

급성기 뇌경색 환자의 생활습관과 혈장 homocysteine 농도에 관한 단면적 연구

민인규, 임정태, 김미영, 최원우, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석
경희대학교 한의과대학 2내과학교실

A Cross-Sectional Study on Lifestyle and Plasma Homocysteine Concentrations in Patients with Acute Cerebral Infarction

In-Kyu Min, Jung-Tae Leem, Mi-Young Kim, Won-Woo Choi, Woo-Sang Jung,
Sang-Kwan Moon, Ki-Ho Cho, Young-Suk Kim

Department of Cardiocascular & Neurologic Disease(Stroke center), College of Oriental medicine,
Kyunghee University, Seoul, Korea

Objectives: We tried to clarify the relationship between lifestyle and plasma homocysteine concentration. We analyzed the data of patients with acute ischemic stroke from the Hanbang stroke registry supported by the Ministry of Science and Technology of Korea.

Methods: 458 subjects were recruited from the patients admitted to the Internal Medical Department of Kyunghee University oriental medical center, Dongguk University Ilsan oriental medical center, Kyungwon University Songpa oriental medical center and Kyungwon University Incheon oriental medical center from April 2007 to August 2008. We divided the subjects into four groups by quartiles of plasma homocysteine concentrations and compared the first and last quartile groups.

Results: 1. In univariate analysis, the high homocysteine concentration group showed higher rate of older age, male gender, smoking, drinking and lower values in vitamin B12, folic acid, creatinine than the control group with statistical significance.

2. In multivariate analysis, older age, male gender smoking and folic acid showed a close relationship with statistical significance (each OR=3.620, OR=4.218, OR=3.558, OR=0.789).

Conclusions: According to the analysis, the relationship between high homocysteine concentration and smoking in patients with acute ischemic stroke were clarified. We hope to standardize and establish criteria on homocysteine in Korea by large epidemiological survey. These study results could be utilized in the future as a basis material.

Key Words : Lifestyle, homocysteine, cerebral infarction

서론

호모시스틴은 심혈관계 질환의 발생을 예측할 수 있는 생화학적 표지자이다. 호모시스틴 농도의 증가

는 심혈관계 질환의 위험을 증가 시키는 것으로 알려져 있다¹⁾. MTHFR 유전자변이, Vitamin B12(이하 VB12), Vitamin B6(이하 VB6), Folic acid(이하 엽산) 결핍 등이 주된 원인으로 알려져 있고 연령,

• 접수 : 2008년 9월 25일

• 채택 : 2008년 12월 19일

• 교신저자 : 정우상(Woo-Sang Jung)

서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 한방병원 2내과학교실

Tel : +82-2-958-9124, Fax : +82-2-958-9132, E-mail : dnsehdgkri@hanmail.net

성별, 종족별 차이, 신장기능, 갑상선기능저하증, 고혈압, 당뇨, 뇌경색 과거력, 무증상성 뇌경색 등과의 관련성도 보고되고 있다²⁻³⁾. 또한 생활습관인자로 흡연, 음주, 운동부족, 커피음용 등이 보고되고 있다⁴⁾.

이중 생활습관은 소아기부터 교정 가능한 부분으로 예방의학적 측면에서 매우 중요하다. 1974년 캐나다에서 만성퇴행성질환의 약 60%가 생활습관에서 기인한다는 보고서가 발표된 이후, 1996년 일본 후생성 공중위생심의회에서 기존의 성인병(adult disease)의 개념을 생활습관병(lifestyle disease)으로 변경하여, 현재는 생활습관의 조절을 심혈관계 질환의 예방을 위한 조치로 사용하고 있다. 이를 위해서는 생활습관과 심혈관계 위험인자와의 관련성을 밝히는 연구가 지속되는 것이 중요하다. 하지만 현재까지 국내의 호모시스틴 관련 연구는 대부분 호모시스틴 농도와 유전자변이, VB12, VB6, 엽산, 생화학 지표들과의 관련성에 대한 연구가 주를 이루었을 뿐 생활습관과의 관련성을 본 연구는 미비한 실정이다. 한의계 내의 연구도 사상체질과 호모시스틴과의 관련성을 주제로 했던 연구는 있으나 그 결과를 생활습관과 관련짓기에는 무리가 있다⁵⁻⁶⁾.

이에 저자는 한의학연구원에서 실시하는 ‘중풍진단표준화 및 위험요인 규명’에 등록된 자료를 바탕으로, 호모시스틴 농도에 따른 급성기 뇌경색 환자의 여러 특성에 대해 분석한 결과, 호모시스틴 농도와 흡연과의 관련성에 대한 유의한 결과를 얻어 이에 보고하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 선정기준

2007년 4월부터 2008년 8월까지 경희대학교 부속 한방병원, 동국대학교 부속 한방병원, 경원대학교 송파한방병원, 경원대학교 인천한방병원에 입원하여 컴퓨터뇌단층촬영(이하 Brain-CT)이나 뇌자기공명영상촬영(이하 Brain-MR)상 뇌경색을 진단 받은 환자 중에서 발병 후 4주 이내인 급성기 환자를

대상으로 하였다.

2) 제외기준

- ① 뇌출혈, 일과성 뇌허혈발작, 중풍이외의 질환은 제외하였다.
- ② 의사소통이 불가능한 환자는 제외하였다.
- ③ 호모시스틴이 측정되지 않은 환자는 제외하였다.
- ④ 40세 미만의 환자는 제외하였다.

2. 임상연구 증례기록지와 표준 작업 지침서 및 임상시험 심사위원회

본 연구 시작 전 임상연구 증례기록지(Case Report Form, 이하 CRF)를 작성하였다. 또한 본 연구에서는 평가자들 사이의 차이를 줄이기 위해 구체적 평가 방법에 관한 내용을 문서화한 표준 작업 지침서(Standard Operating Procedures, SOP)를 교육하여, 증례기록지의 작성에 있어서 정확성 및 통일성을 기할 수 있도록 노력하였다⁷⁾. 그리고 과학적, 윤리적 연구 수행을 위해 각 병원의 해당 임상시험 심사위원회(Institutional Review Board, 이하 IRB)의 승인을 받았다.

3. 조사변수

1) 종속변수

고호모시스틴혈증의 진단기준이 연구자에 따라 다르고 본 연구의 대상자들이 일반인이 아닌 중풍 환자인 것을 감안하여 혈장 호모시스틴 농도에 따른(1st quartile: 8.00, 2nd quartile: 10.00, 3rd quartile: 12.56) 첫 번째 사분위군과 마지막 사분위군을 비교하였다. 혈장 호모시스틴 농도의 측정은 입원 후 8시간 이상의 공복상태에서 채혈한 후 high-performance liquid chromatography 법을 이용하여 구하였다.

2) 독립변수

- ① Older age: 환자의 나이가 65세 이상인 경우로 하였다.
- ② Obesity: Body mass index(이하 BMI)의 값이 25이상인 경우 존재하는 것으로 하였다. BMI

는 입원시 측정된 신장과 체중을 이용하여 $\text{weight(kg)/height(m}^2\text{)}$ 로 계산하였다.

- ③ History: 과거에 다른 의료기관에서 진단을 받거나 치료받은 병력이 있는 경우에 해당 과거력이 존재하는 것으로 간주하였다.
- ④ Silent infarction: 허혈성 뇌졸중의 과거력이 없고, 신경학적 징후가 없으나 뇌영상상 뇌실 질내에 허혈성 병변이 나타나는 경우에 존재하는 것으로 간주하였다.
- ⑤ Smoking: 입원전까지 매일 지속적으로 흡연한 경우 흡연력을 인정하였다.
- ⑥ Drinking⁸⁾: 입원전까지 평균 매주 2일 이상 음주한 경우 음주력을 인정하였다.
- ⑦ Coffee: 커피의 종류에 상관없이 입원전까지 매일 한 컵 이상의 커피를 마신 경우 존재하는 것으로 간주하였다.
- ⑧ Exercise⁹⁾: 입원전까지 매주 3일 이상 규칙적으로 운동한 경우 존재하는 것으로 간주하였다.
- ⑨ Stress: 배우자 사망, 경제적 손실 등 큰 스트레스 경험 여부를 물어 존재여부를 판단하였다.
- ⑩ TOAST Classification: 2명의 한방 심계내과 전문의에 의해 뇌영상 및 기타 검사 결과를 근거로 판단하였다.
- ⑪ 기타 Lab finding: 입원 후 8시간 이상의 공복 상태에서 채혈한 후 검사하였다.
- ⑫ Metabolic syndrome: 2001년 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III(NECP-ATP III)기준을 보완하여 2005년 American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute(AHA/NHLBI)에서 새롭게 제시한 기준¹⁰⁾을 근거로 다음 5개 항목 중 3가지 이상이 확인될 경우를 대사증후군으로 진단하였다. 단, 복부비만은 한국인을 대상으로 하여 박¹¹⁾ 등이 제시한 기준을 사용하였고 고혈압의 진단 기준만 수축기는 140 mmHg, 이완기는 90mmHg으로 변경하여 적용하였다. 구체적인 내용은 다음과 같다.
- ① 복부비만: 허리둘레 남자 $\geq 90\text{cm}$, 여자 $\geq 85\text{cm}$

- ② 고중성지방혈증: 중성지방 $\geq 150\text{mg/dl}$ 또는 치료받고 있는 경우
- ③ 저고밀도지단백콜레스테롤혈증: 남자 $<40\text{mg/dl}$, 여자 $<50\text{mg/dl}$ 또는 약물 치료를 받고 있는 경우
- ④ 고혈압: 수축기 $\geq 140\text{mmHg}$ 또는 이완기 $\geq 90\text{mmHg}$ 또는 약물 치료를 받고 있는 경우
- ⑤ 고혈당: 공복혈당 $\geq 100\text{mg/dl}$ 또는 이전에 제2형 당뇨병으로 진단받은 경우

4. 통계분석

본 연구의 통계처리는 Statistical Program for Social Science(SPSS) 12.0 for Windows를 이용하였으며, 모든 자료는 Mean±standard deviation(SD) 또는 Number(%)로 나타내었다. 군간의 제특성 비교를 위하여 연속변수는 Student T-test, 비연속변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. 고호모시스틴군과 유의한 관련성을 보이는 변수를 찾기 위해 고호모시스틴군을 종속변수로 하고, 제특성의 단변량 분석에서 p값이 0.1 미만인 변수를 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.

연구결과

총 연구대상자는 458명으로 평균 연령은 66.48 ± 10.37 세 이었고, 남성은 262명 여성은 196명 이었다. 호모시스틴 수치를 이용하여 사분위수로 나눈 첫 번째, 마지막 사분위군에 각 115명씩 배정되었다. 고호모시스틴군은 고령여부, 남성여부, VB12, 엽산, Creatinine(이하 크레아티닌), 흡연력, 음주력에서 통계적으로 유의한 차이를 보였고(각 $p=0.008, <0.001, 0.012, <0.001, 0.037, <0.001, 0.005$), 운동여부는 저호모시스틴군에서 높았으나 유의하지는 않았다($p=0.081$). 그 외의 변수들에서는 차이가 없었다(Table 1,2).

Table 1. Demographic Data of the Study Subjects by 1st and 4th Quartiles

Variables	Quartiles of plasma Hcy levels		p-value*
	I	IV	
Older age [†]	86(74.8)	67(58.3)	0.008
Male Gender	80(69.6)	34(29.6)	<0.001
Obesity [‡]	29(25.9)	36(32.4)	0.283
MS	61(54.5)	64(57.1)	0.686
History			
Hypertension	74(64.3)	76(66.7)	0.712
DM	34(29.6)	34(29.8)	0.966
Hyperlipidemia	19(16.8)	21(18.6)	0.727
IHD	16(14.0)	18(15.9)	0.689
Stroke	30(26.1)	24(20.9)	0.351
Silent infarction	64(65.3)	70(70.0)	0.480
VB12(pg/mL)	615.56±384.42	742.84±349.27	0.012
Folic acid(ng/mL)	5.75±4.57	10.24±4.97	<0.001
Creatinine(mg/dL)	0.87±0.32	0.69±0.81	0.037
LAA	25(22.1)	28(24.3)	
CE	12(10.6)	17(14.8)	
TOAST			
SVO	76(67.3)	69(60.0)	0.505
SOE	0(0)	0(0)	
SUE	0(0)	1(0.9)	

Values are Mean±SD or number(%)

[†]: Age ≥ 65 years, [‡]: body mass index ≥ 25

Hcy, homocysteine; MS, metabolic syndrome; DM, diabetes mellitus; IHD, ischemic heart disease; VB12, Vitamin B12; TOAST, design of the trial of org 10172 in acute stroke treatment; LAA, Large Artery Atherosclerosis; CE, Cardioembolism; SVO, Small Vessel Occlusion; SOE, Stroke of other determined etiology; SUE, Stroke of Undetermined etiology

*: Statistical significant was calculated by Student T-test for continuous variables, Chi square and Fisher's exact test for categorical variables.

Table 2. Distribution of Lifestyle by Quartiles of Plasma Homocysteine Concentration

Variables	Quartiles of plasma Hcy levels		p-value*
	I	IV	
Smoking	50(43.5)	12(10.5)	<0.001
Drinking	40(34.8)	21(18.3)	0.005
Coffee [†]	23(24.2)	31(29.0)	0.445
Exercise [‡]	30(32.3)	42(44.7)	0.081
Stress	35(31)	42(36.5)	0.376

Values are Number(%)

[†]: ≥ 1 cup/day, [‡]: ≥ 3 times/week

Hcy, homocysteine

*: Statistical significant was calculated by Chi square test.

Table 3. Multivariate Analysis about High Homocysteine Concentration

Variable	Odds ratio	95%CI	p-value*
Older age [†]	3.620	1.399-9.371	0.008
Male Gender	4.218	1.649-10.793	0.003
Smoking	3.558	1.193-10.613	0.023
Drinking	0.984	0.334-2.900	0.984
Exercise [‡]	0.917	0.406-2.067	0.917
VB12	1.000	0.999-1.001	0.800
Folic acid	0.789	0.721-0.885	<0.001
Creatinine	0.886	0.541-1.451	0.630

CI, confidence interval; VB12, Vitamin B12

[†]: Age ≥ 65 years, [‡]: ≥ 3 times/week

*: Statistical significant was calculated by Binomial logistic regression.

단변량 분석시 p 값($p < 0.1$)을 고려하여 고령, 남성, 흡연력, 음주력, 운동여부, VB12, 엽산, 크레아티닌 등이 다변량 로지스틱 분석의 독립변수로 포함되었다. 그 결과 고령(OR=3.620, $p=0.008$), 남성(OR=4.218, $p=0.003$), 흡연력(OR=3.558, $p=0.023$), 엽산(OR=0.789, $p < 0.001$) 등이 유의하게 나타났다(Table 3).

고 찰

흡연과 고호모시스테인군의 관련성을 다변량 분석을 통해 밝힌 것이 본 연구의 가장 의미 있는 결과라 할 수 있다(OR=3.558, $p=0.023$). 이는 기존의 The Hordaland Homocysteine Study나 Framingham offspring study 등의 결과와 일치 한다^{4,12}). 특히 남성, 고령, 흡연과의 높은 관련성은 The Hordaland Homocysteine Study의 결과와 매우 유사하다. 국내에서 생활습관과 호모시스테인 농도와의 관련성에 대한 연구는 적다는 점에서 더욱 의의가 있다고 하겠다.

음주력은 단변량 분석에서는 $p=0.005$ 로 유의한 결과를 보였으나 다변량 분석에서는 유의하지 않았다. 음주로 인한 호모시스테인의 증가는 호모시스테인 대사에 필요한 효소를 저해, 엽산 분해 및 배설의 증가와 관련이 있다고 보고되고 있다¹³). 음주 여부와 엽산 농도의 관련성을 보기 위하여 하위 분석을 실시한 결과 음주군은 엽산의 농도가 유의하게 낮게

나타났다(음주군: 비음주군=6.68±3.94:8.40±5.61, $p=0.034$). 음주여부와 엽산농도의 관련성 때문에 다변량 분석에서 유의하지 않게 나타났을 것으로 생각된다.

그 밖에도 고호모시스테인군과 고령, 남성여부, 엽산이 유의한 관련성을 보였는데 이는 National Health and Nutrition Examination III 나 The Hordaland Homocysteine Study에서 보고했던 결과와 일치 한다^{2,4}). 고령에서 호모시스테인의 농도가 증가하는 이유에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바는 없으나 연령에 따른 혈중 크레아티닌 값의 증가-신기능 감소-와 관련이 있다고 보고되고 있다¹⁴). 본 연구에서 실시한 하위 분석 상 단변량 분석에서는 고호모시스테인군의 크레아티닌 값이 유의하게 높았으나 다변량 분석 시에는 유의한 차이가 없었다. 남성에게서 호모시스테인 수치가 증가하는 이유에 대해서는 신체크기, 에스트로젠 상태, 비타민 상태 등이 복합되어 나타나는 결과로 설명되고 있는데 본 연구에서는 확인 할 수 없었다¹⁵). VB12와 엽산은 단변량 분석에서는 중간 유의한 차이를 보였으나 다변량 분석에서는 엽산만이 고호모시스테인군과 유의한 관련성을 보였다. 호모시스테인이 VB12 보다 엽산의 농도에 더 민감하게 반응하는 것 등이 VB12의 다변량 분석 결과에 영향을 미쳤을 것으로 판단된다.

다만 본 연구는 다음과 같은 한계점을 지닌다. 첫째 앞서 언급한 기존 연구의 결과는 정상인을 대상

으로 한 것인 반면 본 연구의 결과는 뇌경색 환자만을 대상으로 하였다는 것이다. 그러므로 본 연구의 결과를 전체 한국인의 대상으로 적용하기에는 무리가 따른다. 둘째로 본 연구는 중풍 위험요인 규명을 위해 전향적으로 조사된 자료를 이용한 것이다. 곧 호모시스틴 농도의 증가와 관련된 요인들을 통제한 자료는 아니므로 특정 요인과의 관련성을 밝히기에는 어려운 점이 있다. 그럼에도 불구하고 본 연구의 결과가 상기한 연구들과 상통한 결과를 보인 것은 군 간의 심혈관계 질환이 비교적 균등하게 분포되어 있었기 때문으로 생각된다.

향후에는 다음과 같은 연구가 필요하다. 첫째 정상 한국인을 대상으로 호모시스틴농도의 분포를 관찰하는 대규모 역학조사를 실시해야 한다. 이를 통해서 고호모시스틴혈증에 대한 한국화 된 기준을 만들 수 있을 것으로 사료된다. 둘째 생활습관의 조절에 따른 호모시스틴 농도의 변화를 관찰하는 연구를 실시해야 한다. The Hordaland Homocysteine Study에서는 이후 이어지는 발표에서 생활습관의 교정으로 호모시스틴 농도를 낮추었다고 보고하고 있다¹⁶⁾. 향후 국내에서도 이와 같은 연구를 실시하여 생활습관 조절이 호모시스틴 농도를 낮추는 효과가 있음을 밝히는 것이 필요하다고 생각한다.

결론적으로 본 연구는 혈장 호모시스틴 농도와 흡연과의 관련성을 밝혔다는 점에서 의의가 있고 이는 향후 연구의 기초자료로 이용될 수 있을 것이라 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2008년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임. (M10527010001-08N2701-00110).

참고문헌

1. Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.* 1998;49:31-62.
2. Ganji V, Kafai MR; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2003 Apr; 77(4):826-33.
3. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, Kase CS, Benjamin EJ, Polak JF, O'Donnell CJ, Yoshita M, D'Agostino RB Sr, Decarli C, Wolf PA. Prevalence and Correlates of Silent Cerebral Infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke.* 2008 Jun 26. [Epub ahead of print]
4. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvåle G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA.* 1995 Nov 15;274(19):1526-33.
5. 이정환, 서은희, 하진호, 서영호, 박석준, 구덕모. 사상체질별 혈중 호모시스테인에 관한 연구. *사상체질의학회지.* 2006;18(1):132-7.
6. 민인규, 김미영, 최원우, 선종주, 정재한, 홍진우, 나병조, 정우상, 문상관, 조기호. 대한한방내과학회지. 2007;28(4):763-8.
7. 고성규, 전찬용, 박중형, 한창호, 고희연, 윤유식, 최선미, 김중길, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭. 뇌혈관질환의 한양방적인 위험요인 규명 및 진단표준화 연구를 위한 CRF 및 SOP 개발. *대한한의학회지.* 2006;27(1):204-219.
8. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke.* 2000 Aug;31(8):1851-5.
9. Greenlund KJ, Giles WH, Keenan NL, Croft JB, Mensah GA. Physician advice, patient actions, and health-related quality of life in secondary prevention of stroke through diet and exercise. *Stroke.* 2002 Feb;33(2):565-70.

10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Costa F, et al. Diagnosis and mangement of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17): 2735 - 52.
11. Park HS, Yun YS, Park JY, Kim YS, Choi JM. Obesity, abdominal obesity, and clustering of cardiovascular risk factors in South Korea. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2003;12(4):411-8.
12. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr*. 2001 Mar;73(3):613-21.
13. Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ, Allen RH, Stabler SP, Rimm EB. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. *Am J Clin Nutr*. 2001 Mar;73(3):628-37.
14. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Selhub J, Bowman BA, Gunter EW, Wright JD, Johnson CL. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr*. 1999 Mar;69(3):482-9.
15. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med*. 1994 Dec;236(6): 633-41.
16. Nurk E, Tell GS, Vollset SE, Nygård O, Refsum H, Nilsen RM, Ueland PM. Changes in lifestyle and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*. 2004 May; 79(5):812-9.