의학박사 학위논문

빅데이터를 이용한 파킨슨병 환자에서의 뇌심부자극술 이후 사망률 및 사망원인

Mortality and cause of death of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease using big data

울산대학교 대학원
의 학 과
김 아 로

빅데이터를 이용한 파킨슨병 환자에서의 뇌심부자극술 이후 사망률 및 사망원인

지 도 교 수 이 지 호

이 논문을 의학박사 학위 논문으로 제출함

2022 년 2 월

울산대학교 대학원
의 학 과
김 아 로

김아로의 의학박사 학위 논문을 인준함

심사위원 김 재 우 (인)

심사위원 이 무 송 (인)

심사위원 권 지 현 (인)

심사위원 양 희 준 (인)

심사위원 이 지 호 (인)

울 산 대 학 교 대 학 원

2022 년 2 월

국문 요약

연구 목적

이번 연구의 목적은 우리나라 전체 파킨슨병 환자 중에서 뇌심부자극술을 시술 받은 대상자의 사망률, 사망률에 영향을 주는 요인 및 사망원인 등 뇌심부자극술의 자연사를 조사하고, 사회경제적 지위에 따른 사망률의 차이를 알고자 하였다.

연구대상 및 방법

본 연구는 국민건강보험공단 공개데이터인 맞춤형 자료를 이용하여 우리나라 전체 보험자료를 분석한 것이다. 2002년부터 2019년까지의 전체 데이터 중 파킨슨병 진단코드를 가진 환자를 추출하여 분석하였다. 사망원인에 대한 자료는 통계청에 사망원인 연계를 통하여 얻었다.
분석의 대상이 되는 목표 변수는 두 가지였다.
1. 우리나라 뇌심부자극술 이후의 사망률, 사망률에 영향을 주는 요인 및 사망원인
2. 사회경제적 지위에 따른 사망률의 차이

결과

2005년부터 2017년까지 국내에서 파킨슨병으로 진단받은 156,875명 중 1079명의 환자가 뇌심부자극술을 시행하였고 평균 10.55±0.21년의 추적 기간 동안 2019년 기준으로 이중 사망한 사람은 총 251명(23.26%)이었으며, 뇌심부자극술 이후의 사망원인에 대해 제8차 한국표준질병▪사인분류기준으로 분류하였을 때 신경계통의 질환으로 사망한 경우가 48.21%로 가장 많았다. 진단 시 나이 또는 수술 시 나이가 높을수록 사망률이 높았으며, 남성이 유의하게 높은

사망률을 보였다. 동반질환 중에는 수술 후 치매와 골절 진단이 사망률의 위험요인으로 나타났다. 사회경제적 요인은 사망률과 관련이 적었다.

결론

이 연구는 우리나라 전체 인구집단을 대상으로 파킨슨병 환자 중에서 뇌심부자극술 이후의 사망률을 조사한 최초의 결과라는 점에서 의미가 있다. 뇌심부자극술 후의 사망원인은 원래 가지고 있던 파킨슨병이 가장 많았다. 진단 시 나이 또는 수술 시 나이가 높을수록, 또한 남성이 유의하게 높은 사망률을 보였고, 수술 후 치매와 골절 진단이 사망률의 위험요인으로 나타났으나 사회경제적 요인은 사망률과 관련이 적었다. 약물치료 군과의 비교나 파킨슨병의 중증도가 사망률에 미치는 영향에 관해서 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 또, 수술 후 사망률의 성별 차이에 보고는 일관되지 않으며, 아직 기전에 대한 명확한 설명이 없는 만큼 추후에 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

중심단어: Parkinson's disease, deep brain stimulation, mortality, national cohort study, socioeconomic status

목 차

국문 요약 i

목 차 iii

표 차례 v

그림 차례 vi

서론 1

1. 연구 배경 1

1) 뇌심부자극술에 대한 연구 1

2) 사회경제적 지위와 파킨슨병에 관한 연구 2

3) 파킨슨병과 동반질환들 3

2. 연구 목적 3

3. 연구 목표 4

연구대상 및 방법 5

1. 자료원 및 연구집단 5

2. 변수의 정의 6

3. 흐름도 7

4. 통계분석방법 8

연구 결과 10

1. 뇌심부자극술 환자의 인구사회학적 요인 및 임상적 특성 10

2. 뇌심부자극술 시행 이후 사망률에 영향을 주는 위험 요인 14

3. 성별에 따른 사회경제적 지위와 사망률에 관한 분석 18

4. 연령에 따른 사회경제적 지위와 사망률에 관한 분석 20
5. 치매유무에 따른 사회경제적 지위와 사망률에 관한 분석 22
6. 골절유무에 따른 사회경제적 지위와 사망률에 관한 분석 24
7. 뇌심부자극술 이후 사망원인에 대한 분석 26
8. 색인 날짜 이후의 연도별 생존자의 생명표 28
고찰 46
1. 뇌심부자극술 시행대상자의 사망률 46
2. 뇌심부자극술 이후의 사망원인 54
3. 뇌심부자극술 환자의 사망률과 사회경제적 지위 56
4. 본 연구의 제한점 및 강점 58
결론 59
참고 문헌 60
Abstract 66

표 차례

Table 1. Demographics and clinical characteristics of DBS group 11

Table 2. Unadjusted & adjusted hazard ratios (HRs) for mortality among DBS group 16

Table 3. Gender specific adjusted hazard ratios (HRs) for mortality among DBS group according to SES 19

Table 4. Age specific adjusted hazard ratios (HRs) for mortality among DBS group according to SES 21

Table 5. Dementia specific adjusted hazard ratios (HRs) for mortality among DBS group according to SES 23

Table 6. Fracture specific adjusted hazard ratios (HRs) for mortality among DBS group according to SES 25

Table 7. Cause of death after surgery 27

Table 8. Life tables for survivors by years followed after index date 29

Table 9. Reported rates of mortality with DBS in PD patients 51

그림 차례

Figure 1. Flow chart of case selection..... 9

Figure 2. Kaplan Meier curve of total DBS group.....30

Figure 3. Kaplan Meier curve by gender.....31

Figure 4. Kaplan Meier curve by age group at diagnosis.....32

Figure 5. Kaplan Meier curve by age group at surgery.....33

Figure 6. Kaplan Meier curve by region.....34

Figure 7. Kaplan Meier curve by income.....35

Figure 8. Kaplan Meier curve by insurance.....36

Figure 9. Kaplan Meier curve by CCI.....37

Figure 10. Kaplan Meier curve by hypertension.....38

Figure 11. Kaplan Meier curve by diabetes mellitus.....39

Figure 12. Kaplan Meier curve by dyslipidemia.....40

Figure 13. Kaplan Meier curve by pneumonia.....41

Figure 14. Kaplan Meier curve by osteoporosis.....42

Figure 15. Kaplan Meier curve by depression.....43

Figure 16. Kaplan Meier curve by dementia.....44

Figure 17. Kaplan Meier curve by fracture.....45

서론

1. 연구 배경

1) 뇌심부자극술에 대한 연구

파킨슨병(Parkinson's disease, PD)은 진전, 강직, 운동완화와 같은 주요 운동 증상과 자세 및 보행 장애를 초래하는 진행성 신경퇴행성 장애이다. 운동증상에 대해서 약물치료는 초기에는 매우 효과적인 것으로 알려져 있으나 후기에는 이상운동증이 나타나거나 약효소진(wearing off) 등의 증상으로 약물치료만으로 증상을 조절하기가 힘들게 된다.[1] 1995년에 파킨슨병 환자에서 처음으로 외과적으로 이식된 장치를 통해서 양측 시상하핵(subthalamic nucleus, STN)에 고주파의 연속 전기 자극을 사용하는 뇌심부자극술(deep brain stimulation, DBS)을 시행하여, 운동증상의 호전이 보고되었고,[2] 이후 무작위 비교연구에서 시상하부 뇌심부자극술이 약물치료군보다 운동합병증 조절에 효과적이고 삶의 질을 개선시키는 것으로 보고되면서 약물에 불응하는 진행성 파킨슨병의 운동증상에 대한 효율적인 치료법으로 확립되었다.[3-5] Deuschl 등의 보고에 의하면 삶의 질은 뇌심부자극술 군에서 64%가 개선되었고 약물치료군에서는 36%가 개선되었으며 운동변동(motor fluctuation) 증상은 뇌심부자극술 군의 71%에서 호전이 되었고 약물치료군에서는 27%에서 호전되었다.[3] Weaver 등도 2009년에 진행성 파킨슨병 환자에서 뇌심부자극술이 약물 치료 군에 비해 이상운동증이나 운동기능, 6개월후 삶의 질 개선에 효과적인 것으로 보고 하였다.[4] 뇌심부자극술 군에서는 운동기능이 71% 개선되었고, 약물치료군에서는 운동기능이 32% 개선되었다.

뇌심부자극술의 이런 효과는 파킨슨병이 진행하여 axial sign이 나타나면서 효과가 떨어짐에도 불구하고, 연구에 따라 적어도 5-10년은 지속되는 것으로 알려져 있다.[6-9] Krack 등은 5년동안 49명의 시상하핵 뇌심부자극술 환자를 추적하였고 off medication 동안에 운동증상 호전과 on medication 동안의 이상운동증의 호전이 5년이상 현저히 지속되는 것을 보고하였다.[6] Moro 등은 다기관연구에서 5-6년동안 35명의 시상하핵 뇌심부자극술 시행환자와 16명의 내측 창백핵 (globus pallidus internus, GPi) 뇌심부자극술 환자를 추적관찰 하였고 운

동기능의 향상과 함께 이상운동증 및 운동변동의 감소에 있어서 뇌심부자극술의 효과가 지속되는 것을 확인하였다.[7] Fasano 등은 8년동안 시상하핵 뇌심부자극술 환자의 운동 및 인지결과를 추적한 결과, 뇌심부자극술이 인지나 행동에 대해 안전한 시술이었지만 질병이 진행되면서 나타나는 약물 내성 및 뇌심부자극술 내성 파킨슨 증상들의 출현으로 인해 질병의 진행 후반부에는 전체적인 이점이 부분적으로 감소한다고 보고하였다.[8] Castrioto 등은 18명의 환자를 10년동안 추적하였으며 시상하핵 뇌심부자극술의 운동기능 향상에 대한 효과가 10년동안 전반적으로 지속되는 것을 확인하였다.[9]

파킨슨병 환자들은 파킨슨병이 없는 사람들보다 기대수명이 짧다.[10] 뇌심부자극술이 실제로 파킨슨병환자에서 기대수명을 늘리는지에 관해 여러 연구가 있었다. Roca등은 2002년부터 2012년까지 184명의 뇌심부자극술을 시행한 파킨슨병 환자를 평균 50개월동안 추적하였다.[11] 총 사망률은 8.15%였고 연평균사망률은 1.94%, 사망 평균 나이는 67세였다. 생존율은 3년째에 99%, 5년째에 94%였다. 대부분의 사망은 뇌경색, 심근경색, 다른 혈관/심장 질환 또는 감염과 연관되어 있었고 한 건의 자살을 보고하였다. Henriksen 등은 1998년에서 2003년에 시상하핵 뇌심부자극술을 시행한 79명의 환자를 추적하였고 10년 추적기간동안 30%의 환자가 사망하였다.[12] 국내에서는 류 등이 뇌심부자극술의 사망률에 대한 보고를 하였다.[13] 이러한 연구들은 단일 센터 혹은 일부지역에서 수행하거나 작은 샘플 크기로 수행되거나 일부 인구집단에서 수행되었다는 제한점이 있었다.

2) 사회경제적 지위와 파킨슨병에 관한 연구

2019년의 보고에 의하면 대한민국에서 파킨슨병의 연간 발병률은 100,000명당 22.5-27.8명으로 파킨슨병의 발병률과 유병률은 해마다 점점 더 증가하고 있다.[14] 파킨슨병 환자는 진단 후 10년까지 생존할 수 있지만 파킨슨병이 진행함에 따라 심각한 신체적, 정신적 장애로 인해 독립적인 생활이 불가능하게 된다.[15] 또한 파킨슨병에 필요한 의료 비용은 다른 신경학적 질환 중에서도 가장 높은 비용 중 하나로 알려져 있다.[16] 그러므로 파킨슨병의 진행은 환자와 그들의 가족에 부정적인 영향을 끼치고 사회경제적 부담을 증가시키게 된다.[16-18]

질병위험과 관련된 사회경제적 지위(socioeconomic status: SES)에 대한 연구는 질병의 원인 및 의료자원에 대한 평등한 이용과 관련된 의료정책의 개발에 대한 환경 및 사회경제적 요인의 역할에 대한 새로운 가설을 설정하는데 유용하다.

많은 연구들에서 더 낮은 사회경제적 지위가 질병의 높은 유병률 및 사망률과 연관 있는 것으로 보고되었다.[19,20] 그러나 파킨슨병에서 사망률에 관해 사회경제적 지위의 역할을 연구한 논문은 많지 않다. 우리나라에서는 윤 등이 2020년에 국민건강보험공단의 표본자료를 이용하여 파킨슨병의 사망률과 사회경제적 지위에 관한 보고를 했다.[21] 하지만 아직까지 뇌심부자극술과 관련하여, 사회경제적 지위에 따른 사망률에 관한 보고는 드물다. Genc 등은 가계 소득이 높은 파킨슨병 환자가 가계소득이 낮은 환자군에 비해 뇌심부자극술 1년후 더 나은 기능 개선을 보였으나 그것이 전반적인 삶의 질이나 임상적인 호전과 연결되지는 않았다고 보고하였다.[22] Willis 등은 2007년부터 2009년까지 뇌심부자극술에 적응증이 되는 파킨슨병 환자 중 657,000명의 메디케어 수혜자를 대상으로 인구사회학적, 사회경제적, 임상적 요인을 분석하였는데, 인종에 관해서는 흑인과 아시아인이, 여자보다는 남자에서 뇌심부자극술을 덜 받는 경향을 보였고, 사회경제적 지위가 높은 군이 더 뇌심부자극술을 많이 받는 경향을 보였다고 보고하였다.[23] 그러나, 기존의 연구들은 일부 지역 또는 일부 센터에서 시행되거나, 일부 인구집단에서 수행되었다는 제한점이 있었다.

3) 파킨슨병과 동반질환들

파킨슨병은 주로 50대이상에서 발생을 하며 만성질병들이 동반될 확률이 높다. 파킨슨병에서 질병이 진행할수록 낙상의 위험이 높아지고 낙상은 골절로 이어져서 심각한 기능장애를 초래하게 된다.[24] 동반질환의 부담은 파킨슨병에서 사망률에 대한 중요한 예후 인자일 수 있으나 파킨슨병의 예후에 미치는 영향은 아직 명확하지 않다.[25,26]

2. 연구 목적

이번 연구의 목적은 대표적인 국가 전체 인구 기반 코호트에서

뇌심부자극술 이후의 사망률과 사망률에 영향을 미치는 요인, 그리고, 사망원인 등 뇌심부자극술의 자연사를 조사하고 사회경제적 지위에 따른 뇌심부자극술 이후의 사망률의 차이를 알고자 하였다.

3. 연구 목표

이번 연구에서의 구체적인 연구목표는 다음과 같다.

첫째, 뇌심부자극술 이후의 사망률과 사망률에 영향을 미치는 요인, 그리고, 사망원인 등 뇌심부자극술의 자연사를 조사한다.

둘째, 사회경제적 지위에 따른 뇌심부자극술 시행 이후의 사망률의 차이를 확인한다.

연구대상 및 방법

1. 자료원 및 연구집단

우리나라는 전국민을 대상으로 단일 국민건강보험제도를 운영하고 있으며 2016년 기준으로 의료급여 1,509,000명, 건강보험 50,763,000명에게 의료보장을 제공하고 있다.[27] 가장 낮은 소득 계층의 사람들은 일반 세금을 재원으로 하는 의료급여의 적용을 받는다. 국민건강보험공단(National Health Insurance Service, NHIS)는 의료기관 이용정보와 국제질병분류 10차 개정(International Classification of Diseases, 10th Revision, ICD-10)에 따른 진단코드 처방기록을 수집하고 있다. NHIS는 2002년부터 모든 보험자료를 건강보험자료 공유서비스를 통해 공공데이터로 개방 및 공유하고 있으며 이 데이터베이스는 등록자의 사회인구학적 정보, 외래 입원치료, 시술, 진단코드, 약물 처방 정보 등을 포함하고 있다.

또한, 대한민국 정부는 희귀질환 및 중증난치성질환에 대해 산정특례제도를 운영하고 있으며 해당 질병에 대해서는 본인 부담률이 10%로 경감이 된다. 파킨슨병은 산정특례에 해당이 되며 산정특례여부는 국민건강보험 공단이 배부한 동일한 진단기준에 의한 의사의 진단을 국민건강보험공단에서 검토하는 방식으로 진행한다.

본 연구는 2005년에서 2017년까지 12년간 국민건강보험공단 자료를 이용하여 이루어졌으며 이 기간 동안 국내에서 시행된 비급여 진료를 제외한 모든 청구자료를 참고하였다. 사망원인에 대한 자료는 통계청과 연계해서 얻었다.

파킨슨병은 ICD 10 코드(G20)과 산정특례 코드(V124)가 같이 있는 경우로 정의하였으며 이 정의는 이전 우리나라 파킨슨병의 역학 연구들에서 사용되었다.[28,29]

첫 진단날짜(Index date)는 처음으로 G20 또는 V124가 입력된 날짜로 정의하였고 두 시기가 다르다면 먼저 진단이 입력된 날짜를 index date로 삼았다. 파킨슨병 진단 시 연령은 50세 미만, 50-59세, 60-69세, 70세 이상의 네 그룹으로 분류하였고 수술 시 연령은 50세 미만, 50-59세, 60-69세, 70세 이상의 네 그룹으로 분류하였다.

본 연구는 울산대학교병원 기관생명윤리위원회로부터 승인되었으며(UUH 2020-12-018)이며, 연구의 진행은 심의를 받은 이후 이루어졌다.

2. 변수의 정의

뇌심부자극술

뇌심부자극술은 국내에서는 2000년에 최초로 파킨슨병 환자에서 시행되었고 2005년부터 국민건강보험에서 의료보험혜택이 적용되고 있다. 처치 코드인 S4738 및 S0471 코드를 사용하였고 대상자가 파킨슨병에서 뇌심부자극술을 시행한 경우이기 때문에 G20과 V124가 있는 대상자에서 추출하였다.

사회경제적 지위

사회경제적지위에 관한 자료를 통해 얻을 수 있는 내용은 거주지와 수입 및 건강보험자격에 관한 자료였다. 거주지는 서울, 대도시권, 농촌권으로 구분하였다. 거주지가 행정구역상 서울에 위치하면 서울로 정의하였다. 대한민국에서 총 인구가 100만명 이상의 광역시인 부산, 인천, 대전, 대구, 광주, 울산 등 6 곳에 거주하는 환자는 "대도시권" 지역에 거주하는 것으로 분류하였다. 서울 및 대도시권 외에 거주하는 환자는 "농촌권" 지역에 거주하는 것으로 분류하였다.

한국의 월 보험료는 소득 수준에 따라 결정되므로 사회경제적 지위에 대한 대리지표로 사용될 수 있다. 소득 상태는 보험료별로 분류하였다.(가장 낮은 그룹: 전체 의료 급여가입자+ 국민건강보험 가입자의 0~20 백분위수, 중하 그룹: 국민건강보험 가입자의 21~50 백분위수, 중상 그룹: 국민건강보험 가입자의 51~80 백분위수, 최상 그룹: 81 백분위수 이상)

보험자격의 종류

우리나라의 의료보장제도는 건강보험과 의료급여로 구분이 되며 의료급여제도는 생활유지 능력이 없거나 생활이 어려운 저소득 국민의 의료문제를 국가가 보장하는 공공부조형 의료보장제도로 정의한다.[30] 의료급여 수급자 집단은 일반 건강보험가입자 집단에 비하여 건강문제에 취약한 노인인구가 많으며 복합질병을 가지고 있다.[31]

동반질환

동반질환은 찰슨 동반이환 지수(Charlson Comorbidity Index, CCI)를 사용하였다.[32] CCI 점수를 0, 1, 2 및 3 이상의 4가지로 분류하였다. CCI 외에도 ICD-10 코드를 사용하여 노인 환자에서 만연하거나 임상적으로 사망과 관련될 수 있는 여러 질병을 추출했다. 동반질환에는 고혈압(I10-I15), 당뇨병(E11-E14), 이상지질혈증(E78) 및 우울증(F32-34), 폐렴(J12-18), 골다공증(M800, M808-810, M818- 819). 치매(F00-F03, F051, G30) 및 골절(대퇴부골절(S720-722), 척추골절(S120-122, S220-221, S320, M485))등 이 포함되었으며 치매와 골절에 대해서는 진단시점을 뇌심부자극술 이후로 한정하였다.

사망원인

사망원인에 대한 자료는 통계청 마이크로데이터 통합서비스를 통해 건강보험공단 맞춤형 데이터자료 연계를 통해 얻었다. 사망원인의 분류는 2020년 제8차 한국질병▪사인분류(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)를 바탕으로 분류하였다.[33] 자살과 같이 구체적인 사망 등은 자료가 제공되지 않아 분류하지 못하였다.

복약 순응도

복약 순응도를 측정하기 위해 PDC(Proportion of Days Covered)를 사용하였고 PDC가 80%이상인 그룹을 약물 복용을 잘한 그룹으로 정의하고 이들에 대한 하위그룹 분석을 시행하였다.

3. 흐름도

본 연구에서 2002년부터 2020년까지 G20 (파킨슨병)과 V124 청구코드로 진료를 보았으며 2005년부터 뇌심부자극술이 보험으로 시행되었으므로 2005년부터 2017년까지의 뇌심부자극술 시행 환자로 제한하였다.(Figure 1)

4. 통계분석방법

뇌심부자극술을 받은 환자의 범주형 변수는 숫자와 백분율로 표시했다. 생존함수의 계산은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였고, log-rank test를 사용하여 생존율과 생존곡선을 비교하였다. 생존율에 영향을 미치는 요인을 평가하기 위해 우선 단변량 Cox 비례위험 회귀모델 및 시간의존 Cox 회귀모델(time-dependent Cox regression)을 시행하였다. 비례위험(proportional hazard)의 가정을 충족하는지 확인하기 위한 자료의 모델 적합도 검정은 첫째, Log Minus Log survival plot (LML plot)을 통해 각 곡선이 수직으로 일정한 거리를 유지하고 있는지 확인하였고, 둘째, 시간의존 Cox 회귀모형을 통해 공변량과 시간의 상호작용항으로 시간의존 공변량을 만들어 이에 대한 유의성 검정으로 귀무가설을 채택할 수 있는지 확인하였다. 그 결과, 치매와 골절 변수가 비례위험의 가정을 만족하지 않았다. 치매와 골절 유무가 추적관찰의 시작 시점(뇌심부자극술 시점)에 정해지지 않고 추적관찰기간의 중간에 결정되게 되는데, 이런 경우, 단순히 Cox 비례위험 회귀모델을 시행하게 되면 수술시점부터 진단 이전까지는 치매나 골절이 없는 그룹임에도 불구하고 진단시점 이전의 기간도 치매나 골절군에 속했던 기간으로 간주함으로써 불멸시간편의(immortal time bias)가 발생하게 된다.[34] 이 불멸시간편의를 교정하기 위하여, 수술시점부터 진단 이전까지는 치매나 골절이 없는 그룹으로 분류하고, 진단시점 이후의 기간만 치매나 골절군으로 분류하는 시간의존변수(T_COV_)를 만들어 시간의존 Cox 회귀모델을 실시하였다.[34] 우선 단변량 시간의존 Cox 회귀모형을 시행하였고, 성별, 진단 시 나이, 수입, 보험형태, CCI index 및 동반질환을 포함한 교란변수를 보정한 후 다변량 시간의존 Cox 회귀모형을 사용하였고, hazard ratios (HRs) 및 95% 신뢰구간 (confidence interval; CI)으로 제시하였다. 모든 통계적 분석은 SAS Enterprise Guide 7.1 버전(SAS Institute Inc, Cary, NC)과 SPSS® statistics version 25(IBM Corp, Armonk, NY)를 사용하여 수행되었다.

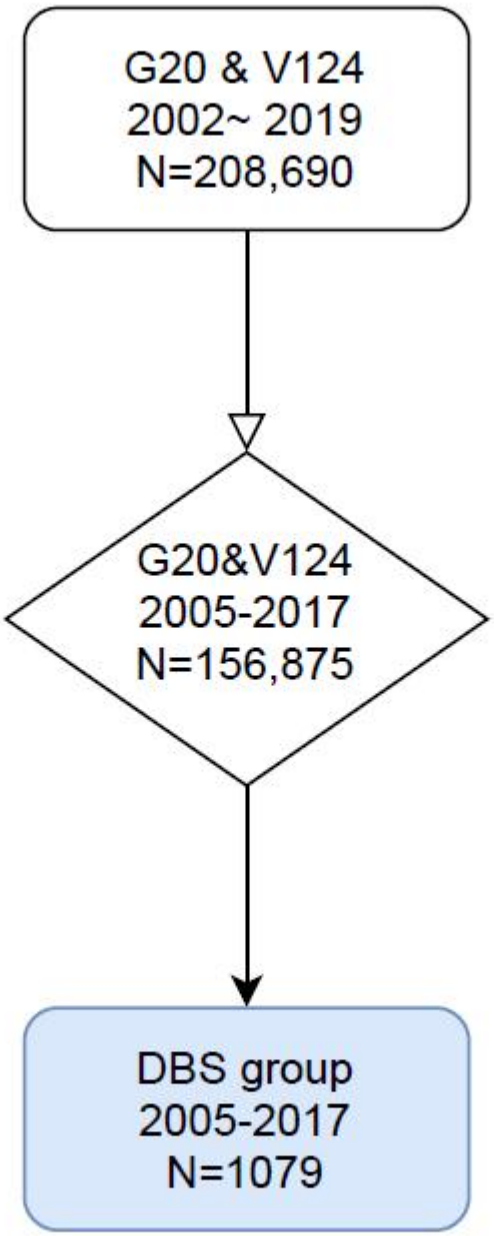

Figure 1. Flow chart of case selection. DBS, deep brain stimulation

연구 결과

1. 뇌심부자극술 환자의 인구사회학적 요인 및 임상적 특성

2005년부터 2017년까지 총 1079명의 환자가 뇌심부자극술을 받았고 그 중 여자는 582명(53.95%), 남자는 497명(46.06%)이었다. 진단 시 평균 나이는 54.14±9.89세였으며 수술 시 평균나이는 60.27±9.75세 였다.(Table1) 수술 후 평균 추적 기간은 10.55±0.21년이었다.(Figure 2) 진단 시 나이 분포를 보면 50세 미만이 335명(31.05%),50대 409명(37.91%), 60대 280명(25.95%), 70대 55명(5.10%)이었다. 수술 시 나이 분포를 보면 50세 미만이 139명(12.88%), 50대가 336명(31.14%), 60대가 421명(39.02%), 70대가 176명(16.31%), 80대 이상이 7명(0.65%)로 70대 이상이 183명(16.96%)이었다. 이중 사망한 사람은 총 251명(23.26%)이었고, 사망당시 나이는 67.19±9.77세였다. 진단부터 수술에 이르기까지 평균시간은 6.14±3.26년, 진단부터 사망까지의 평균시간은 8.93±3.12년이었다.

사회경제적지위와 관련하여 거주지역별로 보면 서울이 17.24%, 대도시권이 22.98%, 농촌권이 59.78%이었다. 수입이 가장 낮은 그룹이 27.96%, 중하 그룹이 13.65%, 중상 그룹이 23.60%, 최상 그룹이 34.79%이었다. 보험가입상태는 건강보험이 86.38%, 의료급여는 13.62% 였다.

동반질환에 있어서 CCI index가 0인 사람은 28.08%, 1이 24.37%, 2가 17.15% 3이상이 30.40% 였다. 동반 질환으로 고혈압은 53.01%에서 있었고 당뇨는 41.71%, 이상지질혈증은 52.09%, 폐렴은 9.82%, 골다공증은 27.71%, 우울증은 51.81%, 치매는 46.99%, 골절은 16.22%였다.

뇌심부자극술이 시행된 지역으로는 서울이 66.45% 로 가장 많았고 경기도(14.27%), 부산(11.21%), 인천(3.80%) 순이었다. 뇌심부자극술 시행횟수로는 1회만 시행한 사람이 83.97%, 2회가 14.46%, 3회이상이 1.58% 였다.

PDC가 80%이상인 그룹은 26.69% 였다.

Table 1. Demographics and clinical characteristics of Parkinson's disease with DBS procedure

	DBS group (n, %)
Total	1079
Gender	
Male	497(46.06%)
Female	582(53.95%)
Age group at diagnosis	
<50	335(31.05)
50-59	409(37.91)
60-69	280(25.95)
70-79	55(5.10)
Mean±SD	54.14±9.89
Median (IQR)	54(48-61)
Age group at surgery	
<50	139(12.88)
50-59	336(31.14)
60-69	421(39.02)
≥70	183(16.96)
Mean±SD	60.27±9.75
Median (IQR)	61(54-67)
Diagnosis to surgery (year)	
Mean±SD	6.14±3.26
Median (IQR)	6.07(3.74-8.31)
Mortality	
No	828(76.74)
Yes	251(23.26)

Age at death	
Mean±SD	67.19±9.77
Median (IQR)	69(61-74)
Diagnosis to death (year)	
Mean±SD	8.93±3.12
Median (IQR)	9.47(6.69-11.28)
Surgery to death (year)	
Mean±SD	4.20±2.82
Median (IQR)	3.78(1.93-5.76)
Region	
Capital	186(17.24)
Metropolitans	248(22.98)
Rural	645(59.78)
Income level (quartiles)	
Low	295(27.96)
Low-middle	144(13.65)
Middle-high	249(23.60)
High	367(34.79)
Insurance type	
NHI	932(86.38)
Medical Aid	147(13.62)
CCI	
0	303(28.08)
1	263(24.37)
2	185(17.15)
≥3	328(30.40)
Other co-morbidities	
Hypertension	572(53.01)

Diabetes Mellitus	450(41.71)
Dyslipidemia	562(52.09)
Pneumonia	106(9.82)
Osteoporosis	299(27.71)
Depression	559(51.81)
Dementia	507(46.99)
Fracture	175(16.22)
Surgery hospital code (region)	
Seoul	717(66.45)
Busan	121(11.21)
Daegu	17(1.58)
Incheon	41(3.80)
Gyeonggi	154(14.27)
Gangwon	2(0.19)
Chungbuk	5(0.46)
Jeonbuk	22(2.04)
No. of DBS Surgery	
1	906(83.97)
2	156(14.46)
≥3	17(1.58)
PDC (proportion of day covered)	
Mean PDC(SD)	40.48±37.89
Median PDC(IQR)	24.11(5.11-82.99)
PDC≥ 80%	288(26.69)

NHI: national health insurance, SD: standard deviation, IQR: interquartile range, CCI: Charlson Comorbidity Index

2. 뇌심부자극술 시행 이후 사망률에 영향을 주는 위험 요인

1079명의 뇌심부자극술 시행 환자 중 추적기간 동안 사망한 사람은 총 251명(23.26%)이었으며 이들의 Kaplan Meier curve는 Figure 2와 같다.

생존율에 영향을 주는 요인에 대해서 단변량 분석을 하였을 때, 남성을 기준으로 하였을 때 여성에서 HR(95%CI)가 0.802(0.626-1.027)로 통계적으로 유의하지 않았으나 교란변수를 보정한 다변량 분석에서는 여성에서 HR(95%CI)가 0.583(0.438-0.777)로 유의하게 남성보다 낮았다.(Table 2, Figure 3)

진단 시 나이의 단변량 분석에서는 50세미만을 기준으로 50대에서 HR(95%CI)가 1.492(1.030-2.161), 60대 2.709(1.905-3.853), 70대 3.046(1.851-5.012)으로 HR 값이 나이가 높을수록 유의하게 증가하였고 다변량 분석에서도 HR(95%CI)가 50대에서 1.343(0.914-1.975), 60대에서 2.291(1.530-3.429), 70대에서 2.375(1.360-4.146)로 점차적으로 높아졌으며, 60대, 70대이상에서 통계적으로 유의하였다.(Figure 4)

한편, 진단 시 나이 대신에 수술 시 나이를 넣었을 때, 단변량 분석에서는 50세미만을 기준으로 나이가 높을수록 HR(95%CI)가 50대 1.178(0.731-1.899), 60대 1.861(1.194-2.903), 70대 3.145(1.968-5.024)로 점차적으로 증가하였고 60대, 70대이상에서 통계적으로 유의하였다. 다변량 분석에서도 HR(95%CI)가 50대 1.032(0.631-1.685), 60대 1.562(0.964-2.528), 70대 이상 2.419(1.409-4.155)로 양반응적으로 증가하였고, 70대이상에서는 통계적으로 유의하게 증가하였다.(Figure 5)

거주 지역을 기준으로 서울에 비해서 대도시권에서 HR(95%CI)가 1.205(0.812-1.788), 농촌권에서 0.993(0.705-1.400) 값을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고 다변량 분석에서도 통계적으로 유의하지 않았다.(Figure 6)

수입 부분에서는 통계적으로 유의한 결과가 보이지 않았고(Figure 7), 보험형태에서는 건강보험에 대해서 의료보호의 HR(95%CI)가 1.279(0.936-1.746)로 높았으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 다변량 분석시에는 건강보험에 대해서 의료보호의 HR가 1.364(0.847-2.197)로 나타났으나 역시 통계적으로 유의하지 않았다.(Figure 8)

CCI와 관련하여 단변량 분석시에는 3점이상의 CCI score가 0점에 비해

HR(95%CI)가 1.409(1.017-1.954)로 유의하게 증가하였으나 다변량 분석에서는 통계적으로 의하지 않았다. 0점보다 1점, 3점일 때 HR(95%CI)가 1.123(0.788-1.599), 1.138(0.760-1.705)로 나타났으나 유의하지 않았다.(Figure 9) 동반질환에 대해서는 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 폐렴, 골다공증, 우울증, 모두 유의하지 않은 결과를 보였다.(Figure 10-15)

치매와 골절에 관해서는 치매와 골절의 생존함수가 서로 교차하였고, 치매 및 골절 변수와 시간의 상호작용항이 통계적으로 유의하여 비례위험 회귀모형의 기본가정을 만족하지 않았다.(Figure 16,17) 불멸시간편의(immortal time bias)를 보정하기 위하여 시간의존공변량(T_COV_)을 투입하여 시간의존 Cox 회귀모델을 시행하였다. 치매의 시간의존 공변량(T_COV_Dementia)은 단변량 분석시에는 HR(95%CI)가 2.797(2.149-3.642) 값을 보여 통계적으로 유의하였으며 다변량 분석시에도 HR(95%CI)가 2.177(1.631-2.905)로 통계적으로 유의하였다. 골절의 시간의존 공변량(T_COV_Fracture)에 관한 단변량 분석시에는 HR(95%CI)가 1.916(1.392-2.636)으로 통계적으로 유의하였으며 다변량 분석시에도 HR(95%CI)가 1.548(1.094-2.190)로 마찬가지로 통계적으로 유의하였다.

Table 2. Unadjusted & adjusted hazard ratios (HRs) for mortality among DBS group

Variables	Unadjusted			Adjusted		
	HRs	**95%CI**	**p-value**	**HRs**	**95%CI**	**p-value**
Gender						
Male	1	Referent		1	Referent	
Female	0.802	0.626-1.027	0.080	0.583	0.438-0.777	<0.001
Age group at diagnosis						
<50	1	Referent		1	Referent	
50-59	1.492	1.030-2.161	0.034	1.343	0.914-1.975	0.133
60-69	2.709	1.905-3.853	<0.001	2.291	1.530-3.429	<0.001
70-79	3.046	1.851-5.012	<0.001	2.375	1.360-4.146	0.002
Region						
Capital	1	Referent		1	Referent	
Metropolitans	1.205	0.812-1.788	0.354	1.294	0.863-1.941	0.212
Rural	0.993	0.705-1.400	0.969	0.969	0.679-1.382	0.861
Income level (quartiles)						
Low	1	Referent		1	Referent	
Low-middle	0.787	0.519-1.194	0.261	0.939	0.557-1.583	0.813
Middle-high	0.922	0.650-1.309	0.651	1.113	0.696-1.778	0.656
High	0.963	0.706-1.313	0.810	0.987	0.633-1.539	0.953

Insurance type						
NHI	1	Referent		1	Referent	
Medical Aid	1.279	0.936-1.746	0.122	1.364	0.847-2.197	0.201
CCI						
0	1	Referent		1	Referent	
1	1.253	0.897-1.749	0.186	1.123	0.788-1.599	0.522
2	1.077	0.728-1.593	0.711	0.934	0.616-1.414	0.746
≥3	1.409	1.017-1.954	0.039	1.138	0.760-1.705	0.531
Other co-morbidities						
Hypertension	1.104	0.861-1.415	0.435	0.926	0.697-1.232	0.598
Diabetes Mellitus	1.184	0.920-1.523	0.190	1.000	0.739-1.352	0.999
Dyslipidemia	0.991	0.771-1.275	0.945	0.861	0.644-1.152	0.314
Pneumonia	1.344	0.881-2.051	0.170	1.000	0.633-1.579	1.000
Osteoporosis	1.266	0.963-1.666	0.092	1.070	0.765-1.497	0.691
Depression	0.984	0.765-1.267	0.902	1.110	0.834-1.478	0.473
T_COV_Dementia[#]	2.797	2.149-3.642	<0.001	2.177	1.631-2.905	<0.001
T_COV_Fracture[#]	1.916	1.392-2.636	<0.001	1.548	1.094-2.190	0.014

DBS: deep brain stimulation, HR: Hazard ratio, CI: confidence interval, NHI: national health insurance, CCI: [#]: time-dependent covariables

3. 성별에 따른 사회경제적 지위와 사망률에 관한 분석

남자와 여자에 대하여 각각 사회경제적 지위를 분석했을 때, 남자에서는 서울에 비해 대도시권에서 HR(95%CI)가 1.204(0.680-2.130), 농촌권에서는 0.934(0.582-1.497)이었고, 여자에서는 서울에 비해 대도시권에서 HR(95%CI)가 1.480(0.806-2.717), 농촌권에서는 1.043(0.601-1.811) 이었으나 둘 다 통계적으로 유의하지는 않았다.(Table 3)

수입과 관련하여서는 남자에서는 수입이 가장 낮은 그룹에 비해서 중하그룹에서 HR(95%CI)가 0.824(0.388-1.750)을 보였고 중상그룹에서는 1.290(0.675-2.465), 최상그룹에서는 0.975(0.527-1.803)값을 보였으며, 여성에서는 수입이 가장 낮은 그룹에 비해 HR(95%CI)가 중하그룹에서 1.197(0.558-2.564), 중상그룹에서 1.065(0.530-2.140) 최상그룹에서는 1.011(0.512-1.997) 이었으나, 마찬가지로 남자 및 여자 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다.

남자에서는 건강보험에 비해 의료급여에서 HR(95%CI)가 1.686(0.876-3.246)값을 보였고, 여자에서는 건강보험에 비해 의료급여 HR(95%CI)가 1.271(0.615-2.625)로 남녀 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 3. Gender specific adjusted hazard ratios (HRs) for mortality among DBS group according to SES

Variable	Male			Female		
	HRs	**95%CI**	**p-value**	**HRs**	**95%CI**	**p-value**
Region						
Capital	1	Referent		1	Referent	
Metropolitans	1.204	0.680-2.130	0.524	1.480	0.806-2.717	0.206
Rural	0.934	0.582-1.497	0.775	1.043	0.601-1.811	0.881
Income level (quartiles)						
Low	1	Referent		1	Referent	
Low-middle	0.824	0.388-1.750	0.615	1.197	0.558-2.564	0.644
Middle-high	1.290	0.675-2.465	0.441	1.065	0.530-2.140	0.860
High	0.975	0.527-1.803	0.936	1.011	0.512-1.997	0.974
Insurance type						
NHI	1	Referent		1	Referent	
Medical Aid	1.686	0.876-3.246	0.118	1.271	0.615-2.625	0.517

DBS: deep brain stimulation, SES: socioeconomic status, HR: Hazard ratio, CI: confidence interval, NHI: national health insurance

4. 연령에 따른 사회경제적 지위와 사망률에 관한 분석

진단 시 나이를 60세미만, 60세이상으로 나누어 사회경제적 지위와 관련된 사망률을 분석했을 때 60세 미만 그룹에서는 서울에 비해 대도시권에서 HR(95%CI)가 1.295(0.729-2.302), 농촌권에서는 1.130(0.680-1.878) 이었고 60세이상에서는 서울에 비해 대도시권에서 HR(95%CI)가 1.226(0.684-2.200), 농촌권에서는 0.783(0.474-1.296)이었으나 통계적으로 유의하지 않았다.(Table 4)

수입에 관하여서는 60세미만 그룹에서는 가장 낮은 그룹에 비해서 중하그룹에서 HR(95%CI)가 1.788(0.794-4.025), 중상그룹에서는 1.717(0.807-3.655), 최상그룹에서는 1.576(0.739-3.362)이었으며, 60세이상 에서는 가장 낮은 그룹에 비해 중하그룹에서 0.573(0.277-1.189), 중상그룹에서 0.743(0.399-1.385), 최상그룹에서는 0.639(0.363-1.124)로 보고되었으나 통계적으로 유의하지 않았다.

60세미만 그룹에서는 건강보험 그룹에 비해 의료급여 그룹에서 HR(95%CI)가 2.843(1.353-5.977)으로 의료급여 그룹에서는 통계적으로 유의하게 사망위험도가 더 높은 것을 확인할 수 있었다. 60세이상 그룹에서는 HR(95%CI)가 건강보험에 비해 의료급여에서 0.642(0.307-1.342)이었으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

Table 4. Age specific adjusted hazard ratios (HRs) for mortality among DBS group according to SES

Variable	Age<60			Age≥60		
	HRs	**95%CI**	**p-value**	**HRs**	**95%CI**	**p-value**
Region						
Capital	1	Referent		1	Referent	
Metropolitans	1.295	0.729-2.302	0.378	1.226	0.684-2.200	0.494
Rural	1.130	0.680-1.878	0.637	0.783	0.474-1.296	0.342
Income level (quartiles)						
Low	1	Referent		1	Referent	
Low-middle	1.788	0.794-4.025	0.161	0.573	0.277-1.189	0.135
Middle-high	1.717	0.807-3.655	0.161	0.743	0.399-1.385	0.350
High	1.576	0.739-3.362	0.239	0.639	0.363-1.124	0.120
Insurance type						
NHI	1	Referent		1	Referent	
Medical Aid	2.843	1.353-5.977	0.006	0.642	0.307-1.342	0.239

SES: Socioeconomic status, HR: Hazard ratio, CI: confidence interval, NHI: national health insurance

5. 치매유무에 따른 사회경제적 지위와 사망률에 관한 분석

치매유무에 따른 사회경제적 지위와 관련된 사망위험도를 분석했을 때, 치매가 있는 그룹에서는 서울에 비해 대도시권에서 HR(95%CI)가 0.989(0.579-1.687), 농촌권에서는 0.786(0.497-1.244)이었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 치매가 없는 그룹에서는 거주지가 서울에 비해 대도시권에서 HR(95%CI)가 1.552(0.818-2.943), 농촌권에서는 1.245(0.697-2.222)이었으나 마찬가지로 통계적으로 유의하지 않았다.(Table 5)

치매가 있는 그룹에서는 수입이 가장 낮은 그룹에 비해 중하그룹에서 HR(95%CI)가 0.871(0.419-1.810), 중상그룹에서 1.567(0.840-2.924), 최상그룹에서는 1.042(0.561-1.935) 이었으며, 치매가 없는 그룹에서는 수입이 가장 낮은 그룹에 비해서 중하그룹에서 HR(95%CI)가 1.120(0.529-2.373), 중상그룹에서는 0.711(0.327-1.545), 최상그룹에서는 1.239(0.653-2.351)이었으나 마찬가지로 통계적으로 유의하지 않았다.

치매가 있는 그룹에서는 건강보험그룹에 비해 의료급여그룹에서 HR(95%CI)가 1.070(0.548-2.091)이었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 치매가 없는 그룹에서는 건강보험에 비해 의료급여에서 HR(95%CI) 1.869(0.943-3.706)였으며 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 5. Dementia specific adjusted hazard ratios (HRs) for mortality among DBS group according to SES

Variable	Dementia (+)			Dementia (-)		
	HRs	**95%CI**	**p-value**	**HRs**	**95%CI**	**p-value**
Region						
Capital	1	Referent		1	Referent	
Metropolitans	0.989	0.579-1.687	0.966	1.552	0.818-2.943	0.178
Rural	0.786	0.497-1.244	0.304	1.245	0.697-2.222	0.459
Income level (quartiles)						
Low	1	Referent		1	Referent	
Low-middle	0.871	0.419-1.810	0.711	1.120	0.529-2.373	0.767
Middle-high	1.567	0.840-2.924	0.158	0.711	0.327-1.545	0.389
High	1.042	0.561-1.935	0.897	1.239	0.653-2.351	0.511
Insurance type						
NHI	1	Referent		1	Referent	
Medical Aid	1.070	0.548-2.091	0.843	1.869	0.943-3.706	0.073

SES: socioeconomic status, HR: Hazard ratio, CI: confidence interval, NHI: national health insurance

6. 골절유무에 따른 사회경제적 지위와 사망률에 관한 분석

골절유무에 따른 사회경제적 지위와 사망률의 관련성을 분석했을 때 골절이 있는 그룹에서는 서울에 비해 대도시권에서 HR(95%CI)가 2.537(0.878-7.325)로, 농촌권에서는 1.364(0.513-3.622)이었고, 골절이 없는 그룹에서는 서울에 비해 대도시권에서 HR(95%CI)가 1.112(0.714-1.734), 농촌권에서는 0.949(0.646-1.396)이었으나 모두 통계적으로 유의하지는 않았다.(Table 6)

수입과 관련된 사망위험도는, 골절이 있는 그룹에서는 수입이 가장 낮은 그룹에 비해 중하그룹에서 HR(95%CI)가 0.914(0.245-3.405), 중상그룹에서 1.366(0.429-4.347), 최상그룹에서는 0.826(0.278-2.456)이었으나 통계적으로 유의하지 않았다. 골절이 없는 그룹에서는 수입이 가장 낮은 그룹에 비해서 중하그룹에서 HR(95%CI)가 1.016(0.569-1.813), 중상그룹에서는 1.056(0.624-1.789), 최상그룹에서는 1.139(0.693-1.872)이었으나, 마찬가지로 통계적으로 유의하지 않았다.

골절이 있는 그룹에서는 건강보험가입자에 비해 의료급여에서 HR(95%CI)가 0.734(0.227-2.378)이었고, 골절이 없는 그룹에서는 건강보험가입자에 비해 의료급여에서 HR(95%CI)가 1.580(0.928-2.692)이었으나, 통계적으로 유의하지는 않았다.

Table 6. Fracture specific adjusted hazard ratios (HRs) for mortality among DBS group according to SES

Variable	Fracture (+)			Fracture (-)		
	HRs	**95%CI**	**p-value**	**HRs**	**95%CI**	**p-value**
Region						
Capital	1	Referent		1	Referent	
Metropolitans	2.537	0.878-7.325	0.085	1.112	0.714-1.734	0.638
Rural	1.364	0.513-3.622	0.534	0.949	0.646-1.396	0.792
Income level (quartiles)						
Low	1	Referent		1	Referent	
Low-middle	0.914	0.245-3.405	0.893	1.016	0.569-1.813	0.957
Middle-high	1.366	0.429-4.347	0.597	1.056	0.624-1.789	0.839
High	0.826	0.278-2.456	0.732	1.139	0.693-1.872	0.608
Insurance type						
NHI	1	Referent		1	Referent	
Medical Aid	0.734	0.227-2.378	0.607	1.580	0.928-2.692	0.092

SES: socioeconomic status, HR: Hazard ratio, CI: confidence interval, NHI: national health insurance

7. 뇌심부자극술 이후 사망원인에 대한 분석

뇌심부자극술 이후 사망원인에 대해 제 8 차 한국표준질병▪사인분류 기준으로 분류하였을 때 신경계통의 질환으로 사망한 경우가 48.21%로 가장 많았고 이 중 대부분이 파킨슨병 (118 명, 47.1%) 였으며, 2 번째로 손상, 중독 및 외인에 의한 특정 기타 결과가 15.94%, 순환계통의 질환이 12.75%, 암 관련이 5.18% 순이었다.(Table 7)

Table 7. Cause of death after surgery

Korean Standard Classification of Diseases (KCD),8th	**Deceased patients after DBS n (%)**
A00-B99 (Certain infections and parasitic diseases)	6(2.39)
C00-D48 (Neoplasms)	13(5.18)
E00-E90 (Endocrine, nutritional and metabolic diseases)	6(2.39)
F00-F99 (Mental and behavioural disorders)	NA
G00-G98 (Diseases of the nervous system)	121(48.21)
I00-I99 (Diseases of the circulatory system)	32(12.75)
J00-J22 (Acute upper & lower respiratory infections, influenza, pneumonia)	9(3.59)
J23-J98 (Other diseases of the respiratory system)	4(1.59)
K00-K92 (Diseases of the digestive system)	2(0.80)
M00-M99 (Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue)	2(0.80)
N00-N99 (Diseases of the genitourinary system)	2(0.80)
R95-99 (Ill-defined and unknown causes of mortality, sudden death)	2(0.80)
S00-T98(Injury, poisoning and certain other consequences of external causes)	40(15.94)
remaining KCD code	12(4.78)

DBS: Deep brain stimulation, NA: not applicable

8. 색인 날짜 이후의 연도별 생존자의 생명표

수술 후 1 년 누적생존율은 96.9%, 수술 후 3 년 누적생존율은 90.8%, 5 년 누적생존율은 81.1%, 7 년 누적생존율은 73.3%, 수술 후 10 년 누적생존율은 59.7%, 수술 후 12 년은 52.5% 였다.(Table 8)

Table 8. Life tables for survivors by years followed after index date

Time(year)	Cumulative survival		No. of Cumulative Events	No. of Remaining cases
	Estimate	Standard Error		
1	0.969	0.005	33	1037
2	0.938	0.007	66	980
3	0.908	0.009	95	787
4	0.862	0.011	131	622
5	0.811	0.014	163	460
6	0.754	0.016	193	360
7	0.733	0.017	202	283
8	0.681	0.020	220	215
9	0.630	0.023	234	160
10	0.597	0.025	241	115
11	0.551	0.028	248	72
12	0.525	0.031	251	54
13	0.525	0.031	251	14
14	0.525	0.031	251	4
15	0.525	0.031	251	0

No: number

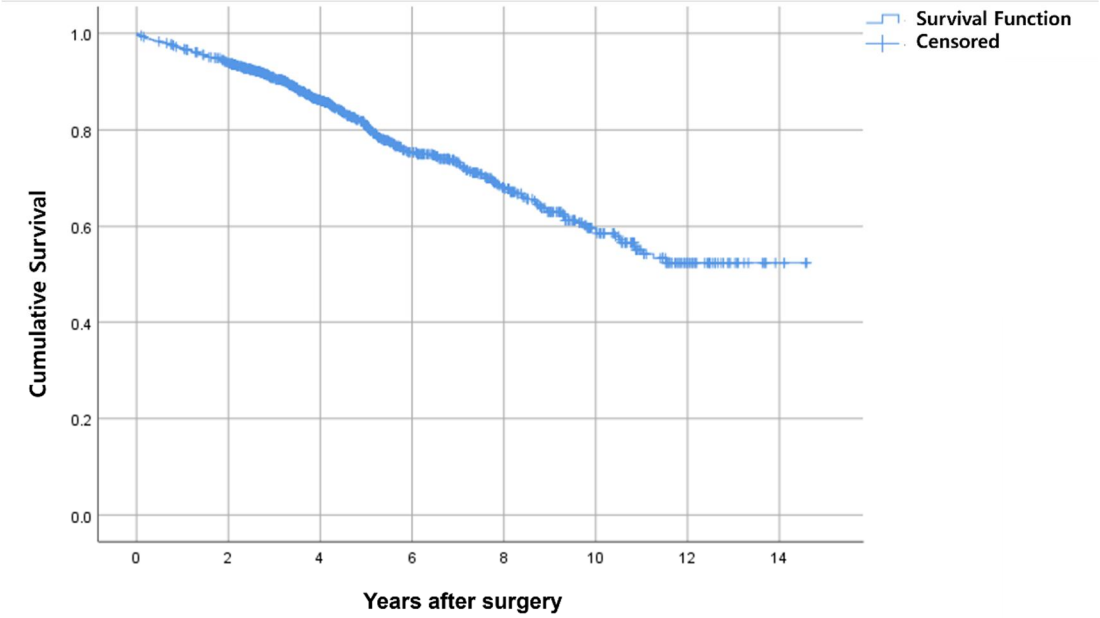

Figure 2. Kaplan Meier curve of total DBS group.

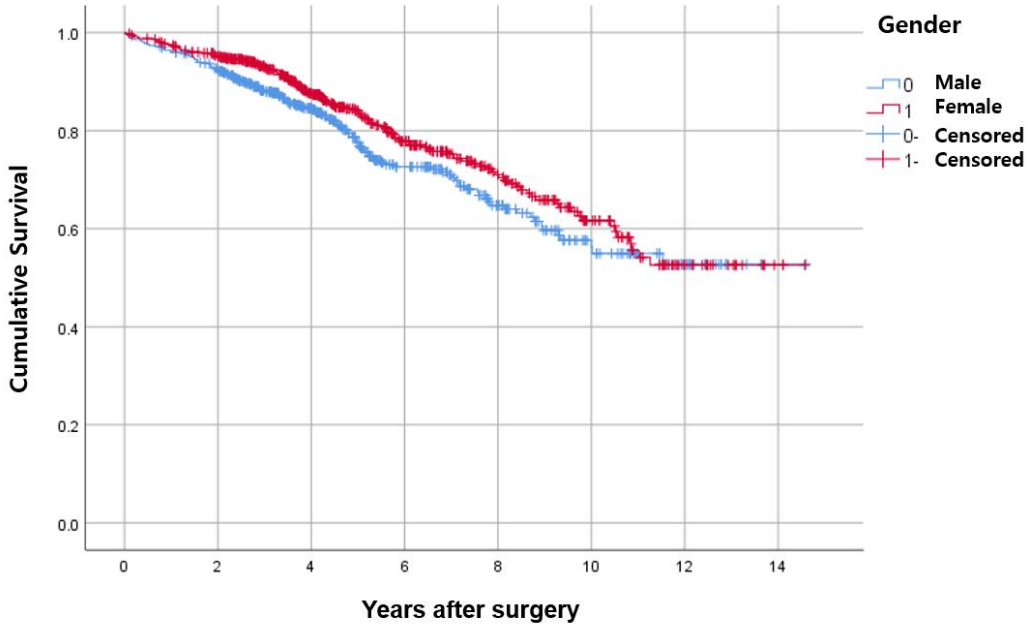

Figure 3. Kaplan Meier curve by gender. P-value of log-rank test=0.080

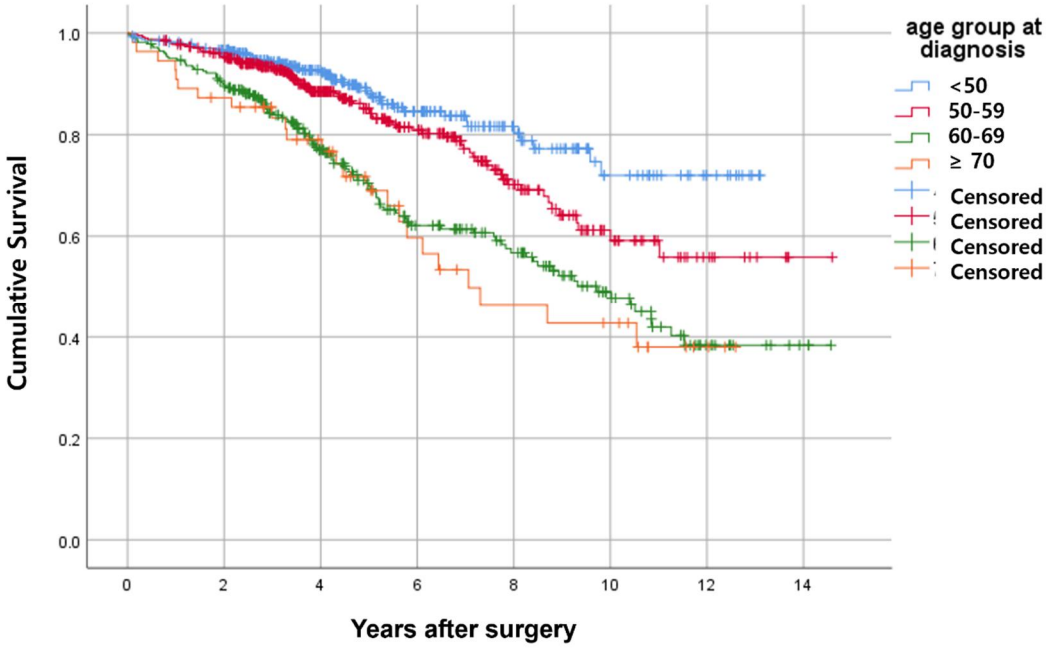

Figure 4. Kaplan Meier curve by age group at diagnosis. Log-rank test was done. <50 vs 60-69, p-value<0.001; <50 vs ≥70, p-value<0.001; 50-59 vs 60-69, p-value<0.001; 50-59 vs ≥70, p-value=0.002. A Bonferroni correction was made with statistical significance accepted at the p<0.008.

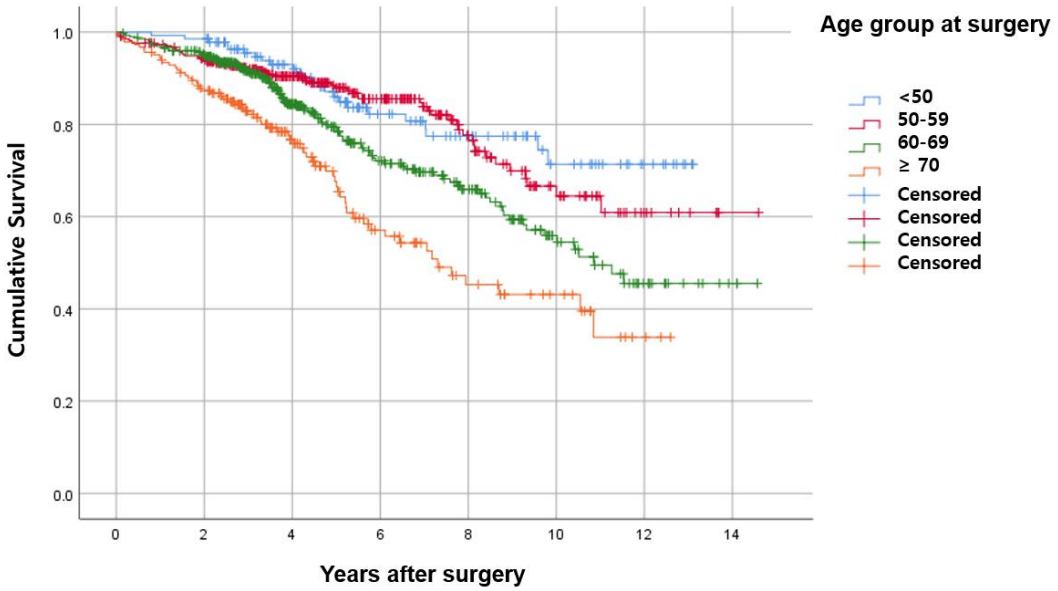

Figure 5. Kaplan Meier curve by age group at surgery. Log-rank test was done. <50 vs 60-69, p-value=0.004; <50 vs ≥70, p-value<0.001; 50-59 vs 60-69, p-value=0.006; 50-59 vs ≥70, p-value<0.001; 60-69 vs ≥70, p-value=0.001. A Bonferroni correction was made with statistical significance accepted at the p<0.008.

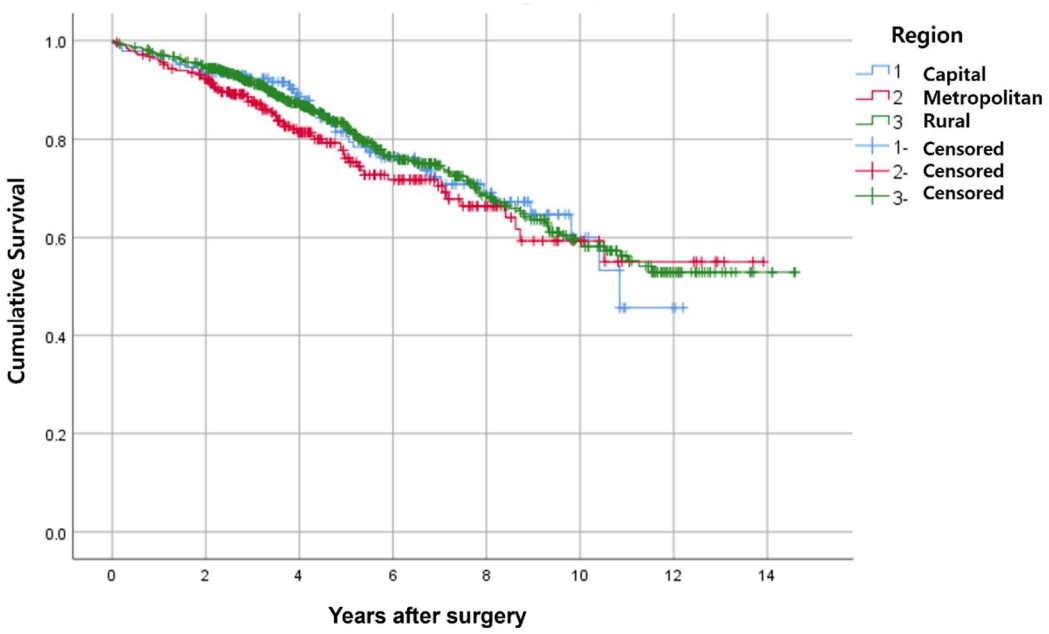

Figure 6. Kaplan Meier curve by region. P-value of log-rank test=0.677

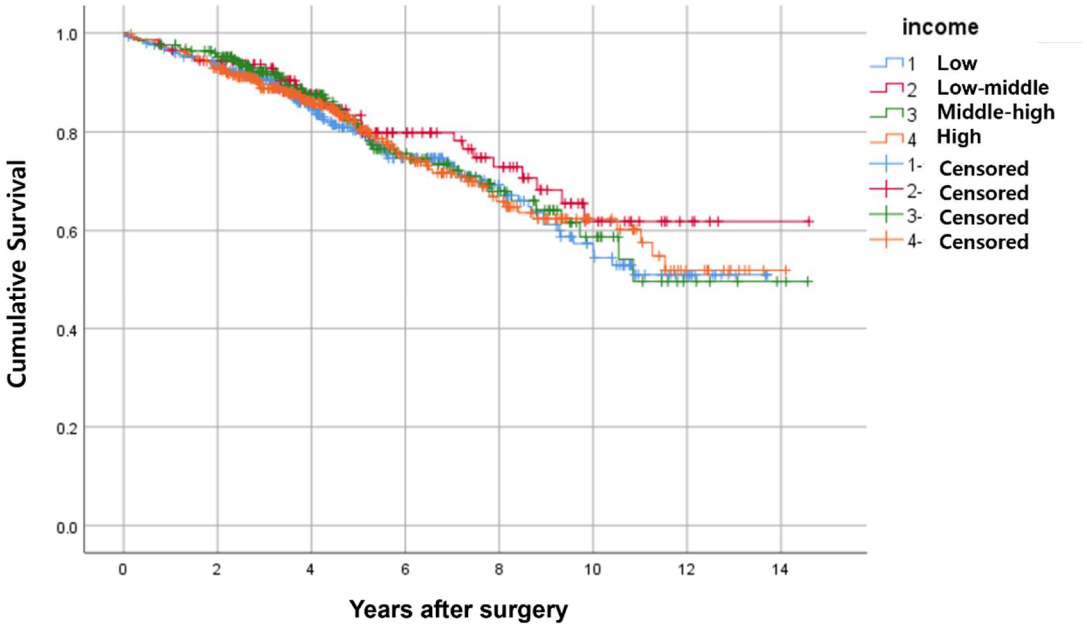

Figure 7. Kaplan Meier curve by income. P-value of log-rank test=0.939

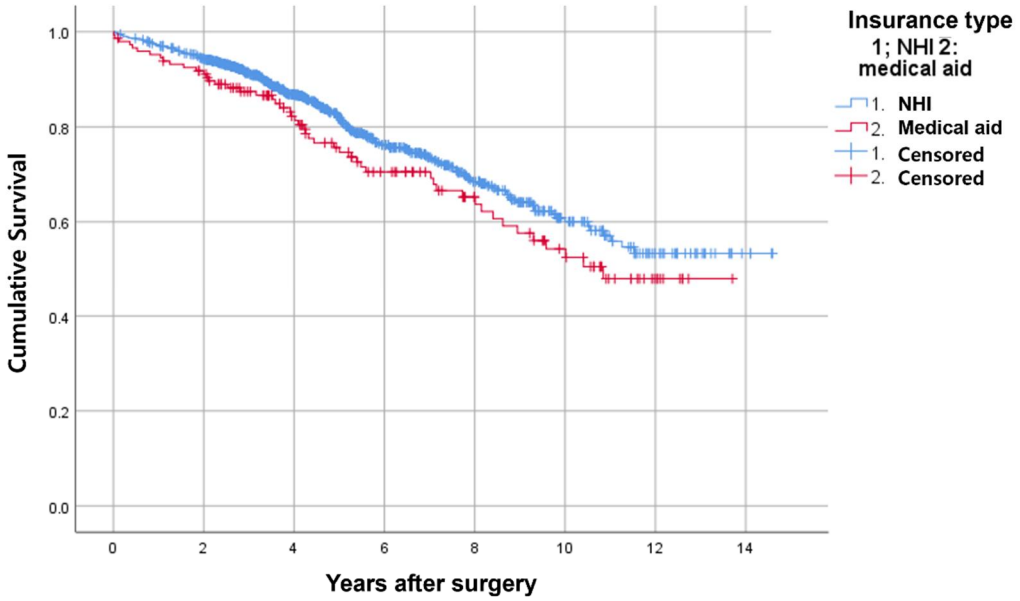

Figure 8. Kaplan Meier curve by insurance. P-value of log-rank test=0.179

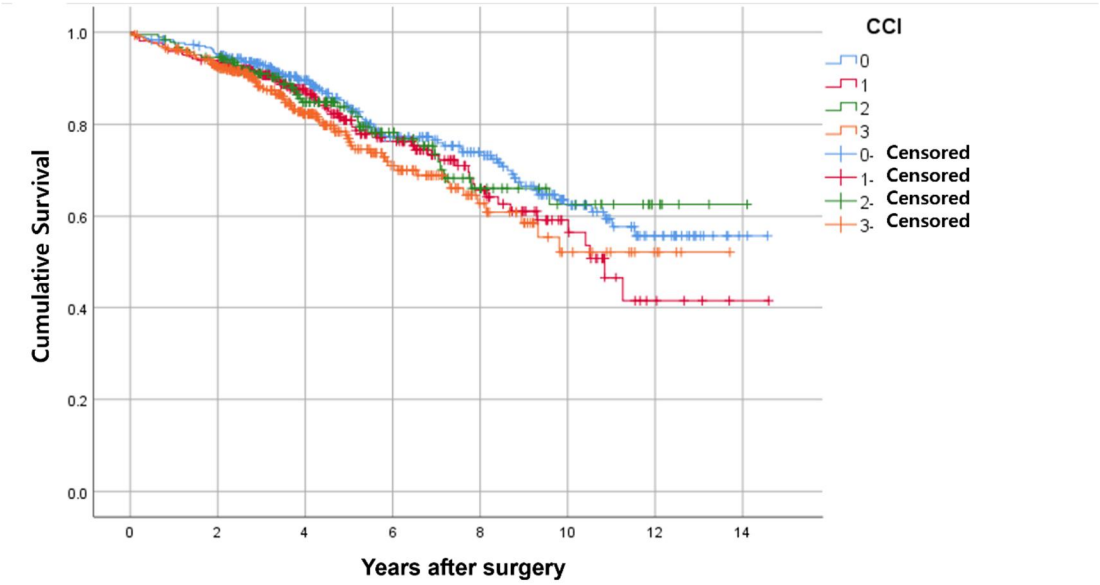

Figure 9. Kaplan Meier curve by CCI. P-value of log-rank test=0.074

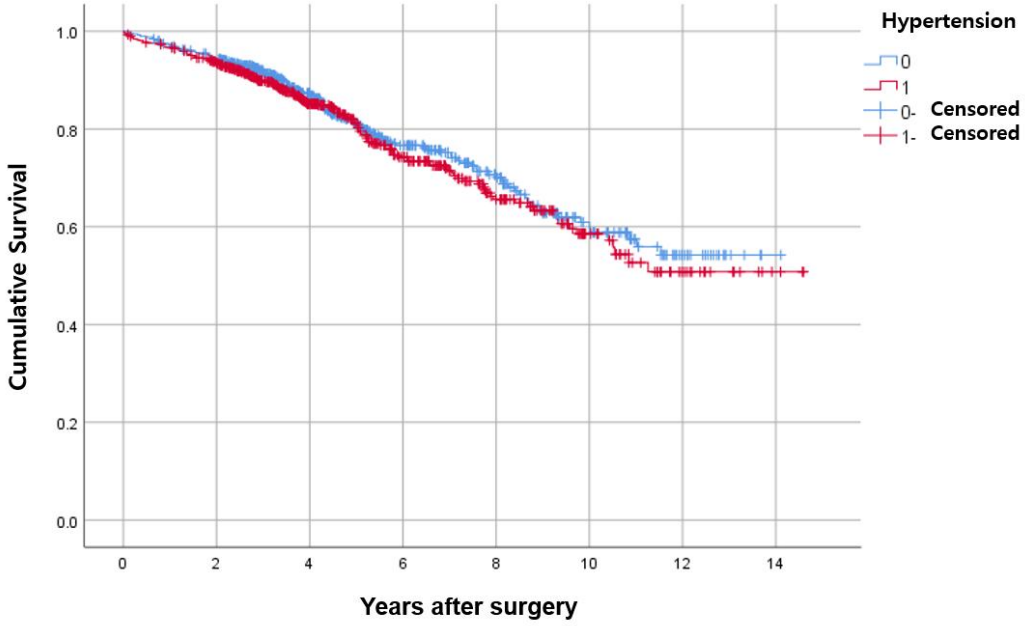

Figure 10. Kaplan Meier curve by hypertension. P-value of log-rank test=0.434

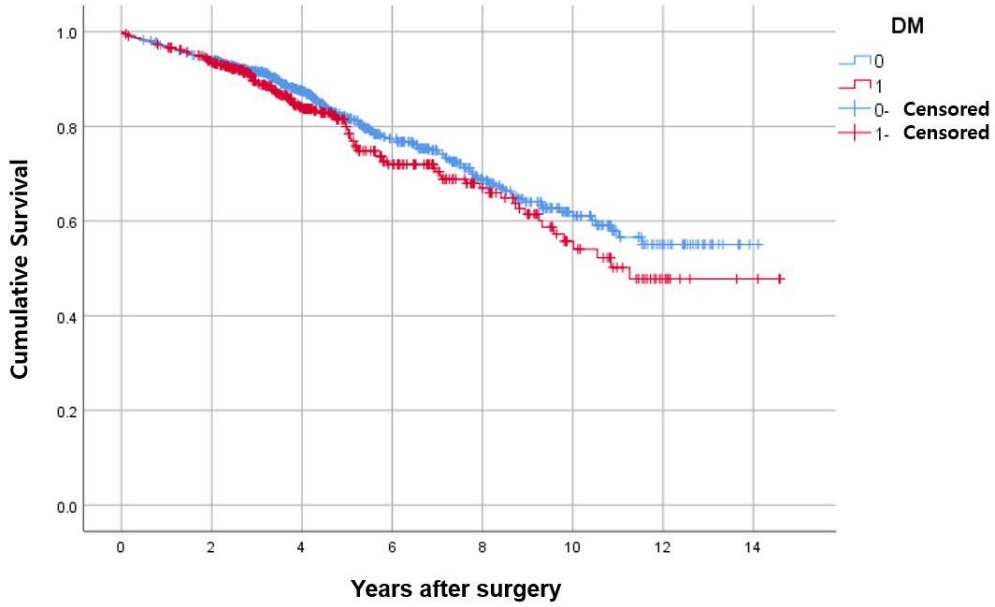

Figure 11. Kaplan Meier curve by diabetes mellitus. P-value of log-rank test=0.189

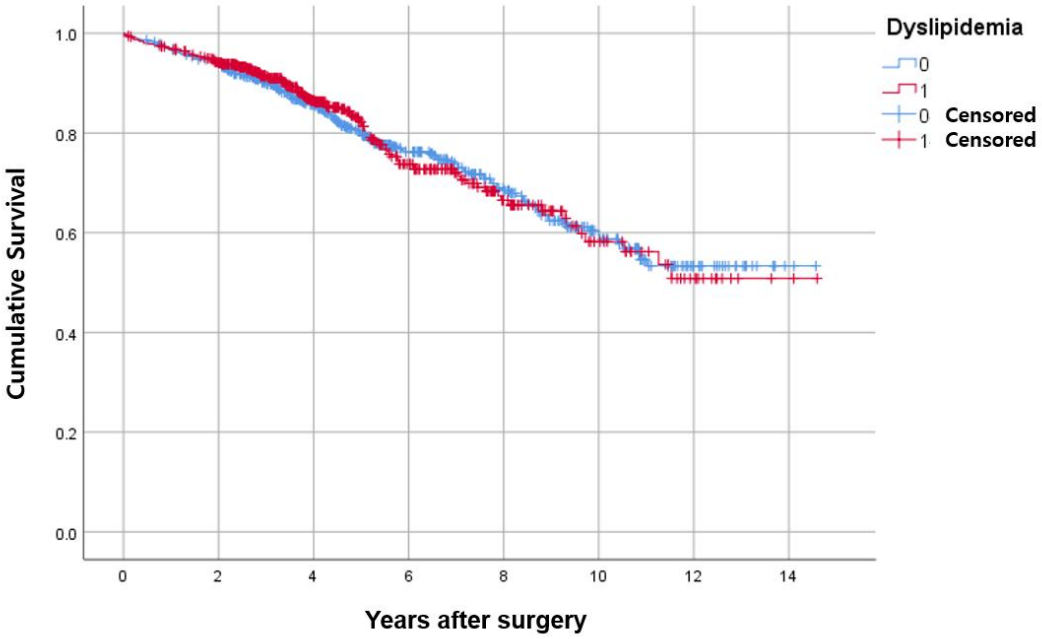

Figure 12. Kaplan Meier curve by dyslipidemia. P-value of log-rank test=0.945

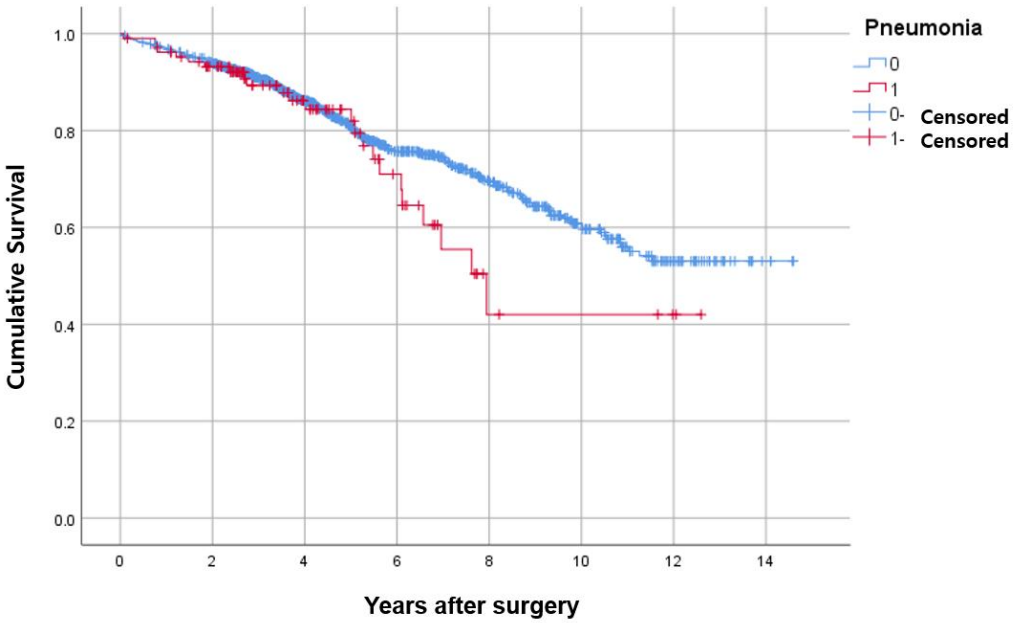

Figure 13. Kaplan Meier curve by pneumonia. P-value of log-rank test=0.170

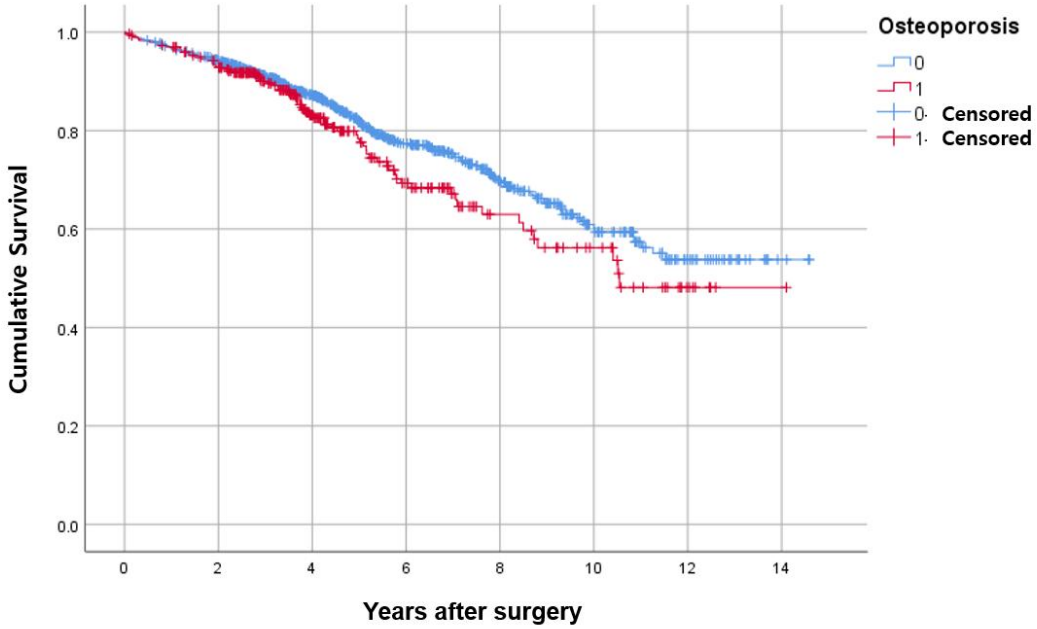

Figure 14. Kaplan Meier curve by osteoporosis. P-value of log-rank test=0.091

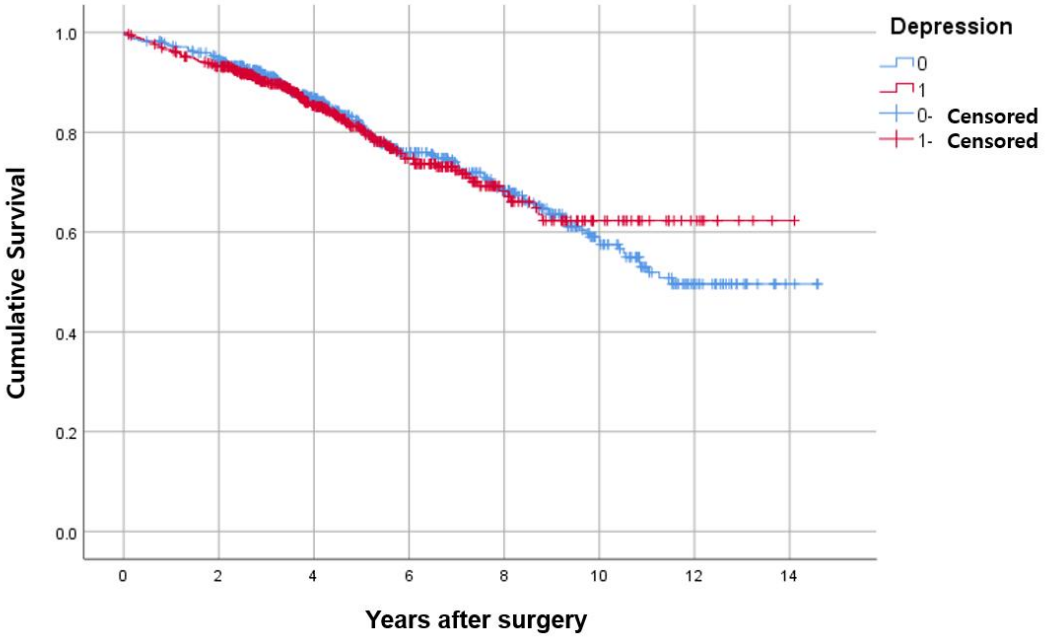

Figure 15. Kaplan Meier curve by depression. P-value of log-rank test=0.902

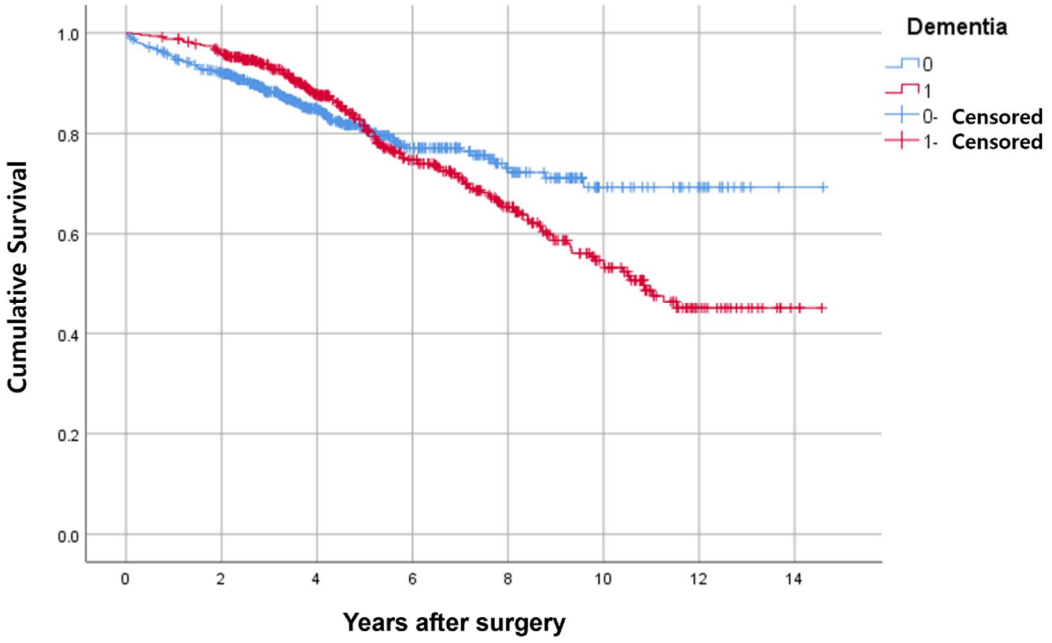

Figure 16. Kaplan Meier curve by dementia. P interaction <0.001 by time-dependent Cox regression

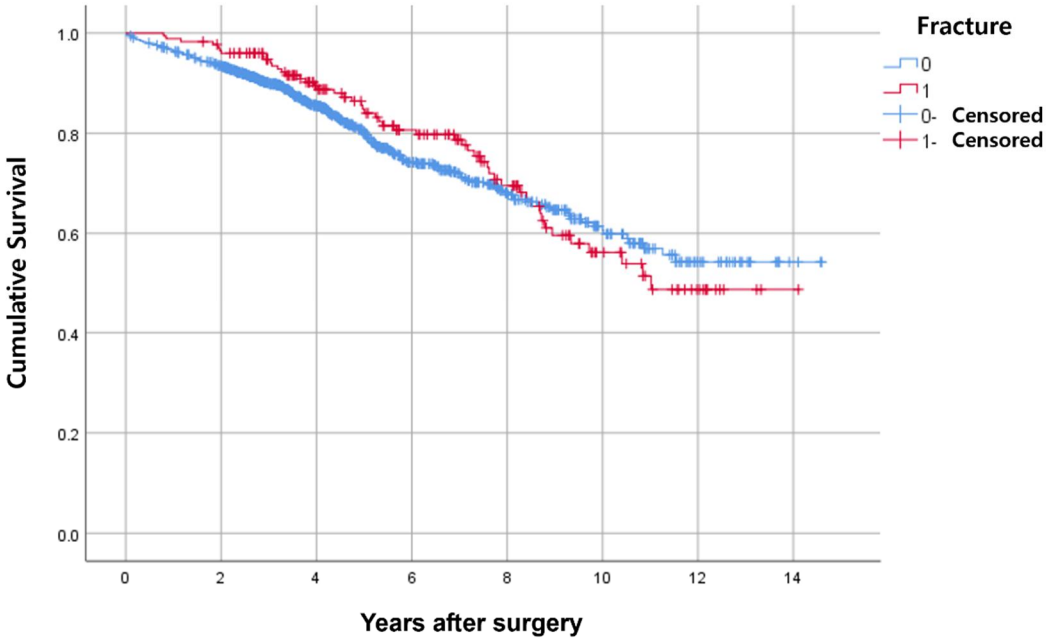

Figure 17. Kaplan Meier curve by fracture. P interaction=0.010 by time-dependent Cox regression

고찰

1. 뇌심부자극술 시행대상자의 사망률

본 연구는 대표성 있는 전국 코호트를 이용한 최초의 연구로 국내에서 파킨슨병으로 진단된 환자들에게 시행된 뇌심부자극술에 대한 분석이다. 2005년부터 2017년까지 국내에서 파킨슨병 진단으로 1079명의 환자가 뇌심부자극술을 시행하였고 2019년 기준으로 이중 사망한 사람은 총 251명(23.26%)이었다. 수술 후 평균 추적 기간은 10.55±0.21년이었다. 진단 시 평균 나이는 54.14±9.89세였으며, 수술 시 평균나이는 60.27±9.75세였다. 수술 후 1년 누적생존율은 96.9%, 수술 후 3년 누적생존율은 90.8%, 5년 누적생존율은 81.1%, 7년 누적생존율은 73.3%, 수술 후 10년 생존율은 59.7%, 수술 후 12년이 52.5% 였다.

다양한 국가 및 그룹의 뇌심부자극술 환자의 전체 사망률에 대한 논문이 보고되어 있으며. 파킨슨병 환자에서의 뇌심부자극술의 사망률에 대한 보고는 다양하였다.(Table 9)

2007년에 프랑스의 Schüpbach 등은 시상하핵 뇌심부자극술을 받은 171명의 환자를 평균 41개월동안 추적하였고 그중 16명의(9.4%)환자가 사망하였다. 질병 발병 및 수술 시 평균 연령은 각각 44세 및 57세였으며 수술까지의 평균 질병 기간은 15년이었다.[35]

2008년에 스위스의 Wider 등은 시상하핵 뇌심부자극술을 받은 환자를 5년동안 추적하였고 50명중 17명(34%)의 환자가 사망했으며 수술 시 평균 연령은 64.9±7.6세였으며 수술까지의 평균 질병 기간은 14.4±4.9년이었다.[36]

2010년에 이탈리아의 Fasano 등은 시상하핵 뇌심부자극술을 받은 32명의 환자를 8년동안 추적하였고 (평균 추적기간 70.3±35.6개월) 이 중 3명(9.4%)이 사망하였다고 보고 했다. 수술 시 평균 연령은 56.9 ± 7.4 세였고 수술까지의 평균 질병 기간은 14.0±5.5년이었다.[8]

2011년에 노르웨이의 Toft 등은 시상하핵 뇌심부자극술을 받은 144명의 환자를 1-7년동안 추적하였고 이 중 12명(8.3%)가 사망하였고 수술 시 평균 연령은 60.3±7.8세였고 수술까지의 평균 질병 기간은 11.0±4.8년이었다.[37]

2011년 캐나다의 Castrioto의 보고에 의하면 10년동안 시상하핵 뇌심부자극술을 받은 41명의 환자 중, 추적에서 누락된 환자를 제외하고 12명(29.3%)이 사망했다. 10년의 추적기간을 채운 18명의 환자의 질병 발병 및 수술 당시 평균 연령은 각각 39.6±6.6세 및 52.9±7.9세 였으며 수술까지의 평균 질병 기간은 13.4±4.8년이었다[9]

2011년 이탈리아의 Zibetti 등은 9년 이상의 추적 관찰 기간 동안 시상하핵 뇌심부자극술을 받은 47명의 환자 중 10명(21.3%)이 사망했다고 보고했다. 질병 발병 및 수술 시 평균 연령은 각각 44.9±7.4세 및 61.4±6.0세였으며 수술까지의 평균 질병 기간은 16.4±4.9년이었다.[38]

2014년에 포루투갈의 Rocha 등은 시상하핵 뇌심부자극술을 받은 184명의 환자 중 15명(8.2%)이 사망했으며 뇌심부자극술에서 사망까지의 평균 시간은 65개월(범위, 2-115개월)이었다고 보고했다. 질병 발병 및 수술 시 평균 연령은 각각 47±9세 및 60±8세였으며 수술까지의 평균 질병 기간은 14년이었다.[11]

국내에서는 2016년의 류 등의 연구에 의하면, 시상하핵 뇌심부자극술을 받은 158명의 환자 중 27명(17.1%)이 12년의 추적 기간 동안 사망하였고, 이들의 평균 추적기간은 5.3±3.1년이었다. 질병 발병 및 수술 시 평균 연령은 각각 46.0±10.0세 및 57.1±8.9세였으며 수술까지의 평균 질병 기간은 16.9±6.1년이었다.[13]

2016년에 덴마크의 Bang Henriksen 등은 시상하핵 뇌심부자극술을 받은 79명 중 24명(30.1%)이 10년의 추적 기간 동안 사망했으며, 수술 시 평균 연령은 59.7±7.7세, 발병나이는 43.8±9.2세, 수술 시 질병 기간은 15.7±6.0년이었다고 보고하였다.[12]

2017년에 중국에서 Zhang 등은 뇌심부자극술로 치료받은 파킨슨병 환자 478명 중 41명(8.6%)이 3-16년의 추적 기간 동안 사망했다고 보고했다. 파킨슨병 발병 시 평균 연령은 51.5세였으며 수술 시 평균 연령은 57.5세였다.[39]

2019년에 프랑스의 Lau 등은 시상하핵 뇌심부자극술을 받은 143명의 환자 중 41명(28.7%)이 뇌심부자극술 후 12년(144개월)의 추적 기간(중앙값) 동안 사망했으며, 질병 발병 및 수술 시 평균 연령은 각각 43.0±8.4세 및 56.3±8.4세였으며 수술까지의 평균 질병 기간은 13.4±5.5년이었다.[40]

2021년에 Rocha 등은 346명의 뇌심부자극술 환자 중 62명(17.9%)이 사망하였음을 최근에 보고하였고 수술 후 평균 추적 관찰 기간 동안 7±4년이었다. 질병 발병 및 수술 시 평균 연령은 각각 48±8세 및 60±7세였으며 수술까지의 평균 질병 기간은 14±6년이었다.[41]

본 연구에서 사망률은 23.26%이었는데 이는 다른 연구들과 비교했을 때 진단 시 나이가 54.14±9.89세 와 수술 시 평균연령이 60.27±9.75세로 높았기 때문에 상대적으로 사망률이 높게 나왔을 가능성이 있다. 또, 자료의 특성상 질병 발병부터 수술까지의 정확한 기간은 알 수 없지만 이미 질병이 어느 정도 진행한 시점에 진단을 받았을 가능성, 수술 당시 질병 후기의 상태의 환자들이 많이 포함되었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 또한 다른 연구에 비해서 수술 후 평균 추적 관찰 기간이 10.55±0.21년으로 길었기 때문에 사망환자가 더 많이 포함되어 사망률이 상대적으로 높게 나왔을 가능성이 있다.

또한 본 연구에서는 수술 후 1년 생존율은 96.9%, 수술 후 3년 생존율은 90.8%, 5년 생존율은 81.1%, 7년 생존율은 73.3%, 수술 후 10년 생존율은 59.7%, 수술 후 12년이 52.5% 였다. 수술 후 생존율은 Toft 가 보고한 3년 생존율 97%, 5년 생존율 90%, Rocha 가 보고한 수술 후 3년 생존율 99%, 5년 생존율 94%, Zhang 이 보고한 수술 후 3년 생존율 98.6%, 5년 생존율 96.4%에 비해서는 조금 떨어지는 결과였다.[11,37,39]

이렇게 다양한 결과가 나오는 이유는 대상인구 구성과 연령이 다른 모집단과 수술 당시의 질병 기간이 다른 연구이기 때문에 결과를 비교하기 어렵고, 수술 시기에 따라 생존 곡선도 달라지게 되기 때문이라고 생각한다. 질병 발병 초기에 수술을 하면 수술 후 생존기간이 길어질 가능성이 높다. 그리고 처음부터 수술에 적합한 사람을 선택하였는가도 중요한 고려사항이다. 위와 같은 이유로 사망률은 8.6%에서 30.1%까지 다양하게 보고되었다고 생각한다.

본 연구에서 뇌심부자극술 이후의 사망률에 영향을 주는 위험요인을 분석했을 때 여성에서 HR(95%CI)가 0.583(0.438-0.777)으로 유의하게 남성보다 낮았다. 즉, 남성에서 여성보다 사망률이 높았다. 이전의 여러 연구에서 남자가 여자보다 뇌심부자극술 이후 높은 사망률을 보였다.[11-13,40]

Rocha 등은 뇌심부자극술 이후 사망률의 예후 인자에 과한 분석에서 성별

의 유의한 차이는 보이지 않았지만 사망한 사람과 그렇지 않은 사람을 비교했을 때 사망한 파킨슨병 환자의 대부분이 남자였고, 뇌심부자극술 이후 운동 증상의 호전이 적게 나타났다고 보고 했다.[11] Henriksen 등은 뇌심부자극술 이후 사망한 사람과 생존자를 비교했을 때 성별로 봤을 때는 남자가 여자에서 보다 9배 사망률이 높았다고 보고하였으나, 적절한 생물학적인 설명을 제시하지 못하였다.[12] 류 등은 뇌심부자극술 이후의 사망률이 남자에서 HR가 3.00으로 높다고 보고하였다.[13] 이들은 성별 차이에 대해 파킨슨병에서의 도파민성 뉴런에 대한 에스트로겐의 신경보호 효과로 남자가 발병율이 높다는 가설에도 불구하고, 수술 후 사망률의 성별 차이를 설명하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다고 하였다. Lau 등은 사망률은 아니지만 남성에서 수술 후 axial symptom의 중증도가 높다고 보고하였다.[40]

한편, Ngoga 등은 뇌심부자극술과 약물 치료군의 사망률을 비교한 연구에서 두 그룹 모두에서 유의하게 여자의 사망률이 높다고 보고하였으며,[42] 남녀에 따른 사망률 차이가 없다는 논문도 있었다.[35-37] 즉, 수술 후 사망률의 성별 차이에 보고는 일관되지 않으며, 아직 기전에 대한 명확한 설명이 없는 만큼 추후에 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서 진단 시 나이 뿐만 아니라, 수술 시 나이도 사망률에 대한 다변량 분석에서 유의하였고, HR는 나이가 들어감에 따라 증가하는 양-반응 관계를 보였다. 이전 연구들 에서도 수술 시 나이 또는 고령자가 사망률에 영향을 준다는 보고들이 있다.[11,12,36,37,43]

Wider 등은 뇌심부자극술 이후 사망한 사람과 그렇지 않은 사람을 비교했을 때 수술당시 나이가 사망한 사람에서 높다(68.5±8.6세 vs. 63.1±6.6세)는 것을 보고 하였고,[36] Toft 등은 사망한 사람과 생존한 사람의 수술 시 나이를 비교했을 때 사망한 사람의 나이가 유의하게 4세 높았다고 (64.0세 vs 60.0세) 보고하였다.[37] Rocha 등은 수술 시 나이가 65세 이상인 경우에 HR가 3.05로 높은 사망률과 연관이 있다고 보고하였다.[11] Lilleeng 등은 뇌심부자극술 군에서 수술당시 나이가 많을수록 사망률이 유의하게 높았다고 보고하였다.[44] Henriksen 등은 뇌심부자극술 이후 사망한 사람과 생존자를 비교했을 때 파킨슨병의 발병당시 나이는 사망률과 연관이 없었으나 60세 이상에서 수술을 한 경우는 사망률이 2

배 증가하였다고 보고하였다.[12] 한편, Merola 등은 발병 시 나이가 많은 것이 사망률과 유의하게 관련성이 높다고 보고하였다.[43] 진단 시 또는 수술 시 나이가 많을수록 수술 후 사망률이 높아지는 것은 나이가 많을수록 사망의 위험은 커진다는 질병의 자연사와 관련이 있을 것으로 추정된다.

본 연구에서는 수술 후 치매진단의 HR(95%CI)는 2.177(1.631-2.905)로 치매가 동반될수록 사망률이 높았다. 다양한 경로로 문헌을 검색하였으나, 이에 대한 기존의 연구는 거의 없다. Merola 등은 정상인지군과 경도 인지 장애군으로 파킨슨병을 나눠 뇌심부자극술 이후의 사망률을 조사하였는데 경도인지장애군에서 사망률이 조금 높은 것으로 보고 했으며, 경도인지 장애군 그룹에서 6년, 정상 인지 그룹에서 11년의 중앙 시간 후에 30% 이상에서 치매가 진단되었고, 두 그룹 모두에서 수술 후 3년 이후에 치매가 진단되었다고 보고하였다.[43] Krack 등은 49명 중 뇌심부자극술 이후 부작용 2명을 포함하여 3명에서 치매가 발생을 하였고 이들은 모두 수술 후 3년이후에 진단되었다고 보고하였다.[6] Schüpbach 등은 뇌심부자극술 환자의 사망률에 있어서 수술 전 낮은 인지 점수가 유일하게 유의한 위험인자임을 보고했다.[35] Willis 등은 수술을 받지 않은 파킨슨병 환자의 생존율의 예측인자 연구에 있어서 치매가 동반될수록 사망률이 높다는 결론을 내렸다.[45] Herlofson 등 도 수술을 받지 않은 파킨슨병 환자에서 치매가 있는 경우 치매가 없는 경우보다 더 높은 사망률을 보고 하였다.[46] 즉, 이전의 많은 연구들이 본 연구 결과를 뒷받침하고 있다.

또, 본 연구에서 수술 후 골절진단의 HR(95%CI)가 1.548(1.094-2.190)로 골절이 동반될수록 사망률이 높았다. 하지만 수술 후 골절과 사망률의 관련성에 대한 기존의 연구는 없다. 단지, 파킨슨병환자에서의 골절과 사망률에 관하여, Harris-Hayes 등은 전반적으로 파킨슨병 환자의 고관절/골반 골절 후 사망률(HR(95%CI): 2.41(2.37-2.46))은 파킨슨병이 없는 환자에 비해 높다고 보고하였고[47], 국내에서는 남 등이 국민건강보험공단 표본자료를 이용하여 파킨슨병 그룹에서 대퇴골 골절이 있는 그룹에서 골절이 없는 그룹보다 2배 사망률이 높다고 보고 하였다.[48] 본 연구 결과는 수술과 관계없는 파킨슨병에 대한 이전의 연구들에 의하여 뒷받침되고 있다.

Table 9. Reported rates of mortality with DBS in PD patients

Series	Country, year	No. of DBS	No.(%) of deceased person	Total follow up period	Mean age at PD onset	Mean age at surgery	Mean PD duration at the time of surgery	Gender	Cause of death	Target site
Krack P [6]	France, 2003	49	3(6.1%)	5 year	NA	55.0 ± 7.5	14.6 ± 5.0	M:24/F:25	Intracerebral hemorrhage, myocardial infarction, suicide	STN
Rodriguez-Oroz [49]	Multicenter, 2005	69	3(4.3%)	4 year	NA	59.8±9.8(STN) 55.8±9.4(GPi)	15.4 ± 6.3 15.4 ± 6.2	M:25/F:24(STN) M:13/F:7(GPi)	Cancer Myocardial infarction unknown	STN 49 GPi 20
Moro [7]	Multicenter, 2010	51	10(19.6%)	5-6 year	NA	59.3±1.6(STN) 56.0±2.1(GPi)	15.3±1.1(STN) 15.1±1.5(GPi)	M:17/F:18(STN) M:11/F:5(GPi)	NA	STN 35 GPi 16
Schüpbach WM [35]	France,2007	171	16(9.4%)	41 month (7-101month)	44(13-61)	57 (27-75)	15 (8-28) 14 (4-29)	M:103(62%) F:68 (38%)	6 sudden death 4 PD progression 4 unrelated PD 2 psychiatric complication	STN
Wider [36]	Switzerland, 2008	50	17(34%)	5 year	NA	64.9±7.6	14.4±4.9	M:30 F:20	7 infection 1 cancer 1 myocardial infarction 2 pulmonary embolism 1 anaphylactic shock 3 suicide	STN
Fasano [8]	Italy, 2010	32(total)	3(9.4%)	8 year	NA	56.9 ± 7.3	14.0 ± 5.5	M:18 F:14	Cancer Intraocular melanoma Pulmonary embolism	STN
Toft [37]	Norway,2011	144	12(8.3%)	1-7 year Mean 3.3year	NA	60.3±7.8	11.0±4.8	M:93(65%) F:62(35%)	2 surgery complication 2 suicide 8 unrelated to the surgery	STN
Castrioto [9]	Canada, 2011	41(total)	12(29.3%)	10 year	39.6±6.6	52.9±7.9	13.4±4.8	NA	3 aspiration pneumonia 2 sepsis 1 cancer	STN

					(full follow up)					
Zibetti [38]	Italy,2011	47(total)	10(21.3%)	9 year	44.9±7.4	61.4±6.0	16.4±4.9	M: 30 F: 17	NA	STN
Rocha [11]	Portugal, 2014	184	15(8.15%)	10 year	47±9	60±8	14	M:113(61%)	4 pneumonia 2 MI 2 hemorrhagic stroke Cancer/ suicide	STN
Merola [43]	Italy, 2014	174 (134/40)	26(15%) Normal cognition(11.9%) MCI(25%)	>5 year	46.40 ± 7.30	60.31 ± 6.72	13.91 ± 4.75	M:104(59.8 %) F:70 (40.2 %)	11 pneumonia 4 sepsis 3 myocardial infarction 3 cancer	STN
Ngoga [42]	United Kingdom 2014	106:41 (Surgery: medial cohort)	18(17%)	10 year	NA	60(53-63)	11(8.8-13.0)	M:76(71.7%) F:30(28.3%)	5 PD 4 cardiovascular 3 gastrointestinal 2 Respiratory	STN
Lilleeng [44]	Norway 2014	81:90 (Surgery: medical cohort)	NA	7.9 year	NA	61±7	NA	M: 65% F: 35%	NA	STN
Ryu [13]	South Korea, 2016	158	27(17.1%)	12 year	46.0 ± 10.0	57.1 ± 8.9	16.9 ± 6.1	M: F:103(65.2%)	7 pneumonia 5 sudden death 3 dementia 2 suicide	STN 122 GPi 15
Bang	Denmark, 2016	79	24(30.1%)	10 year	43.8±9.2	59.7±7.7	15.7±6.0	M:52(66%)	6 cancer 4 PD progression 3 pneumonia	STN

Henriksen [12]								F:27(34%)		
Weaver [50]	USA, 2017	611:611 (Surgery: medial cohort)	168 (27.5%) 214 (35%)	6.3 year(mean survival)	NA	69.2±7.4	NA	NA	72 PD 13 heart disease 9 cancer 3 pneumonia	NA
Zhang [39]	China, 2017	478	41(8.6%)	3-16 year	51.5±15.3	57.5±11.0	NA	M:325(63%) F:190(37%)	13 pneumonia 8 asphyxia 6 organ failure	STN 477 GPi 38
Scelzo [51]	Italy, 2019	91/91(Surgery: Medical cohort)	1(1.1%)	3.4 year	NA	60.3	11.6	M:59(65%) F:32(35%)	1 Car accident	STN 87 GPi 4
Lau [40]	France, 2019	143	41(28.7%)	12 year	43.0±8.4	56.3±8.4	13.4±5.5	M:63 % F:37%	18 PD progression 7 choking or aspiration pneumonia 5 cancer	STN
Rocha [41]	Portugal,2021	346	62(17.9%)	7±4 year (1-17)	48 ± 8	60 ± 7	14 ± 6	M: 208 F: 138	15 bacterial pneumonia 8 dementia in PD 4 acute myocardial infarction 4 suicide	NA

DBS: deep brain stimulation, No: number, Mean±standard deviation or median(inter quartile range), '(total)' included patients with loss of follow-up, MCI: mild cognitive impairment NA: not available , M:male, F:female, PD: Parkinson's disease, STN: subthalamic nucleus, GPi: globus pallidus intern

2. 뇌심부자극술 이후의 사망원인

본연구에서는 사망진단서에 따른 제8차 한국표준질병▪사인분류를 기준으로 분류한 자료를 이용하였기 때문에 주진단을 이용해서 원인계통을 분류하였다. 뇌심부자극술 후의 사망원인에 대해 신경계통의 질환으로 사망한 경우가 48.21%로 가장 많았고 이 중 대부분이 파킨슨병 (47.1%) 이었다. 2번째로 손상, 중독 및 외인에 의한 특정 기타 결과가 15.94%, 순환계통의 질환이 12.75%, 암관련이 5.18% 순이었다.

뇌심부자극술 이후 사망원인에 관해서 이전에 다양한 보고들이 있지만 폐렴이 가장 흔한 원인이었고 그 외에 암, 자살 등도 사망원인으로 보고되어 왔다. Rocha 등은 사망원인 분석에서 뇌졸중, 심근경색증, 기타 혈관/심장 장애 또는 중증 감염 등으로 대부분의 사망이 발생하였다고 보고하였다.[11] Fasano 등은 파킨슨병 환자 32명 중 3명은 뇌심부자극술 시술과 무관한 원인(장암, 안내 흑색종 및 폐색전증)으로 사망했다고 보고했고,[8] Zibetti 등도 사망자 모두 뇌심부자극술과 무관한 원인으로 사망하였다고 기술하였다.[38] Castrioto 등은 41명의 사망환자 중 3명은 흡인성 폐렴, 2명은 패혈증, 나머지는 위암, 부정맥, 뇌경색, 외상성 뇌출혈 등이 사망원인이라 보고했다.[9] 류 등도 폐렴이 가장 흔한 사망원인이었으며 간부전, 장폐색, 신장질환 외에도 2건의 자살, 낙상 등이 있다고 보고하였다.[13] Zhang 등은 사망원인 중 폐렴이 가장 흔했고 그 다음으로 질식, 악성종양, 다발성장기부전, 자살 등을 보고하였다.[39] Lau 등은 대부분의 환자가 파킨슨병 진행으로 인해 사망하였고 7명의 환자는 질식 또는 흡인성 폐렴으로, 3명의 환자는 장폐색으로 사망하였다. 그 밖에 암, 심혈관질환, 기분장애(자살포함), 돌연사 등이 포함되었으며 수술합병증으로 인한 사망자는 없었다고 보고하였다.[40] Rocha 등은 사망원인 중 가장 흔한 것은 폐렴, 치매, 급성 심근경색이라고 보고하였다.[41]

본 연구에서 가장 흔한 원인인 신경계 계통의 질환이었으며 그 중 대부분이 파킨슨병의 진행으로 사망했다. 이는 대부분의 환자가 파킨슨병 진행으로 인해 사망하였다고 보고한 Lau 등의 결과와 유사하다.[40] Weaver 등도 뇌심부자극술과 약물 치료군을 비교한 연구에서 뇌심부자극술 이후 사망한 사람의 대부분이 파킨슨병으로 사망했다고 보고 하였으며[50] Schüpbach 등도 암 다음으로 파킨슨

병의 진행으로 인한 사망을 보고 하였다.[35]

파킨슨병환자에서 삼킴(연하)관련 질환은 높은 유병률로 보고 되어있으며 그 중증도는 파킨슨병의 지속기간 및 중증도와 관련이 있다.[52] 삼킴장애는 axial symptom으로 분류가 되며 뇌심부자극술을 시행해도 호전이 되기 어려운 증상에 속한다. 삼킴장애는 대부분이 병이 진행하면서 증상이 나타나며 그로 인해 흡인성 폐렴이 자주 발생하게 된다. 따라서 기존의 연구에서 폐렴이 가장 흔한 사망 원인 중 하나로 보고된 것이라고 추정할 수 있다. 본 연구에서 일반적으로 파킨슨병 환자의 흔한 사망원인으로 알려진 폐렴만을 주 진단으로 뽑았을 때는 3.59%로 보고되었는데 이는 사망진단시 폐렴의 선행 사인인 파킨슨병을 주 진단으로 기입하였을 가능성을 생각해 볼 수 있다.

본 연구에서는 자살에 대한 자료를 얻을 수 없었지만, 뇌심부자극술 환자에서 자살도 중요 사망원인으로 보고되고 있다.[53] 시상하핵 뇌심부자극술 이후 특히 첫 3년동안 자살행동이 발생할 수 있다는 보고가 있다.[54] 따라서 자살을 예방하기 위해서는 수술 후 우울증을 정기적으로 평가하고 치료해야 한다. 뇌심부자극술 환자에서 사망원인으로 다양한 종류의 암이 보고되었는데, 일반적으로 파킨슨병 환자에서 파킨슨병 자체만 집중하여 암과 같은 질환을 놓칠 가능성이 있다는 것을 시사하는 소견이므로 파킨슨병 환자에서도 정기적인 암 검진을 시행하는 것이 필요하겠다.

3. 뇌심부자극술 환자의 사망률과 사회경제적 지위

본 논문에서는 처음에 사회경제적 지위가 낮은 환자가 뇌심부자극술과 관련하여 사망률이 높을 것이라고 가설을 세웠다. 하지만 거주지 및 수입과 사망률의 관련성에서는 유의한 결과가 보이지 않았다. 보험형태에서도 건강보험 그룹에 비해 의료급여 그룹의 HR(95%CI)가 1.364(0.847-2.197)로 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았고, 하위 분석 중 60세미만 그룹에서만 건강보험 그룹에 비해 의료급여 그룹에서 HR(95%CI)가 2.843(1.353-5.977)으로 유의하게 사망률이 더 높은 것을 확인할 수 있었나, 그 외 모든 하위그룹에서는 건강보험형태와 사망률 간의 유의한 차이는 보이지 않았다.

Genc 등은 2016년에 파킨슨병 환자에서 사회경제적 지위와 뇌심부자극술의 연관성에 대해 조사를 했었다. 그들의 연구에 따르면 가계 소득이 높은 그룹에서 수술 1년 후에 우수한 기능적 운동 척도 점수와 유의하게 연관되었지만 수술 후 6개월에는 연관되지 않았다.[22]

미국에서는 인종, 보험, 지역과 관련된 사회경제적 지위와 뇌심부자극술 수행에 관한 연구가 발표되어 왔다.

Willis 등은 2007년부터 2009년까지 뇌심부자극술을 받은 파킨슨병 환자 중 메디케어 수혜자 657,000명을 대상으로 인구사회학적, 사회경제적, 임상적 원인을 조사하였으며, 흑인과 아시아인 인구가 백인 보다 뇌심부자극술을 받을 가능성이 적다고 보고하였다.[23]또한 여성은 남성보다 뇌심부자극술을 받을 확률이 낮았고 사회경제적 지위가 높은 환자가 뇌심부자극술을 받을 확률이 40% 높았다.[23]

Chan 등에 의해 수행된 또 다른 연구에서는 뇌심부자극술을 받지 않고 파킨슨병으로 퇴원한 환자 중, 아프리카계 미국인의 비율이 비아프리카계 미국인에 비해 훨씬 더 높다고 보고하였다.[55]

국내에서는 윤 등이 사회경제적 지위와 파킨슨병의 사망률에 대한 보고를 하였다.[21] 윤 등은 국민건강보험공단에서 제공하는 표본 코호트 자료를 이용하여 총 2657명의 파킨슨병 환자를 조사하였는데, 의료 급여 그룹에서 건강보험 그룹에 비하여 높은 사망률을 보고하였고, 수입수준에 있어서는 가장 낮은 그룹에 비해서 중하 그룹에서 HR가 0.704로 유의하게 감소했으며 거주지에 따른 유의한

차이는 없다고 보고하였다.[21]

Yang 등은 고용주와 피고용인을 구분하고 직업을 다른 사회 계층으로 분류하는 스웨덴 사회경제적 지수(Swedish socioeconomic index)를 사용해서 사회경제적 지위와 파킨슨병과의 연관성 및 사망률에 대한 영향을 분석하였다.[56] Yang 등은 사회경제적 지위가 낮을수록 파킨슨병이 있는 사람과 없는 사람에서 모든 원인으로 인한 사망률이 더 높았지만 이러한 영향은 파킨슨병 환자에서 두드러지지 않다고 보고했다.[56]

본 연구에서 수입이나 거주지, 건강보험형태 등 사회경제적지위에 따른 사망률에 뚜렷한 차이가 없었던 이유로서, 우리나라에서는 파킨슨병이 산정특례제도에 해당하는 질병으로 진단이 되면 환자 개인이 부담하는 비용이 적기 때문에 수입에 따른 큰 차이가 나지 않았을 가능성이 있고, 또한 3차 병원에 대한 접근성이 좋고 교통의 발달로 서울이나 대도시에 접근성이 용이한 점이 거주지에 따른 차이가 없는 이유라고 생각된다.

4. 본 연구의 제한점 및 강점

이번 연구의 제한점으로 몇 가지를 꼽을 수 있다. 첫째, 이 연구는 생존 및 사망 원인을 비교하기 위해 뇌심부자극술을 시행하지 않은 임상적으로 유사한 파킨슨병의 대조군이 없다는 점에서 제한점이 있다.

둘째, 건강보험공단자료를 사용한 만큼 파킨슨병 환자의 정확한 발병시점을 알지 못하고 병의 지속시간을 알지 못한다는 점과 자료의 특성상 질병의 중증도에 대한 파악이 어렵다는 점이다. 뇌심부자극술에 대한 연구에서 질병의 중등도를 파악하지 위해 사용하는 호엔야 척도(Hoen-Yahr scale)나 Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)등을 얻지 못하였다. 세번째로, 사회경제적 지위에 있어서 직업을 고려하지 못하였다는 점이다.

하지만 위의 여러 제한점에도 불구하고 최초로 우리나라 전체의 대표적인 인구집단을 대상으로 한 연구로 청구된 모든 데이터를 기반으로 하여 분석하였다는 점에서 파킨슨병에서 뇌심부자극술의 자연사를 확인한 것에 이번 연구의 의미가 크다 하겠다.

결론

2005년부터 2017년까지 국내에서 파킨슨병으로 진단받은 1079명의 환자가 뇌심부자극술을 시행하였고 평균 10.55±0.21년의 추적 기간 동안 2019년 기준으로 이 중 사망한 사람은 총 251명(23.26%)이었다. 뇌심부자극술 이후의 사망원인은 파킨슨병이 가장 많았다. 진단 시 나이 또는 수술 시 나이가 높을수록, 또한 남성이 유의하게 높은 사망률을 보였고, 수술 후 치매와 골절은 사망률의 위험요인으로 작용하였다. 사회경제적 요인은 사망률과 관련이 적었다. 약물치료 군과의 비교나 파킨슨병의 중증도가 사망률에 미치는 영향에 관해서 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 또, 수술 후 사망률의 성별 차이에 보고는 일관되지 않으며, 아직 기전에 대한 명확한 설명이 없는 만큼 추후에 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

참고 문헌

1. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6):837-844.
2. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet.* 1995;345(8942):91-95.
3. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908.
4. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama.* 2009;301(1):63-73.
5. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):581-591.
6. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1925-1934.
7. Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(5):578-586.
8. Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain : a journal of neurology.* 2010;133(9):2664-2676.
9. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Archives of neurology.* 2011;68(12):1550-1556.
10. Clarke CE. Has drug therapy changed the natural history of Parkinson's disease? *Journal of neurology.* 2010;257(Suppl 2):S262-267.

11. Rocha S, Monteiro A, Linhares P, et al. Long-term mortality analysis in Parkinson's disease treated with deep brain stimulation. *Parkinsons Dis.* 2014;2014:717041.
12. Bang Henriksen M, Johnsen EL, Sunde N, Vase A, Gjelstrup MC, Østergaard K. Surviving 10 years with deep brain stimulation for Parkinson's disease--a follow-up of 79 patients. *Eur J Neurol.* 2016;23(1):53-61.
13. Ryu HS, Kim MS, You S, et al. Mortality of advanced Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation surgery. *J Neurol Sci.* 2016;369:230-235.
14. Park J-H, Kim D-H, Kwon D-Y, et al. Trends in the incidence and prevalence of Parkinson's disease in Korea: a nationwide, population-based study. *BMC Geriatrics.* 2019;19(1):320.
15. Rubenstein LM, DeLeo A, Chrischilles EA. Economic and health-related quality of life considerations of new therapies in Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics.* 2001;19(7):729-752.
16. Dowding CH, Shenton CL, Salek SS. A review of the health-related quality of life and economic impact of Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2006;23(9):693-721.
17. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Quality of life, health status and caregiver burden in Parkinson's disease: relationship to executive functioning. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29(1):68-76.
18. Findley LJ. The economic impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl:S8-s12.
19. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, et al. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2468-2481.
20. Stirbu I, Looman C, Nijhof GJ, Reulings PG, Mackenbach JP. Income inequalities in case death of ischaemic heart disease in the Netherlands: a national record-linked study. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(12):1159-1166.
21. Yoon SY, Shin J, Chang JS, Lee SC, Kim YW. Effects of socioeconomic status on mortality after Parkinson's disease: A nationwide population-based matched cohort study in Korean populations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;80:206-211.
22. Genc G, Abboud H, Oravivattanakul S, et al. Socioeconomic Status May Impact

Functional Outcome of Deep Brain Stimulation Surgery in Parkinson's Disease. *Neuromodulation.* 2016;19(1):25-30.

23. Willis AW, Schootman M, Kung N, Wang X-Y, Perlmutter JS, Racette BA. Disparities in deep brain stimulation surgery among insured elders with Parkinson disease. *Neurology.* 2014;82(2):163-171.
24. Benzinger P, Rapp K, Maetzler W, et al. Risk for Femoral Fractures in Parkinson's Disease Patients with and without Severe Functional Impairment. *PLOS ONE.* 2014;9(5):e97073.
25. Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'Brien P C, Rocca WA. Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study. *Mov Disord.* 2006;21(4):446-455.
26. Macleod AD, Goddard H, Counsell CE. Co-morbidity burden in Parkinson's disease: Comparison with controls and its influence on prognosis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;28:124-129.
27. 국민건강보험공단. 의료보장 적용인구 현황. 2021; https://nhiss.nhis.or.kr/bd/ad/bdada013cv.do, 2021.
28. Jeong SM, Han K, Kim D, Rhee SY, Jang W, Shin DW. Body mass index, diabetes, and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2020;35(2):236-244.
29. Nam GE, Kim NH, Han K, et al. Chronic renal dysfunction, proteinuria, and risk of Parkinson's disease in the elderly. *Mov Disord.* 2019;34(8):1184-1191.
30. 신현웅, 신영석, 황도경, et al. 의료급여 제도 평가 및 기본계획 수립연구. *한국보건사회연구원.* 2017.
31. 박영희, 이용재. 의료급여환자의 의료이용행태에 관한 질적 분석. *한국콘텐츠학회논문지.* 2017;17(9):39-49.
32. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(12):1288-1294.
33. 통계청. 제8차 한국표준질병 사인분류. *통계청.* 2020.
34. Shintani AK, Girard TD, Eden SK, Arbogast PG, Moons KGM, Ely EW. Immortal time

bias in critical care research: Application of time-varying Cox regression for observational cohort studies*. *Critical Care Medicine.* 2009;37(11):2939-2945.

35. Schüpbach MW, Welter ML, Bonnet AM, et al. Mortality in patients with Parkinson's disease treated by stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord.* 2007;22(2):257-261.

36. Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):114-119.

37. Toft M, Lilleeng B, Ramm-Pettersen J, et al. Long-term efficacy and mortality in Parkinson's disease patients treated with subthalamic stimulation. *Mov Disord.* 2011;26(10):1931-1934.

38. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(13):2327-2334.

39. Zhang J, Wang T, Zhang C-C, et al. The safety issues and hardware-related complications of deep brain stimulation therapy: a single-center retrospective analysis of 478 patients with Parkinson's disease. *Clin Interv Aging.* 2017;12:923-928.

40. Lau B, Meier N, Serra G, et al. Axial symptoms predict mortality in patients with Parkinson disease and subthalamic stimulation. *Neurology.* 2019;92(22):e2559-e2570.

41. Rocha AL, Oliveira A, Sousa C, Monteiro P, Rosas MJ, Vaz R. Long term mortality of patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation in a reference center. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;202:106486.

42. Ngoga D, Mitchell R, Kausar J, Hodson J, Harries A, Pall H. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2014;85(1):17-22.

43. Merola A, Rizzi L, Artusi CA, et al. Subthalamic deep brain stimulation: clinical and neuropsychological outcomes in mild cognitive impaired parkinsonian patients.

Journal of neurology. 2014;261(9):1745-1751.

44. Lilleeng B, Brønnick K, Toft M, Dietrichs E, Larsen JP. Progression and survival in Parkinson's disease with subthalamic nucleus stimulation. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2014;130(5):292-298.

45. Willis AW, Schootman M, Kung N, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA. Predictors of survival in patients with Parkinson disease. *Archives of neurology.* 2012;69(5):601-607.

46. Herlofson K, Lie SA, Arsland D, Larsen JP. Mortality and Parkinson disease: A community based study. *Neurology.* 2004;62(6):937-942.

47. Harris-Hayes M, Willis AW, Klein SE, Czuppon S, Crowner B, Racette BA. Relative mortality in U.S. Medicare beneficiaries with Parkinson disease and hip and pelvic fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(4):e27.

48. Nam JS, Kim YW, Shin J, Chang JS, Yoon SY. Hip Fracture in Patients with Parkinson's Disease and Related Mortality: A Population-Based Study in Korea. *Gerontology.* 2021;67(5):544-553.

49. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain : a journal of neurology.* 2005;128(Pt 10):2240-2249.

50. Weaver FM, Stroupe KT, Smith B, et al. Survival in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation or medical management. *Mov Disord.* 2017;32(12):1756-1763.

51. Scelzo E, Beghi E, Rosa M, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentric, long-term, observational pilot study. *J Neurol Sci.* 2019;405:116411.

52. Kanna SV, Bhanu K. A simple bedside test to assess the swallowing dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(1):62-65.

53. Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology.* 2008;131(10):2720-2728.

54. Giannini G, Francois M, Lhommée E, et al. Suicide and suicide attempts after

subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology.* 2019;93(1):e97-e105.

55. Chan AK, McGovern RA, Brown LT, et al. Disparities in Access to Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson Disease: Interaction Between African American Race and Medicaid Use. *JAMA Neurology.* 2014;71(3):291-299.

56. Yang F, Johansson ALV, Pedersen NL, Fang F, Gatz M, Wirdefeldt K. Socioeconomic status in relation to Parkinson's disease risk and mortality: A population-based prospective study. *Medicine.* 2016;95(30):e4337.

Abstract

Mortality and cause of death of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease Using big data

Ahro Kim

Objectives

The purpose of this study was to determine the current status of mortality and cause of death from deep brain stimulation (DBS) in Korea in patients with Parkinson's disease, and to find out the difference in mortality according to socioeconomic status.

Methods

This study analyzed national insurance data using customized data, which is public data from the National Health Insurance Corporation. Among the total data from 2002 to 2019, patients with a Parkinson's disease diagnosis code were extracted and analyzed. Data on the cause of death were obtained by linking the cause of death to the Statistics Korea.
There were two target variables to be analyzed.
1. Mortality, factors affecting mortality, and cause of death in DBS
2. Differences in mortality rates of DBS according to socioeconomic status

Results

From 2005 to 2017, among 156,875 patients diagnosed with Parkinson's disease in Korea, 1079 patients underwent DBS surgery, and as of 2019, a total of 251 (23.26%) died. When classified according to the 8th Korean disease and cause of death classification, the most common cause of death (48.21%) was diseases of the nervous system. In the time-dependent Cox regression analysis, the higher the age at the diagnosis and at surgery, the higher the mortality rate. Males had a significantly higher mortality rate, and dementia and fracture were shown to be risk factors for mortality. Socioeconomic factors were not related to mortality.

Conclusion

In the first study on a representative population in Korea, the mortality rate of DBS showed similar results when compared to other countries, aged patients, males, and patients with dementia and fracture showed a high mortality rate. Further study is needed to examine the effect of severity factors on mortality in DBS patients.