급성 뇌경색 환자의 담낭질환 위험에 대한 후향 코호트 연구

이석희 김성현^a 장재원^a 이승환^a 김영주

강원대학교 통계학과, 강원대학교 의학전문대학원 신경과학교실^a

A Retrospective Cohort Study of Risk of Gallbladder Disease in Acute Cerebral Infarction Patients

Suk-Hee Lee, MS, Seongheon Kim, MD^a, Jae-Won Jang, MD^a, Seung-Hwan Lee, MD^a, Young-Ju Kim, PhD

Department of Statistics, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

Department of Neurology, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea^a

Background: Gallbladder diseases after acute cerebral infarction are relatively rare, but could have a serious impact on mortality and morbidity of patients. The purpose of this study was to investigate the risk of gallbladder disease in patients with acute cerebral infarction.

Methods: This study analyzed a population-based matched cohort constructed using National Health Insurance Service-Senior cohort dataset in South Korea. Subjects after acute cerebral infarction during 2002-2015 were identified as the exposed group, and up to four individual matched for age, sex, and index years were as the controls. The difference of the risk of gallbladder disease between the exposed and control group was evaluated using Cox regression adjusting for hypertension, diabetes, liver diseases, and the modified Charlson Comorbidity Index (mCCI). The risk of gallbladder disease of the exposed group was evaluated using Cox regression analyses to identify the risk factors.

Results: The occurrence of the gallbladder disease was significantly associated with the acute cerebral infarction ($p<0.0001$). The presence of acute cerebral infarction was associated with a higher risk of gallbladder disease (adjusted hazard ratio=1.44, 95% confidence interval=1.26-1.66). The subjects with higher CCI showed higher risk of gallbladder disease. Among acute cerebral infarction patients, the oldest group, subjects having liver diseases, or subjects with the mCCI higher than two were found significant on the risk of gallbladder disease.

Conclusions: Our study showed that the acute cerebral infarction has a significant association with gallbladder disease. These results suggested that the possibility of developing of gallbladder disease in patients with acute cerebral infarction should be considered.

J Korean Neurol Assoc 38(1):16-24, 2020

Key Words: Cohort studies, Cerebral infarction, Gallbladder diseases, Comorbidity, Proportional hazards models

서 론

급성 뇌경색(acute cerebral infarction)은 뇌혈관 폐색으로 인한 국소신경학적 결손이 발생하는 허혈(ischemia)뇌질환이다. 뇌경색은 뇌출혈(cerebral hemorrhage) 및 거미막하출혈(subarachnoid hemorrhage) 등과 함께 대표적인 뇌졸중의 한 형태로 전 세계적으로도 주요 사망이나 장애 원인이 되고 있다.^{1,2}

급성 뇌경색은 노인 인구의 증가로 발생의 빈도가 점차 증가하는 경향을 보이고 있다. 조사 방법, 지역 혹은 국가별 차이는 있지

Received July 2, 2019 Revised November 11, 2019

Accepted November 11, 2019

Address for correspondence: Seung-Hwan Lee, MD
Department of Neurology, Kangwon National University School of Medicine, 1 Kangwondaehak-gil, Chuncheon 24341, Korea
Tel: +82-33-250-8802 Fax: +82-33-259-5635
E-mail: movement@kangwon.ac.kr

Address for correspondence: Young-Ju Kim, PhD
Department of Statistics, Kangwon National University, 1 Kangwondaehak-gil, Chuncheon 24341, Korea
Tel: +82-33-250-8431 Fax: +82-33-259-5663
E-mail: ykim7stat@kangwon.ac.kr

만 뇌졸중 발생률의 경우 세계보건기구 보고에 의하면 10만 인년 (person-years)당 200여명으로 나타나고 있다.³ 최근의 국내 연구에 따르면 뇌졸중의 발생률은 216명으로 뇌경색이 모든 연령대에 서 가장 큰 비중을 차지하고 있다.⁴ 최근의 많은 의학 발전과 뇌졸중에 대한 병리기전 등의 연구가 진행되고 있지만 여전히 많은 환자들이 뇌졸중으로 인하여 고통받고 있는 상황이다.

급성 뇌졸중은 사망, 인지기능 장애 그리고 운동기능 장애 등의 심각한 후유증을 흔하게 동반한다. 특히, 급성 뇌졸중 이후 중복이환(comorbidity)에 관련된 한 연구에서는 고혈압, 변비, 지질대사 이상, 당뇨, 뇌파 이상, 관절염, 시야장애, 통증, 우울증, 방광기능 이상 그리고 위염 등이 흔히 관찰된다고 보고하고 있다.⁵ 중복이환은 모든 연령에서 나타날 수 있지만 일반적으로 나이가 증가함에 따라 더 많이 관찰된다. 특히 심혈관계질환의 중복이환으로는 고혈압, 심부전, 부정맥 그리고 대사장애 등을 들 수 있다.⁶ 일부 연구에서는 심혈관계질환과 대사장애의 연관성 혹은 신경계질환과 대사계질환의 연관성이 노년에서 존재하는 것으로 보고되고 있다.^{7,8}

담낭질환에는 일반적으로 담석증(cholelithiasis)과 급성 담낭염(acute cholecystitis)이 있다. 담석증은 담낭 내부에 담석이 발생하는 것으로 무증상부터 통증, 담낭염, 췌장염, 장폐색 등 다양한 증상이 있을 수 있다.⁹ 급성 담낭염은 담낭에 염증이 발생하는 경우로, 대다수의 경우가 담낭의 배출관이 담석에 의하여 폐쇄되어 발생하는 것으로 알려져 있고 담낭염 발생 원인의 95% 정도를 차지한다. 잠재적으로 급성 담낭염은 신체 건강에 심각한 영향을 미칠 수 있으며, 빠른 발견이 무엇보다도 중요하다. 담석과 관련이 없는 급성 담낭염(acalculous cholecystitis)의 경우는 심각한 질병이나 감염, 담낭의 외상에 의한 합병증으로 발생하는 것으로 알려져 있고, 예후가 담석에 의한 것보다 더 심각한 경우가 많다.

최근 일부 연구에서는 급성 뇌졸중 이후 담낭질환 발생의 연관성에 대한 보고가 있었다.¹⁰⁻¹² 급성 뇌경색 이후에 담낭질환이 발생하는 경우 의식 변화, 실어증 등의 신경학적 결손으로 인하여 진단이 적절하게 이루어지기 어려운 상황이 있을 수 있으며, 적절한 치료가 지연될 경우 심각한 후유증 발생의 가능성이 있다. 담낭질환은 치료가 적절하게 이루어질 경우 완치가 가능하다는 측면에서 빠른 진단이 무엇보다도 중요하다. 신경학적 결손, 급식, 탈수 등이 급성 뇌졸중 환자들에게 동반되는 경우가 많은데, 이러한 요인들은 담석이 없는 담낭염의 위험 요인으로 알려져 있다.^{11,12} 그러나 뇌경색 발생 당시 신경학적 결손의 정도와 동반질환들의 유무 등과 담낭질환의 연관성에 대한 체계적인 연구가 없는 상황이다.

본 연구는 국민건강보험공단 노인코호트(Korea National Health Insurance Service-Senior) 데이터베이스(database, DB)를 이용하

였다. 급성 뇌경색과 담낭질환의 연관성을 알아보기 위하여 기존의 Charlson Comorbidity Index (CCI)에 포함된 주요 질병들 중에서 급성 뇌경색을 포함한 뇌혈관질환 및 담낭질환에 대한 교란변수들을 제외한 후 계산한 수정 동반질환 지표인 modified CCI (mCCI)를 보정하여 분석하였다. 또한, 급성 뇌경색과 관련된 신경학적 결손의 정도를 간접적으로 유추하기 위하여 뇌경색으로 인한 심각도가 심한 경우 재원 기간이 증가할 것이라는 가정을 바탕으로 급성 뇌경색 환자들의 입원 기간에 따른 담낭질환 발생의 연관성 및 담낭질환 발생의 위험인자에 대하여 분석하였다.

대상과 방법

1. 분석 자료

본 연구에서 사용한 국민건강보험공단 노인코호트 DB는 2002년 12월 말 기준 건강보험 및 의료급여 자격을 유지하고 있는 만 60세 이상 노인 약 550만 명 중 10%를 단순 무작위 추출한 558,147명을 대상으로 2002년부터 2015년까지 구축된 개인 식별이 불가능한 연구용 DB이다. 구축 기간 동안에 사망이나 기타 이유로 중도 탈락하여 자격을 상실하게 될 경우 코호트 자료에서 제외되며, 다른 표본으로 대체되지 않는다.

노인코호트 DB는 자격, 진료, 건강검진, 요양기관, 노인장기요양으로 구성되어 있으며, 자격 DB는 건강보험 가입자 및 의료급여 수급권자의 자료를 포함하고 있고, 진료 DB는 요양기관 방문, 진료받은 내역에 대하여 요양기관이 청구하여 심사가 결정된 요양급여 내역 자료를 가지고 있다. 건강검진 DB는 건강검진 주요 결과 및 문진에 의한 생활습관 및 행태 관련 자료이고, 요양기관 DB는 대상자가 이용한 요양기관에 관한 자료를, 노인장기요양 DB는 2008년부터 노인장기요양서비스 신청 및 이용 관련 정보를 포함하고 있다(<https://nhiss.nhis.or.kr>). 본 연구에서는 2002년 기준 만 60세 이상 노인들 중 2004년까지 건강보험 및 의료급여 자격을 유지한 생존자들 중 2002년과 2003년에 급성 뇌경색과 담낭질환이 없는 대상으로 분석 자료를 구성하였다.

2. 분석 방법

급성 뇌경색 여부에 따른 담낭질환의 발생 위험을 확인하기 위하여 후향 코호트 연구를 진행하였다. 급성 뇌경색 진단을 받은 환자는 한국표준질병·사인분류(Korean standard classification of disease and cause of death, KCD)에 따라 주상병 또는 부상병으

로 ‘I63’ 진단을 받은 대상자들 중 진단 날짜에 입원 또는 응급실을 방문한 환자들로 정의하였다. 입원 환자는 최초 입원 날짜가 노인 코호트 자료에 등록되어 있으면서 컴퓨터단층촬영(computerized tomography) 혹은 자기공명영상촬영(magnetic resonance imaging)에 대한 비용을 국민건강보험공단에 청구한 경우를 대상으로 정의

하였다. 담낭질환은 담석증(gallstone) 또는 담낭염(cholecystitis)을 의미하며, 각각 주상병 또는 부상병이 KCD ‘K80’과 ‘K81’로 등록된 경우로 정의하였다.

노출군(exposed group)은 2004년부터 2014년까지 급성 뇌경색을 진단받은 대상자들로 구성하였다. 이때 급성 뇌경색을 진단받

Table 1. Descriptions of the data

Variable	Acute cerebral infarction			<i>p</i> -value ^a
	Exposed (n=26,403)	Non-exposed (n=105,612)	Total (n=132,015)	
Sex				
Male	11,947 (45.25)	47,788 (45.25)	59,735	1.0000
Female	14,456 (54.75)	57,824 (54.75)	72,280	
Age group (years)				
60-69	4,557 (17.26)	18,228 (17.26)	22,785	1.0000
70-79	13,809 (52.30)	55,236 (52.30)	69,045	
80+	8,037 (30.44)	32,148 (30.44)	40,185	
Hypertension				
Yes	19,197 (72.71)	56,075 (53.10)	75,272	<0.0001
No	7,206 (27.29)	49,537 (46.90)	56,743	
Diabetes				
Yes	8,866 (33.58)	22,905 (21.69)	31,771	<0.0001
No	17,537 (66.42)	82,707 (78.31)	100,244	
Gallbladder disease				
Yes	277 (1.05)	844 (0.80)	1,121	<0.0001
No	26,126 (98.95)	104,768 (99.20)	130,894	
Dyslipidemia				
Yes	5,164 (19.56)	16,312 (15.45)	21,476	<0.0001
No	21,239 (80.44)	89,300 (84.55)	110,539	
Mild liver disease				
Yes	2,474 (9.37)	9,405 (8.91)	11,879	0.0182
No	23,929 (90.63)	96,207 (91.09)	120,136	
Moderate or severe liver disease				
Yes	103 (0.39)	320 (0.3)	423	0.0251
No	26,300 (99.61)	105,292 (99.7)	131,592	
Liver cancer				
Yes	76 (0.29)	321 (0.3)	397	0.6692
No	26,327 (99.71)	105,291 (99.7)	131,618	
Modified Charlson Comorbidity Index ^b				
0	14,382 (54.47)	70,600 (66.89)	84,982	<0.0001
1	7,824 (29.63)	25,474 (24.13)	33,298	
2	2,911 (11.03)	6,927 (6.56)	9,838	
3+	1,286 (4.87)	2,551 (2.42)	3,837	

Values are presented as n (%).

^a*p*-value from Pearson's chi-squared-test; ^bModified Charlson Comorbidity Index is the Charlson Comorbidity Index score calculated after excluding hypertension, diabetes, hemiplegia, cerebrovascular diseases including acute cerebral infarction, and liver diseases including liver cancer.

은 날인 index date 이전에 담낭질환을 진단받았거나(n=1,551) 급성 뇌경색을 진단받았던 경우(n=3,015)는 대상에서 제외하였다. 대조군(control group)은 노출군 내 개별 대상자들의 index date가 속한 연도에서 동일한 성별, 연령을 가진 사람들 중 급성 뇌경색을

진단받지 않은 대상자들을 4배수로 무작위 추출하고 매칭하여 구성하였다. 이때 대조군은 index date 이전에 담낭질환을 진단받지 않은 대상자이다. 이렇게 구성된 노출군과 대조군을 대상으로 index date부터 1년 동안 담낭질환 발생 또는 사망을 관찰하였으며

Table 2. HR and 95% CI on the risk of GB between exposed and control group

Variable	GB disease	Non-GB disease	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR1 ^a (95% CI)	Adjusted HR2 ^b (95% CI)
Sex					
Male	589 (0.99)	59,146	1.35 (1.20-1.52)	1.39 (1.24-1.57)	1.38 (1.23-1.56)
Female	532 (0.74)	71,748	Reference	Reference	Reference
Age group (years)					
60-69	158 (0.69)	22,627	Reference	Reference	Reference
70-79	611 (0.88)	68,434	1.30 (1.09-1.55)	1.32 (1.11-1.57)	1.30 (1.09-1.55)
80+	352 (0.88)	39,833	1.36 (1.12-1.64)	1.49 (1.23-1.80)	1.46 (1.21-1.77)
Acute cerebral infarction					
Yes	277 (1.05)	26,126	1.53 (1.34-1.76)	1.48 (1.29-1.69)	1.44 (1.26-1.66)
No	844 (0.80)	104,768	Reference	Reference	Reference
Hypertension					
Yes	696 (0.92)	74,576	1.26 (1.11-1.42)	1.15 (1.01-1.30)	1.13 (0.99-1.28)
No	425 (0.75)	56,318	Reference	Reference	Reference
Diabetes					
Yes	306 (0.93)	31,465	1.20 (1.05-1.37)	1.08 (0.94-1.23)	1.07 (0.93-1.23)
No	815 (0.82)	99,429	Reference	Reference	Reference
Dyslipidemia					
Yes	229 (1.07)	21,247	1.31 (1.13-1.51)	1.19 (1.023-1.39)	1.18 (1.01-1.37)
No	892 (0.81)	109,647	Reference	Reference	Reference
Mild liver disease					
Yes	154 (1.30)	11,725	1.61 (1.36-1.90)	1.48 (1.24-1.77)	1.45 (1.22-1.73)
No	967 (0.80)	119,169	Reference	Reference	Reference
Moderate or severe liver disease					
Yes	9 (2.13)	414	2.64 (1.37-5.09)	1.98 (1.01-3.89)	1.97 (1.00-3.85)
No	1,112 (0.85)	130,480	Reference	Reference	Reference
Liver cancer					
Yes	7 (1.76)	390	2.49 (1.19-5.24)	1.71 (0.79-3.66)	1.68 (0.78-3.60)
No	1,114 (0.85)	130,504	Reference	Reference	Reference
Modified Charlson Comorbidity Index ^c					
0	650 (0.76)	84,392	Reference		Reference
1	322 (0.97)	32,976	1.29 (1.13-1.48)		1.21 (1.06-1.38)
2	110 (1.12)	9,728	1.55 (1.26-1.89)		1.36 (1.11-1.66)
≥3	39 (1.02)	3,798	1.55 (1.12-2.14)		1.26 (0.91-1.75)

Vales are presented as n (%) or HR (95% CI).

HR; hazard ratio, CI; confidence interval, GB; gallbladder.

^aAdjusted HR1: adjusted for sex, age, hypertension, diabetes, dyslipidemia, mild liver disease, moderate or severe liver disease, liver cancer; ^bAdjusted HR2: adjusted for sex, age, hypertension, diabetes, dyslipidemia, mild liver disease, moderate or severe liver disease, liver cancer, and modified Charlson Comorbidity Index; ^cModified Charlson Comorbidity Index is the Charlson Comorbidity Index score calculated after excluding hypertension, diabetes, hemiplegia, cerebrovascular diseases including acute cerebral infarction, and liver diseases including liver cancer.

연구 종료일은 2015년 12월 31일이다.

급성 뇌경색과 담낭질환의 연관성에 영향을 줄 수 있는 요인을 다음과 같이 구성하였다. 성별과 함께 연령 변수는 60대, 70대, 80대 이상으로 구성하였다. 주요한 동반질환은 index date 이전 2년 이내 KCD 상병코드를 기준으로 고혈압(hypertension), 당뇨(diabetes mellitus), 경증 간질환(mild liver disease), 중증도의 간질환(moderate or severe liver disease), 간암(liver cancer), 이상지질혈증(dyslipidemia, KCD code E78) 등을 고려하였다. 위의 동반질환들을 제외한 나머지 동반질환 지수는 CCI의 계산에 이용되었다. CCI는 중증도 및 환자의 건강 상태 등을 반영하는 지수로 19개의 동반질환에 대하여 각각 가중치를 부여한 후 가중치의 합을 보정한다.^{13,14} 우리는 급성 뇌경색을 포함한 뇌혈관질환, 고혈압, 당뇨, 경증 간질환, 중증 간질환, 간암, 편마비(hemiplegia) 등 7개의 동반질환이 제외된 12개의 동반질환을 이용하여 index date 이전 6개월 동안의 mCCI 점수를 계산하였다(Supplementary Table 1). 본 연구에서는 심근경색(myocardial infarction), 심부전(congestive heart failure), 말초혈관질환(peripheral vascular disease), 치매(dementia), 만성 폐질환(chronic pulmonary disease), 류마티스질환(rheumatic disease), 소화성궤양(peptic ulcer disease), 하반신마비(paraplegia), 신장질환(renal disease), 피부암을 제외한 임파종 및 혈액병이 포함된 모든 악성 종양(any malignancy, including lymphoma and leukemia, except malignant neoplasm of skin), 전이암(metastatic solid tumor),

후천면역결핍증(Acquired Immune Deficiency Syndrome/human immunodeficiency virus) 등 각 질환에 1점에서 6점까지 가중치를 부여하여 노출군과 대조군 개개인에 대한 주요 동반질환을 정량화하는 mCCI 점수를 계산하였다(Supplementary Table 2).

추가로 급성 뇌경색이 발생한 노출군만을 대상으로 하여 성별, 연령, 고혈압, 당뇨, 간암을 비롯한 모든 간질환, 이상지질혈증, mCCI 그리고 입원 기간을 이용하여 담낭질환의 위험인자를 분석하였다. 입원 기간은 환자군의 입원 기간 분포에 근거하여 0일, 1-3일, 4-7일, 8-14일 그리고 15일 이상으로 구분하였다.

먼저 연구 대상자들의 특성 및 노출군과 대조군의 빈도 및 비율 차이를 검정하기 위하여 카이제곱 검정을 시행하였다. 급성 뇌경색 여부에 따른 담낭질환의 발생 위험을 확인하기 위하여 Cox 비례위험 모형을 이용하여 보정 위험비와 95% 신뢰구간을 구하였다. 이때 Cox 모형의 비례위험 가정 만족 여부를 모두 확인하였다. 노출군과 대조군의 생존 시간에 대한 카플란-마이어분석(Kaplan-Meier analysis)을 하고, Log-rank test를 사용하여 유의성을 확인하였다. 또한, 노출군을 대상으로 담낭질환에 대한 위험인자를 확인하고 동반질환과 입원 기간에 따른 위험도를 비교하였다. 적합모형의 판별력을 확인하기 위하여 time-dependent receiver operating characteristic (ROC) curves를 통하여 각 시점(시간)별 ROC curve 아래 면적의 합들의 평균 통계량인 integrated time-dependent area under the curve (AUC)를 구하였다.¹⁵ 통계분석은 SAS 9.4 version (SAS

Figure. Kaplan-Meier curves for gallbladder disease in subjects with acute cerebral infarction and without.

Institute, Cary, NC, USA)을 사용하였고, 유의수준은 0.05로 설정하였다.

결 과

연구 대상자는 노출군 26,403명과 대조군 105,612명으로 구성

되었다(Supplementary Fig.). 노출군에서는 여성이 14,456명(54.75%)으로 남성 11,947명(45.25%)보다 많았고, 연령대는 60대가 4,557명(17.26%), 70대는 13,809명(52.30%), 80대 이상이 8,037명(30.44%)으로, 70대가 다른 연령대에 비하여 많은 것을 확인하였다. 노출군에서 고혈압을 가진 사람이 19,197명(72.71%)으로 대조군 56,075명(53.10%)보다 19.61% 더 높게 나타났고($p<0.0001$),

Table 3. HR and 95% CI for the risk factors on the risk of GB disease among acute cerebral infarction patients

Variable	GB disease	Non-GB disease	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR1 ^a (95% CI)	Adjusted HR2 ^b (95% CI)
Sex					
Male	133 (1.11)	11,814	1.13 (0.89-1.42)	1.17 (0.92-1.49)	1.16 (0.91-1.47)
Female	144 (1.00)	14,312	Reference	Reference	Reference
Age group (years)					
60-69	40 (0.88)	4,517	Reference	Reference	Reference
70-79	158 (1.14)	13,651	1.37 (0.97-1.94)	1.39 (0.98-1.96)	1.37 (0.96-1.94)
80+	79 (0.98)	7,958	1.38 (0.94-2.02)	1.49 (1.01-2.18)	1.47 (0.99-2.15)
Hypertension					
Yes	216 (1.13)	18,981	1.31 (0.99-1.74)	1.26 (0.95-1.69)	1.25 (0.94-1.67)
No	61 (0.85)	7,145	Reference	Reference	Reference
Diabetes					
Yes	110 (1.24)	8,756	1.29 (1.02-1.64)	1.24 (0.97-1.58)	1.24 (0.97-1.58)
No	167 (0.95)	17,370	Reference	Reference	Reference
Dyslipidemia					
Yes	71 (1.37)	5,093	1.34 (1.02-1.75)	1.25 (0.95-1.64)	1.23 (0.93-1.61)
No	206 (0.97)	21,033	Reference	Reference	Reference
Liver diseases					
Yes	38 (1.54)	2,436	1.49 (1.06-2.10)	1.44 (1.02-2.03)	1.41 (1.00-1.98)
No	239 (1.00)	23,690	Reference	Reference	Reference
Hospitalization (day)					
0	3 (0.83)	357	Reference		Reference
1-3	43 (0.96)	4,427	1.20 (0.37-3.86)		1.20 (0.40-4.15)
4-7	65 (1.10)	5,835	1.28 (0.40-4.07)		1.35 (0.42-4.29)
8-14	93 (1.15)	8,008	1.30 (0.41-4.11)		1.38 (0.44-4.37)
≥15	73 (0.96)	7,499	1.16 (0.37-3.68)		1.23 (0.39-3.91)
Modified Charlson Comorbidity Index ^c					
0	148 (1.03)	14,234	Reference		Reference
1	78 (1.00)	7,746	1.14 (0.86-1.51)		1.13 (0.85-1.49)
2	33 (1.13)	2,878	1.14 (0.81-1.63)		1.10 (0.72-1.56)
≥3	18 (1.40)	1,268	1.75 (1.17-2.62)		1.60 (1.07-2.41)

Values are presented as n (%) or HR (95% CI).

HR; hazard ratio, CI; confidence interval, GB; gallbladder.

^aAdjusted HR1: adjusted for sex, age, hypertension, diabetes, and liver disease (mild, moderate or severe liver diseases, liver cancer); ^bAdjusted HR2: adjusted for Sex, age, hypertension, diabetes, liver disease (mild, moderate or severe liver diseases, liver cancer), and hospitalization; ^cModified Charlson Comorbidity Index is the Charlson Comorbidity Index score calculated after excluding hypertension, diabetes, hemiplegia, cerebrovascular diseases including acute cerebral infarction, and Liver diseases including liver cancer.

노출군에서 당뇨를 가진 사람이 8,866명(33.58%)으로 대조군 22,905명(21.69%)보다 비율이 더 높게 나타났다($p<0.0001$). mCCI의 경우 노출군이 대조군에 비하여 동반질환 점수가 높게 나타났다($p<0.0001$) (Table 1). 이외 mCCI에 포함된 다른 동반질환의 분포를 자세히 살펴보면 노출군과 대조군 모두 만성 폐질환과 위궤양 비율이 높았으며, 노출군이 대조군에 비하여 심근경색, 심부전, 치매의 비율이 대조군보다 2배 이상 높았다(not shown).

성별, 연령, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 경증 간질환, 중증 간질환 및 간암과 mCCI를 보정하여 Cox 비례위험모형을 적합시킨 결과에서 대조군에 비하여 노출군의 담낭질환 위험이 높았다(adjusted hazard ratio [HR]=1.44, 95% confidence interval [CI]=1.26-1.66). 그리고 여성보다 남성이 담낭질환에 대한 위험이 높았으며(adjusted HR=1.38, 95% CI=1.23-1.56), 연령이 높을수록 담낭질환에 대한 위험비가 증가하였다. 60대보다 70대와 80대가 각각 담낭질환 위험이 높았으며(adjusted HR=1.30, 95% CI=1.09-1.55; adjusted HR=1.46, 95% CI=1.21-1.77), 이상지질혈증, 경증 간질환, 중증 간질환이 있는 사람이 각각 없는 사람보다 담낭질환 위험이 더 높았다(adjusted HR=1.18, 95% CI=1.01-1.37; adjusted HR=1.45, 95% CI=1.22-1.73; adjusted HR=1.97, 95% CI=1.00-3.85). 고혈압과 당뇨병 유무에 따른 담낭질환 위험은 유의한 차이가 없었다(adjusted HR=1.13, 95% CI=0.99-1.28; adjusted HR=1.07, 95% CI=0.93-1.23). mCCI 점수가 1, 2인 경우 담낭질환 위험이 유의하게 높아졌으나 동반질환이 없는 그룹에 비하여 mCCI 점수가 3 이상인 경우 위험비에 유의성은 없었다(Table 2). 급성 뇌경색 유무에 따른 담낭질환 발생에 대한 Kaplan-Meier Curve의 Log-rank test 결과에서도 유의한 차이가 있음을 확인하였다($p<0.0001$) (Fig.).

또한, 급성 뇌경색이 발생한 노출군만을 대상으로 한 분석에서 간질환(adjusted HR=1.41, 95% CI=1.00-1.98)과 mCCI 점수가 3인 경우(adjusted HR=1.60, 95% CI=1.07-2.41; Table 3)가 담낭질환 발생을 증가시키는 것으로 나타났다. 그러나 급성 뇌경색 발생 환자의 입원 기간에 따른 담낭질환의 위험에 유의한 차이는 없었다(Table 3). 두 Cox 최종 모형의 integrated time-dependent AUC는 각각 0.6164, 0.6104로 Cox 회귀 적합모형의 판별력은 적절한 것으로 나타났다.

고 찰

본 연구는 노인코호트 DB를 이용하여 상대적으로 나이가 많은 연령에 발생 빈도가 높은 뇌혈관질환인 뇌경색 환자를 대상으로

담낭질환과의 연관성을 분석할 수 있었다. 국내 모든 의료기관은 국민건강보험공단과 건강보험에 의무적으로 가입해야 되며, 보험심사평가원의 적절한 심사 평가를 받기 위하여 개별 환자들의 의료기관 이용 시 이에 상응하는 상병을 이용해야 한다. 노인코호트 DB에서는 60세 이상의 등록된 대상자들의 의료기관 이용에 따른 시간과 수술 및 처치 여부 등을 확인 및 분석이 가능하다. 본 연구의 장점은 비교적 대상 인원의 크기가 큰 코호트를 2002년부터 2015년까지 관찰하여 뇌경색과 담낭질환 발생과의 관련성을 분석할 수 있었다는 점이다.

연구 대상인 급성 뇌경색이 발생한 노출군을 정상 대조군과 비교하였을 때 연령과 성별을 포함하여 이상지질혈증, 경증 간질환, 중증 간질환 등의 동반질환이 의미 있는 차이를 보였다. 고혈압과 당뇨는 뇌경색을 포함한 뇌혈관질환의 대표적인 위험인자로 잘 알려져 있으며, 본 연구의 자료들이 이전의 연구와 동일한 결과를 가지는 점에서 자료의 내용과 분석 과정이 적절하게 이루어졌다고 판단하였다.¹⁶⁻¹⁹ 담낭질환 발생과 관련된 위험인자 분석의 결과에서 여성보다는 남성이 그리고 연령이 높을수록 담낭질환의 발생 위험이 높게 나타났다. 그리고 이상지질혈증, 간질환이 있을수록 담낭질환 위험이 높았으나 고혈압과 당뇨 유무에 대한 유의한 차이는 없었다. 흥미로운 분석 결과는 교란변수들을 보정한 후에도 급성 뇌경색 환자가 대조군에 비하여 담낭질환 위험이 유의하게 높았다는 점이다.

뇌경색이 담낭질환에 미치는 영향에 대한 정확한 연구는 없으나 담석이 없는 급성 담낭염의 경우 수술, 심한 외상, 화상이나 완전비경구영양(total parenteral nutrition) 등이 위험요인이라는 보고가 있다.²⁰ 일부 보고에서는 뇌경색이 발생한 경우 담석이 없는 급성 담낭염의 발생이 증가하였고, 이 경우 사망률의 위험이 높았다.²¹ 본 연구에서는 담낭질환의 원인으로 담석의 존재 유무에 대해서는 확인할 수 없었지만 급성 뇌경색 환자들에게서 담낭질환 발생의 위험이 증가한다는 결과는 다른 보고와 같았다.^{11,12} 뇌혈관질환에서의 담낭질환 발생에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않지만 뇌혈관질환 환자들의 경우 담낭의 허혈과 재관류(reperfusion) 손상을 일으킬 수 있는 혈관질환 위험요인을 가지고 있고 탈수(dehydration), 박테리아혈증(bacteremia), 진정(sedation) 등에 의하여 담낭염을 유발할 수 있는 경향이 있다고 보고되었다.¹²

이전의 여러 연구들에는 담낭염과 담석을 포함한 담낭질환에 당뇨가 위험인자로서 보고되었으나,^{22,23} 반대로 의미 있는 연관성을 찾지 못한 연구들도 있었다.^{24,25} 본 연구에서는 급성 담낭염과 당뇨에 대한 의미 있는 연관성을 확인할 수 없었다. 다양한 요인들이 담낭질환에 연관을 줄 수 있어 이에 대하여 추가적인 연구가 필요

할 것으로 판단된다.

본 연구에서는 급성 뇌경색이 발생한 노출군과 정상인 대조군의 비교시의 mCCI와 다른 동반질환들을 보정한 후 급성 뇌경색이 있는 경우가 그렇지 않은 경우보다 담낭질환의 발생이 증가하였다. 또한 mCCI가 3점인 경우를 제외하고는 mCCI 점수가 증가할수록 담낭질환의 발생 위험이 증가하였다. 급성 뇌경색이 발생한 환자만을 대상으로 분석한 결과, mCCI 점수가 3 이상인 경우 담낭질환의 위험이 유의하게 높아지는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 급성 뇌경색의 발병과 관련된 담낭질환의 발생 위험은 동반질환이 많을수록 증가한다는 것을 보여주고 있다.

담석과 관련된 담낭질환의 경우 간질환과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. 담즙 배출의 문제가 발생하는 경우 이차적으로 간 조직의 손상이 있는 것으로 이전 연구에서 보고되었는데, 본 연구의 급성 뇌경색 환자들에게서 간질환이 있는 경우 담낭질환의 위험이 증가한다는 결과를 확인할 수 있었다. 본 연구의 또 다른 흥미로운 점은 이상지질혈증이 있는 경우 담낭질환의 발생 위험이 역시 증가한다는 점이다. 이전 연구에서 이상지질혈증은 혈관질환의 발생 이외에도 담석의 형성의 위험을 증가시킨다고 보고되었으며, statin의 사용은 담석 형성의 위험을 낮추고 담낭 절제술의 위험 빈도는 감소시킨다는 보고가 있다.^{26,27} 그러나 이상지질혈증이 혈관질환의 위험요인이고 뇌경색이 뇌혈관질환임을 고려할 때, 담낭질환과 이상지질혈증과의 직접적인 관련성에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구에서는 급성 뇌경색 환자들의 재원 기간과 담낭질환의 상관성에 대하여 분석하였다. 그 이유는 노인코호트 자료로부터 급성 뇌경색과 관련된 임상증상의 심각성을 추정할 수 있는 정량적 자료인 NIH 뇌졸중척도(National Institutes of Health Stroke Scale) 혹은 수정Rankin척도(modified Rankin Scale)를 얻을 수 없는 상황에서 환자의 조기 사망, 전원 또는 동반질환에 의한 혼란요인이 있을 가능성이 있지만 재원 기간이 환자의 뇌경색 정도를 간접적으로 반영할 수 있을 것이라는 가정 하에 재원 기간과 담낭질환과의 연관성을 분석하였다. 본 연구 결과에서는 예상과는 달리 재원 기간에 따른 담낭질환의 발생의 차이는 없었다. 이 결과는 뇌경색 발생 이후 동반되는 담낭질환의 발생기전에는 뇌경색을 일으키는 직접적인 요인 이외에 다른 요인이 관여될 수 있기 때문이라고 판단하였다. 그러나 노인코호트 DB에서는 뇌경색 발생기전, 생활패턴 변화, 스트레스 등의 신체적 혹은 환경적 자료가 포함되어 있지 않아 담낭질환 발생과의 연관성을 확인할 수는 없었다.

저자들은 본 연구의 잠재적인 제한점에 대해서도 제시하고자 한다. 국민건강보험공단의 노인코호트 자료는 주로 상병, 병원 이용

내역과 관련되어 진행되다 보니 개별 뇌경색 환자들의 임상적도가 없었다는 점이다. 임상적으로 뇌경색의 신경학적 결손 증상이 다양함에도 불구하고 개별 뇌경색 환자들의 증상의 정도를 자료를 통하여 직접적으로 알 수 없었다. 따라서 본 연구에서는 결과에 영향을 줄 수 있는 다른 잠재적인 요인이 있을 수 있으므로 결과 해석에 주의가 필요할 것으로 판단된다. 다른 고려할 점으로, 본 연구의 자료는 만 60세 이상으로 구축된 노인코호트 DB의 특성으로 인하여 60세 이전에 발생하는 뇌경색 환자들과 담낭질환의 연관성은 알 수 없다는 점이다. 따라서 전체 연령을 대상으로 한 연구를 통하여 본 연구 결과와 비교 분석이 필요할 것으로 판단된다.

본 연구는 국민건강보험공단에서 제공되는 뇌경색 환자군 및 대조군을 포함한 노인코호트 DB를 이용하여 급성 뇌경색과 담낭질환과의 연관성을 분석하였다. 본 연구의 결과로, 상기 코호트에서 담낭질환의 발생이 급성 뇌경색, 이상지질혈증 그리고 동반된 간질환과 유의한 연관성이 있었다. 급성 뇌경색 발생 환자군에서는 동반된 간질환이 있거나 mCCI가 3 이상인 경우에 담낭질환의 발생과의 연관성이 유의하게 높아져 이에 대한 임상적 주의가 필요함을 시사한다고 판단하였다.

REFERENCES

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-2089.
- Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-344.
- Hong KS, Bang OY, Kang DW, Yu KH, Bae HJ, Lee JS, et al. Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: a report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke. *J Stroke* 2013;15:2-20.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53.
- Karatepe AG, Gunaydin R, Kaya T, Turkmen G. Comorbidity in patients after stroke: impact on functional outcome. *J Rehabil Med* 2008;40:831-835.
- Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, Zimmermann AK, Thorand B, Autenrieth CS, et al. Patterns of multimorbidity in the aged population. Results from the KORA-Age study. *PLoS One* 2012;7:e30556.
- Schäfer I, Hansen H, Schön G, Höfels S, Altiner A, Dahlhaus A, et al. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study. *BMC Health Serv Res* 2012;12:89.
- Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34:81-89.

10. Yoo MC, Yoo SD, Chon J, Han YR, Lee SA. Acute cholecystitis as a rare and overlooked complication in stroke patients: a retrospective monocentric study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14492.
11. Fukuoka T, Hayashi T, Kato Y, Ohe Y, Deguchi I, Maruyama H, et al. Clinical review of 24 patients with acute cholecystitis after acute cerebral infarction. *Intern Med* 2014;53:1321-1323.
12. Kuroi Y, Imazato D, Yamazaki K, Kasuya H. Acute cholecystitis in patients with stroke. *Neurol India* 2019;67:439-441.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383.
14. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43:1130-1139.
15. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics* 2005;61:92-105.
16. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study investigators. *Diabetes Care* 1999;22:1077-1083.
17. Rundek T, Gardener H, Xu Q, Goldberg RB, Wright CB, Boden-Albala B, et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. *Arch Neurol* 2010;67:1195-1200.
18. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008;39:30-35.
19. Ovbiagele B, Saver JL, Lynn MJ, Chimowitz M, WASID Study Group. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherostenosis. *Neurology* 2006;66:1344-1349.
20. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al. TG13: updated Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:1-7.
21. Tana M, Tana C, Cocco G, Iannetti G, Romano M, Schiavone C. Acute acalculous cholecystitis and cardiovascular disease: a land of confusion. *J Ultrasound* 2015;18:317-320.
22. Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care* 2012;35:1835-1844.
23. Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P, et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol* 2008;14:5282-5289.
24. González-Pérez A, García Rodríguez LA. Gallbladder disease in the general population: association with cardiovascular morbidity and therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:524-531.
25. Boland LL, Folsom AR, Rosamond WD, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study investigators. Hyperinsulinemia, dyslipidemia, and obesity as risk factors for hospitalized gallbladder disease. A prospective study. *Ann Epidemiol* 2002;12:131-140.
26. Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, Chen YH, Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:4215-4220.
27. Bodmer M, Brauchli YB, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. *JAMA* 2009;302:2001-2007.

Supplementary Table 1. Excluded comorbidities from Charlson Comorbidity Index

Comorbidities	Code
Hypertension (congestive heart failure, renal disease)	I11.0, I12.0, I13.0, I13.1, I13.2
Cerebrovascular disease	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x-I69.x
Diabetes without chronic complication	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9
Diabetes with chronic complication	E10.2-E10.5, E10.7, E11.2-E11.5, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7
Liver cancer (any malignancy, including lymphoma and leukemia, except malignant neoplasm of skin)	C22.x
Mild liver disease	B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4
Moderate or severe liver disease	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7
Hemiplegia	G81.x

Supplementary Table 2. Comorbidities in modified Charlson Comorbidity Index with KCD codes and weights after excluding codes in Supplementary Table 1

Comorbidities	Weight	Code
Myocardial infarction	1	I21.x, I22.x, I25.2
Congestive heart failure	1	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5-I42.9, I43.x, I50.x, P29.0
Peripheral vascular disease	1	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
Dementia	1	F00.x-F03.x, F05.1, G30.x, G31.1
Chronic pulmonary disease	1	I27.8, I27.9, J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, J68.4, J70.1, J70.3
Rheumatic disease	1	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x-M34.x, M35.1, M35.3, M36.0
Peptic ulcer disease	1	K25.x-K28.x
Paraplegia	2	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G82.x, G83.0-G83.4, G83.9
Renal disease	2	N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2
Any malignancy, including lymphoma and leukemia, except malignant neoplasm of skin	2	C00.x-C21.x, C23.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x, C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x
Metastatic solid tumor	6	C77.x-C80.x
AIDS/HIV	6	B20.x-B22.x, B24.x

KCD; Korean standard classification of disease and cause of death, AIDS; Acquired Immune Deficiency Syndrome, HIV; human immunodeficiency virus.

Supplementary Figure. Strategy for the selection of the exposed and control groups. NHIS; Korea National Health Insurance Service, DB; database.