

중풍환자에서 대사증후군과 적혈구변형능의 관련성

임정태, 박수경, 김미영, 최원우, 정우상, 조기호, 박성욱*, 고창남*, 이정섭**
경희대학교 한의과대학 심계내과, *경희대학교 동서신의학병원 중풍·뇌질환센터
**한국한의학연구원 한의융합연구본부 뇌질환연구센터

The Relationship between Metabolic Syndrome and Erythrocyte Deformability in Small Vessel Disease Stroke Patients

Jung-tae Leem, Su-kyung Park, Mi-young Kim, Won-woo Choi, Woo-sang Jung,
Ki-ho Cho, Sung-wook Park*, Chang-nam Ko*, Jung-sup Lee**

Dept. of Cardiovascular & Neurologic Disease(Stroke center), College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University,
*Stroke & Neurological disorders center, East-West Neo Medical Center,
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University,
**TKM Converging Research Division Brain Disease Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine

ABSTRACT

Objectives : The aim of this study was to assess the relationship between metabolic syndrome and erythrocyte deformability in acute stroke patients.

Methods : Among 88 of the recruited patients, 52 were diagnosed as metabolic syndrome. We assessed their general characteristics, risk factors. We compared the assessed variables between metabolic syndrome and control group. We analyzed the relationship between metabolic syndrome and erythrocyte deformability. We analyzed relationship between cardiovascular risk factors and erythrocyte deformability.

Results : The general characteristics waist and hip circumference, waist/hip ratio were higher in metabolic syndrome group. The metabolic syndrome group was also diagnosed with hypertension, DM, and hyperlipidemia more often than the control group. The blood test metabolic syndrome group showed higher triglycerides, total lipids, fasting blood sugar, and 2 hours postprandial plasma glucose level and lower HDL-cholesterol than the control group. There were more patients diagnosed with Dampness-Phlegm in the metabolic syndrome group. There were more patients showing lower erythrocyte deformability in the metabolic syndrome group. The plasma homocysteine level was negatively correlated with erythrocyte deformability.

Conclusion : The results reconfirmed that the risk factors are more in metabolic syndrome group. The results indicated that metabolic syndrome lead to a lower erythrocyte deformability in small vessel disease stroke patients. The Plasma homocysteine level was negatively correlated with erythrocyte deformability

Key words : Stroke, Erythrocyte deformability, Small Vessel Occlusion, Metabolic Syndrome, Homocysteine

1. 서론

· 교신저자: 정우상 서울특별시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 한방병원 심계내과학교실
TEL: 02-958-9129 FAX: 02-958-9132
E-mail: total1222@hanmail.net

뇌혈관 질환의 교정 가능한 대표적인 위험요소는 고혈압, 흡연, 당뇨, 무증상성 경동맥 협착, 심방세동, 고지혈증, 비만 등이 알려져 있다¹. 이러한

뇌혈관 질환 위험인자들의 조절과 예방으로 유병률과 사망률이 많이 감소되에도 불구하고 여전히 높은 사망률을 보이고 있다. 이것은 그동안 인식되지 못해 조절하지 못한 또 다른 새로운 위험인자가 내포된 것을 의미하는데, 대표적인 것이 인슐린 저항 증후군이다. 인슐린 저항이란 인슐린 농도가 증가된 상태로 지속되는 경우로 고혈압, 지질대사 장애, 내당능장애, 지혈기능장애 등을 보이는 인슐린 저항 증후군, 즉 대사증후군 (Metabolic Syndrome, MS)으로 진행하게 된다²⁻³. MS는 허혈성 혈관질환의 독립적인 위험인자로 알려져 있으며³ 대사증후군이 있는 사람은 관상동맥 질환이나 뇌졸중과 같은 심혈관계 질환으로 인한 사망 위험이 2-3배 높은 것으로 알려져 있다¹³.

한편, 인슐린 저항성은 적혈구의 변형능을 떨어뜨리는 것으로 알려져 있다^{5-6,22}. 허혈성 질환과 혈구의 관련성에 대하여, 최근 적혈구 자체의 물리적 특성을 직접 측정할 수 있게 되면서 혈액유변학이라는 새로운 학문영역이 대두하게 되었다. 혈액유변정보는 혈액순환을 결정짓는 중요인자이며, 심혈관 질환에 직간접적인 요인으로 부각되어 관련 연구가 진행 중이다. 정상적 적혈구는 장기와 조직에 산소를 운반하고 이산화탄소를 배출하는 자신의 역할을 원활하게 수행하기 위해 끊임없이 자신의 모양을 변화시키는데 이러한 적혈구의 가변성을 혈액유변학적 특성으로 보면 적혈구 변형능 (Erythrocyte Deformability, ED)으로 생각할 수 있으며 변형능이 떨어지면 모세혈관으로의 흐름이 힘들어 지게 되고 결과적으로 장기와 조직에 산소공급에 지장을 초래하여 허혈성질환을 초래한다⁴. 혈액유변학에 대한 관심이 고조되면서 고요산혈증, 동맥경화, 당뇨, 고지혈증, 유전성 구상 적혈구증 등에서 적혈구 변형능이 감소된다는 연구들이 보고된 바 있다²⁸.

기존에 대사증후군 환자군과 적혈구변형능과의 관계에 대해서는 연구된 바 있으나⁵⁻⁶ Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (Toast) 분류¹²상

Small Vessel Occlusion(SVO)군의 대사증후군과 적혈구 변형능의 연관성에 대해서는 아직 연구된 것이 없다.

이에 본 연구에서는 뇌졸중 환자중 Toast 분류에서 SVO군을 대상으로 하여 MS군과 비MS군으로 나누어 제 특성을 비교하고 적혈구 변형능의 유의적 상관성, 적혈구 변형능과 뇌혈관질환 관련 변수들의 연관성을 알아보려고 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 선정기준

(1) 2008년 8월부터 2009년 8월까지 경희대학교 한의과대학 부속 한방병원에 입원하여 컴퓨터뇌단층촬영 (Brain-CT)이나 뇌자기공명영상촬영 (Brain-MRI)상 뇌경색을 진단 받은 환자 중에서 TOAST¹² 분류상 SVO에 해당하고 발병 후 4주 이내인 환자 중 적혈구 변형능 검사가 이루어진 88명을 대상으로 하였다.

(2) 설문 전에 연구의 취지와 내용, 기대되는 이득과 가능한 위험을 환자와 보호자에게 설명하였다. 그리고 대상자가 원하면 언제든지 정보제공을 철회할 수 있으며 이에 아무런 불이익이 없음을 고지하고, 연구에 자발적으로 본인으로부터 직접 서면 동의를 받았다.

2) 제외기준

(1) 중풍 이외의 질환이나, 뇌출혈 환자, Toast 분류상 SVO에 해당하지 않는 환자는 제외하였다.

(2) 적혈구 변형능에 대한 검사가 이루어지지 않은 환자는 제외하였다.

(3) 대사증후군 진단 기준 중에 결측값으로 인해 대사증후군 진단여부가 명확하지 않은 환자는 제외하였다.

2. 임상연구 증례기록지와 표준작업지침서의 작성

연구시작 전 임상연구 증례기록지를 작성하였

고, 평가자들 사이의 차이를 줄이기 위해 구체적인 평가 방법에 관한 내용을 문서화한 표준작업지침서를 교육하여 증례기록지의 작성에 있어서 정확성 및 통일성을 기할 수 있도록 노력하였다⁷. 과학적 윤리적 연구 수행을 위해 임상심사위원회 (Institutional Review Board)의 승인을 받았다.

3. 조사변수

1) 대상환자들의 일반적 특성

대상자들의 연령, 성별, 신장, 체중, 요위, 둔위, 체질량지수 (Body Mass Index, BMI), 요위둔위비 (Waist/Hip ratio, W/H ratio), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 등을 조사하였다.

2) 위험인자

(1) 과거력으로는 중풍의 위험인자로 알려진 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 일과성 뇌허혈 발작, 허혈성심장질환, 편두통, 뇌졸중기왕력 등을 조사하였으며 최종 진단으로는 고혈압, 당뇨, 고지혈증을 조사하였다.

(2) 고호모시스테인 혈중은 15 μmol 이상을 고호모시스테인 혈중으로 분류했다¹¹.

(3) 생활습관으로는 음주, 흡연, 스트레스 여부, 운동 여부, 복부비만, 식습관 (해산물, 육류, 패스트푸드 선호도) 등을 조사하였다.

3) 혈액검사

FBS, PP Glucose 2-Hour, Total-cholesterol, TG, HDL-chol, Total lipid, Fibrinogen, Leukocyte, Erythrocyte, Hemoglobin, Hematocrit, Homocysteine, Vitamin B₁₂, Folic acid 등을 측정하였다.

4) 대사증후군

대사증후군의 정의는 2005년 American Heart Association (AHA)과 National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)의 진단기준¹⁴을 근거로 하여 다음 5가지 항목중 3가지 이상에 해당하는 경우로 진단하였다. 단 복부비만은 2000년 WHO 서태평양지구에서 제시한 아시아-태평양지역 복부비만기준¹⁵을 사용하였고 고혈압의 진단기준은 수축

기 140 mmHg, 이완기 90 mmHg 로 변경²³하였다. 결측값으로 인해 대사증후군 여부가 불명확한 경우 분석대상에서 제외하였다.

(1) 복부비만 (허리둘레 남성 \geq 90cm, 여성 \geq 80cm)

(2) 고중성지방혈증 (TG \geq 150mg/dl)

(3) 저고밀도지단백콜레스테롤혈증 (남성 $<$ 40 mg/dl, 여성 $<$ 50 mg/dl)

(4) 고혈압 (수축기 \geq 140mmHg or 이완기 \geq 90 mmHg 또는 약물 치료중인 경우)

(5) 당뇨 (공복혈당 \geq 100mg/dl 또는 약물 치료 중인 경우)

5) 적혈구 변형능

적혈구의 변형능을 측정하기 위하여 레이저 회절방식으로 변형능을 측정할 수 있는 변형능 측정기로 Rheoscan-D (Rheo Meditech, 서울, 대한민국)을 사용하였다. 이 장비는 넓은 범위의 전단응력 (shear stress, 0-30 Pa)에서 적혈구의 변형능을 측정할 수 있는데 측정값은 연장지수 (elongation Index, EI)로 표현된다^{4,17}. 혈액검체를 일회용 마이크로채널에 투입하면 진공생성기에 의해 압력이 가해지고 시간이 지남에 따라 가해지는 압력이 줄어들면서 생성되는 혈액의 흐름을 레이저로 통과시켜 그 영상을 카메라에 담아 혈구의 모양을 분석하였다. 시간의 흐름에 따라 압력이 감소되면 적혈구의 모양이 타원형에서 구형으로 변하게 되는데 선행연구결과 3 Pa의 전단응력에서 정상적혈구와 비정상 적혈구간의 적혈구 변형능 차이를 확실하게 나타내어 본 연구에서는 압력 3Pa를 기준으로 EI를 산출⁴하였다. EI는 적혈구 변형능의 단위로 $(X - Y) / (X + Y)$ 로 계산하였고 X과 Y는 각각 적혈구의 장축과 단축을 의미한다^{4,16-18}(Fig. 1). 기존에 적혈구 변형능의 이상상태에 대한 기준이 명확히 확정되지 않았고 대상자들이 일반인이 아닌 중풍환자임을 감안하여 Elongation Index에 따른 하위 1/3군 (EI: 0.2090-0.2860)과 상위 1/3군 (EI:0.3030-0.3330)의 대사증후군과의 연관성을 비교하였다.

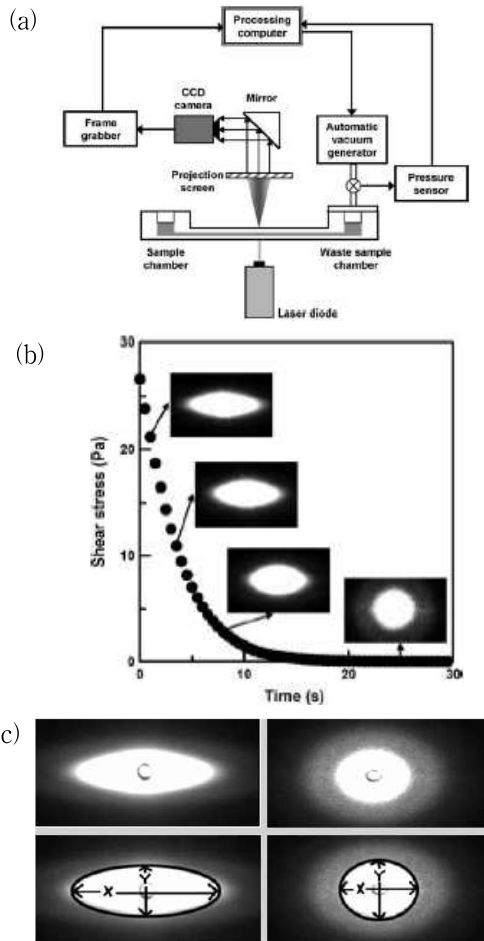


Fig. 1. (a) Schematics of the Microfluidic Ektacytometer, RheoScan-D.
 (b) Diffraction images of erythrocyte at various shear stress levels.
 (c) Changes in red blood cell images as 20 Pa (Left), 0.3 Pa (Right) and EI ($X - Y / X + Y$)

6) 기혈수 변증

기혈수 변증은 객관성과 타당성이 증명된 기혈수 변증을 위한 설문¹⁹에 의하여 실시되었다.

4. 통계분석

본 연구의 통계처리는 Statistical Program for Social Science (SPSS) 12.0 for Windows를 이용하였으며, 모든 자료는 Mean±standard deviation (SD) 또는 Number (%)로 나타내었다. 연속변수는 independent t-test, 비연속변수는 chi-squared test를 사용하여 분석하였다. 적혈구 변형능과 다양한 심혈관 관련 변수들과의 관계를 알아보기 위해 Pearson correlation analysis를 하였다. P value가 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 분석하였다.

III. 연구결과

1. 대상 환자들의 일반적 특성

연구 대상 환자는 총 88명으로 그중 대사증후군 환자는 52명이다. 각 군간 연령, 성별, 신장, 체중, BMI는 차이가 없었으나 요위, 둔위, 요위-둔위비는 MS군에서 유의하게 높았다.

과거력에서는 MS군에서 유의하게 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 뇌졸중 기왕력이 많았으며 그 외에는 차이가 보이지 않았다. 위험인자로는 MS군에서 스트레스노출과 복부비만이 유의하게 높았다. 흡연, 음주, 운동여부, 식습관에서는 양 군의 차이가 없었다(Table 1).

퇴원시 최종진단은 MS군에서 유의하게 고혈압, 당뇨, 고지혈증 진단을 많이 받은 것으로 나타났다.

Table 1. General Characteristics of the Subjects by Metabolic Syndrome(MS) in Small Vessel Occlusion Stroke Patients

		MS Group (n=52)	Non MS Group(n=36)	p-value*
Age, mean		67.40±9.95	65.89±10.36	0.492
Sex	Male	27(51.9)	25(69.4)	0.100
	Female	25(48.1)	11(30.6)	
Height(cm)		160.82±9.24	162.42±8.34	0.413
Weight(kg)		61.98±8.99	61.58±10.28	0.850
BMI(kg/m ²)		23.93±2.62	23.25±3.12	0.284
Waist Circumference(cm)		89.46±6.92	84.00±7.40	0.002
Hip Circumference(cm)		94.58±5.75	90.88±7.08	0.015
W/H ratio		0.95±0.05	0.93±0.05	<0.001
NIHSS		3.71±4.02	3.96±4.13	0.077
History,n(%)	Hypertension	43(82.7)	11(30.6)	<0.001
	Diabetes	22(42.3)	3(8.3)	<0.001
	Hyperlipidemia	6(11.5)	0(0.0)	0.035
	TIA	5(9.6)	6(17.1)	0.300
	Ischemic Heart Disease	2(3.8)	0(0.0)	0.234
	Migraine	10(19.2)	4(11.1)	0.306
	Stroke History	15(28.8)	4(11.1)	0.047
Final Diagnosis	Hypertension	42(80.8)	18(50.0)	0.002
	Diabetes	24(46.2)	3(8.3)	<0.001
	Hyperlipidemia	31(59.6)	3(8.3)	<0.001
Risk Factors,n(%)	Smoking	20(38.5)	19(52.8)	0.184
	Alcohol	21(40.4)	20(55.6)	0.161
	Stress	15(28.8)	4(11.1)	0.047
	Abdominal Obesity	42(97.7)	26(81.3)	0.016
	Hyperhomocysteinemia	4(7.8)	4(11.1)	0.603
Exercise(%)		17(32.7)	16(44.4)	0.263
Diet,n(%)	Meat	26(50.0)	19(52.8)	0.798
	Sea food	30(57.7)	21(58.3)	0.952
	Fast food	7(13.5)	5(13.9)	0.954

Values are Mean±SD / Values are Number(%)

BMI, body mass index; W/H ratio, waist circumference/hip circumference; DM, Diabetes mellitus; TIA, Transientischemic attack

* : Statistical significance was calculated by independent t-test for Continuous variables and chi-squared test for Categorical variables.

2. 대사증후군 유무에 따른 혈액검사 결과

대사증후군 군에서 Vitamine B12, TG, Total Lipid, FBS, PP2hrs가 유의하게 높게 나타났다. HDL-Chol은 대조군에서 유의하게 높게 나타났다(Table 2).

濕痰변증으로 진단 받은 환자는 대사증후군 군에서 23명 (44.2%) 대조군에서 6명 (16.7%)으로 대사증후군 군이 유의하게 많았다. 火熱, 瘀血, 氣虛, 陰虛 변증군에서는 대사증후군에 따른 변증군 분포의 차이가 없었다(Table 3).

3. 대사증후군 유무에 따른 한의중풍변증분포

Table 2. Distribution of Blood Test Result by Metabolic Syndrome in Small Vessel Occlusion Stroke Patients

Variables	Metabolic Syndrome		p-value*
	MS group	Non-MS group	
Homocysteine(nmol/ml)	10.74±9.05	10.59±3.68	0.925
Vitamine B12(pg/ml)	686.21±325.66	544.57±206.81	0.027
Folic acid(ng/ml)	7.07±4.24	6.74±3.51	0.708
Total Cholesterol(mg/dl)	182.29±56.54	161.97±37.83	0.063
Triglyceride(mg/dl)	191.76±171.74	102.28±53.19	0.003
HDL-chol(mg/dl)	38.94±9.11	43.47±10.08	0.031
Total lipid(mg/dl)	619.19±236.34	477.42±129.43	0.002
FBS(mg/dl)	115.65±37.57	95.47±27.86	0.005
PP2hrs(mg/dl)	173.15±69.65	130.70±31.10	<0.001
WBC(10 ³ /μl)	7.74±3.09	8.10±3.22	0.592
RBC(10 ⁶ /μl)	4.37±0.57	4.39±0.52	0.844
Hb(g/dl)	13.38±1.93	13.41±1.91	0.934
Hct(%)	38.82±5.31	45.04±31.45	0.165
Fibrinogen(mg/dl)	361.96±115.90	330.18±70.10	0.155

Values are Mean±SD

* : Statistical significance was calculated by independent t-test for Continuous variables

HDL-chol, high density lipoprotein cholesterol; FBS, fast blood sugar; PP2hrs, 2hours postprandial plasma glucose level ; WBC, White blood cell; RBC, Red blood cell ; Hb, Hemoglobin ; Hct, hematocrit

Table 3. Distribution of Oriental Medical Diagnosis by Metabolic Syndrome in Small Vessel Occlusion Stroke Patients

Oriental Medical Diagnosis	Metabolic Syndrome		p-value*
	MS(n=52)	non MS(n=36)	
Fire & Heat	5(9.6)	4(11.1)	0.925
Dampness & Phlegm	23(44.2)	6(16.7)	0.007
Blood Stasis	0	0	-
qi Deficiency	5(9.6)	7(19.4)	0.186
eum Deficiency	2(3.8)	1(2.8)	0.786

Values are number(%)

MS. Metabolic Syndrome

* : Statistical significance was calculated by chi-squared test

- 대사증후군 유무에 따른 氣血水변증 분포
대사증후군에 따른 氣血水 변증군의 분포에는 차이가 없었다(Table 4).
- 대사증후군 유무에 따른 적혈구 변형능 (ED)의 차이
적혈구 변형능 (ED)은 Elongation Index (EI)

로 표현되었다. 적혈구변형능 상위 1/3군과 하위 1/3군을 비교하였을 때, 대사증후군 환자에서는 EI값으로 표현된 적혈구 변형능 하위 1/3군이 많았고 대조군에서는 적혈구 변형능 상위 1/3군이 유의하게 많았다(Table 5).

Table 4. Distribution of Comprehensive Diagnosis of Qui Xui Shui by Metabolic Syndrome in Small Vessel Occlusion Stroke Patients

Comprehensive Diagnosis of Qi Blood & Water	Metabolic Syndrome		p-value*
	MS(n=52)	non MS(n=36)	
Qi deficiency	24(47.1)	15(45.5)	0.866
Qi counterflow	17(33.3)	12(36.4)	0.775
Qi depression	21(41.2)	11(33.3)	0.470
Blood deficiency	26(51.0)	16(48.5)	0.823
Blood stasis	12(23.5)	7(21.2)	0.804
Water stagnation	28(54.9)	19(57.6)	0.809

Values are number(%)

MS. Metabolic Syndrome

* : Statistical significance was calculated by chi-squared test

Table 5. Erythrocyte Deformability Expressed by Elongation Index in Metabolic Syndrome and Control Group in Small Vessel Occlusion Stroke Patients

Erythrocyte Deformability (Elongation index)	Metabolic Syndrome		p-value*
	MS(n=34)	non MS(n=26)	
Lower rank 1/3	21(61.8)	9(34.6)	0.037
Higher rank 1/3	13(38.2)	17(65.4)	

Values are number(%)

MS. Metabolic Syndrome

* : Statistical significance was calculated by chi-squared test

6. 적혈구 변형능과 심혈관 관련 변수들과의 상관관계

적혈구 변형능은 호모시스테인과 유의한 음의 상관관계 ($r=-0.365$, $p<0.001$)를 나타내었으며 그 외의 심혈관계 관련 변수들과는 관련이 없는 것으로 나타났다(Table 6).

Table 6. Correlations between Elongation Index and Various Parameters in Small Vessel Occlusion Stroke Patients

Variables	r	p-value*
Age	0.112	0.298
Body Mass Index	-0.044	0.687
Waist Circumference	-0.002	0.990
Waist/Hip Ratio	0.000	1.000
Homocysteine	-0.365	0.001
Fibrinogen	-0.074	0.497
Total Cholesterol	0.006	0.955
HDL-Cholesterol	0.124	0.250
Triglyceride	-0.145	0.179
Total Lipid	-0.050	0.642
Fasting Blood Sugar	-0.033	0.774

* : Coefficients (r) and P values were calculated by the Pearson correlation analysis

IV. 고찰 및 결론

대사증후군은 복부비만, 이상지질대사, 혈압상승, 인슐린 저항성등을 특징으로 하는 질환 군이다^{1,13}. 대사증후군의 근본 원인은 인슐린 저항성이며, 인슐린 저항성이 죽상경화증의 중증도를 증가시켜 심혈관 질환의 발생율을 높이는 것으로 알려져 있다^{6,13,22}. 현재까지 보고된 여러 역학조사 자료에 의하면 선진국이나 개도국 국민의 1/4에서 대사증후군이 있는 것으로 알려져 있고 우리나라도 유병률이 24.8%에 달하는 것으로 보고되고 있으며 아시아에서 가장 유병률이 높은 국가⁸이다. 대사증후군의 위험인자를 많이 가질수록 심혈관 질환의 발생률은 더욱 높아지며⁹ 향후 고령화 사회로의 진입과 비만환자의 증가로 대사증후군의 유병률은 더욱 늘어날 것으로 추정할 수 있고 심혈관계 질환의 발생도 더욱 늘어날 것²⁶으로 예상할 수 있다.

적혈구는 형태학적으로 6-8 μm 의 직경을 가진 중심이 파여 있는 원반 모양을 취하고 있으며 자기보다 작은 3-5 μm 직경의 모세혈관을 통과하여 장기와 조직에 산소를 운반하고 이산화탄소를 배출하는 역할을 원활하게 수행하기 위해 혈류 흐름 내에서 적혈구 모양을 적합하게 적응시킬 수 있는 변형능을 가지고 있다⁴. 적혈구가 변형능을 잃게 되면 혈액의 점도가 증가되어 혈액의 유동성은 저하되고 혈류량이 감소된다. 혈류량의 감소는 신체 내 자기조절기전을 통해 혈압을 증대시켜 혈류량을 보상하게 되고 이러한 고점도의 혈액이 강한 압력으로 혈관을 지나가게 되면서 혈관벽에 큰 마찰력이 걸리게 되고 이러한 유체 전단력에 오랜 시간에 걸쳐 노출된 혈관 내피 세포는 손상을 입어 염증 반응을 일으키게 된다¹⁰. 염증 반응이 시작되면 혈관 벽에 병변이 생겨 혈관의 직경을 감소시키고 결국 작은 혈관을 통과할 수 없어 혈액 순환에 중대한 문제가 발생^{10,25}하고 모세혈관으로의 흐름이 힘들어져 미세혈류 순환장애가 발생하며²⁷ 결과적으로 장기와 조직에 산소 공급에 지장을

초래하여 허혈성 질환을 초래할 수 있다⁴. 고요산혈증, 동맥경화, 당뇨병, 고지혈증, 뇌졸중 환자에서도 유의하게 적혈구 변형능이 낮아져 있는 것이 보고된 바¹² 있으며 적혈구 변형능의 저하는 또한 적혈구 자체의 수명에도 큰 영향을 주며 혈전형성을 초래하고¹⁸ 당뇨병성 미세혈관 합병증의 유의미한 예측 지표²⁰로도 알려져 있다.

최근 혈액자체 성분의 물리적 특성을 측정하여 연구하는 혈액유변학 (Hemorheology)이 대두되고 전산화 발달과 기계기술의 발달로 인한 공학과 의학의 접목으로 다양한 임상연구들이 진행되고 있으며¹⁶ 최근 국내에서는 적혈구의 물리적 요소 중 하나인 변형능을 직접 측정할 수 있는 변형능 측정기가 개발되어 관련 임상연구들이 발표되고 있다²⁰. 새로운 변형능 측정법을 이용한 대사증후군과 적혈구변형능의 연관성에 대한 국내의 연구가 미비하였던 점에서 본 연구가 의미 있었다고 사료된다.

기존의 적혈구 변형능 관련 연구로는 당뇨병성 미세혈관 질환인 당뇨병성 만성신부전증 환자에서 적혈구 변형능이 감소된 것이 보고된 바²⁰ 있다. 대사증후군에 관련하여서는 비만 환자를 대상으로 MS군이 적혈구 변형능이 더 저하된 것이 보고⁵되어 있다. 그러나 뇌경색 환자 중 SVO군을 대상으로 한 대사증후군과 적혈구 변형능의 연관성 연구는 보고된 바 없었으며, 이전의 혈액유변학적 특성과 대사증후군의 관련성 연구로는 적혈구 응집능과의 관련성 연구는^{6,22} 있으나 적혈구 변형능에 관한 연구는 미진하다. 그리하여 본 연구에서는 뇌경색 환자 중 SVO군을 대상으로 하여 대사증후군 환자의 적혈구 변형능이 저하되어 있는지 알아보고자 하는 것이 이 연구의 목적이며, 아울러 심혈관질환 관련 인자와 적혈구 변형능의 상관관계에 대하여 알아보하고자 하였다.

대상 환자들의 일반적 특성에서 MS군이 대조군에 비해 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 복부비만의 유병률이 높은 것으로 나타났으며 이것은 대사증후군의

정의를 고려하면 당연한 결과로 생각된다(Table 1). 혈액지표에서도 MS군이 TG, Total lipid, FBS, PP2hrs가 유의하게 높고 HDL-Chol이 유의하게 낮게 나타났는데 이것 또한 대사증후군의 정의 때문에 당연한 결과로 생각된다(Table 2). 한 가지 흥미로운 것은 MS군에서 뇌졸중 과거력이 더 많은 것으로 나타났는데 대사증후군과 뇌졸중의 상관관계에 대한 연구는 많지 않으며 대사증후군이 뇌졸중 발병에 어떤 역할을 하는지에 대해서는 추후 연구가 필요한 분야이다.

대사증후군 환자군에서는 유의하게 습담군이 많은 것으로 나타났다(Table 3) 이는 이전에 대사증후군과 습담군의 관련성을 밝힌 민 등의 연구결과²³와 일치하며 연관성을 재확인 하여 대사증후군의 한의학적 진단의 가능성을 다시 한 번 제시하였다. 기혈수 변증은 각 변증과 증후의 정량성이 부여된 변증방법²⁴으로 본 연구에서는 적혈구 변형능과 각각의 기혈수 변증군 분포에 유의한 관계가 없었다(Table 4).

본 연구에서는 뇌경색 유형 중 SVO군을 대상으로 대사증후군과 적혈구 변형능의 연관성을 알아보고자 하였는데 MS군에서 적혈구 변형능이 저하된 환자가 비MS군에 비해 유의하게 많았으며(Table 5) 이는 비만 환자를 대상으로 했던 이전의 연구결과⁵와 일치한다. 인슐린은 적혈구 변형능을 결정짓는 적혈구 표면의 수용체에 결합하여 적혈구의 점도를 변화시키며²⁹ 최근, 인슐린 저항성과 고인슐린혈증이 혈액의 응집능을 증가시키고 변형능을 저하시킨다는 것이 보고된 바⁵ 있다. 대사증후군의 핵심적인 병리는 인슐린저항성으로¹ 알려져 있으므로 본 연구에서 대사증후군 환자의 적혈구 변형능이 저하된 것은 인슐린 저항성으로 설명할 수 있으며 대사증후군이 혈액의 변형능 즉, 물리적 특성에도 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다.

심혈관 관련 인자와 적혈구 변형능의 상관관계를 살펴본 결과에서는 호모시스테인이 증가할수록 적혈구 변형능이 유의하게 감소하였으며 다른 심

혈관 관련 인자들과의 연관성은 없었다(Table 6). 호모시스테인 농도의 증가는 MTHFR 유전자 변이, Vitamine B12, Vitamine B6, Folic acid 결핍 등이 주된 원인으로 혈관내피세포의 기능에 이상을 일으키고 죽상경화증을 일으키는 것으로 알려져 있다²¹. 호모시스테인이 LAA와 SVO 어느 것에 더 영향을 주는가에 대해서는 이견이 있으나 대혈관 뇌경색 군보다는 열공성 뇌경색이나 백질변성을 보인 군에서 호모시스테인 수치가 유의하게 높게 나와 호모시스테인이 주간 동맥보다는 소혈관에 더욱 영향을 줄 것이라고 제시된 바 있다³⁰. 이는 유전자 변이로 인한 MTHFR효소의 활성 저하가 혈중 호모시스테인 수치를 증가시켜 두개내 혈관 중에서도 특히 관통성 소혈관에 작용하여 혈관 평활근 세포의 증식을 촉진하여 소혈관병증(microangiopathy)을 발생시켰기 때문³⁰으로 생각된다. 일부에서는 인슐린 저항성이 호모시스테인과 밀접한 연관이 있으며 내장비만, 고밀도 지단백과 같이 대사증후군 관련 각각의 요인들 역시 호모시스테인과 관련이 있다는 연구 결과들이 나오면서 호모시스테인의 증가를 대사증후군을 구성하는 하나의 요인으로 보아야 한다는 주장¹³도 나오고 있다. 고인슐린혈증이 만성화되어 고혈압, 당뇨, 비만 등이 출현하면서 인슐린 저항성이 호모시스테인의 증가를 초래하는 것은 이미 알려져 있는 사실¹이며 최근의 연구에서 적혈구 변형능과 인슐린 저항성이 음의 상관관계를 가지고 있는 것⁵이 밝혀졌다. 따라서 SVO군에서 호모시스테인의 증가와 적혈구 변형능의 저하의 관련성은 인슐린 저항성이라는 공통된 병리와 미세혈관병증이라는 공통된 병태로 설명될 수 있을 것이다.

결론적으로 본 연구는 국내에서 처음으로 뇌경색 SVO군에서 대사증후군 환자의 적혈구 변형능이 저하되어 있고, 호모시스테인이 적혈구 변형능과 음의 상관관계가 있다는 것을 밝혀냈다.

다만 본 연구는 단면적 연구로 두 인자 사이의 인과관계를 확정짓기는 어려웠으며, 연구 대상을

뇌경색의 SVO군으로 한정하여 전체 뇌경색환자에 적용하여 일반화 하지는 못하였다. 이를 보완하기 위하여 추후 뇌경색 병형 전체 및 일반인을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 호모시스테인과 적혈구 변형능이 인슐린 저항성에 의해 좌우되는 연결고리를 갖는 것으로 생각되어 추후 인슐린 저항성을 같이 측정하여 인슐린 저항성과 적혈구 변형능, 호모시스테인의 관계에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 K09200의 지원을 받아 수행하였음.

This research was supported by a grant from the Korea Institute of Oriental Medicine (K09200).

참고문헌

1. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Circulation*. 2007 May 22;115(20):478-534.
2. 박중호, 신동진, 박현미, 이영배, 신현철. 허혈성 뇌졸중 환자에서 대사증후군과 호모시스테인의 관계. *대한신경과학회지*. 2005;23(1):9-14.
3. 이성민, 이기라, 김명규. 허혈성 뇌졸중 아형에 따른 대사성 뇌졸중 위험인자의 역할 차이. *전남의대학술지*. 2006;42(2):116-23.
4. 김동현, 김유경, 원동일, 신세현, 서장수. Ektacytometer를 이용한 tert-Butyl Hydroperoxide, Verapamil 및 Ascorbate 처리 적혈구의 혈액유변학적 변형능 측정. *대한진단검사의학회지*. 2008;28(5):325-31.
5. Solá, E, Vayá, A, Santaolalia, M.L, Hernández-Mijares, A, Réganon, E, Vila, V. et al. Erythrocyte deformability in obesity measured by ektacytometric

techniques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2007;37(3):219-27.

6. Aloulou I, Varlet-Marie E., Mercier J., Brun J. Hemorheological disturbances correlate with the lipid profile but not with the NCEP-ATPIII score of the metabolic syndrome. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2006;35(1):207-12.
7. 고성규, 전찬용, 박종형, 한창호, 고희연, 윤유식 등. 뇌혈관질환의 한양방적인 위험요인 규명 및 진단 표준화 연구를 위한 CRF 및 SOP 개발. *대한한의학회지*. 2006;27(1):204-19.
8. Yong-Jae Kim. Metabolic syndrome and Stroke. *J Korean Neural Assoc*. 2005;23(5):585-94.
9. 유선미. 대사증후군과 심혈관질환. *가정의학회지*. 2005;25(11):502-6.
10. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
11. Spence JD. Patients with atherosclerotic vascular disease: how low should plasma homocystine levels go?. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1(2):85-9.
12. Harold P. Adams, Robert F. Woolson, William R. Clarke, Patricia H. Davis, Birgitte H. Bendixen, Betsy B. Love et al. Design of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Control Clin Trials*. 1997;18:358-77.
13. 윤경선, 최희정, 임지애, 윤주호, 김상환. 성인 남녀에서 대사증후군과 혈장 호모시스테인의 관계. *가정의학회지*. 2008;29:499-505.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Costa F, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An

- American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
15. WHO Western Pacific Region, IASO and IOTF. The Asia-Pacific Perspective : Redefining obesity and its treatment. Health Communications Australia Pty Ltd;2000.
 16. 김유경, 박정란, 김동현, 권은희, 김은진, 원동일 등. 방사선 조사 적혈구의 유변학적 변화. *대한수혈학회지*. 2007;18(3):129-37.
 17. Sehyun Shin, Yun-Hee Ku, Jang-Soo Suh, M. Singh. Rheological characteristics of erythrocytes incubated in glucose media. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2008;38:153-61.
 18. Shin S., Hou J., Suh J., Singh M. Validation and application of a microfluidic ektacytometer (RheoScan-D) in measuring erythrocyte deformability. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2007;37:319-28.
 19. 테라사와 카츠토시. 증례로 배우는 동서의학 . 서울: 군자출판사; 2005, p. 48-110.
 20. Sehyun Shin, Yun-Hee Ku, Jian-Xun Ho, Yu-Kyung Kim, Jang-Soo Suh, M. Singh. Progressive impairment of erythrocyte deformability as indicator of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2007;36:253-61.
 21. 민인규, 임정태, 김미영, 최원우, 정우상, 문상관 등. 급성기 뇌경색 환자의 생활습관과 혈장 homocysteine 농도에 관한 단면적 연구. *대한한의학회지*. 2009 ;30(2):56-62.
 22. Aloulou I, Varlet-Marie E., Mercier J., Brun J. The hemorheological aspects of the metabolic syndrome are a combination of separate effects of insulin resistance, hyperinsulinemia and adiposity. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2006;35(1-2):113-9.
 23. 민인규, 김창현, 황재웅, 박주영, 이승엽, 최원우 등. 중풍환자의 습담변증과 대사증후군과의 관련성 연구. *대한한의학회지*. 2009;30(1):109-19.
 24. 한숙영, 임중화, 유종민, 장선영, 김현경, 이준석 등. 기혈수변증에 의한 기능성 소화불량 환자의 변증유형 분석. *대한한방내과학회지*. 2004;25(2) :224-37.
 25. 신세현. 당뇨병과 바이오 유체공학. *기계저널*. 2007;47(6):49-55.
 26. 임열리, 황승욱, 심현준, 오은혜, 장유수, 조비룡. ATP III의 진단기준에 따른 대사증후군의 유병률과 관련 위험요인 분석. *가정의학회지*. 2003;24:135-43.
 27. 이인생, 이경생, 한수용, 김종근, 진승범, 이영우, 송창섭. 당뇨병 환자에서 적혈구 변형능에 관한 연구. *당뇨병*. 1993;17(1):79-87.
 28. 이양규, 김종근, 추장식, 김방수, 이영우, 송창섭. 본태성 고혈압 환자에서의 적혈구 변형능에 관한 연구. *순환기*. 1994; 24(1);1-7.
 29. Szapary L., Horvath B., Marton Zs., Alexy T., Dememter N., Szots M. et al. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2004;31(1):1-9.
 30. 김상범, 이규용, 서정호, 김현조, 김옥준, 정보우 등. 뇌경색 환자에서 고흡모시스틴혈증과 C677T MTHFR 유전자 다형성의 상관관계. *대한신경과학회지*. 2002;20(4):346-52.