

# 뇌혈관질환 예방에 대한 최신지견

고려대학교 의과대학 신경과학교실

박 건 우

## Current Opinions of Stroke Prevention

Kun Woo Park, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

### I. 뇌혈관 질환(뇌졸중)이란?

뇌혈관이 막히거나 터져서 뇌 기능 장애를 일으키는 상태를 모두 말한다. 뇌혈관 질환(cerebrovascular disease)이란 뇌혈관의 병리적 과정으로 발생한 뇌 기능 이상이다. 그 원인은 혈전증, 색전증, 죽상경화증, 고혈압성 동맥경화증, 동맥염, 동맥류 및 동맥 기형 등에 의하여 발생한다. 즉 뇌혈관 벽에서의 병변, 혈전 혹은 색전으로 생기는 혈관 폐쇄, 그리고 혈관의 파열, 그밖에 혈관 벽에서의 삼투압 현상 및 혈

액 성분의 점성 증가 등으로 인한 뇌기능의 이상을 말한다. 뇌혈관 질환들을 흔히 “뇌졸중(stroke)”이란 말로써 표현하지만, 이는 갑작스럽게 일어나는 비경련성의 국소성 신경학적 결함을 의미하는 일반적 용어이다. 예로부터 한의학적 개념에 의거한 “중풍”이란 말이 이미 보편화되어 있으나, “풍”이란 용어가 다양한 의미를 내포하고 있어 정확한 의미를 표현하기는 부적합하다. 다만 ‘마비’라는 뜻을 대변하는 용어로 생각한다<sup>1)</sup>. 따라서 뇌혈관 질환이라는 용어로 이후 통일코자 한다.

표 1. 뇌혈관 질환의 분류 -기전을 중심으로-

뇌출혈 (Hemorrhage)	대뇌출혈(intracerebral hemorrhage; ICH) 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage; SAH)
뇌경색 (Infarction)	뇌혈전증 (thrombosis)      대형동맥폐쇄성 질환 (large a. occlusive disease) 관통성 세혈관 폐쇄성 질환 (small penetrating artery disease)
	뇌색전증 (embolism)      심장(heart) 동맥내(intra-arterial) 대동맥(aorta)
	전신성 저관류 (systemic hypoperfusion)

## II. 예방의 필요성

1998년 우리나라의 3대 사망원인은 뇌졸중, 암 그리고 사고사 였다. 뇌졸중은 우리나라 및 동양권에서 단일 장기의 이상으로 인한 사망원인중 1위를, 구미에선 심장병 다음으로 가장 많은 사망원인으로 알려져 있다. 우리나라에선 매년 약 15만명 정도가 뇌졸중에 의하여 희생되는 것으로 추산되고 있으며, 그중 30000명이 사망한다. 동서양을 막론하고 높은 후유 장애와 재발위험성은 노년기 독립적인 삶의 질을 손상시키는 무서운 병이다. 뇌졸중의 유형은 1980년대 말에 발표된 연구결과<sup>2)</sup>를 비교하여 볼 때, 동양과 서양이 다소 다른 점을 보여주고 있다 (표 2).

표 2. 나라별 뇌졸중 유형 (%)

	USA	Japan	Korea
허혈성 뇌졸중 (cerebral infarction)	72	55	51
출혈성 뇌졸중 (cerebral hemorrhage)	18	43	47

그러나 이러한 추세는 식생활 및 생활방식의 서구화 그리고 적극적 고혈압 조절의 결과로 생각된다. 출혈성 뇌졸중의 감소 효과와 맞물려 서서히 미국 및 구미의 유형, 즉 뇌경색이 뇌졸중의 주된 유형으로 변하게 되었으며, 따라서 뇌경색의 예방을 위한 보다 적극적 대응이 요구되고 있다. 이에 2001년 미국 심장협회는 일차의료를 담당하는 의사들을 위한 뇌혈관질환의 예방 지침을 내놓게 되었으며<sup>3)</sup>, 본고에서는 이를 우리의 실정에 맞게 정리코자 한다.

## III. 뇌졸중 및 뇌경색의 위험요소들

뇌졸중 중 뇌경색의 원인은 동맥경화증이, 뇌출혈은 고혈압이 주된 원인이 되나 뇌졸중을 유발시키는 위험인자들이 복합적으로 작용하여

발생되는 것으로 알려져 있다. 즉 연령, 성별, 인종, 유전, 고혈압, 당뇨병, 심장병, 고지질증, 비만증, 흡연, 피임약, 과음 등이다(표 3). 모든 질병에 있어 최선의 치료는 예방이지만 실제로는 어려운 점이 많다. 그러나 뇌졸중에 있어서 위험인자들을 미리 알고 주의함으로써 예방을 할 수 있는 것이다. 여러 위험인자를 체계적으로 정리하기 위해선 구분이 필요한데, 일단 '교정이 안 되는 위험인자' 와 '교정이 가능한 위험인자' 들로 나누어 볼 수 있다. 그리고 교정 가능한 인자 중 제대로 '입증된 위험인자'와 '입증 안된, 입증을 기다리고 있는 위험인자'로 나누어 볼 수 있다(표 3).

표 3. 뇌경색의 위험요소들

1. 교정이 안되는것  
나이, 성별, 인종, 가족력
2. 입증된 교정가능한 위험요소들  
고혈압  
흡연  
당뇨병  
무증상 경동맥 협착  
심방세동 및 심장질환  
고지혈증
3. 입증되지는 않았지만 교정가능한 위험요소들  
비만  
운동 부족  
영양 부족  
과음  
약물중독  
폐경기호르몬요법  
경구피임약  
감염증

### 1. 교정할 수 없는 위험요소

- 나이, 인종, 성별, 가족력

위험 요소중 가장 중요한 인자는 연령인데, 미국 통계에 따르면 45세에서 55세 사이에 발생빈도는 인구 1000명당 0.7명인데 반해, 55세

에서 64세 사이는 1.8명, 75세에서 85세 사이는 10.4명으로 나타나, 55세 이후는 연령 10년 증가 때마다 뇌혈관질환의 위험도가 배 이상 증가되는 경향을 보인다<sup>4)</sup>.

뇌혈관 질환은 남자에서 여자보다 잘 발생한다. 그 반면 뇌혈관 질환에 의한 사망률은 여자가 많다.

다국적 국가인 미국에서는 인종적인 면이 중요한 위험요소로 작용하는데, 흑인과 라틴아메리카계에서 빈도가 높고, 그 다음으로 동양계, 그리고 백인이 가장 빈도가 적다<sup>5)</sup>.

양쪽 부모가 모두 뇌혈관 질환의 병력을 가지고 있으면 뇌졸중의 위험이 높아진다. 아버지가 병력이 있으면 2.4배, 어머니가 병력이 있으면 1.4배 상대 위험도가 높다고 한다. 또한 일란성 쌍생아와 이란성 쌍생아의 비교 연구에서, 일란성 쌍생아에서의 발병 일치율이 5배나 높아 환경적 요소보다는 복합적인 유전적 요소가 더 작용함을 알 수 있다<sup>6)</sup>.

그러나 안타깝게도 나이 먹는 것, 남자로 태어난 것, 동양인인 것 그리고 부모님의 존재를 부정하거나 예방할 수는 없다.

## 2. 입증된 교정 가능한 위험요소들

### 1) 고혈압

뇌경색과 뇌출혈의 가장 중요한 위험요소다. 모든 의사가 관심을 가지고 철저히 관리해야 한다. 표 4에 각 연령별로 고혈압이 뇌경색의 발생에 미치는 영향에 대해 정리해 놓았다<sup>7)</sup>. 특

히 50대에서 발생하는 고혈압은 더욱 철저히 관리되어야 하는데, 이는 그 연령대의 뇌경색의 발생에 40%가 고혈압에 의한 것이기 때문이다. 나이가 들면서 고혈압의 유병율은 증가한다. 80세를 넘어가면서 그 연령층의 50%이상이 고혈압을 가지고 있다. 그러나 이것이 정상은 아니다. 특히 노인에서의 수축기 고혈압 (160 mmHg 이상)을 이완기가 괜찮다고 간과하기 쉬운데, 이 수축기 고혈압환자를 집중적으로 관리한 결과 36-42%의 위험률을 감소시킬 수 있었다고 한다<sup>8)</sup>. 전반적으로 고혈압을 권고사항대로 잘 조절하면 38%의 위험률 감소를 보인다고 한다.

### 권고사항

- 1) 최소 2년에 1번의 혈압측정을 측정한다.
- 2) 혈압이 높으면 일단 체중을 줄이고, 운동을 늘리며, 술과 염분 섭취를 자제토록 한다. 그러나 이러한 생활의 변화이후에도 140/90 이상이면, 또는 처음 방문 시 180/100 이상이면 고혈압 제제를 사용한다.
- 3) 혈압조절의 목표는 수축기 140 미만, 이완기 90 미만으로 한다.

### 2) 흡 연

현재 흡연을 하고 있다는 것이 뇌혈관질환의 위험요소라는 것은 누구나 알고 있다. 흡연은 혈관벽의 신축성을 떨어뜨리고, 혈액응고작용을 도와주는 피브리노겐(fibrinogen)을 증가 시키며, 좋은 콜레스테롤인 HDL 콜레스테롤을 감소시키며, 적혈구용적률(hematocrit)을 증가시켜

표 4. 고혈압이 뇌혈관 질환에 미치는 영향

	50대	60대	70대	80대	90대
유병율 (%)	20	30	40	55	60
공헌 위험도	40	35	30	20	0
상대 위험도	4.0	3.0	2.0	1.4	1.0
치료 효과(%)					38

뇌혈관 질환의 위험도를 가중시킨다<sup>9, 10</sup>. 일반적으로 흡연을 하면 흡연을 하지 않은 경우보다 약 2배의 위험도가 증가한다<sup>11</sup>. 따라서 흡연 인구가 많은 나라에서 역학적 차원에서 보면 금연을 통한 뇌혈관 질환의 예방이 무엇보다도 중요하다. 그렇다면 담배를 끊으면 바로 그 효과가 나타나는가? 안타깝게도 그렇지 않다. 하루에 1갑 미만의 흡연자는 1년 이내에 그 효과를 볼 수 있으나, 1갑 이상의 흡연자는 금연 시 매년 위험도는 줄어들지만 최소 2년에서 4년이 지나야 뇌혈관질환의 위험도가 담배를 피지 않았던 경우와 같아진다고 한다<sup>12</sup>. 따라서 담배를 시작 못하게 하는 것이 중요한 예방책의 하나라고 할 수 있다. 흡연과 관계된 또 다른 문제는 간접흡연의 피해이다. 특히 흡연 인구가 많은 우리나라에서는 공중시설에서 간접흡연의 노출이 심각하다. 간접 흡연에 의한 뇌혈관 질환의 위험도를 연구한 결과는 생각 외로 심각하여 장기간 노출된 인구군에서 약 1.8배의 위험도가 증가되었다고 한다<sup>13</sup>. 전인구의 흡연율이 25%라고 한다면, 흡연에 의한 공중 흡연 위험도는 현재 흡연시 18%, 과거 흡연을 한 경우는 6% 그리고 간접흡연의 경우 12%로 보고 있다.

#### 권고사항

- 1) 현재 모든 흡연자에게 금연을 강력히 권고한다.
- 2) 간접 흡연 노출을 규제하고, 담배 피우는 것을 시작하지 못하도록 교육한다.

#### 3) 당뇨병

비교적 잘 시행된 전향적 역학조사에 의하면 뇌경색에 당뇨병은 독립적 영향을 주는 요소로써 상대적 위험도를 적게는 1.8배에서 많게는 6배 정도 증가시킨다고 한다. 1976년에서 1980년까지 미국의 한 조사에 의하면 정상인과 비교하여 당뇨병환자가 2.5배에서 4배 더 뇌경색이 발생하였다고 한다<sup>3, 14</sup>. Honolulu Heart Program에

참가한 하와이 거주 일본인의 경우 뇌경색이 당뇨병환자에서 2배 많이 발생하였다<sup>15</sup>. 그 반면 출혈성 뇌혈관 질환은 당뇨병이 없는 경우보다 당뇨병이 있는 경우 더 적게 발생한다고 하였다. 뇌경색의 위험도는 인슐린 의존형 및 비 의존형 모두에서 증가하며, 나이나 성별에 의해 감소되지는 않는다. 특히 고혈압을 동반한 당뇨병은 관심의 대상이다. 40-60%의 제2형 당뇨병 성인 환자가 고혈압을 보인다. 고혈당과 고혈압이 같이 있는 경우는 뇌경색을 포함한 당뇨병 합병증을 증가시키는 것으로 알려져 왔다. 뇌혈관질환의 경우 평균 혈압을 144/82mmHg로 철저히 조절된 경우가 그냥 놔둔 경우(평균혈압 154/87mmHg)보다 44%의 상대적 위험도를 감소시켰다<sup>16</sup>. 이러한 최근 연구들의 결과는 당뇨병환자에서 혈압을 철저히 잡는 것이 뇌졸중의 발생을 유의하게 줄인다는 것이다. 그러나 당뇨를 철저히 잡는 것이 뇌졸중의 위험도를 줄일수 있는가에 대해선 아직 확실한 대답은 없다.

#### 권고사항

- 1) 제 1형 및 제 2형 당뇨병 환자에서 철저히 고혈압을 관리한다.
- 2) 소혈관 합병증을 줄이기 위한 혈당조절을 철저히 한다.

#### 4) 무증상 경동맥 협착

미국 65세 이상의 남성 7-10%, 여성 5-7%가 50% 이상의 경동맥 협착이 있다<sup>17</sup>. 경동맥에 의한 일과성 허혈발작(Transient ischemic attack, TIA)이 있으며 동측의 내경동맥과 외경동맥으로 나뉘는 분지부에 70%의 협착이 있는 경우, 숙달된 외과 의사에 의한 경동맥 내막절제술을 시행하는 것이, 적절히 선별된 환자에서는 가장 좋은 치료선택이다. 경동맥 내막절제술의 효과를 알고자 시행한 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), Veterans Affairs Cooperative

표 5. 비판막성 심방세동의 뇌경색 위험도

	50대	60대	70대	80대
유병률(%)	0.5	1.8	4.8	8.8
공헌 위험도(%)	1.5	2.8	9.9	23.5
상대위험도	4.0	2.6	3.3	4.5
치료효과	Warfarin: 68%			
	Aspirin: 21%			

Study on Carotid Endarterectomy 및 Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study(ACAS) 등의 연구에서 70%이상의 협착 환자에서 유의한 예방 효과가 있었고, 최근 50-69%의 협착 환자도 수술을 하면 6.5%의 발생율이 감소한다고 보고하였다. 그러나 50%이하의 협착환자에서는 효과가 없었다<sup>18-20</sup>. 국내에서도 서울에 있는 대형병원을 중심으로 이 시술이 시행되고 있으며 좋은 성적들이 보고되고 있다. 뇌졸중의 위험요소가 있고 경동맥을 청진하여 잡음이 들리는 경우 경동맥 초음파검사 등을 적극적으로 실시할 필요가 있다.

권고사항

- 1) 증상이 없는 군의 수술은 치료가능한 여러 원인에 대한 철저한 평가후 권고한다.
- 2) 내경동맥 내막절제술은 합병증, 여명, 환자의 의사등을 존중하여 결정한다.
- 3) 경동맥 협착이 60%이상, 100%미만의 환자에 대하여 3%이하의 수술 사망률과 합병증

을 가진 외과 의사가 시술토록 한다.

5) 심방세동(Atrial fibrillation) 및 심장질환

심방세동은 흔한 부정맥의 하나이며 중요한 뇌혈관 질환의 위험요소이다<sup>21</sup>. 현재까지 진행된 심방세동 환자에서 와파린(warfarin)의 뇌혈관 질환의 예방효과를 조사한 연구들(AFASAK, BAATAE, SPAF I, SPINAE, CAFA)은 약 68%의 뇌경색을 감소시킬 수 있었다고 한다<sup>22-26</sup>. 각 연령별 위험도는 나이가 들면서 급격히 증가함을 볼 수 있고, 아스피린과 비교시 와파린의 예방효과가 우수하였다(표 5). 그러나 와파린의 부적절한 투여는 출혈 위험성을 증가 시킴으로 철저한 혈액응고 상태에 대한 검사(Prothrombin time, INR)를 시행하여야 한다(표 6). 특히 고령, 이전의 뇌혈관질환 병력, 수축기 고혈압(160mmHg 이상), 고혈압, 당뇨병, 좌심실 기능이상, 인공심장판막, 류마티스성 심장판막질환이 있는 경우 고위험군으로 분류하여 철저한 관리를 하여야 한다<sup>27</sup>.

표 6. 연령에 따른 비판막성 심방세동환자의 치료 지침

<65, without risk	; ASA
<65, with risk	; Warfarin (INR 2.5)
65-75, without risk	; ASA or Warfarin
65-75, with risk	; Warfarin (INR 2.5)
>75, with, without risk	; Warfarin (INR 2.5)

Risk; hypertension, diabetes, prior TIA/stroke, prosthetic valve

INR; international normalized ratio of prothrombin time

심방세동 이외에 다른 유형의 심장 질환들(확장성 심근병증, 심장판막질환, 선천성 심장질환 등)이 비록 그 유병율이 적어 역학적으로 뇌혈관질환의 위험도를 높이는데 중요한 역할을 안 하는 것 같이 보이나, 이 질환을 가지고 있는 환자의 경우 심혈관 및 뇌혈관질환의 위험도가 높다.

**권고사항**

- 1) 비판막성 심방세동 환자는 위험요소의 유무, 연령 및 출혈 위험도를 고려하여 항응고제 치료를 하는 것이 권고된다.

**6) 고지혈증**

혈청 지방의 이상은 전통적으로 관상동맥질환의 위험요소에는 들어가나 뇌혈관 질환의 위험요소로 꼽히지는 않았다. 도리어 출혈성 뇌혈관질환에서 콜레스테롤치가 160mg/dl 이하인 경우 사망률이 더 높았다는 보고도 있어, 한동안 고지혈증과 뇌혈관질환은 연관이 없는 것으로 알려져 왔다<sup>28)</sup>. 그러나 최근 LDL을 줄이려는 목적으로 투여한 HMG-CoA 환원억제제가 무증상 경동맥 죽상경화증의 악화를 지연시켰다는 보고가 발표되었고<sup>29, 30)</sup>, Simvastatin

Survival Study에서는 statin 계의 약물을 투여하여 콜레스테롤 수치를 조절하였을 때 뇌경색을 51%, 일과성 허혈발작을 35% 감소시켰다고 하였다<sup>31)</sup>. 1998년 미국 FDA는 simvastatin을 관상동맥질환이 있고 고지혈증을 가진 환자에서 첫 번째 뇌혈관질환의 발생을 줄이는 약제로 인준하였다. 상대위험도는 총 콜레스테롤이 240-279mg/dl인 경우 1.8배, 280mg/dl 이상인 경우 2.6배로 조사되었다.

**권고사항**

- 1) National Cholesterol Education Program II 지침을 따르도록 한다(표 7).
- 2) 관상동맥질환이 있고 LDL cholesterol이 증가된 환자는 statin계의 약제투여를 반드시 고려한다.

**3. 잘 입증되지는 않았지만 교정 가능한 위험 요소들**

이 종류에 드는 위험요소는 충분한 심증은 가나 아직 확실한 역학조사 및 임상 실험 결과가 나타나지 않은 위험 요소들이다.

비만을 체질량지수를 기준으로 30kg/m<sup>2</sup>이상이라 정의하였을 때, 이 상태의 비만은 뇌혈관

표 7. National Cholesterol Education Program II 지침<sup>32)</sup>

Risk Category	LDL Goal(mg/dL)	LDL Level at Which to Initiate Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) (mg/dL)	LDL Level at Which to Consider Drug Therapy (mg/dL)
CHD or CHD Risk Equivalent (10-year risk >20%)	<100	>100	>130 (100 - 129: optional)
2+ Risk Factors (10-year risk <20%)	<130	>130	10-year risk 10- 20%: >130
			10-year risk <10%: >160
0, 1 Risk Factor	<160	>160	>190 (160- 189: LDL-lowering drug optional)

질환의 위험도를 높이는 것으로 알려져 있다. 특히 남자에서의 복부비만과 여자에서의 18세 이후 비만과 체중증가는 허혈성 뇌혈관 질환의 위험도를 높인다<sup>33, 34)</sup>.

운동은 아주 잘 알려진 심혈관 질환 예방법이다. 따라서 운동 부족은 운동이 주는 여러 효과를 얻을 수 없기 때문에 상대적 위험요소로 볼 수 있다. 미국 국립 보건원에서의 권고지침에 따르면, 최소 30분 이상 매일 운동을 하기를 권장하며, 뇌혈관 질환에는 걷기 운동으로도 예방효과가 있다고 한다<sup>35-37)</sup>.

일반적으로 영양 상태 및 식습관에 대한 여러 권고사항이 있으나, 한때 우리나라에서 화제가 되었던 비타민 C나 비타민 E는 뇌혈관질환을 줄인다는 증거가 없음이 밝혀졌다<sup>38)</sup>. 미국에서는 하루 한번 5가지 종류이상의 채소와 과일을 먹으라고 권장하며, 이로써 뇌혈관질환의 위험도를 6% 낮추었다는 보고를 한바 있다<sup>39)</sup>.

술, 또한 많은 논란이 되어 온 위험요소이다. 술은 J자 형의 위험도를 가진다고 알려져 있다. 즉 술을 전혀 마시지 않는 것보다는 위스키 잔으로 2잔까지 먹는 것이 남성의 경우 허혈성 뇌혈관 질환을 줄인다는 보고가 발표되었다. 그러나 3잔을 넘어가게 되면 다시 위험도가 증가하여 5잔 이상이면 위험도가 급격히 높아진다<sup>40-42)</sup>. 따라서 남성에서는 위스키 2잔까지만, 여성에서는 위스키 1잔까지만 권고되고 있는데, 우리나라 음주문화에서는 소주 2잔까지 만이라는 개념이 없기 때문에 술자리를 피할 것을 권고하고 싶다.

폐경기 호르몬 요법의 뇌혈관 질환에 대한 예방효과가 논란이 되고 있으나, 현재까지 예방효과는 입증되지 않았다<sup>43)</sup>. 기타 흡연을 하는 경구피임제 복용 여성에서 뇌졸중의 위험도가 높다고 하며, 폐염등과 뇌혈관질환의 연관성 등이 제안되고 있으나 아직 연구 중에 있다.

#### 4. 기타 고려해야할 요소들

뇌혈관질환은 4계절 중 겨울에 호발 한다. 따

라서 노인이나 고혈압 등의 위험인자가 있는 사람들은 추운 계절 활동 시 주의를 요한다. 특히 기온의 차가 갑자기 생기지 않게 유의하여야 한다. 최근 우리나라에서는 건강 목적으로 사우나 열탕을 하는 경향이 증가되고 있다. 그러나 사우나 열탕이 노년층에서는 뇌졸중을 유발시키는 요인이 된다는 사실을 아는 사람은 드문 것 같다. 향후 약물 중독 등이 위험요소로 작용할 것이나 아직 우리나라에서는 큰 문제를 일으키고 있지는 않다.

결론적으로 적극적 위험요소의 발견과 이에 대한 적극적 치료는 뇌혈관 질환의 감소와 절대적 관계가 있다. 특히 여러 위험요소가 함께 있는 경우 더욱 그 위험도가 증가하기 때문에 각 환자에 대한 세밀한 치료와 환자들의 적극적 생활태도 수정이 필요하다.

#### 참 고 문 헌

1. 이대희 : 임상신경학 각론, 고려의학. 1998. pp 45-85.
2. 명호진, 이상복, 노재규 등 : 최근 국내 뇌졸중의 역학적 동향에 대한 연구. 대한신경학회지 1989; 7(2): 179-187.
3. Primary Prevention of Ischemic Stroke : A Statement for Healthcare Professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Circulation 2001; 103(1); 163-182.
4. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. : Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. Stroke. 1992; 23: 1551-1555.
5. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, et al. : Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. Am. J. Epidemiol. 1998;

- 147: 259-268.
6. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, et al. : *Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. Stroke. 1993; 24: 1366-1371.*
  7. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. : *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet. 1990; 335: 765-774.*
  8. Joint National Committee. : *The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med. 1997; 157: 2413-2446.*
  9. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, et al. : *Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. J. Am. Coll Cardiol. 1993; 22: 1881-1886.*
  10. Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Dorrance DE, et al. : *Acute effects of smoking on blood pressure and cerebral blood flow. J. Hum. Hypertens. 1989; 3: 443-449.*
  11. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. : *Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke. 1991; 22: 312-318.*
  12. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. : *Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. JAMA. 1993; 269: 232-236.*
  13. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, et al. : *Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. Tob Control. 1999; 8: 156-160.*
  14. 박건우 : *당뇨병과 뇌혈관 질환. 당뇨병, 2001. 25; S(8): 61-70 .*
  15. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, et al. : *Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. Stroke. 1994; 25: 951-957.*
  16. UK Prospective Diabetes Study Group. : *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998; 317: 703-713.*
  17. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. : *Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study: the CHS Collaborative Research Group. Stroke. 1992; 23: 1752-1760.*
  18. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. : *The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 1693-1700.*
  19. Hobson RWI, Weiss DG, Fields WS, et al. : *for the VA Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: the Veterans Affairs Cooperative Study Group. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 221-227.*
  20. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. : *Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA. 1995; 273: 1421-1428.*
  21. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. : *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998; 98: 946-952.*
  22. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. : *Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in*



- chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. Lancet. 1989; 1: 175-179.*
23. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. : *The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 1990; 22: 1505-1511.*
  24. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. : *Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. Circulation. 1991; 84: 527-539.*
  25. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. : *Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation: Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1406-1412.*
  26. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. : *Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. J. Am. Coll. Cardiol. 1991; 18: 349-355.*
  27. Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. : *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest. 1998; 114 (suppl): 579S-589S.*
  28. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. : *Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men: the Honolulu Heart Study. Stroke. 1980; 11: 14-21.*
  29. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. : *Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events: Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) research group. Circulation. 1994; 90: 1679-1687.*
  30. Rosenson RS, Tangney CC. : *Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. JAMA. 1998; 279: 1643-1650.*
  31. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. : *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994; 344: 1383-1389.*
  32. *Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA. 1993; 269: 3015-3023.*
  33. Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, et al. : *Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. Am. J. Epidemiol. 1996; 144: 1143-1150.*
  34. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al. : *A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. JAMA. 1997; 277: 1539-1545.*
  35. Fletcher GF. : *Exercise in the prevention of stroke. Health Rep. 1994; 6: 106-110.*
  36. *Physical activity and cardiovascular health : NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. JAMA. 1996; 276: 241-246.*
  37. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. : *Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA. 1995; 273: 402-407.*

38. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. : *Relation of consumption of vitamin E, vitamin C, and carotenoids to risk for stroke among men in the United States. Ann. Intern. Med. 1999; 130: 963-970.*
39. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, et al. : *Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. JAMA. 1999; 282: 1233-1239.*
40. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al. : *The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. JAMA. 1999; 281: 53-60.*
41. Rodgers H, Aitken PD, French JM, et al. : *Alcohol and stroke: a case-control study of drinking habits past and present. Stroke. 1993; 24: 1473-1477.*
42. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, et al. : *Stroke and alcohol consumption. N. Engl. J. Med. 1986; 315: 1041-1046.*
43. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. : *Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann. Intern. Med. 1992; 117: 1016-1037.*
-