

원저

급성기 뇌경색 환자에서 한방치료와 지속적 유로키나제 정주요법 병용시 안전성에 대한 임상적 고찰

김성근, 임창선, 임준혁, 양동호*, 신현승*, 박준하**, 정승철***

동수원한방병원 재활의학과, 동수원한방병원 침구과*, 동수원한방병원 내과**, 동수원병원 신경과***

Study for Safety of Oriental Medical Therapy and Continuous Intravenous Urokinase combined Therapy in Acute Cerebral Infarction.

Kim Sung-keun, Lim Chang-sun, Yim Jun-hyok, Yang Dong-ho*, Shin Hyon-seung*, Park Joon-ha**, Jeong Seung-cheol***

Department of Oriental Rehabilitation Medicine, Dongsuwon Oriental Medical Hospital
Department of Acupuncture & Moxibustion, Dongsuwon Oriental Medical Hospital*
Department of Internal medicine, Dongsuwon Oriental Medicine Hospital**
Department of Neurology, Dongsuwon General Hospital***

Objectives : This Study was prepared for investigating the safety of oriental medicine and continuous intravenous urokinase combined therapy in acute cerebral infarction.

Methods : We prospectively estimate safety of hemorrhagic transformation occurred in oriental medical therapy and continuous intravenous urokinase combined therapy. We estimate National Institute of Health Stroke Scale Score and Modified Barthel Index.

Results : Hemorrhagic transformation was not noted, and Others are not fatal complication.

Conclusions : oriental medical therapy and continuous intravenous urokinase combined therapy are safety method in treatment of acute cerebral infarction. We think this can be a good model of Oriental and western cooperative therapy.

Key Words : Urokinase, Thrombolysis, Acute Cerebral Infarction, Hemorrhagic Transformation, Oriental Medical Therapy

서론

2007년도 통계청 자료¹⁾에 따르면 뇌혈관 질환에 의한 사망자수는 29,277명(11.9%)으로 국내 사망원인 중 2위를 차지하고 있다. 또한 2007년도 건강보험 통계연보²⁾ 의하면 한방병원 입원 환자 중 중풍관련 질환으로 입원하는 환자는 전체 한방병원 입원환자의 30% 정도를 차지하고 있다.

다수의 중풍환자가 한방병원에 입원하여 치료를 받고 있고, 한의학계에서도 이에 대한 다양한 논문들을 발표하고 있다. 그러나 대부분의 한방병원에서 한양방 병용 치료를 실시하고 있지만, 병용치료에 대한 논문 중 유로키나제 병용요법에 대한 논문은 많지 않은 편이다. 이는 대부분의 한방병원이 양방병원에 비해 규모가 작을 뿐 아니라, 의료법의 한계 때문에 재관류 요법을 시행하기에는 힘든 상황 때문일 것이다.

최근, 양방에서 급성기 뇌경색 환자에게 주로 시행하고 있는 치료법은 재관류 요법인데, 발병 3시간 이내의 환자에게는 recombinant tissue plasminogen

교신저자 : 김성근
주소 : 경기도 수원시 팔달구 우만2동 157-7 동수원한방병원 7층 의사실
전화 : 031-210-0881 팩스 : 031-210-0146 E-mail : rec7903@hanmail.net

activator(이하 rt-PA) 정주요법을 권유하고 있고, 6시간 이내의 환자에게는 동맥 내 혈전용해술을 권유하고 있다.³⁾

본원에서는 동수원병원과 함께 뇌졸중 센터를 운영하며 급성기 뇌경색 환자에게 한·양방 병용치료를 실시하고 있고, 양방치료로는 유로키나제 지속적 정주요법을 사용하고 있다. 그런데 한방병원에서 유로키나제 지속적 정주요법을 사용할 때, 가장 고려해야 할 사항은 뇌출혈에 대한 안전성이라고 생각된다. 이미 2001년에 이 등⁴⁾이 안전성에 대하여 28명의 환자 중 4례(14%)의 뇌출혈 발생률을 보고하였지만, 이는 양방에 비해 적은 용량을 사용한 것이고 뇌출혈 비율도 도 등⁵⁾의 보고(2.9%)에 비하여 높은 확률이다.

건강보험심사평가원 자료^{2,6)}에 따르면 2007년에 중풍관련 질환에 의한 한방병원 입원 환자는 2002년에 비해 36%정도 감소하였다. 또한, 중풍후유증으로 입원한 환자는 35%정도 감소하였고, 졸중풍으로 입원한 경우는 45%정도 감소하였다. 김 등⁷⁾의 보고에서도 한방병원에 입원하는 환자 중 양방병원을 경유하는 경우가 많아지고 있다고 하였는데, 이는 급성기 중풍 치료에서 한방이 차지하는 비중이 점차적으로 줄어들고 있다고 생각할 수 있다.

본 저자들은 이 등⁴⁾이 주장한 유로키나제 지속적 정주요법이 한·양방 협진에 있어서 바람직한 모델이라는 의견에 동의하고 있다. 또한 유로키나제 지속적 정주요법을 사용하는 병용 치료를 통하여 급성기 뇌경색 환자 치료에서 한방이 차지하는 비중을 높일 수 있을 것이라 생각한다. 그렇지만 유로키나제를 한방병원에서 사용하기 위해서는 안전성이 높아야 하므로 이에 대한 조사를 시행하였고, 기존의 보고들에 대하여 검토를 해보았다.

대상 및 방법

본 연구는 2009년 8월 20일부터 2009년 10월 20일까지 2달간 본원 뇌졸중센터에 입원하여 유로키나제 정주요법을 받은 환자를 대상으로 하였다.

유로키나제 투여는 부하용량 없이 1일 50만 IU를

normal saline 500ml에 희석하여 5일간 투여하였는데, 투여 중 혈압은 가능한 120mmHg 이상 180mmHg 이하로 유지하기 위하여 고혈압 환자의 경우에도 혈압약은 복용시키지 않았고, 연령에 따른 유로키나제 용량의 차등을 두지 않았다. 유로키나제를 투여하기 전 모든 환자를 대상으로 CT 또는 MRI 촬영을 통하여 뇌출혈의 경우는 배제하였다.

치료효과를 판단하기 위하여, 타당성과 신뢰도가 높고 국내에서도 많이 이용되고 있는⁸⁾ National Institute of Health Stroke Scale Score(이하 NIHSS)를 입원당시와 유로키나제 투여 각 7일과 30일째에 측정하였고, Modified Barthel Index(이하 MBI) score⁹⁾를 입원당시와 입원 30일째에 측정하여 비교 분석하였다.

유로키나제 투여 중 신경학적 증상의 결손이나 악화가 관찰될 시 CT나 MRI 등을 시행하여 출혈의 유무를 확인하였고, 출혈 없이 증상의 악화가 경미한 경우에는 유로키나제 정주요법을 지속하면서 clopidogrel 375mg을 loading하는 방법을 병용하였다. 또한, 증상의 악화가 심한 경우에는 헤파린 정주요법으로 치료를 변경하였다. 단, 중간에 치료법이 변경된 경우에는 NIHSS 및 MBI score 측정에서 제외하였다.

한방치료의 경우 뇌경색 환자들이 여러 한방과에 소속되어 있기 때문에 처방 및 침 치료에 관해 통일을 하지 못하였지만, 대부분의 경우 여타의 한방병원에서 급성기에 많이 사용하는 淸肺瀉肝湯, 星香正氣散, 涼膈散火湯¹⁰⁾ 등을 사용하였고 급성기 이후에는 각과의 특성과 환자상태에 적절하게 변증하여 치료하였다. 침 치료 또한 中風七處穴을 기본으로 하여 환자의 상황에 맞게 가감하여 사용하였다.

뇌졸중의 유형 분류는 TOAST¹¹⁾ 분류법을 사용하였고, 통계를 위하여 SPSS 12를 사용하여 대응표본 T 검정을 시행하였으며, 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

결과

2009년 8월 20일부터 2009년 10월 20일까지 2달간 본원 뇌졸중센터에 뇌경색으로 치료를 받은 환자

Table 1. General Feature of Patients

Stroke profile	Complete infarction	42(77.8%)
	Evolution	9(16.7%)
	TIA	3(5.6%)
Sex	Male	32
	Female	22
Age	40~86	mean 68
Subtypes of infarction	Large artery atherosclerosis	21(41.2%)
	Small vessel occlusion	25(49%)
	Cardioembolism	2(3.9%)
	Etc.	4(5.9%)
Starting time of UK after onset	6~24 hours	27(50%)
	24~72 hours	16(29.6%)
	after 72 hours but aggressive	11(20.4%)

를 대상으로 하였고, 이중 중간에 개인적인 사정으로 치료를 중단한 경우를 제외한 58명을 조사대상으로 하였다.

complete infarction 42례(77.8%), evolution(진행성으로 헤파린 정주 요법으로 변경한 경우) 9례(16.7%), TIA 3례(5.6%)였고, 4례의 경우는 뇌경색이 아니어서 제외하였다.

성별분포는 남자 32명 여자 22명이었고, 연령대는 40~86세로 평균 68세였다.

뇌졸중의 유형분류에 있어서는 54례 중 TIA 3례를 제외한 51례 중 MRI 영상으로 병소의 위치를 파악할 수 있는 경우에 한하여 large artery atherosclerosis가 21례(41.2%), small vessel occlusion 25례(49%), cardioembolism 2례(3.9%), 기타 4례(5.9%)였다.

증상 발생 후 유로키나제 투여까지의 시간이 6~24 시간인 경우가 27례(50%), 24~72시간인 경우가 16례(29.6%), 증상발생 후 시간이 경과하였으나 aggressive 하여 병원 방문 후 유로키나제를 투여한 경우가 11례(20.4%)였다.(Table 1)

뇌경색의 위험인자로는 뇌졸중의 과거력이 9례(16.7%), 고혈압이 34례(62%), 당뇨가 18례(33.3%), 고지혈증 18례(33.3%), 심장질환(부정맥, 심방세동, 울혈성 심질환 등) 8례(14.8%), 흡연 23례(42.6%), 기타(급·만성 신부전, 파킨슨병 등) 3례(5%), 위험인자가 없는 경우 6례(11.1%)였다. (Table 2)

급성기 치료에 사용된 한약을 사용된 빈도 순으로 정리해 보면 淸肺瀉肝湯이 23례(42.6%), 星香正氣散 13례(24.1%), 涼膈散火湯 12례(23.5%), 半夏白朮天麻

Table 2. Risk Factor

Previous stroke	9(16.7%)
Hypertension	34(62%)
Diabetes mellitus	18(33.3%)
Hyperlipidemia	18(33.3%)
Cardiac problem	8(14.8%)
Smoking	23(42.6%)
Etc.	3(5%)
None	6(11.1%)

Table 3. Herb medicine used on acute period

清肺瀉肝湯	23(42.6%)
星香正氣散	13(24.1%)
涼膈散火湯	12(23.5%)
半夏白朮天麻湯	5(9.3%)
None	3(5.6%)

탕 5례(9.3%),였고, 환자의 사정에 의해 투약을 하지 못한 경우가 3례(5.6%)가 있었다. (Table 3)

치료 효과에 대한 평가를 위하여 시행한 NIHSS는 유로키나제 투여 전 평균 4.58±4.41점이었고, 투여 후 7일째 평균 3.83±6.77로 통계학적으로 유의한 차이 (p=0.243)가 없었고, 30일까지의 결과는 3례밖에 되지 않아 통계적 의미가 없다고 판단하여 본 보고에서 제외하였다.

부작용으로 알려진 hemorrhagic transformation은 조사기간 내에는 발생하지 않았고, upper gastrointestinal bleeding은 5례가 있었는데, 이 중 3례는 유로키나제 투여 후 발생한 것으로 유로키나제 투여와 직접적인 상관관계를 입증하기 어려운 경우였고 나머지 2례 또한 유로키나제 투여를 중단할 만큼 심각한 상황은 아니었다. hematuria는 7례가 있었는데 모두 normal saline irrigation으로 지혈되었고, nasal bleeding은 2례가 있었으나 간단히 지혈되었다. 원인을 밝히지 못한 fever도 2례가 있었으나 유로키나제 투여와의 상관성을 입증하기 어려웠다. (Table 4)

고찰 및 결론

양방의 경우 급성기 뇌경색에서 치료의 궁극적인 목표는 막힌 뇌혈관을 재개통시켜 즉각적인 혈류재개

를 시켜줌으로써 “ischemic penumbra”에 있는 뇌세포들을 활성화시켜 허혈로 인한 뇌세포의 손상을 최소화으로 줄이는데 있다고 할 수 있다.¹²⁾ 이를 위해서는 빠른 시간 내에 혈류를 복구하는 것이 중요한데 효과적인 방법으로는 혈전용해술이 있다.

한방의 경우 아직 한약이 뇌혈관에 직접 작용하는 혈전용해효과에 대하여 명확히 밝혀진 바가 없어 ischemic penumbra에 대한 처치가 미흡한 편이다.⁴⁾ 그렇기 때문에 한·양방 협진체제 속에서 급성기 뇌경색 환자를 치료할 경우 양방적 재관류 요법을 시행할 필요가 있다고 생각한다.

임상에서 재관류 요법에 사용되는 약물에는 항혈소판제, 항응고제, 혈전용해제 등이 있는데, 양방뇌졸중학회 가이드라인³⁾에 따르면 항혈소판제(aspirin)의 경우 조기 투여가 허혈성 뇌졸중으로 인한 사망, 장애, 재발 및 기타 심혈관계 질환의 발생을 감소시키긴 하지만 혈전용해술을 포함한 급성 중재치료를 대체하지는 못한다고 말하고 있다. 또한, 항응고제의 경우 헤파린 투여가 허혈성 뇌경색 환자에게서 유용한 영향을 미친다는 과학적 근거는 없으며, aspirin 투여와 비교하여 출혈의 합병증을 증가시킬 수 있다고 한다. 저분자 헤파린, 헤파리노이드의 사용은 추천하지 않고 있다.

혈전용해제로는 streptokinase, recombinant tissue plasminogen activator(r-tPA), urokinase 등이 있는데

Table 4. Side effect by Urokinase

Hemorrhagic transformation	0
Upper gastrointestinal bleeding	5
Hematuria	7
Nasal bleeding	2
FUO	2

streptokinase의 경우에는 출혈이 유의하게 증가하여 연구가 중단된 상태이고, r-tPA는 3시간 이내의 급성 허혈성 뇌졸중 환자에게 정맥내로 주입하여 혈전을 용해시키는 방법이 주로 사용되고 있으며, 6시간이 경과하지 않은 경우에는 직접 막힌 혈관에 유로키나제를 투여한다.³⁾

양방의 재관류 요법을 한방병원에서 시행하기 위해서는 응급 뇌혈관 조영술을 시행할 수 있는 시설과 방사선과와의 긴밀한 협조가 필요할 뿐만 아니라, 뇌출혈의 부작용 때문에 신경외과적인 수술이 필요한 경우도 있는데 이런 여건을 갖춘 한방병원은 드물다.⁴⁾ 시설뿐만 아니라 우리나라의 경우 뇌경색 환자의 50% 미만(허 등¹³⁾의 보고에서 49.3%, 정 등¹⁴⁾의 보고에서 46.7%) 6시간 이내에 병원에 도착하는 상황에서, r-tPA 정주요법이나 동맥 내 혈전 용해술을 한방병원에서 사용하는 것은 대상 환자가 많지 않을 뿐만 아니라, 뇌출혈의 발생률도 높기 때문에(r-tPA 정주요법 10.6-67.6%¹⁵⁾, 동맥 내 유로키나제 용법 10%¹⁶⁾) 적절하지 않다고 생각된다.

r-tPA 정주요법이나 유로키나제를 사용하는 동맥 내 혈전 용해술은 양방에서도 어느 정도 규모를 갖춘 병원에서만 시행할 수 있기 때문에 많은 양방병원에서는 r-tPA 정주요법이나 동맥내 혈전용해술을 시행할 수 없는 경우 유로키나제 지속적 정주요법을 사용⁴⁾하고 있는데, 용량이나 용법에 대한 체계적인 연구는 없기 때문에⁵⁾ 치료자 개개인의 경험에 의존하여 사용되어왔다.

부하용량을 가하는 방법은 뇌출혈의 위험성이 매우 높다고 보고되어 있어^{17,18)} 국내에서는 의사들이 기피하고 있는 실정이고⁵⁾ 일반적으로 부하용량을 가하지 않고 유로키나제를 지속적으로 정주하는 방법을 많이 사용하고 있지만, 이에 대한 보고는 많지 않은 편이다. 기존의 보고들을 살펴보면 양방에서는 1일 60만 IU을 5일간 정주하는 방법을 이 등¹⁷⁾, 도 등⁵⁾이 보고하였다. 그리고 한방에서는 김¹⁹⁾이 1일 30만 IU를 환자의 임상적 증상에 맞게 1~10일까지 사용하는 방법을 보고하였고, 이 등⁴⁾은 1일 30만 IU을 환자의 연령에 따른 기준으로 3~5일 사용하는 방법을 보고하였다.

출혈의 위험성에 대하여 양방에서 이 등¹⁷⁾은 16%, 도 등⁵⁾은 2.9%로 보고하였고, 한방에서는 이 등⁴⁾의 보고에서 1일 30만 IU를 정주하였는데 뇌출혈의 발생이 총 28례 중 4례(14%)로 비교적 높게 나타났고, 김¹⁹⁾의 보고에서는 1일 30만 IU를 정주하였으나 부작용에 대한 언급은 없었다.

출혈 환자의 예후에 대하여 국내에서 도 등⁵⁾은 2.9%의 출혈 확률을 보고하였지만 모두 신경학적 악화나 사망을 초래할만한 부작용이 없었다고 하였고, 이 등⁴⁾의 보고에서도 14%의 환자에서 출혈이 발생하였지만 치명적인 부작용은 없었다고 보고하고 있다. 하지만 Herbstein 등²⁰⁾의 보고에 의하면 유로키나제에 의한 출혈은 48~72시간에 걸쳐 비교적 서서히 진행되기 때문에 출혈양이 많고 예후가 불량하다고 하였으며, 이 등¹⁷⁾은 보고에서 출혈환자의 78% 정도가 심각한 장애를 나타냈고 이 중 44%는 사망하였다고 하였다. 또 European Cooperative Acute Stroke Study¹⁵⁾에서는 뇌출혈을 4가지 형태로 1) 뇌경색 가장자리를 따라 작은 점상 출혈이 있는 경우를 출혈성 뇌경색 1형, 2) 뇌경색 부위 내에 융합된 점상 출혈을 보이지만 공간점유 효과가 없는 경우를 출혈성 뇌경색 2형, 3) 약간의 공간 점유 효과와 함께 뇌경색 크기가 30% 이하인 혈종이 있는 경우를 실질성 출혈 1형, 4) 큰 공간 점유 효과와 함께 뇌경색 부위의 30%를 초과한 혈종이 있는 경우를 실질성 출혈 2형으로 분류하였는데, Fiorelli 등²¹⁾은 실질성 출혈 2형의 경우 임상 악화 및 나쁜 예후와 연관이 있다고 보고하였다. 상기의 보고들을 살펴보았을 때 유로키나제의 안전성에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이라 생각한다.

본 연구에서는 54명을 대상으로 안전성에 대하여 조사를 하였고, upper gastrointestinal bleeding, hematuria, nasal bleeding, F.U.O 등의 부작용이 나타났지만 치료를 중단해야할 정도는 아니었다. 또한, 조사기간 중 hemorrhagic transformation은 발생하지 않았다. 이 결과는 기존 한방에서 보고된 내용보다 고용량을 사용하였고, 나이에 따른 용량의 차등도 없는 상황에서 나온 것이기에 의미가 있으며 한-양방 병용치료가 안정적이라 말할 수 있을 것이라 사료된다.

본 연구에서 NIHSS를 입원 당시와 유로키나제 투

여 각 7일과, 30일째에 측정하였고, MBI를 입원당시와 입원 30일째에 측정하려 하였으나 근대 환자들의 입원 기간이 매우 짧아 30일 이상 입원하는 경우가 3례밖에 되지 않아 병용치료가 효과적이라고 결론을 내릴 수 없었다. 또한, 입원당시 NIHSS가 평균 4.58 ± 4.41 로 낮았고, 7일째 평균 3.83 ± 6.77 로 증상이 호전되긴 했지만 $p=0.243$ 로 통계적 유의한 차이가 없었는데, 이는 조사기간 중 임상증상이 경미한 경우가 많았기 때문이라고 생각되며, 보다 정확히 병용치료의 효과 및 안정성을 증명하기 위해서는 다수의 장기입원 환자를 대상으로 하는 다기관 이중맹검 대조군 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 통계청. 사망원인통계연보 2008. Available from : URL:<http://www.kosis.kr>
- 건강보험심사평가원. 2007년도 건강보험통계연보. 2008.
- Korean stroke Registry Task Force. Guideline for Korean Stroke Restrt, Rec 1.5 Available from URL:<http://www.strokedb.or.kr>
- 이범준, 김태연, 조영 등. 급성 허혈성 뇌졸중에 있어 한방치료와 지속적 유로키나제 정주요법과의 병행요법의 효과와 안전성. 대한한방내과학회지. 2001;22(4):633-638.
- 도화범, 이병철, 이일형 등. 급성 허혈성 뇌졸중에서 지속적 유로키나제 정주요법의 효과와 안전성. 대한신경과학회지 1999;17(2):189-194.
- 건강보험심사평가원. 2002년도 건강보험통계연보. 2003.
- 김동민, 김희권, 하선윤, 김용석, 남상수. 한방병원에 입원한 중풍 환자에 대한 임상적 관찰. 대한침구학회지. 2007;24(5):43-52.
- 윤성상, 부선희, 박기정 등. NIH Stroke Scale을 이용한 초기 뇌졸중 중증도에 대한 후향적 평가의 타당성. J Korean Neurol Assoc. 2006;24(1):14-20.
- Surya S, Frank V, betty C. Modified Bathel Index. Journal of Clinical Epidemiology. 1989; 42(8):703-9.
- 최동준, 류순현, 정우상 등. 급성기 중풍 환자에 대한 양격산화당의 임상적 효능. 대한한의학회지. 2004;25(1):11-16.
- Adams HP Jr, Woolson RF, Clarke WR, et al. 3rd Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.
- 김인규, 김명규, 김재규 등. 내경동맥 지배 영역의 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 초 선택적 국소적 Urokinase 주입술. 대한신경과학회지. 1998; 16(5):616-625.
- 허지희, 천화영, 남정모 등. 허혈성 뇌졸중 환자의 병원도착시간과 뇌졸중에 대한 인식. 대한신경과학회지. 2000;18(2):125-131.
- 정기영, 정진상, 신경식 등. 급성 뇌졸중환자의 응급실 도착 지연요인에 관한 연구(대전 및 인근 지역 거주 환자를 중심으로). 대한신경과학회지. 1995;13(2):207-213.
- 이종윤, 남효석, 허지희. 혈전용해술 후 재폐색과 뇌출혈. 대한신경과학회지. 2005;23(3):295-302.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prollyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA 1999;282:2003-11.
- 이규춘, 김한식, 목진호 등. 혈전용해제 투여 후 발생된 뇌 내출혈에 대한 임상분석. 동국논문자연과학편. 2000;39:199-216.
- 이재홍, 김종성, 이명중. 급성 허혈성 뇌졸중에서의 유로키나제와 헤파린의 치료효과 비교 연구. 대한신경과학회지. 1994;12(2):225-236.
- 김인섭. Urokinase와 동의학적요법으로 동시 치료한 허혈성뇌졸중환자 56례에 대한 임상적연구. 대한한의학회지. 1994;15(2):46-91.

20. Herbstein DJ, Schaumburg HH. Hypertensive intracerebral hematoma. Arch Neurol. 1974;30:412-414.
21. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. stroke. 1999;30:2280-2284.