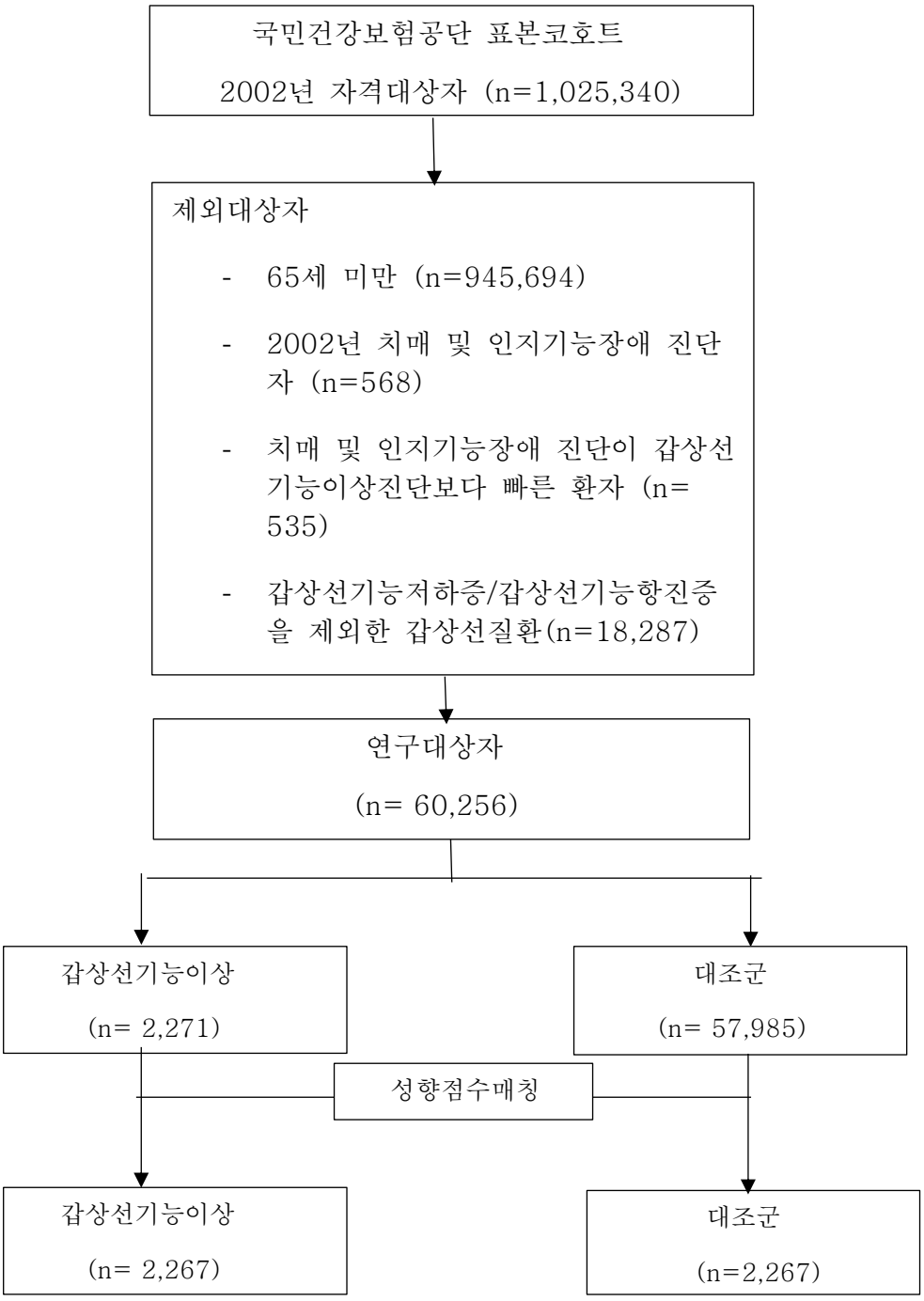

그림 3. 연구대상자의 흐름도

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3. 변수의 정의

가. 독립변수

갑상선기능이상으로 정의한 갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증은 한국표준질병 사인분류코드(KCD6: Korean standard Classification of Disease and cause of death 6)에서 해당하는 코드를 검색하여, 진료 DB 명세서 (20T)의 주상병(MAIN_SICK) 및 부상병(SUB_SICK)에서 관련 코드가 있는 경우로 정의하였다(표4).

표 4. 갑상선기능이상 상병코드

한글명칭	소분류	세분류
무증상 요오드결핍성 갑상선기능저하증	E02	E02
기타 갑상선기능저하증	E03	E03.0, E03.1, E03.2, E03.3, E03.4, E03.5, E03.8, E03.9
갑상선기능항진증	E05	E05.0, E05.1, E05.2, E05.3, E05.4, E05.5, E05.8, E05.9

나. 종속변수

갑상선기능이상으로 진단된 시점부터 치매 혹은 경도인지장애 (event)까지의 시간으로 한국표준질병 사인분류코드에서 치매 진단코드(F00, F01, F02, F03, G30)과 경도인지장애 진단코드(F67, R41)로 한 번이라도 청구된 적이 있는

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

경우로 정의하였다(표5).

표 5. 치매 및 경도인지장애 상병코드

한글명칭	소분류	세분류
알츠하이머병에서의 치매	F00	F00.0, F00.1, F00.2, , F00.9
혈관성 치매	F01	F01.0, F01.1, F01.2, F01.3, F01.8, F01.9
달리 분류된 기타질환에서의 치매	F02	F02.0, F02.1, F02.2, F02.3, F02.4, F02.8
상세불명의 치매	F03	F03
알츠하이머 병	G30	G30.0, G30.1, G30.8, G30.9
경도인지장애	F67	F67
인지기능 및 자각에 관련된 기타증상 및 증후	R41	R41.0, R41.1, R41.2, R41.3, R41.8

다. 통제변수

본 연구에서는 문헌 고찰을 통하여 선행 연구에서 치매의 위험인자로 밝혀져 있는 요인을 공변량으로 선정하였다. 갑상선기능이상(갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증)과 치매 및 경도인지장애와 관련된 공변량으로 일반적인 특징인 연령, 성별, 건강보험자격-소득분위(소득수준), 동반된 내과 질환 (고혈압, 심혈관질환, 심부전, 심방세동, 뇌혈관질환, 당뇨병) 및 동반된 정신과 질환

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

(정신병장애, 양극성장애, 우울장애, 불안장애) 그리고 과도한 흡연 및 과도한 음주를 선정하였다.

1) 연령

국민건강보험공단 표본코흐트 DB의 2002년 자격 DB를 기준으로 연구대상자의 연령을 적용하였다. 12년간의 추적 자료로 시간이 지남에 따라 연구대상자의 나이가 달라질 수 있지만, 분석의 편이성을 위해 연구기간 동안 연령이 변하지 않는다는 가정을 하여 2002년 자격 DB의 연령을 기준으로 사용하였다. 65세 미만의 대상자는 제외한 후, 연령대를 65세 이상 80세 미만, 80세 이상의 두 개의 그룹으로 나누어 변수를 구분하였다.

2) 성별

남성과 여성으로 구분하였다.

3) 소득수준

연령과 마찬가지로 분석에 사용한 국민건강보험공단 표본코흐트 DB 자료가 2002년부터 2013년의 12년간의 자료로 시간이 지남에 따라 연구대상자의 소득수준이 달라질 수 있지만, 분석을 용이하게 하기 위해 연구기간 동안 소득수준이 변하지 않는다는 가정을 하여 2002년 자격 DB의 소득수준을 사용하였다. 소득수준은 소득분위 변수가 0~4분위에 해당되는 경우 '낮음, 5~8분위에 해당되는 경우 '중간', 9~10분위에 해당되는 경우는 '높음'의 3개의 범주로 분류하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4) 과도한 음주

알코올의 섭취는 과도하게 섭취했을 때 치매의 위험인자로 알려져 있다. [3] 청구자료인 국민건강보험공단 표본코호트 DB만으로는 음주력을 파악할 수 없으므로, 선행연구(박우철, 2019 이승주, 2020)를 참고하여 본 연구에서는 과음 또는 폭음으로 발생할 수 있는 질환인 알코올 관련 장애 질병 코드를 과도한 음주 여부의 대체 변수로 사용하였다. 한국표준질병 사인분류코드(KCD)의 K70(알콜성 간질환), F10(알코올 사용에 의한 정신 및 행동장애)의 상병코드로 청구된 환자들로 정의하였다.

5) 흡연

흡연여부 역시 국민건강보험공단 표본코호트 DB만으로는 흡연력을 파악할 수 없으므로, 선행연구(박우철, 2019 이승주, 2020)를 참고하여 본 연구에서는 장기간의 흡연으로 발생할 수 있는 질환인 만성 하부호흡기질환의 유무를 흡연 여부의 대체변수로 사용하였다. 한국표준질병 사인분류코드(KCD) 중 J41(단순성 및 점액 화농성 만성 기관지염), J42(상세불명의 만성 기관지염), J43(폐기종), J44(기타 만성 폐색성 폐질환)의 상병코드로 청구된 환자들로 정의하였다.

6) 동반된 내과적 질환

한국표준질병 사인분류코드 기준 해당 코드로 치매 및 경도인지장애 발병 시점에서 1년 이내에 1회 이상 청구된 환자들로 정의하였다(표6).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 6. 동반된 내과적 질환 통제 변수명 정의

통제 변수명	소분류
고혈압	I10, I11, I12, I13
심혈관계 질환	I21, I22, I23, I252, I20, I24, I250, I251, I255, I256, I256, I259
심부전	I110, I130, I32, I50
심방세동	I48
뇌혈관 질환	G45, G46, I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I69
당뇨병	E10, E11, E12, E13, E14

7) 동반된 정신과적 질환

내과적 질환과 마찬가지로 한국표준질병 사인분류코드 기준 해당코드로 치매 및 경도인지장애 발병 시점에서 1년 이내에 1회 이상 청구된 환자들로 정의하였다(표7).

표 7. 동반된 정신과적 질환 통제 변수명 정의

통제 변수명	소분류
정신병 장애	F20, F21, F22, F23, F24, F25, F28, F29
양극성 장애	F30, F31
우울 장애	F32, F33
불안 장애	F40, F41, F42

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4. 통계분석방법

본 연구는 전체 대상자 수와 퍼센트를 표시하고, 갑상선기능이상 여부에 따라 카이검정제곱방법(Chi-square test)을 통해 일반적인 특성을 확인하였다(표8). 이후 성향점수매칭법(Propensity score matching method: PSM)을 시행하여 매칭된 최종 연구대상자의 갑상선기능이상 여부에 따른 일반적인 특성을 카이검정제곱방법을 통해 확인하였다(표8).

이후 성향점수매칭 방법을 통해 갑상선기능이상군과 대조군을 1:1 비율로 배정한 후 분석을 진행하였다. 성향점수매칭 방법을 실시한 이후 최종 연구대상자 중 갑상선기능이상군과 대조군의 치매 및 경도인지장애 발생을 카플란-마이어 생존분석(Kaplan-Meier survival analysis) 및 로그-순위법(log-rank test)로 확인하고 콕스 비례위험모델(Cox proportional hazard regression model)을 시행하였다.

성향점수매칭 방법은 측정이 가능한 통제변수를 포함시켜 회귀분석을 시행하고 성향점수가 유사한 연구대상자들끼리 그룹을 형성하게 하여 매칭하는 방법이다. 즉, 비슷한 성향을 가진 대상자들끼리 그룹을 형성하여 성향 차이로 인해 발생하는 편향을 통제하기 위함이다(Braitman and Rosenbaum, 2002). 하지만 성향점수매칭 방법은 측정 가능한 통제변수를 사용하여 성향점수를 계산해 내는 방법이므로 측정 불가능한 혼란변수는 통제하기 힘들다는 단점이 존재한다(Austin et al., 2005).

본 연구의 통계분석은 SAS software version 9.4를 사용하여 분석하였으며,

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

모든 분석의 유의수준은 5%로 설정하여 유의수준 0.05미만($p<0.05$)을 유의하다고 판단하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

III. 결과

1. 연구대상자의 일반적 특성

가. 성향점수매칭 이전 연구대상자의 일반적 특성

본 연구의 전체 대상자는 60,256명이며, 이 중에서 갑상선기능이상 군은 2,271명이며 갑상선기능이상이 없는 대조군은 57,985명이다. 이에 대한 자세한 내용은 표8에서 확인할 수 있다.

성별을 살펴보면 갑상선기능이상군에서는 남성이 716명(31.5%), 여성이 1,555명(68.5%)이었고, 대조군에서는 남성이 23,204명(40.0%), 여성이 34,781명(60.0%)이었으며 통계적으로 유의하였다(p<0001).

연령은 갑상선기능이상군에서 65세이상-80세미만이 2,092명(92.3%), 80세 이상이 176명(0.8%)으로 나타났으며, 대조군에서는 65세 이상-80세미만이 47,365명(81.7%), 80세 이상은 10,620명(18.3%)으로 나타났고, 통계적으로 유의하였다(p<.0001).

소득수준은 갑상선이상군에서 낮음 680명(30.0%), 중간 790명(34.8%), 높음 801명(35.3%)이었고, 대조군에서는 낮음 22,541명(38.9%), 중간 18,435명(31.6%), 높음이 17,009(29.3)%로 나타났으며 결과는 통계적으로 유의하였다(p<.0001).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

내과적질환을 살펴보면 갑상선이상군에서 고혈압 발생은 1,785(78.6%), 고혈압이 비발생이 486명(21.4%)으로 나타났으며, 대조군에서는 고혈압 발생 20,174명(34.8%), 고혈압이 비발생이 37,811명(65.2%)이었다. 심혈관계 질환의 경우 갑상선이상군에서 1,701명(74.9)%에서 발생하지 않았고, 570명(25.1%)의 환자에서 발생했다. 대조군에서는 48,701명(83.0%)의 환자에서 발생하지 않았고, 9,914명(17.0%)의 환자에게 발생한 것으로 나타났다. 심부전은 갑상선기능이상군의 1,837명(80.1%)에서는 발생하지 않았으며 434명(19.9%)에서 발생한 것으로 나타났으며, 대조군에서는 50,327명(86.6%)에서 심부전이 발생하지 않았고, 7,658명(13.4%)에서 심부전이 발생한 것으로 나타났다. 심방세동은 갑상선기능이상군에서 2,104명(92.6%)에게는 발생하지 않았으며, 167명(7.4%)에게 발생했다. 대조군은 54,529명(94.0%)에게 발생하지 않았고, 3,456명(6.0%)에게는 발생하지 않은 것으로 나타났다. 뇌혈관계질환의 경우 갑상선기능이상군에서 1,974명(87.0%)에서 비발생, 297명(13.0%)에게 발생한 것으로 나타났고, 대조군의 경우는 51,794명(89.3%)에서 비발생, 6,191명(10.7%)에게 발생한 것으로 나타났다. 당뇨병의 경우 갑상선기능이상군 1,537명(67.7%)에게 발생하지 않았고, 734명(32.3%)에게 발생하였다, 대조군은 44,505명(76.8%)에게 발생하지 않았고, 13,480명(23.2%)에게 발생했다. 내과적질환 항목은 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

정신과적질환으로 정신병장애는 갑상선기능이상군 2,245명(98.8%)에서 발생하지 않았고 26명(1.2%)에서 발생했다. 대조군에서는 57,425명(99.0%)에서 발생하지 않았으며, 560명(0.9%)에서 발생했고 이는 통계적으로

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

유의하지는 않았다. 양극성장애는 갑상선이상군 6명(1.2%)에서 발생, 발생하지 않은 사람은 2,265명(98.8%)이었고, 대조군에서 58명(0.1%)에서 발생, 52,927명(99.0%)에서는 발생하지 않았다. 우울증장애의 경우 갑상선이상군 2,144명(94.6%)에서는 발생하지 않았고, 127명(5.4%)에서 발생한 것으로 나타났다. 대조군의 경우 56,178명(96.9%)에서 발생하지 않았고 1,807명(0.1%)에게 발생한 것으로 나타났다. 불안장애는 갑상선기능이상군 2,034명(90.0%)의 경우에서 발생하지 않았고 237명(10.0%)에게 발생한 것으로 나타났으며, 대조군의 54,262명(93.6%)에서 발생하지 않았고 3,723명(6.4%)에 발생한 것으로 나타났다. 이들은 모두 통계적으로 유의한 것으로 나타났다.

과도한 흡연의 경우 갑상선기능이상군 865명(38.1%)에서 과도한 흡연력이 관찰되지 않았고 1,406명(61.9%)에서 과도한 흡연이 관찰되었다. 대조군의 경우 31,557명(54.4%)에게 과도한 흡연력이 나타나지 않았고, 26,428명(45.6%)에서 과도한 흡연이 나타났고 이는 통계적으로 유의한 수치를 보였다.

과도한 음주는 갑상선기능이상군 2,249명(99.0%)에서 나타나지 않았으며 22명(1.0%)에서 나타났다. 대조군의 경우 57,482명(99.1%)에서 과도한 음주력이 나타나지 않았고 503명(0.9%)에서 과도한 음주력이 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

나. 성향점수매칭 이후 연구대상자의 일반적 특성

성향점수매칭 이후 최종 연구대상자는 갑상선기능이상군과 대조군에서 각각 2,271명이었다. 이에 대한 자세한 내용은 표8에서 확인할 수 있다.

갑상성기능이상군에서 남성은 716명(31.6%)이고 여성은 1,551명(68.4%)이었으며, 대조군에서는 남성 717명(31.6%)이었으며 여성은 1,550명(68.4%)였다.

연령을 살펴보면 갑상선기능이상군에서 65세이상-80세미만이 2,091명(92.9%), 80세 이상이 176명(7.1%)이었고, 대조군에서는 65세이상-80세미만이 2,092명 (92.9%), 80세 이상이 175명(7.1%)이었다.

소득수준을 살펴보면 갑상선기능이상군에서 소득수준이 낮음은 30.0%, 중간은 34.9% 그리고 높음이 35.2%를 보였고, 대조군에서는 낮음 30.0%, 중간 34.9%, 높음은 35.3%를 보였다.

내과적질환에 대해 살펴보면 고혈압은 갑상선이상군에서 485명(21.4%)에서 관찰되지 않았고 1,782명(78.6%)에서 관찰되었다. 대조군에서는 485명(21.4%)에서는 관찰되지 않았으며 1,782명(78.6%)에서는 고혈압이 관찰되었다. 심혈관계질환은 갑상선기능이상군의 1,698명(74.9%)에게 관찰되지 않았고 569명(25.1%)이 가지고 있었으며 대조군에서는 1,700명(58.1%)에서 심혈관계질환이 관찰되지 않았으며, 567명(25.15)에서 관찰되었다. 심부전의 경우 갑상선이상군의 82.4%에서는 나타나지 않았고 19.1%의 사람에게 관찰되었다. 대조군은 19.2%의 사람에게 심부전이

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

관찰되었고 80.8%에서는 관찰되지 않았다. 심방세동을 살펴보면 갑상선기능이상군 2,100명(92.6%)은 가지고 있지 않았으며 167명(7.4%)가 심방세동을 가지고 있었다. 대조군에서는 2,106명(92.9%)에서는 관찰되지 않고, 161명(7.1%)에게 관찰되었다. 뇌혈관계질환은 갑상선기능이상군의 1,971명(86.9%)는 가지고 있지 않았고 296명(13.1%)이 가지고 있는 것으로 나타났으며, 대조군에서는 1,965명(86.7%)에서 관찰되지 않고 302명(13.3%)에서 나타났다. 당뇨병의 경우 갑상선기능이상군의 67.7%는 가지고 있지 않은 것으로 나타났고 32.3%가 보유하고 있었으며, 대조군은 당뇨병을 보유한 비율이 67.8%, 보유하지 않은 비율이 32.2%를 보였다.

정신과적질환을 살펴보면 먼저 정신병장애의 경우 갑상선기능이상군 2,242명(98.9%)에서 발생하지 않았고 25명(1.1%)에서 발생하였고, 대조군에서는 2,244명(99.0%)에서 발생하지 않았고 23명(1.0%)에서 발생한 것으로 나타났다. 갑상선기능이상군의 99.8%에서 양극성장애가 관찰되지 않았고 0.2%에서 양극성장애를 보였다. 대조군의 99.9%에서 양극성장애를 보이지 않았으며 2명(0.1%)에서 양극성장애를 보이는 것으로 나타났다. 우울장애의 경우 갑상선기능이상군 중 2,141명(94.4%)에서 발생하지 않았으며 126명(5.6%)에서 발생하는 것으로 나타났고, 대조군 중 2,150명(94.8%)에서 우울장애가 관찰되지 않았고, 117명(5.2%)에서 관찰되었다. 갑상선기능이상군에서 2,031명(89.6%)은 불안장애가 나타나지 않았고, 236명(10.4%)이 불안장애를 보였다. 대조군의 경우 2,028명(89.5%)에서 불안장애 증상이 나타났고, 239명(10.5%)에서는 불안장애 증상이 나타나지 않았다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

과도한 흡연에 대해 살펴보면 갑상선기능이상군의 38.1%가 과도한 흡연을 하지 않았고, 61.9%의 환자가 과도한 흡연을 한 것으로 나타났다. 대조군을 살펴보면 38.0%는 과도한 흡연을 하지 않았으며 62.0%에서 과도한 흡연을 하는 것으로 나타났다.

과도한 음주의 경우 갑상선기능이상군의 2,244명(99.0%)이 과도한 음주를 하지 않았고 22명(1.0)%가 과도한 음주군으로 나타났다. 대조군에서는 2,244명(99.0%)이 과도한 음주를 하지 않았고, 23명(1.0%)이 과도한 음주를 한 것으로 나타났다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 8. 성향점수매칭 전과 후의 연구대상자의 일반적 특성

	성향점수매칭 이전					성향점수매칭 이후				
	갑상선기능이상(N=2,271)		대조군(N=57,985)			갑상선기능이상(N=2,267)		대조군(N=2,267)		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
성별					<.0001*					0.9745
남성	716	31.5	23,204	40.0		716	31.6	717	31.6	
여성	1,555	68.5	34,781	60.0		1,551	68.4	1,550	68.4	
연령					<.0001*					0.9557
65−80	2,095	92.3	47,365	81.7		2,091	92.9	2,092	92.9	
≥80	176	0.8	10,620	18.3		176	7.1	175	7.1	
소득수준					<.0001*					0.9806
낮음	680	30.0	22,541	38.9		678	30.0	672	30.0	
중간	790	34.8	18,435	31.8		790	34.9	792	34.9	
높음	801	35.3	17,009	29.3		799	35.2	803	35.3	
고혈압					<.0001*					1.0000
아니오	486	21.4	20,174	34.8		485	21.4	485	21.4	
예	1,785	78.6	37,811	65.2		1,782	78.6	1,782	78.6	
심혈관계질환					<.0001*					0.9454
아니오	1,701	74.9	48,071	83.0		1,698	74.9	1,700	58.1	
예	570	25.1	9,914	17.0		569	25.1	567	25.1	
심부전					<.0001*					0.9099
아니오	1,837	80.1	50,327	86.6		1,834	82.4	1,831	80.8	
예	434	19.9	7,658	13.4		433	19.1	436	19.2	
심방세동					0.006*					0.7309
아니오	2,104	92.6	54,529	94.0		2,100	92.6	2,106	92.9	
예	167	7.4	3,456	6.0		167	7.4	161	7.1	
뇌혈관계질환					0.0003*					0.7923
아니오	1,974	87.0	51,794	89.3		1,971	86.9	1,965	86.7	
예	297	13.0	6,191	10.7		296	13.1	302	13.3	

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 8. 성향점수매칭 전과 후의 연구대상자의 일반적 특성(con'd)

	성향점수매칭 이전					성향점수매칭 이후				
	갑상선기능이상(N=2,271)		대조군(N=57,985)			갑상선기능이상(N=2,267)		대조군(N=2,267)		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
당뇨병					<.0001*					0.9493
아니오	1,537	67.7	44,505	76.8		1,535	67.7	1,537	67.8	
예	734	32.3	13,480	23.2		732	32.3	730	32.2	
정신병장애					0.394					0.7717
아니오	2,245	98.8	57,425	99.0		2,242	98.9	2,244	99.0	
예	26	1.2	560	0.9		25	1.1	23	1.0	
양극성장애					0.019*					0.2526
아니오	2,265	98.8	57,927	99.9		2,262	99.8	2,265	99.9	
예	6	1.2	58	0.1		5	0.2	2	0.1	
우울장애					<.0001*					0.5529
아니오	2,144	94.6	56,178	96.9		2,141	94.4	2,150	94.8	
예	127	5.4	1,807	2.1		126	5.6	117	5.2	
불안장애					<.0001*					0.8843
아니오	2,034	90.0	54,262	93.6		2,031	89.6	2,028	89.5	
예	237	10.0	3,723	6.4		236	10.4	239	10.5	
과도한 흡연					<.0001*					0.9026
아니오	865	38.1	31,557	54.4		865	38.1	861	38.0	
예	1,406	61.9	26,428	45.6		1,402	61.9	1,406	62.0	
과도한 음주					0.611					0.8809
아니오	2,249	99.0	57,482	99.1		2,245	99.0	2,244	99.0	
예	22	1.0	503	0.9		22	1.0	23	1.0	

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2. 갑상선기능이상 여부에 따른 치매 및 경도인지장애 여부

갑상선기능이상 여부에 따른 치매 및 경도인지장애 발생을 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존분석 그래프로 확인하였을 때, 갑상선기능이상군이 대조군보다 치매 및 경도인지장애 발생이 높은 것으로 나타났다. 이는 로그 순위법 검정(log-rank test) 결과 p-value<0.001로 통계적으로 유의하였다(그림4).

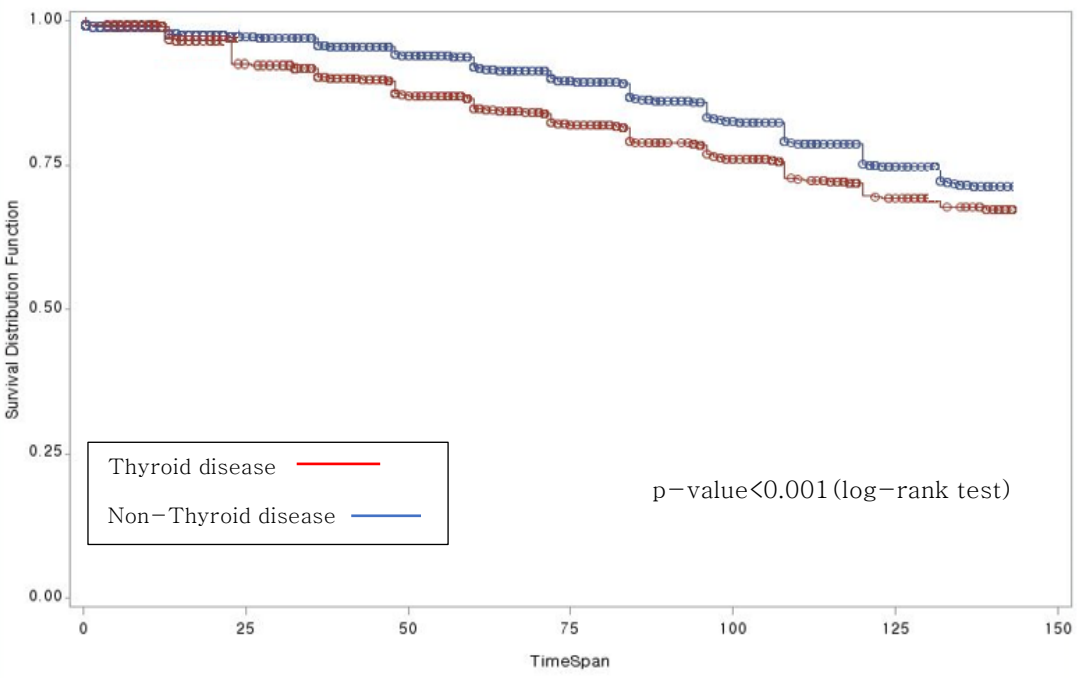

그림 4. Kaplan-Meier curve 갑상선기능이상 유무에 따른 치매 및 경도인지장애 발생

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

갑상선기능이상 여부에 따른 치매 및 경도인지장애 발생을 콕스 비례위험 모형으로 확인하였다(표9).

대조군에 비해 갑상선기능이상 군에서 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험비(Hazard Ratio, HR)가 1.478(95% Confidence Interval, CI, 1.293-1.690)이었고, 통계적으로 유의하였다(p-value <0.0001). 이외에도 남성에 비해 여성에서 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험이 통계적으로 유의하게 높았고(HR: 1.268, 95% CI: 1.084-1.482, p-value=0.0029), 65세 이상 80세 미만 그룹에 비해 80세 이상의 그룹에서 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(HR: 2.072, 95% CI: 1.659-2.571, p-value<0.0001). 소득수준이 낮은 그룹대비 소득수준 중간그룹에서 치매 및 경도인지장애 발생할 위험이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았고, 소득수준이 낮은 그룹대비 소득수준이 높은 그룹에서는 치매 및 경도인지장애 발생할 위험이 통계적으로 유의하게 낮았다(HR: 0.818, 95% CI: 0.693-0.964, p-value =0.0163).

내과적 동반질환 항목 중 뇌혈관계 질환 중 뇌혈관계 질환이 있는 경우 치매 및 경도인지장애 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(HR: 1.716, 95% CI: 1.447-2.035, p-value<0.0001). 이외에 고혈압(HR: 1.148, 95% CI: 1.025-1.382, p-value=0.1486), 심혈관계질환(HR: 0.962, 95% CI: 0.909-1.242, p-value=0.4494), 심부전(HR: 1.142, 95% CI: 0.968-1.349, p-value=0.1160), 심방세동(HR: 1.206, 95% CI: 0.939-1.549, p-value=0.1432) 및 당뇨병(HR: 0.988, 95% CI: 0.854-1.143, p-value=0.8718)들은 모두 치매

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

및 경도인지장애 발생에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

정신과적 동반질환 항목 중 정신병장애가 있는 군(HR: 4.484, 95% CI: 3.381-6.873, p-value<0.0001)과 우울장애가 있는 군(HR: 1.449, 95% CI: 1.123-1.869, p-value=0.0043)에서 통계적으로 유의하게 치매 및 경도인지장애 발생 위험이 높았다. 이외에 양극성장애(HR: 1.176, 95% CI: 0.530-2.614, p-value=0.6899)와 불안장애(HR: 1.017, 95% CI: 0.829-1.249, p-value=0.8735)는 치매 및 경도인지장애 발생에 미치는 영향이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

이외에도 과도한 흡연의 경우 치매 및 경도인지장애 발생 위험비는 0.979(95% CI: 0.850-1.127, p-value=0.7666)이었고, 과도한 음주의 경우 치매 및 경도인지장애 발생위험비는 1.160(95% CI: 0.546-2.463, p-value=0.6993)으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 9. 갑상선기능이상에 따른 치매 및 경도인지장애(성향매칭분석 이후)

	N	HR	95% CI	P-value
갑상선기능 이상				
아니오	3,687	1.000		
예	847	1.478	1.293-1.690	<0.0001*
성별				
남성	1,433	1.000		
여성	3,101	1.268	1.084-1.482	0.0029*
연령				
65세이상-80세미만	4,183	1.000		
80세이상	351	2.072	1.659-2.571	<0.0001*
소득수준				
낮음	1,350	1.000		
중간	1,582	0.852	0.723-1.005	0.0568
높음	1,602	0.818	0.693-0.964	0.0168*
내과적 동반질환				
고혈압				
아니오	970	1.000		
예	3,564	1.148	1.052-1.384	0.1486
심혈관계 질환				
아니오	3,398	1.000		
예	1,133	0.962	0.909-1.242	0.4494
심부전				
아니오	3,655	1.000		
예	869	1.142	0.968-1.349	0.1160
심방세동				
아니오	4,206	1.000		
예	328	1.206	0.939-1.549	0.1432

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표9. 갑상선기능이상에 따른 치매 및 경도인지장애(성향매칭분석 이후)(con'd)

	N	HR	95% CI	P-value
뇌혈관계질환				
아니오	3,936	1.000		
예	598	1.716	1.447-2.035	<0.0001*
당뇨병				
아니오	3,072	1.000		
예	1,462	0.988	0.854-1.143	0.8718
정신과적 동반질환				
정신병장애				
아니오	4,484	1.000		
예	48	4.821	3.381-6.873	<0.0001*
양극성장애				
아니오	4,527	1.000		
예	7	1.176	0.530-2.614	0.6899
우울장애				
아니오	4,291	1.000		
예	243	1.449	1.123-1.869	0.0043*
불안장애				
아니오	4,059	1.000		
예	475	1.017	0.829-1.249	0.8735
과도한 흡연				
아니오	1,762	1.000		
예	2,808	0.979	0.850-1.127	0.7666
과도한 음주				
아니오	4,489	1.000		
예	45	1.160	0.546-2.463	0.6993

*p-value<0.05

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3. 갑상선기능이상 종류에 따른 치매 및 경도인지장애 여부 (하위분석)

갑상선기능이상은 갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증으로 나누어 하위 그룹분석을 진행하였다. 갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증에서 치매 및 경도인지장애 여부에 미치는 영향을 카플란-마이어 생존곡선(Kaplan-Meier Survival curve) 및 로그순위검정법(log-rank test)를 통해 알아보았다(그림5, 그림6). 콕스비례위험 회귀분석(Cox Proportional Hazard Regression analysis) 방법을 사용하여 위험비를 분석하였다(표10).

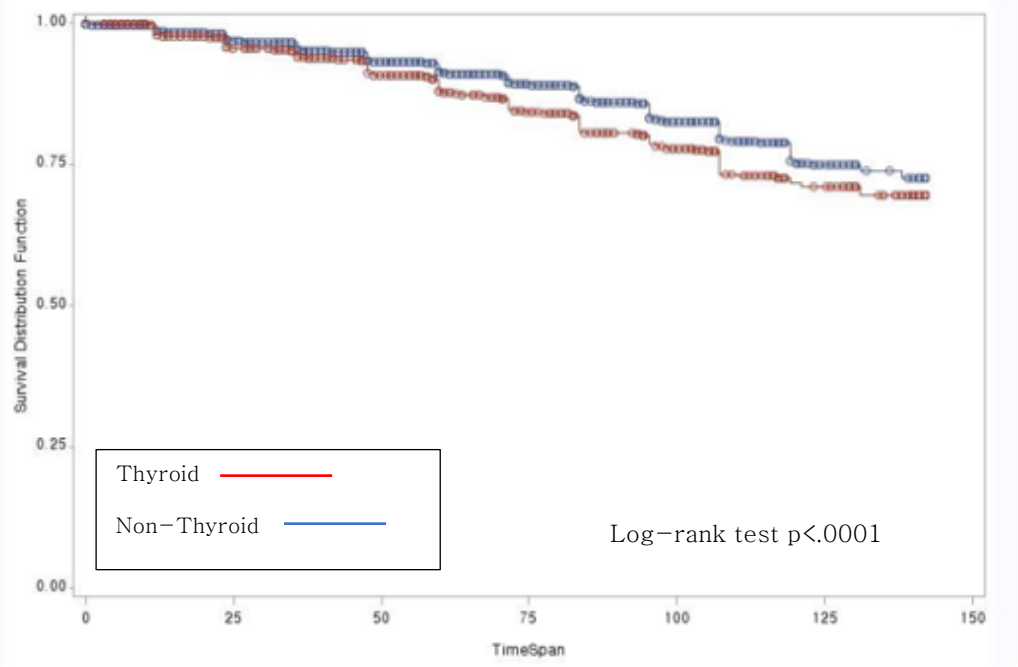

그림5. Kaplan-Meire curve 갑상선기능항진증과 치매 및 경도인지장애 여부

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

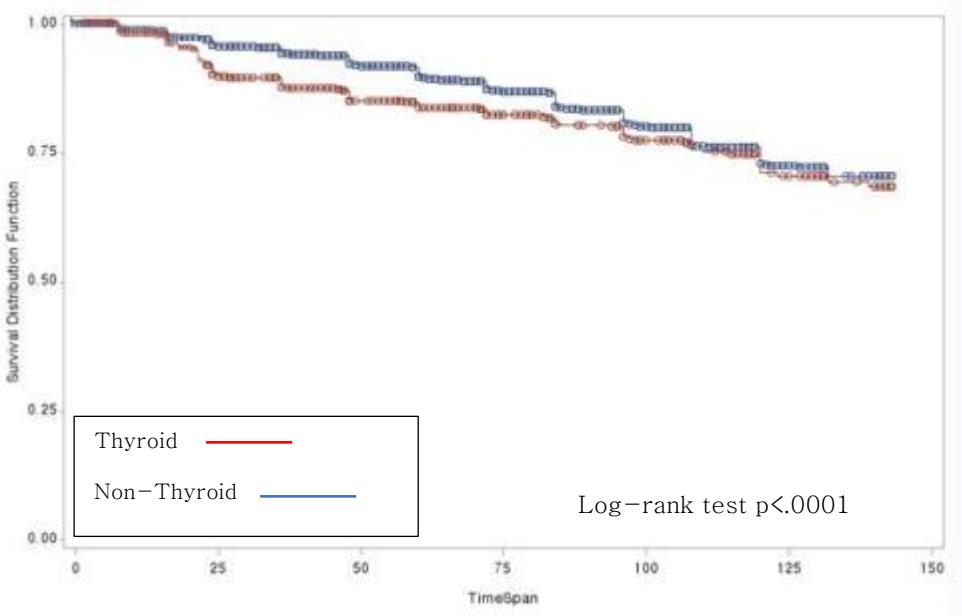

그림6. Kaplan-Meire curve 갑상선기능저하증과 치매 및 경도인지장애 여부

가. 갑상선기능항진증 여부에 따른 치매 및 경도인지장애

갑상선기능항진증이 있는 환자 1,343명을 분석했을 때, 대조군과 비교하여 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험비(Hazard Ratio, HR)가 1.266(95% CI, 1.085-1.478)이었고, 통계적으로 유의하였다(p-value=0.0027). 이외에도 남성에 비해 여성에서 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험이 통계적으로 유의하게 높았고(HR: 1.276, 95% CI: 1.092-1.491, p-value=0.0022), 65세 이상 80세 미만 그룹에 비해 80세 이상의 그룹에서 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(HR: 2.065, 95% CI: 1.667-2.559, p-value<0.0001). 소득수준이 낮은 그룹대비 소득수준이 높은 그룹에서는

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

치매 및 경도인지장애 발생할 위험이 통계적으로 유의하게 낮았다(HR: 0.824, 95% CI: 0.699-0.971, p-value =0.0163).

내과적 동반질환 항목 중 뇌혈관계 질환이 있는 경우 치매 및 경도인지장애 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(HR: 1.717, 95% CI: 1.449-2.035, p-value<0.0001). 이외에 고혈압, 심혈관계질환, 심부전, 심방세동 및 당뇨병은 모두 치매 및 경도인지장애 발생에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

정신과적 동반질환의 경우 정신병장애가 있는 경우 치매 및 경도인지장애 발생위험비는 4.802(95% CI: 3.382-6.817, p-value<0.0001), 우울장애가 있는 경우 치매 및 경도인지장애 발생위험비는 1.462(95% CI: 1.131-1.889, p-value=0.0037)로 통계적으로 유의하였다. 양극성장애와 불안장애는 통계적으로 유의한 수치를 보이지 않았다.

과도한 흡연과 과도한 음주 항목 또한 치매 및 경도인지장애 발생에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

나. 갑상선기능저하증 여부에 따른 치매 및 경도인지장애

갑상선기능저하증이 있는 그룹의 경우 대조군과 비교하여 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험비(Hazard Ratio, HR)가 1.327(95% CI, 1.116-1.578)이었고, 이는 통계적으로 유의하였다(p-value=0.0014). 남성에 비해 여성에서 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험이 통계적으로 유의하게

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

높았고(HR: 1.267, 95% CI: 1.084-1.482, p-value=0.0030), 65세 이상 80세 미만 그룹에 비해 80세 이상의 그룹에서 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(HR: 2.094, 95% CI: 1.688-2.596, p-value<0.0001). 소득수준이 낮은 그룹대비 소득수준이 높은 그룹에서는 치매 및 경도인지장애 발생할 위험이 통계적으로 유의하게 낮았다(HR: 0.822, 95% CI: 0.697-0.970, p-value =0.0201).

내과적 동반질환을 살펴보면 뇌혈관계 질환이 있는 경우 치매 및 경도인지장애 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 확인되었다(HR: 1.731, 95% CI: 1.460-2.052, p-value<0.0001). 이외의 항목인 고혈압, 심혈관계질환, 심부전, 심방세동 및 당뇨병은 모두 치매 및 경도인지장애 발생에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

정신과적 동반질환의 경우 정신병장애가 있는 경우 치매 및 경도인지장애 발생위험비는 4.993(95% CI: 3.511-7.101, p-value<0.0001), 우울장애가 있는 경우 치매 및 경도인지장애 발생위험비는 1.474(95% CI: 1.144-1.900, p-value=0.0027)로 통계적으로 유의하였다 이외의 양극성장애와 불안장애는 통계적으로 유의한 수치를 보이지 않았다.

과도한 흡연과 과도한 음주 항목 또한 치매 및 경도인지장애 발생에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 10. 갑상선기능이상 종류에 따른 치매 및 경도인지장애여부(하위분석)

	갑상선기능항진증(N=1,343)			갑상선기능저하증(N=964)		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
치매 및 경도인지장애	1.266	1.085-1.478	0.0027*	1.327	1.116-1.578	0.0014*
성별						
남성	1.000			1.000		
여성	1.276	1.092-1.491	0.0022*	1.267	1.084-1.482	0.0030*
연령						
65-80	1.000			1.000		
≥80	2.065	1.667-2.559	<0.0001*	2.094	1.688-2.596	<0.0001*
소득수준						
낮음	1.000			1.000		
중간	0.867	0.736-1.022	0.0882	0.857	0.727-1.010	0.0657
높음	0.824	0.699-0.971	00210*	0.822	0.697-0.970	0.0201*
고혈압						
아니오	1.000			1.000		
예	1.153	0.956-1.389	0.1364	1.132	0.938-1.365	0.1961
심혈관계질환						
아니오	1.000			1.000		
예	1.069	0.915-1.248	0.3998	1.056	0.904-1.234	0.4967
심부전						
아니오	1.000			1.000		
예	1.156	0.980-1.363	0.0859	1.134	0.938-1.365	0.1357
심방세동						
아니오	1.000			1.000		
예	1.232	0.961-1.581	0.0996	1.198	0.932-1.538	0.1582

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 10. 갑상선기능이상 종류에 따른 치매 및 경도인지장애여부(하위분석)(con'd)

	갑상선기능항진증(N=1,343)			갑상선기능저하증(N=924)		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
뇌혈관계질환						
아니오	1.000			1.000		
예	1.717	1.449-2.035	<0.0001*	1.731	1.460-2.052	<0.0001*
당뇨병						
아니오	1.000			1.000		
예	0.993	0.859-1.148	0.9254	0.993	0.859-1.148	0.9265
정신병장애						
아니오	1.000			1.000		
예	4.802	3.382-6.817	<0.0001*	4.993	3.511-7.101	<0.0001*
양극성장애						
아니오	1.000			1.000		
예	1.310	0.597-2.877	0.5003	1.243	0.588-2.625	0.5690
우울장애						
아니오	1.000			1.000		
예	1.462	1.131-1.889	0.0037*	1.474	1.144-1.900	0.0027*
불안장애						
아니오	1.000			1.000		
예	1.015	1.826-1.246	0.8874	1.003	0.816-1.233	0.9797
과도한 흡연						
아니오	1.000			1.000		
예	0.974	0.846-1.122	0.7178	0.982	0.853-1.130	0.7975
과도한 음주						
아니오	1.000			1.000		
예	1.144	0.539-2.432	0.7258	1.143	0.541-2.412	0.7266

*p-value<0.05

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

IV. 고찰

본 연구에서는 국민건강보험공담 표본코호트를 기반으로 갑상선기능이상이 치매 및 경도인지장애에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증을 갑상선기능이상으로 정의한 후 성향매칭분석법을 통해 갑상선기능이상 유병군과 대조군을 추출하였다. 이후 통제변수로 성별, 나이, 소득수준과 내과적동반질환으로 고혈압, 심혈관계질환, 심부전, 심방세동, 뇌혈관계질환 및 당뇨병과 정신과적 동반질환인 정신병장애, 양극성장애, 우울장애 및 불안장애와 과도한 흡연과 과도한 음주를 사용하여 1:1로 성향매칭분석을 실시하였다.

성향매칭분석이후 갑상선기능이상군과 대조군을 카플란-마이어 생존곡선과 로그-순위 검정법을 확인하였다. 카플란-마이어 분석결과 대조군에 비해 갑상선이상군에서 치매 및 경도인지장애 발생이 더 많다는 것을 확인하였고, 로그-순위 검정법으로 유의하게 나타났으므로 갑상선이상군과 대조군은 치매 및 경도인지장애의 발생에 차이가 있다고 할 수 있다. 이는 갑상선기능이상이 치매에 영향을 줄 수 있다는 선행연구의 결론과 유사하였다(Daniel R Wieland et al., 2022).

콕스 비례위험모형 결과 갑상선기능이상군은 대조군에 비해 치매 및 경도인지장애 발병의 위험이 높음을 확인하였다. 남성에 비해 여성에서 상대적으로 고령인 그룹에서 소득수준이 낮은 그룹에서 치매 및

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

경도인지장애의 위험이 높음을 확인할 수 있었다. 또한 뇌혈관계질환, 정신병장애 및 우울장애가 치매 및 경도인지장애의 위험요소임을 보여주었고, 이도 선행결과에서 밝힌 치매의 위험요소와 유사한 결과였다(이찬년 외,2021).

갑상선기능이상의 종류에 따른 하위분석 결과에서도 갑상선기능저하군과 갑상선기능항진군에서 모두 대조군에 비해 치매 및 경도인지장애의 위험비가 높았다. 이는 갑상선기능저하군과 갑상선기능항진군에서 각각 치매의 발생에 대해 연구한 선행연구 결과와 유사하다(Marianne Thvilum et al., 2021, S. Kalmijn et al., 2000).

본 연구에서 사용한 자료인 국민건강보험공단 표본코호트 DB는 우리나라 인구를 모집단으로 하여 표본추출한 데이터로 모집단을 대표한다. 그러므로 해당 데이터를 활용한 연구의 결과는 우리나라 모집단을 대상으로 확대하여 해석할 수 있을 것이다. 또한 본 연구는 갑상선기능이상과 치매 및 경도인지장애에 관련하여 우리나라 최초로 대규모 DB를 이용하여 진행한 연구로 이전에 2022년 대만건강보험자료를 기반으로 발표한 연구이외에는 동양인 대상으로 진행된 대규모 연구가 거의 없다는 점에서 의의를 가질 수 있다. 갑상선기능이상과 치매 및 경도인지장애의 발생에 대하여 진행된 연구들은 아직 논란이 되는 결과들을 보여주고 있어 추가적인 연구의 진행이 필요하다. 우리나라의 경우 급격한 노령화로 인해 향후 치매 및 경도인지장애로 인한 사회적비용이 막대할 것으로 예상되는 만큼 치매 및 경도인지장애에 대한 위험인자들을 분석하는 것이 중요하다고 할 수 있겠다.

본 연구는 2002년 국민건강보험 표본코호트 DB에 자격 조건이 있는 집단을

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

12년간 추적한 데이터로 분석한 결과이다. 하지만 갑상선기능이상이 40대 혹은 50대에서 가장 많이 발병하는 만큼 이러한 대상자들이 치매 및 경도인지장애가 발생할 수 있는 시기까지의 충분한 추적관찰시기 이후 연구가 향후 진행되어야 한다. 또한 본 연구에서는 치매 및 경도인지장애의 기준을 주상병코드와 부상병코드로 한 번이라고 청구된 경우로 정의했는데, 이로서는 치매진단이 정확치 않을 가능성이 있다. 일반적으로 치매 진단 기준인 DSM-IV에 의해 확인되며, MMSE/CDR과 같은 치매선별검사 이외에도 CERAD-K와 같은 세밀한 신경인지기능검사까지 진행한 이후 진단이 되어야 하는 만큼 본 연구에서의 정의와 의학적으로 정의되는 치매는 다를 수 있다. 또한 선행연구 등에서 치매의 중요한 위험인자로 밝혀진 APOE 유전자, 가족력 및 교육수준 등을 분석에 활용하지 못한 점도 본 연구의 한계점으로 볼 수 있겠다. 또한 과도한 음주와 과도한 흡연이 실제 설문으로 이루어진 자료가 아니라는 점과 2002년 자격이 있는 대상자를 기준으로 하였으므로 2013년까지의 추적기간 동안 변수 상태가 달라졌을 가능성을 반영하지 못한 것도 한계점이 될 수 있을 것이다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

V. 결론

본 연구의 목적은 치매 및 경도인지장애 발생에 영향을 미치는 위험요인으로 예상되는 갑상선기능이상(갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증) 발생 간의 관계를 파악하는 것이다. 본 연구는 국민건강보험공단 표본포호트 DB에 자격이 있는 사람을 대상으로 하여 갑상선기능이상에 대한 치매 및 경도인지장애 발생을 확인한 후향적 코호트 연구이다. 이를 위해 성별과 연령으로 성향점수매칭을 실시한 이후 카플란-마이어 방법, 로그-순위검정법 검정 및 콕스 비례모형을 활용하였다.

분석 결과 갑상선기능이상이 있는 사람이 그렇지 않은 사람보다 치매 및 경도인지장애 발생 위험이 더 높음을 확인하였다. 또한 남성에 비해 여성에서, 65세 이상 80세 미만 그룹에 비해 80세 이상의 그룹에서 치매 및 경도인지장애 발생 위험이 더 높았다. 또한 소득수준이 낮은 군에 비해 높은 군에서 통계적으로 유의하게 치매 및 경도인지장애발생 위험이 낮았다.

내과적 동반질환 항목 중 고혈압, 뇌혈관계질환을 동반한 경우 치매 및 경도인지장애가 발생할 위험이 통계적으로 유의하게 높았고, 심혈관계 질환의 경우 심혈관계 질환이 없는 군이 유의하게 치매 및 경도인지장애발생 위험이 높았다. 또한 정신병장애가 있는 군과 우울장애가 있는 군에서 통계적으로 유의하게 치매 및 경도인지장애 위험이 높음을 확인할 수 있었다.

갑상선기능이상의 종류에 따른 하위분석 결과에서도 갑상선기능항진증과

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

갑상선기능저하증 모두에서 기능이상이 발생하면 치매 및 경도인지장애의 발생 위험이 높은 것을 확인할 수 있었다.

연구의 배경에서 밝혔듯이, 갑상선기능이상과 치매 및 경도인지장애 발생에 대한 연구 결과는 아직 합의된 결과없이 논란이 되고 있다. 본 연구의 결과인 갑상선기능이상이 치매 및 경도인지장애 위험을 높일 수 있다는 결과를 토대로 갑상선기능이상이 있는 사람들은 치매 및 경도인지장애의 위험성을 인식하고 이를 회피하기 위한 노력 및 인식개선이 필요하다고 생각된다. 또한 추후 대규모, 아시아인을 대상으로 갑상선기능이상과 치매 및 경도인지장애 위험을 고려할 필요가 있다고 생각된다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

참고문헌

1. 보건복지부 중앙치매센터 https://www.nid.or.kr/

2. 중앙치매센터 대한민국 치매현황 보고서 2021

3. 이찬년, 박건우.

   치매의 위험인자. The Journal of Korean Diabetes 2012

4. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A.

   Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. Neurology 1999;52:78-84.

5. J H Park , S B Lee, T J Lee, D Y Lee, J H Jhoo, J C Youn, I H Choo, E A Choi, J W Jeong, J Y Choe, J I Woo, K W Kim.

   Depression in vascular dementia is quantitatively and qualitatively different from depression in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2007;23:67-73.

6. 정재훈, 김병준, 최윤호, 신명희, 김성훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

건강검진 수진자를 대상으로 갑상선중독증과 갑상선기능저하증의 유병률 조사. 대한내분비학회지: 제14권 제2호 1999

7. 서울아산병원 홈페이지_의료정보_질환백과

8. 김성환, 이혜리, 최희정.

갑상선 기능상태와 치매. 가정의학회지 2007;28:173-178

9. Daniel R Wieland , Julia R Wieland , Han Wang , Yi-Huei Chen , Ching-Heng Lin , Jing-Jie Wang , Chien-Hsiang Weng.

Thyroid Disorders and Dementia Risk: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. Neurology 2022 Aug

10. Marianne Thvilum, Frans Brandt, Mads Lillevang-Johansen , Lars Folkestad , Thomas H Brix , Laszlo Hegedüs.

Increased risk of dementia in hypothyroidism: A Danish nationwide register-based study. Clinical Endocrinology. 2021;94: 1017-1024

11. S Kalmijn, K M Mehta, H A Pols, A Hofman, H A Drexhage, M M Breteler

Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia : The Rotterdam study. Clin Endocrinology. 2000; 53:733-7

12. Abimbola A Akintola, Steffy W Jansen , David van Bodegom , Jeroen van der Grond , Rudi G Westendorp , Anton J

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

M de Craen , Diana van Heemst .

Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Aging Neuroscience 2015 Aug : volume7

13. Lee J, Lee JS, Park SH, Shin SA, Kim K.

Cohort Profile: The National Health Insurance Services-National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea. Int J Epidemiol. 2017;46:e15

14. 박우철

스타틴 사용이 치매 발생에 미치는 영향, 연세대학교 학위논문 2019

15. 이승주

전립선암 환자에서 항 안드로겐 치료가 치매발생에 미치는 영향, 연세대학교 학위논문 2020

16. Frank Jan de Jonga, Kamal Masakib, Hepei Chenc , Alan T. Remaleyd, Monique M.B. Bretelera, Helen Petrovitchb, Lon R. Whiteb, and Lenore J. Launerc.

Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes: The Honolulu-Asia Aging Study. Neurobiological Aging. 2009 April; 30(4): 600-606.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

17. Mi X, Hammill BG, Curtis LH, Lai ECC, Setoguchi S. Use of the landmark method to address immortal person-time bias in comparative effectiveness research: a simulation study. Statistics in medicine 2016;35(26):4824-36

18. Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4: 363-371.

19. Braitman LE, Rosenbaum PR.

Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores. Annals of internal medicine 2002;137(8):693-5.

20. 장호열

천식 유병에 따른 폐암 발생 (성향점수 매칭과 도구변수 분석을 사용하여), 연세대학교 학위논문 2021

21. Austin PC, Mamdani MM, Stukel TA, Anderson GM, Tu JV.

The use of the propensity score for estimating treatment effects: administrative versus clinical data. Statistics in medicine 2005;24(10):1563-78

22. 이가희, 문재훈, 김인주, 범희승, 이재태, 정웅윤, 정재훈, 송영기

갑상선기능항진증의 진단 및 치료 - 대한갑상선학회 합의안

J Korean Thyroid Assoc 2013 May 6(1): 1-11

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

23. 이성남 , 진하영 , 문석우

일 지역 치매 의심 노인군에서 갑상선관련 호르몬, 인지기능, 우울증, 주관적 기억 저하의 연관성 Korean Journal of Biological Psychiatry 2014, Vol. 21 Issue 4, p175-181.

24. Anthony T. Dugbartey

Neurocognitive Aspects of Hypothyroidism. Arch Intern Med. 1998;158(13):1413-1418

25. 박다윤, 김현, 이강준

알츠하이머병 및 경도인지장애 환자에서 갑상선 관련 호르몬과 인지기능과의 상관관계. Korean Journal of Psychosomatic Medicine 2019, Vol. 27 Issue 1, p60-68.

26. Frank Jan de Jong, Kamel Masaki, Hepei Chen, Alan T. Remaley, Monique M.B. Breteler, Helen Petrovitvh, Lon R. White, Lenore J, Launer

Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes: The Honolulu-Asia Aging Study. Neurobiology of Aging, 2009 Apr Vol. 30 Issue 4, p600-606.

27. Kristen M. George, Pamela L. Lutsey, Elizabeth Selvin, Priya Palta, Beverly Gwen Windham, Aaron R. Folsom

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Association Between Thyroid Dysfunction and Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. Journal of Endocrinology and Metabolism Aug 2019, Vol.9 p.82-89.

28. 김소연, 백종일

성향점수매칭 방법을 사용한 로지스틱 회귀분석에 관한 연구 신뢰성응용연구 제16권 제4호, 2016

29. Tan, Zaldy S, Vasan, Ramachandran S.

Thyroid Function and Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease, vol. 16, no. 3, pp. 503-507, 2009.

30. Agarwal Rachna, Kushwaha Suman1 Chhillar Neelam, Kumar Alok, Dubey Dharmendra Kumar, Tripathi Chandra Bhushan

A cross-sectional study on thyroid status in North Indian elderly outpatients with dementia. Annals of Indian Academy of Neurology, July-September 2013, Vol 16, Issue 3

31. 황상문

건강보험 청구자료를 활용한 치매 발병률에 관한 연구. 성균관대학교 학위논문 2020

32. 김혜령, 양미경

한국의 60세 이상 노인의 인지장애와 위험요인. Journal of Korean

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Public Health Nursing 2013, Vol. 27, Issue 3, p450-465

33. 조정아

노인의 인지기능저하에 영향을 미치는 요인, 서울대학교 학위논문 2018

34. 강지혜

건강보험자료를 활용한 치매관련 요인 분석, 연세대학교 학위논문 2013

35. Alzheimer's Disease International (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia

36. Sang Won Seo MD,Jaewon Ahn BS,Uicheul Yoon PhD,Kiho Im MS,Jong-Min Lee PhD,Sung Tae Kim MD, PhD,Hyun-Jung Ahn MS,Juhee Chin MA,Yong Jeong MD, PhD,Duk L. Na MD.

Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type. J Neuroimaging 2010 Jan

37.이준영, 이지성. 국민건강정보 데이터베이스를 이용한 표본 코호트 DB 구축

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Abstract

Thyroid Dysfunctions and Dementia Risk in over 65 years.

BoHyun Na

Department of Biostatistics

Graduate School of Public Health

Yonsei university

(Directed by professor SoHee Park, Ph.D.)

Background: Dementia and mild cognitive impairment which is known for pre-dementia stage is the fastest growing diseases in the world and a common disease that is reported to occur in about 10.33% of the elderly population over 65 years of age in 2021. Korea is one of the countries with the fastest aging population society therefore, the incidence of dementia and mild cognitive impairment is expected to increase rapidly. Many studies have been conducted to prove the risk factors for dementia and mild cognitive impairment, but among them, studies on association between

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

thyroid disorder and the occurrence of dementia and mild cognitive impairment still has shown controversial results. Based on the current situation, this study analyzed the effect of thyroid dysfunction on dementia and mild cognitive impairment.

Method: A retrospective cohort study was conducted used sample cohort DB of National Health Insurance Service data from 2002 to follow up to 2013. In order to confirm effects on the occurrence of dementia and mild cognitive impairment of thyroid dysfunction in the data, 1:1 propensity score matching and Kaplan-Meier survival curve, Log-rank test the Cox-proportional risk model were used. Subsequently, sub-analysis of hyperthyroidism and hypothyroidism also confirmed the results according to the type of thyroid dysfunction.

A total of 60,256 subjects were selected, of which 2,271 (3.8%) were in the thyroid dysfunction prevalence group and 57,986 (96.2%) were in the control group. Using propensity score matching method, respectively 2,267 patients in the thyroid dysfunction group and in the control group were finally analyzed.

Results: As a result of the Cox-proportional risk analysis conducted after propensity score matching, the HR(hazard ratio) of dementia and mild cognitive impairment in the thyroid dysfunction group compared to the control group was 1.644, which was statistically significant. In addition, the

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

HR of dementia and mild cognitive impairment in women compared to men, the group over 80 years compared to the group under 65 years of age to 80 years of age was statistically significantly high and there was a statistically significantly lower risk of dementia and mild cognitive impairment in the higher income group compared to the lower income group. Among the medical comorbidities, the risk of dementia and mild cognitive impairment was statistically significantly higher in the case of cerebrovascular disease. Additionally, among the psychiatric comorbidities, the risk of dementia and mild cognitive impairment was statistically significantly higher in the case of mental disorder group and depression. Subgroup analyses of hyperthyroidism and hypothyroidism showed similar results.

Conclusion: In conclusion, thyroid dysfunction can increase the risk of dementia and mild cognitive impairment. Therefore, it is necessary for people with thyroid dysfunction to recognize the risk of dementia and mild cognitive impairment and to improve awareness of thyroid dysfunction as risk factor of dementia and mild cognitive impairment.