

허혈경계부의 감소를 보인 뇌졸중 환자에 대한 증례보고

고성규

상지대학교 한의과대학 부속한방병원 순환기내과학교실

Study on the Ischemic penumbra concept in stroke patient by case study

Seong-Gyu Ko

Department of Circulatory Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Sang Ji University, Wonju city, Korea

I have treated one ischemic stroke patient in acute stage with Seonghyangjeonggi-san, and observed remarkable reduction of the size ischemic portion in brain CT, notable improved motor power of patient. So I report this case of stroke patient. The ischemic penumbra, simply stated, is the part of the brain that is sandwiched brain regions committed to die and those that receive enough blood to communicate. Therefore, it is ischemic brain tissue that has just enough to communicate and function. The life expectancy of the penumbra is short. Although the penumbra is an elegant concept, in practice, it has been a difficult one to exploit. Up to now, a lot of research worker have tried to develop the method to make an accurate diagnosis, and then we know that PET and Xenon CT is available for the diagnosis of the ischemic penumbra. But those are not perfect to diagnose of penumbra. The case in my case report was confirmed as ischemic penumbra with CT. I know that CT is not perfect to diagnose penumbra, but I just want to raise the interest in penumbra of oriental medicine researcher and my report will be beneficial to the penumbra researcher.

Key Word : Penumbra, Ischemia, Seonghyangjeonggi-san, Stroke.

I. 緒 論

급성기 뇌졸중 치료의 목표는 비가역적인 뇌손상이 이루어지기 전에 뇌조직을 보호하는데 있으며, 뇌손상이 가역적인 상태에서 비가역적인 상태로의 전환은 절대적으로 허혈의 정도와 지속시간에 따라 결정된다^{1,2)}. 여기에서 가역적인 상태란 Ischemic Penumbra(이하 허혈경계부라 함)를 말하는 것으로, 이에 대한 개념이 막 정립되기 시작한 1970년대에는 허혈경계부를 전기적인 활동이 감소되어 있으나 세포막의 기능은 남아 있어 잠재적으로 되살아 날수 있는 부위로 설명하였고³⁾, 1980년대에는 발병 후

6시간에서 8시간 이내에 혈액이 다시 공급이 된다면 신경학적인 결손이 회복될 수 있는 부위로⁴⁾, 최근 들어서는 적당한 치료가 이루어지면 가역적으로 될 수 있는 잠재성을 가진 허혈부위로 그 개념을 보다 광범위하게 정의하는 추세이다^{4,5)}. 한편으로는 "에너지 대사는 이루어지고 있으나 뇌혈류 공급은 원활하지 않은 부위(a region of constrained blood supply in which energy metabolism is preserved)"로⁶⁾, 간결하게 정의하거나, 그 개념을 좀 더 확대하여 일시적인 이온채널과 에너지대사의 실조도 포함시켜 정의⁷⁾하기도 하여 그 개념이 조금씩 바뀌어 왔다. 그러나 허

혈경계부의 정의가 명확히 내려져 있지 않은데에서도 알수 있듯이 실제 임상에서 신경학적 검사나 각종 진단기기로 허혈중심부위를 둘러싸고 있는 가역적인 허혈경계부의 범위를 정확히 적시하기는 많은 어려움이 있다.

임상에서 우리는 많은 허혈성 뇌졸중 환자들의 신경학적 결손증상이 시간의 경과에 따라 점차 뇌세포의 기능이 살아있는 상태인 허혈경계부에서 세포기능이 없어진 상태로, 마지막에는 비가역적인 손상 또는 경색의 악화경로를 거친다는 것을 추정할 수 있다⁸⁾. 그러므로 허혈경계부에 대한 개념의 정립은 급성기의 허혈성 뇌졸중의 치료에 대한 모든 개념 및 경과를 설명해 줄 수 있다. 허혈경계부에 대한 연구초기에는 이미

세포가 죽어버린 경색된 중심 부위와 손상이 없이 정상적으로 혈류가 공급되는 부위의 사이로 설명되어졌다. 그러나 최근의 연구에서 허혈경계부는 정상적인 혈류만 공급되면 다시 가역적으로 기능이 살아날 수 있는 부위로 밝혀져 허혈에 대한 이해를 더욱 복잡하게 만들었고, 많은 의학자들에게 그러면 어떻게 이 가역적인 허혈경계부를 임상적으로 이롭게 이용할 수 있을까라는 연구과제를 만들어냈고, 그 방면에 대한 활발한 연구가 이루어지게 하였다⁹⁾.

뇌졸중은 한의학에서 中風에 범주에 속하며¹⁰⁾, 그 원인을 外來風邪, 火熱, 濕痰, 虛, 瘀血 등으로 보아 疎風, 清熱瀉火, 理氣祛痰, 補虛 및 活血化瘀를 기본 치료법으로 하였고, 특히 급성기의 치료로는 調氣와 治痰을 우선으로 하여야 한다 하였다. 調氣라함은 氣滯, 氣逆의 증후를 치료함에 氣逆을 通暢시켜 정상 상태로 회복시키는 것으로 行氣와 降氣의 의미를 포함한다¹⁰⁻¹¹⁾.

이러한 관점에서 한의학에서는 급성기의 증후, 특히 허혈성 뇌졸중에 調氣시키는 星香正氣散이 유용한 것으로 인정되어져 임상에서 많이 사용되고 있다. 실험적인 연구에서도 경동맥의 평활근 세포에 성향정기산이 Ca^{++} 을 억제하여 평활근을 이완시켜 혈류량을 증가시키며¹²⁾, 뇌허혈시 뇌의 흥분성 신경전달물질의 분비를 감소시키는 한편 억제성 신경전달물질의 분비는 증가시켜 뇌경색의 면적과 용적을 감소시키고¹³⁾, PC12, 세포의 혈청과 glucose 고갈을 유발시켜 발생하는 아포토시스에 대해 성향정기산이 PC12 세포에 대한 보호 효과를 가진다고 보고¹⁴⁾ 등, 성향정기산의 허혈성 뇌졸중에 대한 효과는 실험적인 연구 등을 통해 꾸준히 유용한 것으로 계속 밝혀지고 있다.

이에 저자는 급성기 뇌졸중 환자들에 성향정기산을 투여하여 치료하여 뇌컴퓨터단층촬영에서 허혈경계부로 추정되는 영역이 현저히 줄어든 환자에 대해 그 유용성에 대한 검토를 위해 보고하는 바이다.

II. 研究對象 및 方法

1. 환자의 일반적 사항 및 현병력

1919년 10월 26일 생의 80세된 남자환자로 1999년 11월 7일 오전 11시경 뇌졸중이 발병하여 당일 상지대부속 한방병원 응급실을 통해 입원하였으며 당시의 주 증상은 Rt. side hemiplegia, Dysphasia, Mild Rt. side facial palsy, Headache, Dysphagia, Sputum 및 Both malleolar swelling(Rt.)<Lt.)을 가지고 있었고 당시의 생체리듬은 B.P.가 140/90mmHg, P.R. 80회/min, R.R. 20회/min였고, B.T.는 36.6℃로 정상적이었다.

과거력으로 1999년 가을부터 속쓰림과 소화장애가 원주의 모대학병원에서 내시경을 통해 위염 진단을 받았고 입원하기 한달 전부터 약을 복용한 바 있고, 10년 전부터 오른쪽 무릎관절의 퇴행성관절염을 앓고 있었다. 또 20년 전 여름에 깊은 산 속으로 버섯 따러 갔다가 산 속에 있는 움막에서 하루 밤 잔 후 오른쪽 상지의 소력감 있었으나 별다른 진단 및 치료 없이 지내왔다. 가족력으로는 아버지가 뇌졸중을 앓았었다.

상기 환자는 80세된 신장 172cm, 체중 80kg의 건장한 환자로 평소 음주와 하루 한 갑 정도의 흡연을 했었고, 유순한 성격으로 발병 3일 전부터 속이 좀 불편하다고 하더니 발병일에 아침부터 말이 좀 둔하고 아침 식사시 오른 손에 힘이 더 없는 것 같다고 하셨으며 식사

후 주무시다가 일어나 보니 상기 증상이 발생했다.

2. 신경학적 검사 및 경과

입원당시의 신경학적 검사에서는 의식상태는 혼미(Stupor)한 상태로, 고위 대뇌기능의 장애를 암시하는 운동성실어증 상태로 지남력과 기억력 등은 평가할 수가 없었다. 뇌신경검사에서는 뇌간반사인 동공반사, 각막반사, 연하반사 등은 정상이었으나, 하악반사는 증가된 수축반응을 보였고, 우측의 죽저 반사가 양성을 보여 상위운동신경병변을 의심할 수 있었다.

운동계의 진찰시 근위축 또는 근비대, 근연축 등은 발견되지 않았으며, 운동기능은 오른쪽 상하지의 완전마비 상태였다. 감각기능 검사는 환자의 의식상태가 좋지 않은 관계로 검사를 하지 못하였으며 각 근육의 조정기능(Coordination) 역시 측정을 하지 못하였다.

입원 후 약 4주 후의 신경학적 검사에서는 의식상태는 Alert하나 약간의 혼동(Confused)상태로 몇 마디 얘기는 하고 있으나 장소, 시간 등을 정확히 알지 못하였고, 확실한 운동성 실어증과 계산관란증(Dyscalculia), 가벼운 기억력 감소를 보였고, 감정상태는 평온하였다.

뇌간반사는 모두 입원당시의 동일하였으며, 뇌신경검사에서 동안신경, 활차신경, 외전신경에 의한 안구운동, 안면감각과 청각기능 등은 정상적으로 유지되었으나 우측의 가벼운 중추성 안면신경마비를 보였다. 운동계의 근위축, 근비대, 근연축은 없었고 근긴장은 Clasp-knife 유형을 보여 상부운동신경원 병변을 확인할 수 있었고, 근력은 입원당시에 비해 우측하지의 슬관절과 주관절에서 25%, 손목관절과 발목관절에서

Table 1. Progress of symptoms within admission period.

월일	右癱	語鈍	神志 不清	口眼 喎斜	咳嗽	頭痛	欠	便秘	小便 不利	發汗	發熱	嚥下 障礙	進食 不振, 腹痛	不整 脈
11/07	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10	10	10
11/14	10	10	10	9	10	5	10	10	7	10	0	5	8	10
11/21	9	9	8	9	7	5	5	5	5	8	0	3	8	10
11/28	7	8	8	6	7	7	0	4	3	6	10	0	7	10
12/05	7	8	8	5	5	0	0	2	0	5	0	0	5	10

10%의 근력향상을 보였다. 좌측상하지를 이용한 조정기능은 정상적으로 유지되었고, 족저반사는 우측에 양성 상태를 계속 가지고 있었고, 심부건반사는 주관절과 슬관절에서 좌우 모두 정상반사를 보였다.

3. 중요 검사소견

EKG는 1999년 11월 7일, 11월 8일, 12월 7일 3회 측정을 하였으며 3회 모두 심방세동(Atrial fibrillation)의 소견을 보였다. 뇌컴퓨터 단층촬영에서는 1999년 11월 9일의 소견에서는 좌측 기저핵 부위에 허혈경계부로 추정되는 반월형의 저음영과 부종에 의해 좌측 측뇌실에 압박되어 있었으나 11월 29일의 단층촬영에서는 좌측기저핵의 음영과 부종이 사라졌다.

그 외의 단순 흉부사진과 혈액검사, 소변검사, 생화학검사에서는 모두가 정상으로 나왔다.

4. 치료 및 호전도

환자의 증상의 호전도는 입원 당시의 환자의 상태를 10으로 설정하고 증상이 완전 호전되는 경우를 0으로 설정하여 매주 검사한 결과는 많은 증상이 호전되었다(Table 1).

이 기간의 약물치료는 성향정기산과 우황청심원을 위주로 투약되었으며, 침

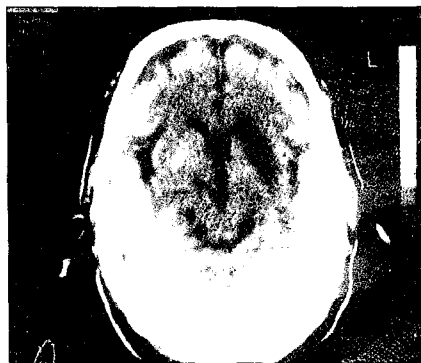


Fig 1. 발병 초기의 뇌전산화 단층촬영(기저핵 부위)

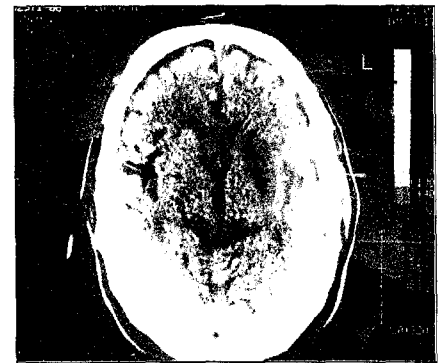


Fig 2. 발병 초기의 뇌전산화 단층촬영(제3뇌실 부위)

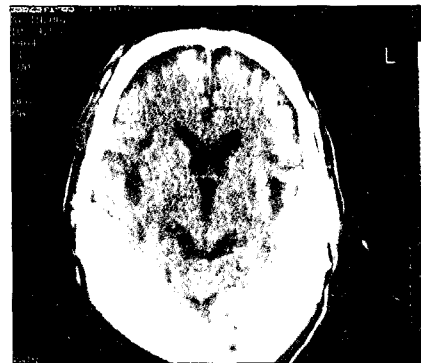


Fig 3. 발병 4주 후의 뇌전산화 단층촬영(기저핵 부위)

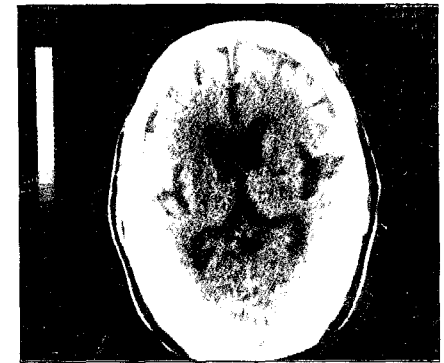


Fig 4. 발병 4주 후의 뇌전산화 단층촬영(제3뇌실 부위)

치료는 중풍칠처혈을 중심으로 시술되었다.

성향정기산은 중풍에 氣未盡順하고 痰未盡降하였을 때 調理之劑로 쓰는 것인데 중풍뿐 아니라 中氣와 中惡에 더욱 좋은 처방이다 하였다. 처방구성은 藿香 6g, 蘇葉·南星·木香·白芷·大腹皮·

白茯苓·厚朴·白朮·陳皮·半夏 4g, 桔梗·炙甘草 2.5g, 大棗·生薑 6g이며 용법은 1일 3회 水煎服시켰다¹⁵⁾.

III. 考 察

허혈성 뇌졸중은 두 가지 병리생리학적

과정으로 발생한다. 하나는 혈관폐쇄에 의해 산소와 혈당 공급이 소실되는 것과, 둘째는 세포막 붕괴와 에너지 생산과정의 왜해로 세포대사의 변화를 초래한다는 것이다. 최근 연구에 의하면 신경세포의 죽음을 초래하는 세포내 과정이 치료할 수 없는 것이 아니고 뇌혈류를 회복시키거나 세포 내로의 칼슘 유입을 막는 초기 중재를 통해 신경세포의 죽음을 피할 수 있다는 것이 정설이다. 이처럼 뇌혈류가 줄어들어 허혈 혹은 경색이 발생하면 어느 부위는 다시 뇌혈류를 공급하여도 기능이 회복되지 않지만 다른 어떤 부위는 뇌혈류가 다시 공급되면 뇌기능을 회복할 수 있다. 이런 가역적 허혈(reversible ischemia)부위를 허혈경계부라 하며 뇌혈류가 줄어 있지만 15~20ml/100g/min은 유지되는 부위로 생각한다. 그러나 허혈경계부의 신경세포는 약간의 대사장애가 있다가 일정시간이 경과한 후에는 지연성 신경세포괴사(delayed neuronal death, DND)가 발생하므로 빠른 시기에 치료를 하여야 하며 뇌허혈의 치료는 이 penumbra를 얼마나 빨리 회복시키느냐 하는 것을 주된 목표로 한다¹⁶⁻²⁰.

가역적인 허혈상태가 점차 진행되어 경색을 유발한다는 실험적인 결과들은 많이 보고되어 있으며, 뇌경색의 진행은 전적으로 허혈의 정도와 지속시간에 달려있다. 비록 급성기 뇌졸중의 뇌혈류량(Cerebral Blood Flow, CBF)의 정량적인 측정이 인체를 대상으로 한 연구는 별로 없으나, 많은 실험적인 연구에서는 심각한 허혈이 1시간 이내에 뇌경색을 유발한다고 보고하고 있다^{1, 21}. Yonas 등²²⁻²³은 Xenon-CT를 이용하여 비비의 렌즈핵선조체(lenticulostriate arteries)의 선택적인 폐색을 유발하여 뇌혈류량을 8ml/100g/min 이하로 떨어뜨렸을

때 해당 혈관지배부위의 경색이 폐색 후 60분 이후부터 지속적으로 진행된다는 보고하였고, Jones와 Powers 등^{1, 24}은 뇌허혈부위의 발병 후 1시간의 뇌혈류량 역치값(CBF threshold)이 경색의 정도를 예측할 수 있는 요소라고 주장하였다.

뇌혈류량이 심각하게 많이 감소된 허혈중심부위의 주변은 전기적인 활동은 손상되었으나 세포대사와 활성은 보존된 중간정도의 허혈경계부를^{3, 25-26} 가지게 되는데, 이 부위는 다양한 결과를 가질 수 있어, 만약 재관류가 6시간에서 8시간의 사이에 이루어질 때 조직은 되살아날 수 있다²⁷⁻²⁸.

뇌혈류의 조절 기전은 두 가지의 기전으로 설명되어진다. 첫째는 대사 요구량의 변화에 따른 조절(flow-metabolic coupling)로 뇌의 대사 상태에 따라 발생하거나 부족해지는 대사산물들이 뇌혈관의 구경을 변화시키는 인자로 작용할 수 있다. 이러한 인자로는 세포의액중의 pH, K⁺와 Adenosine, Nitric oxide로 뇌혈관을 확장시키는 작용을 하며, Arachidonic acid는 혈관을 수축시키는 작용을 한다. 둘째로는 자동조절(autoregulation)설로 혈관 내부의 압력이 커지면 혈관 벽의 평활근이 수축하고 압력이 작아지면 이완한다는 근원설(myogenic theory), 뇌혈류 조절을 담당하는 특정한 신경중추가 혈관의 확장, 수축을 관장한다는 신경인설(neurogenic theory) 및 대사로 발생하는 산물이 혈관의 수축, 확장을 조절한다는 대사설(metabolic theory) 등이 있다¹⁶.

많은 실험연구에서 혈관폐색에 의한 2차적인 뇌손상은 국소뇌혈류량의 감소의 정도와 연관된 초기 허혈성 손상의 다양한 정도를 반영하는 역동적인 과정

으로, 10ml/100g/min 이하의 매우 적은 뇌혈류량을 가진 허혈부위는 빠르게 비가역적으로 손상되어 허혈중심부로 경색되어 진다^{8, 29}. 허혈중심부위를 둘러싼 또는 허혈중심부와 혼합된 영역으로 뇌혈류량이 15~40ml/100g/min 정도의 허혈경계부는 뇌졸중환자의 대부분에서 존재한다고도 하며⁸, 또 다른 실험동물 결과에서는 뇌혈류의 임계역치는 23ml/100g/min이었고, 짧은 기간 후 뇌혈류가 23ml이상으로 재개된다면 기능적 장애도 되돌아온다고 하였다. 하지만 뇌혈류가 10~12ml/100g/min 이하로 감소되면 그 기간과 무관하게 뇌경색이 발생한다 하였으며, 저관류로 인해 기능적 장애와 조직 손상을 일으킬 수 있는 저혈류의 임계수준은 뇌혈류 12~23ml/100g/min이라고 하며, 이 정도에서부터 뇌괴는 서파를 보이고 그 이하에서는 등전위를 형성하게 되고, 가까스로 관류가 이루어지는 허혈경계부에서 손상된 탈분극 세포로부터 K⁺이 유출되어 수치는 상승하고, ATP와 Creatine phosphate는 소진되나 이러한 생화학적 변화는 혈액순환이 정상화되면 회복 가능해진다고 하였다¹⁶. 허혈경계부위의 형태학적 변화도 발생하는데 이러한 CBF 12~23ml/100g/min의 부분적인 허혈 상태의 결정적인 인자는 특별한 뇌혈류량이 아니라 남아있는 혈류와 기타요인을 비롯한 허혈의 지속기간이다. 뇌혈류량과 허혈기간과의 관계를 곡선으로 나타낼 때 18ml/100g/min 점에서 무한대로 나타난다.

또한 재미있는 사실은 괴사부위의 경계부에 위치한 모든 신경세포들이 손상되는 것은 아니라는 점이다. 왜 어떤 부위에서 어떤 신경세포들은 선택적으로 손상되기 쉬운지는 아직 밝혀진 바 없다¹⁶.

이러한 허혈성 뇌졸중에 대한 생화학적 그리고 뇌혈류의 관련성, 즉 허혈경계부의 개념은 저 관류 주변부위에 혈류를 유지함으로써 뇌조직을 회생시킬 가능성을 제시하였고, 실제로 부분적 허혈 상황에서 뇌조직은 5~6시간 혹은 그 이상 살아남을 수 있다는 연구 결과들이 보고되고 있어, 실제 임상에서 국소허혈손상이 역동적인 과정이며, 진행성 뇌졸중(*evolving stroke*)에서의 허혈경계부는 우리에게 치료적인 면에서 중요한 의미를 부여한다. 허혈경계부와 그 경과가 뇌졸중의 진행을 비가역적인 손상까지 진행시킨다면 진행을 막는 것은 치료의 필요성을 가지게 한다는 것

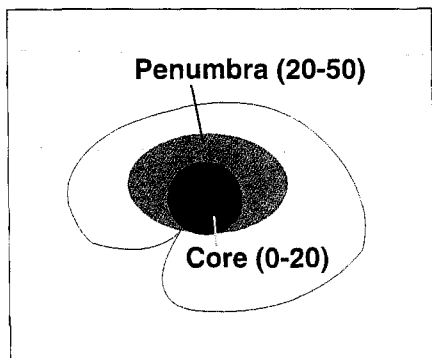


Fig. 5. : The Ischemic Penumbral Schematic Concept

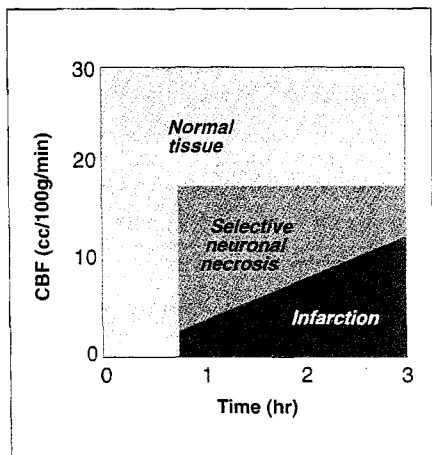


Fig. 6. : Therapeutic time window of ischemic penumbra

을 의미하기 때문이다³⁰⁾(Fig 5,6).

뇌혈류량의 저하는 여러 임상적인 증상을 유발하는데 평균 뇌혈류량이 30ml/100gm/min이하로 떨어지면 어지러움, 졸림 등의 신경학적 증상이 생길 수 있으며 허혈경계부위까지 떨어지면 뇌세포의 전기생리학적 기능이상을 초래하고, 시냅스 전달(*synaptic transmission*)의 소실이 발생되며 뇌파에서 뇌활동이 소실되고, 만일 허혈경계부위 밑으로 떨어지면 세포막의 동적 평형, 즉 세포막의 분극상태를 유지하는 ATPase의 활동이 소실되어이 파괴되어 세포외액의 K⁺농도가 증가되고 세포내로의 Ca⁺⁺, Na⁺, Cl⁻ 및 H₂O가 유입됨으로써 뇌부종 및 신경조직의 손상이 초래되어 결국 신경세포는 괴사하게 된다.

최근에는 뇌혈류를 쫓 수 있는 여러 검사법의 발전으로 뇌기능의 저하를 보이는 뇌혈류의 한계치(*threshold*)에 대해 알게 되었는데, 허혈성 뇌졸중을 유발시킨 동물모델과 PET를 이용하여 적은 뇌혈류량, 적은 뇌대사량(*cerebral metabolic rate of oxygen; CMRO2*)과 낮은 산소분압(*oxygen extraction fraction; OEF*)의 조합으로 비가역적으로 손상된 뇌허혈 부위를 정의하기도 하였다³¹⁾.

요근래들어 PET(*Positron Emission Tomography*)가 국소 허혈부위의 뇌대사활동의 점진적인 감소를 증명하는데 많이 사용되고 있다³¹⁾. 심각하게 손상된 뇌조직에서 뇌대사는 17시간이내에 점차 경색으로 진행된다고 보고되고 있으나³²⁾, 그러한 세포활동이 기능적인 활성을 의미하는 것은 아니다. 실제로 심각한 허혈 중심부위의 세포손상은 1시간에서 2시간 이내에 경색으로 진행될 수 있다^{34, 35)}. 그러나 비록 PET 영상이 뇌졸중 경과의 이해를 도와주었지만,

급성기에 있어서 그것이 임상적인 허혈경계부위의 경과를 실제적으로 반영하는 데는 한계가 있다. 또 Kaufmann 등³³⁾이 Xenon-Enhanced CT를 이용하여 CBF를 양적인 측정 등을 시도하기도 하였으나, 아직도 뇌졸중 후 몇 분 또는 몇 시간 안에 뇌허혈의 부위와 손상정도를 정확히 영상으로 나타낼 수 있는 진단기술이 더 연구되고 개발되어야 한다. 이러한 기술이 개발된다면 뇌졸중 발병 직후에 가역적으로 되살아날 수 있는 조직과 이미 손상된 조직을 정확히 구별할 수 있을 뿐만 아니라 치료와 치료제의 개발에도 획기적인 도움이 될 수 있다.

뇌허혈의 병태생리가 차츰 밝혀지기 시작하면서 그 치료에 있어서도 많은 연구가 진행되고 있는데, 급성기 혈전용해술과 신경보호제의 개발은 가장 핵심적인 치료전략으로 떠오르고 있다. 즉 적절한 시간에 조직을 재관류 시키기 위한 노력은 매우 유용하며, 실제로 적응증에 맞춰 잘 선택된 뇌졸중 환자의 혈전용해(*thrombolysis*)의 치료법은 위약그룹에 비해 아주 좋은 임상적인 결과를 보여주고 있다^{34, 36)}. 그러나 현재까지의 연구결과가 헤파린의 사용이 진행성 뇌졸중을 막을 수 있다는 어떠한 증거를 가지고 있는 것은 아니다. 왜냐하면 빠른 혈관내의 항혈전제의 투여가 혈전을 용해시키거나 허혈손상부위의 대사에 영향을 미쳐서 뇌졸중의 진행을 막는다는 증거가 없기 때문이다. 다만 항혈전제는 많은 혈관성 허혈성 뇌졸중 환자에 있어 오직 혈전의 생성과 측부순환의 손상을 예방한다는데 임상적인 의미가 있을 뿐이다^{38, 37)}. 그러나 이러한 연구 결과들은 임상적인 진단 또는 컴퓨터 단층촬영 등의 진단방법이 치료 직전의 뇌손상의 위험 정도를 정확히

진단할 수 없는 상태에서 허혈경계부위의 크기의 감소를 확인할 수 있는 방법이 없다는 점이 문제가 된다^{38,39)}.

허혈에 의한 신경세포 손상에 효과적으로 사용될 수 있는 다양한 약제를 개발해 내는 것은 매우 어려운 일이다. 허혈경계부의 가역성은 실제 급성기의 뇌졸중의 치료제의 개발을 촉진시켜, 크게 2가지 분류의 약제들이 개발되었는데, 한 종류는 허혈경계부위의 재관류를 촉진시키는 약제이며⁴⁰⁾, 나머지 한 종류는 세포 내로의 칼슘의 유입을 억제함으로써, 세포괴사로부터 뇌세포를 보호하는 약제이다. 그러나 이러한 의도로 개발된 voltage-sensitive calcium channel (VSCC) antagonists, N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor antagonists, 그리고 glutamate-release inhibitors 등의 효과는 그리 썩 만족할 만한 수준이 못되고 있는 실정이다⁹⁾.

뇌졸중은 한의학에서 中風에 범주에 속하며, 그 원인을 外來風邪, 火熱, 濕痰, 虛, 瘀血 등으로 보아 疎風, 清熱瀉火, 理氣祛痰, 補虛 및 活血化瘀를 기본 치료법으로 보았고 급성기의 치료로는 특히 王, 嚴 등이 調氣를 우선으로 하여야 한다고 하였고, 주도 治痰을 우선으로 하라 하였으나 肥人中風 痰涎壅盛에 먼저 理氣로써 急治하라 하여, 調氣法을 중풍급성기의 치료법으로 중시하였는데 調氣라함은 氣滯, 氣逆의 증후를 치료함에 氣逆을 通暢시켜 정상상태로 회복시키는 것으로 行氣와 降氣의 의미를 포함한다^{10,11)}.

이러한 관점에서 한의학에서는 급성기의 중풍, 특히 허혈성 뇌졸중에 성향정기산이 유용한 것으로 인정되어 임상에서 많이 사용되고 있다. 星香正氣散은 星香散과 藿香正氣散이 합방된 것으로 星香散은 牛膽南星·木香을 분말한 것

으로 중풍의 痰盛으로 體肥하고 不渴한 것을 다스린다. 藿香正氣散은 外感과 內傷을 다스리며, 肥人 痰涎壅盛을 다스린다. 肥人이 중풍이 많은 까닭은 기가 外盛內虛한 까닭이요, 氣는 肺가 주하니 氣急하면 반드시 肺盛하여 肝木을 克하게 되고, 膽은 肝之府이니 痰涎이 壅盛해지기 때문에 반드시 理氣를 먼저 해야 하고, 理氣하려면 藿香正氣散을 써야 한다. 까닭에 본방은 중풍에 氣未盡順하고 痰未降盡하였을 때 調理之劑로 쓰는 것으로 卒中風으로 人事不省이 되었다가 覺醒한 후, 이 약을 복용시켜 기를 調理한다¹⁵⁾.

이러한 관점에서 한의학에서는 급성기의 중풍, 특히 허혈성 뇌졸중에 調氣시키는 星香正氣散이 유용한 것으로 인정되어 임상에서 많이 사용되고 있다. 실험적인 연구에서도 경동맥의 평활근 세포에 성향정기산이 Ca^{++} 을 억제하여 평활근을 이완시켜 혈류량을 증가시키며¹³⁾, 뇌허혈시 뇌의 흥분성 신경전달물질의 분비를 감소시키는 한편 억제성 신경전달물질의 분비는 증가시켜 뇌경색의 면적과 용적을 감소시키고¹⁴⁾, PC12세포의 혈청과 glucose 고갈을 유발시켜 발생하는 아포토시스에 대해 성향정기산이 PC12 세포에 대한 보호효과를 가진다고 보고¹⁵⁾ 등, 성향정기산의 허혈성 뇌졸중에 대한 효과는 실험적인 연구 등을 통해 꾸준히 유용한 것으로 계속 밝혀지고 있다.

이번 임상보고의 진단 기준인 뇌컴퓨터단층촬영을 이용한 허혈경계부의 추정은 그 정확성에 있어 의구심을 가질 수 있다. 그러나 그 임상적인 호전과 다른 허혈성뇌졸중환자의 경우 컴퓨터단층촬영의 추적검사 시에 저음영이나 부종의 경우 별다른 변화가 없는 것에 비하면 대상환자의 경우 현저화 저음영부

위의 감소를 가져와 허혈경계부로 추정하여 보고를 하게되었다. 이미 다른 연구 논문 등에서 허혈경계부의 진단기체로서 그 임상적인 유용성이 어느 정도 인정된 PET나 Xenon CT 등을 이용하여 추적관찰을 했다면 더욱 좋았으리라 생각되어진다. 그러나 아직 허혈경계부의 정확한 개념조차 정립이 되지 않았고, PET나 Xenon CT 등도 아직 허혈경계부의 정확한 진단기체로서의 효용성이 인정되지 않은 상태이므로, 아직은 더욱 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 많은 한의학계의 실험논문에서 성향정기산이 허혈부위의 감소에 많은 효과를 보인다고 보고되고 있다. 저자는 이러한 동물실험이나 실험실에서의 결과가 임상에서도 적용이 가능하리라 생각되어 이 논문을 보고하게 되었으며 앞으로 많은 한의학계의 임상적인 연구가 이루어졌으면 한다.

IV. 結 論

星香正氣散은 실험적인 연구에서 경동맥 평활근세포에 Ca^{++} 을 억제하여 평활근을 이완시켜 혈류량을 증가시키며, 뇌허혈 시에 뇌의 흥분성 신경전달물질의 분비를 감소시키는 한편 억제성 신경전달물질의 분비는 증가시켜 뇌경색의 면적과 용적을 감소시키는 등의 허혈성 뇌졸중에 대한 효과를 여러 논문을 통해 꾸준히 접해왔고, 실제 임상에서도 성향정기산이 허혈경계부의 회복에 많은 영향을 미칠 것으로 생각되어 임상자료를 수집하던 중 星香正氣散을 사용하여 허혈성 뇌졸중 환자를 치료한 결과 입원치료 4주 후에 뇌혈관 전산화 단층 촬영 상 허혈경계부로 추정되는 부위의 현저한 감소를 보인 예가 있어 임상증례보고를 보고 하게 되었다. 이번

임상보고의 진단 기준인 뇌컴퓨터단층 촬영을 이용한 허혈경계부의 추정치는 그 정확성에 있어 허혈경계부에 관심을 가진 연구자라면 누구나 의구심을 가질 수 있다. 그러나 그 임상적인 호전과 다른 허혈성 뇌졸중 환자의 경우 컴퓨터 단층촬영의 추적검사 시에 저음영 부위의 별다른 변화가 없는 것에 비하면 대 상환자의 경우 현저한 저음영 부위의 감소를 가져와 임상적으로 허혈경계부 로 추정하여 보고를 하게되었다. 이미 다른 연구 논문 등에서 허혈경계부의 진단기계로서 그 임상적인 유용성이 어느 정도 인정된 PET나 Xenon CT 등을 이용하여 추적관찰을 했다면 더욱 좋았으리라 생각되어지나, 그러한 진단 기기의 미비와 아직 허혈경계부의 정확한 개념조차 정립이 되지 않은 점, 또 PET나 Xenon CT 등도 아직 허혈경계 부의 정확한 진단기계로서의 효용성이 완전히 인정되지 않은 상태이므로, 아직 은 더욱 많은 연구가 이루어져야 할 것 으로 생각된다. 많은 한의학계의 실험 논문에서 성향정기산이 허혈부위의 감소 에 많은 효과를 보인다고 보고되고 있 다. 저자는 이러한 동물실험이나 실험실 에서의 결과가 임상에서도 적용이 가능 하리라 생각되어 이 논문을 보고하게 되었으며, 앞으로 허혈경계부에 대한 많 은 한의학계의 관심과 실험적·임상적 인 연구가 이루어졌으면 한다.

V. 參考文獻

1. Johns TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, Degirolami U, Ojemann RG. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981;54:773-82
2. Kaufmann AM, Frilick AD, Fukui MB, Wechsler LR, Jungries CA, Yonas H. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke* 1999;30:93-9
3. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-725.
4. Kinouchi H, Sharp FR, Koistinaho J, et al. Induction of heat shock HSP70 messenger RNA and HSP70-K DNA protein in neurons in the penumbra following cerebral ischemia. *Brain Res* 1993;619:334-8.
5. Hakin AM. The cerebral ischemic penumbra. *Can J Neurol Sci* 1987;14:557-9.
6. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994;362:557-65.
7. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol* 1994;36:553-4.
8. Fisher M, Garcia JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology* 1996;47:884-8
9. Hakim AM. Ischemic penumbra. *Neurology* 1998;51:S44-6
10. 전국한의과대학 심계내과학교실편. 동의 심계내과학. 서울: 서원당; 1999. pp 420-430, 502-506
11. 王肯堂. 證治準繩(1). 臺北: 新問豐出版公司; 1974. p 37-41
12. 김영균, 고우신, 김종훈. 성향정기산이 경동맥 평활근 긴장도 조절에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1998;19(2):228-43
13. 예경옥. 성향정기산이 뇌허혈을 유발시킨 백서의 신경전달물질에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2000;21(1); in press
14. 최철원. PC12세포의 아포토시스에 대한 성향정기산의 방어효과 및 작용기전 연구. 원광대학교 대학원; 2000
15. 신재용. 방약합편해설, 서울; 정보사: 1988. p 99
16. 서울대학교의과대학편. 신경학원론. 서울: 서울대학교 출판부; 1998. pp 155-158
17. Arai H, Passonneau JV, Lust WD. Energy metabolism in delayed neuronal death of CA1 neurons of hippocampal following transient ischemia in the gerbil. *Brain Dis* 1986;1:263-78
18. Blomqvist P, Lindvall O, Wielloch T. Lesions of the local coeruleus system aggregate ischemic damage in the rat brain. *Neurosci Lett* 1985;58:353-8
19. Iijima K, Kogure K. Prevention of delayed neuronal death in gerbil hippocampus by iron channel blockers. *Stroke* 1988;19:1003-7
20. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res* 1982;239:57-69
21. Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, Wienhold K. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:193-203.
22. Yonas H, Gur D, Claassen D, Wolfson SKJ, Moosy J. Stable xenon enhanced computed tomography in the study of clinical and pathologic correlates of focal ischemia in baboons. *Stroke* 1988;19:228-238.
23. Yonas H, Gur D, Claassen D, Wolfson SKJ, Moosy J. Stable xenon enhanced CT measurement of cerebral blood flow in reversible focal ischemia in baboons. *J Neurosurg* 1990;73:266-273.
24. Powers WJ, Grubb RLJ, Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Meta*. 1985;5:600-608.
25. Hossmann KA, Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia, [see comments]. *Ann Neural* 1994;36:557-565.
26. Ginsberg MD, Pulsinelli W. The ischemic penumbra, injury thresholds and therapeutic time window for acute stroke. *Ann Neural*. 1994;36:553-554.
27. Furlan M, Marchal G, Ravenel N, Rioux P, Courtheoux P, Viader F, Derkn JM, Baron JC. The mechanisms of early neurological recovery after acute ischemic stroke. (AIS). *Neurology* 1994;44(suppl 2):A407-A408.
28. Marchal G, Rioux P, Serrati C, Furlan M, Derlon JM, Viader F, Baron JC. Value of cut-stage positron emission tomography in predicting neurological outcome after ischemic stroke: further assessment. *Stroke* 1995;26:524-525. Letter.
29. Fisher M, Takano K. The penumbra, therapeutic time window and acute ischemic stroke. In: Hachinski V, ed. *Bailliere's clinical neurology, cerebrovascular disease*. London,

- Balliere Tindall, 1995:279-296.
30. Pulsinelli W. The ischemic penumbra in stroke. *Sci Amer Sci Med* 1995;2:16-25.
 31. Baron JC. Pathophysiology of acute cerebral ischemia: PET studies in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;1(suppl 1):22-31.
 32. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, de la Sayette, Le Doze F, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis [see comments]. *Stroke* 1996;27:599-606.
 33. Touho H, Karasawa J. Evaluation of time-dependent thresholds of cerebral blood flow and transit time during the acute stage of cerebral embolism: a retrospective study. *Srug Neurol* 1996;46:135-145.
 34. Donnan GA, Davis SM, Chambers RG, Gates PC, Hankey GJ, Mcneil JL, Rosen D, Stewart-Wynne EG, Tuck RR. Trials of streptokinase in severe acute ischemic stroke. *Lancet* 1995;345:578-579
 35. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995;333:1581-1587
 36. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Hoxter G, Mahagne MH, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025
 37. The National institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Angl J Med* 1995;333: 1581-1587.
 38. Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke* 1997;28:866-872.
 39. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, Yuh WT, Tatemichi TK, Hedges S, Tali E, Nguyen H, Mun I, Adams HPJ. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995;26:807-812.
 40. Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;350:607-614.