

허혈성 뇌혈관 질환의 최신 치료

부산대학교 의과대학 내과학교실

신 영 우

New Treatment for Acute Ischemic Stroke

Yung Woo Shin, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

허혈성 뇌혈관 질환은 뇌혈류의 급작스런 감소로 초래되며, 대부분이 두개강내 또는 두개강외 뇌동맥의 혈전 때문이다. 최근에 와서는 혈전용해요법이 허혈성 뇌경색이 시작된지 3시간 이내에 시행될 수만 있다면 효과적임이 보고되어, 새로운 급성 허혈성 뇌혈관 질환의 치료법으로 인정되고 있다. 또 뇌실질이 허혈상태를 견딜수 있는 내적 능력을 향상시키는 약물인 뇌신경세포 보호제(neuroprotective agent)가 임상에 활용단계에 와 있어 급성 허혈성 뇌혈관 질환의 치료에 한 역할을 할 것으로 기대되고 있다. 즉 급성 허혈성 뇌혈관 질환에는 뇌신경세포 보호제 치료 및 혈전용해요법의 병합 치료가 새로운 치료법으로 인정되어 가고 있는 추세에 있다고 하겠다. 다음에는 이 혈전용해요법과 뇌신경세포 보호제에 대하여 소개하고자 한다.

1. 혈전용해요법

허혈성 뇌경색은 뇌혈류가 갑자기 차단될 때 일어난다. 이 원인은 1/3이 심장에서 기인하는 색전(embolus) 때문이며, 나머지는 두개강내 또는 두개강외 동맥경화증에서 기인하여 일어난다. 동맥경화증은 동맥경화반(plaque)이 파열하

여 혈전을 형성하고 혈류를 장애하거나, 파열된 동맥경화반의 내용물 또는 이 때문에 생긴 혈전이 떨어져 나가서 원위부의 혈관을 막는 소위 artery-to-artery embolism을 일으켜서 뇌경색을 일으키는 것이다. 따라서 허혈성 뇌경색증의 원인으로 혈전이 주기전이 되기 때문에 적절한 혈전용해요법으로 상태의 호전이 기대되고 있는 것이다. 심장 또는 경색부위보다 근위부 동맥경화증으로부터 기인하는 혈전증(embolism)이 주원인인 급성 허혈성 뇌혈관 장애 즉 뇌경색증은 경색부의 혈관 자체에는 동맥경화증이 없다는 점이 경색을 일으킨 부위의 관상동맥 동맥경화증이 경색의 주원인인 심근경색증과는 다르다. 따라서 뇌경색증은 혈류장애를 일으킨 혈전이 일단 용해되고 재관류가 일어나면 심근경색증과는 달리 재폐색이 문제되지 않는 차이점이 있다. 이 때문에 뇌경색증은 심근경색증보다 혈전용해요법의 더 좋은 대상으로 믿어지고 있다.

허혈성 뇌혈관 질환의 혈전용해요법에 있어 가장 중요한 문제는 비가역적 뇌세포 장애가 일어나기 이전에 혈전을 용해하여 혈류를 재개통 시키고자 하는 것이다. 만약 비가역적 뇌세포 손상이 지금까지 믿고 있어온 것과 같이 5분정도의 혈류장애로 일어난다면 실제 치료는

불가능하다고 하겠다. 그러나 최근의 연구결과를 보면 비가역적 뇌세포 손상은 허혈의 기간뿐만 아니라 허혈의 정도와도 관련이 있음이 알려져 있다. 심정지때는 뇌혈류가 완전히 차단되고 이 상태가 수분 지속되면 뇌세포는 비가역적 손상을 받게 되지만, 뇌경색 때는 이와는 다른 상태인 것이다. 즉 뇌경색 때는 한 혈관만 장애가 발생하기 때문에 경색 중심부는 혈류가 심하게 장애받지만 주위는 즉허혈성 penumbra는 측부 순환에 의해서 수시간동안 비가역적 뇌세포 손상을 받지 않고 견딜수 있을 정도의 혈류가 공급된다고 한다. 정상적으로 인간의 뇌는 50ml/100gm의 혈액을 공급받고 있으며 penumbra로 실제 15~25ml/100gm의 혈류가 공급되고 뇌세포는 수시간동안 비가역적 손상을 받지 않고 생존할 수 있다는 것이다. 따라서 혈전용해요법은 이 penumbra를 소생시킴으로 허혈성 뇌혈관 장애로 인한 신경학적 이상을 최소화 하는데 그 목적이 있다고 하겠다. 그리고 급성 허혈성 뇌혈관 장애 때 혈전용해요법으로 효과를 기대할 수 있는 경우는 뇌경색이 발병하고 3시간 이내에 경색부위 폐색혈관이 재개통 될 때라고 한다. 즉 소위 therapeutic window는 대략 3시간 정도인 것이다.

지금까지 널리 사용되고 있는 혈전용해제로는 streptokinase, urokinase, t-PA가 있다. Streptokinase는 다른 약제에 비해 가격이 싸고 작용기간이 길다는 장점이 있지만 한편으로는 부작용이 많다는 단점이 있어 국내에서는 거의 사용되지 않고 있다. t-PA는 현재 국내에서 아직 의료보험적용 대상질환으로 허혈성 뇌졸증이 인정되지 않고 있기 때문에 국내에서는 대부분 urokinase가 사용되고 있다. 그리고 t-PA가 urokinase보다 더 효과적이라는 보고도 있지만 최근에는 별 차이가 없는 것으로 믿어지고 있다. 또 심장에서 기인하는 혈전증에서 보다 효과적인 것으로 보고되고 있다. 정주 t-PA는 체중당 0.9mg/kg(최대용량 90mg)을 먼저 10%를 한 번에 주입하고 나머지는 60분동안에 지속주입

한다. Urokinase는 100-150만 units를 급속히 정주한다.

혈전용해요법에서 가장 우려되는 부작용은 출혈이다. 출혈이 합병하는 빈도는 선택된 용해치료제, 사용된 용량, 대상 및 발병후 용해제를 투여할 때까지의 시간 등에 따라 크게 좌우됨이 알려져 있다. 출혈의 치료에는 cryoprecipitate 또는 fresh frozen plasma를 사용한다.

급성 허혈성 뇌혈관 장애에 있어 혈전용해요법의 지침은 다음과 같다.

- 1) 먼저 뇌단층촬영으로 뇌출혈이 제외되고, 증상이 발현된 후 3시간 이내인 허혈성 뇌졸증만 대상으로 한다.
- 2) 혈전용해요법 시행전에 환자 및 가족에게 이 치료의 유용성과 뇌출혈과 같은 부작용에 대한 설명과 이해, 동의를 구하여야 한다.
- 3) 이미 출혈성 경향이 있거나 최근의 뇌외상 또는 수술을 받아 혈전용해요법이 출혈을 일으킬 수 있는 위험이 높은 경우는 제외한다. 또 위장관 출혈의 위험이 있거나 혈압이 185/110mmHg 이상인 경우도 대상에서 제외한다.
- 4) 혈전용해요법 시행중과 시행후 최소한 24시간 동안은 집중적 치료가 가능한 환경에서 수시로 신경학적 검사를 시행해야 하며 특히 과도한 혈압상승은 출혈을 초래할 수 있으므로 주의와 처치를 요한다. 또한 도뇨관 삽입은 최소한 용해제 투여 후 30분까지는 피하고, 첫 24시간 동안은 중심 동정맥의 천자나 경비강 위장관 삽입도 가능한한 피한다.
- 5) 추적중 신경학적 증상의 악화가 보이면 일단 출혈성 합병증을 먼저 의심하여 적절한 조치를 해야 한다.
- 6) 혈전용해요법후 24시간내에는 항혈소판제제나 항응고제의 투여는 피한다.

2. 뇌신경세포 보호제 치료

허혈성 penumbra에 있는 신경세포가 허혈상

태를 더 오래 견딜 수 있게하는 약물을 뇌신경 세포 보호제라고 한다. 혈전용해요법으로 폐쇄된 혈관을 재개통하는 것은 효과적인 치료법이지만 실제 3시간 이내에 이 치료를 받을 수 있는 경우는 드물기 때문에 뇌신경세포 보호제에 대한 관심이 고조되고 있다. 즉 뇌신경세포 보호제를 허혈성 뇌혈관 장애가 의심되는 환자에게 바로 사용할 수만 있다면 예후를 개선시키는데 많은 도움이 될 것으로 기대되는 것이다.

뇌신경이 허혈상태가 되면 glutamate와 같은 신경전달 물질을 대량 방출하는데 이것이 NMDA ion channel을 개방시켜서 Na 및 Ca 이온이 세포속으로 다량 유입되고, 이 결과로 뇌신경 세포가 종창되고 세포를 파괴하는 각종 효소계가 활성화하여 신경세포의 괴사를 일으킴이 알려져 있다. 따라서 뇌신경세포 보호제는 NMDA 수용체에 대한 길항제로써 Aptiganel과 ACEA-1021이 소개되고 있다. Aptiganel은 1996년 6월부터 900명을 대상으로 최종 임상

실험을 하고 있으며, ACEA-1021은 부작용을 최소화한 약물로써 다른 유사 약물보다 더 유용할 것으로 기대되고 있는 실정이다. Lubeluzole은 glutamate로 활성화되는 nitric oxide synthase를 억제하는 약물이며, 실험적으로 허혈성 penumbra의 생존력을 향상시키는 것이 확인되고 있다. 임상실험 결과도 예후의 현저한 호전이 보고되고 있어 기대가 큰 약물이다.

결론적으로 앞으로는 일반인 및 임상 의사들에 대한 보다 적극적인 홍보 및 교육을 통해서 허혈성 뇌혈관 장애환자가 내원할 때까지의 시간을 단축하고, 응급실의 운영을 효과적으로 활성화하여 제한된 therapeutic window 안에 혈전용해 요법을 받을 수 있게 하고, 아울러 증상이 발현하고 30분 이내에 뇌신경세포 보호제를 투여함으로써 보다 많은 환자가 폐쇄된 뇌혈관의 재개통을 얻도록 하는 이 병합 치료법이 예후를 극적으로 개선하게 될것으로 기대된다.