뇌동맥류의 위험 인자 및 비타민 D 결핍과의 상관 관계

조선대학교 의과대학 신경외과학교실

정용준 · 김학성 · 장석정

Risk Factor of Cerebral aneurysm and Correlation with Vitamin D Deficiency

Yong Jun Chung, Hak Sung Kim, Suk Jung Jang

Department of Neurosurgery, Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

Objective: The purpose of this study is to prove that vitamin D supplementation can prevent aneurysm rupture in patients with unruptured aneurysms.

Methods: We reviewed medical record of 60 patients who were diagnosed as having cerebral aneurysm (ruptured or unruptured) among the patients and had vitamin D test. 60 patients who had no aneurysms were retrospectively analyzed as a control group. 60 patients with a diagnosis of aneurysm were divided into subgroups of subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. Other risk factors such as age, sex, hypertension, diabetes, coronary artery disease, hyperlipidemia, drinking, smoking, body mass index, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were compared with vitamin D levels.

Results: In a total of 120 patients, vitamin D deficiency was confirmed in the majority of the subjects (12.74 ng/mL in the experimental group and 19.49 ng/mL in the control group). In the group of 60 patients with cerebral aneurysms, hypertension ($p<0.047$), Smoking ($p<0.01$), vitamin D deficiency ($p<0.001$) and CRP ($p<0.025$) were significant risk factors.

Conclusion: In patients with a cerebral aneurysm, vitamin D deficiency was significantly higher than in patients without cerebral aneurysms, suggesting that vitamin D supplementation may play a protective role in the development and rupture of the aneurysm.

Key Words: Vitamin D deficiency, Intracranial aneurysm, Risk factors of intracranial aneurysm, Vitamin D

서 론

뇌동맥류 파열에 의한 지주막하 출혈은 세계적으로 높은 이환율과 사망률을 가진 원인 질환으로 알려져 있으며⁸⁾, 뇌졸중 환자의 약 4-10%를 차지하고 있다²⁾. 미파열 뇌동맥류의 경우 부검 연구에서는 0.4-3.6%, 영상검사서 확인되는

뇌동맥류의 경우 3.7-6.0%의 발병률이 확인되고 있으며, 약 10 mm 크기의 뇌동맥류의 경우 약 1%에서 파열되는 것으로 알려져 있다^{3,4)}. 최근의 의학적 발전에도 불구하고 여전히 뇌동맥류 파열에 의하여 지주막하 출혈이 발생 하였을 경우에는 높은 사망률을 보이고 있으며, 적절한 치료를 진행 하였음에도 불구하고 영구적으로 정신적, 신체적인 장애를 남기고 있다^{2,8)}. 현재까지 뇌동맥류 파열에 대한 위험 요인으로는 뇌동맥류의 크기, 위치, 개수 이 외에도 기질적인 요소로 연령, 성별, 고혈압, 당뇨, 음주, 흡연 및 다양한 유전적 요인이 작용하는 것으로 알려져 있다^{3,4,17)}.

인구 고령화와 더불어 최근 비타민 D 결핍에 대한 연구가 진행되면서 비타민 D 결핍이 골다공증성 골절이나, 종양 이외에도 뇌혈관 질환, 관상동맥 질환 및 말초 혈관 질환 등의 퇴행성 질환에서 위험 요인으로 작용한다는 근거가 제시되고 있다^{1,7,15,16)}. 최근 연구에서는 성인의 약 30-50%에서 비타

Corresponding author: Suk Jung Jang, MD, PhD
Department of Neurosurgery, Chosun University College of Medicine, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea
Tel: +82-62-220-3126, Fax: +82-62-227-4575
E-mail: sjajang@chosun.ac.kr

* 본 연구는 조선대학교병원 IRB (Institutional Review Board)의 승인을 거쳤다(IRB approved No. 2020-01-009-001).

** 이 논문은 2017년도 조선대학교병원 선택진료 학술연구비에 의하여 연구되었음.**

민 D 결핍이 보고되고 있으며, 이러한 비타민 D 결핍은 혈관 벽의 염증 조절, 혈관 내 평활 근육의 변화 및 인슐린 저항성과 지질 대사의 조절 등 다양한 기전을 통하여 혈관 질환을 일으키는 것으로 추측된다^{1,8,13}. 하지만 이러한 정보들에도 불구하고 비타민 D 결핍과 뇌동맥류에 발병 및 파열의 연관성에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. 이에 본 연구에서는 이들 사이에 어떤 연관성이 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 2015년 1월부터 2017년 12월까지 광주 조선대학교병원 건강검진 센터, 외래 및 응급실로 내원하여 비타민 D 수치를 검사한 만 18세 이상의 성인 1,902명을 대상으로 진행된 후향적 연구이다. 총 1,902명의 모집단 중에서 본원에서 시행한 두부 전산화단층촬영 혈관조영술(computed tomography angiography, CTA), 두부 자기공명영상 혈관조영술(magnetic resonance imaging angiography, MRA) 검사를 시행한 846명을 추출하였고, 이들 중 뇌동맥류가 진단된(미파열 또는 파열) 환자 군을 실험군으로 추출하였고, 60명의 환자군에서 뇌동맥류가 확인되었다. 앞서 추출한 846명의 환자군들 중 뇌동맥류가 확인된 60명을 제외한 786명의 환자군에서 실험군과 동일한 성비의 환자 60명을 임의 추출하여 대조군으로 삼았다.

기본적인 환자들의 정보는 본원에 등록된 의무 기록에 기

재된 내용들을 바탕으로 하였고, 그 외 부족한 정보는 환자와 직접 면담 혹은 전화 통화를 통해 정리하였다. 뇌 영상 자료 분석은 영상의학과 판독을 근거로 하였으며, 두부 CTA 혹은 두부 MRA를 통해 확인하였다. 동맥류는 전교통동맥, 중대뇌동맥 등 두개강내 동맥류로 한정하였다(Fig. 1).

비타민 D 수치 이 외에 현재까지 뇌동맥류의 위험 요인으로 알려진 연령, 성별, 고혈압, 당뇨, 음주, 흡연을 조사하였으며, 이 외에도 관상동맥 질환 유무, 고지혈증, 체질량 지수, 적혈구침강속도(ESR), C-반응성 단백질(CRP)과의 연관 관계를 추가로 조사하였다.

2. 방법

뇌동맥류의 고전적인 위험 요인으로 알려진 연령, 성별, 고혈압, 당뇨, 음주, 흡연에 대하여 환자 과거력을 조사하였다. 고혈압은 본원 내원 시 고혈압 진단 하에 1제 이상의 약물 치료를 유지하고 있거나, 이후 무작위적으로 시행한 3차례 혈압 측정 시 3차례 모두 수축기 혈압이 140 mmHg 이상인 경우로 정의하였다. 당뇨는 본원 내원 시 당뇨 진단 하 약물 및 주사 치료를 시행하거나, 또는 당화혈색소(HbA1c)가 6.5% 이상, 8시간 공복 혈당 126 mg/dL 이상, 경구 당 부하 검사상 혈당 200 mg/dL 이상 등 새롭게 당뇨를 진단받은 경우를 포함하였다. 음주는 주 2회 이상, 흡연은 현재 흡연 중인 환자로 제한하였다.

고지혈증은 대한동맥경화학회에서 제시한 기준치인 총 콜

Fig. 1. Selection of patients.

레스테롤 220 mg/dL 이상 또는 LDL-콜레스테롤 140 mg/dL 이상인 경우로 정의하였으며, 모든 혈액 검사는 한 번에 채취한 동일한 혈액 검체를 이용하여 시행되었다.

3. Vitamin D 측정

비타민 D 수치는 전체 혈청 내 25-OH Vitamin D2 & D3를 측정하여 합으로 계산하였으며, 모든 환자는 조선대학교병원에서 검사를 시행하여 녹십자 기관에 의뢰, 조사 기간 중 분석 기계의 변동은 없었다. 비타민 D2와 비타민 D3의 합산치가 30 ng/mL 이하를 결핍으로 정의하였으며, 이전에 한 차례라도 비타민 D 보충을 시행한 환자는 제외하였다.

기본적으로 범주형일 경우 각 군간 카이제곱 검정으로 비교하였으며, 변수가 5 미만일 경우는 Fisher 정확검증을 이용하였다. 연속형 자료에 대해서는 독립 표본 *t*-검정을 이용하여 비교하였으며, 비모수적 자료에 대해서는 맨-휘트니 검정을 하였다. 본 연구에서의 모든 분석은 SPSS 21.0 version (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였고, 통계적 유의 수준은 *p*값은 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

본 병원에서 3년간 내원하여 비타민 D 검사를 시행한 환자들은 총 1,902명 이었고, 이 중 동맥류 유무에 따라 각각 60명, 총 120명의 환자를 본 연구에 참여 시켰다. 동맥류가 있는 환자

군 중 동맥류 파열에 의한 지주막하 출혈이 발생한 환자가 26명, 무증상의 미파열된 뇌동맥류 환자가 34명으로 확인되었다.

평균 연령은 뇌동맥류가 존재하는 군에서 61.14년, 뇌동맥류가 없는 군에서 62.60년이 확인되었고, 성비는 동일하게 여성 32명(53.3%)가 확인되었다. 뇌동맥류가 있는 환자군에서 뇌동맥류가 없는 환자군에 비하여 고혈압(*p*=0.047), 흡연력(*p*=0.01), 비타민 D 결핍(*p*<0.001), CRP (*p*=0.025)에서 유의한 차이를 나타내며, 위험 요인으로 작용함이 확인되었다. 동일 성비로 대조군을 선택하여, 남녀 간의 성별 차이는 확인되지 않았으며, 당뇨, 고지혈증, 관상동맥 질환, 음주력, 체질량 지수, ESR에서는 유의한 인과 관계를 얻지 못하였다. 이중 비타민 D 결핍 환자에서 *p*<0.001로 타 위험인자에 비하여 확실한 연관성을 확인할 수 있었다(Table 1).

또한, 뇌동맥류를 가지고 있는 환자군 60명에서 동맥류 파열에 의한 지주막하 출혈로 본원 응급실로 내원한 26명의 환자군에서는 미파열된 뇌동맥류 환자군에 비하여, 비타민 D 결핍(*p*=0.046)이 많았으며, 동맥류 파열군에서 흡연자의 비율이 비흡연자에 비하여 유의하게 높았다(*p*=0.032, Table 2).

고 찰

본 연구에서는 기존에 알려져 있는 뇌동맥류의 위험 요인과 더불어 비타민 D 결핍이 뇌동맥류의 발생 및 파열의 연관성을 알아보고자 하였으며, 이를 바탕으로 비타민 D 보충의 효용성에 대한 근거를 제시하고자 하였다. 기존에 비타민 D

Table 1. Demographic information of cerebral aneurysm group

	Control (n=60)	AN (n=60)	p-value
Age (Mean±SD, years)	61.14±9.73	62.60±8.13	
Female	32 (53.3%)	32 (53.3%)	
Hypertension	28 (46.7%)	42 (70.0%)	0.047
DM	16 (26.7%)	20 (33.3%)	0.573
coronary artery disease	6 (10.0%)	8 (13.3%)	0.688
Hyperlipidemia	18 (30.0%)	20 (33.3%)	0.781
Alcohol drinking	12 (20.0%)	24 (40.0%)	0.091
Smoking	8 (13.3%)	26 (43.3%)	0.001
Body mass index (Mean±SD, Kg/m ²)	23.74±3.57	23.02±2.35	0.362
Vitamine D (Mean±SD, ng/ml)	19.49±6.46	12.74±4.58	<0.001
ESR (Mean±SD, mm/hr)	22.04±19.28	27.54±33.79	0.496
CRP (Mean±SD, mg/dL)	2.43±5.26	6.18±8.30	0.025

AN: Intracranial aneurysm, DM: Diabetes mellitus, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, SD: Standard deviation

Table 2. Demographic information of cerebral aneurysm group

	Unruptured (n=34)	Ruptured (n=26)	p-value
Age (Mean±SD, years)	62.12±11.45	61.68±8.47	0.098
Female	20 (52.6%)	14 (53.8%)	0.186
Hypertension	12 (63.1%)	18 (69.2%)	0.876
DM	10 (26.3%)	10 (38.4%)	0.241
coronary artery disease	4 (10.5%)	4 (15.4%)	0.687
Hyperlipidemia	8 (21.1%)	12 (46.1%)	0.087
Alcohol drinking	12 (31.6%)	12 (46.1%)	0.148
Smoking	10 (26.3%)	14 (53.8%)	0.032
Body mass index (Mean±SD, Kg/m ²)	22.74±2.48	23.87±2.74	0.414
Vitamine D (Mean±SD, ng/ml)	13.11±4.98	11.98±3.48	0.046
ESR (Mean±SD, mm/hr)	27.26±31.04	27.68±33.04	0.547
CRP (Mean±SD, mg/dL)	5.14±6.87	7.03±7.98	0.065

DM: Diabetes mellitus, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, SD: Standard deviation

결핍이 관상동맥 질환, 말초 혈관 질환 등의 죽상 경화성 혈관 질환의 위험 인자 및 악화 인자로 작용할 수 있다는 보고가 있었으나, 뇌동맥류와의 직접적인 상관 관계에 대한 연구는 없었다^{11,15)}.

현재까지 두개강내 동맥류의 원인에 대하여 정확하게 밝혀진 내용은 없으나, 여러 연구에서 고혈압 또는 흡연과 같은 후천적 요인에 의하여 발생할 수 있음을 보여 주었다³⁾.

최근 상염색체 우성 다낭성 신질환(Autosomal dominant polycystic kidney disease; ADPKD), 말판증후군(Marfan's syndrome), 신경섬유종 1형(Neurofibromatosis Type 1)과 같은 유전성 결합조직 질환과의 연관성에 대한 연구가 발표되고 있으며, 두개강내 동맥류와의 상관관계가 어느 정도 입증되었다^{10,14)}. 또한, 1954년 Chamners에 의해 처음으로 가족성 두개강내 뇌동맥류 집단에 대한 연구가 시작되었으며, 일반적인 동맥류에 비하여 7-20% 높은 유병률을 갖는 것으로 밝혀졌다. 보다 최근 연구를 통하여 2q, 8q 그리고 9p 염색체에서 뇌동맥류 발생과 관여한다는 것을 발견하였다^{3,5)}.

비타민 D는 골다공증이나 심혈관계 질환 이 외에도 광범위한 여러 신체 기능에 중요한 역할을 하는 것으로 점차 인식되고 있으며, 동시에 비타민 D 결핍에 대한 인식 역시 증가하고 있다^{6,9,15)}. 비타민 D는 자외선 B의 작용 하에 콜레스테롤로부터 피부에서 합성되어 만들어지며, 추가로 cholecalciferol (vitamin D3) 또는 ergocalciferol (vitamin D2) 형태를 통하여 구강으로 섭취된다¹³⁾. 그 뒤 비타민 D는 간에서 calcidiol (25-hy-

droxyvitamin D)로 전환되거나, 지방 조직에 저장된다. 신장에서 25-hydroxyvitamin D는 생물학적 활성 형태인 calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D)로 전환된다. 25-hydroxyvitamin D의 혈중 농도는식이 섭취량을 반영하며, 비타민 D 저장의 가장 좋은 지표로 간주된다^{11,13,16)}.

비타민 D 결핍과 관상동맥 질환의 발병률과의 상관 관계에 대한 연구는 현재 지속적으로 이루어지고 있다. Giovannucci 등은 25 (OH) 비타민 D 결핍이 남성에서 심근 경색의 위험 증가와 관련이 있고, Dobnig 등은 심혈관 조영술 시행이 예정된 피험자 집단을 통한 연구에서 심장 질환 발생 및 이로 인한 사망률을 증가시키는 것으로 나타났다^{6,12)}.

본원에서 3년간 비타민 D 검사를 시행한 1,902명의 환자에서 거의 4/5 이상에서 비타민 D 결핍이 확인되었다. 이러한 비타민 D 결핍이 뇌동맥류의 발병 및 파열에 미치는 영향에 대한 병태 생리학적 기전은 정확히 밝혀진 바는 없지만, 비타민 D의 다양한 생물학적인 기능을 고려하였을 때 단 하나의 경로보다는 다양한 대사 경로를 통하여 뇌동맥류 발병에 관여할 것으로 생각된다. 대표적으로 비타민 D 저하로 인한 이차성 부갑상선 항진증이 유발되고, 이로 인한 인슐린 저항성 증가 및 체장의 β세포의 기능 장애로 인한 대사 장애, 레닌-안지오텐신 시스템의 활성화로 인한 혈압 증가, 그리고 전신적 혈관 염증의 자극으로 인한 죽상 경화증의 악화 등이 주 기전으로 여겨지고 있다¹⁾.

본 연구의 자료 수집은 후행적으로 하였기 때문에 연구에

한계가 있을 수 있다. 대상군의 숫자가 많지 않아 통계적 유의성이 떨어질 수 있으며, 또한 뇌동맥류 파열에 영향을 줄 수 있는 동맥류의 위치, 모양, 크기를 변수에서 제외되어 이에 대한 세부적인 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 추가로 미파열된 뇌동맥류 환자에서 비타민 D 보충을 시행한 이후로 장기적인 추적관찰이 이루어지지 않아 보충에 대한 효용성에 대한 통계학적인 근거가 부족한 점은 보완할 점으로 생각된다. 하지만 실제 임상에 이루어진 데이터를 바탕으로 분석한 연구 결과로 추후 비타민 D와 뇌동맥류 발생과의 병리학적 연관 관계를 입증하는데 도움을 줄 것으로 생각한다.

결 론

본 연구를 통하여 기존에 알려져 있는 고혈압, 음주 등의 뇌동맥류의 발생의 위험요인 이외에 혈 중 비타민 D 농도가 두개강내 뇌동맥류의 발생 및 파열과의 연관성을 확인할 수 있었다. 즉, 비타민 D 보충을 통해 뇌동맥류의 발생 및 파열을 예방할 수 있을 것으로 생각되며, 이 외에도 골다공증성 골절, 종양 및 말초 혈관질환의 예방에도 많은 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al.: Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* **106**:963-968, 2010
2. Bonita R, Thomson S: Subarachnoid hemorrhage: Epidemiology, diagnosis, management, and outcome. *Stroke* **16**:591-594, 1985
3. Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M: Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol* **82**:1598-1605, 2013
4. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D: Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke* **44**:3613-3612, 2013
5. Chambers WR, Harper BF Jr, Simpson Jr: Familial incidence of congenital aneurysms of cerebral arteries: Report of cases of ruptured aneurysms in father and son. *J Am Med Assoc* **155**:358-359, 1954
6. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB: 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch Intern Med* **168**:1174-1180, 2008
7. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al.: Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* **97**:179-194, 2005
8. Guan J, Karsy M, Eli I, Bisson EF, McNally S, Taussky P, et al.: Increased incidence of Hypovitaminosis D among patients requiring treatment for cerebral aneurysms. *World Neurosurg* **88**:15-20, 2016
9. Holick MF: The Vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* **18**:153-165, 2017
10. Kim ST, Brinjikji W, Kallmes DF: Prevalence of intracranial aneurysms in patients with connective tissue diseases: A retrospective study. *AJNR Am J Neuroradiol* **37**:1422-1426, 2016
11. Krishna SM: Vitamin D as a protector of arterial health: Potential role in peripheral arterial disease Formation. *Int J Mol Sci* **20**:4907, 2019
12. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD, Snijder MB, et al.: Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* **71**:666-672, 2009
13. Rosen CJ: Clinical Practice. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med* **364**:248-254, 2011
14. Schievink WI: Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* **40**:651-662 (discussion 662-3), 1997
15. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA: Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* **109**:359-363, 2012
16. van de Luijngaarden KM, Voûte MT, Hoeks SE, Bakker EJ, Chonchol M, Stolker RJ, et al.: Vitamin D deficiency may be an independent risk factor for arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **44**:301-306, 2012
17. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ: Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* **10**:626-636, 2011