

## 급성기 중풍환자의 발병시간에 따른 특성 및 위험인자 연구

김미영, 김영지, 이승엽, 최원우, 임정태, 김창현, 민인규, 박성욱\*,  
정우상, 문상관, 박정미\*, 고창남\*, 조기호, 김영석, 배형섭\*

경희대학교 한의과대학 심계내과, \*경희대학교 동서신의학병원 중풍·뇌질환센터

### The General Characteristics and Risk Factors Study According to Onset Time in Acute Stroke Patients

Mi-young Kim, Young-je Kim, Seung-yeop Lee, Won-woo Choi, Jung-tae Leem, Chang-hyun Kim,  
In-kyu Min, Sung-wook Park\*, Woo-sang Jung, Sang-kwan Moon, Jung-mi Park\*,  
Chang-nam Ko\*, Ki-ho Cho, Young-suk Kim, Hyung-sup Bae\*

Department of Cardiovascular & Neurologic Disease(Stroke center),  
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

\*Stroke & Neurological disorders center, East-West Neo Medical Center,  
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objectives :** The aim of this study was to assess the distribution of general characteristics and risk factors according to onset time in acute stroke patients.

**Methods :** We studied hospitalized patients within 4 wks after the onset of stroke who were admitted to the Department of Internal Medicine at Kyunghee University Oriental Medical Hospital, Kyunghee University East-West Neo Medical Hospital, Kyungwon University Songpa Oriental Medical Hospital, Kyungwon University Incheon Oriental Medical Hospital, and Dongguk University Ilsan Oriental Medical Hospital from April 2007 to August 2008. The 24-hour day was divided into quartiles (6:00 to 12:00, 12:00 to 18:00, 18:00 to 24:00 and 24:00 to 6:00). We analyzed the general characteristics and risk factors according to onset time in acute stroke patients.

**Results :** 468 subjects were included into the final analysis.

1. The most common time period for ischemic stroke onset was between 6:00 and 12:00. It demonstrated a 50% excess risk between 6:00 and 12:00.

2. On the demographic variables of the patients, the rate of hypertension was significantly higher from 18:00 to 24:00 than 24:00 to 6:00.

3. There was no significant difference of stroke type, *Sasang* constitution, or lifestyle between times.

4. According to the blood test, high density lipoprotein cholesterol was significantly higher at 24:00 to 6:00 and lower at 12:00 to 18:00 than other time-groups.

5. The patients diagnosed with metabolic syndrome were significantly more at 12:00 to 18:00 and fewer at 24:00 to 6:00.

6. Hypertension and coffee drinking showed close relationship with patients whose stroke occurred while awake in multivariate analysis.

**Conclusions :** The above results showed that the overall tendency of acute stage cerebral infarction patients varied according to their onset time. These results can be utilized in the future as a basis material.

**Key words :** Ischemic stroke, Onset time, Risk factors, HTN, Coffee Drinking

· 교신저자: 문상관 서울시 동대문구 회기 1동  
경희대학교 한의과대학 심계내과학교실  
TEL: 02-958-9275 FAX: 02-958-9132  
E-mail: total1222@hanmail.net

· This work was supported by the Korea Science and Engineering Foundation (KOSEF) grant funded by the Korea government(MOST)

#### 1. 서론

급성 심근경색, 심장성 돌연사를 포함한 심혈관 질환은 일중 변동(circadian variation)을 가지고

있어 하루 중 오전 6시부터 정오 12시 사이에 발병률이 가장 높다. 최근 급성 심근경색에 관한 30개의 메타분석 보고에 의하면 40% 이상이 오전 6시부터 정오 12시 사이에 발병했다고 알려져 있다<sup>1</sup>.

뇌혈관 질환도 심혈관 질환과 같이 일중 변동을 가지고 있어 오전 6시부터 정오 12시 사이에 가장 많이 발병한다. 뇌혈관 질환에 관한 31개의 연구결과를 메타분석한 보고에 의하면 허혈성 뇌질환의 55% 정도가 오전 6시부터 정오 12시 사이에 가장 많이 발병했다고 한다<sup>1,2</sup>. 이를 오전 과잉(morning excess)이라고 하는데 오전 과잉은 일중 변동을 가지는 신체적 활동, 혈압, 혈장 카테콜라민, 혈소판 응집력, 혈액의 점도, 혈액의 응고력, 혈장 코르티솔과 관련이 있을 것으로 생각된다<sup>1</sup>.

뇌혈관 질환의 일중 변동에 따른 발병시간과 제 특성 및 기전을 밝히려는 연구가 외국의 경우 대단위로 진행되고 있음에도 불구하고 국내에서는 이에 대한 연구가 부족한 상황이다. 24시간 혈압 감시 장치를 이용하여 뇌졸중 환자에 대한 혈압의 일중 변동을 보려는 연구가 진행되었지만 대상 환자수가 적고 추적조사가 이루어지지 않아 미흡한 실정이다<sup>3</sup>.

기존 한의학계의 중풍에 관한 임상통계 보고로는 중풍 전반에 관한 고찰<sup>4,7</sup>, 원인이나 위험인자에 대한 고찰<sup>8</sup>이 대부분으로 발병시간에 따른 전반적인 특성을 비교할 필요성이 있다<sup>9,10</sup>.

2005년 한국 과학기술부의 ‘뇌혈관 한의학 기반 연구사업’으로 선정된 한국한의학연구원의 ‘뇌혈관질환의 한의학변증지표 표준화 및 과학화 기반 연구’의 세부과제인 ‘뇌혈관질환의 한양방 진단 표준개발’ 연구를 서울 및 수도권에 위치한 3개 한의과대학 부속한방병원에서 진행하여 왔다.

본 연구에서는 일정한 절차를 통해 등록된 급성기 뇌경색 환자의 임상자료를 바탕으로, 급성기 중풍 환자의 발병시간에 따른 특성을 살펴보고, 활동기<sup>3</sup> 중풍 발병에 영향을 끼치는 요인을 분석하여 유의한 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 연구방법

### 1. 연구대상

#### 1) 선정기준

(1) 2007년 4월부터 2008년 8월까지 경희대학교 한의과대학 부속한방병원, 경희대학교 동서신의학병원, 경원대학교 송파한방병원, 경원대학교 인천한방병원, 동국대학교 일산한방병원에 입원하여 신경학적 결손증상이 24시간 이상 지속된 자로 컴퓨터뇌단층촬영(Brain-CT)이나 뇌자기공명영상촬영(Brain-MRI) 상 뇌경색 또는 뇌출혈을 진단 받은 환자 중에서 발병 후 4주 이내인 급성기 환자 806명 중 뇌경색 환자 701명을 대상으로 이 중에서 발병시간을 정확히 기억하지 못하는 환자를 제외한 468명을 대상으로 하였다.

(2) 설문 전에 연구의 취지와 내용, 기대되는 이득과 가능한 위험을 환자와 보호자에게 설명하였다. 그리고 대상자가 원하면 언제든지 정보제공을 철회할 수 있으며 이에 아무런 불이익이 없음을 고지하고, 연구에 서면으로 동의를 받았다.

#### 2) 제외기준

중풍 이외의 질환이나, 일과성뇌허혈발작 그리고 뇌출혈 환자 중 외상성 원인에 의해서 발생하는 경막하출혈과 경막외출혈은 제외하였다.

### 2. 임상연구 증례기록지와 표준작업지침서의 작성<sup>11</sup>

연구시작 전 임상연구 증례기록지(case report form, 이하 CRF)를 작성하였고, 평가자들 사이의 차이를 줄이기 위해 구체적 평가 방법에 관한 내용을 문서화한 표준작업지침서(standard operating procedure, SOP)를 교육하여 증례기록지의 작성에 있어서 정확성 및 통일성을 기할 수 있도록 노력하였다.

### 3. 조사변수

#### 1) 발병시간

환자가 증상을 처음 느낀 시간으로 하였으며, 보

호자가 있거나 의사소통이 가능함에도 불구하고 환자가 발병당시의 시간을 기억하지 못할 경우에는 제외하였다. 발병시간은 Elliott 등의 기준에 따라 네 군으로 나누었는데 6시에서 12시, 12시에서 18시, 18시에서 24시, 24시에서 6시 사이가 이에 해당된다<sup>1</sup>.

## 2) 대상 환자들의 인구학적 특성

(1) 연구 대상 환자의 연령, 성별, 배우자유무, 종교유무, National Institutes of Health Stroke Scale(이하 NIHSS), 신장, 체중, 체질량지수(Body mass index: 이하 BMI), 요위, 둔위, 요위둔위비(waist circumference/hip circumference ratio, 이하 W/H ratio)를 조사하였다. 체질량지수(BMI)는 weight(kg)/height(m<sup>2</sup>)로 나타내었다.

(2) 신장과 체중은 가능한 기립자세에서 입원한 지 1주일 이내를 기준으로 측정하였다. 요위, 둔위는 기립자세가 가능한 환자를 대상으로 하는 것을 원칙으로 하였으며, 요위는 환자의 정면에 서서 상체 중 가장 좁은 부위인 허리에 줄자(SECA200, SECA, Germany)를 감아 측정하였고, 둔위는 환자의 측면에 서서 가장 넓은 부위에 수평면을 이루도록 줄자를 돌려 측정하였다.

(3) 과거력(고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 허혈성 심장질환, 심방세동, 편두통, 일과성뇌허혈발작, 중풍기왕력)은 다른 의료기관에서 진단을 받거나 치료받은 병력이 있는 경우에 존재하는 것으로 간주하였다.

(4) 퇴원당시 가지고 있는 질병에 대한 최종진단은 다음과 같은 기준에 따라 조사하였다.

① 고혈압은 심전도에서 left ventricular hypertrophy (LVH) 소견을 보이면서 Joint National Committee (JNC) 7차 기준<sup>12</sup>에 의거하여 평균혈압이 140/90mmHg 이상인 경우, 증상 발현 2주가 지나도 지속적으로 높은 혈압을 보일 때, 또는 입원 중 혈압약 투여가 개시된 경우로 하였다.

② 당뇨병은 1997년 American Diabetes Association (ADA)에서 제안한 기준<sup>13</sup>에 의거하여 공복혈당

(Fasting blood sugar: 이하 FBS) > 126mg/dL, 식후 2시간 혈당(2 hours postprandial plasma glucose level: 이하 PP2) > 200mg/dL, HbA1C > 7.0%의 검사실 소견을 보이거나 입원 중 당뇨약 투여가 개시된 경우로 하였다.

③ 고지혈증은 National Cholesterol Education Program (NECP) 기준<sup>14</sup>에 따라 총콜레스테롤(total cholesterol: 이하 T-chol) > 240mg/dL 또는 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein-cholesterol: 이하 LDL-chol) > 160mg/dL 또는 중성지방(triglyceride: 이하 TG) > 200mg/dL의 검사실 소견을 보이거나 입원 중 고지혈증 치료제의 투여가 개시된 경우로 하였다.

## 3) 뇌경색 유형

뇌경색 유형은 Design of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment(이하 TOAST)<sup>15</sup>에 의거하여 Large artery atherosclerosis(이하 LAA), Cardioembolism(이하 CE), Small vessel occlusion(이하 SVO), Stroke of other determined etiology(이하 SOE), Stroke of undetermined etiology(이하 SUE) 등으로 분류하였다.

## 4) 혈액검사결과

입원당시의 호모시스테인(Homocystein), 비타민 B12(Vitamin B12), 엽산(Folic acid), Hematocrit, Platelet, Fibrinogen, T-chol, TG, High density lipoprotein cholesterol(이하 HDL-chol), Total lipid(이하 TL), FBS, PP2 등을 측정하였다.

## 5) 대사증후군

2001년 National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III(NECP-ATP III)기준<sup>14</sup>을 보완하여 2005년 American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute(AHA/NHLBI)에서 새롭게 제시한 기준<sup>16</sup>을 근거로 다음 5개 항목 중 3가지 이상이 확인될 경우를 대사증후군으로 진단하였다. 단, 복부비만의 기준은 2000년 World Health Organization West Pacific Region에서 제시한 아시아-태평양 지역의 복부비만 기준을 사용하

였고 고혈압의 진단기준만 수축기는 140mmHg, 이완기는 90mmHg으로 변경하여 적용하였다. 구체적인 내용은 다음과 같다.

(1) 복부비만: 허리둘레 남자 $\geq$ 90cm, 여자 $\geq$ 80cm

(2) 고중성지방혈증: 중성지방 $\geq$ 150mg/dL 또는 치료받고 있는 경우

(3) 저고밀도지단백콜레스테롤혈증: 남자 $<$ 40mg/dL, 여자 $<$ 50mg/dL 또는 약물치료를 받고 있는 경우

(4) 고혈압: 수축기 $\geq$ 140mmHg 또는 이완기 $\geq$ 90mmHg 또는 약물치료를 받고 있는 경우

(5) 고혈당: 공복혈당 $\geq$ 150mg/dL 또는 이전에 제 2형 당뇨병으로 진단받은 경우

#### 6) 생활습관

중풍의 발생과 관련있는 생활습관으로 음주, 흡연, 운동 여부 및 식생활습관 중 한국인에게 특색이 있다고 여겨지는 식품인 육류, 해산물, 패스트푸드 등의 선호도를 조사하였다.

(1) 음주는 음주를 하지 않는다고 한 경우와 규칙성이 없고 거의 마시지 않는 경우를 음주습관이 없는 것으로 평가하였다.

(2) 흡연은 흡연을 하지 않는다고 한 경우와 술 먹을 때 가끔 피우는 등의 규칙성이 없는 경우를 흡연습관이 없는 것으로 간주하였다.

(3) 커피음용은 횟수가 1일 2잔 미만인 경우와 1일 2잔 이상인 경우로 나누었다. 커피우유 종류는 제외하였고, Can coffee와 자판기커피, 디카페인커피 등도 카페인 양에 상관없이 모두 한 잔으로 계산하였다.

(4) 녹차를 마시지 않는다고 한 경우와 규칙성이 없거나 일주일 1회 이하인 경우를 녹차음용 습관이 없는 것으로 평가하였다.

(5) 식생활 습관 중 육류 선호도는 red meat를 포함한 쇠고기, 돼지고기, 닭고기, 개고기 등의 육류에 대한 선호도를 조사하였는데 제육덮밥, 순대국밥, 육류전골 등은 포함하되 갈비탕, 설렁탕, 냉면 및 김치찌개에 있는 육류는 제외하였다. 대상자

중 육류를 좋아하여 일주일에 2-3회 이상 섭취하는 경우와 거의 육류가 포함된 반찬을 섭취하는 경우를 좋아함으로 평가하였고 그 외 싫어한다고 한 경우와 별로 즐기지 않아서 일주일에 2회 이하로 섭취 한다고 한 경우를 좋아하지 않음으로 평가하였다.

(6) 해산물 선호도는 생선회, 생선구이, 어패류 반찬 등은 포함하되, 어묵 및 생선가공품과 해초류는 제외하였다. 대상자 중 해산물을 좋아하여 일주일에 2-3회 이상 섭취하는 경우와 거의 해산물이 포함된 반찬을 섭취하는 경우를 좋아함으로 평가하였고 그 외 싫어한다고 한 경우와 별로 즐기지 않아서 일주일에 2회 이하로 섭취 한다고 한 경우를 좋아하지 않음으로 평가하였다.

(7) 패스트푸드 종류로는 라면, 컵라면, 피자, 햄버거 및 튀김 종류를 포함하여 질문하였다. 대상자 중 패스트푸드를 좋아하여 일주일에 2회 이상 섭취하는 경우를 좋아함으로 평가하였고 그 외 싫어한다고 한 경우와 별로 즐기지 않아서 일주일에 2회 미만으로 섭취하는 경우를 좋아하지 않음으로 평가하였다<sup>17</sup>.

#### 4. 통계분석

본 연구의 통계처리는 SPSS(Statistical Program for Social Science) 12.0 for Windows를 이용하였다. 모든 자료는 Mean $\pm$ Standard Deviation(SD) 또는 Number(%)로 나타내었으며, 연속변수는 One Way ANOVA, 비연속변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다.

활동기 중풍 발병과 유의한 관련성을 보이는 변수를 찾기 위해 발병시간을 네 군에서 두 군으로 조정하였다. 단변량분석시 종속변수인 활동기와 수면기를 두 군으로 조정할 때 활동기를 6시에서 24시 사이로 하고 수면기를 24시에서 6시 사이로 하여 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. 추가로 사람마다 수면시간에 개인차가 있음을 고려하여 18시에서 24시에 해당

하는 것을 뺀 6시에서 18시 사이를 다시 활동기로 조정하여 Chi-square test 또는 Fisher's exact test 를 사용하여 분석하였다. 활동기 중풍 발병에 영향을 미치는 위험인자를 분석하기 위하여 단변량분석에서 위험인자를 독립변수로 하여 Multiple Logistic Regression을 사용해 교차비(Odds ratio, 이하 OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI)을 제시하였다. P value가 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

### III. 연구결과

#### 1. 대상 환자들의 인구학적 특성

연구 대상 환자는 총 468명이었고, 발병시간별로 6시에서 12시 사이는 220명, 12시에서 18시 사이는 107명, 18시에서 24시 사이는 74명, 24시에서 6시 사이는 67명 이었다(Fig. 1). 각 발병시간별로 연령, 성별, 교육기간, 신장, 체중, 요위, 둔위, 요위둔위의 분포는 유의한 차이가 없었다. 입원 당시 NIHSS 점수는 24시에서 6시 사이에서 높은 경향이 있었으나 유의한 차이는 보이지 않았다.

과거력에서 고혈압의 비율은 발병시간별로 유의한 차이가 있었는데 18시에서 24시 사이에서 제일 높았고 24시에서 6시 사이에서 제일 낮았다( $p=0.009$ ). 이외에 당뇨, 고지혈증의 비율은 18시에서 24시 사이에서 높았고 24시에서 6시 사이에서 제일 낮았지만 유의한 차이는 없었다. 허혈성 심장질환, 심방세동 과거력에서는 6시에서 12시 사이에서 제일 높았고 24시에서 6시 사이에서 제일 낮았지만 유의한 차이는 없었다.

퇴원시 최종진단에서 고혈압은 18시에서 24시 사이에서 제일 높고 24시에서 6시 사이에서 낮은 경향을 보여 차이를 나타냈지만 유의수준에 미치지

지 못했다( $p=0.058$ )(Table 1).

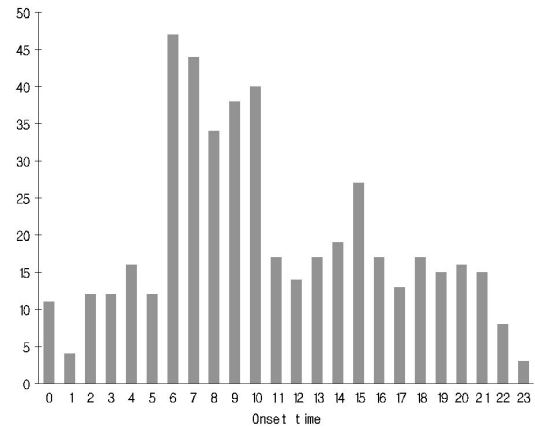


Fig. 1. Onset Time of Patients with Ischemic Stroke

#### 2. 발병시간에 따른 중풍 유형의 분포

대상 환자 468명 중 TOAST 분류에 의한 뇌경색 유형의 분포에서는 구간 유의한 차이는 보이지 않았고, 발병시간별로 SVO, LAA, CE 순으로 비슷한 분포를 보였다(Table 2).

#### 3. 발병시간에 따른 혈액검사결과 분포

호모시스테인, 비타민 B12는 발병시간별로 차이를 보이지 않았다. 염산은 12시에서 6시 사이에서 제일 높았고( $p=0.049$ ), Hematocrit은 18시에서 24시 사이에서 제일 높아( $p=0.048$ ) 유의한 차이를 보였다. Fibrinogen은 18시에서 24시 사이에서 높은 경향을 보였지만 유의하지는 않았다.

HDL-cholesterol은 발병시간별로 유의한 차이가 있었는데 12시에서 18시 사이에서 제일 낮았고 24시에서 6시 사이에서 제일 높았다( $p<0.001$ ). HDL-cholesterol, TG, TL, FBS, PP2는 발병시간별 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

Table 1. Demographic Data of the Subjects

Variables	Onset time				p-value*
	6:00 - 12:00 (n=220)	12:00 - 18:00 (n=107)	18:00 - 24:00 (n=74)	24:00 - 6:00 (n=67)	
Age, y	65.10±12.76	64.45±12.48	63.39±11.97	65.35±13.16	0.678
Male Sex, n(%)	139(63.2)	62(57.9)	38(51.4)	39(58.2)	0.330
NIHSS	3.36±3.41	3.59±4.14	3.90±3.95	4.39±4.70	0.212
Education, y	8.53±4.79	8.22±4.55	8.15±4.39	8.10±4.83	0.842
Height(cm)	161.43±8.03	161.78±8.86	161.28±8.64	161.50±8.13	0.975
Weight(kg)	62.41±10.66	62.53±10.29	62.15±11.03	61.10±10.20	0.797
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.90±3.05	23.87±2.57	23.87±3.38	23.55±3.15	0.860
WC(cm)	86.06±10.42	86.20±8.68	84.38±10.53	85.37±10.19	0.629
HC(cm)	91.05±10.83	92.72±9.39	91.05±8.82	91.49±9.71	0.581
WC/HC ratio	0.95±0.11	0.93±0.56	0.92±0.61	0.94±0.98	0.289
History, n(%)					
Hypertension	135(61.4)	73(68.9)	54(73.0)	31(47.7)	0.009
DM	55(25.1)	35(32.7)	26(35.1)	18(26.9)	0.281
Hyperlipidemia	44(20.2)	23(21.9)	19(26.0)	12(18.2)	0.672
IHD	29(13.2)	11(10.5)	8(11.1)	3(4.5)	0.262
Af	19(8.8)	5(4.9)	5(6.8)	1(1.6)	0.218
Migraine	10(4.6)	6(5.6)	7(9.5)	1(1.5)	0.202
Depression	2(0.9)	2(1.9)	2(2.7)	0(0.0)	0.457
TIA	17(7.7)	6(5.6)	6(8.1)	6(9.1)	0.838
Stroke	45(20.5)	27(25.2)	9(12.2)	16(23.9)	0.170
Final diagnosis					
Hypertension	155(70.5)	82(76.6)	59(79.7)	41(61.2)	0.058
DM	64(29.1)	38(35.5)	28(37.8)	21(31.3)	0.456
Hyperlipidemia	76(34.5)	35(32.7)	28(37.8)	24(35.8)	0.909

Values are Mean±SD or Number(%)

Abbreviations: NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, BMI: body mass index, WC: waist circumference, HC: hip circumference, W/H ratio: waist circumference/hip circumference ratio, DM: diabetes mellitus, IHD: ischemic heart disease Af: atrial fibrillation, TIA: transient ischemic stroke

\* : by One Way ANOVA for Continuous variables and by Chi-square test or Fisher' s exact test for Categorical variables.

Table 2. Distribution of Onset Time and Stroke Type in the Subjects

Ischemic Stroke Type	Onset time				p-value*
	6:00 - 12:00 (n=220)	12:00 - 18:00 (n=107)	18:00 - 24:00 (n=74)	24:00 - 6:00 (n=67)	
LAA	46(21.0)	15(14.0)	12(16.4)	15(22.7)	0.359
CE	23(10.5)	11(10.3)	6(8.2)	4(6.1)	
SVO	147(67.1)	81(75.7)	53(72.6)	47(71.2)	
SOE	2(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
SUE	1(0.5)	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)	

Values are Number(%)

Abbreviations: Inf: infarction, LAA: Large Artery Atherosclerosis, CE: Cardioembolism, SVO: Small Vessel Occlusion, SOE: Stroke of other determined etiology, SUE: Stroke of Undetermined etiology

\* : by Chi-square test or Fisher' s exact test.

Table 3. Distribution of Onset Time and Blood Test in the Subjects

Variables	Onset time				p-value*
	6:00 - 12:00 (n=220)	12:00 - 18:00 (n=107)	18:00 - 24:00 (n=74)	24:00 - 6:00 (n=67)	
HCY(nmol/ml)	15.47±50.63	10.59±5.56	23.03±105.52	10.42±3.19	0.508
VB12(pg/ml)	666.36±1450.16	825.56±1950.78	697.43±385.79	641.32±252.12	0.633
Folic acid(ng/ml)	6.95±4.22	7.98±5.84	8.09±4.84	22.19±93.28	0.049
Hematocrit (%)	39.98±4.41	39.04±4.41	40.89±7.15	40.26±4.16	0.048
Platelet	259.70±71.40	260.20±79.03	246.13±68.30	255.44±96.13	0.496
Fibrinogen(mg/dl)	345.84±110.90	315.19±89.08	350.62±116.68	319.40±101.61	0.056
T-chol(mg/dl)	182.15±40.32	176.27±41.11	185.43±39.84	189.29±47.64	0.151
TG(mg/dl)	137.24±73.52	140.33±87.35	150.83±107.44	142.63±95.36	0.683
HDL-chol(mg/dl)	39.79±11.36	37.47±11.45	40.93±12.87	45.46±16.25	<0.001
TL(mg/dl)	542.06±128.47	536.25±128.34	569.77±170.94	576.96±158.03	0.212
FBS(mg/dl)	111.93±35.74	108.92±34.27	118.90±49.55	113.73±42.54	0.415
PP2(mg/dl)	160.46±60.67	163.49±61.42	162.23±76.57	152.69±57.04	0.767

Values are Mean±SD

Abbreviations: HCY: homocystein, VB12: Vitamin B12, T-chol: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-chol: high density lipoprotein cholesterol, TL: total lipid, FBS: fasting blood sugar, PP2: 2 hours postprandial plasma glucose level  
\* : by One Way ANOVA.

4. 발병시간에 따른 대사증후군의 분포

대사증후군으로 진단받은 환자는 12시에서 18시 사이에서 72(75.0%)로 가장 높고 24시에서 6시 사

이에서 33(57.9%)로 가장 낮아 유의한 차이를 보였다(p=0.029)(Table 4).

Table 4. Distribution of Onset Time and Metabolic Syndrome in the Subjects

	Onset time				p-value*
	6:00 - 12:00 (n=196)	12:00 - 18:00 (n=96)	18:00 - 24:00 (n=65)	24:00 - 6:00 (n=57)	
MS	118(60.2)	72(75.0)	47(72.3)	33(57.9)	0.029

Values are Number(%)

Abbreviations: MS: metabolic syndrome

\* : by Chi-square test.

5. 발병시간에 따른 생활습관의 분포

음주 및 흡연상태는 6시에서 12시 사이에서 높게 나타났으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 운동 및 식습관에서는 발병시간별로 유의한 차이가 발견되지 않았다(Table 5).

6. 발병시간에 따른 사상체질의 분포

소음인, 태음인은 18시에서 24시 사이에서 가장 높게 나타났고 소양인은 6시에서 12시 사이에서 가장 높게 나타났으나 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6).

Table 5. Distribution of Onset Time and Life Style in the Subjects

Variables	Onset time				p-value*
	6:00 - 12:00 (n = 220)	12:00 - 18:00 (n = 107)	18:00 - 24:00 (n = 74)	24:00 - 6:00 (n = 67)	
Habit					
Smoking	65(30.1)	25(23.6)	18(24.7)	20(29.9)	0.571
Alcohol Drinking	76(34.7)	32(30.2)	22(29.7)	20(29.9)	0.753
Exercise	87(40.1)	41(38.7)	31(41.9)	23(34.8)	0.842
Coffee Drinking	75(34.4)	34(32.1)	21(28.4)	15(22.7)	0.313
Greentea Drinking	25(11.5)	7(6.6)	11(15.1)	11(16.7)	0.167
Preference					
Meat	107(48.6)	49(46.2)	33(44.6)	28(41.8)	0.774
Sea food	109(49.5)	51(48.6)	42(56.8)	36(53.7)	0.656
Fast food	29(13.2)	10(9.5)	6(8.2)	9(13.4)	0.570

Values are Number(%)

\* : by Chi-square test.

Table 6. Distribution of Onset Time and Sasang Constitution in the Subjects

Sasang constitution	Onset time				p-value*
	6:00 - 12:00 (n = 58)	12:00 - 18:00 (n = 29)	18:00 - 24:00 (n = 14)	24:00 - 6:00 (n = 13)	
So-Eum	10(17.2)	6(20.7)	4(28.6)	2(15.4)	0.519
Tae-Eum	20(34.5)	14(48.3)	7(50.0)	5(38.5)	
So-Yang	28(48.3)	9(31.0)	3(21.4)	6(46.2)	

Values are Number(%)

\* : by Fisher' s exact test.

### 7. 활동기군의 위험인자에 대한 다변량 로지스틱 회귀분석

활동기 중풍 발병에 영향을 미치는 인자들을 알아보기 위해 활동기를 6시부터 24시 사이로 하고 수면기를 24시에서 6시 사이로 하여 단변량분석을 시행한 결과 활동기에 고혈압 비율이 유의하게 높았다( $p=0.006$ ) (Table 7). 활동기 중풍 발병에 영향을 미치는 위험인자를 분석하기 위하여 단변량 분석에서 위험인자를 독립변수로 하여 Multiple Logistic Regression을 시행한 결과 고혈압( $OR=2.10$ ,  $p=0.021$ )과 커피 음용량( $OR=2.28$ ,  $p=0.031$ )이 유의하게 나타났다(Table 7). 추가로 사람마다 수면

시간에 개인차가 있음을 고려하여 18시부터 24시에 해당하는 것을 뺀 6시부터 18시 사이를 다시 활동기로 조정하여 단변량분석을 시행한 결과 역시 활동기에 고혈압 비율이 유의하게 높았다( $p=0.015$ ) (Table 8). 6시부터 18시 사이를 활동기로 조정하여 Multiple Logistic Regression을 시행한 결과 역시 고혈압( $OR=1.97$ ,  $p=0.039$ )과 커피 음용량( $OR=2.33$ ,  $p=0.029$ )이 유의하게 나타났다(Table 8).

추가로 고혈압과 커피 음용량 사이에 interaction이 존재할 수 있음을 고려하여 likelihood ratio test를 시행하였으나 interaction이 작용하지 않았다.



Table 7. Distribution of Onset Time and Risk Factors in the Subjects

Variables	Onset time		Crude OR (95% CI)	p-value*	Adjusted OR† (95% CI)	p-value
	6:00 - 24:00 (n = 401)	24:00 - 6:00 (n = 67)				
History, n(%)						
Hypertension	262(65.5)	31(47.7)	2.08(1.23-3.53)	0.006	2.10(1.12-3.93)	0.021
DM	116(29.0)	18(26.9)	1.11(0.62-1.99)	0.721	0.85(0.44-1.67)	0.646
Hyperlipidemia	86(21.7)	12(18.2)	1.25(0.64-2.44)	0.515	1.15(0.52-2.53)	0.731
IHD	48(12.1)	3(4.5)	2.89(0.87-9.56)	0.088	2.34(0.52-10.49)	0.268
Af	29(7.4)	1(1.6)	4.81(0.64-35.95)	0.103	3.50(0.45-2.03)	0.232
Habit						
Coffee drinking	130(32.7)	15(22.7)	1.65(0.89-3.04)	0.107	2.28(1.08-4.84)	0.031

Values are Number(%)

Abbreviations: DM: diabetes mellitus, IHD: ischemic heart disease Af: atrial fibrillation, MS: Metabolic syndrome, CI: confidence interval, OR: Odds ratio \* : by Chi-square test or Fisher's exact test.

† : Odds ratios adjusted for Hypertension, DM, Hyperlipidemia, IHD, Af and Coffee drinking.

Table 8. Distribution of Onset Time and Risk Factors in the Subjects

Variables	Onset time		Crude OR (95% CI)	p-value*	Adjusted OR† (95% CI)	p-value
	6:00 - 18:00 (n = 327)	24:00 - 6:00 (n = 67)				
History, n(%)						
Hypertension	208(63.8)	31(47.7)	1.93(1.13-3.31)	0.015	1.97(1.04-3.73)	0.039
DM	90(27.6)	18(26.9)	1.04(0.57-1.88)	0.901	0.79(0.40-1.58)	0.503
Hyperlipidemia	67(20.7)	12(18.2)	1.18(0.60-2.33)	0.637	1.09(0.49-2.44)	0.838
IHD	40(12.3)	3(4.5)	2.95(0.88-9.83)	0.083	2.40(0.52-11.01)	0.260
Af	24(7.6)	1(1.6)	4.92(0.65-37.03)	0.098	3.59(0.45-28.40)	0.226
Habit						
Coffee drinking	109(33.6)	15(22.7)	1.72(0.93-3.21)	0.083	2.33(1.09-4.99)	0.029

Values are Number(%)

Abbreviations: DM: diabetes mellitus, IHD: ischemic heart disease Af: atrial fibrillation, MS: Metabolic syndrome, CI: confidence interval, OR: Odds ratio

\* : by Chi-square test or Fisher's exact test.

† : Odds ratios adjusted for Hypertension, DM, Hyperlipidemia, IHD, Af and Coffee drinking.

#### IV. 고찰 및 결론

중풍은 어느 한 가지 인자에 의해 발병하지 않으며, 攝生에서 출발하여 여러 가지 복합적인 위험 인자들이 작용하여 발병한다. 이러한 중풍의 위험 인자들에 대한 연구는 계속되고 있으며, 현재까지

밝혀진 인자들을 보면 나이, 고혈압, 심장질환, 부정맥, 흡연, 뇌졸중의 가족력, 음주, 경구 피임약 등이 있다<sup>18</sup>. 이러한 위험인자 같은 내적 요인 못지않게 외적 요인 역시 중요한 요인으로 간주되어지고 있다. 이러한 외적 요인으로는 뇌졸중의 발병시간, 발병당시의 행동, 계절, 요일 등이 있으며, 내적인

위험인자와 함께 뇌졸중의 발병 및 예후에 영향을 끼친다고 보고되고 있다<sup>19</sup>.

이에 본 연구에서는 급성기 뇌경색 환자를 발병 시간별로 분류하여 이들의 인구학적 특성, 뇌경색 유형, 혈액검사소견, 생활습관 등을 비교함으로써 중풍 위험인자의 예방 및 보다 효과적인 중풍치료의 근거를 제시하고자 하였다. 활동기 중풍 발병에 영향을 미치는 인자들을 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 고혈압과 커피 음용량이 유의하게 나타났다.

본 연구는 컴퓨터뇌단층촬영(Brain-CT)이나 뇌자기공명영상촬영(Brain-MRI) 상 뇌경색 또는 뇌출혈을 진단 받은 환자 중에서 발병 후 4주 이내인 급성기 환자 806명 중 뇌경색 환자 701명을 대상으로 이 중에서 발병시간을 정확히 기억하지 못하는 환자를 제외한 468명을 대상으로 하였다. 연구 대상 환자 총 468명 중 오전 6시에서 정오 12시까지 뇌경색이 발생한 빈도수는 234명으로 전체의 50%의 비율을 차지했다. 발병시간에 따라 뇌졸중의 빈도수가 다르게 측정되었으며 특히 발병시간과 관련된 유의있는 과거력의 특징으로 고혈압이 제시되었다.

기존의 연구에 의하면 뇌졸중은 주로 늦은 아침 시간대에 발생한다는 결과(Gallerani 등, 1993; Kelly Hayes 등, 1995; Marler 등, 1989; Tsementzis 등, 1985)가 나와 있는 반면, 이와는 상반되는 결과로 뇌졸중의 종류와 시간별 발생빈도는 서로 연관성이 없다고 한 기존의 연구(Marsh 등, 1990)도 있어 이에 대해서는 좀더 많은 증례를 통한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 어떤 저자는 수면이나 휴식시의 혈압이 운동시보다 더 낮아(Littler 등, 1975; Rowlands 등, 1980) 혈압의 하강과 뇌경색의 발생이 연관되어 있을 것이라는 주장(Nakamura 등, 1975)도 하지만 혈압이 하루 중 가장 높은 늦은 아침시기에 뇌졸중 발생빈도가 높다는 기존 연구결과를 보면 상반된 결론에 도달하게 된다. 이에 대해서는 향후 생리학적 연구가 더욱 필요하리라 생

각된다<sup>19</sup>.

뇌혈관질환의 발병시간은 일주기 리듬과 관련이 있는데 일중 변동을 가지고 있어 본 연구에서도 동일한 결과를 확인할 수 있듯이 주로 아침에, 그것도 오전 6시부터 정오 12시 사이에 가장 많이 발생한다고 보고되고 있다. 뇌혈관 질환에 관한 31개의 연구결과를 메타분석한 보고에 의하면 허혈성 뇌질환의 55% 정도가 오전 6시부터 정오 12시 사이에 가장 많이 발병했다고 한다<sup>1-2</sup>. 이를 오전 과잉(morning excess)이라고 한다. 최근의 연구에서는 깨어났을 때 혈전성인 경우(29%)와 열공성인 경우(28%)가 색전성인 경우(19%)보다 높은 빈도로 발견된다고 하였다<sup>20</sup>. 이러한 경향에 대한 설명은 일주기성이나 자세의 변화에서 오는 혈소판응집, 혈전분해, 혈압, 심박수, 카테콜라민의 차이 등에 기인한 것으로 생각된다<sup>1</sup>.

본 연구에서 활동기(6시-24시)에 일어난 중풍의 경우 고혈압의 과거력이 60-70% 정도 관련성을 보이는데 비해 수면기(24시-6시)인 경우 50%에 미치지 않았다. 그러므로 중풍의 발병시간과 일중 혈압 변동과의 관계가 있을 것으로 생각된다. 하루 혈압 변동에서 가장 중요한 요소는 수면주기에 따른 변동이다. 수면의 경우 안구운동이 발견되는 REM 수면과 그렇지 않은 비 REM 수면기로 구성되는데, 수면이 깊이 이루어지는 잠든 후 2시간 경에 혈압은 가장 낮은 양상을 보여 15-20% 정도의 혈압하강을 나타낸다. 혈압의 일중 변동의 경우 내재적인 신체주기에 따른 것보다는 활동에 의한 혈압 상승과 수면에 따른 혈압하강이 주된 원인인자라는 것이 확인되었다. 대부분 기상과 활동개시로 인해 이른 아침의 혈압이 하루 중 가장 높게 나타나며 특히 고혈압 환자에서는 이러한 기상시 혈압 상승의 정도가 특히 큰 것으로 알려져 있어 이른 아침에 뇌졸중 및 심근경색증의 발생빈도가 가장 높은 현상을 설명해주고 있다<sup>21</sup>.

정상적으로는 활동기에 혈압이 올라가고 수면기에 혈압이 감소하게 되어 활동기와 수면기의 평균

수축기 혈압간의 차, 그리고 평균 이완기 혈압간의 차가 10% 이상으로 수면기 혈압이 활동기 혈압보다 낮아지며 이를 ‘야간혈압강하자(dipper)’ 라고 한다<sup>22</sup>. 수면기 혈압의 감소는 혈중 카테콜라민, 심박출량, 말초혈관 저항 등의 교감신경계 활동력을 나타내는 인자들이 생리적으로 밤에 감소하는데 이러한 교감신경계 활동력이 야간에 감소되는 것과 관계있는 것으로 생각된다. 그러나 좌측 심실비대증을 동반한 고혈압, 뇌혈관질환, 악성 고혈압, 신장질환, 쿠싱증후군, 크롬친화성세포종, 다낭성신 등과 같이 만성적인 이차성 고혈압과 교감신경계 항진을 일으키는 내분비질환 등에서는 수면기 혈압이 상승되어 활동기와 수면기의 수축기 혈압과 이완기 혈압간의 차이가 10% 보다 작아지는데 이렇게 활동기와 수면기의 혈압차이가 없어지는 경우를 ‘야간비혈압강하자(non-dipper)’<sup>23</sup>라고 한다. 야간혈압강하의 의미는 야간혈압비강하자는 강하자에 비하여 좌심실 비대, 무증상 뇌졸중 등의 합병증이 많이 관찰된다는 점에서 찾아볼 수 있다. 이는 야간혈압비강하자는 24시간 동안 높은 혈압에 노출되는 시간이 길어지기 때문이다. Non-dipper인 경우 활동기 뿐만 아니라 수면기에도 24시간 지속적인 혈압의 부하가 유지되기 때문에 더욱 고혈압성 말초기관 손상을 초래하게 되어 심근경색증의 심장질환이나 뇌졸중 등의 고혈압성 혈관질환이 더 흔하게 발생한다<sup>3</sup>.

수면 중에 발생하는 뇌경색은 만성고혈압에 의해서 발생할 수 있으나 고혈압이 없는 사람 또는 항고혈압제제를 복용하고 있는 사람에서 수면 중에 과도한 혈압의 저하가 유발되어 뇌경색이 발생하기도 한다. 즉, 활동기에서 발생하는 뇌경색의 가장 큰 관련인자로 고혈압의 과거력을 제시할 수 있는 것에 반하여 수면기에 발생하는 뇌경색의 경우 고혈압 이외의 다른 요인을 고려해야 할 것으로 생각된다. 본 연구에도 활동기에 비하여 수면기의 뇌경색 발병환자의 과거력을 보았을 때 고혈압과의 관련성이 다소 떨어지는 것을 알 수 있다. 수

면 중에는 활동기와는 달리 신체적 움직임이나 여러 대사가 저하되어 있어 이때 생기는 뇌혈관질환은 활동 중에 생기는 뇌혈관질환과는 그 발생기전이 다를 것으로 생각되어 진다<sup>24-26</sup>. 그러므로 수면 중에 발생하는 뇌졸중의 발생기전이나 이를 유발하거나 악화시키는 위험인자들을 알아냄으로써 수면 중에 생기는 뇌졸중의 발생을 예측하거나 그 발생 빈도를 줄일 수 있을 것이다. 또한 증상의 경중을 살펴보면 수면기에 일어나는 뇌졸중환자가 활동기에 일어나는 뇌졸중환자보다 증상이 더 심하다는 연구결과가 있다<sup>27</sup>. 이는 NIHSS점수가 수면 중일 때 가장 높게 나온 본 연구결과와 일치한다. 수면기의 뇌경색의 발생기전과 그 예후에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

‘커피를 마시면 카페인의 혈압상승작용에 따라 나중에 고혈압이 유발되지 않을까’ 라는 커피 고혈압 유인설이 논쟁의 대상이 되어왔다. 커피를 즐겨 마시는 사람이 많은 미국, 유럽 등지에서는 몇 십년 전부터 커피가 고혈압을 유발하는지 여부를 조사하는 연구가 진행되어 왔지만 명백한 연관성을 규명하기에는 부족한 실정이다<sup>28</sup>. 평균 13.2년간 진행된 연구기간 중 2505명이 고혈압 치료 약물을 복용하기 시작한 가운데 커피를 마시지 않은 사람에 비해 커피를 마신 사람이 이 같은 약물을 복용할 가능성이 가장 컸으며 특히 하루 2-3잔 커피를 마시는 사람들에서 29% 가량 이 같은 위험이 증가한 것으로 나타났다. 그러나 이에 비해 하루 8잔의 커피를 마시는 것은 이 같은 위험성을 단 14% 가량 높이는 것으로 나타났다<sup>29</sup>. 소량의 카페인도 혈압상승은 물론 혈관경직에 영향을 미치고, 이미 고혈압증상을 가지고 있는 사람들에게는 혈압상승을 일으킬 수 있으며, 심장발작 혹은 심장질환 같은 보다 위험한 질환 발생을 증가시킬 수 있다는 보고가 있다<sup>30</sup>. 카페인은 교감신경 부신수질 계통에 영향을 주어 반복적으로 혈압이 상승하고 스트레스 반응을 증가시킬 수 있다<sup>31</sup>. 커피가 물을 제외하고는 대중들이 가장 많이 섭취하는 음료이고 고혈

압이 전 세계적인 건강상의 문제인바 공중 위생상이 같은 연관성은 매우 중요하다. 본 연구 결과에서도 활동기 중풍 발병에 영향을 끼치는 인자로 커피를 마시는 습관이 유의하게 나타났다. 커피를 마시면 카페인의 혈압상승 작용에 따라 활동기 중풍 발병에 영향을 줄 수 있다.

반면에 커피를 마시면 혈압은 약간 상승하지만 고혈압에 걸릴 확률이 커피를 마시지 않는 사람보다 큰 것은 아니라는 보고<sup>28</sup> 및 매일 8잔 이상의 커피를 마신 남성의 경우 2잔 이하의 커피를 마신 남성에 비해 커피 속에 함유된 페놀릭(Phenolic) 같은 항산화 물질이 Atherosclerosis를 막아 뇌경색 위험이 23% 줄어들었다는 보고도 있다. 페놀릭은 자유 라디칼의 수준을 감소시켜 산화 억제제의 활성을 명확하게 해준다<sup>32</sup>.

본 연구의 한계점과 향후의 연구과제는 다음과 같다. 본 연구는 단면적 연구(cross-sectional study)로 이를 통해 변수간의 인과관계를 확정짓기에는 무리가 따를 수도 있다. 급성기에 병변이 클 경우나 증상이 갑자기 악화되는 경우 한방병원 보다는 양방병원을 찾는 특성이 있어 특정 한방병원에 내원한 중풍 환자들이 우리나라 중풍환자의 전체를 대표할 만한 군이 아닐 수 있다. ‘뇌혈관질환의 한의 변증진단 표준화’ 사업에 등록된 자료에는 커피 종류를 조사하지 않았고, 디카페인 커피도 1잔으로 계산하였기 때문에 차이가 있을 수 있다. 커피를 마신 컵 크기도 정확히 기재하지 않고 하루에 몇 잔을 마시지만 조사하였다. 또한 어떻게 커피를 가공하느냐에 따라 그 차이가 크기 때문에 ‘Boiled coffee’, ‘Filtered coffee’, ‘Instant coffee’ 로 나눠서 조사할 필요성이 있고, 앞으로도 지속적인 연구가 있을 것으로 본다.

결론적으로 이번 연구에서는 발병시간에 따라 뇌졸중의 빈도수가 다르게 측정되었고 발병시간과 관련된 유의있는 과거력의 특징으로 고혈압이 제시되었으며 활동기 중풍 발병과 관련된 유의한 인자로 고혈압과 커피 음용량이 제시되었다는 점에

의의가 있다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2008년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임.

## 참고문헌

1. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke*. 1998; 29(5):992-6.
2. Chaturvedi S, Adams HP JR, Woolson RF. Circadian variation in ischemic stroke subtypes. *Stroke*. 1999;30:1792-5.
3. 신원철, 성강주, 이준원, 장대일, 정경천. 수면 중 발생한 뇌졸중 환자에서 관찰된 야간 혈압 강하 현상 : 24시간 혈압 감시 장치를 이용한 전향적 연구. *대한신경과학회지*. 1999;17(3):333-9.
4. 강관호, 전찬용, 박종형. 뇌졸중환자 290례에 대한 임상고찰. *대한한의학회지*. 1997;18(2):223-41.
5. 어경윤, 변영주. 청장년기 뇌졸중환자 103례의 원인과 예후에 관한 고찰. *대한신경과학회지*. 1991;9(4):405-12.
6. 용형순, 고성규. 뇌졸중환자 96례에 대한 임상적 고찰. *대한한방내과학회지*. 1998;19(1):85-96.
7. 오용성, 박창국, 박치상. 중풍환자 125례에 대한 임상적 고찰. *동서의학*. 2002;27(3):15-26.
8. 신건민, 이동국, 이상도, 서정규, 박영춘. 뇌졸중의 위험인자에 관한 조사. *대한신경외과학회지*. 1988;6(2):218-27.
9. 김미영, 최원우, 민인규, 선중주, 정재한, 나병조, 홍진우, 정우상, 문상관, 조기호, 고성규, 전찬용, 한창호. 급성기 중풍 환자의 중풍발병시간에 따른 제속성 비교. *대한한방내과학회지*. 2007;28(4):751-7.

10. Yun SP, Jung WS, Moon SK, Cho KH, Kim YS, Bae HS. Circadian variation of acute stroke -Hospital Based Study-. 대한한의학회지. 2007;28(4):8-12.
11. 고성규, 전찬용, 박종형, 한창호, 고희연, 윤유식, 최선미, 김중길, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭. 뇌혈관질환의 한양방적인 위험요인 규명 및 진단 표준화 연구를 위한 CRF 및 SOP 개발. 대한한의학회지. 2006;27(1):204-19.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute: National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003 Dec;42(6):1206-52.
13. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20:1183-97.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.
15. Adams HP Jr, Woolson RF, Clarke WR, Davis PH, Bendixen BH, Love BB, Wasek PA, Grimsman KJ. Design of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Control Clin Trials. 1997;18:358-77.
16. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F: American Heart Association: National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. Circulation. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
17. 김용형, 최인영, 마미진, 강아미, 최동준, 한창호, 이원철, 전찬용, 조기호, 최선미. 급성기 중풍 환자의 사상체질별 분포와 식생활습관 간의 상관성에 대한 연구. 대한한방내과학회지. 2007;28(4):741-50.
18. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Intracerebral hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis. Ann Neurol. 1995;38(1):45-50.
19. 조정훈, 허지희, 김경환, 이병인, 박문숙. 시간과 행동 요인이 뇌경색의 발생에 미치는 영향. 대한신경과학회지. 1997;15(1):54-9.
20. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke. A hospital-based study. Stroke. 1998;29:1873-75.
21. 최승혁. 혈압의 일중 변동과 야간 혈압 강하. 한림대학교 의과대학 내과학 교실. 국민고혈압사업단. 2005, p. 1-2.
22. Lip GY, Zarifis J, Farooqi IS, Page A, Sagar G, Beevers DG. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke. The West Birmingham Stroke Project. Stroke 1997;28:31-5.
23. Cox J, O'Malley K, Atkins N, O'Barien E. A comparison of the twenty-four hour blood pressure profile in normotensive and hypertensive subjects. J Hypertens. 1991;9 (suppl):S3-S6.

24. Watanabe N, Imai Y, Nagai K, et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebascular lesions in the elderly Japanese. *Stroke*. 1996;27:1319-27.
25. Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors: a pilot study. *Stroke*. 1995;26:1373-8.
26. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieti M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81:528-36.
27. Bornstein NM, Gur AY, Fainshtein P, Korczyn AD. Stroke during sleep: Epidemiological and clinical features. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9:320-2.
28. Klag MJ, Wang NY, Meoni LA, Brancati FL, Cooper LA, Liang KY, Young H, Ford DE. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Arch intern med*. 2002;162:657-62.
29. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and the incidence of antihypertensive drug treatment in Finnish men and women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:457-64.
30. Vlachopoulos C, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Dima I, Stefanadis C. Chronic coffee consumption has a detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1307-12.
31. Lane JD, Pieper CF, Phillips-Bute BG, Bryant JE, Kuhn CM. Caffein affects cardiovascular and neuroendocrine activation at work and home. *Psychosomatic Medicine*. 2002;64:595-603.
32. Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. *Stroke*. 2008;39(6):1681-7.