

제 3 차년도
최종 보고서

뇌 기능 연구

Studies on Brain Function

정신신경계 질환연구

(허혈성 뇌질환의 최적 치료법 개발)

A Study for Optimal Management of Ischemic Cerebrovascular Disease

연구기관

서울대학교 의과대학

과 학 기 술 처

제 출 문

과학기술처 장관 귀하

본 보고서를 “ 뇌 기능 연구 ” 과제의 세부과제 “ 허혈성 뇌질환의 최적 치료법 개발 ” 에 관한 연구의 최종 보고서로 제출합니다.

1997. 7. 31

주관연구기관명 : 서울대학교 의과대학

총괄연구책임자 : 박 찬 응

세부과제연구책임자 : 노 재 규

연구 원 : 윤 병 우

“ : 김 재 일

“ : 이 용 식

“ : 김 병 건

“ : 조 응 진

“ : 권 오 현

요 약 문

I. 제 목

허혈성 뇌질환의 최적 치료법 개발

II. 연구개발의 목적 및 필요성

뇌졸중은 국내외적으로 높은 사망률과 불구이환률을 보이는 질환으로 눈부신 현대의학의 발전에도 불구하고 현재까지 최적의 치료제나 치료전략이 개발되어있지 못한 실정이다. 본 연구에서는 실험동물을 이용해 허혈성 뇌졸중의 급성기에 효과적으로 사용할 수 있는 신경보호 치료법을 개발하고, 뇌졸중의 예방적 치료를 위해 한국인에서의 뇌졸중 위험인자와 예방실태 등을 분석하여 향후 적절한 치료지침을 제시하려고 하며, 뇌졸중 초기에 뇌혈관 상태를 평가할 수 있는 적절한 진단법을 개발하려고 한다. 이상의 연구들은 국내 뇌혈관질환 연구를 활성화시키고 궁극적으로는 이 질환으로 인한 사망률 및 불구이환률을 줄여 사회, 경제적 측면에서도 기여할 것으로 기대된다.

III. 연구개발의 내용 및 범위

동물실험으로 Gerbil과 rat을 이용한 전뇌허혈 및 국소허혈 모델을

개발하고 lamictal과 lazaroid의 허혈에 대한 신경보호작용을 평가하였다. 진단법의 개발로는 경두개초음파도를 이용한 중대뇌동맥 협착 진단과 Acetazolamide SPECT를 이용한 뇌혈류예비능 측정의 효용성을 알아보았으며, 심인성 색전증의 예방실태와 뇌경색에 선행하는 일과성 허혈발작의 실태를 연구해 적절한 예방치료의 지침을 제시하려 하였다. 또한 급성기 뇌졸중 환자의 응급실 내원실태 및 지연요인을 분석하여 급성기 치료 제고를 위한 기초자료로 활용하려 하였다.

IV. 연구개발결과

Gerbil의 10분간 전뇌허혈모델에서 해마 CA1 영역의 생존 신경세포 밀도는 lamictal 투여군(n=10)에서 $85.4 \pm 8.0/\text{mm}$ 로 나타나 허혈대조군(n=12)의 $15.2 \pm 10.4/\text{mm}$ 에 비해 유의하게 신경세포 감소가 줄어드는 것으로 나타났다($p < 0.01$). Rat의 국소허혈 모델에서는 lazaroid 처치군에서 대뇌반구 경색을 $41.6\% \pm 6.3$ 로 대조군(n=20)의 $71.4\% \pm 10.5$ 에 비해 유의하게 감소됨이 관찰되었다 ($p < 0.01$). 중대뇌동맥 협착의 진단을 위한 경두개초음파도의 민감도는 100%, 특이도는 58%로 나타났으며 평균뇌혈류속도 $90\text{cm}/\text{sec}$ 이상의 속도 증가와 distal dampening이 진단을 위한 중요한 지표가 되었다. Acetazolamide SPECT와 뇌혈관조영술과의 비교연구에서 뇌혈류예비능과 협착부위 사이의 상관관계는 없었으며($p=0.88$), collateral channel 수, 협착부위와 뇌혈류예비능(CBFR) 사이에도 뚜렷한 상관관계는 관찰되지 않았다($p > 0.14$). Capillary stain(CS) 정도는 ACZ에 의한 반응성과 유의한 상관관계가 있었으며($p < 0.005$), CS가 양호한 군에서는 정상 CBFR을 나타내

었다. 지연성 CS군(n=12)에서는 5 대뇌반구가 정상 CBFR을 보인 반면 불량한 CS군 (n=11)에서는 뇌혈류예비능의 감소가 관찰되었다. 뇌경색에 선행하는 일과성허혈발작의 빈도는 18%에서 관찰되었으며 일과성허혈발작 발생 1개월 이내에 뇌경색이 발병하는 경우가 전체의 71%에 이르렀으며, 일과성발작 후 적절한 예방치료를 받은 경우는 14%에 불과했다. 원인은 대혈관질환이 22%, 소혈관질환이 11%, 심인성색전이 9%, 흔재성원인이 7%로 대혈관질환에서 심인성색전이나 소혈관질환에 비해 선행하는 발작의 빈도가 유의하게 높은 것으로 나타났다($p < 0.01$). 심인성 색전증 환자의 27%에서만 일차예방이 이루어지고 있었고 이차 예방율도 46%로 나타났다. 항응고치료를 받는 환자에서도 적정 INR 2.0-3.0 사이로 유지되는 경우는 11%에 불과했다. 뇌졸중 발생 6시간 이내에 응급실에 도착한 경우는 40% 미만이었으며 119구급대를 이용한 경우에 응급실 도착시간이 단축되는 경향을 보였고, 뇌졸중 발생지역으로부터의 거리, 뇌경색의 여부 및 119 구급대의 이용 여부 등의 변수가 유의하게 도착시간에 영향을 미쳤다.

V. 연구개발결과의 활용계획

동물실험을 통해 입증된 lamictal과 lazardoid의 허혈에 대한 신경 보호작용을 토대로 향후 이들 제제들을 임상적으로 뇌경색, 심정지 등의 급성기 뇌허혈 환자에 적용할 수 있을 것으로 기대되며, 특히 lamictal의 경우 이미 다른 용도로 사용되면서 그 안전성이 입증된 만큼 조만간 임상시험을 시행할 수 있을 것으로 여겨진다. 경두개초음파 검사는 비침습적으로 중대뇌동맥을 포함한 두개내 혈관의 협착의 진단

과 추적검사에 유용하게 적용될 수 있을 것이며 다른 비침습적 검사들과 함께 기존의 뇌혈관 조영술을 상당부분 대체할 수 있을 것으로 기대된다. Acetazolamide SPECT는 뇌혈류예비능 평가를 통해 근위부 혈관 협착 환자에서 수술적 치료의 필요여부를 판단하는데 도움을 줄 것으로 생각된다. 많은 뇌경색 환자들에서 일과성 허혈발작이 선행하고 있으며 이에 대한 예방치료가 부적절하다는 연구결과는 심인성 색전 환자들에서의 부적절한 예방치료 실태와 함께 보다 적절한 항혈전치료의 필요성을 홍보하는데 활용될 수 있을 것이며, 급성기 뇌경색 환자의 응급실 내원 지연 요인에 관한 연구결과를 토대로 향후 뇌졸중 치료에 대한 국민 홍보 및 계몽, 그리고 응급의료 체계의 구조적 개선을 유도하는데 활용되어야 할 것이다.

S U M M A R Y

Cerebrovascular disease is a leading cause of death and disability in Korea. Especially, the incidence of ischemic stroke is currently increasing, but the optimal management is still not established. We studied the neuroprotective effect of some newly developed agents in acute stroke, and try to design the new diagnostic methods for evaluation of vascular status and cerebral blood flow reserve. Several epidemiological studies revealing current status of stroke prevention and hospital visit in acute stage were also done. These studies would help to provide the new strategy for the treatment of acute ischemic stroke, and for the effective preventive therapy, and for the efficient and non-invasive diagnostic tools for ischemic stroke.

Lamictal, a voltage-sensitive sodium channel blocker, was proved to reduce the delayed neuronal death in gerbil model of transient global ischemia. Lazaroid, recently known to be a kind of free radical scavenger, decreased the size of cerebral infarct in focal ischemia model of rat. These two agents provide the implication of neuroprotective effect for early stage of cerebral ischemia, and also offered the theoretical base for clinical application of these new potential neuroprotective agents.

Transcranial Doppler study sensitively detected the stenosis of middle cerebral artery by the parameters of increased mean flow velocity (>90 cm/sec), decreased PI value, and distal dampening. Acetazolamide SPECT proved to be superior to the cerebral angiography for the evaluation of cerebral blood flow

reserve. The incidence of transient ischemic attack(TIA) preceding cerebral infarct was 18%, and recent and multiple attacks were ominous for future stroke. TIA preceding infarct was more frequent in large-artery disease than in small-artery disease or cardioembolism. Primary prevention for cardiogenic embolism was performed only in 27% and secondary prevention in 46%. Anticoagulation was given effectively (INR 2.0-3.0) only in 11%. A study on the hospital arrival time of acute stroke patients revealed that less than 40% presented to hospital within 6 hours. Early hospital arrival after stroke was influenced by the transportation method, such as 119 emergency transportation system, distance from the hospital, impairment of consciousness, stroke subtype and prior visit to other hospital.

The results of these studies provide the strategies including acute neuroprotective therapy and optimal prevention for stroke, and efficient diagnostic methods for the management of patients with ischemic stroke.

C O N T E N T S

1. Introduction	9
2. Current Status of Reasearch	13
3. Studies and Results	15
1. Neuroprotective effect of lamictal for the transient global ischemia in gerbil	15
2. Lazaroid decrease the size of cerebral infarct in focal ischemia of rat	20
3. Efficacy of transcranial Doppler for the diagnosis of stenosis of middle cerebral artery	22
4. Collateral flows in obstructive disease of proximal ICA detected by transcranial Doppler	25
5. Comparative study between acetazolamide SPECT and cerebral angiography for prediction of CBF reserve	31
6. Transient ischemic attacks preceding cerebral infarct	33
7. How well do we prevent cardioembolic stroke ?	36
8. Factors related to hospital arrival time of acute stroke patients	40
4. Accomplishment and Contribution	44
5. Application	46
6. References	48

목 차

제 1 장	서 론	9
제 1 절	연구개발의 목적 및 필요성	9
제 2 절	연구 범위 및 내용	12
제 2 장	국내외 기술개발 현황	13
제 3 장	연구개발수행 내용 및 결과	15
제 1 절	Gerbil을 이용한 전뇌허혈모델에서 lamictal에 의한 신경보호 효과에 관한 연구	15
제 2 절	Rat를 이용한 국소 뇌경색 모델에서 lazaroid에 의한 경색 크기의 감소 효과	20
제 3 절	근위부 중대뇌동맥 협착의 진단에 있어서 경두개 초음파의 유용성	22
제 4 절	경두개 초음파검사법을 이용한 근위부 내경동맥 폐쇄시 측부순환 고찰	25
제 5 절	허혈성 뇌졸중 환자에서 Acetazolamide SPECT와 뇌혈관조영술을 이용한 뇌혈류예비능 측정의 비교	31
제 6 절	뇌경색에 선행하는 일과성 뇌허혈발작에 관한 임상적 고찰	33
제 7 절	심인성 뇌색전 환자에 있어서의 일차적 또는 이차적 뇌졸중 예방실태	36
제 8 절	응급실을 방문한 급성 뇌졸중 환자들의 도착시간 관련요인에 관한 연구	40
제 4 장	연구개발목표 달성도 및 대외기여도	44
제 5 장	연구개발결과의 활용계획	46
제 6 장	참고문헌	48

제 1 장 서 론

1 절 연구개발의 목적, 필요성 및 범위

1. 목적 및 필요성

뇌졸중은 국내외적으로 발병율이 높은 질환이며 국내에서의 사망율은 전체 사망 원인 중 2위를 차지하며 단일 장기의 질환으로 볼 때는 가장 높은 사망원인이 되고 있다 (통계청 사망통계 연보, 1993). 또 발병후 사망하지 않더라도 심각한 후유증을 남기는 경우가 많은데 이는 한번 손상되면 재생되지 않는 신경세포의 특징 때문이다. 선진국 진입이 실현될 가까운 미래에는 노년인구층의 비율이 더욱 늘어날 것으로 전망되므로 뇌졸중의 발생률이나 불구이환률이 사회, 경제적으로 미치게 될 파장은 매우 심각하다고 할 것이다. 또 최근 전체 뇌졸중 중 허혈성 뇌졸중의 빈도가 상대적으로 증가 일로에 있는 추세로 이는 서구 선진국의 양상을 닮아가고 있는 실정이다. 실제로 서울대학교병원 신경과의 경우 최근 1년간 내원한 뇌졸중 환자 중 허혈성 뇌졸중 환자의 빈도가 약 70%를 상회하고 있는 실정이며 이런 추세는 향후 더욱 뚜렷해질 것이 확실시된다.

고전적으로 급성기 허혈성 뇌졸중의 치료법으로는 항혈소판 제제, 항응고제제, 혈전용해제 등이 적용되고 있고 체온강하요법, 혈액희석법 등의 효과가 연구되었으나 실제 임상에서 많이 활용되고 있지는 않은 실정이다. 최근 수년간의 연구는 혈전용해술과 신경보호치료에 초점이 모아지고 있으며, 특히 유리라디칼 제거제, 칼슘 길항제, NMDA 및 non-NMDA 수용체 길항제 등의 신경보호제 개발에 대해 활발한 연구가 진행되고 있으나 현재까지 인체에 대해 그 효과나 안전성이 입증된 치료제는 없으며, 동물실험에서도 투여방법, 용량, 시기, 부작용 등이

확립된 제제는 나타나지 않고 있다. 또 이런 급성기 치료제들이 개발된다 하더라도 급성기 뇌졸중의 진단이 신속하고 효과적으로 이루어져야 하는데, 현재 뇌단층촬영이나 자기공명영상은 뇌의 구조적 병변을 파악하는데는 도움이 되나 혈관 협착이나 혈류상태를 파악하는데는 한계가 있는 실정이다. 뇌혈관조영술이 이런 부분에 도움을 줄 수 있으나 실제로 검사를 위해 장비 및 인력이 필요하며, 검사자체에 따르는 위험율이 1-3%에 이르러 시행이 용이하지 않으며, 특히 수시로 변하는 환자의 상태에 따른 반복적 검사가 어렵다는 점에서 한계를 안고 있는 실정이다. 이런 문제를 효과적으로 해결할 수 있는 적절한 검사법의 개발 역시 허혈성 뇌질환에서 최적의 치료를 위해 필수적으로 이루어져야 할 부분이다. 뇌조직은 그 특성상 일단 허혈에 의해 손상 받으면 재생되지 않는데 이런 이유로 비록 급성기에 잘 치료되더라도 장애가 남을 가능성이 있는 질환이다. 따라서 뇌졸중의 발병을 원천적으로 막는 예방적 측면에서의 치료제 개발 및 위험인자의 발견과 조절은 급성기 치료 못지 않게 중요한 비중을 차지할 것으로 사료된다. 그러나 현재까지 뇌졸중의 위험요인이나 예방적 치료실태, 뇌졸중 발생 직후 내원과정 등에 관한 국내 연구결과 보고는 극히 제한되어 있는 실정이다.

본 연구에서는 뇌졸중의 초기에 뇌혈관 상태를 적절하게 평가할 수 있는 진단법을 개발하고, 허혈성 뇌졸중의 최적 치료를 급성기 신경보호 치료법과 만성기 예방적 치료법의 측면에서 연구하여 궁극적으로 허혈성 뇌졸중으로 인한 사망률 및 불구이환율을 줄이는데 기여하려고 하였다.

2. 연구 내용 및 범위

구분	연구 내용 및 범위
1차년도 (1994)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 백서의 증대뇌동맥을 영구적으로 폐쇄하고 국소 뇌경색을 일으키는 모델을 확립 2. Gerbil에게 일과성 전뇌허혈을 가해 해마 CA1 영역에 지연성 신경세포손상을 일으키는 모델을 확립 3. 경두개초음파도로 두개내외 동맥의 혈류속도의 정상치를 구하여 임상기준을 확립 4. Acetazolamide SPECT를 이용한 검사법 및 결과판정에 대한 표준을 확립하고 허혈성 뇌혈관 질환을 가진 환자에서 뇌혈류에비능의 평가에 적용
2차년도 (1995)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 백서의 국소 허혈성 뇌졸중 모델에서 지질산화 억제제인 21-aminosteriod에 의한 국소 뇌허혈에서의 치료효과 판정 2. Gerbil에서 반복적인 전뇌허혈에 의한 ischemic tolerance 현상을 관찰 3. 뇌혈관조영술상 내경동맥이나 증대뇌동맥의 심한 협착 및 폐쇄가 있음이 확인된 경우 Acetazolamide SPECT를 시행하여 결과를 비교분석 4. 뇌경색에 선행하는 일과성허혈발작의 빈도 및 효과적 예방치료 지침 5. 심인성 색전 환자에서의 항응고제 사용 실태 및 향후 치료방침에 관한 연구
3차년도 (1996)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 국소허혈모델에서 21-aminosteroid의 치료효과를 대조군과 비교 (계속) 2. 일과성 허혈모델에서 lamictal에 의한 신경세포 보호효과 연구 3. 자기공명혈관조영술, 대뇌동맥경유뇌혈관조영술 및 경두개초음파도를 이용한 뇌혈류속도 측정간의 민감도 및 특이도 조사

제 2 장 국내외 기술개발 현황

허혈성 뇌졸중을 실험적으로 연구하기 위해 보통 두가지 동물실험 모델이 사용되는데 국소혈류를 차단하고 영구적 허혈을 주는 국소허혈 모델과 전뇌에 일과적으로 허혈을 가하는 전뇌허혈모델이 그것이다. 두 모델은 허혈에 대한 신경세포의 반응 및 손상을 연구한다는 점에서 공통점을 지니고 있으나 병태생리학적으로는 차이를 보인다. 따라서 이들 개개의 모델에 대한 최적의 치료제의 발견, 개발이 각각 이루어져야 할 것이다. 최근 허혈성 뇌졸중 치료의 세계적 추세는 신경보호치료제 개발에 그 초점이 모아지고 있는데 새롭게 개발되는 제제뿐만 아니라 기존에 개발되었던 제제 또한 뇌허혈에 새롭게 적용되고 있는 추세이다. 이들은 제각기 다른 기전에 의해 작용하며 투약에 따른 부작용도 천차만별로 이렇듯 수많은 신경보호제제 중 안전하고 효과적으로 뇌허혈에 사용될 수 있는 제제를 발견해 내는 것은 매우 어려운 일이다. Lamictal은 voltage-sensitive sodium 통로에 작용해 glutamate의 유리를 억제하는 것으로 알려져 있으며 임상에서는 항경련제로 사용되기 시작한 약제로 허혈성 뇌졸중의 치료에 적용한 연구는 현재까지는 드물며 Shuaib등(1995)과 Wiard등(1995)이 lamictal을 투여해 gerbil의 전뇌허혈모델에서 지연성 세포손상을 줄여준다는 연구결과를 보고하였으며, Smith등(1995)이 rat의 국소허혈모델에서 허혈 직후 lamictal을 투여해 뇌경색의 크기를 줄였다는 사실을 보고한 정도이다. 새로이 개발된 lazaroide는 세포막의 지질이중막에 작용하여 유리산소기의 생성과 지질과산화물을 막는 것으로 알려져 있으나 국소허혈-재관류 모델에서의 유리산소기 길항제 효과에 대한 연구결과는 드물다(Paroni 등, 1995; Hall 등, 1996). 이들 신경보호제제들은 외국에서도 아직 동물 실험 단계이며 임상적 적용까지는 아직 이르지 못한 단계이

다. 경두개 초음파 검사가 두개강내 혈관들의 협착과 그로 인한 측부 순환 등을 평가하는 유용한 방법으로 인식되면서 널리 이용되고 있다. 그러나 국소협착과 혈류증가를 구분하기 어려운 점이나 collateral flow와의 구별이 어려운 점, 기타 기술적, 물리적 제약 등의 한계를 안고 있는데 가장 신뢰성 있게 적용될 수 있는 분야의 하나는 중대뇌동맥 협착의 포착에 있을 것이다. Rorick등(1994)과 Camerlingo등(1993)은 근위부 중대뇌동맥의 mean flow velocity가 그 부위의 협착을 진단하는 데 매우 유용한 선별 검사임을 주장한 바 있으나 두개내 혈관질환이 서구보다 흔한 국내에서는 별로 연구되어 있지 않은 실정이다. Acetazolamide SPECT(ACZ SPECT)는 뇌혈류예비능(CBFR)을 측정하는데 유용한 검사로 알려져 있으나 뇌혈관조영술(TFCA)을 이용해 뇌혈류예비능을 측정한 연구는 드물며 Norrving등(1982) 이나 Powers등(1987)의 연구가 있었을 뿐이다.

제 3 장 연구개발 수행내용 및 결과

제 1 절

Gerbil을 이용한 전뇌허혈모델에서 lamictal에 의한 신경보호 효과에 관한 연구

1. 연구 개관

전뇌허혈은 동시에 대뇌 전체의 혈류를 차단하는 방법으로 gerbil에서는 양측 경동맥을, rat에서는 4개 혈관을 동시에 결찰하는 방법을 사용하는데 지속적으로 혈류를 차단할 경우 collateral이 없으므로 전뇌가 급성 뇌경색에 빠지게 되고 높은 치사율을 보이게 된다(Kirino와 Sano, 1984). 그러나 5분정도의 일과적인 허혈자극을 가하고 즉시 재관류시키면 급성 뇌경색에 빠지지는 않지만 3-4일 경과 후 해마, 기저핵 등의 특정부위에서 신경세포가 소실되는 지연성 신경세포사(delayed neuronal death) 현상이 관찰된다(Kirino와 Sano, 1984; Abe 등, 1995). 그 기전은 아직 분명히 밝혀져 있지 않으나 현재까지 제시되고 있는 가설들 중 calcium을 매개로 하는 glutamate excitotoxicity, 지질 대사 및 free radical에 의한 손상, 에너지 대사이상, apoptosis 등이 설득력 있게 제시되고 있다. 본 연구에서는 일과성 전뇌허혈 초기의 비정상적인 탈분극에 의한 세포내 calcium 유입이 일련의 biochemical cascade를 trigger하는 주요한 유발인자가 되어 지연성 신경세포 손상을 일으킬 것이라고 가정하고 voltage-sensitive sodium channel 활성화에 의한 탈분극을 억제함으로써 glutamate 유리를 막아 이차적인 calcium의 유입을 막는 것이 전뇌허혈로부터 신경세포를 보호할 수 있는지를 관찰하려고 하였다.

Lamictal은 새로이 개발된 sodium channel 차단제로(Lees등, 1993; Messenheimer, 1997), 임상에서는 난치성 간질 등에 이미 널리 사용되고 있는 약제이다. 한편 lamictal을 뇌허혈의 치료제로 시도한 실험결과는 극히 제한되어 있는 실정이다(Shuaib등, 1995; Smith등, 1995; Wiard등, 1995).

2. 연구 대상 및 방법

가. 연구대상

체중 60-80g 되는 수컷 Mongolian gerbil을 실험대상으로 하였다.

나. 대상군의 분류

제 1 군 : Sham-operated 대조군은 목을 절개하되 경동맥은 결찰하지 않은 군

제 2 군 : 대조군으로 처치군과 동일한 방법으로 내경동맥을 결찰하나 약물을 투여하지 않은 군

제 3 군 : 내경동맥 결찰 직후 Lamictal을 경구삽관 후 주입

다. 수술적 처치

마취는 pentobarbital 50 mg/kg과 ketamine 10mg/kg의 용량을 복강내로 주입한다. 마취가 유도된 후 서혜부 절개를 실시하여 대퇴동맥을 박리해내고 heparin으로 처리한 식염수(heparin 10 IU/ml)를 채운 polyethylene관(PE 10)을 삽입하고 이를 혈당치 측정을 위한 동맥혈의 채취에 이용하였다. 마취가 되면 목을 정중절개한 후 양측 총경동맥을 주위의 결체조직 및 미주신경으로부터 박리해 찾아내고 양측 총경동맥을 동맥류 수술용 clip으로 동시에 10분간 막아 전뇌허혈을 유발한 후 clip을 제거하고 재관류 시켰다. 이 시술은 뇌혈류량이 0에 가까울 정

도로 심한 전뇌혈류의 저하를 초래시키는 것으로 알려져 있다. (Crockard 등, 1980). 수술중 체온, 혈압 및 산소포화도(O_2 saturation)를 monitor하였는데 체온은 YSI probe를 이용해 직장에서 재면서 heating lamp를 이용해 전 실험기간 동안 $37^\circ \pm 0.5^\circ$ 를 유지하도록 하였다. 평균동맥혈압(mean arterial pressure)은 cuff manometer를, 산소포화도는 trans-cutaneous oximeter를 이용해 측정하였다.

라. 약물처치

약물투여는 총경동맥 결찰 직후에 시행하였고 lamictal 50mg/kg을 0.5% methyl cellulose에 침전시켜 삽입된 경구관을 통해 주입하였다. 대조군은 hydroxypropyl β -cyclodextrin을 경구 투여하였다. Sham 수술군은 같은 시술을 하되 총경동맥은 결찰하지 않는다.

마. 조직병리학적 검사

시술 7일째 실험동물을 희생시키는데 이는 지연성 신경세포 손상이 대개 3-4일 이후에 나타나기 때문으로 (Kirino와 Sano, 1984; Yamamoto등, 1990), 이 시기를 지나 조직변화가 어느정도 완료단계에 이른 시점을 택하는 것이 병리학적 관찰에 용이할 것으로 사료되기 때문이다. 조직고정을 위해 2% paraformaldehyde와 2.5% glutaraldehyde를 0.1M cacodylate buffer (pH=7.3)에 용해시킨 고정액으로 관류시킨 후 $4^\circ C$ 에서 뇌를 고정 시키고 포르말린 용액에 담구어 보존한다. 뇌는 40 μm 두께로 피질, 해마, striatum, 시상에서 coronal section으로 절단하는데 특히 해마부위에서는 rostral tip에서 0.5-1.0 mm 후방 부위를 포함되도록 절단한다. 고정된 조직절편을 박편으로 절단하고 hematoxylin-eolin 염색 후 광학현미경으로 관찰하였다. 해마의 CA1 부위에서 대표절편을 얻어 단위거리 당 생존한 신경세포의 수자를 세어 각 군간에 비교하였다.

3. 연구 결과

경부절개 후 허혈을 가하지 않은 sham 대조군(n=15)에서 해마 CA1 영역의 생존 신경세포 밀도는 $124.3 \pm 18.5/\text{mm}$ 였으며 10분간 전뇌허혈을 가하고 재관류시킨 허혈대조군(n=12)에서는 $15.2 \pm 10.4/\text{mm}$, 그리고 lamictal 투여군(n=10)에서는 $85.4 \pm 8.0/\text{mm}$ 로 나타나 Dunan 및 Tukey 법에 의할 때 세군 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보였으며($p < 0.05$), t-test에 의한 평균검정 상 lamictal 투여군은 허혈대조군에 비해 유의하게 신경세포 감소가 줄어드는 것으로 나타났다($p < 0.01$).

4. 결론

Gerbil을 이용한 일과성 전뇌허혈모델에서 허혈 직후 lamictal을 투여한 군에서 허혈에 의한 지연성 신경세포 손상이 유의하게 감소되었으며, 이런 실험결과를 토대로 심정지, 일산화중독 등의 환자에서 지연성 저산소성뇌증의 예방을 위한 lamictal의 임상투여를 고려할 수 있을 것으로 사료된다.

제 2 절

Rat를 이용한 국소 뇌경색 모델에서 lazaroide에 의한 경색 크기의 감소 효과

1. 연구 개관

뇌허혈시 뇌세포 손상은 여러 가지 기전으로 설명될 수 있으며 허혈성 뇌손상으로부터 뇌를 보호하려는 노력은 꾸준히 연구되고 있다. 허혈성 뇌손상은 허혈이 발생되었을 때와 재관류시에도 일어난다. 글루타메이트에 의해 증대되는 흥분독성(excitotoxicity)과 재관류시 산소의 재공급에 따라 일어나는 유리산소기(oxygen free radical)의 생성, 그리고 고사(apoptosis)로 불리는 세포사의 형태 등이 주요한 세포 손상의 기전으로 생각되고 있으며 이에 따라 혈류 공급을 재개시키는 치료법 외에도 신경세포 보호 효과를 가지는 약물 치료가 활발히 연구되고 있다. 최근에 개발된 lazaroide는 세포막의 지질이층막에 작용하여 유리산소기의 생성과 지질과산화물을 막는 것으로 알려져 있다(Clark 등, 1995). 그러나 lazaroide의 국소허혈-재관류 모델에서의 유리산소기 길항제 효과에 대한 연구결과는 드물며(Paroni 등, 1995; Hall 등, 1996), 확정적인 결론이 아직 없으므로 그 실험적 평가는 중요한 의미를 가진다고 할 수 있다.

2. 연구 내용 및 방법

가. 연구 대상 : 체중 280-300g의 수컷 Sprague-Dawley 쥐를 연구 대상으로 한다.

나. 연구 대상 분류

제1군 : 대조군으로서 동일한 방법으로 2시간 폐색, 4시간 재관류를 시행하며 약물을 투여하지 않고 vehicle만 투여한 군.

제2군 : lazardid 전처치군으로 중대뇌동맥 폐색 30분 전에 5mg/kg의 용량을 복강내 주입한 군

다. 일반적 처치와 중대뇌동맥 폐색

마취는 ether 및 ketamine(33mg/kg)과 rompun(12mg/kg)의 복강내주입으로 시행한다. 마취가 유도된 후 대뇌동맥에 cannulation을 시행해 혈당 및 혈액가스검사를 위한 동맥혈 채취 및 지속적인 혈압 측정에 사용한다. 중대뇌동맥의 폐색은 Longa 등의 방법으로 좌측 총경동맥을 노출시킨 후 끝을 등글게 한 실을 내경동맥으로 밀어넣어 시행한다.

라. 뇌경색 크기의 정량

각 군에서 재관류 4시간 후 단두하고 뇌를 적출하여 전두엽극으로부터 2mm 간격으로 관상 절편을 얻는다. 2,3,5-trihexyphenyl-tetrazolium chloride 염색을 시행하여 사진을 촬영하고 4% phosphate-buffered formaldehyde에 24시간 담가서 고정시킨다. 각 절편에서의 뇌경색 면적은 scanner와 image 분석 software를 이용하여 측정한다. 측정된 경색면적을 대뇌반구에 대한 비율로 환산한 경색율을 지표로 이용한다.

마. 통계적 처리

각 군의 측정치를 분석하기 위해 t-test를 시행해 평균치를 비교한다.

3. 결과

대조군(n=20)의 경색율은 71.4% (표준편차 10.5) 였으며 lazardid 처치군은 41.6% (표준편차 6.3)로 t-test로 검정시 두 군간에 유의한

차이가 관찰되었다 ($p < 0.01$).

4. 결 론

Rat를 이용한 급성기 뇌경색 모델에서 lazaroide를 허혈이전에 투여했을 때 뇌경색의 크기가 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며 이런 동물실험 결과를 토대로 장차 급성기 뇌경색 환자들을 대상으로하는 임상적용을 고려할 수 있을 것으로 생각된다. 단, 인체에 미칠 부작용, 최적의 투여용량, 시기 및 투여경로 등에 관한 추후 연구가 보완되어야 할 것이다.

제 3 절

근위부 중대뇌동맥 협착의 진단에 있어서 경두개 초음파의 유용성

1. 연구 개관

두개강내 혈관들의 협착을 진단하는 가장 정확한 방법은 뇌혈관 조영술이나, 그 침습성과 시술, 시간 등을 고려할 때 항상 이용될 수 있는 검사법은 아니다. 또한 자기공명 뇌혈관 조영술도 널리 이용되고 있으나, 환자의 협조가 필수적이고 비용이 많이 드며 뇌혈관 조영술에 비해 정확도가 떨어지는 단점이 있다. 최근 들어 비침습적이고 사용하기 쉬운 경두개 초음파 검사가 두개강내 혈관들의 협착과 그로 인한 측부 순환 등을 평가하는 유용한 방법으로 인식되면서 널리 이용되고 있다(Lindegaard등, 1986; Camerlingo등, 1993; Rorick등, 1994). 특히 Rorick등(1994)과 Camerlingo등(1993)은 근위부 중대뇌동맥의 mean flow velocity가 그 부위의 협착을 진단하는 데 매우 유용한 선별 검사임을 주장하였다. 본 연구에서는 근위부 중대뇌동맥 협착의 진단에 있어서 경두개 초음파의 유용성을 살펴보고 혈류 속도 외에 다른 어떤 지표들이 진단에 이용될 수 있는지 평가하고자 한다.

2. 연구 방법

1995년 3월부터 1996년 12월까지(22개월간) 경두개 초음파를 시행한 환자들 중에서 경두개 초음파로 근위부 중대뇌동맥 협착을 진단 받았거나, 혹은 경두개 초음파 소견은 정상일지라도 뇌혈관 조영술이나 자기공명 뇌혈관 조영술로 근위부 중대뇌동맥 협착을 진단받은 63명을 대상으로 하였다. 경두개 초음파와 뇌혈관 조영술 혹은 자기공명 뇌혈관 조영술의 시행일의 간격은 10일 이내인 환자들을 대상으로 하였다.

경두개 초음파로 temporal window로부터 깊이 55-60mm에서 근위부 중대뇌동맥의 mean flow velocity(MV)를 정의하였고, 1) 원위부 중대뇌동맥으로 가면서 혈류 속도가 갑자기 떨어지는 distal dampening이 있는 군, 2) $90 < MV < 200$, 3) $MV > 200$, 4) poor temporal windows, 5) 정상군 등으로 나누었다. 뇌혈관 조영술 혹은 자기공명 뇌혈관 조영술은 근위부 중대뇌동맥의 1) focal narrowing, 2) diffuse irregularity, 3) distal cut-off, 4) 근위부 폐쇄, 5) 정상군 등으로 나누었다.

3. 결 과

가. Correlation between TFCA and TCD findings in proximal MCA stenosis

뇌혈관 조영술상 focal narrowing 혹은 diffuse irregularity를 보인 14례의 경두개 초음파 소견은 모두 근위부 중대뇌동맥 협착에 부합되었는데(민감도: 100%), distal dampening이 5례, $90 < MV < 200$ 이 6례, $MV > 200$ 이 1례, distal dampening + $90 < MV < 200$ 이 2례였다. 역으로 경두개 초음파에서 distal dampening을 보인 7례는 모두 뇌혈관 조영술에서 협착을 보여 가장 신뢰성 있는 지표로 사료되었다. 반면 뇌혈관 조영술에서 정상 소견을 보인 12례 중, 경두개 초음파에서 $90 < MV < 200$ 이 5례나 있어, 근위부 중대뇌동맥 협착의 진단에 있어 경두개 초음파의 특이도(58.3%)는 낮은 것으로 나타났다. 이들 위양성을 보이는 5례 중, 3례는 전반적인 혈류 속도의 증가를 야기하는 여건이 있었고, 1례는 아마도 측부 순환으로 인한 혈류 속도의 증가로 추정되었으며, 1례는 MV가 92로 그리 많이 높지는 않았다.

나. Correlation between MR angiography and TCD

자기공명 뇌혈관 조영술에서 focal narrowing 혹은 diffuse irr-

egularity를 보인 53례의 경두개 초음파 소견은, distal dampening 이 8례, $90 < MV < 200$ 이 20례, $MV > 200$ 이 2례, distal dampening + $MV > 90$ 이 10례, poor temporal windows가 1례, 정상 소견이 12례였다(민감도: 76.9%). 한편 자기공명 뇌혈관 조영술에서 정상 소견을 보인 39례 중에서 경두개 초음파에서 $90 < MV < 200$ 이 12례나 있어 특이도(69.2%)는 상대적으로 낮았다.

다. Correlation between TFCA and MR angiography

뇌혈관 조영술과 자기공명 뇌혈관 조영술의 비교에서는 뇌혈관 조영술상에서 정상 소견을 보인 8례 가운데 자기공명 뇌혈관 조영술에서 협착을 보인 경우가 3례가 있어 자기공명 뇌혈관 조영술의 위양성 경향을 보였다. 이 3례의 TCD 소견은 정상이 1례, $90 < MV < 200$ 이 2례였다.

4. 결 론

가. 경두개 초음파는 근위부 중대뇌동맥 협착의 진단에 유용한 도구이며, 특히 distal dampening은 매우 신뢰성 있는 지표라 할 수 있다.

나. 자기공명 뇌혈관 조영술이 근위부 중대뇌동맥 협착의 진단에 있어서 위양성의 경향이 있음을 고려할 때, 경두개 초음파와 자기공명 뇌혈관 조영술을 같이 평가할 때 그 유용성을 더 높일 수 있을 것이다.

다. 경두개 초음파의 민감도는 매우 뛰어나나, 특이도는 상대적으로 낮음을 보이는데, 위양성의 대부분이 단순한 혈류 속도만의 증가로 진단한 경우이므로 이러한 경우에는 진단에 주의를 요하며, 전반적인 혈류 속도의 증가를 야기할 수 있는 다른 여건들 혹은 측부 순환의 가능성 등을 반드시 고려하여야 한다.

제 4 절

경두개 초음파검사법을 이용한 근위부 내경동맥 폐쇄시 측부순환 고찰

1. 연구 개관

경부 내경동맥의 폐쇄성 질환의 주된 원인은 혈관의 죽상 경화성 변화로써, 흑인이나 동양인보다는 백인에 더 흔하고 여자보다는 남자에 더 많은 것으로 알려져 있다. 관상동맥 질환이 동반되어 협심증이나 심근경색증이 발생하기도 한다. 근래 들어 우리나라에서도 질병 양상의 변화로 관상동맥 질환과 더불어 근위부 내경동맥의 폐쇄성 질환이 점점 증가하고 있는 추세이다. 내경동맥 폐쇄 후 발생하는 뇌경색의 정도는 정상에서부터 광범위한 반구성 경색에 이르기까지 다양하다 (Fisher, 1954). 여기에 측부 순환이 뇌졸중의 정도에 중요한 인자가 될 것이라는 보고들이 있었다 (Wiener 등, 1964; Rodda와 Path, 1986; Hedera 등, 1995). 여러 저자들이 내경동맥 폐쇄 후의 뇌경색의 양상과 기전에 대해 기술한 바 있으나 (Radu와 Moseley, 1978; Ringelstein 등, 1983; Cote 등, 1983), 뇌색전을 유발할 수 있는 심장 질환을 가진 환자군을 배제하지 않았고, 뇌전산화 단층촬영 소견에 기초한 것이어서 열공경색과 같은 작은 병소는 놓치기 쉬운 단점이 있었으며, 또 다른 연구들은 내경동맥 폐쇄 후의 혈액학적 뇌경색에만 치우쳐 있었다 (Wodarz, 1980; Bogousslavsky와 Regli, 1986a). 한편, 측부 순환의 평가에는 뇌혈관 조영술 (cerebral angiography)이 가장 정확한 방법이나, 최근에는 비침습적이고 경제적인 경두개 초음파 (transcranial doppler)를 통한 측부 순환의 평가가 많이 이용되고 있다. 본 연구에서는 근위부 내경동맥 폐쇄 혹은 90% 이상의 심한 협착을 보인 38명의 환자를 모아 뇌자기공명영상과 뇌혈관 조영술을 통해 뇌경색의 양상과

측부 순환을 평가하였고, 경두개 초음파와 뇌자기공명 혈관조영술 (brain MRA)의 측부 순환 평가에 대한 유용성을 알아보려 하였다.

2. 대상 및 방법

1993년 10월 1일부터 1996년 10월 31일까지 서울대학교병원 신경과에 입원한 환자중, 뇌혈관 조영술이나 뇌자기공명 혈관조영술로 근위부 내경동맥 폐쇄 혹은 90% 이상의 심한 협착으로 진단 받은 46명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 의무기록을 통해 과거 뇌졸중병력, 일과성 허혈발작, 심질환 유무 등을 조사하였다. 뇌색전증을 일으킬 수 있는 심질환으로 심방세동(3명), 좌심실벽 운동이상(2명), 인공판막(1명), 심초음파상 혈전(1명) 등을 가진 7명과 외상성 내경동맥 박리가 의심된 1명은 연구대상에서 제외하여 내경동맥 질환 외의 다른 원인에 의한 뇌경색의 가능성을 배제하였다. 입원당시의 뇌졸중 정도는 Canadian Neurologic Scale(CNS)을 이용하였고(Cote등, 1989), CNS 점수가 6.5점이상인 환자군을 경중군, 6점이하인 군을 중중군으로 간주하였다. 모든 환자에서 뇌자기공명영상으로 뇌경색의 위치와 범위를 평가하였다. 위치에 따라, 혈관영역내에 위치한 뇌경색 (territorial infarct: 연막동맥(pial artery) 혹은 그 분지의 영역내에 위치한 경색)과, 경계영역에 위치한 뇌경색(borderzone infarct: 전뇌동맥과 중뇌동맥, 혹은 중뇌동맥과 후뇌동맥의 천지영역 (superficial territory) 사이에 생긴 경색, 혹은 중뇌동맥의 천지와 심지영역(deep territory) 사이에 생긴 경색, Bogousslavsky와 Regli, 1986b)으로 구분하였다. 또한 피질하경색(subcortical infarct: 기저핵, 시상 혹은 내포를 침범한 경색으로 크기가 15mm 이하)을 따로 분류하여 소혈관 질환으로 인한 경색으로 보았다. 뇌자기공명 혈관조영술의 측부순환 평가의 민감도와 특이도를 평가하기 위하여 뇌혈관 조영술 소견과 비교하였다.

양측 총경동맥 조영술과 추골동맥 조영술을 실시하여 전교통동맥, 후교통동맥, 안동맥, 연수막 문합(pial anastomosis) 등을 통한 측부 순환을 평가하였는데 중뇌동맥 영역으로 관류되는 경우에 측부순환이 이루어진다고 보았다. 모세혈관으로까지 관류되는 정도에 따라 관류 양호군과 불량군으로 나누었는데, 시간이 지연되더라도 모세혈관으로까지 관류되는 경우에 관류양호군으로 보았고, 모세혈관 관류가 이루어지지 않는 경우를 관류불량군으로 간주하였다. 경두개 초음파를 시행한 환자에 있어서, 내경동맥 폐쇄측 전뇌동맥의 혈류 방향이 역전된 경우이거나, 폐쇄 반대편 내경동맥을 압박하였을 때 폐쇄측 중뇌동맥의 혈류속도가 갑자기 떨어지는 경우에 전교통동맥을 통한 측부순환이 있다고 보았고, 폐쇄측 후뇌동맥의 혈류 속도가 반대편에 비해 유의하게 높은 경우이거나, 폐쇄 반대편 내경동맥을 압박하였을 때 폐쇄측 후뇌동맥의 혈류속도가 뚜렷이 증가한 경우에는 후교통동맥을 통한 측부순환이 이루어진다고 간주하였다(Muller 등, 1995). 아울러 안동맥 혈류방향이 역전된 경우에 안동맥을 통한 측부순환이 이루어진다고 보았다. 한편 뇌혈관 조영술과 경두개 초음파를 모두 시행한 환자에서 측부순환을 비교하여 경두개 초음파의 민감도와 특이도를 평가하였다. Fisher's exact test를 사용해 통계적으로 검정하였다.

3. 결 과

본 연구에 포함된 38명 중, 뇌혈관 조영술을 통해 내경동맥 폐쇄로 진단받은 환자가 27명, 뇌자기공명 혈관조영술로 진단받은 환자가 11명이었다. 내경동맥 폐쇄가 36명, 90% 이상의 협착을 보인 환자가 2명이었고, 양측 내경동맥 혹은 총경동맥 폐쇄를 가진 환자도 3명이었다. 남자는 28명, 여자는 10명이었고, 연령분포는 21세에서 78세로 평균연령은 60(12)세였다.

가. 임상양상

8명(21%)이 과거에 일과성 허혈발작의 병력이 있었고, 일과성 단안맹이 2명, 편측 혹은 단측마비가 6명, 언어장애가 2명이었다. 과거 뇌졸중의 병력이 있는 환자는 22명(58%)이었고, 아무 증상 없이 내경동맥 폐쇄가 우연히 발견된 환자도 1명이었다. 뇌경색의 위험인자로 는 고혈압이 17명(45%), 당뇨병이 12명(32%), 고지질혈증이 5명(13%), 흡연이 22명(58%), 뇌졸중의 가족력이 있는 환자가 7명(18%)이었다. 아무런 위험인자를 발견하지 못한 경우도 6명(16%)이었다. 입원당시 뇌졸중의 정도는 CNS 점수로 6.5점 이상이 27명, 6점이하가 11명이었다.

나. 뇌자기공명영상 소견

38명의 환자 중, 24명(63%)이 혈관영역내 경색을 보였고, 15명(40%)이 경계영역에 경색이 있었으며, 5명에서 두가지가 모두 있었다. 피질하경색은 15명에서 발견되었으며, 뇌자기공명영상 소견이 정상인 환자도 2명이었다.

양측 내경동맥 혹은 총경동맥 폐쇄 3명을 제외한 35명 중, 33명이 폐쇄와 동측 뇌반구에 경색이 있었고 이 중 15명이 반대측에도 경색이 있었다. 위치별로 보면, 혈관영역내 경색은 폐쇄와 동측인 뇌반구에서는 20명으로 반대측의 4명에 비해 많았고($p < 0.01$), 경계영역 경색도 폐쇄 동측에서 13명으로 반대측 5명에 비해 많았다($p = 0.05$). 크기 15mm이하의 피질하 경색의 빈도는 양쪽 뇌반구사이에서 유의한 차이가 없었다.

다. 뇌혈관 조영술 소견

뇌혈관 조영술로 진단받은 27명에서 측부순환을 평가하였는데, 전 교통동맥을 통한 측부순환은 14명, 후교통동맥은 14명, 안동맥을 통한

경우는 13명, 연수막 문합을 통한 경우는 10명이었다. 한편, 폐쇄 반대측 내경동맥의 근위부 혹은 원위부에도 50% 이상의 협착을 동반한 환자는 8명이었다. 본 연구에서는 총경동맥 폐쇄를 가진 3명도 연구에 포함시켰는데, 그 중 1명은 양측 총경동맥 폐쇄였으며 1명은 우측 총경동맥 폐쇄와 좌측 내경동맥 폐쇄를 갖고 있었고, 나머지 1명은 일측성 총경동맥 폐쇄였다.

라. 측부순환과 뇌관류 정도와의 연관성

뇌혈관 조영술상, 연수막 문합이나 안동맥을 통한 측부순환은 모세혈관으로까지의 관류가 이루어지지 않는 관류불량군에서 유의하게 발달하였다($p < 0.05$). 한편, 측부순환의 개수는 뇌관류의 정도와는 상관관계가 없었다.

마. 측부순환과 뇌졸중 정도와의 연관성

측부순환을 평가한 27명에서, 뇌졸중 정도와 측부순환의 관계를 조사하였다. 측부혈관의 개수는 뇌졸중의 정도와 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다(table 3). 한편 각 측부순환 유무와 뇌졸중 정도와의 비교에서는, 안동맥을 통한 측부순환이 있는 경우는 중증군과 연관관계가 있었다($p < 0.05$).

바. 양측성 내경동맥 질환군

양측성 내경동맥 질환군은 11명으로, 양측성 내경동맥 혹은 총경동맥 폐쇄는 3명, 반대편 내경동맥 원위부에 50% 이상의 협착을 동반한 환자가 6명, 근위부와 원위부에 모두 50% 이상의 협착을 동반한 환자가 2명이었다. 이 중, 양측 뇌반구에 모두 경색이 온 환자는 8명이었고, 뇌졸중의 정도도 무증상에서 중증까지 다양하였다. 뇌경색의 양상은 혈관영역내 경색이 7명, 경계영역내 경색이 5명, 두가지 모두 있

는 경우가 3명, 뇌자기공명영상 소견이 정상인 환자도 1명이었다.

사. 측부혈관 평가에 있어서 경두개 초음파와 뇌자기공명 혈관조영술의 민감도와 특이도

뇌혈관 조영술을 시행한 27명의 환자 중, 경두개 초음파를 시행한 24명과, 뇌자기공명 혈관조영술을 시행한 21명에서, 측부혈관 평가의 민감도와 특이도를 조사하였다. 전교통동맥을 통한 측부순환에 대한 민감도와 특이도는 경두개 초음파가 100%, 89%, 뇌자기공명 혈관조영술이 100%, 88%였고, 후교통동맥에 대한 민감도와 특이도는 경두개 초음파가 79%, 86%, 뇌자기공명 혈관조영술이 71%, 100%였으며, 안동맥에 대해서는 경두개 초음파의 민감도는 86%, 특이도는 67%로 나타났다.

4. 결 론

가. 내경동맥 폐쇄와 연관된 뇌경색은 주로 폐쇄와 동측의 혈관영역내 혹은 경계영역에서 발생한다. 피질하 경색(15mm이하)은 내경동맥 폐쇄와는 직접적 관련이 없는 소혈관 질환의 결과일 것으로 사료된다.

나. 안동맥이나 연수막 문합을 통한 측부순환은 관류불량군에서 더 발달하였고, 안동맥 측부혈관은 뇌졸중 정도가 심한 군에서 더 발달하였다.

다. 경두개 초음파는 내경동맥 폐쇄의 측부순환을 평가하는 데 매우 유용한 도구이며, 뇌자기공명 혈관조영술과 함께 평가시 그 신뢰도를 더 높일 수 있을 것이다.

제 5 절

허혈성 뇌졸중 환자에서 Acetazolamide SPECT와 뇌혈관조영술을 이용한 뇌혈류예비능 측정의 비교

1. 연구 개관

Acetazolamide SPECT(ACZ SPECT)는 뇌혈류예비능(CBFR)을 측정하는데 유용한 검사로 알려져 있다(Powers, 1991). 그러나 뇌혈관조영술(TFCA)을 이용해 뇌혈류예비능을 측정한 연구는 드물며 Norrving등(1982) 이나 Powers등(1987)의 연구가 있었을 뿐이다. 본 연구에서는 대혈관의 협착이 있는 환자를 대상으로 ACZ SPECT와 TFCA를 모두 시행해 TFCA로 CBFR를 측정할 수 있는 지표가 있는지를 관찰하고, CBFR 측정에 있어 ACZ SPECT와 TFCA의 유용성을 알아보려고 하였다.

2. 연구방법

23명의 환자(남:여=20:3, 평균연령 54.4세)를 대상으로 27개 대뇌반구에서 HMPAO SPECT를 기초자료로 시행하고 다시 TFCA와 ACZ SPECT를 시행하였다. ACZ SPECT에서 CBFR는 정상, 경미, 심한 감소로 등급을 정하고 TFCA에서는 폐색부위, collateral channel(CC)의 위치와 capillary stain(CS)를 평가하였다. CS는 양호, 지연, 불량으로 정하였다.

3. 결과

폐색부위는 경동맥(ICA) 17, 중대뇌동맥(MCA) 10 부위였으며 collateral channel은 8 대뇌반구에서 3, 11 대뇌반구에서 2, 8 대뇌반구에서 1로 관찰되었다. 부위는 안동맥 8, 전교통동맥 4, 후교통동맥 9, 뇌지주막동맥 16, 기저부동맥 10 이었다. CBFR과 폐색부위 사이

의 상관관계는 없었으며($p=0.88$), collateral channel 수, 부위와 CBFR 사이에도 뚜렷한 상관관계는 관찰되지 않았다($0.14 < P < 0.75$). CS는 ACZ에 의한 반응성과 유의한 상관관계가 있었으며($p < 0.005$), CS가 양호한 군에서는 정상 CBFR을 나타내었다. 지연성 CS군($n=12$)에서는 5 대뇌반구가 정상 CBFR을 보인 반면 불량한 CS군 ($n=11$)에서는 경미($n=5$), alc 심한($n=5$) 정도로 CBFR 감소가 관찰되었다.

4. 결 론

CS와 CBFR 사이에 어느정도 상관관계는 있지만 협착부위나 CS 양상이 CBFR을 정확히 예측하는데는 한계가 있으며 결론적으로 CBFR을 측정하는데 ACZ SPECT가 TFCA보다 더 정확한 검사법으로, 현재까지는 TFCA로 대체될 수 없는 고유의 역할을 지닌 것으로 사료된다.

제 6 절

뇌경색에 선행하는 일과성 뇌허혈발작에 관한 임상적 고찰

1. 연구 개관

일과성 뇌허혈발작(transient ischemic attack, TIA)은 24시간 이내에 정상으로 회복되는 발작적 국소 뇌기능 장애를 지칭하며, 허혈성 뇌졸중의 한 유형으로 분류된다. 이는 독립적으로 발생하기도 하지만 때로는 뇌경색에 선행하여 나타나기도 한다. 서구의 연구에 의하면 뇌경색 환자에서 TIA의 과거력이 있는 빈도가 약 25-26%로 나타났으나 (Bogousslavsky등, 1988; Mohr등, 1978) 한국에는 이런 연구가 아직 보고된 바 없으며, TIA가 상대적으로 서구보다 드문 것으로 인식되어서인지 그 빈도나 임상적 중요성에 대한 관심도 미약하다고 생각된다. 본 연구에서는 뇌경색에 선행하는 TIA에 초점을 맞추어 그 빈도와 임상양상, 그리고 발병기전에 대해 알아보려고 하였다.

2. 연구 대상 및 방법

연구는 전향적 방법으로 7개월 간 대학병원 응급실을 방문한 뇌경색 환자들을 대상으로 실시되었다. 발병 2주 이내의 급성기 환자로 뇌전산화단층촬영(brain CT)이나 뇌 자기공명촬영(brain MRI)상 예상부위에 뇌경색 소견을 보인 경우에 준비된 설문지를 이용하여 이전에 TIA의 병력이 있는지를 질문하였으며 진단의 설문지의 내용에는 TIA의 증상들과 지속시간, 횟수, 발생시기 등이 포함되었다. 한편 진단의 정확성을 높이기 위해 비의학적 용어를 사용하고 2인 이상의 신경과 의사에 의해 일치된 결론을 얻도록 고안하였다(Kraaijeveld등, 1984; Koudstaal등, 1986). 뇌경색의 발병기전은 병력 및 검사소견을 토대로

분류하였다. (Bogousslavsky등, 1988; Adams등, 1993). 각각의 뇌경색 유형별로 선행하는 TIA의 빈도를 구하고 이들 사이의 통계적 유의성을 chi-square법을 이용해 검증하였다.

3. 결 과

총 95명이 연구대상에 포함되었으며 (남자 57명, 여자 38명, 평균 연령 60.2 ± 13.8), 이중 TIA의 과거력이 있었던 환자는 총 17명(18%)이었다. TIA의 증상으로는 편측마비와 구음장애로 나타난 경우가 6예(35%)로 가장 많았으며 그 외 감각이상, 어지럼증, 복시, 운동실조, 의식소실 등의 여러 가지 증상들이 복합적으로 나타났다. 일과성 흑내장(amaurosis fugax)의 과거력이 있었던 환자는 없었다. 침범된 혈관 영역은 경동맥 영역이 11예(65%)로 추골기저동맥계(24%)보다 훨씬 많았으며, 침범 영역을 결정할 수 없는 경우는 2예였다. 증상의 지속시간은 2-15분 사이가 5예, 15분-1시간 사이가 5예, 그리고 1시간 이상이 7예로 1시간 이내가 59%로 나타났다. 발작 빈도는 한번이었던 경우가 9예(53%)였으며 2회 이상 최고 20회에 이르는 경우가 나머지 8예에서 관찰되었다. 마지막 발작으로부터 뇌경색에 이르기까지의 시간 간격은 1주일 이내가 10예(59%)로 가장 많았고 1주 이상 1개월 이내는 2예를 차지하여 TIA 발생 1개월 이내에 뇌경색이 발병하는 경우가 전체의 71%에 이르렀으며, 1개월 이상이 2예, 1년 이상은 3예였다. 95명의 환자들의 뇌경색의 추정되는 원인은 대혈관질환(LAD)이 32예, 소혈관질환(SAD)이 22예, 심인성색전(CE)이 19예, 혼재성원인(Mixed)이 14예였다. 기타원인으로 모야모야병이 1예 있었고 원인이 불분명한 경우가 7예였다. TIA가 있었던 환자들에서 뇌경색의 원인을 살펴보면 LAD가 8예로 가장 많았으며 SAD, CE, Mixed 및 Undetermined가 각각 2예였고 모야모야병이 있었던 경우가 1예였다. 한편, 뇌경색과 이에 선행하는 TIA간의 시간 간격이 짧은 경우 들의 발병기전이 서로 관련성이 높을

것으로 생각되어 뇌경색 발병 1개월 이내에 발생한 TIA로 뇌경색과 침범 혈관영역이 같은 12예의 경우를 뇌경색의 원인에 따라 다시 분석해보았는데 LAD에서는 22%에서, CE 및 SAD에서는 각각 11% 및 9%에서, 그리고 Mixed에서는 7%에서 선행하는 TIA가 있었던 것으로 나타났다. LAD에서 선행하는 TIA의 빈도는 CE 및 SAD에서 보다 유의하게 높은 것으로 나타났다($p < 0.01$).

4. 결 론

한국에서도 뇌경색에 선행하는 TIA가 드물지 않으며(18%), TIA가 의심되는 환자들을 발견하면 그 여부를 정확히 진단하고 철저한 검사 과정을 통해 발병기전을 규명하고 이에 따라 적절한 치료를 하는 것이 뇌경색을 예방하는데 매우 중요할 것으로 사료되었다.

제 7 절

심인성 뇌색전 환자에 있어서의 일차적 또는 이차적 뇌졸중 예방실태

1. 연구 개관

심인성 뇌색전은 국내 뇌혈관질환의 7% 이상을 차지하는 것으로 알려져 있으며 일단 발생하면 사망율과 이환율이 높은 유형인 반면 항응고제 등 적절한 치료에 의하여 상당부분이 예방될 수 있다는 점에서 다른 허혈성 뇌혈관 질환과 구분된다(Cerebral embolism task force, 1986;1989). 그런 점에서 심인성 뇌색전을 일으키는 원인질환을 발견하여 일차적 또는 이차적 예방하는 것은 중요하며 항응고제를 적절하게 사용하는 것이 최선의 방법으로 알려져 있다(Connolly등, 1991; European atrial fibrillation trial study, 1993; Ezekowitz등, 1992). 그러나 국내의 실제 예방 치료 현황에 대한 연구가 없으며 최적의 투여용량 등에 대한 연구도 미진한 상태이다. 본 연구에서는 급성 심인성 뇌색전으로 내원한 환자들을 대상으로 그들 중 뇌졸중 발병 이전에 이의 예방을 위한 치료를 얼마나 받았는지 후향적으로 조사해보고 예방이 이루어지지 않은 경우 그 원인을 분석하려 하였다. 환자의 심질환에 대한 병식 부재에 기인하는지, 병식이 있음에도 외래 검진을 소홀히 한 것인지, 또는 외래 검진을 받았음에도 예방 조치가 제대로 취해지지 않았는지를 조사하여 향후 심인성 뇌색전의 예방책 마련에 도움이 되고자 하였다.

2. 연구 대상 및 방법

1991년 3월 1일부터 1995년 7월 31일 까지 서울대학교병원에 허혈성 뇌혈관 질환으로 입원한 환자 중 심인성 뇌색전으로 추정된 124명

의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 색전을 일으킬 수 있는 심질환으로는 1) 심방세동; 2) 류마티스성 판막질환; 3) 인공 판막; 4) 4주 이내의 급성심근경색; 5) 확장형심근병증; 6) 좌심실벽 운동이상 또는 좌심실류를 포함하였다. 이와 같은 심질환이 있는 환자 중에서 1) 뇌졸중의 증상이 갑자기 시작되고 시작 당시 최대인 경우; 2) 뇌전산화단층촬영술이나 뇌자기공명영상에서 심인성 뇌색전에 부합되는 경우(즉, 뇌출혈과 열공성 뇌경색은 제외됨)에 심인성 뇌색전으로 판단하였다. 124명의 의무기록조사를 통해 과거 뇌경색병력의 유무, 심질환에 대한 병식과 외래 검진 유무, 외래를 다닌 경우 색전증에 대한 일차적 또는 이차적 예방이 어떻게 이루어졌는지 알아보았다. 모든 환자에서 뇌전산화 단층촬영이나 뇌자기공명영상을 시행하여 뇌경색을 진단하였고 뇌색전의 원인이 되는 심질환의 진단을 위하여 심전도와 심초음파도를 시행하였다. 항응고제 치료를 받고 있던 환자에 있어서 뇌경색으로 응급실에 도착한 당시에 채혈한 프로트롬빈 시간을 측정함으로써 항응고제 용량이 적절하였는지 조사하였다.

3. 결 과

환자의 평균연령은 56.5세 (SD : 13.9)이며 성별분포는 남자 66, 여자 58예였다. 내원전 허혈성 뇌혈관 질환의 병력이 없던 군이 93예이며, 있었던 군은 31예였다. 색전원이 되는 심질환의 분포는 비판막성 심방세동이 54예, 승모판협착증이 40예(심방세동이 동반된 26예 포함), 인공판막 14예(기계판 8예 및 생체인공판막 6예), 확장형심근병증 6예, 좌심실 운동이상 및 좌심실류 7예(좌심실내 혈전이 동반된 3예 포함) 그리고 4주 이내의 급성심근경색 3예 였다.

가. 일차적 예방

내원전 허혈성 뇌경색의 병력이 없던 군은 전체 124예 중 93예

(75%) 였으며 그 중 뇌경색 발생 전에 이미 심질환에 대한 병식이 있던 환자가 65예(70%), 발병 당시 처음으로 진단 받은 환자가 28예였다. 심질환에 대한 병식이 있던 65예 중 3예에서 한방 치료를 받고 있었고, 44예(67.7%)에서 정기적으로 외래 진료를 받고 있었다. 외래에 다니고 있던 환자의 색전원을 분류하면 비판막성 심방세동이 15예, 승모판협착증이 14예(12예에서 심방세동 동반됨), 인공판막 7예(기계판 3예, 생체인공판막 4예), 확장형심근병증이 3예, 좌심실 운동이상 및 좌심실류가 3예, 급성심근경색이 2예였다. 외래에서 항응고제를 처방 받은 환자는 8예(18.2%), 항혈소판제가 4예(9.1%)에 불과하였고, 대부분인 32예(72.7%)에서는 일차적 예방이 시행되지 않았다(Fig 2). 일차적 예방을 시행한 12예를 보면 비판막성 심방세동의 6.7%(1/15)에서, 판막성 심방세동의 경우 33.3%(4/12)에서 항응고제를 투여하였다. 기계판이 3예 모두 항응고제를, 급성심근경색은 2예 전부 항혈소판제를 투여한 반면 생체인공판막 및 확장형심근병증 전 예에서 항응고제나 항혈소판제를 투여하지 않았다. 항응고제를 투여한 8예의 응급실 도착 당시 INR은 판막성 심방세동을 가진 환자 2예에서 각각 2.2와 1.65였고 나머지 6예에서는 1.5미만이었다.

나. 이차적 예방

과거에 뇌경색의 병력이 있던 31예 중 24예(77.4%)에서 정기적인 외래 진료를 받고 있었다. 나머지 환자 중 4예(12.9%)가 한의원에 다니고 있었으며, 3예(9.7%)에서는 뇌졸중의 병력이 있음에도 아무런 치료도 받고 있지 않았다. 외래 검진을 받던 24명 중 11예(45.8%)에서만 심인성 뇌색전의 이차적 예방을 위해 항응고제 치료를 받았다. 나머지 13명 중 9명이 항혈소판제를 복용하였고 4명에서는 뇌색전의 예방을 위한 조치가 없었다. 특히 비판막성 심방세동, 확장형심근병증 그리고 좌심실벽 운동이상에서는 심인성 뇌색전의 이차적 예방을 위해

항응고제 치료를 받은 예가 거의 없었다. 항응고제를 투여한 11예의 INR은 1.5이상이 5예(45.5%)였으며 1.5미만이 6예였다. INR 2이상은 1예로 판막성 심방세동을 가진 환자에서 였다.

4. 결 론

심인성 뇌색전 환자 124명을 대상으로 어떻게 뇌색전의 예방 치료에 대한 실태를 조사한 결과 국내에서는 서구에서보다 류마티스성 판막 질환에 의한 뇌색전의 비율이 높았으며, 심질환의 병식을 가진 환자 중 정기적인 외래 진료를 받지 않거나 한방 치료에 의존하는 예가 적지 않았고, 외래를 다닌 경우에도 기계판을 가진 환자를 제외한 대부분의 예에서 일차적 예방을 위하여 항응고요법이 이루어지지 않고 있었고, 항응고요법이 꼭 필요한 이차적 예방의 경우에도 이행되지 않은 예가 많았다. 또, 색전증의 병력이 있는 후나 판막질환이 동반된 예에서 항응고요법의 빈도가 높았으며, 항응고제가 투여 된 경우에도 일반적으로 권장되고 있는 치료 용량에 미치지 못하는 예가 많았다. 결론적으로 심인성 뇌색전증 환자의 대부분에서 이의 예방을 위한 적절한 치료를 받지 않았음을 알 수 있었으며 심인성 뇌색전증의 예방이 중요함을 고려할 때 임상인들의 적극적인 항응고요법 및 환자에 대한 계몽이 필요할 것으로 사료되었다.

제 8 절

응급실을 방문한 급성 뇌졸중 환자들의 도착시간 관련요인에 관한 연구

1. 연구 개관

허혈성 뇌졸중은 급성기의 치료가 매우 중요한데 최근 허혈성 뇌졸중의 치료로 부상하고 있는 혈전 용해술이 시행되어 좋은 결과가 보고되고 있다(Laffel 등, 1984; Barsan 등, 1989; Rosenbaum 등, 1991). 이 치료를 적응증(indication)이 되는 환자에게 시행하는데 가장 중요한 요소는 뇌졸중 발생으로부터 치료를 시행할 때까지의 시간이며, 가역적인 시기에 이 시술을 시행하여 재관류(reperfusion)가 이루어진 경우 환자의 신경학적 장애는 뚜렷한 감소를 보이게 된다. 그러므로 무엇보다 뇌졸중 환자의 급성기 치료에서 중요한 요소는 증상 발현으로부터 얼마나 빠른 시간 내에 적절한 치료를 시행할 수 있는 병원에 도착하는가 하는 점이다. 이에 따라 뇌졸중 환자들의 응급실 도착 시간에 영향을 주는 인자들을 규명하기 위한 연구의 필요성이 대두되는데, 서구의 경우 이런 연구들이 보고되어 있으나(Alberts 등, 1990; Feldmann 등, 1993; Hackett 등, 1969; Harper 등, 1992; Kay 등, 1992; William 등, 1993) 국내연구는 드문 실정이다.

2. 연구 대상 및 방법

가. 대상

본 연구는 1년간 대학병원 응급실을 방문하였던 급성 뇌졸중 환자 208명을 대상으로 연구를 수행하였다. 뇌 컴퓨터 단층 촬영, 혹은 뇌 자기 공명 영상 촬영을 시행하여 뇌경색 또는 뇌출혈에 부합되는 소견을 보이고 발병 72시간 이내에 응급실에 도착한 환자들만을 연구에 포

함시켰다.

나. 방법

본 연구를 위하여 Protocol of Acute Stroke at Seoul National University Hospital을 고안하여 전향적 연구를 수행하였다. 이 프로토콜에는 급성 뇌졸중 환자들의 인구 동태학적 특성(성별, 연령, 교육 수준등)과, 뇌졸중 발생 장소, 발생 시각과 타 의료기관 방문 여부 및 의료 기관의 종류, 이용한 교통수단, 과거 뇌졸중의 병력, 뇌졸중에 대한 교육을 받은 적이 있는지 여부, 의식장애 유무, 최종 진단 등에 관한 항목들이 포함되어 있으며 응급실 도착 시각을 기록하여 뇌졸중 발생으로부터 서울대학교병원 도착까지의 총 소요 시간을 계산하였다. 설문지의 작성은 신경과 전공의들에 의하여 이루어졌으며 환자의 병력 청취 및 신경학적 검사를 마치고 환자에 대한 처치 명령을 내린 후 즉시 기록하는 것을 원칙으로 하였다. 최종적인 뇌졸중의 진단은 환자의 발병 양상, 증상 및 징후가 뇌혈관의 이상에 의한 것으로 판단되고 뇌 컴퓨터 단층 촬영 혹은 뇌 자기공명 영상 촬영에서 부합되는 소견을 보일 때로 하였고 필요시 부가적으로 자기공명 혈관 조영술, 뇌혈관 초음파 검사, 뇌척수액 검사 등을 시행하여 뇌경색, 뇌출혈, 일과성 뇌허혈, 지주막하 출혈로 구분하였다.

다. 결과 분석

수집된 자료는 PC-SAS Ver 6.04 프로그램을 이용해 통계적 분석을 시행하였는데 인구동태학적 변수와 임상적 변수에 대하여 분산분석(ANOVA: Analysis of Variance)을 이용한 단변수 분석을 시행하고 단변수 분석상 유의성이 인정되는 변수들을 독립변수로 삼고 병원도착 소요시간을 종속변수로 하는 다변량 회귀분석의 통계기법을 이용하여 각 변수들이 병원도착 소요시간에 기여하는 정도를 파악하였다.

3. 결 과

연구대상 208 중 72시간이내에 도착하였던 환자는 168명이었으며 평균소요시간은 21.1시간이었으며 6시간 이내에 도착한 수가 67명 (39.9%), 6시간 이후로부터 72시간이내에 도착한 수가 101명(60.1%)이었다. 대상 환자들의 인구동태학적 변수에 대한 분산분석 결과에서 성, 연령, 환자의 교육 수준에 따른 도착시간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 임상적 변수들에 대한 분산분석 결과에서 하루중의 발생시기 및 계절에 따른 발생, 환자가 뇌졸중 발생 이전에 뇌졸중에 대한 교육을 받았는지의 여부와 과거 뇌졸중의 병력 유무는 도착시간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 뇌졸중 발생지역으로부터 병원까지의 거리에 따른 도착시간의 정도는 유의한 차이가 관찰되었다 ($p < 0.05$). 특히 뇌졸중이 경기도 보다 먼 지방에서 발생하였던 경우 타 지역들에 비하여 도착시간이 연장되어 있었다. 타 병원 경유 여부, 뇌졸중의 유형, 의식 장애의 유무, 병원 도착시 이용한 교통 수단 등의 변수에 대해서도 도착시간의 차이가 유의하게 관찰되었다 ($p < 0.05$). 즉, 뇌졸중의 유형중 뇌경색으로 진단된 환자군과 의식장애가 없었던 환자군에서 소요된 시간이 더 길게 관찰되었으며, 타병원을 경유하지 않고 직접 서울대학교병원을 방문한 환자군과 119 구급대를 이용하였던 환자군에서 소요된 시간이 짧았다.

4. 결 론

급성기 뇌졸중의 증상 발현으로부터 병원 도착까지의 시간을 결정하는 일반 국민들의 의식과 환자 이송 체계상의 문제를 분석한 결과 119구급대를 이용한 경우에 응급실 도착시간이 단축되는 경향을 보였고, 뇌졸중 유형이 뇌경색인 경우, 원거리에서 뇌졸중이 발생한 경우, 의식장애가 없는 경우, 타 의료기관, 특히 한방병원을 경유한 경우 도착시간이 연장되는 경향을 보였으며, 각 변수들의 영향을 보정할 때 뇌

졸중 발생지역으로부터의 거리, 뇌경색의 여부 및 119 구급대의 이용 여부 등의 변수가 유의하게 도착시간에 영향을 미쳤다. 반면 환자의 뇌졸중 발생 이전 뇌졸중에 대한 교육 여부와, 과거 뇌졸중의 병력등은 도착시간에 영향을 주지 않는 결과를 보였다는 점에 비추어 볼 때, 향후 뇌졸중 환자의 응급처치와 후속조치등에 관하여 효과적인 교육과 지속적인 홍보가 필요한 것으로 사료된다.

제 4 장

연구개발목표 달성도 및 대외 기여도

허혈성 뇌졸중을 실험적으로 연구하기 위해 보통 두가지 동물실험 모델이 사용되는데 국소혈류를 차단하고 영구적 허혈을 주는 국소허혈 모델과 전뇌에 일과적으로 허혈을 가하는 전뇌허혈모델이 그것인데, 두 모델은 허혈에 대한 신경세포의 반응 및 손상을 연구한다는 점에서 공통점을 지니고 있으나 병태생리학적으로는 차이를 보이는데, 임상적으로는 전자가 급성뇌경색에 가까운 형태인 반면 후자는 심장마비 등에 의한 허혈성/저산소성 뇌증에 보다 가까운 모델이라고 할 수 있다. 본 연구를 통해 rat를 이용해 국소뇌경색 모델을 만들고, gerbil을 이용해 전뇌허혈을 모델을 확립하게 되었는데 이는 향후 지속적으로 허혈성 뇌질환 연구를 수행할 수 있는 동물모델로 사용할수 있는 기반을 확립했다는 측면에서 고무적이라고 할 수 있을 것이다. 동물실험을 통해 달성된 결과는 일차적으로 국소 뇌경색에 대한 lazaroid, 그리고 전뇌허혈에 대한 lamictal의 치료효과를 입증하는데 성공했다고 할 수 있다. 향후 이들 약제를 기전이 다른 신경보호제제와 복합투여하는 방법 등을 실험할 수 있는 기틀을 마련한 것으로 여겨진다.

허혈성 뇌졸중에서 뇌혈류초음파 검사법이나 Acetazolamide SPECT 검사법의 유용성과 한계성에 대해서도 새로운 결과를 제시할 수 있었으며 이런 비침습적 검사법들을 적절히 사용함으로써 뇌혈관조영술과 같은 침습적 검사를 대체하는데 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

뇌졸중에 선행하는 일과성뇌허혈발작이나 심인성색전증의 예방치료 실태에 관한 연구는 국내 뇌졸중의 역학적 연구에서 중요한 기여를 하였다고 생각되며, 급성기 뇌졸중 환자들의 응급실 내원 실태에 관한 연

구 역시 그 결과가 시사하는 바가 큰 것으로 사료되며 향후 의학적, 사회적으로 이 분야의 기초적 자료로 활용될 수 있을 것으로 보인다.

뇌졸중의 호발연령은 중년 이후로 이들은 왕성한 활동을 하는 사회의 핵심층이라고 할 수 있는데 이 계층이 뇌졸중에 의해 노동력을 상실하고 가정 및 경제적으로 어려움에 처하게되는 것은 국가 경제적, 사회적으로 큰 손실이 아닐 수 없다고 할 것이다. 따라서 이들의 사망률 및 불구 이환율을 최소화시키는 것은 이런 손실을 최소화하고 국가 경제 및 사회 안정에 도움을 줄 수 있으리라고 본다. 한편 국내의 특수한 상황으로 일반인들은 아직도 뇌졸중을 '불치의 병'으로 잘못 인식하고 있는데 이는 현재까지도 급성기 뇌졸중 치료가 만족스럽지 못한 때문일 것이다. 이 때문에 환자들은 발병 직후 과학적으로 입증되지 않은 치료법을 택함으로써 귀중한 치료시기를 놓치고 막대한 경제적 손실을 입게 되며 나아가 의료체계의 혼란이라는 심각한 결과를 가져오게 될 것이다. 그러나 급성기 치료시기를 놓치게 되면 뇌세포의 손상을 줄일 수 없고 결국 사망이나 심각한 불구 장애에 이를 가능성이 매우 높아지게 된다. 따라서 본 연구의 결과들을 활용해 사회문화적 측면에서의 홍보 및 계몽도 함께 이루어져야 비로소 뇌졸중 정복에 한걸음 더 접근할 수 있을 것으로 사료된다.

제 5 장

연구개발 결과의 활용계획

1. 국소허혈모델에서의 lazaroid의 효용성의 입증은 향후 임상적으로 뇌경색 환자의 급성기 치료제로 사용될 수 있는 가능성을 시사한다. 단 부작용, 적절한 투약 용량 및 투여시기에 대한 추후 연구가 보완되어야 할 것이다. 연구결과는 기초의학 분야에도 파급효과를 낼 수 있을 것으로 보이는데, 현재까지 허혈성 뇌졸중에 대한 적절한 치료제가 개발되어 있지 않은 실정에서 급성기 뇌허혈에서 신경보호 효과를 지닌 새로운 신경보호제를 발견해내는 것은 이로부터 많은 새로운 치료적 시도를 가능하게 해준다는 점에서 중요한 의미를 지닌다고 할 것이다.

2. 전뇌허혈모델에서 lamictal을 투여해 신경세포 보호효과를 얻을 수 있다는 사실로부터 향후 심정지, 일산화탄소 중독 등의 환자에서 발생하는 후유증인 지연성 저산소성뇌증의 치료에 임상적으로 적용할 수 있는 토대가 마련되었다고 할 것이며, 실제로 lamictal이 현재 항경련제로 널리 사용되고 있다는 사실을 고려할 때 곧바로 임상시험을 계획할 수 있을 것으로 사료된다.

3. 경두개초음파 검사를 이용한 두개내 혈관의 협착 및 폐색의 진단법은 검사의 비침습성, 용이성 및 경제성의 측면에서 허혈성 뇌졸중 환자의 진단 및 치료효과 판정 등에 중요한 역할을 할 것으로 기대된다. 향후 자기공명혈관조영술 등과 함께 이용될 경우 기존의 혈관조영술을 상당부분 대체할 수 있을 것으로 사료된다.

4. Acetazolamide SPECT를 비침습적 검사인 자기공명혈관촬영술, 경두개초음파검사 등과 복합적으로 적용함으로써 관혈적 검사인 기존의 뇌혈관조영술을 대체하는 효과를 얻을 수 있고, 또한 근위부 뇌혈관의 폐색이 있는 환자에서 뇌혈류예비능을 측정함으로써 수술적 치료 등의 향후 처치 방침 수립에 도움을 받을 수 있을 것으로 기대된다.

5. 뇌졸중 치료에 있어 치료시작 시기는 향후 예후에 매우 중요한 영향을 미치는데, 실제로 증상 발병 후 6시간 이상 경과하여 대학병원 응급실로 내원한 환자가 40% 이상인 것으로 나타났으며 지연 요인은 뇌졸중 치료에 대한 국민들의 인식 부족과 환자 이송 체계에 문제가 있음으로 밝혀져 이 연구를 토대로 향후 뇌졸중 치료에 대한 대 국민 홍보 및 계몽, 그리고 응급의료 체계의 구조적 개선이 이루어져야 할 것으로 사료되었다.

6. 우리나라에서는 약 18%의 환자들에서 일과성 허혈발작이 뇌경색에 선행하는 것으로 나타났는데 일과성 허혈발작이 조만간 뇌경색을 일으킬 위험신호임을 감안할 때 이런 사실을 적극적으로 홍보해야 할 것이며, 이런 환자들에서 보다 적극적인 항혈전요법 등을 통해 뇌경색을 예방하도록 해야 할 것이다.

7. 심인성 뇌색전은 우리나라에서는 뇌혈관 질환의 중요한 원인으로 알려져 있으나 심장병 환자들에서 예방을 위한 적절한 항응고 치료가 적절히 이루어지지 못하고 있는 것으로 나타났으므로 향후 심장병 환자에서 뇌졸중의 예방을 위하여 항응고제 또는 항혈소판제를 투여해야 한다는 사실을 널리 홍보하고 최적용량의 항응고 치료를 시행해야 할 것이다.

제 6 장 참 고 문 헌

Abe K, Aoki M, Kawagoe J, Yoshida T, Hattori A, Kogure K, Itoyama Y(1995) Ischemic delayed neuronal death- A mitochondrial hypothesis. Stroke 26: 1478-89

Adams HP, Bendixen B, Kappelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh III EE, et al(1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Stroke 24 : 35-41

Alberts MJ, Bertels C, Dawson DV (1990) : An analysis of time of presentation after stroke. JAMA 263:65-68

Barsan WG, Brott TG, Olinger CP et al. (1989) : Early Treatment of Acute Ischemic Stroke. Annals of Internal Medicine 111:449-451

Bogousslavsky J, Regli F (1986a) : Borderzone infarctions distal to internal carotid artery occlusion: prognostic implications. Ann Neurol. 20:346-350.

Bogousslavsky J, Melle GV, Regli F(1988): The Lausanne stroke registry : Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 19 : 1083-92

Camerlingo M, Casto L, Censori B, et al. (1993) Transcranial doppler in acute ischemic stroke of the middle cerebral artery territories. Acta Neurol Scand 88: 108-111

Cerebral embolism task force(1986) : Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 43:71-84

Cerebral embolism task force(1989) : Cardiogenic brain embolism. Second report of cerebral embolic task force. Arch

Neurol 46:727-741

Clark WM, Hazel JS, Coull BM(1995) Lazaroids. CNS pharmacology and current research. Drugs 50(6): 971-83

Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al(1991) : Canadian atrial fibrillation anticoagulation(CAFA) study. J Am Coll Cardiol 18:349

Cote R, Barnett HGM, Taylor DW (1983) : Internal carotid occlusion: a prospective study. Stroke 14:898-902.

Crockard A, Iannotti F, Hunstock AT, Smith RD, Harris RJ, Symon L(1980) Cerebral edema following carotid occlusion in the gerbil. Stroke 11: 494-8

European atrial fibrillation trial study group(1993) : Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. Lancet 342:1255-1262

Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al.(1992) : Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 327:1406-1412

Feldmann E, Gordon N, Brook JM et al. (1993) : Factors associated with Early Presentation of Acute Stroke. Stroke 24:1805-1810

Fisher M (1954) : Occlusion of the carotid arteries. AMA Arch Neurol Psychiatry 72:187-204.

Hackett TP, Cassern NH (1969) : Factors contributing to delay in responding to the signs and symptoms of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 24:651-658

Hall ED, Andrus PK, Smith SL, Oostveen JA, Scherch HM, Lutzke BS, Raub TJ, Sawada GA, Palmer JR, Banitt LS, Tustin JS, Belonga

KL, Ayer DE, Bundy GL(1996) Neuroprotective efficacy of microvascularly-localized versus brain-penetrating antioxidants. Acta-Neurochir-Suppl-Wien. 66:107-13

Harper GD, Haigh RA, Potter JF, et al. (1992) : Factors delaying hospital admission after stroke in Leicestershire. Stroke 23:835-838

Hedera P, Bujdakova J, Traubner P (1995) : Effect of collateral flow patterns on outcome of carotid occlusion. Eur Neurol 35:212-216.

Kay R, Woo J, Poon WS (1992) : Hospital arrival time after onset of stroke. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 55:973-974

Kirino T, Sano K.(1984) Fine structural nature of delayed neuronal death following ischemia in the gerbil hippocampus. Acta Neuropathol. 62: 209-18

Koudstaal PJ, Van Gijn J, Staal A, Duivenvoorden HJ, Gerritsma JGM, Kraaijeveld CL(1986) : Diagnosis of transient ischemic attacks: Improvement of interobserver agreement by a check-list in ordinary language. Stroke 17 : 723-8

Kraaijeveld CL, Van Gijn J, Schouten HJA, Staal A(1984) : Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischemic attacks. Stroke 15 : 723-5

Laffel GL, Braunwald E. (1984) : Thrombolytic therapy. N Engl J Med. 311 : 710-717

Lees G, Leach MJ (1993) Studies on the mechanism of action of the novel anticonvulsant lamotrigine using primary neuroglial cultures from the rat cortex. Brain Res 612: 109-9

Leitch JW, Birbara T, Freedman B, et al. (1989) : Factors influencing the time from onset of chest pain to arrival at the hospital. Med J Aust 150 : 6-10

Lindegaard KF, Bakke SJ, Aaslid R, Nornes H (1986) Doppler diagnosis of intracranial artery occlusive disorders. JNNP 49: 510-518

Messenheimer J. Lamotrigine (1997) In: Wyllie E eds. The treatment of epilepsy: Principles and practice. Philadelphia, Williams & Wilkins, pp. 899-905

Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL(1978) : The Harvard cooperative stroke registry: A prospective registry. Neurology 28 : 754-62

Norrving B, Nilsson B, Risberg J (1982) rCBF in patients with carotid occlusion: resting and hypercapnic flow related to collateral pattern. Stroke 13:155-62

Paroni R, De-Vecchi E, Lubatti L, Conti E, Beretta C, Rinaldi P, Kienle MG, Trazzi R.(1995) Influence of the 21-aminosteroid U74389F on ischemia-reperfusion injury in the rat. Eur J Pharmacol 294(2-3):737-42

Powers WJ (1991) Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. Ann Neurol 29:231-40

Powers WJ, Press GA, Grubb RL, et al. (1987) The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. Ann Int Med 106:27-35

Radu EW, Moseley IF (1978) : Carotid artery occlusion and computed tomography. Neuroradiology 17:7-12.

Ringelstein EB, Zeumer H, Angelou D (1983) : The pathogenesis of strokes from internal carotid artery occlusion: diagnostic and therapeutic implications. Stroke 14:867-875.

Rodda RA, Path FRC (1986) : The arterial patterns associated with internal carotid disease and cerebral infarcts. Stroke. 17:69-75.

Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ (1994) Transcranial doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. Stroke 25: 1931-1934

Rosenbaum D, Zabramski J, Frey J, et al. (1991) : Early Treatment of Ischemic Stroke With a Calcium Antagonist. Stroke 22 : 437-441

Shuaib A, Mahmood RH, Wishart T, Kanthan R, Murabit MA, Ijaz S, Miyashita H, Howlett W(1995) Neuroprotective effects of lamotrigine in global ischemia in gerbils. A histological, in vivo microdialysis and behavior study. Brain Res 702: 199-206

Smith SE, Meldrum BS (1995) Cerebroprotective effect of lamotrigine after focal ischemia in rats. Stroke. 26: 117-22

Wiard RP, Dickerson MC, Beek O, Norton R, Cooper BR(1995) Neuroprotective properties of the novel antiepileptic lamotrigine in a gerbil model of global ischemia. Stroke 26(3): 466-72

Wiener LMR, Berry RG, Kundin J (1964) : Intracranial circulation in carotid occlusion. AMA Arch Neurol 11:554-561.

William G, Barsan WG, Thomas G et al. (1993) : Time of hospital presentation in patients with acute stroke. Arch Intern Med 153 : 2558-2561