

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2021;60(4):307-319
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

암과 신경퇴행성 질환의 관련성: 국민건강보험공단 맞춤형 DB를 이용한 후향적 코호트 연구

김지현 · 김양태 · 이호준 · 김희철

계명대학교 의과대학 정신건강의학교실

The Association Between Cancer and Neurodegenerative Diseases: A Retrospective Cohort Study Using the National Health Insurance Service-National Health Information Database

Ji Hun Kim, MD, Yang Tae Kim, MD, PhD,
Ho Jun Lee, MD, PhD, and Hee Cheol Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Objectives According to previous studies, cancer risk has decreased among patients with neurodegenerative disease (ND). However, some types of cancer are positively associated with ND. ND and cancer share common mechanisms of genetic and molecular abnormalities. The objective of this study was to evaluate the association between cancer and ND by comparing the incidence of cancer in the ND and control groups.

Methods A population-based 10-year follow-up study was conducted using the Korean National Health Information Database for 2002–2015. The participants were 60-year-old or more, and they were divided into two groups, including ND (n=9324) and control (n=46683) groups. A multivariable Cox proportional hazards regression model was used to evaluate the hazard ratio and 95% confidence interval for determining cancer risk.

Results About one-third of patients in both groups were diagnosed with ND before the occurrence of cancer during the 10-year follow-up. Cancer was developed in a significantly higher percentage of patients with ND (22.0%) than in the control group (18.4%). Compared to the control group, patients with ND had about 1.5-times higher risk of developing cancer. In the ND group, the incidence of cancer was increased when another ND was diagnosed during the 10-year follow-up.

Conclusion Our results showed a positive association between ND and cancer. Thus, further replication study is needed to address the positive association between NDs and cancer, and it is also necessary to study the association between NDs and various types of cancer.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2021;60(4):307-319

Keywords Cohort studies; Neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Cancer.

Received May 17, 2021
Revised June 14, 2021
Accepted June 30, 2021

Address for correspondence
Hee Cheol Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Keimyung University
School of Medicine,
1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu,
Daegu 42601, Korea
Tel +82-53-258-4881
Fax +82-53-258-4882
E-mail mdhckim@gmail.com

서론

암과 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease, 이하 ND)은 현대의학이 극복해 나가야 할 과제로서 각각의 병태 생리에 대해서 많은 연구가 이루어져 왔다. 암의 경우 비정상적인 세포가 무한히 증식하게 되며, 이 과정은 비정상적인 세포를 탐지하고 제거하는 과정인 세포자멸사(apoptosis)로부

터 암세포가 벗어남으로써 발생한다.¹⁾ 이러한 세포자멸사 과정에 중요한 역할을 하는 것이 바로 종양억제유전자(tumor suppressor gene)이다. 여러 종양억제유전자들이 밝혀져 있지만, 그 중에서도 p53 유전자의 돌연변이가 다양한 종류의 암 발생에 있어 중요한 역할을 한다는 사실이 알려져 있다.²⁾ p53 유전자는 세포 DNA의 손상이 있을 때 세포증식(cell proliferation)이 진행되는 과정인 세포주기(cell cycle)를 정지시

키고, 손상받은 세포를 세포자멸사를 통해 제거하는 데 관여한다.³⁾

신경퇴행성 질환은 응집된 단백질의 축적이 신경세포독성을 유발하고 정상 세포가 세포자멸사 과정으로 진행되면서 유발되는 신경세포의 손실로 인해 발생한다. 대표적인 신경퇴행성 질환인 알츠하이머병, 파킨슨병, 전두측두엽 치매, 헌팅톤병, 크로이츠펠트 야콥병 등은 베타-아밀로이드 단백질, 타우 단백질, 알파 시누클레인 단백질, TDP-43 단백질, 프리온 단백질 등이 응집되어 축적되며 봉입체(inclusion body)를 형성하기도 한다는 측면에서 공통점이 있다.⁴⁾ 이러한 단백질의 응집과 축적을 유발하는 것이 단백질 오접힘(protein misfolding)이다. 여러 단백질들은 적절히 기능을 하기 위해서 접힘 과정을 거쳐야 하며, 정상적인 접힘 과정을 거친 단백질들과 달리 오접힘이 일어난 단백질은 그들 자신, 또는 다른 여러 분자들과 상호작용하여 응집을 일으키게 된다.⁵⁾

최근 알파 신경퇴행성 질환의 관련성을 탐색하기 위해 여러 연구들이 이루어져 왔지만 알파 신경퇴행성 질환 전체의 관계에 대한 일관된 결과를 도출하기는 어려운 실정이다.⁶⁾ 알파 신경퇴행성 질환의 관련성 연구 중에서도 주로 연구가 된 것은 알츠하이머병과 파킨슨병 각각과 알파의 관련성에 대한 연구이다. 몇몇 연구에서 알츠하이머병과 알파는 역의 상관관계를 가진다는 결과들이 보고되었다.⁷⁻¹¹⁾ 이에 반해 파킨슨병과 알파의 관련성에 대한 연구의 경우 알츠하이머병에 비해 일관되지 못한 결과를 보였다.¹²⁻¹⁹⁾ 하지만 기존의 연구들은 알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 특정 신경퇴행성 질환과 알파의 관련성을 비교하기 위한 과정에서 신경퇴행성 질환에 대한 대조군을 단순히 그 특정 신경퇴행성 질환이 없는 사람들로 선정하였는데 이들 중에는 그 특정 신경퇴행성 질환 이외의 다른 신경퇴행성 질환들을 가진 환자들도 포함되어 있을 수 있는 문제점이 있었다. 이 경우에는 대조군 선정 과정의 선택 편향(selection bias)로 인해 연구결과의 해석에 어려움을 줄 수 있어 알파 신경퇴행성 질환의 관련성을 명확히 밝히는 데 어려움을 줄 수 있다.

알파 신경퇴행성 질환 각각의 병태생리에는 복잡한 여러 가지 요소들이 작용하고 있으나 세포자멸사의 측면에서 보자면 서로 반대되는 요소를 가지고 있다고 볼 수 있다. 알파는 비정상적인 세포가 세포자멸사로부터 벗어나 증식하여 발생하며 신경퇴행성 질환은 정상적인 신경세포에 응집된 단백질이 축적되면서 신경세포독성을 일으켜 신경세포가 세포자멸사 과정을 통해 소실되면서 발생하기 때문이다. 하지만 최근의 분자생물학 연구들은 양 극단에 있는 것처럼 보이는 두 질환의 병태생리에 공통적인 요소가 존재한다는 가설들을 제시하고 있다.^{20,21)} 전사 후 수준(post-transcriptional level)에서

유전자 발현을 조절하는 microRNA의 이상이 알파 신경퇴행성 질환 모두의 공통적인 기전임을 시사하는 연구 결과가 있었으며,²²⁾ 신경퇴행성 질환에서 주된 기전으로 알려진 단백질 오접힘이 알파의 발생과도 관련된다는 연구 결과가 있었다.²³⁾ p53과 같은 종양억제유전자의 돌연변이가 생기면 그 유전자로부터 발현되는 단백질의 접힘 이상이 발생하여 응집이 일어나고 알파를 억제하는 정상적인 기능을 상실하여 알파 발생하게 된다는 점에서 단백질 오접힘과 알파 관련되어 있다는 것이다.²⁴⁾

알파 신경퇴행성 질환의 관련성에 대해서는 일관된 연구 결과가 도출되지 않은 상태이며 알파 알츠하이머병, 알파 파킨슨병 등 알파와 단일 신경퇴행성 질환을 비교한 연구들은 있으나 알파 신경퇴행성 질환 전체를 비교하여 분석한 연구는 부족하다. 또한 환자군과 대조군을 설정하는 데 있어 선택 편향으로 인해 연구결과를 왜곡할 수 있는 경우들도 있어 알파 신경퇴행성 질환의 관련성에 대해 결론을 내리기 어려운 실정이다.

따라서 본 연구는 알파 신경퇴행성 질환과의 관련성을 좀 더 명확히 확인하기 위해 주요 신경퇴행성 질환인 알츠하이머병, 파킨슨병, 전두측두엽치매, 헌팅톤병, 루이소체치매, 그리고 기타 신경퇴행성 질환에 속하는 피질기저핵중후군, 백질변성 등의 질환들을 모두 포함시켜 하나의 신경퇴행성 질환군으로 분류하여 이러한 질환들을 가지지 않은 대조군과 비교해서 알파의 발생률을 조사하였다. 이러한 목적을 위해 저자들은 국민건강보험공단 맞춤형 DB 자료(National Health Insurance Service-National Health Information Database, 이하 NHIS-NHID)를 이용하여 60-84세의 노인 인구집단을 대상으로 상기의 주요 신경퇴행성 질환들이 처음 발생한 집단과 이러한 신경퇴행성 질환들이 전혀 발생하지 않은 집단으로 분류한 뒤 이들을 10년간 추적관찰을 하면서 알파 발생 빈도를 비교하였다. 아울러 본 연구의 주된 목적은 신경퇴행성 질환이 알파의 발생과 관련이 있는지를 확인하는 것이기 때문에 10년간 추적과정 중에 새로이 발생한 신경퇴행성 질환이 그 이후에 발생하는 알파 관련이 있는지를 확인하였고, 알파 발생한 환자들에게는 신경퇴행성 질환이 알파 발생 후 사망까지의 생존기간에도 어떠한 영향을 미치는지를 같이 확인하였다.

방 법

본 연구는 국민건강보험공단 맞춤형 연구 DB 자료를 이용하였는데, 저자들은 이 자료의 이용 신청 허가를 위해 국민건강보험공단의 윤리위원회로부터 승인을 받았으며(연구과제

관리번호: NHIS-2020-1-137) 연구의 진행은 계명대학교 동산병원 기관윤리위원회의 심의(IRB 번호: 2019-08-067-002)를 받은 후 이루어졌다. 저자들은 이 자료를 이용하여 60-84세의 인구집단에서 이전에 암의 진단을 전혀 받지 않은 사람들 중에서 알츠하이머병, 파킨슨병, 전두측두치매, 헌팅톤병, 그리고 루이소체치매 등의 신경퇴행성 질환의 진단을 받은 집단(신경퇴행질환군, 이하 ND군)과 그렇지 않은 집단(대조군)으로 분류를 하여 이들 코호트 자료를 매 1년 단위로 10년간 추적 조사를 하여 두 집단 사이에 매년 새로 발병한 암의 발생 빈도의 차이가 있는지를 추적 조사하였다.

연구 자료

대한민국 건강보험제도는 전 국민을 대상으로 법에 의해 가입이 강제되기 때문에 전 국민의 의료 기관 및 약국 사용에 관련된 모든 자료가 국민건강보험공단에 저장되어 관리되고 있다. 2013년 기준으로 우리나라 국민 51448491명(남자: 25780383명, 여자: 25668348명) 중 97.1%가 건강보험제도에 가입되고 있는 것으로 알려져 있다. 국민건강보험공단 자료에는 환자의 거주지, 소득 분위, 가족 관계와 같은 사회인구통계학적 자료, 외래, 입원 진료 기록, 약국 청구자료 등이 모두 포함되어 있다. 현재 건강보험공단에서는 전 국민 대상의 연구가 가능한 맞춤형 자료와 전 국민 중 특정 조건으로 임의 추출한 코호트 자료 두 가지 형태로 제공하고 있다. 본 연구는 전자인 맞춤형 자료를 이용하여 자료를 분석하였다. 맞춤형 연구 DB 자료는 공단이 수집, 보유, 관리하는 건강보험 및 장기요양보험 자료를 정책 및 학술 연구 목적으로 이용할 수 있도록 신청자의 연구목적에 따라 추출, 요약, 가공하여 정보주체를 알아볼 수 없도록 조치한 데이터 셋을 말한다. 자료에 포함된 주요 내용은 사회·경제적 현황(자격 및 보험료, 장애 및 사망), 의료이용 현황(진료 및 건강검진), 영양기관 현황 등이다. 이 중 본 연구의 분석에 포함된 자료 항목은 대상자의 연령, 성별, 동반질환 여부, 신경퇴행성 질환 진단 여부, 암 진단 여부 등이다.

연구 대상

본 연구는 국민건강보험공단이 보유하고 있는 대한민국 전체 인구의 건강보험 및 장기요양보험 자료 중에서 2002년에서 2015년까지 14년간의 자료를 이용하였으며 연구 대상자 선정을 위한 자료 추출의 초기 검색 조건은 “2002년도에 신경퇴행성 질환과 암의 진단 코드가 없으면서 60-84세인 경우”로서 “이러한 조건에 만족하는 자료들 중 2003년 1월 1일부터 2005년 12월 31일의 기간 동안에 신경퇴행성 질환의 초진을 받은 경우(실험군)과 그렇지 않은 경우(대조군)”이었

다. 자료의 진단명은 국제질병분류(International Classification of Diseases, 10th Revision)를 수정한 제7차 한국표준질병사인분류(Korean Standard Classification of Diseases, 7th Revision)에 기초하고 있다. 암 진단은 주상병 혹은 부상병에 악성 신생물(C00-C97), 제자리신생물(D00-D09), 행동양식 불명 또는 미상의 신생물(D37-D48) 등의 진단 코드가 포함된 경우로 결정했으며, 신경퇴행성 질환의 진단은 주상병 혹은 부상병에 알츠하이머병(F00.0, F00.1, F00.2, F00.9, G30.0, G30.1, G30.8, G30.9), 파킨슨병(F02.3, G20), 국한뇌위축(F02.0, G31.00, G31.01, G31.02, G31.03, G31.04, G31.08), 그리고 기타 신경퇴행성 질환(G31.8)으로 헌팅톤병(G10), 루이소체치매(G31.82), 피질기저핵중후군(G31.83), 백질변성(G31.84) 등의 진단 코드가 포함된 경우로 결정하였다. 진단의 정확도를 높이기 위해 알츠하이머병의 경우에는 도네페질, 갈란타민, 리바스티그민, 메만틴과 같은 항치매 약제를, 파킨슨병의 경우에는 식품의약품안전처에서 허가된 항파킨슨 약제의 청구 코드가 같이 포함된 경우로 결정하였다. 한국표준질병사인분류 상에서 국한뇌위축에 포함되는 질병은 피크병에서의 치매(F02.0), 행동변이전두측두치매(G31.00), 의미변이원발진행실어증(G31.01), 비유창원발진행실어증(G31.02), 로고페닉원발진행실어증(G31.03), 달리 분류되지 않은 원발진행실어증(G31.04), 그리고 기타 국한성 뇌위축(G31.08) 등이다. 본 연구를 위한 자료 추출 과정은 그림 1과 같다. 저자들은 2002년도 자료들(968915명)중에서 신경퇴행성 질환과 암의 진단 코드를 재확인하여 이러한 진단 코드가 확인되면 제외를 시킨 후 이 자료들의 환자 고유번호와 일치하는 2003-2005년 자료들 중에서 암 진단 코드가 없으면서 신경퇴행성 질환의 진단 코드가 있는 환자들(ND군, 9397명)과 신경퇴행성 질환의 진단 코드가 없는 환자들(non-ND군, 619512명)을 다시 추출하였다.

ND군 9397명 중에서 알츠하이머병은 3157명, 파킨슨병은 5866명, 전두측두엽 치매를 포함한 국한뇌위축은 342명, 그리고 기타 신경퇴행성 질환 32명(헌팅톤병 2명과 G31.8로 일괄 코딩된 루이소체치매, 피질기저핵중후군, 백질변성 등 30명)이었다. Non-ND군 619512명 중에서 ND군과의 비교 분석을 위해 이들과 성별, 연령, 동반질환 등이 비슷한 성향을 가진 환자들을 추출하였다. 추출 방법으로는 성향 점수 매칭(propensity score matching)을 이용하였으며 이러한 방법을 통해 1:5 비율로 대조군(46985명, non-ND군의 7.58%)을 추출하였다. 본 연구는 연구 등록 기간인 2003-2005년의 기간 동안에 암 진단의 병력이 없는 환자들을 추출하고자 하였으나 데이터 추출 과정에 일부 오류로 인해 73명의 ND군 환자들과 302명의 대조군 환자들 이 2003-2005년 사이에 암

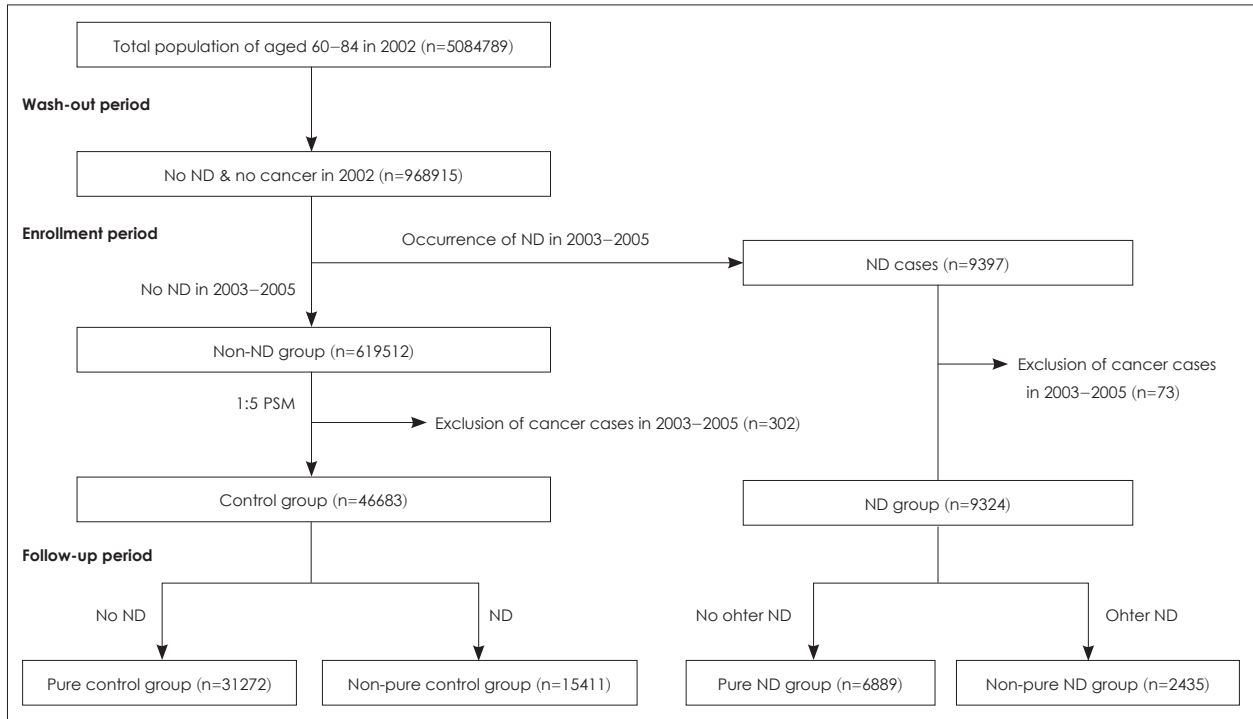


Fig. 1. Flow chart of study population. ND, neurodegenerative disease; PSM, propensity score matching.

이 진단된 경우로 확인이 되었다. 따라서 이들 환자들은 연구 대상자에서 제외하였으며 최종적으로 본 연구에 포함된 대상자는 ND군 9324명과 대조군 46683명을 합친 56007명이다.

이렇게 추출된 환자들의 자료를 기준으로 이 환자들을 2006년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 추적하면서 암이 발생하는 빈도를 조사하였다. 동반질환에 대한 보정방법으로는 Charlson 동반질환지수(Charlson Comorbidity Index, 이하 CCI)를 이용하였다. CCI는 19개의 질환에 대하여 1-6점까지 일정한 가중치를 부여한 뒤 이 가중치의 합을 보정하는 방법으로 동반질환과 질환의 중증도를 반영한 지수이다.²⁵⁾ 본 연구에서는 평가대상이 되는 치매, 2차 비전이성 고형암, 백혈병, 림프종, 그리고 2차 전이성 고형암 등을 제외한 14개 질환에 대한 가중치를 조사하여 총점으로 분석하였다.

연구 방법

데이터 관리

모든 자료의 데이터 관리와 통계 분석은 Stata/MP 16 (Stata-Corp LLC, College Station, TX, USA)을 이용하였다.²⁶⁾ 자료 분석 시 연령은 추적 시작 년도인 2006년도를 기준으로 만 나이로 계산을 했다. 대조군과 ND군 간에 추적 시작 당시 평균 연령의 유의한 차이가 있었으므로 자료 분석 시 연령별 층화 분석을 위해 60세 이상-65세 미만, 65세 이상-70세 미만, 70

세 이상-75세 미만, 75세 이상-80세 미만, 80세 이상-85세 미만 등의 5가지 군으로 나누었다.

국민건강보험공단 자료는 1개월 단위로 데이터베이스화 되어 있다. 저자들은 2002-2015년까지 각 년도 별 청구자료를 12개월 서로 합쳐서 1년 단위의 자료로 만들었다. 연구 대상자 등록 기간인 2003-2005년 기간 동안에 추출된 ND군과 대조군의 전체 자료를 기준으로 2006년부터 2015년까지 매 1년 단위의 자료들과 환자의 고유번호가 서로 일치하는 것만을 추출하였다. 이렇게 추출된 자료들 중에서 주상병 혹은 부상병에 암 진단 코드가 있는 자료들을 찾아내는 방법으로 암 발생 유무를 확인하였다. 추적 기간 동안에 매년 암 발생과는 별개로 신경퇴행성 질환이 새롭게 발생하는 환자들도 있었기 때문에 이들에 대한 데이터도 추출하였으며 분석 과정에서 이들을 대조군에 포함시킨 경우(비순수 대조군)와 포함시키지 않은 경우(순수 대조군)로 나누어서 따로 결과를 도출하였다.

통계 분석

ND군과 대조군 간의 암 발생 빈도의 차이를 확인하기 위해 카이제곱 검정(chi-squared test)을 시행하였고, 추적 기간 동안에 두 집단 간의 암 발생률의 변화 및 차이를 탐색하기 위해 카플란-마이어 생존분석(Kaplan-Meier survival analysis)과 로그 순위 검정(log-rank test)을 하였다. 암 발생

의 위험도 분석은 연령, 성별, 동반질환(CCI-total score)을 보정한 다변량 콕스 비례 위험 모형(multivariate Cox proportional hazard regression)을 사용하였다. 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI)은 95%로 하였고, 통계학적 유의성 확인은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

연구 대상자 특성

성향점수매칭을 하기 전에는 ND군과 대조군 사이에 성별, 연령, CCI 점수 등에서 통계적으로 유의한 차이가 있었지만, 성향점수매칭을 한 후에는 연령을 제외하고는 양군 간의 차이가 없어졌고 매칭이 비교적 잘 이루어졌음을 보여준다(표 1).

신경퇴행성 질환의 추가 발생 빈도

본 연구의 대상자들은 2003년 이전에는 암이나 신경퇴행성 질환의 진단이 없었으며 2003-2005년 연구 등록 기간을 기준으로 신경퇴행성 질환의 진단을 받기 이전에 암 진단이 없으면서 처음으로 신경퇴행성 질환의 진단을 받았거나 그렇지 않은 환자들이다. 하지만 이 환자들은 연구 등록 시점 이후부터 2015년 12월 31일까지 추적 관찰을 하는 동안에 새로운 신경퇴행성 질환이 계속 발생하였다. 따라서 저자들은 ND군에서 추적 기간 동안에 신경퇴행성 질환이 추가로 발생한 경우와 대조군에서 추적 기간 동안에 신경퇴행성 질환이 신규 발생한 경우를 같이 조사하였다. 이 경우에 신경퇴행성 질환의 발생 기준을 주진단 및 보조진단(제1-제3 보조진단까지 모두 포함)에서 해당 질병의 진단코드를 가지고 있는 경우로 정하였으며 치매 약제나 파킨슨 약제의 투여 여부는 고려하지 않았다. ND군(9324명)에서 추적기간 동안에 기준에 진단을 받은 신경퇴행성 질환 이외에 추가로 다른 신경퇴행성 질환이 발생한 경우가 2435(26.12%)명이었고, 대조군(46683명)에서 추적기간 동안에 신경퇴행성 질환이 신규 발생한 경우는 15411명(33.01%)으로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($\chi^2=170.26, p < 0.001$).

암 발생의 빈도

ND군과 대조군에서 추적 기간 동안에 암이 발생한 빈도를 조사하였다. 연구 종료 시점인 2015년 12월 31일 기준으로 ND군(9324명)에서 암이 발생한 환자수는 2048명(21.96%), 대조군(46683명)에서 암이 발생한 환자수는 8582명(18.38%)으로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($\chi^2=64.82, p < 0.001$). ND군과 대조군에서 암 발생시까지의 생존시간을 분석한 카플란-마이어 생존곡선은 그림 2와 같다. 암 발생률 차이에 대한 유의성 검정은 로그 순위 검정을 하였으며 양군 사이에 유의한 차이가 있었다($\chi^2=60.78, p < 0.001$).

본 연구에서는 대상자들에서 암 발생 시까지의 관찰기간이 서로 다르기 때문에 1000인년 당 암 발생률도 같이 분석하였다. 1000인년 당 암 발생률이 ND군에서는 25.35 (95% 신뢰구간, 24.27-26.47)이었고 대조군에서는 20.32 (95% 신뢰구간,

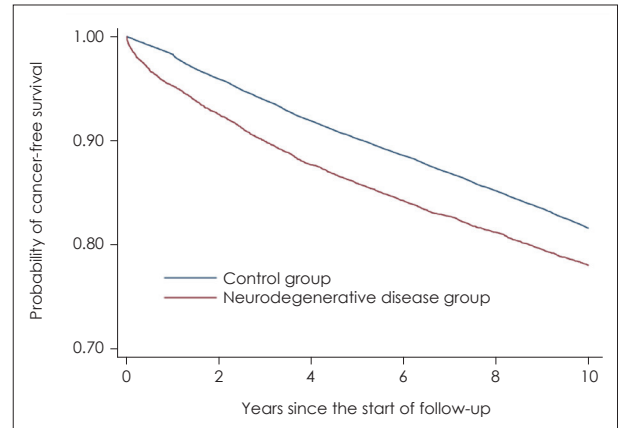


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves for cancer-free survival in control and neurodegenerative disease groups during the 10-year follow-up.

Table 2. Person-years incidence rates of cancer during the follow-up period

Group	Person-years	Cancer	Rate*	95% CI
ND	80790.93	2048	25.35	24.27-26.47
Control	422272.28	8582	20.32	19.90-20.76

*incidence rates are presented per 1000 person-years. CI, confidence interval; ND, neurodegenerative disease

Table 1. Characteristics of study subjects before and after propensity score matching (PSM)

Variables	ND group (n=9324)	Before PSM		After PSM	
		Control group (n=619512)	p	Control group (n=46683)	p
Sex			<0.001		0.727
Male	2218 (23.8)	281701 (45.5)		11184 (24.0)	
Female	7106 (76.2)	337811 (54.5)		35499 (76.0)	
Age (yr)	71.02±4.90	72.45±4.79	<0.001	71.86±4.62	<0.001
CCI-total	0.47±0.75	0.25±0.56	<0.001	0.48±0.76	0.172

Data are presented as n (%) or mean ± standard deviation. ND, neurodegenerative disease; CCI, Charlson Comorbidity Index

19.90-20.76)이었다(표 2). 추적 기간을 2년 단위로 구분해서 암 발생률을 확인해 보니 추적 시작 후 첫 4년(특히 첫 2년)의 기간 동안에는 ND군에서 대조군에 비해 암 발생률이 두드러지게 더 높았으며 그 이후의 기간에는 양군 사이에 암 발생률이 유사한 양상을 보였다(표 3).

2015년 국민건강보험통계연보²⁷⁾에 의하면, 공단에 청구된 내국인 총 환자수 47266862명 중에서 60세 이상인 환자는 9063839명이었으며, 이 중에서 암 진단코드(C00-C97, D00-D09, D37-D48)를 가지고 있는 환자수는 1687119명으로 60세 이상 환자들의 18.61%에 해당이 되었다. 이는 본 연구의 대조군에서 발생한 암 환자의 빈도(18.38%)와도 비슷하다.

본 연구에서 추적기간 동안에 암이 발생한 것은 ND군에서 더 많았지만 신규로 신경퇴행성 질환이 발생한 것은 대조군에서 더 많았다. 따라서 추적기간 동안에 신규 발생한 신경퇴행성 질환이 암 발생에 미칠 수 있는 영향을 확인하기 위해 2006년 이후 추적기간 동안에 새롭게 발생한 신경퇴행성 질환과 암 발생 사이의 관련성을 조사하였다. 그 결과, 2006년 이후 신경퇴행성 질환이 새롭게 발생한 환자들(ND군과 대조군 모두 포함한 비순수군, 17846명)에서 암이 발생한 경우는 3453명(19.35%), 신경퇴행성 질환이 새롭게 발생하지 않은 환자들(ND군과 대조군 모두 포함한 순수군, 38161명)에서 암이 발생한 경우는 7177명(18.83%)으로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($\chi^2=2.32, p=0.128$). 하지만 이것을 ND군과 대조군으로 분리해서 분석을 해보면 ND군에서는 기존에 가지고 있던 신경퇴행성 질환에 다른 종류의 신경퇴행성 질환이 새롭게 발생한 환자들에서 암 발생 빈도가 유의하게 더 높았다($\chi^2=6.04, p=0.014$) (표 4).

이와 같이 ND군에서는 추적기간 동안에 신경퇴행성 질환이 추가로 발생한 것이 암 발생에 영향을 미쳤다고 볼 수 있

기 때문에 ND군과 대조군 모두에서 추적기간 동안에 신경퇴행성 질환이 새로 발생한 사례들과 그렇지 않은 사례들만 따로 분리 추출해서 분석을 하였다. 그 결과, 신경퇴행성 질환이 추가로 발생하지 않은 순수한 ND군은 6889명이었으며 그 중 암이 발생한 사례는 1470명(21.34%)이었고, 신경퇴행성 질환이 새로 발생하지 않은 순수한 대조군은 31272명이었으며 그 중 암이 발생한 사례는 5707명(18.25%)으로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($\chi^2=35.27, p<0.001$). 한편, 추적기간 동안에 신경퇴행성 질환이 추가로 발생한 비순수 ND군은 2435명이었으며 그 중 암이 발생한 사례는 578명(23.74%)이었고, 신경퇴행성 질환이 새로 발생한 비순수 대조군은 15411명이었으며 그 중 암이 발생한 사례는 2875명(18.66%)으로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($\chi^2=34.80, p<0.001$). ND군과 대조군을 순수군과 비순수군으로 나눈 네 집단에서의 1000인년 당 암 발생률은 표 5와 같다. 네 집단은 신경퇴행성 질환에 이환되는 정도에 따라 순수 대조군, 비순수 대조군, 순수 ND군, 비순수 ND군 순으로 분류할 수 있는데 1000인년 당 암 발생률은 이 순서에 따라 점차 더 증가하는 양상을 보인다.

이들 네 집단에서 암 발생시가지의 생존시간을 분석한 Kaplan-마이어 생존곡선은 그림 3과 같다. 암 발생률 차이에 대한 유의성 검정은 로그 순위 검정을 하였으며 네 집단 사이에 유의한 차이가 있었다($\chi^2=76.02, p<0.001$). 집단 간 차이에 대한 사후 분석(post-hoc analysis) 결과, 순수 대조군과 비순수

Table 3. Person-years incidence rates of cancer at 2-year intervals during the follow-up period

Group	Follow-up (yr)	Person-year	Cancer	Rate*	95% CI
ND	0-2	17790.76	697	39.18	36.37-42.20
	2-4	16780.20	451	26.88	24.51-29.48
	4-6	16023.28	322	20.10	18.02-22.42
	6-8	15408.83	284	18.43	16.41-20.70
	8-10	14787.87	294	19.88	17.73-22.29
Control	0-2	91555.92	1890	20.64	19.73-21.60
	2-4	87681.75	1881	21.45	20.50-22.44
	4-6	84240.11	1546	18.35	17.46-19.29
	6-8	81137.40	1583	19.51	18.57-20.50
	8-10	77657.10	1682	21.66	20.65-22.72

*incidence rates are presented per 1000 person-years. CI, confidence interval; ND, neurodegenerative disease

Table 4. Comparison of the number of cancer cases during the follow-up period between ND and control groups with and without newly developed ND cases

Group	Cancer (%)	No cancer (%)	χ^2	p
Pure control*	5707 (18.2)	25565 (81.8)	1.13	0.287
Non-pure control†	2875 (18.7)	12536 (81.3)		
Pure ND*	1470 (21.3)	5419 (78.7)	6.04	0.014
Non-pure ND†	578 (23.7)	1857 (76.3)		

*pure group mean cases without newly developed NDs; †non-pure group mean cases with newly developed NDs. ND, neurodegenerative disease

Table 5. Person-years incidence rates of cancer during the follow-up period between ND and control groups with and without newly developed ND cases

Group	Person-years	Cancer	Rate*	95% CI
Pure control†	283611.11	5707	20.12	19.61-20.65
Non-pure control†	138661.17	2875	20.73	19.99-21.51
Pure ND†	60057.60	1470	24.48	23.26-25.76
Non-pure ND†	20733.34	578	27.88	25.70-30.25

*incidence rates are presented per 1000 person-years; †pure group mean cases without newly developed NDs; †non-pure group mean cases with newly developed NDs. CI, confidence interval; ND, neurodegenerative disease

대조군 사이($\chi^2=7.17, p=0.007$), 그리고 순수 ND군과 비순수 ND군 사이($\chi^2=7.26, p=0.007$)에는 암 발생률의 유의한 차이가 있었다. 대조군과 ND군 사이에는 순수, 비순수 집단에 상관없이 모든 두 집단 간 조합에서 통계적으로 매우 유의한 차이가 있었다(모두, $p<0.001$).

암 발생률과 암 발생 시까지의 평균 생존시간

본 연구에서 생존은 대상자에게 암이 발생하지 않은 상태를 말하며 사건발생은 암이 발생한 상태를 의미하는데 본 연구의 추적 기간 동안에 암이 발생한 경우가 ND군에서 약 22%, 대조군에서 약 18%밖에 안 되기 때문에 평균 생존시간은 암 발생 시까지의 최대 관찰 시간과 미리 지정된 시점(마지막 추적 시점)의 최소값의 기댓값으로 추정해서 평가할 수밖에 없다(제한된 평균 생존시간, restricted mean survival time). 본 연구에서 암 발생을 확인하기 위한 마지막 추적 시점이 2015년 12월 31일이었기 때문에 암이 발생되지 않은 사례들(우측 절단된 자료, right censored data)에 대해서는 평균 생존기간을 계산할 수가 없다. 따라서 이 경우에는 생존곡선 패턴을 모든 사례들이 암 발생할 것으로 예상되는 시점까지 예

측 확장해서 추정된 암의 비발생 생존시간(확장된 생존시간, extended survival time)을 계산하였다. 암의 발생하지 않은 제한된 평균 생존시간은 ND군에서 8.67 (95% CI, 8.61-8.72)년, 대조군에서 9.05 (95% CI, 9.02-9.07)년이였다. 추적 기간에 새로 발생한 ND 유무에 따라 분류한 네 집단의 암 비발생 제한된 평균 생존시간은 순수 대조군에서 9.07 (95% CI, 9.04-9.09)년, 비순수 대조군에서 9.00 (95% CI, 8.96-9.04)년, 순수 ND군에서 8.72 (95% CI, 8.65-8.79)년, 그리고 비순수 ND군에서 8.51 (95% CI, 8.39-8.63)년으로 평가되었다. 모든 사례들에서 암이 발생할 것으로 예측되는 시점까지의 기간(확장된 생존시간)은 ND군에서 40.13년, 대조군에서는 49.2년이었고, 이것을 네 집단으로 나누어 비교해보면 순수 대조군에서 49.61년, 비순수 대조군에서 48.37년, 순수 ND군에서 41.49년, 그리고 비순수 ND군에서 36.64년으로 평가되었다.

암 발생의 위험비(hazard ratio)

ND군과 대조군에서 암 발생의 비교위험도를 콕스 비례 위험 모형을 사용하여 분석한 결과, ND군에서 연령, 성별, 동반질환(CCI-total score)의 영향을 보정한 이후에도 대조군에 비해 암 발생 위험이 더 큰 것으로 나타났다(hazard ratio, 1.25; 95% CI, 1.19-1.31; $p<0.001$). ND군의 평균 연령은 71.02세, 대조군의 평균 연령은 71.86세로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었기 때문에 60세 이상의 연령을 5년 단위의 다섯 집단으로 층화해서 대조군 대비 ND군의 발생률비(incidence rate ratio)를 계산하였다. 그 결과, 연령별 다섯 집단 사이에 발생률비의 유의한 차이는 없었다($\chi^2=4.70, p=0.319$) (표 6). 연구시작 당시의 ND 유무뿐만 아니라 추적기간 동안 새로 발생한 ND 유무에 따른 암 발생의 위험비도 조사하였다(표 7). 그 결과, 신경퇴행성 질환에 이환되는 율이 높을수록(순수 대조군, 비순수 대조군, 순수 ND군, 비순수 ND군 순으로) 암 발생의 위험비가 더 높아지는 양상을 보였다.

ND군에서 암이 발생한 경우는 21.96%, 대조군에서 암이

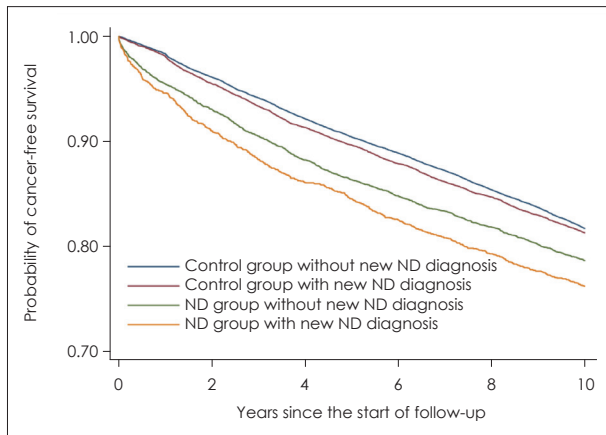


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves for cancer-free survival in control and ND groups with and without newly developed ND cases during the 10-year follow-up. ND, neurodegenerative disease.

Table 6. Incidence rate of cancer stratified by age between ND and control groups

Age range	ND group		Control group		Compared with control group	
	Event	Rate*	Event	Rate*	IRR†	95% CI
All	2047	25.34	8582	20.32	1.25	1.19-1.31
60-64	175	34.08	34	21.54	1.58	1.09-2.36
65-69	787	26.84	3229	21.62	1.24	1.15-1.34
70-74	652	24.46	3119	21.30	1.15	1.05-1.25
75-79	338	23.49	1768	18.59	1.26	1.12-1.42
≤80	96	18.18	432	14.48	1.26	1.00-1.57

*incidence rates are presented per 1000 person-years; † $\chi^2=4.70, p=0.319$. ND, neurodegenerative disease; IRR, incidence rate ratio; CI, confidence interval

Table 7. Adjusted hazard ratios for cancer between two groups among the four groups according to the presence or absence of newly diagnosed ND

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Group 1	1	1.14 (1.09–1.19)	1.25 (1.18–1.32)	1.44 (1.33–1.57)
Group 2		1	1.09 (1.03–1.16)	1.27 (1.16–1.39)
Group 3			1	1.16 (1.05–1.28)
Group 4				1

Group 1 is a control group without newly diagnosed ND; Group 2 is a control group with newly diagnosed ND; Group 3 is a ND group without newly diagnosed ND; Group 4 is a ND group with newly diagnosed ND. ND, neurodegenerative disease

발생한 경우는 18.38%이었기 때문에 두 집단 모두에서 전체 대상자들의 18%가 암이 발생할 때까지의 평균 기간을 조사하였다. ND군의 18%는 평균 7.41 (95% CI, 6.96–7.99)년이 지나서 암이 발생했으며, 대조군의 18%는 평균 9.82 (95% CI, 9.62–9.98)년이 지나서 암이 발생하였다.

암 발생 후 사망 시까지의 평균 생존시간

ND군과 대조군에서 암이 발생한 환자는 각각 2048명과 8582명이었으며, 이 환자들을 통계청 사망자료와 연계하여 암 발생이후 사망까지의 기간을 추적하였다. 이 환자들에 대한 사망날짜를 마지막으로 확인된 날짜는 2020년 1월 31일이었으며 따라서 이날까지 사망이 발생하지 않은 환자들의 자료는 우측 절단된 자료로 처리하였다. ND군에서는 2048명의 암 발생자 중 890명(43.46%)이 사망하였고 대조군에서는 8582명의 암 발생자 중 2589명(30.17%)이 사망하여 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($\chi^2=132.63, p<0.001$). 암 발생 후 사망 시까지 평균 제한된 생존시간은 ND군에서 10.84 (95% CI, 10.67–11.01)년, 대조군에서 11.30 (95% CI, 11.22–11.39)년이었다. 추적기간에 새로 발생한 ND 유무에 따라 분류한 네 집단의 제한된 평균 생존시간은 순수 대조군에서 11.67 (95% CI, 11.56–11.77)년, 비순수 대조군에서 10.64 (95% CI, 10.49–10.80)년, 순수 ND군에서 10.79 (95% CI, 10.59–10.99)년, 그리고 비순수 ND군에서 10.96 (95% CI, 10.65–11.27)년으로 평가되어 대조군에서는 추적 기간 동안에 신경퇴행성 질환이 발생한 경우에 암 발생 후 사망 시까지 생존시간이 다소 줄어 들었지만 ND군에서는 이러한 현상이 없었다.

고찰

본 연구는 암과 신경퇴행성 질환의 관련성을 확인하기 위해 이전에 암이나 신경퇴행성 질환의 병력이 없는 사람들 중에서 신경퇴행성 질환이 처음 발생한 집단과 그렇지 않은 대조군 사이에 암 발생률의 차이를 비교하였다. 연구 결과를 요약하면 다음과 같다. 첫째, 신경퇴행성 질환을 가진 군(ND군)이 그렇지 않은 대조군에 비해 암 발생률이 높았으며 암 발생

에 대한 비교위험도는 1.25로 통계적으로 유의하게 높았다. 둘째, 대조군과 ND군 모두에서 추적기간 동안에 추가로 다른 신경퇴행성 질환이 발생한 환자들이 그렇지 않은 환자와 비교해서 암 발생률이 더 높았다. 셋째, 전체 연구 대상자들은 신경퇴행성 질환에 이환되는 율이 높을수록(순수 대조군, 비순수 대조군, 순수 ND군, 비순수 ND군 순으로) 암의 발생률이 높아지고 암 발생시까지의 기간도 짧아지는 양상을 보였다.

기존 연구에서는 신경퇴행성 질환 중 주로 알츠하이머병, 파킨슨병과 암의 관련성을 탐색하였다. 대체로 알츠하이머병과 암은 역의 상관관계를 보인다는 연구 결과가 있었다. 이와는 다르게 파킨슨병과 암의 관련성 연구의 경우에는 일부 연구에서 파킨슨병이 암을 감소시킨다는 보고가 있었지만 최근의 연구에서는 오히려 암을 증가시킨다는 결과가 보고되기도 하였다. 이러한 이전 연구들에 따르면 알츠하이머병에 대한 이전 연구 결과들은 파킨슨병보다는 일관되어 보이지만 이러한 연구결과들을 해석하는 과정에 연구 방법론적인 면에 대한 세심한 평가가 필요한데 이것은 대조군 선정 과정에서 선택 편이가 있을 수 있다는 점이다.

알츠하이머병의 경우 이전 몇몇 연구들에서 암과는 서로 양방향의 역 상관관계가 있다고 보고되었다. 알츠하이머병과 암과의 이러한 관련성을 재검증하기 위해 미국 메디케어 대상자(U.S. Medicare population)를 대상으로 조사한 한 연구에서 알츠하이머병이 있는 경우 향후 암이 발생할 위험이 낮아지는 결과가 나왔으나, 이와 동시에 대조군으로 설정하였던 선행하는 교통사고가 있는 군에서도 향후 암의 발생 위험이 낮아진다는 결과를 얻었으며 이러한 결과에 대해 저자들은 다음과 같은 설명을 하였다.²⁸⁾ 알츠하이머병과 암에 대한 관련성은 여러 차례 제시되어 왔으나 교통사고와 암은 생물학적으로 거의 관련이 없기 때문에 알츠하이머병과 교통사고 환자들의 두 군 모두에서 암 발생의 위험성이 비슷한 수준으로 낮게 나타났다는 것은 연구결과가 연구 설계 과정에서의 편이에 영향을 받았다는 점을 시사한다. 알츠하이머병이 있는 환자들 중에서도 증상이 심한 대상자들에게는 암을 진단하기 위한 검사를 일반 인구집단에 비해 소극적으로 시행하

있을 가능성이 있다. 또한 이는 교통사고를 당하여 의학적으로 중한 상태에 있는 환자들에게도 비슷하게 적용될 수 있을 것이다. 결론적으로 이러한 과소진단(underdiagnosis)으로 인한 편의가 결과에 영향을 주었기 때문에 이전 여러 연구에서 제시되었던 병태생리학적으로 알츠하이머병과 암 사이에 역의 상관관계가 있을 것이라고 주장하는 가설들을 위의 연구 결과로는 뒷받침된다고 해석하기에 어려움이 있다.²⁸⁾ 위 논문의 결과는 알츠하이머병과 암의 관련성을 조사할 때 단순히 알츠하이머병이 있는 군과 그렇지 않은 군을 나누어서 암 발생률을 비교하는 것은 선택 편의에 의한 오류를 일으킬 수 있음을 보여준다. 따라서 이 경우에 두 질병 사이에 어떠한 연관성이 있다는 결과를 그대로 해석하는 것에 무리가 있다는 점을 시사한다.

선행하는 암이 알츠하이머병의 발병 위험을 낮추는지를 알아보기 위해 시행된 또다른 연구에서도 통계적인 결과는 암이 알츠하이머병의 위험을 낮추는 것처럼 보였으나 그 이면에 암 환자군이 대조군에 비해 높은 사망률을 보인다는 사실이 숨겨져 있었고, 암 환자군의 높은 사망률로 인해 대조군에 비해 알츠하이머병의 유병률이 낮은 결과로 나온 것이었다.²⁹⁾ 이처럼 연구결과에서 도출된 관련성을 신뢰하기 위해서는 연구설계 과정에서 발생할 수 있는 선택 편의들을 통제하는 것이 중요할 것이다. 기존 연구들에서 알츠하이머병과 암의 관련성을 살펴볼 때 알츠하이머병이 있는 군과 없는 군으로 나누어 연구를 진행한 경우가 많았는데, 이렇게 되면 알츠하이머병이 아닌 다른 신경퇴행성 질환들을 가지고 있는 대상자들이 대조군에 포함되게 된다. 예를 들어, 파킨슨병 또한 암과의 관련성이 있다는 많은 연구 결과들이 있는데 알츠하이머병과 암과의 관련성을 비교하는 연구에서 대조군을 단순히 알츠하이머병이 없는 사람들로 선정할 하게 되면 대조군 내에 파킨슨병이 있는 환자들도 포함될 가능성이 있으며 이로 인해 대조군의 암 발생률을 높일 수도 있어 최종 결과에 영향을 줄 수 있다는 것이다.

최근 몇 년 사이 한국에서 시행된 암과 파킨슨병의 관련성에 대한 두 연구에서 상반된 결론이 도출되었는데, 두 연구 모두 국민건강보험공단 데이터를 사용하였고 그 분석 방법이 유사했지만 연구대상자의 연령은 차이가 있었다. 이 연구들도 파킨슨병이 있는 군(환자군)과 파킨슨병이 없는 군(대조군)으로 나누어서 분석을 하였는데, 연구 대상자를 40세 이상으로 포함한 연구에서는 파킨슨병 환자들에서 암 발생률이 낮았다고 보고했으나³⁰⁾ 50세 이상을 연구 대상으로 포함시킨 다른 연구에서는 파킨슨병 환자에서 암 발생률이 오히려 더 높다고 보고하였다.³¹⁾ 이와 같이 비슷한 자료로 비슷한 분석과정을 거쳤음에도 상반되는 결과가 도출된 것은 두 연

구의 대상자 연령 분포의 차이로 인해 대조군내에 암 발생에 영향을 줄 수 있는 다른 신경퇴행성 질환자들의 빈도 차이를 유발하여 대조군 선정 과정에 선택 편의가 작용했을 가능성이 있다고 추정된다.

최근 분자생물학 분야의 연구에서 암과 신경퇴행성 질환의 공통된 병태생리에 대한 가설이 제시되고 있으며^{32,33)} 기존 연구들이 일관되지 않은 점 등을 고려하여 저자들은 암과 신경퇴행성 질환의 관련성을 좀 더 명확하게 확인하기 위해 연구를 설계하였다. 기존의 연구들에서는 암과 개별 특정 신경퇴행성 질환을 비교하였기 때문에 암과 비슷한 병태생리(단백질 오접합)를 가지는 여러 신경퇴행성 질환 전반의 관련성을 대표하기에는 무리가 있었다. 또한 알츠하이머병이나 파킨슨병을 정의할 때 상병 코드만을 기준으로 한 경우도 있어 정확하게 알츠하이머병이나 파킨슨병 환자들만을 대상으로 하였다고 판단하기 어려운 경우도 있었다. 기존 연구들은 암과 단일 신경퇴행성 질환을 비교한 연구가 대부분이었는데, 신경퇴행성 질환군을 정의할 때 공존하는 다른 신경퇴행성 질환의 유무에 대해 나누어 분석하지 않았고 신경퇴행성 질환군과 대조군에서 추적관찰 기간 동안에 새로이 발생하는 신경퇴행성 질환이 그 이후 나타나는 암 발생에 미칠 수 있는 영향의 가능성에 대해서는 고려하지 않았다는 제한점이 있었다.

본 연구에서는 2013년 기준으로 대한민국 국민의 97.1%가 가입하여 있는 국민건강보험공단의 자료를 활용함으로써 대표성을 높였으며, 10년간의 추적관찰을 통하여 어느 한 시점에서 비교하지 않고 종단적으로 비교하여 신경퇴행성 질환의 유무가 암 발생에 미치는 영향을 보다 명확하게 확인하려고 하였다. 또한 상병코드와 해당 상병의 치료약제 처방 이력이 있는 환자들을 신경퇴행성 질환군으로 정의함으로써 신경퇴행성 질환군 설정의 정확성을 높이고자 하였으며 신경퇴행성 질환군과 대조군에서 신경퇴행성 질환의 유무 이외의 변수들을 통제하기 위해 성향 점수 매칭과 CCI 점수를 이용하였다. 추적관찰기간 동안 새로이 신경퇴행성 질환이 발생한다면 이것이 향후 암 발생에 영향을 줄 수 있기 때문에 ND군과 대조군 각각에서 추적관찰 기간 동안 신경퇴행성 질환의 추가 발생 유무에 따라서 나누어 분석하였다.

본 연구에서는 대조군에 비해 신경퇴행성 질환군에서 암의 발생률이 더 높았고 추적기간 동안 새로이 발생한 다른 신경퇴행성 질환도 암의 발생에 부가적인 효과를 보임으로써 암과 신경퇴행성 질환 사이에 서로 정적인 상관관계가 있었다. 특히 전체 연구 대상자들은 신경퇴행성 질환에 이환되는 정도에 따라서 순수 대조군, 비순수 대조군, 순수 ND군, 비순수 ND군 순으로 분류가 가능한데 본 연구에서는 이 집단

순으로 암 발생률이 점차 높아졌으며 암 발생시까지의 기간도 짧아지는 양상을 보였다. 이러한 결과는 기존 연구들과는 상충된다. 하지만 이것은 이전의 세포자멸사 측면에서만 생각했던 것과 다르게 암과 신경퇴행성 질환의 병태생리가 서로 공유될 수 있다고 보고하는 최근의 분자생물학적 연구들과는 서로 부합되는 결과이다. 세포의 죽음과 생존에 영향을 주는 DNA 손상, 정상적인 세포주기로부터 이탈, 염증, 산화스트레스 등 다양한 신호전달체계(signaling pathway)가 암 발생과 관련하여 연구되어 왔지만 최근 연구는 이들이 신경퇴행성 질환과도 연관이 있다는 사실들이 밝혀지고 있다.¹⁾ 암과 신경퇴행성 질환의 병태생리에 p53, cyclin D, cyclin E, cyclin F, Pin1, protein phosphatase 2A 등이 공통적으로 관여하고 있으며 이들은 세포주기의 조절에 관여한다.^{34,35)} 이중에서도 p53의 경우 가장 널리 연구된 종양억제유전자이며 50% 가량의 암과 관련되어 있다고 알려져 있다.²⁾ p53은 세포자멸사에 중요한 역할을 하며 대부분의 암에서 유전자 수준에서의 돌연변이로 적절히 기능을 하지 못하게 되어 p53의 활성도가 떨어져 있고 이것이 암세포를 세포자멸사로부터 벗어나게 하여 암을 발생시킨다는 기전은 잘 알려진 사실이다. 하지만 유전자 수준뿐만 아니라 전사 과정을 거쳐 p53 단백질이 실제로 기능을 하기 위해 필요한 단백질 접힘 과정에서의 문제 또한 p53이 정상적으로 작동하지 못하게 만드는 중요한 요인이라는 점이 조명되고 있다.^{24,36,37)} p53의 유전자 수준에서의 돌연변이로 인해 암이 발생하기도 하지만, p53 단백질이 제대로 기능하기 위한 접힘 과정에서의 문제로 p53 단백질이 제대로 작용하지 못하여 암이 발생한다는 연구 결과가 있었다는 점이 이를 뒷받침한다.³⁸⁾ 이는 신경퇴행성 질환에서도 공통적으로 나타나는데 알츠하이머병에서 베타 아밀로이드 단백질의 침착과 더불어 비접힘(unfolded) p53 단백질이 특징적으로 발견되었다는 연구 결과가 있었으며 이를 통해 p53 단백질의 삼차원적 구조의 이상이 알츠하이머병과 관계가 있음을 제시하였다.^{34,39)}

본 연구는 암과 신경퇴행성 질환이 여러가지 경로의 공통된 병태생리를 공유하고 있다는 기존의 연구 결과들을 토대로 암과 신경퇴행성 질환 사이에 정적인 관련성이 있을 수 있다는 가설에 입각하여 이전 연구들의 연구 방법론적인 문제점을 보완하여 새롭게 두 질환과의 관련성을 조사하였다. 그 결과, 신경퇴행성 질환이 암과는 정적인 관련성을 보였으며 신경퇴행성 질환군은 시간이 지나면서 추가로 발생하는 다른 신경퇴행성 질환의 영향을 받아 암 발생의 위험성이 더 증가하였고 대조군에서도 이러한 경향이 나타나기는 했으나 ND군에 비해서는 그 영향이 적었다. 또한 신경퇴행성 질환군에서는 대조군에 비해 암 발생 시까지 기간이 더 짧았는데 이에

대한 해석을 위해서는 추가적인 분자생물학적 연구 등이 필요하다. 분자생물학적 측면에서 본 저자들이 추정을 한다면 신경퇴행성 질환군에서는 이미 단백질 오접힘 등의 병태생리가 진행되고 있는 상황에서 이와 관련된 병태생리적 유사 질병들이 동시에 영향을 받아서 시간이 지남에 따라 다른 신경퇴행성 질환이나 암 등의 병태생리가 촉발되어 발병을 증가시킨다고 볼 수 있다. 대조군에서는 이러한 병태생리과정 이 초기에 발생하지 않은 상태이기 때문에 뒤이어 발생한 신경퇴행성 질환의 영향을 적게 받았다고 가정할 수 있다. 본 연구에서 ND군은 추적 시작 후 첫 2년 동안에 암 발생률이 대조군에 비해 특히 더 높았는데 이것도 이러한 가정에 부합된다고 생각된다. 최근에는 암의 병태생리를 단백질의 항상성 조절 이상(dysregulation of proteostasis)과 관련하여 설명하고자 하는 시도들이 있다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 단백질 항상성이란 세포내의 단백질 전체 시스템(proteome)을 적절히 유지하고 균형을 이루도록 역동적으로 조절하는 과정을 말하며, 세포내의 복잡한 샤페론(chaperones) 네트워크와 단백질 가수분해효소 시스템(proteolytic machineries)이 단백질 항상성을 유지한다. 여러 신경퇴행성 질환들이 단백질 항상성 장애와 관련이 있다는 것은 잘 알려진 사실이다.⁴³⁾ 이와 관련하여 Wang과 Kaufman⁴⁴⁾은 세포 내에서, 특히 소포체(endoplasmic reticulum) 내에서 단백질 오접힘의 환경이 암의 발병에 영향을 미칠 수 있다는 가설을 제시하고 있어 흥미로운 부분이다. 본 연구에서 ND군 환자들은 연구 등록 당시에 이미 단백질 항상성 장애와 같은 ND의 병태생리를 가지고 있는 상태였으나 대조군 환자들은 그렇지 않은 상태라고 추정해볼 수 있다. 따라서 ND군 환자들은 대조군 환자와 비교할 때 추적 시작 후 첫 2년 동안에 단백질 항상성 장애와 같은 병태생리가 훨씬 많은 상태이기 때문에 암 발생률이 높았지만 그 이후에는 이러한 분자생물학적 영향이 점차 줄어들면서 대조군 환자들의 암 발생률과 비슷해지는 경향을 보였다고 추정할 수 있다. 현재까지 노화와 단백질 항상성 장애와의 관련성은 주로 실험실(in vitro) 환경이나 선충(nematode)을 대상으로 한 실험에서 밝혀진 것이며 인간대상 연구에서의 근거는 희박함으로⁴⁵⁾ 본 저자들의 이와 같은 추정적 해석에 대해 추후 지속적인 연구를 통한 재현과 검증이 필요하다. 본 연구의 대상자와는 다르지만 단백질의 항상성 장애와 관련이 있다고 알려진 당뇨병 환자들의 암 발병 위험을 연구한 이전의 여러 연구들에 의하면,⁴⁶⁻⁴⁸⁾ 본 연구의 결과와 마찬가지로 연구 등록 후 첫 6개월이내에 당뇨병을 가진 환자들이 당뇨병이 없는 환자들에 비해 암 발생의 위험비가 평균 4.27로 매우 높은 것으로 평가되었으며 2년 이후부터는 평균 1.33으로 유지되고 있었으며 이에 대해서는 당뇨병과 같은 질환이 있을 경우에는 의

학적 검진이나 선별 평가 등의 증가로 인해서 암이 발견될 가능성이 높아지는 확인 혹은 감시 편의(detection or surveillance bias)가 작용했을 수 있다고 설명하였다.⁴⁸⁾ 하지만, 본 연구에서는 ND군과 대조군에서 암 진단 이전의 의료기관 이용률을 확인해 보니 아래의 연구 제한점에서 기술한 바와 같이 양 군 간에 유의한 차이가 없었기 때문에 Dankner 등⁴⁸⁾의 해석을 적용하기는 힘든 상태이다.

본 연구는 ND군에서 추적 시작 후 초기 4년(특히 초기 2년) 동안에 암 발생률이 대조군에 비해 유의하게 높고 그 이후의 기간에는 양군 간에 비슷한 양상을 보였는데 이에 대해서는 저자들이 위에서 추정된 분자생물학적 해석 이외에 다음과 같은 해석도 고려해 보아야 한다. 암과 관련된 인지장애^{49,50)}와 암의 전구 증상으로서 나타나는 수면장애, 무력감, 피로감^{51,52)} 등이 AD나 PD와 같은 신경퇴행성 질환에서 나타나는 증상과 비슷하여 이들 간에 서로 진단적인 오류를 초래할 수 있다는 점이다. 즉 일부 환자들은 암의 병태생리가 진행되고 있으나 아직 암 진단이 내려지지 않은 상태에서 인지장애, 피로감, 무력감 등의 증상이 나타남으로써 AD나 PD와 같은 신경퇴행성 질환으로 잘못 진단되는 경우가 있을 수 있다. 이러한 경우에는 수년 뒤에 암 진단이 내려지게 됨으로써 결과적으로 ND군에서 암 발생률이 높게 평가되고, 본 연구와 같이 ND군에서 특히 추적 시작 후 첫 수년 이내 암 발생률이 더 높게 평가되는 결과를 초래했을 가능성이 있다는 것이다. 하지만 실제 암과 관련된 인지장애는 대개 중추신경계와 관련된 암이거나 비중추신경계 암이라 할지라도 암이 진단된 후 상당 기간 지나서 혹은 암과 관련된 동반질환이나 항암치료 등과 관련되어 나타나는 경우가 많았기 때문에^{49,50)} 본 연구의 결과에 대한 해석으로 적용하기에는 무리가 있다.

본 연구와 같은 역학 연구의 결과를 해석하는 과정에서 또한가지 간과하기 쉬우면서도 유의해야 할 점은 두 질환 사이의 상관관계와 인과관계의 문제이다. 본 연구에서 대조군에 비해 ND군의 암 발생률이 높게 평가된 것은 신경퇴행성 질환과 암 사이에 서로 정적인 관련성이 있다는 것을 의미하는 것이며, 이것이 두 질환 사이에 인과성이 있다는 것을 단정하지는 못한다는 것이다. 즉 신경퇴행성 질환이 암의 발병에 원인으로 작용한 인과성이 있다는 것을 단정적으로 의미하는 것은 아니라는 점이다. 두 질환의 인과성을 밝히기 위해서는 추후 전향적 다기관 코호트 연구가 필요하다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 기존에 수집되어 있던 국민건강보험공단의 청구데이터를 기반으로 후향적으로 분석하였기 때문에 전향적인 코호트 연구에 비해 여러 변수들을 엄격하게 통제하는데 어려움이 있었다. 둘째, 신경퇴행성 질환과 암과의 관련성에 대해 암 종류별로 어

떠한 차이가 있는지를 분석하지 못했다. 셋째, ND군의 암 발생률이 대조군보다 높게 평가된 것이 두 집단간 의료이용 접근성의 차이에 따른 가능성을 배제하지 못한다는 점이다. 이에 대해서는 본 연구에서 암 발생 이전까지 의료기관을 방문한 연평균 횟수(암이 발병하지 않은 환자들은 마지막 추적시점까지의 연평균 방문횟수)를 조사해보니 ND군(9324명)에서 연평균 26.59±19.87회, 대조군(46683명)에서 연평균 26.40±18.79회로 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다(p=0.393). 또한 암이 발생한 환자들만 따로 분석해보니 암 발생 이전까지의 의료기관을 이용한 연평균 횟수가 ND군(2048명)에서 24.85±18.77회, 대조군(8632명)에서 24.63±16.77회로 역시 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다(p=0.598). 마지막으로, 신경퇴행성 질환과 암과의 관련성에 영향을 미칠 수 있는 매개 요인들, 예를 들어 환자들의 생활 습관 문제나 인지장애로 인한 신체 증상 표현의 어려움 등으로 인해 암 진단이 늦어지는 점 등에 대한 고려가 이루어지지 못했다. 이에 대해서는 일반검진 항목, 교육수준, 사회경제적 지표, 식습관 등의 자료가 포함되어 있는 건강보험공단의 다른 빅데이터 자료인 건강검진코호트 DB와의 연계 등을 통한 후속 연구가 필요하다.

결론

본 연구에서는 신경퇴행성 질환군이 대조군에 비해 암 발생률이 높다는 것을 확인함으로써 선행되는 신경퇴행성 질환이 암 발생의 위험을 높일 수 있다는 결과를 얻었다. 이를 통해 최근 분자생물학 분야의 연구에서 제시되고 있는 암과 신경퇴행성 질환의 공통적인 병태생리가 존재하고 암과 신경퇴행성 질환이 정적인 상관관계를 가지고 있을 수 있다는 가설을 뒷받침하였다. 향후 연구에서는 다양한 종류의 암과 신경퇴행성 질환에 대해 각각의 암과 신경퇴행성 질환 사이의 관련성, 신경퇴행성 질환과 암의 관련성을 매개하는 요인 등을 조사해 봄으로써 신경퇴행성 질환과 암과의 관련성을 더욱 명확히 밝힐 수 있을 것이다.

중심 단어: 코호트 연구; 신경퇴행성 질환; 알츠하이머병; 파킨슨병; 암.

Acknowledgments

본 연구는 2020년도 계명대학교 동산의료원 연구비의 지원으로 수행되었음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Hee Cheol Kim. Data curation: Ji Hun Kim,

Hee Cheol Kim. Formal analysis: all authors. Funding acquisition: Hee Cheol Kim. Investigation: all authors. Methodology: Hee Cheol Kim. Project administration: Hee Cheol Kim. Resources: Ji Hun Kim. Writing—original draft: Ji Hun Kim, Hee Cheol Kim. Writing—review & editing: all authors.

ORCID iDs

Ji Hun Kim	https://orcid.org/0000-0003-2786-9737
Yang Tae Kim	https://orcid.org/0000-0002-1609-6807
Ho Jun Lee	https://orcid.org/0000-0001-8154-4373
Hee Cheol Kim	https://orcid.org/0000-0001-7957-4872

REFERENCES

- 1) Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:87.
- 2) Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1993;329:1318-1327.
- 3) Haupt S, Berger M, Goldberg Z, Haupt Y. Apoptosis - the p53 network. *J Cell Sci* 2003;116:4077-4085.
- 4) Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 2004;10 Suppl:S10-S17.
- 5) Dobson CM. Protein folding and misfolding. *Nature* 2003;426:884-890.
- 6) Ganguli M. Cancer and dementia: it's complicated. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2015;29:177-182.
- 7) Lee JE, Kim D, Lee JH. Association between alzheimer's disease and cancer risk in South Korea: an 11-year nationwide population-based study. *Dement Neurocogn Disord* 2018;17:137-147.
- 8) Musicco M, Adorni F, Di Santo S, Prinelli F, Pettenati C, Caltagirone C, et al. Inverse occurrence of cancer and Alzheimer disease: a population-based incidence study. *Neurology* 2013;81:322-328.
- 9) Driver JA, Beiser A, Au R, Kregar BE, Splansky GL, Kurth T, et al. Inverse association between cancer and Alzheimer's disease: results from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2012;344:e1442.
- 10) Yarchoan M, James BD, Shah RC, Arvanitakis Z, Wilson RS, Schneider J, et al. Association of cancer history with Alzheimer's disease dementia and neuropathology. *J Alzheimers Dis* 2017;56:699-706.
- 11) Lin HL, Lin HC, Tseng YF, Chen SC, Hsu CY. Inverse association between cancer and dementia: a population-based registry study in Taiwan. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016;30:118-122.
- 12) Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. Parkinson's disease and colorectal cancer risk-A nested case control study. *Cancer Epidemiol* 2016;43:9-14.
- 13) Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M. Parkinson's disease and risk of prostate cancer: a Danish population-based case-control study, 1995-2010. *Cancer Epidemiol* 2016;45:157-161.
- 14) Ryu HJ, Park JH, Choi M, Jung JH, Han K, Kwon DY, et al. Parkinson's disease and skin cancer risk: a nationwide population-based cohort study in Korea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2775-2780.
- 15) Wirdefeldt K, Weibull CE, Chen H, Kamel F, Lundholm C, Fang F, et al. Parkinson's disease and cancer: a register-based family study. *Am J Epidemiol* 2014;179:85-94.
- 16) Zhang P, Liu B. Association between Parkinson's disease and risk of cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *ACS Chem Neurosci* 2019;10:4430-4439.
- 17) Tacik P, Curry S, Fujioka S, Strongosky A, Uitti RJ, van Gerpen JA, et al. Cancer in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;31:28-33.
- 18) Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES. Parkinson's disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010;21:697-707.
- 19) Feng DD, Cai W, Chen X. The associations between Parkinson's disease and cancer: the plot thickens. *Transl Neurodegener* 2015;4:20.
- 20) Rojas NG, Cesarini M, Etcheverry JL, Prat GAD, Arciuch VA, Gatto EM. Neurodegenerative diseases and cancer: sharing common mechanisms in complex interactions. *J Integr Neurosci* 2020;19:187-199.
- 21) Driver JA. Understanding the link between cancer and neurodegeneration. *J Geriatr Oncol* 2012;3:58-67.
- 22) Du L, Pertsemliadis A. Cancer and neurodegenerative disorders: pathogenic convergence through microRNA regulation. *J Mol Cell Biol* 2011;3:176-180.
- 23) Scott MD, Frydman J. Aberrant protein folding as the molecular basis of cancer. *Methods Mol Biol* 2003;232:67-76.
- 24) Navalkar A, Ghosh S, Pandey S, Paul A, Datta D, Maji SK. Prion-like p53 amyloids in cancer. *Biochemistry* 2020;59:146-155.
- 25) Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Charlson comorbidities index. *J Physiother* 2016;62:171.
- 26) StataCorp. Stata statistical software. Release 16. College Station: StataCorp LLC;2019.
- 27) Son MS, Seong SC. 2015 National health insurance statistical yearbook. Wonju: Health Insurance Review & Assessment Service, National Health Insurance Service;2016.
- 28) Freedman DM, Wu J, Chen H, Kuncel RW, Enewold LR, Engels EA, et al. Associations between cancer and Alzheimer's disease in a U.S. Medicare population. *Cancer Med* 2016;5:2965-2976.
- 29) Hanson HA, Horn KP, Rasmussen KM, Hoffman JM, Smith KR. Is cancer protective for subsequent Alzheimer's disease risk? Evidence from the Utah population database. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2017;72:1032-1043.
- 30) Park JH, Kim DH, Park YG, Kwon DY, Choi M, Jung JH, et al. Cancer risk in patients with Parkinson's disease in South Korea: a nationwide, population-based cohort study. *Eur J Cancer* 2019;117:5-13.
- 31) Lee JE, Lee JH, Lee PH, Son YH, Choi JK. Comparative study of Parkinson's disease and the risk of cancer in Koreans. *Goyang: NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research*; 2017. p.1-55.
- 32) Ariga H. Common mechanisms of onset of cancer and neurodegenerative diseases. *Biol Pharm Bull* 2015;38:795-808.
- 33) de Moura MB, dos Santos LS, Van Houten B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and cancer. *Environ Mol Mutagen* 2010;51:391-405.
- 34) Seo J, Park M. Molecular crosstalk between cancer and neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci* 2020;77:2659-2680.
- 35) Angelucci F, Hort J. Prolyl isomerase Pin1 and neurotrophins: a loop that may determine the fate of cells in cancer and neurodegeneration. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9:59-62.
- 36) Gong H, Yang X, Zhao Y, Petersen RB, Liu X, Liu Y, et al. Amyloidogenicity of p53: a hidden link between protein misfolding and cancer. *Curr Protein Pept Sci* 2015;16:135-146.
- 37) Rangel LP, Costa DC, Vieira TC, Silva JL. The aggregation of mutant p53 produces prion-like properties in cancer. *Prion* 2014;8:75-84.
- 38) de Oliveira GA, Rangel LP, Costa DC, Silva JL. Misfolding, aggregation, and disordered segments in c-Abl and p53 in human cancer. *Front Oncol* 2015;5:97.
- 39) Lanni C, Racchi M, Memo M, Govoni S, Uberti D. p53 at the crossroads between cancer and neurodegeneration. *Free Radic Biol Med* 2012;52:1727-1733.
- 40) Oakes SA. Endoplasmic reticulum proteostasis: a key checkpoint in cancer. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017;312:C93-C102.
- 41) Galmiche A, Sauzay C, Chevet E, Pluquet O. Role of the unfolded protein response in tumor cell characteristics and cancer outcome. *Curr Opin Oncol* 2017;29:41-47.
- 42) Arpalahiti L, Haglund C, Holmberg CI. Proteostasis dysregulation in pancreatic cancer. *Adv Exp Med Biol* 2020;1233:101-115.
- 43) Höhn A, Tramutola A, Cascella R. Proteostasis failure in neurodegen-

- erative diseases: focus on oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:5497046.
- 44) Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nat Rev Cancer* 2014;14:581-597.
- 45) Sabath N, Levy-Adam F, Younis A, Rozales K, Meller A, Hadar S, et al. Cellular proteostasis decline in human senescence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:31902-31913.
- 46) Johnson JA, Bowker SL, Richardson K, Marra CA. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias. *Diabetologia* 2011;54:2263-2271.
- 47) Wang M, Hu RY, Wu HB, Pan J, Gong WW, Guo LH, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. *Sci Rep* 2015;5:11503.
- 48) Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, Boker LK, Sadeh M, Berlin A, et al. Time-dependent risk of cancer after a diabetes diagnosis in a cohort of 2.3 million adults. *Am J Epidemiol* 2016;183:1098-1106.
- 49) Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive impairment associated with cancer: a brief review. *Innov Clin Neurosci* 2018;15:36-44.
- 50) Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol* 2019;30:1925-1940.
- 51) Nail LM, Winningham ML. Fatigue and weakness in cancer patients: the symptoms experience. *Semin Oncol Nurs* 1995;11:272-278.
- 52) Garland SN, Irwin MR, Posner D, Perlis ML. Are sleep continuity disturbance and fatigue prodromal symptoms of cancer development? *Med Hypotheses* 2018;120:72-75.