



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 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](#)

이 학 석 사 학 위 논 문

한국인 파킨슨병환자의 치매발생
생존 함수와 영향 요인



2014년 2월

부경대학교 대학원

통 계 학 과

류 현 주

이 학 석 사 학 위 논 문

한국인 파킨슨병환자의 치매발생

생존함수와 영향 요인

지도교수 노 맹 석

이 논문을 이학석사 학위논문으로 제출함.



2014년 2월

부 경 대 학 교 대 학 원

통 계 학 과

류 현 주

류현주의 이학석사 학위논문을 인준함.

2014년 2월 21일



주 심 간호학박사 김 윤 희 (인)

위 원 이학박사 장 대 홍 (인)

위 원 이학박사 노 맹 석 (인)

목 차

제 1장 서론	1
1.1 연구 배경	1
1.2 연구 목적	3
1.3 연구 구성	3
제 2장 이론적 배경	5
2.1 파킨슨병	5
2.2 파킨슨병 치매	8
2.3 파킨슨병 치매의 위험요인	11
제 3장 연구 방법	13
3.1 연구 대상	13
3.2 진단 기준 및 평가	14
3.2.1 파킨슨병 치매	14
3.2.2 환자 평가	14
3.2.3 통계적 분석 방법	15
제 4장 연구 결과	26
4.1 파킨슨병 발병 기간(생존시간)의 정의	26
4.2 인구학적 특성 및 임상 특성	28

4.3 카플란 마이어 생존 곡선	31
4.4 파킨슨병 치매 발생 영향 요인 비교	32
4.4.1 성별에 따른 생존 시간 추정	32
4.4.2 현재 연령에 따른 생존 시간 추정	33
4.4.3 증상 발현 나이에 따른 생존 시간 추정	34
4.4.4 첫 내원 전 유병기간에 따른 생존 시간 추정	35
4.4.5 첫 내원 시 연령에 따른 생존 함수 시간 추정	36
4.4.6 교육 기간에 따른 생존 함수 시간 추정	37
4.4.7 만성 질환 유무에 따른 생존 함수 시간 추정	38
4.4.8 첫 내원 시 H-Y 점수에 따른 생존 함수 시간 추정	39
4.4.9 첫 내원 시 한국 간이 기억력 점수에 따른 생존 함수 시간추정	40
4.5 콕스 비례위험 모형을 적용한 영향 요인	41
제 5장 결론 및 고찰	43
5.1 결론	43
5.2 연구의 고찰	45
5.2.1 연구의 고찰	45
5.2.2. 연구의 제한점	46
참고문헌	48
부록	53

표 차례

<표 4.1>	시간 구간별 대상자 수 및 사건 발생과 중도 절단 현황	29
<표 4.2>	대상자 특성	30
<표 4.3>	파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정	31
<표 4.4>	성별에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정	32
<표 4.5>	현재 연령에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정	33
<표 4.6>	증상발현 연령에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정	34
<표 4.7>	첫 내원 전 유병기간에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정	35
<표 4.8>	첫 내원 연령에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정	36
<표 4.9>	교육기간에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정	37
<표 4.10>	만성질환 유무에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정	38
<표 4.11>	첫 내원 시 H-Y 점수에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정	39
<표 4.12>	첫 내원 시 K-MMSE 점수에 따른 시간 추정	40
<표 5.1>	파킨슨병 치매 발생에 대한 위험 모형	42

그림 차례

<그림 4.1> 변수 정의	27
<그림 4.2> 파킨슨병 치매 발생의 생존 곡선	31
<그림 4.3> 성별에 따른 생존 곡선	32
<그림 4.4> 현재 연령에 따른 생존 곡선	33
<그림 4.5> 증상발현 나이에 따른 생존 곡선	34
<그림 4.6> 첫 내원 전 유병기간에 따른 생존 곡선	35
<그림 4.7> 첫 내원 연령에 따른 생존 곡선	36
<그림 4.8> 교육기간에 따른 생존 곡선	37
<그림 4.9> 만성질환 유무에 따른 생존 곡선	38
<그림 4.10> 첫 내원 시 H-Y 점수에 따른 생존 곡선	39
<그림 4.11> 첫 내원 시 K-MMSE 점수에 따른 생존 곡선	40

Incidence survival function and related factors of
Parkinson's disease dementia in Korea

Hyunju Ryu

*Graduate School of Science
Pukyong National University*

Abstract

In this thesis, we propose an estimate of the cumulative proportion of Parkinson's Disease Dementia in Korea, using Kaplan-Meier survival analysis. Risk factors predicting dementia are also evaluated. In total, 1193 patients (119 with dementia and 1074 without) were included in this study. The median survival time is 19 years. Multivariate analysis found that age of first clinic, age of onset and education period are significant predictors of dementia in Korean Parkinson's disease patients.

Key words : Parkinson's Disease Dementia, Parkinson's Disease, survival function estimation, risk factors, median survival time

제 1 장 서론

1.1 연구 배경

파킨슨병(Parkinson's disease)은 알츠하이머병(Alzheimer's disease)에 이어 두 번째로 흔한 퇴행성 뇌질환으로, 중뇌의 흑색질의 도파민 신경세포의 소실로 인해 안정 시 떨림, 경축, 운동 완만 및 자세 불안정성 등을 보이는 신경계의 질환이다. 병리 소견으로는 루이소체를 보이는 진행하는 질환이다. 운동증상과 더불어 치매와 같은 인지기능의 장애, 수면장애, 통증 그리고 자율신경계 장애와 같은 다양한 비 운동 증상도 흔하다. 특히 비 운동 증상은 Braak 등(2003)의 루이소체를 통한 연구에서도 알려졌다시피 운동 증상보다 훨씬 앞서서 생기기도 한다. 그리고 이러한 비 운동 증상은 운동 증상보다 삶의 질에 더 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

파킨슨병에서 인지장애를 비롯한 치매는 그 중요성과 인식이 갈수록 증대되고 있다. 이것은 환자의 삶의 질을 결정하고 생존기간을 단축시키며 가족들이나 보호자들의 간병이나 치료부담을 증가시키기 때문이다.

그러나 파킨슨병에서 치매의 유병률과 발생률은 보고자마다 큰 차이를 보이고 있다. 대형병원의 신경과 외래를 방문한 환자들을 대상으로 한 비교적 초기의 연구에 의하면 약 40%의 유병률을 보고하고 있다(Cummings, 1988). 하지만 이 연구는 단면적 연구방법이라는 단점 외에도 전체 파킨슨병 환자를 대표하지 못하고 있고, 또한 그 이후에 파킨슨병 증상을 동반한 치매의 중요한 질환으로 확립된 루이소체 치매를 배제하지 못했다는 약점이 있다. 그 이후 좀 더 엄격한 연구방법론을 적용한 13개의 연구를 체계

적으로 분석한 리뷰에서는 31.3%의 파킨슨병 치매 유병률을 보고하고 있다(Aarsland, 2005). 최근에는 파킨슨병을 처음으로 진단받은 환자들을 대상으로 한 몇몇 연구에서는 8-16%의 유병률을 보고하고 있다(Reid, 1996; Foltynie, 2004).

연구에 따라서 파킨슨병 치매의 유병율의 큰 차이를 보이는 이유는 연구 방법의 차이에 기인하고 있다. 즉, 전향적인 연구인지 후향적인 연구인지 그리고 단면적인 연구인지 추적을 통한 연구인지에 따라 다르고 샘플의 연령 차이와 모집방법, 그리고 치매의 진단기준 등에 따라 많은 차이를 보일 수 있다.

한편, 파킨슨병 환자에서 치매가 있는 경우가 그렇지 않은 경우에 비해서 사망률이 높다는 사실이 알려지면서 유병 시점을 통한 연구는 실제 파킨슨병 치매의 유병률을 정확히 반영하지 못한다는 약점이 있다. 따라서 사망에 따른 소모를 보정하면서 전향적인 연구를 통한 누적 유병률이 보고되었다. 이 연구에 의하면 136명의 새로이 진단된 파킨슨병환자들을 추적한 결과 3년 후에 26%, 5년 후에는 28%가 치매가 되었다. 15년 후에는 평가 대상 환자의 48%가 치매로 이행하였고, 36%는 경도 인지 장애를 보였다. 15%의 환자들만이 인지 기능을 유지하였다. 최근에 20년까지 추적한 결과 30명의 생존자 중 83%에서 치매를 나타내어 사망하기 전에 전체 환자의 75%에서 치매로 이행하고 있음을 보여주고 있다(Hely 등, 2005). 이러한 유병률 연구를 통해서 파킨슨병에서 파킨슨병 치매의 발생과 관련된 정보를 알 수 있으나, 증상이 시작되고 얼마 후에 파킨슨병 치매가 발생하는지에 대한 정보를 얻을 수는 없다.

또한 파킨슨병 치매가 된 환자들만을 대상으로 한 연구에서는 파킨슨병 증상 시작 후 평균 10년 전후에 파킨슨병 치매가 생기는 것으로 알려졌으나(Hughes 등, 2000) 일반적으로 전체 파킨슨병환자에서 파킨슨병 치매가

발생하는 시점에 대한 정보는 알 수 없다.

Braak 등(2003)은 파킨슨병에서 루이소체의 침착이 운동증상이 나타나는 시점보다 훨씬 앞서서 하부뇌간과 후신경구에서 일어나며, 치매는 루이소체가 뇌의 피질에 침착되는 후반기에 발생하는 것으로 보고하고 있다. 이 문제를 해결하기 위해서는 파킨슨병 환자들을 초기부터 추적하여 일정한 간격으로 관찰하는 생존분석방법을 적용하는 것이 필요하다. Hughes 등(2000)은 생존분석을 이용한 연구에서 최대 112개월까지 환자를 추적하여 median survival time이 120개월임을 보고 하였고 112개월까지 치매가 발생할 확률이 38%이라고 하였다. 그러나 이 연구에서도 환자를 증상 시작 시점부터 관찰하지 않아 증상 시작 시점부터 파킨슨병 치매까지의 걸리는 기간을 알 수 가 없다.

1.2 연구 목적

본 연구의 목적은 파킨슨병 환자의 증상 시작 시점부터 파킨슨병 치매가 발생할 때까지의 기간을 이용하여 생존 분석을 통한 생존 곡선을 알아보기 위함이다. 아울러 파킨슨병 치매 발생에 관여하는 영향 요인을 분석하기 위함이다.

1.3 연구 구성

본 논문은 다음과 같이 구성된다. 제 1장에서는 본 연구의 배경 및 목적, 구성에 대해 언급하며, 제 2장에서는 질병에 대한 이론적 배경에 대해 살

펴본다. 제 3장에서는 본 연구의 방법을 설명하고 제 4장에서는 연구 결과에 대해 설명하였으며, 제 5장에서는 결론과 연구의 고찰로 나누어 제시하고자 한다.



제 2장 이론적 배경

2.1 파킨슨병

파킨슨병(Parkinson's Disease)은 흑질(substantia nigra)의 도파민(dopamine) 신경세포의 소실로 인하여 도파민이 부족해서 생기며 평균 60세 전후에 발생하여 나이가 들수록 꾸준히 증가한다. 인구 10만 명당 100-250명 정도로 추산을 하고 있으며 남자가 여자보다 조금 더 흔하다. 대부분의 파킨슨병 환자들은 가족력이 없지만 50세 이하에서 발생한 조기 발병 파킨슨병 환자에서는 가족력을 보이는 경우도 종종 있다. 파킨슨병의 원인물질에 대해서 아직 확실히 밝혀진 것은 없다. 그러나 감염, 신경독성 물질, 두부손상, 우물물 사용, 제초제 등은 파킨슨병의 발병과 연관이 있는 것으로 의심되고 있다(Kim 등, 2012).

1-mehtyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine을 사용한 마약 중독자에서 파킨슨병과 유사한 증상이 생기는 것으로 보아 신경계의 독성물질에 대한 관심이 높아지고 있는데, 특히 일산화탄소(CO), 망간(Mn), 이황화탄소(CS₂)를 비롯하여 paraquat나 rotenone 등과 같은 신경독성물질 등이 파킨슨병 발병과 연관이 있을 것으로 추정하고 있다(김재우 등, 1993; Kim 등, 1999; Panov 등, 2005).

파킨슨병의 주요 증상으로는 운동 증상(motor symptom)과 비 운동 증상(non-motor symptom)으로 나눌 수 있는데 운동 증상(motor symptom)으로는 안정 시 떨림(resting tremor), 경축(rigidity)과 더불어 행동이 느려지고(bradykinesia) 질병이 진행할수록 나타나는 자세불안정(postural

instability)이 있다.

파킨슨병은 운동 증상이 비대칭(asymmetry)으로 나타나는데, 한쪽이 다른 한쪽에 비해 먼저 시작을 하고 시간이 지나면 반대쪽에서도 생긴다.

떨림증(tremor)은 파킨슨병 환자가 가장 먼저 그리고 흔히 경험하는 증상이다. 물론 파킨슨병 환자의 20-30%에서는 떨림이 없다. 안정된 상태에 있을 때 나타나는 경우(resting tremor)가 특징적인데, 주로 손이나 다리, 입주위에서 흔하다.

운동 완만(bradykinesia)이란 운동을 시작할 때나 운동을 시작한 다음에도 느려지는 현상으로 질병이 진행 할수록 비례한다. 이로 인하여 가면을 쓰고 있는 듯한 얼굴(masked face)을 보이기도 하고, 일상생활에서 세수, 화장, 목욕, 식사 혹은 옷 입기 등에서 시간이 오래 걸리고 지장을 초래한다.

경축(rigidity)이란 근육에서 특이하게 긴장성(tonicity)이 증가한 상태를 말하며, 주로 손발 관절을 수동적으로 움직여보면 저항을 느낄 수 있다. 종종 차륜을 돌리는 듯한 규칙적인 경축이 나타나는데 이를 톱니바퀴 경축(cogwheel rigidity)이라고 한다.

자세 불안정(postural instability)과 보행 장애(gait disturbance)는 진행된 파킨슨병 환자에서 많이 나타난다. 초기에는 걸을 때 한쪽 다리만 간혹 끌리는 증상이 있다가 점차 병이 진행하면서 걸음 폭이 좁아지며 종종걸음(festinating gait)을 걷게 되고 상체가 앞으로 쏠린다(propulsion). 더 진행하면 걸음을 시작할 때, 방향을 바꿀 때 그리고 좁은 공간을 빠져나갈 때 발이 떨어지지 않는 동결보행(freezing of gait)현상이 생기는데 이로 인해 환자는 자주 넘어지고 골절 등 부상을 입기 쉽다.

비 운동성 증상에 대해서는 크게 자율 신경계 이상(autonomic nervous system disorder), 수면이상(dyssomnia), 신경정신증상(neuropyschiatric

disorder), 인지 기능 이상(cognitive impairment), 통증(pain)과 피로(fatigue)등이 있다. 또 다른 자율 신경계 이상으로 변비(constipation), 기립성저혈압(postural hypotension), 다한증(hyperhidrosis), 뇨장애(dysuria), 성기능장애(sexual dysfunction) 및 안구 건조증(xeroma)등이 있다. 이러한 증상은 대부분 파킨슨병이 진행된 경우 심해지는 경향이 있다.

수면이상(dyssomnia)으로는 렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder), 하지 불안증후군 (restless leg syndrome), 불면증(insomnia), 수면무호흡증(sleep apnea syndrome)등이 나타날 수 있다.

신경정신증상(neuropsychiatric disorder)으로는 우울증(depression), 불안(anxiety), 초조(agitation), 무관심(inattention) 혹은 무감동(apathy), 망상(delusion), 환각(hallucination)등이 나타난다. 질병이 진행되면 인지기능의 장애를 보이고 심하면 치매로 발전할 수도 있다.

파킨슨병에 쓰이는 약제로, 레보도파(levodopa)는 가장 강력하게 파킨슨병의 증상을 개선시킬 수 있는 약제이기 때문에 가장 흔히 사용되고 있다. 최근에는 조직을 파괴하지 않고 가역적으로 전기 자극을 통해 증상을 호전시키는 뇌심부자극술(brain deep stimulation)이 개발되었다. 이것은 뇌의 특정 부위 즉, 시상(thalamus) 및 핵이나 안쪽 창백핵(pallidum)부위에 고주파 전기 자극(high frequency electric stimulus)을 함으로써 효과를 내는 방법이다.

2.2 파킨슨병 치매

파킨슨병 치매(Parkinson's Disease Dementia)가 생기는 기전은 정확하게 알려지지 않았으나 다음과 같은 몇 가지 사실이 중요할 것으로 생각된다.

파킨슨병의 주된 병리소견은 루이소체(Lewy body)이고 이것은 α -synuclein이 주성분이다. Braak에 의하면 파킨슨병의 운동증상이 나타나기 이전부터 하부 뇌간과 후신경구(olfactory bulb)등에서 루이체가 시작하여 상부로 퍼져나가고 질환이 상당히 진행되면 뇌의 피질부(brain cortex)와 변연계(limbic system)에도 침착이 되어 치매가 발생 된다고 주장하였다. 이러한 가설은 파킨슨병에서 치매가 질환의 말기에 잘 생기는 이유를 설명할 수 있다. 그러나 최근의 연구(Burke, 2008)에 의하면 루이소체의 침착이 Braak의 가설대로 항상 그런 순서로 뇌에 발생하는 것은 아니라는 의견들이 속속 제기됨으로써 향후 더 많은 환자들을 대상으로 체계화된 병리연구가 필요하리라 생각된다.

루이소체와 더불어 공존하는 알츠하이머형 병리 소견이 파킨슨병에서 치매를 유발하는데 기여할 것이라는 연구도 끊임없이 나오고 있다(Kovari, 2009). 이와 더불어 신경전달물질의 변화도 인지기능장애의 중요한 요인으로 알려져 있다. 그 중에서 아세틸콜린(acetylcholine)기능의 감소는 알츠하이머병(Alzheimer's disease)에서보다 파킨슨병 치매에서 더욱 심하고 파킨슨병의 초기부터 감소되어 있다는 보고도 있어 파킨슨병의 초기에 나타나는 인지기능의 장애를 설명하는데 도움을 주고 있다(Bohnen, 2006). 또한 기저핵(basal ganglia)에서의 아세틸콜린(acetylcholine) 신경세포의 소실은 아세틸콜린기능의 감소의 주된 병리소견이 되고 파킨슨병의 치매에서 콜린 분해 효소 억제제가 치료 효과를 보이는 이유를 설명해 주고 있다.

이외에도 도파민(dopamine), 노르아드레날린(noradrenalin) 및 세로토닌(serotonin) 신경세포의 감소도 인지기능의 부분적인 감소에 기여할 것으로 생각된다(Jesse 등, 2009).

전형적인 파킨슨병 치매 환자에서 나타나는 임상적 특징은 집행기능(executive function)장애라고 할 수 있다. 치매가 없는 파킨슨병 환자에서도 자세한 인지기능 검사를 시행하면 이상소견을 쉽게 발견할 수 있다. 또한 집행기능 장애 외에도 인지 영역에서 기능 장애가 관찰 되고, 감정 변화와 이상행동 증상이 동반된다. 주의 집중능력 장애는 인지 반응 시간 및 각성 검사에서 의미 있는 감소 소견으로 나타난다(Poewe 등, 2008).

루이소체 치매(dementia with Lewy body)에서 흔히 나타나는 주의 집중 능력의 변동 소견이 파킨슨병 치매에서도 나타날 수 있다. 파킨슨병 치매 환자에서는 알츠하이머병 환자에서 보이는 새로운 정보를 학습하는 능력의 결여로 인한 심한 단기 기억 장애보다는 저장된 정보에 접근하고 인출하는 능력의 장애를 주로 보인다. 따라서 정보를 저장하는 능력의 어려움보다는 기억의 표지에 접근하는데 장애를 보이는 형태라고 할 수 있고, 내재적인 신호를 탐색하는데 어려움이 있어 언어 유창성이나 기억의 인출 장애를 보인다.

또한 파킨슨병 치매 환자에서는 집행기능의 손상으로 인해 개념을 정립하거나 규칙을 발견하고 문제를 해결하고 계획을 수립하며 상태변화에 적응하는 능력이 부족하다. 파킨슨병 치매 환자는 외부에서 단서가 주어지는 경우에는 수행을 잘 하지만, 스스로 단서를 찾아내어야 하는 경우에는 일을 수행하는데 많은 어려움을 보인다. 시공간능력 장애 또한 파킨슨병 치매 환자에서 특징적으로 나타나는데, 비슷한 정도의 알츠하이머병 환자에 비해서 그 정도는 심한 것으로 알려져 있다. 또한, 시감각 능력과 시각 개

인 항목을 제외한 시공간 분석과 방향 감각을 보는 검사 항목에서 심한 장애가 관찰된다. 그러나 언어 능력과 행동 능력과 같은 도구적 기능들은 알츠하이머병 환자에 비해 파킨슨병 치매 환자에서는 비교적 보존되어 있었다. 하지만 언어 유창성 검사에서는 파킨슨병 환자에서 현저한 장애를 보인다(Murat, 2003).

또한, 파킨슨병 치매환자에서는 다양한 이상 행동 및 심리 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 그 중 대표적인 증상이 불안(anxiety)과 우울증(depression)이다. 환시(visual hallucination)는 파킨슨병 치매환자의 약 70%에서 나타날 수 있다. 알츠하이머병(Alzheimer's disease)에서는 반복적인 행동(reduplication), 초조(agitation), 탈억제(disinhibition), 흥분성(excitability), 다행감(euphoria) 그리고 무감동(apathy) 등이 흔하게 관찰되지만 파킨슨병 치매에서는 환각(hallucination) 현상이 상대적으로 심하게 나타난다(김재우, 2006).

파킨슨병 치매는 다음의 몇 가지 이유로 인해 정확한 진단이 어려울 수 있다. 우선 치매 진단에 있어서 필수적인 항목인 일상생활 수행능력(activity of daily living)의 저하가 인지기능의 장애로 인한 것인지 아니면 파킨슨병의 운동기능 장애에 의한 것인지 판단하기가 어렵다. 그리고 치매의 중요한 증상으로 알려진 환시(hallucination)나 망상(delusion)등과 같은 정신적인 증상이 복용중인 약물에 의한 부작용인지 아니면 파킨슨병 치매에 의한 것인지를 구별하기가 힘들다.

이전에는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition(DSM-4)를 파킨슨병 치매의 진단기준으로 많이 사용하였으나 그 내용이 모호하여 유병률 및 발생률이 보고자에 따라 변화가 심하였다. 최근에는 Movement Disorder Society에서 새로운 진단기준을 제정하여 사용을 권고하고 있다(Doboris B 등, 2007; Emre M 등, 2007).

2.3 파킨슨병 치매의 위험요인

파킨슨병 치매로의 이행에 관여하는 위험 요인으로는 파킨슨병 운동증상의 심한 정도(severity), 나이(age), 교육기간(education period) 그리고 경도인지 장애(mild cognitive impairment)의 유무 등이 알려져 있다(Janvin 등, 2006; Levy 등, 2002). 다수의 연구에서 질병이 발견된 나이와 증상이 시작된 나이 모두 치매의 위험성이 매우 높은 것으로 알려져 있다(Aarsland 등, 2007). 또, 나이와 운동 증상의 심한 정도가 결합되면 더욱 치매 발생의 부가 효과를 가진다고 보고되었다(Levy 등, 2002). 다른 파킨슨병 코호트 연구에서도 나이, 유병기간, 그리고 질병의 시작 나이 등이 모두 상호 연관되어 치매 발생에 영향을 준다고 하였다. 하지만 상대적인 중요성을 구분하는 것은 어렵다고 한다. 중요한 점은 질병의 시작 나이뿐만 아니라 유병 기간 또한 파킨슨병 치매의 위험요인이라고 밝혔다(Aarland 등, 2007). 즉, 초기 파킨슨병 환자보다는 진행된 파킨슨병에서 치매로 이행될 가능성이 높다는 것을 의미한다.

또 다른 영향 요인으로 초기 파킨슨병 환자를 포함한 경도인지 장애(mild cognitive impairment)를 가진 환자에서 기억력 및 수행 기능에서의 손상은 파킨슨병 치매로의 이행이 잘 된다고 보고되었다(Levy 등, 2002; Janvin CC 등, 2005; Foltynie 외, 2004; Muslimovic 등, 2005; Williams-Gray 등, 2007). 최근 연구에서 인지장애가 없는 파킨슨병 환자와 경도 인지장애를 가진 파킨슨병 환자를 가진 대상자를 한 연구에서 인지 장애가 없는 파킨슨병 환자보다 경도 인지 장애가 있는 파킨슨병 환자에서 파킨슨병 치매로 이행될 확률이 더 높은 것으로도 알려졌다(Janvin CC 등, 2006). 다른 요인으로는 지역 사회를 기반으로 한 추적 조사에서

환시가 인지기능 장애, 특히 파킨슨병 치매와 관련이 있다는 연구 결과도 있다(Aarlsnad D 등, 2003). 그리고 운동증상 중에서도 떨림이 우세한 환자보다 자세불안정과 보행 장애가 우세한 환자에서 치매로 이행될 가능성이 높다고 알려져 있다(Levy 등, 2000). 그 외의 다른 위험 요인으로는 흡연, 약물, 유전 등이 거론되고 있다(Aarlsnad 등, 2010).

본 연구에서는 이러한 선행 연구에서 주목된 위험 요인을 의료기록을 통하여 성별, 연구종료 시점의 연령, 파킨슨병 발생 시 연령, 첫 내원 시 연령, 교육기간, 만성 질환의 유무, 내원 시 H-Y stage, 첫 내원 시 한국간이 기억력 검사 점수, 내원 전의 미 치료 기간 그리고 연구 종료 시점 나이를 고려하였다.



제 3장 연구 방법

3.1 연구 대상

연구 기간은 파킨슨병의 질병 분류 번호인 G20과 파킨슨병 치매의 F03.A가 정립된 후인 2000년 1월부터 2013년 8월까지로 2000년 1월을 기준으로 동아대학교병원 신경과 파킨슨병 센터를 처음 방문한 환자를 대상자의 의무기록을 통한 연구이다. 파킨슨병의 유병기간이 3년이 지난 환자들만을 대상으로 하였는데, 그 이유는 파킨슨병과 유사한 파킨슨병 플러스나 이차성 파킨슨병을 확실하게 구분하여 특발성 파킨슨병환자만을 대상으로 하려고 했고, 또한 파킨슨병에서 치매가 3년 이내에 거의 발병하지 않기 때문이다. 그러나 파킨슨병 환자라도 인지기능에 영향을 미쳐 파킨슨병 치매 진단에 혼란을 가져올 수 있는 경우는 제외하였다. 예를 들어, 임상적으로 전략적 뇌경색이 있었거나 메이저 뇌졸중, 생명을 위협하는 암, 심한 우울증 그리고 심한 두부 외상으로 의식장애를 경험한 적이 있는 환자와 뇌심부자극술을 시행한 환자, 글자를 읽고 쓸 수 없는 환자는 제외하였다. 그리고 항콜린성 약물을 복용하고 있는 환자들은 인지기능에 나쁜 영향을 미칠 수 있기 때문에 약을 끊고 관찰하였다.

3.2 진단 기준 및 평가

3.2.1 파킨슨병 치매

파킨슨병은 UK Brain Bank에서 정한 진단기준을 따랐고, 파킨슨병 플러스나 이차성 파킨슨병은 제외하였다. 파킨슨병 치매는 DSM-4의 기준을 적용하였다. 최근에는 Movement Disorder Society에서 새로운 진단기준을 제정하여 사용을 권고하고 있으나(Emre 등, 2007) 본 연구에서는 진단의 일관성을 유지하기 위하여 DSM-4를 적용하였다. 추가로 두 가지 인지기능 장애를 보이는 경우에 파킨슨병 치매로 진단하였다. 즉 Korean version of Mini-mental Status Examination(K-MMSE, kang, 2003) 24점 이하이면서 나이와 학력을 보정한 점수가 16% 이하이어야 하고 Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS, Fahn, 1987)의 Part 1(Mentation, Behavior and Mood)의 Intellectual Impairment항의 점수가 2 이상인 경우에 파킨슨병 치매로 진단하였다. 2003년 이후에 방문한 환자들은 모두 SNSB(Kang, 2003)를 시행하여 파킨슨병 치매의 진단의 정확성을 기하려고 노력하였다.

3.2.2 환자 평가

처음 방문한 환자들은 신경학적 검진 외에 파킨슨병과 관련된 자세한 정보를 위하여 UPDRS와 Modified Hoehn and Yahr staging(Hoehn, 1967)를 확인하였고 체계화된 문진표를 통하여 병력, 약물 복용력 및 파킨슨병 약제에 대한 반응을 확인하였다. 이후 환자들은 3-6개월에 한번 씩 외래를

방문하여 기본적인 신경학 검진을 받았고 치매와 관련된 인터뷰를 받았다. 또한 1년에 한번 씩 정기적으로 K-MMSE와 파킨슨병의 중요한 세 가지 증상인 안정기 진전, 근 경직 및 운동 완서와 관련된 UPDRS 항목에 대하여 평가를 받았다. 문진 중 치매가 의심스러운 환자들에 대해서는 집중적으로 보호자를 통하여 일상생활 수행 능력 활동 장애 여부를 확인하였고 그것이 파킨슨병의 운동 장애에 의한 것이 아니고 인지기능의 장애에 의한 것이라는 것을 확인하는데 주력하였다. 추적 기간 도중에 1년 이상 외래를 방문하지 않은 환자는 연구대상에서 제외하였고, 추적이 중단된 환자는 그때까지의 자료만 활용하였다. 그리고 중도 절단된 이유에 대해서는 조사하지 않았다.

3.2.3 통계적 분석 방법

본 연구에서 사용된 통계적 분석 방법, 생존 분석에 대해 간단히 고찰해보고 사용된 분석 방법에 대해 설명하기로 하겠다.

의학에서는 임상연구 또는 조사를 하여 축적된 자료를 분석하여 그 결과를 환자의 진단이나 치료에 이용한다. 임상적 연구는 크게 실험 조사와 임상 조사로 분류되고 임상연구로 분류한다(송일경 등, 2008).

그러면 임상연구 결과 얻어진 자료의 분석 방법에는 어떤 것이 있을까? 임상연구 자료는 보통의 자료와는 좀 다른 특수한 경우가 있다. 즉 무작위 조절된 연구나 전향적 코호트 연구에서는 대상자들에 대한 결과가 시간으로 측정되는 경우가 흔하다. 예를 들면, “폐암에 걸린 환자는 수술을 했을 때 5년 동안 생존했고, 항암치료를 받았을 때는 4년 동안 생존했다”와 같은 경우가 있다. 또한 이런 경우 대상자의 추적조사의 결과는 단지 두 가

지, 즉 ‘사망’ 혹은 ‘생존’, ‘재발’ 혹은 ‘비-재발’ 등으로 이분형으로 나타나는 경우가 대부분이다. 또한 임상연구는 동물이나 실험실 연구와는 달리 대상 환자들에게는 다양한 원인(치료포기, 다른 지역으로 이사, 다른 원인으로 사망, 혹은 치료제의 부작용으로 의사가 연구에서 제외시키는 경우 등)으로 추적조사가 안 되는 경우도 흔히 생긴다. 또한 대상자를 한 번에 등록하기도 불가능한 경우가 대부분이고, 몇 년에 걸쳐서 연구 처음부터 등록된 경우도 있고 중간에 새로 질병이 발생하여 등록이 되는 경우도 흔히 있다. 또한 모든 대상자에게 관심 있는 사건이 전부 발생할 때까지 경제적 이유나 시간적인 이유로 기다릴 수도 없기 때문에 중간에서 모든 대상자에게 사건이 발생하기 전에 연구를 종료해야 하는 경우도 생긴다. 이런 경우를 생존분석에서는 중도절단(censoring, censored observation, censored data)이라고 하며 중도절단 된 자료는 생존 자료에서만 볼 수 있는 고유한 특징이라고 할 수 있다(송일경 등 2008).

생존분석에 사용되는 생존 자료는 다음과 같은 특징이 있다. 첫째, 생존과 관계되는 결과변수는 ‘사망’ 혹은 ‘생존’ 같은 생존의 여부(binary outcome)와 ‘생존시간(survival time)’이라는 두 가지의 형태로 이루어져 있다. 둘째, 생존시간은 음수(negative)로 측정될 수 없고 항상 양수(positive)값으로 측정된다. 셋째, 사건이 발생할 때까지 걸리는 시간인 ‘time to event occurrence’에 대한 분포는 보통 정규포를 하지 않는다. 정규 분포를 하지 않는 이유는 결과가 발생하기까지의 시간 간격이 대상자마다 다르고 연구가 종료될 때 모든 대상자에서 사건이 발생하지 않는, 즉 다양한 이유의 중도절단 때문이다. 넷째, 중도 절단된 관찰(censored observation)이 발생하기 마련이다(송일경 등, 2008).

생존분석을 다른 말로 ‘time to event analysis’ 혹은 ‘event history analysis’라고 한다. 여기서 사건(event)은 시간 안에 놓여있는 질(quality)

적인 변화이고 의학 자료에서는 사건의 발생이란 대부분 사망이나 질병의 재발을 의미한다. 질적인 변화란 한 개의 discrete state에서 다른 discrete state로 transition을 의미한다. 사건의 발생은 흔히 '실패'로 나타나는 경우도 많으므로 생존 분석은 또한 'failure time data'의 time to event에 대해 분석하는 통계기법이다.

생존분석이란 단어에 'survival'이라는 단어가 들어가서 '죽음' 혹은 '생존'에 대한 자료만 분석하는 것으로 생각할 수 있는데 생존분석 방법은 다양하게 이용될 수 있다. 즉 사건이 발생할 때까지 걸리는 시간인 'time to event'에 대한 자료는 모두 생존 분석을 이용 하여 분석할 수 있다(송일경 등, 2008).

생존분석을 하는 목적은 주어진 생존에 대한 자료로 다음과 같은 결과를 얻고자 함이다.

- 1) 생존함수를 추정하여 모집단에서 생존시간의 분포를 알아보기 위함으로 descriptive survival analysis에 해당된다.

예) 1year survival rate, median survival time

- 2) 추정된 생존함수가 집단에 따라서 차이가 있는지를 비교하기 위함으로 이는 univariate survival analysis에 해당된다.

예) 치료집단과 비-치료집단 사이에 생존율의 차이가 있는가?

- 3) Time to event와 time to event에 영향을 미치는 독립변수들과의 관계를 찾는데 있으며 여기에는 semi-parametric survival analysis인 콕스 비례 위험모형이 주로 이용된다.

예) 생존율이 차이가 있다면 생존율에 영향을 미치는 중요한 인자는 무엇인가?

그러면 임상연구에서 이분형으로 발생하는 사건의 결과를 어떤 특정 시점에서 단순히 축적된 결과를 계산하는 것이 더 간단한 방법임에도 불구하고

고 왜 굳이 복잡하게 사건이 발생할 때까지 걸리는 시간을 이용하는 이유는 무엇일까? 즉 연구자는 연구시작 후에 특정 시간을 관찰하고 1년, 2년, 혹은 3년 후 어떤 특정한 시간에서 사건의 발생률(incidence rate)을 계산하면 간단하게 계산할 수 있는데 왜 굳이 사건이 발생할 때까지 걸리는 시간을 사용하는 것일까? 이유는 다음과 같이 사람을 대상으로 하는 임상 의학의 특징이 있기 때문이다.

첫째 임상의학은 완치(cure)보다는 치료(treatment)의 개념이 강하기 때문이다. 결과가 발생할 때까지 걸리는 시간을 자료로 제시하면 “질병이 얼마나 일찍 발생했느냐”와 “생존율이 얼마나 증가했느냐”가 문제가 되기 때문이다.

두 번째 이유는 ‘time to event occurrence’ 모형은 분석대상자의 추적조사 기간이 서로 다를 때 유효하게 모형에 추적조사 기간이 다른 대상자를 포함시킬 수 있기 때문이다. 즉 중도절단된 관찰(censoring observation)에 대한 자료를 분석에 포함시킬 수 있기 때문이다. 만약 3년 동안 심장발작 환자들의 단순 추적 결과를 사용한다면, 2년 반 동안에 탈락된 대상자는 분석에서 제외해야 할 것이다. 그러나 time to event 모형을 사용할 경우 탈락한 대상자들은 사건이 없는 2년 반 동안에도 분석에 기여를 할 수 있다. 대상자들의 추적관찰 기간이 다양할 때 중도절단이란 방법으로 대상자를 분석에 포함시킬 수 있다. 중도절단을 이용하면 연구에 완전히 참여하지 못한 대상을 제외하는 것보다 통계적으로 더 큰 설득력을 제공해 준다(송일경 등, 2008)

임상연구가 다른 실험실 연구와 다른 점이 대상자가 여러 가지 이유로 연구에 끝까지 참여하지 않는 경우가 생긴다는 것이다. Cross sectional study에서도 연구에 참여하지 않은 대상자는 있으나 연구기간 중 결측이 발생하는 대상자는 없다. 더구나 장기적인 연구(longitudinal study)에선 끝

까지 연구에 참여하지 않은 대상자를 통계적으로 처리하는 방법이 필요하다. 먼저 할 수 있는 것은 끝까지 참여하지 않은 대상자는 연구대상에서 제외하는 것이다. 그러나 이렇게 제외를 하면 장기적인 연구에서는 초기에 포함된 대상자를 연구종료 시점에서 상당히 잃어버릴 수 있다. 또한 5년간 연구기간을 설정하였을 때 3-4년 동안만 연구에 참여하고 이후는 참여하지 않은 대상자를 연구에서 제외하면, 3-4년 동안에 축적된 자료는 연구결과에 영향을 주는 중요한 정보일 수 있는데, 정보의 소실이 발생할 수 있고, 제외해버린 연구대상자 때문에 연구에 bias(=systemic error)가 발생할 수 있으므로 censoring을 통해 bias를 줄일 수 있다.

위와 같이 임상자료에서는 관찰대상자 모두에서 관심 있는 사건이 발생하는 것이 아니며 또 정확히 사건이 발생할 때까지 걸리는 시간을 모르는 경우가 생기는데 이런 경우를 중도절단(censoring)되었다고 하고 censoring된 자료를 중도절단된 자료(censored data, censored observation)라고 한다.

중도절단된 자료는 생존분석에서는 관심 있는 사건이 발생하지 않아서 연구자가 결과를 관찰하지 못한 불완전한 자료(incomplete data)이다. 반면에 관심 있는 사건이 발생하여 연구자가 보고자 한 결과가 발생한 자료를 'uncensored data' 혹은 '완전한 자료(complete data)'라고 한다. 중도절단의 개념은 생존분석에서만 볼 수 있는 특이한 개념이고 생존분석을 이해하는데 중요한 개념이다.

중도절단의 종류에는 첫째로 type I censoring으로 연구종료 시점이 미리 정하여 짐으로써 발생하는 중도절단이 있다. 둘째 type II censoring은 관측할 사망자 수가 미리 정하여 짐으로써 발생하는 중도절단이 있다. 셋째 type III censoring은 대부분의 임상연구나 역학적 연구에서 연구기간은 보통 고정되어 있고 연구 대상자는 그 기간 동안 다른 시간의 시점에서 연

구에 참여하게 된다. 어떤 사람은 연구가 끝나기 전에 사망하는데 이때는 정확한 생존기간을 알 수 있다. 어떤 사람은 연구종료 전에 탈락되거나 추적조사에서 탈락되기도 하며 어떤 이는 연구가 종료될 때까지도 사건이 발생하지 않는 경우도 생긴다.

추적조사에서 탈락된 경우 생존기간은 적어도 마지막으로 추적조사 되었을 때보다는 길다. 연구가 종료될 때까지 사건이 발생하지 않은 대상자의 생존기간도 또한 적어도 연구종료 시점보다는 길다. 위와 같이 탈락, 추적조사에서 소실, 종료될 때 까지 사건이 발생하지 않은 사람은 모두 중도절단된 관찰이지만 동시에 연구에 투입된 것이 아니므로 중도절단된 시간도 모두 다르게 된다. 이런 경우를 type III censoring이라고 하며 사람을 대상으로 하는 의학연구에 무작위로 발생하는 중도절단이다(송일경 등, 2008).

생존분석의 기본적인 가정은 다음과 같다. 연구자의 자료가 다음의 기본적인 가정을 만족하지 못하면 생존분석을 수행할 수 없다.

- 1) 생존분석에서 대상자에 대해 관찰을 시작하고 종료하는 것은 생존여부의 발생에는 영향을 주지 않는다. 즉 생존여부의 발생은 완전히 무작위로 발생해야 하며 생존의 가능성은 연구기간 동안 내내 항상 일정하다.
- 2) 추적조사에서 탈락된 대상자나 연구에 끝까지 참여한 대상자나 같은 예후를 가진다. 즉 생존분석에서 중도절단의 발생은 시간 경과에 따른 생존여부와는 완전히 무관하게 무작위로 발생하여야(random censoring)하며 생존시간과는 독립적이어야 한다.
- 3) 각 연구대상자가 중도절단 될 확률은 사건이 발생한 연구대상자가 경험할 확률과는 관계가 없다.
- 4) Hazard에 영향을 미치는 어떤 요인은 연구기간 동안 항상 같은 비율

로 작용한다(비례위험 모형에만 해당)(송일경 등, 2008).

본 연구에서 생존 함수(Survival function)는 모든 주어진 시간에서 t 라는 시점의 왼쪽으로 전체 곡선이 차지하는 비율(proportion)로 해석된다. 곡선의 밑의 면적의 합은 1이다. 이 분포에서 특정한 시간 t 에서 $f(t)$ 에 의해 분포의 높이를 나타낼 수 있는데 이때 $f(t)$ 를 probability density function라고 한다. probability density function은 매우 작은 시간 간격 사이를 포함하는 어떤 시간 t 에서 발생하는 사망의 확률(probability)이다.

T 를 생존시간이라고 할 때 t 라는 시점에서 생존함수(survival function)인 $S(t)$ 는 t 라는 시점까지 사건이 발생하지 않고 생존할 확률의 추정량(estimates)이며 다음과 같이 표현된다. Cumulative survival function은 특정 시간까지 사건이 발생하지 않은 대상자의 proportion이다.

$$S(t) = P(\text{an individual survival longer than } t) = P(T > t)$$

생존시간 T 의 cumulative distribution function $F(t)$ 의 정에 따라 다음과 같이 표현한다.

$$S(t) = 1 - P(\text{an individual survival longer than } t) = 1 - F(t)$$

여기서 t 가 0, 즉 현재는 $S(t)$ 가 1이지만 관찰기간이 무한대로 가면 $S(t)$ 는 zero가 된다. $S(t)$ 는 다른 말로 흔히 cumulative survival rate라고 하며 $S(t)$ 를 관찰시간에 대해 그린 그래프를 생존곡선(survival curve)이라고 한다(송일경 등, 2008).

생존 함수를 추정하는 방법은 단변량 분석방법인 비모수적인 방법과 다

변량 분석방법인 모수적인 분석방법으로 나눌 수 있다. 본 연구에서는 생존함수의 추정을 위해 사용된 비모수적인 방법인 카플란 마이어 분석 방법과 영향 요인의 비교를 위해 실시한 로그순위 검정법 그리고 생존 확률에 대한 영향 요인의 효과를 파악하기 위해 콕스비례 위험 모형을 이용하였다.

먼저 대상자에서 사건이 발생할 때까지 걸리는 시간을 짧은 순서에서 긴 순서로 다시 배열하여 누적생존율을 계산하여 관찰시간을 일정한 구간으로 나눈 다음 구간에서의 계산하는 것과는 달리, 카플란 마이어 방법(Kaplan-Meier method)은 사건이 발생한 시점마다 생존확률을 계산한다. 그래서 product limit method라고 한다. 만약 추적조사에서 탈락해서 생긴 중도절단이 사건의 발생과 동시에 일어났다면, 사건의 발생이 중도절단보다 먼저 발생한 것으로 간주하여 계산한다. 정리하면 카플란마이어 방법은 관찰기간을 일정한 간격으로 구분하지 않으며, 관찰시간의 간격은 사건이 발생할 때 자동적으로 결정되고, 그러므로 관찰시간의 간격은 일정하지 않고 사건이 발생할 때마다 무작위로 정해진다.

본 연구는 두 군에서 생존함수 간에 차이에 대한 통계적인 검정을 Mantel-Haenszel(1959)에 의해서 제안된 로그순위 검정법(Log-rank test)을 사용했다. 그 이유는 생존시간에 따른 분포가정이 필요 없으며, 생존함수들 간의 로그 비례관계가 있을 때 이들 간의 차이를 검정하는데 보다 나은 검정력을 제공한다. 두 집단 간의 생존함수의 차이에 대한 로그순위 검정법을 이용할 경우의 귀무가설과 대립가설은

$$H_0: S_1(t)=S_2(t), \text{ for all } t.v.s. \quad H_1: \text{not } H_0$$

와 같이 수립할 수 있다. 귀무가설은 모든 시점에서 두 집단의 생존함수

가 일치하는 것을 의미하며, 대립가설은 어느 한 시점이라도 두 집단의 생존함수가 다를 것을 의미한다. 예를 들어 로그순위 검정 결과 처리군의 생존함수가 대조군의 생존함수와 다르며, 각 집단에서 Kaplan-Meier 생존함수를 추정한 결과 처리군의 생존함수가 대조군의 생존함수보다 각 시점에서 크게 처리되면 처리군의 생존율이 대조군의 생존율보다 크다는 결론을 내릴 수가 있다. 또한, 로그순위 검정법은 2군 뿐만 아니라 3군 이상의 여러 군의 생존 함수들 간의 차이에 대한 검정으로 확장할 수 있다(김호 등, 2008).

로그 순위 검정법은 두 군 또는 여러 군의 생존함수를 비교하는 분석법이지만 실제 임상에서는 생존과 관련되어 있는 여러 예후 변수들의 영향력을 알아보는 다변량 분석법(multivariate analysis)이 특히 요구되며, 이러한 목적에 콕스의 비례위험모형(Cox's proportional hazard model; Cox, 1972)이 아주 유용하다. $f(t)$ 를 T 의 확률밀도함수(probability density function)라고 하였을 때, 위험함수(hazard function)는

$$\lambda(t) = f(t)/S(t)$$

이 되며, t 시점까지 생존 후 t 시점 직후에 사망할 순간 위험율을 의미한다. 예후 변수들 값이 $x = (x_1 \cdots x_p)^T$ 로 주어졌을 때, 콕스의 비례위험모형은 어느 환자의 위험함수와 다른 함수의 위험함수의 비가 시간에 대해 일정하다는 가정 하에 다음과 같이 둘 수 있다.

$$\lambda_x(t) = \lambda_0(t) \exp(x_1 \beta_1 + x_2 \beta_2 + \cdots + x_p \beta_p)$$

여기서 $\lambda_x(t)$ 는 x 가 주어졌을 때 위험함수이며, $\lambda_0(t)$ 는 기본위험함수

(baseline hazard function)라고 한다. x_i 를 제외한 나머지 변수가 모두 고정되었고 x_i 가 1단위 증가하는 상황을 가정하였을 때

$$\lambda_1(t) = \lambda_0(t) \exp(x_1\beta_1 + x_2\beta_2 + \cdots + x_p\beta_p)$$

$$\lambda_2(t) = \lambda_0(t) \exp(x_1\beta_1 + x_2\beta_2 + \cdots + x_p\beta_p)$$

이 되며, 따라서, 상대위험도(relative hazard ratio)

$$RR = \frac{\lambda_2(t)}{\lambda_1(t)} = \exp(\beta_i)$$

가 된다. 즉, $\exp(\beta_i)$ 는 x_i 이외의 나머지 변수들이 모두 고정된 후 x_i 가 1단위 증가할 때의 상대위험도를 뜻한다(김호 등, 2008).

본 연구는 이러한 이론적 배경으로 분석을 실시하였다. 또한 의학연구 특성상 연구종료(termination of study)때까지 일부 환자들이 계속 생존하는 경우가 발생하게 되는데, 이 경우에 정확한 생존시간을 관측하지 못하고 최소한 연구종료 시점까지 생존하였다는 정보를 가지게 된다. 본 연구에서는 이를 중도절단 자료로 처리했다. 그 밖에 이민, 거주지 변경, 교통사고와 같은 다른 원인에 의한 사망, 환자의 거부(drop-out)등으로 인한 치료중단으로 추적이 불가능한 사항들도 중도절단의 경우라고 할 수 있지만, 본 연구에서는 중도 절단에 대한 이유에 대해서는 조사하지 않았다. 중도절단까지의 관측된 시간인 중도절단 시간과 생존시간이 서로 독립이 아닐 때는 아주 어려운 복잡한 통계모형을 고려해야 하지만, 서로 독립인 임의 중도절단(random censoring)을 가정해도 무방한 경우가 대부분이기 때문에

여기서는 임의중도절단을 중도절단으로 가정했다(김호 등, 2008).

위에서 살펴본 이론적 배경으로 연구 대상자의 사회 인구학적 특성 및 임상적 특성 분포를 파악하기 위해 제시한 기술 통계량을 제시하였다.

요약하자면, 생존 함수의 추정을 위해 비모수적 방법인 카플란 마이어 분석을 실시하였으며 영향 요인에 따른 생존함수의 비교를 위해 로그순위 검정을 실시하였다. 마지막으로 생존 확률에 대한 영향요인의 효과를 파악하기 위하여 콕스 비례위험 모형을 적용하였다. 모든 통계분석은 SAS version 9.2(SAS Institute, Cary, NC, USA)을 이용하였고 유의수준은 0.05로 하였다.



제 4장 연구 결과

4.1 파킨슨병 발병 기간(생존시간)의 정의

본 연구의 대상자는 동아대학교병원 신경과 파킨슨병 센터를 처음 방문한 환자 중 파킨슨병 발생 시점을 기준으로 유병기간이 3년이 지난 1,193명의 환자들을 대상으로 하였다.

대상자의 연령은 연구 종료일인 2013년 8월 31일의 연령이며, 파킨슨병 발생 시 연령은 파킨슨병 발생 시점에서의 연령, 첫 내원 연령은 첫 내원 시점에서의 연령, 그리고 내원 전 유병기간은 첫 내원일로부터 파킨슨병 발생일 사이의 기간으로 정의하였다.

내원 후 2013년 8월 전에 치매 진단을 받은 환자의 경우에는 파킨슨병 발생으로부터 치매 진단까지의 기간을 본 연구에서 관심이 되는 치매 사건 발생 기간(event time)으로 정의한다.

그리고 생존 자료를 수집하고 분석할 때는 중도절단(censored data)을 설명해야 하지만 본 연구에서는 연구 종료시점이 미리 정하여져서 발생하는 중도절단, 관측할 사망자 수가 미리 정하여 짐으로써 발생한 중도절단, 그리고 탈락, 추적 소실, 종료될 때까지 사건이 발생하지 않아 발생한 중도절단된 사례(송일경 등, 2008)를 모두 중도 절단으로 처리하였다.

중도절단은(censoring)은 2013년 8월 31일까지 발병되지 않거나(연구 종료에 의한 중도절단), 내원 중단인 경우이다. 따라서 중도 절단 시 관측시간은 연구종료에 의한 중도절단의 경우 2013년 8월 31일과 파킨슨병 발생일 차이가 되며, 내원 종료에 의한 중도절단의 경우 내원 중단일과 파킨슨

병 발생일 차이를 의미한다. 그러나 내원 종료에 의한 중도절단의 이유에 대해서는 자료 수집 방법의 제한으로 인하여 조사하지 않았다.



용어	용어 설명	정의
Subjects	연구 대상자	추적 기간을 포함하여 PD 유병기간이 3년 이상 경과한 환자
Age(yr)	연령	연구종료일(2013년8월31일) 시점 나이
Age of onset(yr)	PD 발생시 연령	PD 발생일 - 출생일
Age at study entry (yr)	연구 시작시점의 연령	본원 첫 내원 일 - 출생일
Disease duration at study entry(yr)	내원 전 유병기간(yr)	본원 첫 내원 일 - PD 발생일
Disease duration of FU(yr)	내원 후 유병기간(yr)	dementia 발생일 - 첫 내원 일(non-event군: 마지막 내원 일 - 첫 내원 일)
Survival time(yr)	치매진단 or 추적기간(yr)	dementia 발생일 - PD 발생일(non-event군: 본원 마지막 내원 일 - PD 발생일)

<그림 4.1> 변수 정의

예를 들어 1998년에 파킨슨병 증상이 시작되어 2001년 본원에 내원한 60세 남성 환자가 있다고 가정하자. 위에 표에서 age라는 것은 2013년 연구 종료일기준으로 현재 연령, 즉 약 72세가 되고, age of onset은 파킨슨병 증상 시작 연령인 약 57세가 되는 것이다. 또한 age of first clinic은 첫 내원일인 2001년의 연령인 60세가 된다. 그리고 미 치료 기간은 내원 전 유병기간으로 정의하였는데, 예를 든 환자를 기준으로 약 3년이 되는 것이다. 또, 이 환자가 연구종료 시점까지 치매 발생 없이 내원했다고 가정했을 때, 내원 후 치료기간은 약 12년이 되고, 중도절단 시간은 약 15년(72세-57세)으로 구할 수 있었다. 만약, 이 환자가 2009년에 치매가 발생했다고 가정하면, 사건 발생 기간인 생존 기간은 11년(68세-57세)이 된다.

4.2 인구학적 특성 및 임상특성

본 연구는 총 1193명의 환자를 대상으로 하였고 이들의 발병 당시와 평균연령은 60.09세, 추적 마지막 연령은 71.19세이었다. 성별로는 남자 402명(33.7%), 여자는 791(66.3%)명이었다. 평균 교육 받은 기간은 7.15년 이었고 증상 시작 후 평균 4.00년 후에 우리병원을 방문하였다. 총 1193명의 대상 환자들의 평균 내원기간은 3.89년이었다.

이들의 파킨슨병 증상 시작부터 마지막 내원일(파킨슨병 치매 환자들은 치매가 발생할 때까지의 시점)까지 추적기간을 포함한 유병기간은 평균 8.10년이었다.

추적 기간 동안 치매의 유무를 확인하기 어려운 환자는 12명이었는데, 이들은 연구 대상에서 제외하였다.

대상 환자들의 만성 질환(고혈압, 당뇨)의 유무로 살펴본 대상자 특징은 유질환자는 425명(35.6%)이었고, 두 질환이 없는 환자는 768(64.4%)이었다. 또한 내원초의 H-Y satage는 평균 2.31이었고, 내원 당시 K-MMSE 점수의 평균은 24.11였다. 자세한 대상자 특징은 다음<표4.1>와 같다.

1,193명 중 연구 종료 시 때까지 치매가 발생한 환자는 119명(10%)이었고, 중도절단 중 연구 종료 시까지 치매가 발생하지 않은 환자는 523명(43.8%), 연구 종료 전에 중도 절단된 환자는 551명(46.2%)이었다.

파킨슨병 발생 시점과 치매 진단 시점은 특정일로 정확히 예측하기 어렵고, 3-6개월 사이로 발생년도만 추정하여 생존 시간을 연단위로 측정 하였다. 따라서 월 단위 같은 정확한 생존 시간에 기반 한 통계적 방법 보다는 연단위의 구간 절단(interval censoring)을 반영한 고급 통계 방법이 요구된다(송일경 등, 2008). 그러나 파킨슨병의 시작으로부터 치매까지의 시간

은 보통 10년 전후로 소요되므로 연간단위로 구간절단 되지만, 이를 연속형으로 처리하여도 별 무리가 없는 것으로 판단되어 본 연구에서는 연단위의 생존 기간자료를 일반적인 생존 분석 기법을 통해서 분석 하였다.

<표 4.1> 시간 구간별 대상자 수 및 사건 발생과 중도 절단 현황

Time interval	n	Event	Censored	
			Right censored	Lost to Follow-up
[0 5)	1,193	3	72	96
[5 10)	1,022	52	287	324
[10 15)	359	44	139	106
[15 20)	70	16	19	22
[20 25)	13	2	5	1
[25 30)	5	1	0	2
[30 35)	2	1	1	0
[35 ∞)	0	0	0	0

<표 4.2> 대상자 특성

	Total	Dementia		t/χ ²	p-value
		Event	non		
Total	1,193	119(10.0)	1074(90.0)		
Sex					
Male	402(33.7)	31(7.7)	371(92.3)	3.46	0.063
Female	791(66.3)	88(11.1)	703(88.9)		
Age(yr)					
Mean±std	71.19±9.84	76.84±6.92	70.57±9.92	8.92	<0.001
Median(IQR)	72.0(65.0-78.0)	78.0(72.0-81.0)	72.0(65.0-77.0)	31.91	<0.001
Range	33.0-97.0	56.0-93.0	33.0-97.0		
Low(≤72)	603(50.5)	31(5.1)	572(94.9)	31.73	0.000
High(≥73)	590(49.5)	88(14.9)	502(85.1)		
Age of onset(yr)					
Mean±std	60.09±10.01	63.03±8.14	59.77±10.15	4.03	<0.001
Median(IQR)	61.0(54.0-67.0)	63.0(58.0-69.0)	61.0(53.0-67.0)	4.78	0.029
Range	24.0-85.0	40.0-85.0	24.0-84.0		
Low(≤61)	605(50.7)	50(8.3)	555(91.7)	4.00	0.046
High(≥62)	588(49.3)	69(11.7)	519(88.3)		
Age of first clinic(yr)					
Mean±std	64.30±9.78	68.92±7.45	63.79±9.88	6.86	<0.001
Median(IQR)	66.0(58.0-71.0)	69.0(64.0-74.0)	65.0(58.0-71.0)	24.36	<0.001
Range	29.0-90.0	48.0-90.0	29.0-90.0		
Low(≤65)	586(49.1)	33(5.6)	553(94.4)	24.20	<0.001
High(≥66)	607(50.9)	86(14.2)	521(85.8)		
untreatment period(yr)					
Mean±std	4.00±3.74	5.65±4.90	3.81±3.54	5.13	<0.001
Median(IQR)	3.0(1.0-6.0)	5.0(2.0-8.0)	3.0(1.0-5.0)	16.80	<0.001
Range	0.0-29.0	0.0-25.0	0.0-29.0		
Low(≤3)	657(55.1)	47(7.2)	610(92.8)	12.96	<0.001
High(≥4)	536(44.9)	72(13.4)	464(86.6)		
survival time(yr)					
Mean±std	8.10±3.71	10.62±4.52	7.82±3.50	8.02	<0.001
Median(IQR)	7.0(5.0-10.0)	10.0(8.0-13.0)	7.0(5.0-10.0)	49.52	<0.001
Range	4.0-33.0	4.0-31.0	4.0-33.0		
Low(≤7)	625(52.4)	26(4.2)	599(95.8)	49.43	<0.001
High(≥8)	568(47.6)	93(16.4)	475(83.6)		
≤4 yr	171(14.3)	3(1.8)	168(98.2)	43.72	<0.001
5-10 yr	755(63.3)	65(8.6)	690(91.4)		
11-20 yr	260(21.8)	48(18.5)	212(81.5)		
≥21 yr	7(0.6)	3(42.9)	4(57.1)		
Period of education(missing n=2)					
Mean±std	7.15±5.11	5.26±4.80	7.36±5.10	4.26	<0.001
Median(IQR)	6.0(3.0-12.0)	6.0(0.0-8.0)	6.0(3.0-12.0)	17.29	<0.001
Range	0.0-21.0	0.0-18.0	0.0-21.0		
Low(≤6)	657(55.2)	85(12.9)	572(87.1)	16.04	<0.001
High(≥7)	534(44.8)	32(6.0)	502(94.0)		
Chronic disease					
presence	425(35.6)	46(10.8)	379(89.2)	0.53	0.467
absence	768(64.4)	73(9.5)	695(90.5)		
Initial H-Y					
Mean±std	2.31±0.72	2.68±1.09	2.27±0.65	6.13	<0.001
Median(IQR)	2.5(2.0-2.5)	2.5(2.0-3.0)	2.0(2.0-2.5)	18.86	<0.001
Range	0.0-10.0	0.0-10.0	0.0-5.0		
≤2.5	968(81.3)	77(8.0)	891(92.0)	23.86	<0.001
≥3	223(18.7)	42(18.8)	181(81.2)		
Initial MMSE					
Mean±std	24.14±6.31	21.87±6.40	24.39±6.25	4.16	<0.001
Median(IQR)	26.0(22.0-28.0)	24.0(18.0-27.0)	26.0(23.0-28.0)	16.80	<0.001
Range	0.0-30.0	0.0-30.0	0.0-30.0		
Low(≤25)	544(45.6)	72(13.2)	472(86.8)	11.84	0.001
High(≥26)	649(54.4)	47(7.2)	602(92.8)		

Low, High: categorization by median

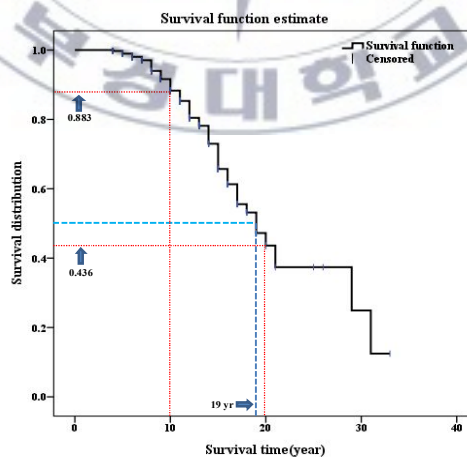
4.3 카플란 마이어 생존 곡선

연구 시작 2000년부터 2013년 8월까지 추적 조사를 바탕으로 카플란 마이어 생존 곡선(Kaplan-Meier survival curve)을 이용한 Median survival time(환자의 50%가 증상 시작부터 치매가 시작될 때까지의 시간)은 19.00년이였다.(IQR 15) 생존 함수의 분포는 다음 <표 4.3>, <그림 4.2>와 같다.

추정된 생존함수에서 보는 바와 같이 파킨슨병으로부터 치매 발생 시까지 10년 생존 확률은 88.3%, 20년 생존 확률은 43.6%로 추정된다. 즉, 파킨슨병 환자들 중 약 10% 정도는 약 10년 후에 치매가 발생하며, 약 50% 정도는 20년 후에 치매가 발생함을 알 수 있다.

<표 4.3> 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정

		Estimate	Std err
Mean		20.85	1.07
Quartile	Q3	29.00	4.62
	median	19.00	1.54
	Q1	14.00	0.59



<그림 4.2> 파킨슨병 치매 발생의 생존곡선

4.4 파킨슨병 치매 발생 영향 요인 비교

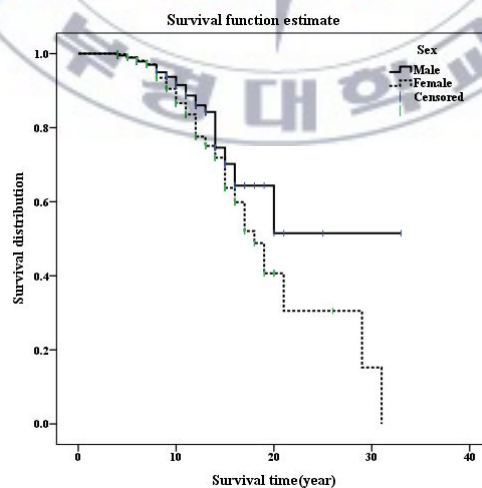
4.4.1 성별에 따른 생존 시간 추정

로그 순위 검정법(Log-rank test)을 이용한 성별에 따른 생존함수의 시간 추정 및 생존 곡선은 <표 4.4>와 그림<4.3>을 통해본 결과이다.

로그순위검정결과 검정통계량은 3.06, 자유도는 1, p-value는 0.080로 나타나서 두 집단 간의 생존 함수는 통계적으로 유의한 차이가 있다고는 할 수 없다. 따라서 성별로 차이는 파킨슨병 치매로의 발생, 생존기간에 영향을 준다는 통계적인 근거는 제시할 수 없었다.

<표 4.4> 성별에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정

		Sex estimate(Std err)	
		Male	Female
Mean		24.04(1.99)	19.53(1.18)
Quartile	Q3		29.00(6.29)
	median		18.00(1.00)
	Q1	14.00(0.83)	14.00(0.69)
Log Rank test(Mantel-Cox) χ^2 (p-value)		3.06 (0.080)	



<그림4.3> 성별에 따른 생존 곡선

4.4.2 현재 연령에 따른 생존 시간 추정

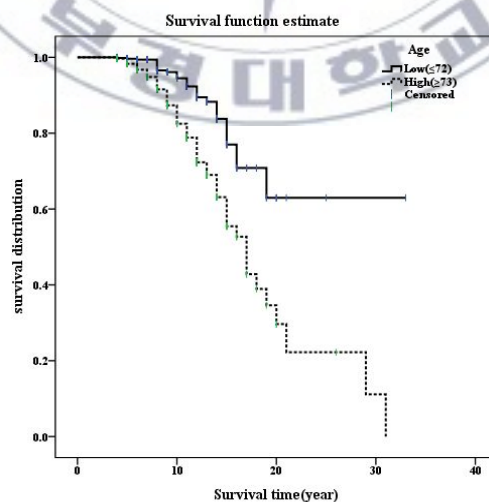
인구학적 특성에서 주어진 연령으로 median값을 을 중심으로 72세 미만, 73세 이상으로 분류한 현재 연령에 따른 생존 함수의 비교했다.

다음은, 현재 연령에 따른 나이의 생존 시간 추정 및 Kaplan-Meier 생존 곡선은 다음 <표 4.5>, <그림 4.4>과 같다.

로그순위검정결과 검정통계량은 28.77, p-value는 <0.001로 나타나서 72세 미만, 73세 이상의 나이에 따른 생존 함수가 통계적으로 유의한 차이가 있음을 알 수 있다. 즉, 73세 이상의 환자가 72세 미만 환자보다 파킨슨병 치매로의 발생기간이 짧다는 것을 유추해 볼 수 있다.

<표 4.5> 현재 연령에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정

		Age. estimate(Std err)	
		Low	High
Mean		26.10(1.48)	17.89(1.09)
Quartile	Q3		21.00(3.74)
	median		17.00(1.09)
	Q1	16.00(1.49)	12.00(0.73)
Rog Rank test(Mantel-Cox) χ^2 (p-value)		28.77 (<0.001)	



<그림 4.4> 현재 연령에 따른 생존 곡선

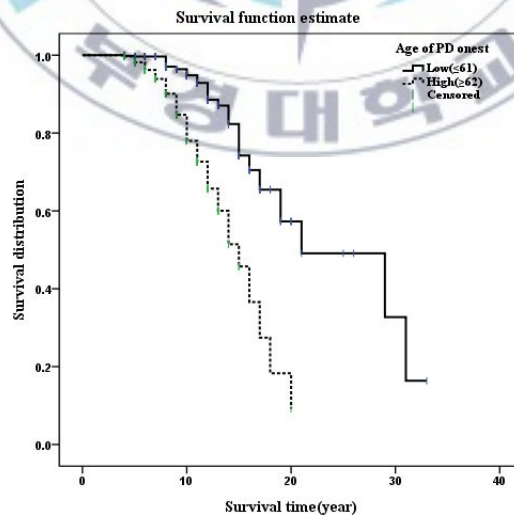
4.4.3 증상 발현 나이에 따른 생존 시간 추정

인구학적 임상특성에서 구해진 증상 발현 나이 median값을 중심으로 61세 미만과, 62세 이상으로 나누어 시간을 추정해 보았다. Log-rank test를 이용한 증상 발현 나이에 따른 생존 시간 추정, 생존곡선은 다음 <표4.6>, <그림4.5>과 같다.

로그순위검정결과 검정통계량은 51.06, p-value는 <0.001로 나타났다. 즉, 증상발현나이에 따른 파킨슨병 치매로의 생존 함수가 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이것은 62세 이상 환자가 61세 미만 환자보다 파킨슨병 치매로의 발생기간, 생존기간이 짧음을 알 수 있다.

<표 4.6> 증상 발현 연령에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정

			Age of onset estimate(Std err)	
			Low	High
Quartile	Mean		23.19(1.29)	14.37(0.55)
	Q3		31.00(1.68)	18.00(1.16)
	median		21.00(4.00)	15.00(1.09)
	Q1		15.00(0.74)	11.00(0.58)
Log Rank test(Mantel-Cox) χ^2 (p-value)			51.06 (<0.001)	



<그림4.5> 증상발현 나이에 따른 생존 곡선

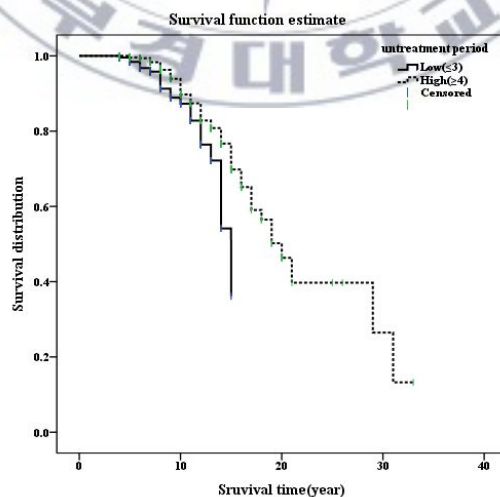
4.4.4 첫 내원 전 유병기간에 따른 생존 시간 추정

첫 내원 전 유병기간 또한 인구학적 임상적 특성에서 구해진 median 값을 기준으로 내원 전 3년 미만, 4년 이상으로 생존시간 추정과 생존곡선은 다음 <표4.7>, <그림4.6>과 같다. 이것은 본원 내원 전 유병기간에 따른 치매발생까지의 생존시간은 내원 전 유병기간이 길수록(≥ 4) 더 긴 것으로 나타나지만, 이것은 내원 전 유병기간이 길어져 전체적인 생존기간 역시 길어진 것으로 파악된다.

로그순위검정통계량은 8.051, p-value는 0.005으로 경계값을 가진다. 따라서 내원 전 유병기간이 길다고 해서 파킨슨병 치매로의 발생, 생존기간이 더 짧다는 통계적인 근거는 제시 할 수 없었다.

<표4.7> 첫 내원 전 유병기간에 따른 파킨슨병의 치매 발생의 생존 시간 추정

		Age of first clinic. estimate(Std err)	
		Low	High
Mean		13.44(0.23)	21.49(1.14)
Q3		-	31.00(3.72)
Quartile	median	15.00(0.93)	20.00(1.27)
	Q1	13.00(0.62)	15.00(0.71)
Log Rank test(Mantel-Cox) χ^2 (p-value)		8.051 (0.005)	



<그림4.6> 첫 내원 전 유병기간에 따른 생존 곡선

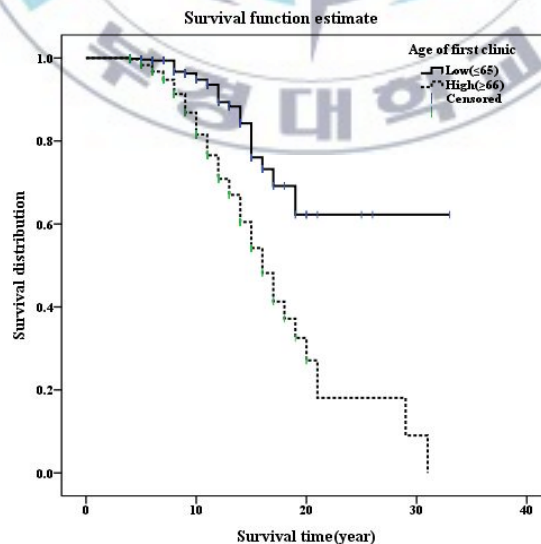
4.4.5 첫 내원 시 연령에 따른 생존 함수 시간 추정

첫 내원 연령을 인구학적 임상적 특성에서 구해진 median 값을 기준으로 65세 미만, 66세 이상으로 생존 시간 추정, 생존곡선은 다음 <표4.8>, <그림4.7>과 같다.

로그순위검정결과 검정통계량은 35.25로 p-value는 <0.001로 나타난다. 즉, 첫 내원 시 연령에 따라 파킨슨병 치매로의 발생, 생존 함수에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 첫 내원 시 66세 이상인 환자는 65세 미만의 환자보다 파킨슨병 치매로의 발생, 즉 생존기간이 더 짧다는 것을 알 수 있다.

<표 4.8> 첫 내원 연령에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정

		Age of first clinic. estimate(Std err)	
		Low	High
Quartile	Mean	26.00(1.42)	17.27(1.11)
	Q3		21.00(1.27)
	median		16.00(0.99)
	Q1	16.00(1.09)	12.00(0.73)
Log Rank test(Mantel-Cox) χ^2 (p-value)		35.25 (<0.001)	



<그림4.7> 첫 내원 연령에 따른 생존 곡선

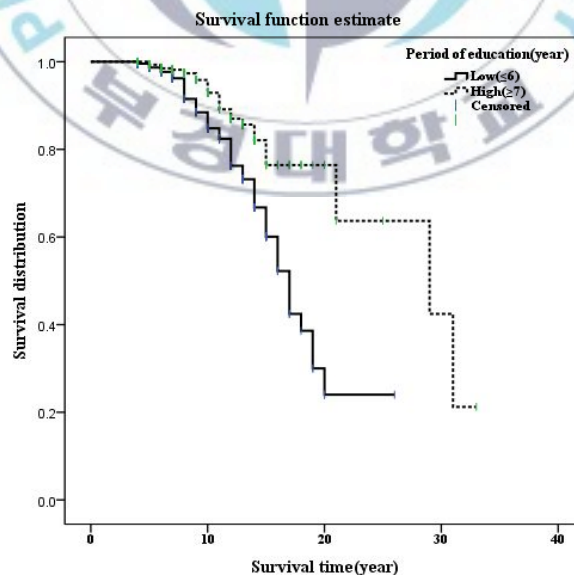
4.4.6 교육기간에 따른 생존 함수 시간 추정

인구학적 임상적 특성에서 구해진 median 값을 기준으로 6년 미만, 7년 이상으로 환자특성을 나누어 구한 생존 시간 추정, 생존곡선은 다음 <표 4.9>, <그림 4.8>과 같다.

로그순위검정결과 검정통계량은 17.29, p-value는 0.001로 나타났다. 즉, 교육기간에 따른 파킨슨병 치매의 발생, 생존 함수에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 교육기간이 짧은 환자는 교육이 긴 환자보다 파킨슨병 치매로의 발생, 생존기간이 짧음을 유추해 볼 수 있다.

<표 4.9> 교육기간에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정

		Period of education. estimate(Std err)	
		Low	High
Mean		17.23(0.75)	25.21(1.55)
Quartile	Q3	20.00(-)	31.00(-)
	median	17.00(0.80)	29.00(7.24)
	Q1	13.00(0.65)	21.00(4.73)
Log Rank test(Mantel-Cox) χ^2 (p-value)		17.29 (0.001)	



<그림 4.8> 교육기간에 따른 생존곡선

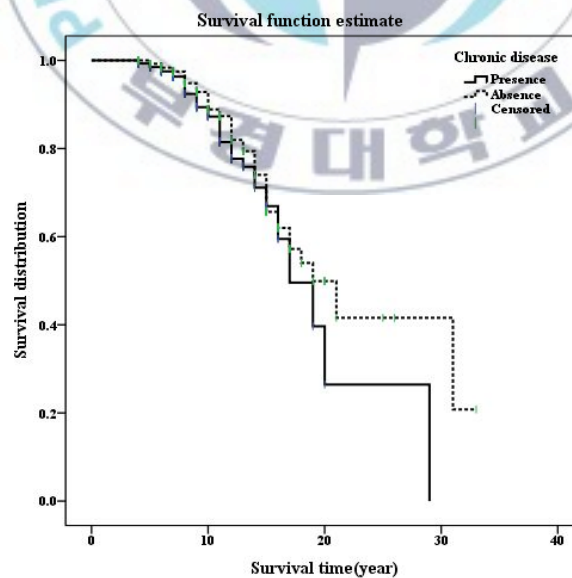
4.4.7 만성질환유무에 따른 생존 함수 시간 추정

우리나라 국민이 흔하게 가지고 있는 만성질환을 두 가지, 당뇨병과 고혈압의 유무로 나누어 생존 시간을 추정한 생존곡선은 다음 <표4.10>, <그림4.9>과 같다.

로그순위검정결과 검정통계량은 2.41, p-value는 0.121로 나타나서 두 집단 간 만성질환의 유무로는 생존함수가 통계적으로 유의한 차이가 있다고는 할 수 없다. 따라서 만성질환이 있다고 해서 파킨슨병 치매로의 발생이 더 빨라진다는 통계적인 근거는 제시할 수 없었다.

<표 4.10> 만성질환 유무에 따른 파킨슨병 치매 발생의 생존 시간 추정

		Chronic disease, estimate(Std err)	
		presence	absence
Mean		18.70(1.57)	21.90(1.31)
	Q3	29.00(-)	31.00(-)
Quartile	median	17.00(1.77)	19.00(1.77)
	Q1	14.00(1.37)	14.00(0.66)
Log Rank test(Mantel-Cox) χ^2 (p-value)		2.41 (0.121)	



<그림4.9> 만성질환 유무에 따른 생존 곡선

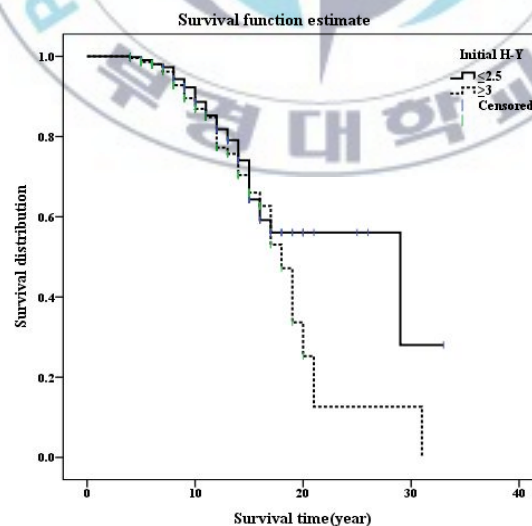
4.4.8 첫 내원 시 H-Y 점수에 따른 생존 함수 시간 추정

파킨슨병에서 질병의 단계를 나타내는 H-Y stage에 따른 생존 시간 추정을 인구학적 임상적 특성에서 구해진 median 값 2.5 이하, 3 이상을 기준으로 구했다. 첫 내원 시 측정된 H-Y stage에 따른 생존 시간 추정, 생존곡선은 다음 <표4.11>, <그림4.10>과 같다.

로그순위검정결과 검정통계량은 1.61, p-value는 0.205로 나타나서 두 집단 간의 생존함수는 통계적으로 유의한 차이가 있다고는 할 수 없다. 따라서 첫 내원 시 H-Y 점수가 낮다고 높은 점수의 환자보다 파킨슨병 치매로의 발생, 생존기간이 더 길다는 통계적인 근거는 제시할 수 없다.

<표4.11> 첫 내원 시 H-Y 점수에 따른 생존 시간 추정

		Initial H-Y. estimate(Std. err)	
		≤2.5	≥3
Mean		22.98(1.30)	17.84(1.31)
Quartile	Q3		21.00(0.99)
	median	29.00(8.59)	18.00(0.95)
	Q1	14.00(0.62)	14.00(1.06)
Log Rank test(Mantel-Cox) χ^2 (p-value)		1.61 (0.205)	



<그림4.10> 첫 내원 시 H-Y 점수에 따른 생존 곡선

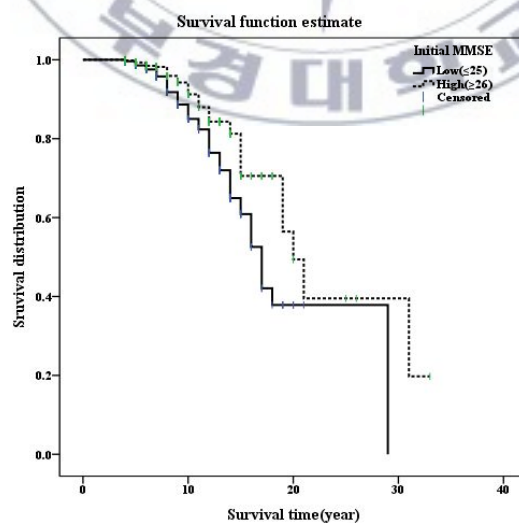
4.4.9 첫 내원 시 한국 간이 기억력 점수에 따른 생존 함수 시간 추정

인구학적 임상적 특성에서 구해진 median 값을 기준으로 25점미만, 26점 이상으로 나누어 구한 첫 내원 시 K-MMSE의 점수에 의한 생존 시간 추정, 생존곡선은 다음 <표4.12>, <그림4.11>과 같다.

로그순위검정결과 검정통계량은 9.86, p-value는 0.002로 나타났다. 첫 내원 시 K-MMSE 점수에 따른 생존 함수는 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 따라서 K-MMSE 26점 이상인 환자가 25점미만의 환자보다 파킨슨 병 치매 발생, 생존기간이 더 길다는 통계적인 근거를 제시할 수 있음을 유추해 볼 수 있다.

<표4.12> 첫 내원 시 K-MMSE 점수에 따른 시간 추정

		Initial MMSE. estimate(Std err)	
		Low	High
Mean		19.25(1.05)	22.38(1.63)
Q3		19.25(1.05)	22.38(1.63)
Quartile	median	17.19(21.30)	19.19(25.57)
	Q1	17.00(0.78)	20.00(1.29)
Log Rank test(Mantel-Cox) χ^2 (p-value)		9.86 (0.002)	



<그림 4.11> 첫 내원 시 K-MMSE 점수에 따른 생존 곡선

제 5절 Cox's proportional hazard model을 적용한 영향 요인

실제 임상에서는 생존과 관련되어 있는 여러 예후변수들의 영향력을 알아보는 다변량 분석법(multivariate analysis)이 특히 요구되며, 본 연구는 이러한 목적에 콕스의 비례위험모형(Cox's proportional hazard model; Cox, 1972)을 이용하였다.

다변량 분석방법으로 파킨슨병 치매의 생존함수에 영향을 주는 요인을 알아보기 위해 9개의 공변량을 고려한 콕스 비례모형을 적용한 결과표는 다음 <표5.1> 같다.

9개의 공변량을 고려한 콕스 비례 모형을 적용한 결과 p-value 가 0.001인 증상 시작연령, p-value가 0.031인 첫 내원 시 연령, p-value가 0.011인 교육 연수에 따른 결과가 유의한 값을 가졌다.

즉, 다른 공변량을 고려한 다변량 분석 시, 증상 시작 연령, 첫 내원 시 연령, 교육연수가 파킨슨병 치매로의 발생, 생존시간에 유의한 영향을 미치고 있음을 알 수 있다. 이들 세 개의 변수를 가지고 모형 적합한 Multivariate로 모형 결과를 보면, 증상 시작 연령이 61세 이하인 경우는 62세 이상 보다 위험도가 0.44배(95%, CI: 0.27-0.72), 첫 내원 시 연령이 65세 이하는 66세 이상보다 위험도가 0.57배(95%, CI:0.34-0.95)낮으며, 교육 연수가 낮은 그룹(6년 이하)은 높은 그룹(6년 이상)보다 위험도가 1.75배(95%, CI:1.14-2.70)높았다.

따라서, 통계적으로 유의한 증상 시작연령, 첫 내원 시 연령을 보정하였을 때, 교육 연수가 높을수록 파킨슨병으로부터 치매로 까지 진행 기간을 통계적으로 감소시킴을 알 수 있었다.

<표5.1.> 파킨슨병 치매 발생에 대한 위험 모형

	Univariate		Multivariate1		Multivariate2		Multivariate3*	
	HR(95% CI)	p-value	HR(95% CI)	p-value	HR(95% CI)	p-value	HR(95% CI)	p-value
Sex								
Male	0.70 (0.46-1.05)	0.087	1.03 (0.65-1.62)	0.915	0.99 (0.63-1.56)	0.970		
Female	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)			
Age(yr)								
Low(≤ 72)	0.35 (0.23-0.53)	<0.001	1.20 (0.60-2.39)	0.600				
High(≥ 73)	1 (reference)		1 (reference)					
Age of onset(yr)								
Low(≤ 61)	0.27 (0.18-0.39)	<0.001	0.52 (0.30-0.90)	0.021	0.44 (0.26-0.73)	0.002	0.44 (0.27-0.72)	0.001
High(≥ 62)	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
Age of first clinic(yr)								
Low(≤ 65)	0.32 (0.21-0.48)	<0.001	0.42 (0.21-0.82)	0.011	0.58 (0.34-0.99)	0.045	0.57 (0.34-0.95)	0.031
High(≥ 66)	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
Untrt period								
Low(≤ 3)	1.78 (1.18-2.69)	0.453	2.18 (1.38-3.44)	0.001				
High(≥ 4)	1 (reference)		1 (reference)					
Period of education(missing n=2)								
Low(≤ 6)	2.34 (1.54-3.56)	<0.001	1.65 (1.01-2.70)	0.044	1.66 (1.022.69)	0.042	1.75 (1.14-2.70)	0.011
High(≥ 7)	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
Chronic disease								
presence	1.34 (0.92-1.94)	0.128	0.99 (0.67-1.45)	0.938	0.99 (0.671.45)	0.947		
absence	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)			
Initial H-Y								
≤ 2.5	0.79 (0.54-1.15)	0.214	0.81 (0.53-1.22)	0.304	0.92 (0.611.38)	0.681		
≥ 3	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)			
Initial MMSE								
Low(≤ 25)	1.78 (1.23-2.58)	0.002	1.23 (0.80-1.88)	0.352	1.13 (0.731.73)	0.588		
High(≥ 26)	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)			
n			1,189		1,189		1,189	
-2 log LR χ^2 (p-value)			57.23(<0.001)		57.08(<0.001)		44.14(<0.001)	

* variable selection by stepwise(entry p-value=0.15, stay p-value=0.15)

제 5장 결론 및 고찰

5.1 결론

2000년 1월을 기준으로 동아대학교병원 신경과 파킨슨병센터를 처음 방문한 환자 중 추적기간을 포함하여 파킨슨병의 유병기간이 3년이 지난 환자 1193명을 대상으로 생존 분석한 결과 mean survival time은 19.00년이 었다. 즉, 한국인 파킨슨병 환자들의 경우 전체 환자의 50%가 파킨슨병 치매로 이행하는데 걸리는 시간은 약 19년으로 밝혀졌다. 본 연구에서 추적기간을 포함하여 유병기간이 3년을 경과한 환자들만을 대상으로 한 이유는 질환의 초기에는 파킨슨병과 파킨슨증후군을 포함한 유사 파킨슨질환들과의 감별이 쉽지 않은 경우가 드물지 않기 때문이다. 실제로 파킨슨병을 보는 전문가들에 의한 진단의 정확도가 70-80%에 불과하다(Hughes 등, 1991). 또한 파킨슨증상의 초기에 치매가 발생하는 루이소체 치매의 가능성을 배제하기 위해서이다.

파킨슨병에서 생존분석을 이용한 파킨슨병 치매의 유병률을 확인하는 연구는 매우 드물다. 그 이유는 우선, 모든 환자들을 증상의 시작부터 관찰하는 것이 현실적으로 매우 힘들다. 대개의 환자들이 파킨슨병의 운동증상이 시작한 후 일정한 시간이 경과한 후에 병원을 방문한다. 따라서 병원을 처음 방문하였을 때 이미 치매가 발생한 환자는 가족들로부터 병력을 역으로 추적하여 치매의 발생시점을 추정하여야 한다. 그러나 앞서 언급한대로 파킨슨병에서의 치매는 질환의 후반기에 대개 발생하므로 처음 내원할 때 파

킨슨병 치매를 가지고 오는 경우는 드물다.

그리고 파킨슨병 치매는 어느 시점에 갑자기 생기는 것이 아니고 서서히 발생하며 파킨슨병 치매를 확진할 수 있는 검사나 생체지표가 없고 임상적인 판단에 의존하여 발생시점을 잡아야 하기 때문에 생존분석에서 필요한 발생 시점이 애매할 수 있다. 따라서 가능한 정확한 파킨슨병 치매의 발생시점을 알기 위해서는 가능한 자주 일정한 간격을 두고 환자를 관찰하는 것이 중요하다. 따라서 생존분석을 이용하더라도 몇 년간의 간격을 두고 하는 검사를 통해서는 파킨슨병 치매의 발생시점을 정확히 알 수가 없다. 또한 파킨슨병에서 치매는 대개 질환의 후반기에 발생하므로(Emre 등, 2007) 그때까지 장기간 환자들을 추적하는 것이 용이하지 않아 많은 자료들이 절단된 상태로 남기 때문이다.

그러나 우리는 이번 연구에서 모든 환자를 최소한 3-6개월 간격으로 병원을 방문하게 하여 관찰하였고 필요하면 치매를 확인할 수 있는 검사를 수시로 시행하면서 환자의 인지기능과 일상수행능력이 감소하는 것을 확인하였기 때문에 이러한 문제를 극복할 수 있었다.

이전의 연구들도 증상의 시작시점부터의 유병기간을 포함하고 있지 않아 이들 연구를 토대로는 파킨슨병의 발생시점부터 파킨슨병 치매가 발생할 때까지의 기간을 예측하기가 힘들었다. Hughes 등(2000)의 연구에서도 평균 4년 정도의 유병기간이 지난 환자들을 대상으로 한 추적한 연구여서 우리가 알고자 하는 파킨슨병의 발생시점부터 파킨슨병 치매가 발생할 때까지의 기간을 알 수는 없었다. 다만 연구시작 시점에서의 4년을 포함하여 14년이 지나면 대상 환자들의 38%가 파킨슨병 치매로 이행함을 추정할 수 있었다.

한편, 본 연구에서 파킨슨병 치매로 이행한 환자들만을 대상으로 한 결과를 보면 파킨슨병의 증상시작부터 파킨슨병 치매로 이행할 때까지의

기간은 평균 10.6년이 소요되고 있음을 보여준다. 이는 이전의 연구 (Hughes 등, 2000)에서 평균 10년 전후가 소요된다는 결과와 유사하다.

따라서 이들 두 가지 종류의 연구를 종합해보면 파킨슨병에서 치매로 이행하는 환자들의 경우에는 10년 전 후의 비교적 빠른 시간에 치매로 이행되는데 반해서 전체 환자들의 절반이 치매로 이행되는데 걸리는 시간은 약 19년 정도가 걸려 파킨슨병 에서 파킨슨병 치매로 이행하는 데는 개인마다 가지고 있는 많은 상이한 요인이 존재함을 알 수 있다.

또한, 이러한 파킨슨병 치매로의 이행에 영향을 미치는 요인으로 콕스 비례 모형을 적용한 결과, 증상 시작 연령이 높을수록, 첫 내원 시 연령이 높을수록, 교육 연수가 낮을수록 파킨슨병 치매로의 생존 시간에 유의한 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다.

5.2 연구의 고찰

5.2.1 연구의 고찰

우리 연구는 다음의 몇 가지 장점을 가지고 있다. 첫째, 파킨슨병 치매의 역학연구에서 가장 중요하면서 어려운 점은 파킨슨병 치매를 정확하게 진단하는 점이다. 파킨슨병 치매를 진단하는데 필수요소인 일상생활 활동 장애를 확인할 수 있는 검사가 없는 상황에서 이전의 연구들에서와 같이 단순한 검사만으로 파킨슨병 치매를 진단하는 것은 위험할 수 있다. 최근에 Movement Disorder Society의 Task Force Team에서 파킨슨병 치매의 새로운 기준을 마련하였지만 가장 중요한 일상생활 수행활동 장애 여부에 대해서는 여전히 임상 의사의 판단에 맡기고 있는 실정이다. 그러나 우리들

의 연구에서는 외래에서 3-6개월 간격으로 직접 환자를 진료함과 동시에 보호자로부터 환자의 일상생활 수행활동 장애여부를 확인하는 과정을 거침으로써 치매의 발생여부를 더욱 정확하게 확인할 수 있었다. 기존의 다른 연구들이 baseline으로부터 일정한 시간간격을 두고 테스트한 결과를 바탕으로 치매의 발생을 확인하고 있는 것과는 달리 매 3-6개월 환자를 추적하면서 치매여부를 확인하였기 때문에 치매의 발생시점 또한 훨씬 정확히 잡아낼 수 있었다. 둘째, 기존의 연구들에서는 증상이 시작되고 일정한 시간이 지난 시점의 환자들을 대상으로 추적 조사하였기 때문에 질병의 초기 단계부터 파악하지 못한 단점이 있다. 따라서 생존분석에서 요구하는 기저시점부터의 자료를 활용하지 못하여 질병의 시작부터 치매로 이행하는데까지 걸리는 시간(time-to-event)을 정확히 알 수 없다. 그러나 우리들의 연구에서는 증상이 시작되는 시점부터의 자료를 활용하여 이러한 문제를 극복할 수 있었다. 셋째, 우리들의 연구에서는 추적기간을 포함하여 유병기간이 3년이 지난 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 파킨슨병의 진단의 정확성을 높일 수 있었고 한명의 신경과 의사가 모든 환자들을 판정하고 추적함으로써 파킨슨병 치매 진단의 일관성을 가질 수 있었다. 마지막으로, 1193명의 많은 환자들을 대상으로 한 대규모의 연구라는 장점을 가지고 있다.

5.2.2 연구의 제한점

그러나 우리들의 연구는 몇 가지 제한점도 아울러 가지고 있다.

우선, 3차 의료기관인 대학병원의 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 대부분 일차 혹은 이차 의료기관에서 전원 된 환자로서 community를 대표하는 환자라고 보기에 어려운 점이 있다. 그리고 추적기간을 포함하여

유병기간이 3년 지난 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 질병이 시작되고 3년 이내에 파킨슨병 치매가 발생된 환자들은 제외될 수 있다. 또한 이미 파킨슨병 치매인 상태로 병원을 처음 방문한 경우에는 병력을 통하여 파킨슨병 치매의 발생시점을 역으로 추정해야 했던 점 등이 제한점이다.



참고 문헌

- 김재우, 이상건, 하경민(1993). MPTP투여 후 C57BL/6 마우스의 행동 및 조직화학적 변화 : 파킨슨 질환의 실험적 모델, 대한신경과학회지 제11권 제2호, 175-180.
- 김재우(2006). 파킨슨 증상과 치매를 보이는 질환의 감별진단. In: 치매 임상적 접근, 아카데미아.
- 김호, 노맹석, 배종면, 손혜숙, 오민경, 유근영, 이무송, 전진호(2008). 의학연구 통계분석 에센스, 인제대학교 대학원 위임, 146p, 156p, 161-162p.
- 송경일, 최종수(2008). SPSS15를 이용한 생존자료의 분석. 40-54p, 57-62p, 71-72p.
- Aarsland D, Anderson K, Larsen JP, Lolk A and Kragh-Sorensen P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study, Arch Neurol Mar, 63(3): 837-844.
- Aarsland D, Kurz MW. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease, *Journal of the Neurological Sciences* Vol. 289, 18-22.
- AarslandD, Zaccai J, Brayne C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease, *Movement Disorders*, Vol.20, 1255-1263.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanko LS, Lopresti BJ, Constantine GMI. (2006). Cognitive correlates of cortical

- cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia, *Journal of Neurology*, Vol. 253, 242-247.
- Burker RE, Dauer WT, Vonsattel PG. (2008). A clitical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease, *Annals of Neurology*, Vol. 64, 485-491.
- Cummings JL (1998). Interllectual impairment in Parkinson's disease, *Journal of Geriatrics Psyciatry Neurology*, Vol.1, 24-36.
- Dubis B, Burn D, Goetz C. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorder Society Task Force, *Mov Disord*, Vol. 15, 22.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease, *Movement Disorder*, Vol. 22, 1689-1707.
- Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's disease in the UK, *Brain* ,Vol. 127, 550-560.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. (2005). Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa response problems dominate at 15years, *Movement*

- Disorders, Vol. 20, 190–199.
- Hoehn MM, Yahr MD. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality, *Neurology*, Vol. 17, 427–442.
- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ (1991). Idiopathic Parkinson's disease combined with multiple system atrophy, A clinicopathological report *Movement Disorders*, Vol.6, 342–346.
- Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham HS (2000). A 10-year study of the incidence and factor predicting dementia in Parkinson's disease, *Neurology*, Vol. 54, 1596–1603.
- Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, Sep;18(3): 149–154.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease,. *Movement Disorders*, Vol. 21, 1343–1349.
- Jesse S, Steinacker P(2009). Neurochemical approaches in the laboratory diagnosis of parkinson and parkinson dementia syndrome *CNS Neuoscience & Therapeutics*, Vol. 15, 157–182.
- Kim Y, Kim JW (2012). Toxic encephalopathy *International Journal of SH@W*, Vol, 3, 243–256.
- Kim Y, Kim JW, Cheong HK, Ito K. (1999). Idiopathic Parkinsonism superimposed manganese exposure, *Neurotoxicology*, Vol. 20, 249–252.

- Kovanr E, Horvath J, Bouras C. (2009). Neuropathology of Lewy body disorders. Brain Research Bulletin Vol. 80, 203-210.
- Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaro B, Mejia H, Stern Y, Marder K. (2000). Motor impairment in PD, American Academy of Neurology, Vol. 55, 542.
- Levy G, Schupt N, Tang MX. (2002). Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease, Annals of Neurology, Vol. 51, 722-729.
- Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaro B (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. Mov Disord Nov; 17(6): 1221-1226.
- Levy G.(2007). The relationship of Parkinson's disease with aging, Archives of Neurology, Vol. 64, 1242-1246.
- Murat Emre(2003). Dementia associated with Parkinson's disease, THE LANCER Neurology, Vol. 2, 230-231.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease, Neurology, Oct 25; 65(8): 1239-1245.
- Panov A, Dikalov S, Shalbuyeva N. (2005). Rotenone model of Parkinson disease, Journal of Biological Chemistry, Vol. 208, 42026-42035.
- Poewe W, Gauthier S, Aarsland D. (2008). Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia, International Journal of Clinical Practice, Vol. 62, 1581-1587.
- Reid WGJ, Hely MA, Morris JGL, Broe GA, Adena M, Sullivan

DJO. (1996). A longitudinal study of Parkinson's disease,
Journal of Clinical Neuroscience, Vol. 3, 327-333.

Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker
RA. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident
Parkinson's disease cohort, Brain Jul; 130(pt7): 1787-1798.



- 부 록 -

A1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale

I. Mentation, Behavior, Mood	
1. Intellectual Impairment	
0=none	
1=mild (consistent forgetfulness with partial recollection of events with no other difficulties	
2=moderate memory loss with disorientation and moderate difficulty handling complex problems	
3=severe memory loss with disorientation to time and often place, severe impairment with problems	
4=severe memory loss with orientation only to person, unable to make judgments or solve problems	
2. Thought Disorder	
0=none	3=occasional to frequent hallucination or delusions without insight, could interfere with daily activities
1=vivid dreaming	4=persistent hallucination, delusions, or florid psychosis
2="benign" hallucination with insight retained	
3. Depression	
0=not present	2=sustained depression for >1 week
1=periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for more than a few days or a week	3=vegetative symptoms (insomnia, anorexia, abulia, weight loss)
	4=vegetative symptoms with suicidality
4. Motivation/Initiative	
0=normal	2=loss of initiative or disinterest in elective (non-routine) activities
1=less of assertive, more passive	3=loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities
	4=withdrawn, complete loss of motivation

II. Activities of Daily Living	
5. Speech	
0=normal	2=moderately affected, may be asked to repeat
1=mildly affected, no difficulty being understood	3=severely affected, frequently asked to repeat
	4=unintelligible most of time
6. Salivation	
0=normal	2=moderately excessive saliva, has minimal drooling
1=slight but noticeable increase, may have nighttime drooling	3=marked excess of saliva with some drooling
	4=marked drooling, requires constant tissue or handkerchief
7.Swallowing	
0=normal	2=occasional choking
1=rare choking	3=requires soft food
	4=requires NG tube or G=tube
8.Handwriting	
0=normal	2=all words small but legible
1=slightly small or slow	3=severely affected, not all words legible
	4=majority illegible
9.Cutting Food/Handling Utensils	
0=normal	2=can cut most foods, some help needed
1=somewhat slow and clumsy but no help needed	3=food must be cut, but can feed self
	4=needs to be fed
10.Dressing	
0=normal	2=occasional help with buttons or arms in sleeves
1=somewhat slow, no help needed	3=considerable help required but can do something alone
	4=helpless
11.Hygiene	
0=normal	2=needs help with shower or bath or very slow in hygienic care
1=somewhat slow but no help needed	3=requires assistance for washing, brushing teeth, going to bathroom
	4=helpless

12.Turning in Bed/Adjusting Bed Clothes	
0=normal	2=can turn alone or adjust sheets but with great difficulty
1=somewhat slow, no help needed	3=can initiate but not turn or adjust alone
	4=helpless
13.Falling (unrelated to freezing)	
0=none	2=occasional, less than one per day
1=rare falls	3=average of once per day
	4= >1 per day
14.Freezing When Walking	
0=normal	2=occasional falls from freezing
1=rare, may have start hesitation	3=frequent freezing, occasional falls
	4=frequent falls from freezing
15.Walking	
0=normal	2=moderate difficulty, requires no assistance
1=mild difficulty, may drag legs or decrease arm swing	3=severe disturbance, requires assistance
	4=cannot walk at all even with assistance
16.Tremor (symptomatic complaint of tremor in any part of body)	
0=absent	2=moderate, bothersome to patient
1=slight and infrequent, not bothersome to patient	3=severe, interferes with many activities
	4=marked, interferes with many activities
17.Sensory Complaints Related to Parkinsonism	
0=none	2=frequent, but not distressing
1=occasionally has numbness, tingling and mild aching	3=frequent painful sensation
	4=excruciating pain
III. Motor Exam	
18.Speech	
0=normal	2=monotone, slurred but understandable, mod. impaired
1=slight loss of expression, dictation volume	3=marked impairment, difficult to understand
	4=unintelligible
19.Facial Expression	
0=normal	2=slight but definite abnormal diminution in expression
1=slight hypomymia, could be poker face	3= mod. hypomymia, lips parted some of the time

	4=masked or fixed face, lips parted 1/4 of inch or more with complete loss of expression
20.Tremor at Rest	
0=absent	Face, lips, chin
1=slight and infrequent	Hands: right, left
2=mild and present most of the time	Feet: right, left
3=moderate and present most of the time	
4=marked and present most of the time	
21.Rigidity	
0=absent	Neck
1=slight or only with activation	Hands: right, left
2=mild/moderate	Feet: right, left
3=marked, full range of motion	
4=severe	
22. Action or Postural Tremor	
0=absent	2=moderate, present with action
1=slight, present with action	3= mod. Present with action & posture holding
	4=marked, interferes with feeding
23.Finger Taps	
0=normal	2=moderate impaired. Definite, early fatiguing, may have occasional arrests
1=mild slowing, and/or reduction in amp.	3=severely impaired. Frequent hesitations and arrests
	4=can barely perform
24.Hand Movements (open and close hands in rapid succession)	
0=normal	2=moderate impaired. Definite, early fatiguing, may have occasional arrests
1=mild slowing, and/or reduction in amp.	3=severely impaired. Frequent hesitations and arrests
	4=can barely perform
25.Rapid Alternating Movements (pronate and supinate hands)	
0=normal	2=moderate impaired. Definite, early fatiguing, may have occasional arrests
1=mild slowing, and/or reduction in amp.	3=severely impaired. Frequent hesitations and arrests
	4=can barely perform

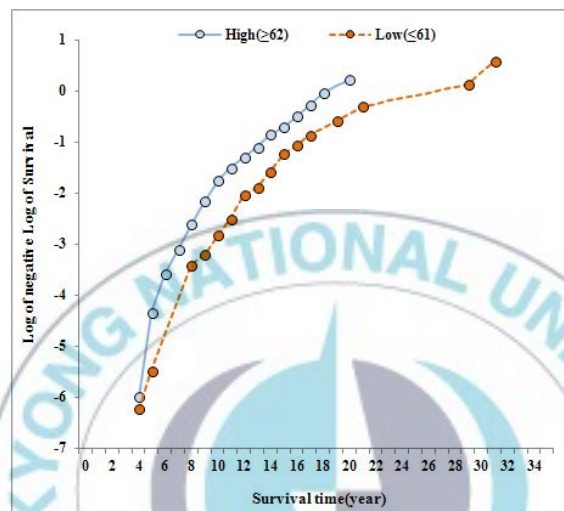
26.Leg Agility (tap heel on ground, amp. should be 3 inches)	
0=normal	2=moderate impaired. Definite, early fatiguing, may have occasional arrests
1=mild slowing, and/or reduction in amp.	3=severely impaired. Frequent hesitations and arrests
	4=can barely perform
27.Arising From Chair (pt. arises with arms folded across chest)	
0=normal	2=pushes self up from arms or seat
1=slow, may need more than one attempt	3=tends to fall back, may need multiple tries but can arise without assist
	4=unable to arise without help
28.Posture	
0=normal erect	2=definitely abnormal, mod. stooped, may lean to one side
1=slightly stooped, could be normal for older person	3=severely stooped with kyphosis
	4=marked flexion with extreme abnormality of posture
29.Gait	
0=normal	2=walks with difficulty, little or no assistance, some festination, short steps or propulsion
1=walks slowly, may shuffle with short steps, no festination or propulsion	3=severe disturbance, frequent assistance
	4=cannot walk
30.Postural Stability (retropulsion test)	
0=normal	2=would fall if not caught
1=recovers unaided	3=falls spontaneously
	4=unable to stand
31. Body Bradykinesia/Hypokinesia	
0=none	2=mild slowness and poverty of movement, definitely abnormal, or decreased amplitude of movement
1=minimal slowness	3=moderate slowness, poverty, or small amplitude
	4=marked slowness, poverty, or amplitude
IV. Complications of Therapy (in the past week)	
A. Dyskinesias	
32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesia present?	

0=none	2=26-50% of day
1=1-25% of day	3=51-75% of day
	4=76-100% of day
33. Disability: How disabling are the dyskinesia?	
0=none	2=moderately disabling
1=mildly disabling	3=severely disabling
	4=completely disabling
34. Painful Dyskinesias	
0=no painful dyskinesia	2=moderate
1=slight	3=severe
	4=marked
35. Presence of Early Morning Dystonia	
0=no	1=yes
B. Clinical Fluctuations	
36. Are any "off" periods predictable as to timing after a dose of medication?	
0=no	1=yes
37. Are any "off" periods unpredictable as to timing after a dose of medication?	
0=no	1=yes
38. Do any of the "off" periods come on suddenly?	
0=no	1=yes
39. What proportion of the waking day is patient "off" on average?	
0=none	2=26-50% of day
1=1-25% of day	3=51-75% of day
	4=76-100% of day
C. Other Complications	
40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?	
0=no	1=yes
41. Does the patient have any sleep disturbances?	
0=no	1=yes
42. Does the patient have symptomatic orthostasis?	
0=no	1=yes
V. Modified Hoehn and Yahr Staging	
Stage 0	No signs of disease
Stage 1	Unilateral disease
Stage 1.5	Unilateral plus axial involvement
Stage 2	Bilateral disease, without impairment of balance

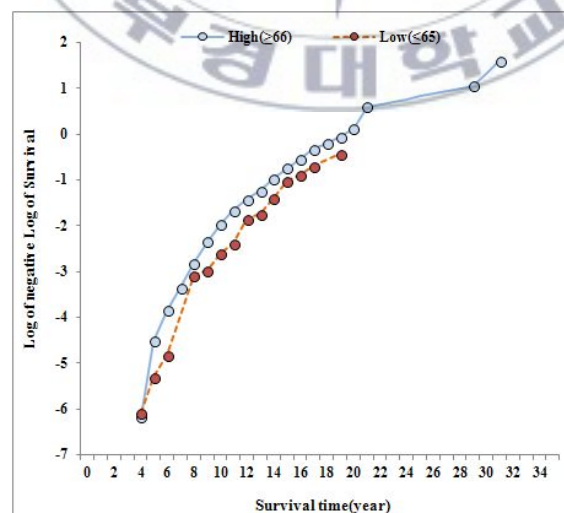
Stage 2.5	Mild bilateral disease, with recovery on pull test
Stage 3	Mild to moderate bilateral disease; some postural instability
Stage 4	Severe disability; still able to walk or stand unassisted
Stage 5	Wheelchair bound or bedridden unless aided
VI. Modified Schwab and England Activities of Daily Living	
100%	Completely independent. Able to do all chores without slowness, difficulty, or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.
90%	Completely independent. Able to do all chores with some degree of slowness, difficulty, and impairment. Might take twice as long. Beginning to be aware of difficulty.
80%	Completely independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowness.
70%	Not completely independent. More difficulty with some chores. Three to four times as long in some. Must spend a large part of the day with chores.
60%	Some dependency. Can do most chores, but exceedingly slowly and with much effort. Errors; some impossible.
50%	More dependent. Help with half, slower, etc. Difficulty with everything.
40%	Very dependent. Can assist with all chores, but few alone.
30%	With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.
20%	Nothing alone. Can be a slight help with some chores. Severely invalid
10%	Totally dependent, helpless. Complete invalid.
0%	Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel functions are not functioning. Bedridden.

A2. Cox 비례위험모형의 비례성 가정 검토 (<표 4.12>의 multivariate model 3에서)

1) 파킨슨병 증상 발현 연령



2) 첫 내원 시 연령



3) 교육기간

