

뇌졸중의 성별에 따른 차이



윤 혜 원

인하대병원 의과대학 신경과학교실

Sex Differences in Stroke

Cindy W Yoon

Department of Neurology, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Sex differences regarding strokes have become increasingly recognized. Epidemiologic studies reveal that strokes are more common among men but that women have more severe manifestations of the disease. Sex differences relevant to uses of thrombolytic and antiplatelet treatment also have been reported. Sex differences may have implications for effective stroke prevention and treatment. Sex-specific guidelines have been developed for preventing stroke in women which includes recommendations on the stroke risk factors that are unique to and more common in women than men. The aim of this review is to overview sex differences in stroke epidemiology, risk factors, medical care, and outcomes of stroke.

Key Words: Stroke, Sex, Gender, Epidemiology, Risk factor

서 론

뇌졸중에서의 남녀 간의 차이에 대한 연구들이 늘어나고 이에 대한 관심이 점점 높아지고 있다. 성별에 따라 뇌졸중의 유병률 및 발생률이 다르고 예후에도 차이가 있다는 사실은 이미 잘 알려져있다. 뇌졸중의 위험인자와 관련해서는 여성의 경우 남성과 달리 임신, 경구피임제 복용, 호르몬 요법 등 특이적으로 고려해야 할 위험인자들이 있으며, 같은 위험인자라도 남녀 간에 미치는 영향이 다를 수 있다. 이러한 관점에서 2014년도에 미국심장협회(American Heart Association) 및 미국뇌졸중협회(American Stroke Association)에서는 여성만을 대상으로 하는 뇌졸중 가이드라인을 발표하기도 하였다. 본 종설에서는 뇌졸중에서의 성별에 따른 차이에 대해서 전반적으로 살펴보고자 한다.

뇌졸중의 발생률(Incidence) 및 유병률(Prevalence)

일반적으로 뇌졸중의 발생률은 남성이 여성에 비해 높은 것으로 알려져있다. 44개의 개별 연구를 분석한 meta-analysis 결과, 나이를 보정한 남녀 비율(age-adjusted rate ratio)은 1.33 (95% confidential interval (CI), 1.30 - 1.37)으로 뇌졸중 발생률의 경우 남성이 여성에 비해 33% 더 높았다. 다만, 남녀 간 뇌졸중 발생률의 차이는 연령이 증가하면서 점차 줄어드는 경향을 보인다. 유병률도 발생률과 비슷한 경향을 보이는데 13개의 연구를 분석한 meta-analysis 결과 age-adjusted rate ratio 1.41 (95% CI, 1.12 - 1.59)로 뇌졸중 유병률은 여성에 비해 남성에서 41% 높았으며 이러한 유병률의 성별간 차이도 발생률과 마찬가지로 연령이 증가하면서 점차 줄어드는 경향을 보였다.¹

뇌졸중의 아형(Subtype)

뇌졸중의 종류에 따라 나누어 age-adjusted rate ratio를 살펴보면 허혈성 뇌졸중 발생률은 1.55 (95% CI, 1.48 - 1.61), 뇌내출혈 발생률은 1.60 (95% CI, 1.47 - 1.74)으로 남성에서

Cindy W Yoon, MD

Department of Neurology, Inha University School of Medicine,
27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea
Tel: +82-32-890-3218 Fax: +82-32-890-3560
E-mail: fc21@nate.com

유의하게 높았으나, 거미막하출혈 발생률의 경우는 0.84 (95% CI, 0.69 - 1.04)로 여성에게서 높은 경향을 보였다.¹

허혈성 뇌졸중의 경우 아형에 따라 나누어 보았을 때, 심장 색전증(cardioembolism)에 의한 뇌경색은 여성에서 보다 흔하고 큰동맥죽경화증(large artery atherosclerosis)이나 소혈관폐색(small artery occlusion)으로 인한 뇌경색은 남성에서 더 흔하였다.¹⁻⁴

뇌졸중의 위험인자

여성의 경우 뇌졸중 발생 당시 고혈압이 있는 비율이 남성에 비해 높은 것으로 나타났다.^{4,5} 또한 고혈압이 있는 여성의 뇌졸중 위험이 남성보다 높다는 보고들도 있는데, 뇌졸중 위험인자의 영향을 살펴본 INTERSTROKE 연구에 의하면 자가혈압을 160/90 mmHg로 보고한 여성들의 뇌졸중 위험도는 4.89 (95% CI, 3.79 - 6.32)로 같은 조건에서의 남성 뇌졸중 발생 위험도 3.88 (95% CI, 3.22 - 4.68)에 비해 더 높은 경향을 보였다.⁶ 항고혈압 치료는 특히 여성에서 뇌졸중 예방을 위해 중요하겠으나 기존 연구에서 항고혈압제 치료를 받는 비율 자체는 여성이 남성에 비해 높지만 이에 반해 목표치 내로 혈압이 조절되는 비율은 오히려 여성이 남성에 비해 낮다고 보고된 바 있다.⁷ 당뇨 및 대사증후군(metabolic syndrome) 역시 남녀 모두에서 공통적인 뇌졸중의 위험인자이나⁸ 특히 여성에게서 더 큰 영향을 미치는 것으로 알려져있다.⁹⁻¹²

심방세동은 뇌졸중의 가장 중요한 위험인자 중 하나로 허혈성 뇌졸중의 위험을 4-5배 증가시키며 심방세동으로 인한 뇌경색이 발생할 경우에는 사망하거나 장애를 가질 위험이 더 높다. 심방세동은 연령이 증가할수록 그 발생이 증가하는데 일반적으로 여성의 경우 기대 수명이 남성보다 높기 때문에 심방세동이 발견될 확률도 높아진다. 이전의 한 연구에서는 뇌졸중 발생 환자의 1/3이 80세 이상이었고, 이중 여성에서 심방세동이 확인된 비율이 남성에 비해 유의하게 높았다(남:여=15.6%:20.4%, $p<0.001$).¹³ 또한 여성이라는 성별은 그 자체로도 심방세동과 관련된 뇌졸중의 독립적인 위험인자로 심방세동 환자의 항혈전치료에 대한 index로 쓰이는 CHA2DS2-VASc score에도 성별(여성)이 따로 포함된다.¹⁴

편두통은 뇌졸중의 독립적인 위험인자로 최근의 meta-analysis 결과에 따르면 편두통이 있는 환자들의 경우 없는 환자들에 비해 상대적인 위험도가 약 2.16배(95% CI 1.89 -

2.48) 정도로 높았다. 이러한 위험도는 특히 45세 미만의 여성에서는 약 2.76배 (95% CI 2.17 - 3.52), 경구용 피임약을 사용하는 여성에서는 약 8.72배 (95% CI 5.05 - 15.05)로 훨씬 더 높아졌다.¹⁵

여성에서 특이적인 뇌졸중 위험인자

임신 중의 뇌졸중 발생은 인구 인구 10만명당 34건 자체로 흔하지는 않지만, 가임기 연령대의 비임신여성(10만명당 11건)에 비해서는 그 위험도가 증가한다.¹⁶ 특히, 임신 후기나 출산 후에 잘 발생하며 이는 주로 정맥울혈(venous stasis) 및 부종, 혈액의 과응고성(hypercoagulability)에 기인하며, 특히 임신과 관련된 고혈압은 임신 기간 중이나 출산 후에 발생하는 뇌출혈과 밀접한 관계를 보인다.^{17,18} 자간전증/자간증(preeclampsia/eclampsia), 분만 후의 산과적 출혈 및 감염 등의 여러 임신 합병증들이 뇌졸중의 발생 위험도를 올릴 수 있다.¹⁶

뇌정맥혈전증(cerebral venous thrombosis) 역시 여성에서 두드러지는 뇌졸중의 위험요인으로 성인 전체에서의 연간 발생률은 10만명당 1.32명(95% CI 1.06 - 1.61)이나 남녀의 발생을 따로 보면 여성의 경우에는 10만명당 1.86명(95% CI 1.44 - 2.36), 남성은 10만명당 0.75명(95% CI 0.49-1.09)으로 여성에서 발생률이 더 높다. 이러한 성별의 차이는 31-50세에서 두드러져 해당 연령 여성의 경우는 연간 10만명당 2.78명 (95% CI 1.98 - 3.82)으로 특히 높은 발생률을 보인다. 여성에서의 뇌정맥혈전증은 상당수가 경구 피임제의 사용 및 임신과 연관된 성호르몬의 변화와 관련이 있다고 알려졌다.¹⁹

경구피임제 및 호르몬 요법도 여성에서 반드시 고려해야 할 특이적인 뇌졸중 위험인자로 최근의 meta-analysis 결과를 보면 경구피임제 사용은 허혈성 뇌졸중의 위험도를 2.75배 (95% CI 2.24 - 3.38) 증가시킨다고 보고되었다.²⁰ 호르몬 요법 관련해서는 최근의 여러 연구들을 종합하여 분석한 결과 conjugated equine estrogen (with or without medroxyprogesterone)의 경우 뇌졸중의 위험도를 감소시키지 못하며 오히려 뇌졸중의 위험도를 올릴 가능성이 있어 뇌졸중의 1-2차 예방을 위해 사용하지 말 것을 권유하고 있다.^{21,22}

뇌졸중의 치료

뇌졸중 급성기 치료에 관한 많은 연구들에서 여성이 남성

에 비해 정맥혈전용해제를 받는 비율이 유의하게 적었다.²³⁻²⁶ 이에 대한 이유는 확실치 않으나 여성 환자의 경우 너무 고령이거나 병전에 이미 심한 장애가 있는 경우들이 많아 정맥혈전용해제 투여 대상에서 제외된 비율이 높기 때문이라는 추측이 있으며, 여성이 남성에 비해 정맥혈전용해제 투여에 동의하는 비율이 낮았다는 연구 결과도 있다.²⁷

남녀의 성호르몬은 혈소판 기능에 미치는 영향이 다르다고 알려져있는데 테스토스테론(testosterone)은 혈소판 기능을 촉진시키고²⁸ 에스트로젠(estrogen)은 반대로 혈소판 기능을 억제한다는 보고가 있다.²⁹ 성별에 따라 약리학적으로 아스피린의 흡수, 생체이용률(bioavailability), 항염증 및 항혈소판 작용에 있어서도 차이가 있다는 연구들도 있다.^{30,31} 심뇌혈관 질환에 있어 아스피린의 1차 예방효과를 본 6개의 무작위대조군 연구들에 대한 meta-analysis 결과 여성에서는 아스피린이 허혈성 뇌졸중의 위험도를 24% 감소시켰으나 남성에서는 유의한 효과가 없었다.³² 1차 예방에 대한 결과와는 다르게 뇌졸중 2차 예방에 있어서는 아스피린이 남녀 모두에게서 유의한 효과를 보였다.³³

뇌졸중 재활

남녀 사이에 재활 치료에 대한 반응을 비교했던 한 연구 결과 남녀 간의 연령 및 뇌졸중 중증도, 뇌졸중 발생 시점으로부터의 기간을 맞추어 비교하였을 때, Barthel index ≥ 95 으로 양호한 기능을 보인 환자는 남성이 여성에 비해 약 3배 정도 많았다. 이러한 결과는 남녀 간의 근력 차이도 영향을 주었을 수 있겠다.³⁴

뇌졸중의 예후

여러 연구들에서 여성이 남성에 비해 뇌졸중 중증도가 높고,^{4,35,36} 뇌졸중 후 우울증이 더 흔하였는데 결과적으로 삶의 질이 남성에 비해 떨어지고 퇴원 후 요양원으로 가게 되는 비율도 여성에서 더 높았다.³⁷

다수의 연구에서 뇌졸중 치명률(case fatality rate)도 여성이 남성에 비해 높은 것으로 나타났는데, meta-analysis 결과 뇌졸중 치명률은 여성에서 24.7%, 남성에서는 19.7%로 여성에서 약 1.25배 정도 높았다.¹ 다만 연령, 뇌졸중 중증도, 위험인자 등의 기본 특성들을 보정했을 때에는 이러한 성별의 유

의성이 없어지거나 결과가 반대로 나오는 연구들도 있어 여성 뇌졸중 환자에서의 높은 치명률이 결국 여성 뇌졸중 환자의 기저 특성에서 기인한다고 보는 시각들도 있다.^{38,39} 사망률(mortality)도 특히 연령이 증가할수록 여성이 남성에 비해 확연히 높은 경향을 보였다.⁴⁰

결론

뇌졸중의 성별에 따른 차이는 다음과 같이 요약할 수 있겠다. 뇌졸중의 전체적인 발생률은 남성에서 높으나 고령으로 갈수록 여성에서의 뇌졸중 발생이 많아지고 여성은 보다 중증도의 뇌졸중을 경험할 확률이 높으며 예후도 남성에 비해 나쁘다. 고혈압, 당뇨, 대사증후군을 포함한 고전적인 뇌졸중 위험인자들은 남녀 모두에게서 공통된 위험요인이거나 남녀 간에 미치는 영향력의 정도에 차이가 있다. 심방세동, 편두통, 뇌정맥혈전증은 남성에 비해 여성에서 호발하는 뇌졸중 위험인자들이며 임신, 경구피임약 복용, 호르몬 요법처럼 여성에게서만 특이적으로 고려해야 할 뇌졸중 위험인자들도 있다. 치료적인 측면에서 보았을 때 여성의 경우 급성기에 정맥혈전용해제 투여를 받는 비율이 남성에 비해 낮았으며, 항혈소판제 투여의 예방 효과가 성별에 따라 차이가 있을 수 있다. 이렇듯 성별에 따라 뇌졸중 유병률, 예후, 위험인자 등의 다양한 차이가 존재하므로 추후 성별에 따라 차별화된 뇌졸중 예방 및 치료, 사회적 관리 전략이 필요할 수 있겠다.

References

1. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology. *Stroke* 2009;40:1082-1090.
2. Anderson C, Jamrozik K, Burvill P, Chakera T, Johnson G, Stewart-Wynne E. Determining the incidence of different subtypes of stroke: results from the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *The Medical journal of Australia* 1993; 158:85-89.
3. Kitamura A, Nakagawa Y, Sato M, Iso H, Sato S, Imano H, et al. Proportions of stroke subtypes among men and women ≥ 40 years of age in an urban Japanese city in 1992, 1997, and 2002. *Stroke* 2006;37:1374-1378.
4. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003;34:1581-1585.
5. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. *Stroke* 2000;31:1833-1837.
6. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-

- Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 2010;376:112-123.
7. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *Jama* 2005;294:466-472.
 8. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American heart association/American stroke association stroke council: Cosponsored by the atherosclerotic peripheral vascular disease interdisciplinary working group; cardiovascular nursing council; clinical cardiology council; nutrition, physical activity, and metabolism council; and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group: The American academy of neurology affirms the value of this guideline. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2006;37:1583-1633.
 9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *Jama* 1979;241:2035-2038.
 10. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *The American journal of medicine* 2006;119:812-819.
 11. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13 000 men and women with 20 years of follow-up. *Archives of internal medicine* 2004;164:1422-1426.
 12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287:356-359.
 13. Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, Smith EE, Saver JL, et al. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke. *Circulation* 2010;121:879-891.
 14. John CA, Paulus K, Lip Gregory Y, Ulrich S, Irene S, Sabine E, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369-2429.
 15. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj* 2005;330: 63.
 16. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstetrics & Gynecology* 2005;106:509-516.
 17. Tang C-H, Wu C-S, Lee T-H, Hung S-T, Yang C-YC, Lee C-H, et al. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan. *Stroke* 2009;40:1162-1168.
 18. Scott CA, Bewley S, Rudd A, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2012;120:318-324.
 19. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011;42:1158-1192.
 20. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *Jama* 2000; 284:72-78.
 21. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendations. *Annals of Internal Medicine* 2012;157:104-113.
 22. Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric* 2012;15:229-234.
 23. Foerch C, Misselwitz B, Humpich M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T, Sitzer M. Sex disparity in the access of elderly patients to acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2123-2126.
 24. Reid JM, Dai D, Gubitz GJ, Kapral MK, Christian C, Phillips SJ. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke* 2008;39:1090-1095.
 25. Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke* 2001;32:1832-1840.
 26. Schumacher HC, Bateman BT, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr J, Sacco RL, et al. Use of thrombolysis in acute ischemic stroke: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1999 to 2004. *Annals of emergency medicine* 2007;50:99-107.
 27. Kapral MK, Devon J, Winter A-L, Wang J, Peters A, Bondy SJ. Gender differences in stroke care decision-making. *Medical care* 2006;70-80.
 28. Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation* 1995;91:2742-2747.
 29. Feuring M, Christ M, Roell A, Schueller P, Losel R, Dimpfle C, et al. Alterations in platelet function during the ovarian cycle. *Blood coagulation & fibrinolysis* 2002;13:443-447.
 30. Cavallari LH, Helgason CM, Brace LD, Viana MA, Nutescu EA. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke. *Annals of Pharmacotherapy* 2006;40:812-817.
 31. Chiang N, Hurwitz S, Ridker PM, Serhan CN. Aspirin Has A Gender-Dependent Impact on Antiinflammatory 15-Epi-Lipoxin A4 Formation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2006;26:e14-e17.
 32. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 2006;

- 295:306-313.
33. Trialists' Collaboration A. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 2002;324:71-86.
34. Paolucci S, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, Fusco FR, Morelli D, et al. Is sex a prognostic factor in stroke rehabilitation? *Stroke* 2006;37:2989-2994.
35. Jørgensen HS, Weber U, Nakayama H, Kammersgaard LP, Olsen TS. Differences in risk factor distribution, initial stroke severity, and outcome in men and women. The Copenhagen Stroke Study (COST). *Cerebrovascular Diseases* 1999;9:19.
36. Andersen MN, Andersen KK, Kammersgaard LP, Olsen TS. Sex differences in stroke survival: 10-year follow-up of the Copenhagen stroke study cohort. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2005;14:215-220.
37. Barrett KM, Brott TG, Brown RD, Frankel MR, Worrall BB, Silliman SL, et al. Sex differences in stroke severity, symptoms, and deficits after first-ever ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2007;16:34-39.
38. Niewada M, Kobayashi A, Sandercock PA, Kamiński B, Członkowska A. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology* 2005;24:123-128.
39. Olsen TS, Dehlendorff C, Andersen KK. Sex-related time-dependent variations in post-stroke survival-evidence of a female stroke survival advantage. *Neuroepidemiology* 2007;29:218-225.
40. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology* 2008;7:915-926.