



Case Report / 증례보고

간이식 환자의 뇌경색에 대한 한의학적 치료 증례보고

박상은*

동의대학교 한의과대학 한방내과

Case report of The liver transplant patient's cerebral infarction treated with Korean Medicine

Sang Eun Park*

Department of Korean internal Medicine, College of Korean Medicine,
Dong-Eui University

ABSTRACT

Objectives : Liver cancer usually appears in the setting of underlying liver disease. Liver transplantation has potentials to improve survival for patients with liver cancer. This case report was designed to assess the clinical effect of Korean medicine on liver transplant patient's cerebral infarction.

Methods : We provided Chiganpung Granule(Chodeungsan) to a patient who was 58 year old man complained of cognitive impairment and dysarthria. We checked the change of symptoms(K-MMSE, Aphasia Rapid Test) and liver function test and kidney function test.

Results : We observed that Chiganpung Granule(Chodeungsan) decreased cognitive impairment and dysarthria. Liver function test and Kidney function test was improved.

Conclusions : From the above results, it is considered that Korean medicine treatments is effective on liver transplant patient's cerebral infarction.

Key Words : liver transplant, cerebral infarction, Chiganpung, Chodeungsan, Korean Medicine

I. 서론*

1963년 Thomas Starzl에 의해 처음 시도된 간이식은 급성 간부전 및 만성 말기 간질환 환자의 효과적인 치료이다. 간이식 후의 1년 생존율은 1980년대까지 30%로 매우 낮았으나 면역억제제 cyclosporine으로 인해 1년 생존율이 60%로 증가되었다.¹⁾

하지만 뇌사자의 장기 기증이 간이식을 받으려는 환자에 비해서 부족하여 생체 간이식이 필요하게 되어 1994년 일본의 Hashikura 등이 최초로 성인에서 생체 간이식을 성공한 이후 생체 간이식의 시행 빈도가 급속도로 증가하고 있는 추세이다.²⁾ 우리나라의 뇌사자 발생 건수는 질병관리본부 장기이식관리센터의 자료에 따르면 100만 명당 5.3건으로 서구의 10-33건보다 부족하며 생체 간이식은 2000년 26건에서 2012년 920건으로 증가하였다.³⁾

뇌사자의 간이식에서 생체 간이식을 시행하면서 간이식의 빈도가 증가하고 있지만 간이식 환자에게 한의학적 치료를 시행한 국내 보고는 거의 없었다. 저자는 간이식 수술중 발생한 뇌경색으로 인해 인지장애, 언어장애를 주소로 하는 환자에게 許淑微의 <普濟本事方> 鈞藤飲이 原典이며 熄風, 健脾化痰하여 氣虛狹痰의 肝風內動을 치료하는 처방인 鈞藤散을 포함한 한의학적 치료를 통해 환자의 주소증과 간독성 및 신독성에 대한 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.⁴⁾

II. 증례

1. 연구대상

박00, 남자, 58세
2015. 11. 17부터 2015. 12. 18까지 치료 및 평가를 시행하였다.

2. 진단명 및 발병일

진단명 : Left Cerebral infarction
발병일 : 2015.7.17.

3. 주소증

인지장애, 언어장애
우반신 무력(식사 및 자가보행 가능)
두통

4. 과거력

간경변 : 2013 진단
간암 : 2014. 8 서울 K대 병원에서 진단, 색전술 3회 및 po-med
2015.7.17. 생체 간이식 수술
당뇨 : 2015 진단 po-med

5. 가족력

뇌경색 : 부모, 형, 누나
당뇨 : 부모

6. 현병력

본 환자는 2013년 간경변 진단후 타병원에서 치료를 받았음.
2014년 간암 진단받고 색전술 및 po-med 하였으나 소화불량, 체중감소, 피로, 복수 등의 증상이 지속되었음.
증상 악화 및 간암이 진행하여 부산 모대학 병원에서 2015. 7. 17 생체 간이식 수술을 받았으며 수술 후 상기 주소증이 나타나 Brain MRI 촬영을 통해 Lt. Cerebral infarction 을 진단 받고 2015. 11. 17까지 입원 치료 받았음.
상기 주소증이 지속되어 한의학적인 치료를 위해 입원
面紅目赤, 脈弦, 舌紅

7. 입원 시 복용 양방 처방

| | |
|-----------------|-----|
| 비리어드정 300mg 1T | Qd |
| 리스페리달정 1mg 1T | Qd |
| 관토톡정 20mg 1T | Qd |
| 노바스트정 10mg 1T | Qd |
| 하루날디정 0.2mg 1T | Qd |
| 록솔정 30mg 1T Bid | Tid |
| 발트렉스정 500mg 1T | Tid |
| 토파맥스정 100mg 2T | Bid |

*Corresponding author : Sang Eun Park, Dong-eui university Korean Medicine Hospital, 282, Jungang-ro, Nam-gu, Ulsan, 44679, Republic of Korea.
Tel : +82-52-226-8105, Fax : +82-52-256-0665, e-mail : pse@deu.ac.kr
• Received : June 2, 2016 / Revised : August 1, 2016 / Accepted : August 3, 2016

케프라정 1000mg 1T Bid
 케프라정 500mg 1T Bid
 데파코트정 500mg 1T Bid
 메치론정 1mg 1T Bid
 메치론정 4mg 1T Bid
 사이폴 엔 연질캡셀 100mg 1C Bid
 사이폴 엔 연질캡셀 25mg 1C Bid

8. 치료방법

1) 한약

治肝風 과립(鈞藤散, Tsumura 제조, 제일약품 소분제조판매), 1포를 Tid로 투약하였다. (Table. 1)

Table 1. Prescription of Chodeungsan

| herbal name | scientific name | amount(g) |
|-------------|--------------------------------------|-----------|
| 石膏 | CaSO ₄ ·2H ₂ O | 1.7 |
| 鈞鈞藤 | Uncaria rhynchophylla | 1.0 |
| 陳皮 | Citrus unshiu | 1.0 |
| 麥門冬 | Ophiopogon japonicus | 1.0 |
| 半夏 | Pinellia ternata | 1.0 |
| 茯苓 | Poria cocos | 1.0 |
| 人蔘 | Panax ginseng | 0.7 |
| 防風 | Saposhnikovia divaricata | 0.7 |
| 甘菊 | Chrysanthemum morifolium | 0.7 |
| 甘草 | Glycyrrhiza uralensis | 0.3 |
| 生薑 | Zingiber officinale | 0.3 |

2) 침

① 穴位

四神總, 百會
 양측 합곡, 太衝
 우측 曲鬢, 肩井, 曲池, 風市, 足三里, 縣鍾

② 치료방법

0.20mm × 30mm stainless steel (동방침구 제작소, 일회용 호침)
 穴位에 하루 1회, 20분간 유치하였다.

3) 뜸

하루에 1회 신기구로 神闕에 20분간 시행하였다.

9. 평가방법

Korean version of Mini-Mental State Exam

(K-MMSE)로 인지장애를 평가하였으며, Aphasia Rapid Test로 언어장애를 평가하였다.

Liver Function Test 와 Kidney Function Test 로 간독성 과 신독성을 평가하였다.

10. 치료경과

1) K-MMSE (Fig. 1)

K-MMSE 점수는 2015년 11월 20일 9점에서 2015년 12월 18일 16점으로 호전되었다.

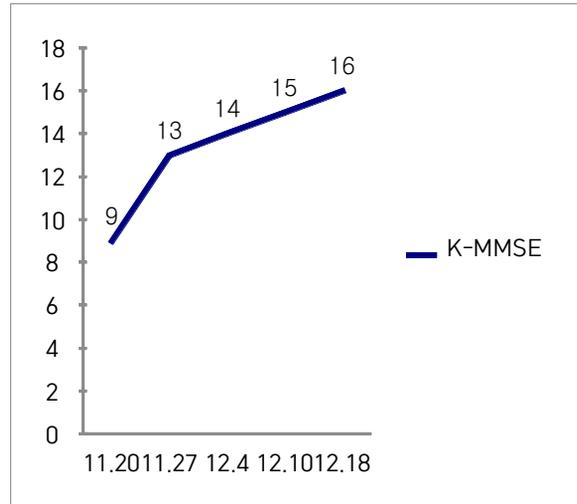


Fig. 1. The change of K-MMSE

2) Aphasia Rapid Test (Fig. 2)

Aphasia Rapid Test 점수는 2015년 11월 20일 17점에서 2015년 12월 18일 7점으로 호전되었다.

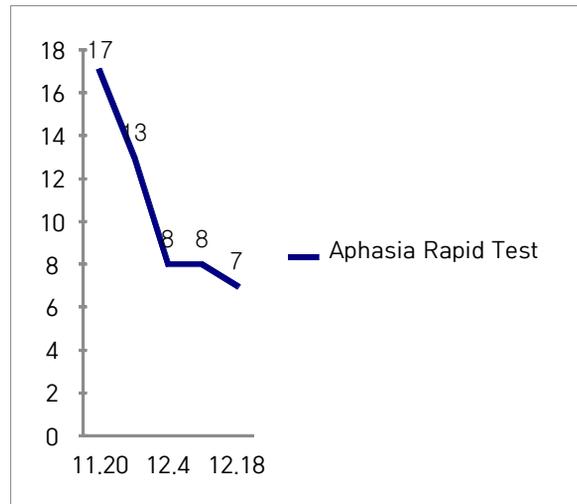


Fig. 2. The change of Aphasia Rapid Test

3) Liver Function Test(Table. 2)

AST, ALT, Albumin, γ -GTP 는 4회 검사에서 정상범위를 유지하였다.

ALP는 2015년 11월 18일 검사에서 정상수치 보다 높았으나 2015년 12월 3일 검사에서 정상범위로 감소하여 유지되었다.

Bilirubin은 2015년 11월 18일 검사에서 정상수치 보다 높았으나 2015년 11월 27일 검사에서 정상범위로 감소하여 유지되었다.

LDH는 2015년 11월 18일 검사에서 정상수치 보다 높았으며 2015년 12월 17일 검사에서도 정상수치보다는 높았으나 11월 18일 검사보다는 감소하였다.

Total protein은 2015년 11월 18일 1차 검사에서 정상수치 보다 낮았으며 2015년 12월 17일 4차 검사에서도 정상수치보다 낮았다.

Table 2. The serial change of Liver Profile

| | 11.18 | 11.27 | 12.3 | 12.17 | normal value |
|---------------------|-------|-------|------|-------|--------------|
| AST(U/L) | 24 | 15 | 16 | 16 | 8 - 35 |
| ALT(U/L) | 17 | 10 | 8 | 8 | 5 - 35 |
| ALP(U/L) | 282 | 279 | 270 | 201 | 75 - 270 |
| Billirubin(mg/dl) | 1.8 | 1.3 | 0.4 | 0.6 | 0.3 - 1.3 |
| Total protein(g/dl) | 5.8 | 5.9 | 5.9 | 5.6 | 6.3 - 8.3 |
| Albumin(g/dl) | 4.0 | 4.1 | 4.0 | 3.9 | 3.5 - 5.3 |
| LDH(U/L) | 435 | 372 | 416 | 367 | 160 - 360 |
| γ -GTP(U/L) | 37 | 24 | 21 | 19 | 0 - 70 |

4) Kidney Function Test (Table. 3)

BUN은 2015년 11월 18일 검사에서 정상수치 보다 높았으나 12월 17일 4차 검사에서도 정상수치보다 높았으나 지속적으로 감소하였다.

Creatinine은 2015년 11월 18일 1차 검사에서 정상수치 보다 낮았으며 2015년 12월 17일 4차 검사에서도 정상수치보다 낮았다.

Table 3. The serial change of BUN & Creatinine

| | 11.18 | 11.27 | 12.3 | 12.17 | normal value |
|-------------------|-------|-------|------|-------|--------------|
| BUN(mg/dl) | 38 | 35 | 29 | 27 | 8-20 |
| Creatinine(mg/dl) | 1.2 | 1.2 | 1.5 | 1.2 | 0.7-1.3 |

III. 고찰

만성 간질환은 우리나라의 주요 만성 질환 중의

하나로 대부분 B형, C형 간염 바이러스, 알코올, 지방간 등에 의해 발생하며, 염증반응과 치유 과정이 반복되면서 간경변증이나 간암으로 진행되는 자연경과 과정을 거치게 된다.⁵⁾

간세포암은 2000년 이후 통계에서 전 세계적으로 남자에게는 5번째, 여자에게는 8번째로 흔한 암으로 전체 암의 5.6%를 차지하고 있다. B형 간염의 유병률이 서양보다 높은 우리나라의 경우, 2007년 한국 중앙 암등록 사업 연례 보고서에서 원발성 간암은 위암, 갑상선암, 대장암, 폐암에 이어 5위의 발생빈도를 보이고, 5.9%의 유병률을 보이고 있다.⁶⁾

Barcelona Clinic Liver Clinic(BCLC) 병기 A에 해당하는 간암의 근치적 치료법은 간이식, 간절제술 혹은 고주파열치료술 등이 있으며 이들을 적절히 시행할 경우의 5년 생존율은 50%를 넘는다. 밀란 기준에 해당되는 간암에 대한 간이식술의 5년 생존율은 75%를 기대할 수 있고, 최근에는 5년 생존율이 50%를 상회하는 성적을 기대할 수 있는 간이식 정응증의 확대에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.⁷⁾⁸⁾

간이식 후 발생하는 합병증은 감염, 이식장기부전, 급성신부전, 흉수의 발생, 간동맥 혈전, 경련 등 신경학적 이상, 수술과 관련된 문제, 각각의 면역억제제로 인한 부작용 등이 있다. 간이식 환자의 생존율은 임상중례의 증가로 인한 수술 적응증의 확대, 담관 재건술, 혈관문합 등의 수술 술기의 향상, 면역억제제의 발전, 간이식 후 발생하는 합병증에 대한 적절한 대처 등으로 과거에 비해 향상되었다.⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾

본 증례의 환자는 2013년 간경변, 2014년 간암을 진단 받고 치료를 받았으나 악화되어 2015년 7월 17일 생체 간이식 수술을 받던 중 뇌경색이 발생하여 인지기능 장애, 언어장애, 두통을 주소로 내원하였다. 환자는 뇌경색 발생 전 간경변, 간암등으로 인해 체력 저하가 심했으며 面紅目赤, 脈弦, 舌紅하여 肝風內動으로 인한 뇌경색과 그로 인한 인지장애, 언어장애로 진단하였다. 또한, 간이식으로 인해서 환자가 면역억제제 등을 복용하고 있어 복용하는 약제의 정량화와 규격화를 위해 Tsumura 제약에서 제조된 治肝風 과립(鈞藤散)을 처방하였다. 鈞藤散은 平肝熄風하는 鈞藤, 菊花, 理氣化痰하는

半夏, 乾薑, 陳皮, 補氣健脾하는 茯苓, 人蔘, 清熱하는 石膏, 滋陰하는 麥門冬, 去風하는 防風으로 구성되어 있다. 釣藤散은 상기한 본초로 구성되어 氣虛挾痰의 肝風內動을 치료하며 熱症과 陰虛가 동반하는 경우에도 적용이 가능한 처방이다.⁴⁾

肝風內動으로 뇌졸중이 발생하여 釣藤散이 투여된 73례의 임상적 특징으로 발병시 정황은 過勞가 28.77%로 가장 많았다. 입원 시 주소증은 半身不隨, 不仁이 가장 많았으며 言語蹇澁, 頭痛, 眩暈, 腹大動脈亢進, 項強, 不眠, 目赤, 胸悶, 四肢痙攣, 惡心嘔吐, 昏迷或 昏睡 등의 順이었다. 증상별 호전도는 頭痛, 眩暈, 項強, 目赤, 四肢痙攣, 腹大動脈亢進 등이 유효율이 높게 보고되었다.¹²⁾

釣藤散은 고혈압에 대한 수축기 혈압과 확장기혈압에 대한 혈압강하 작용, 말초순환저항의 저하 및 QOL(Quality of Life)을 높이는 것으로 보고되고 있다. 또한, 긴장형 두통, 뇌혈관장애 환자의 만성 두통 및 뇌혈관성 치매, 알츠하이머형 치매의 개선에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.¹³⁾

인지기능 개선에 釣藤散이 작용하는 기전은 허혈성 동물에서 Macrophage colony stimulating factor의 mRNA 발현을 증가시켜 뇌에서 신경 보호 작용을 하며 Central cholinergic system을 정상화시켜 만성적인 중추 혈류량 감소로 인한 인지 능력 저하를 개선시키는 것으로 보고되었다.¹⁴⁾¹⁵⁾

釣藤散의 인지기능 장애에 대한 이중맹검을 통한 연구에서도 釣藤散 투여군이 Mini Mental State Examination score를 유의적으로 증가시킨다는 보고되었다.¹⁶⁾

본 증례에서 인지기능 장애는 K-MMSE를 통해 평가하였으며, 점수는 11월 20일 9점에서 11월 27일 13, 12월 4일 14, 12월 10일 15, 12월 18일 16으로 지속적으로 상승하여 환자의 인지기능의 호전이 확인되었다.

언어장애는 Aphasia Rapid Test를 통해 평가하였으며, 점수는 11월 20일 17점에서 11월 27일 13, 12월 4일 8, 12월 10일 8, 12월 18일 7로 지속적으로 감소하여 환자의 언어장애의 호전이 확인되었다.¹⁷⁾

본 증례의 환자는 뇌경색으로 인한 인지장애, 언어장애가 주소지만 간이식을 받은 환자로 주소 증상의 호전도 중요하지만 한의학적 치료가 환자의

이식된 간손상을 유발하는 지에 대한 확인이 필요하다고 사료되어 간기능 검사를 시행하였다. 11월 18일 간기능 검사에서 AST 24U/L, ALT 17U/L, ALP 282U/L, Bilirubin 1.8mg/dl, Total protein 5.8g/dl, Albumin 4.0g/dl, LDH 435U/L, γ -GTP 37U/L 였다. AST, ALT, Albumin, γ -GTP는 정상이었으며 12월 17일 검사까지 모두 정상이었다. ALP는 11월 18일 282U/L로 높았으나 12월 3일 270U/L로 정상범위였으며 12월 17일 201U/L로 유지되었고, Bilirubin은 11월 18일 1.8mg/dl로 높았으나 11월 27일 1.3mg/dl로 정상범위였으며 12월 17일 0.6mg/dl로 유지되었다. Total protein은 11월 18일 5.8g/dl로 낮았으며 12월 17일 5.6g/dl로 정상범위보다 낮았고, LDH는 435U/L로 높았고 12월 17일 367U/L로 낮아졌으나 정상범위보다는 높았다. 상기한 검사 결과에서 조등산의 투여로 간기능 손상은 유발되지 않았으며 간기능이 호전된 것을 확인할 수 있다.

간이식 환자에게 급성신부전은 빈도가 21%에서 94%까지 보고에 따라 상이하지만 자주 발생하는 이식 후 합병증으로 투석을 시행할 정도로 신기능이 감소한 경우를 제외하면 대부분 회복되지만 만성 신부전은 적게는 2-3%, 많게는 10-30%까지 보고되며 투석이 필요한 환자는 약 10-18%이며 연관 사망률이 39-90%로 심각한 합병증이다.

면역억제제인 calcineurin 억제제(CNI)가 간이식 후 장기 생존자 군에서 발생하는 신기능 저하의 중요한 위험인자로 보고되었으며, 간이식 후 첫 6개월 이내에 CNI에 노출되는 정도가 신부전의 중요한 위험인자로 보고되었다.¹⁸⁾¹⁹⁾

증례의 환자는 면역억제제로 사에폴 엔 연질캡셀을 150mg BID로 복용하고 있었으며 사에폴 엔 연질캡셀의 성분은 CNI의 대표 약물인 cyclosporine이다.²⁰⁾ 본 증례에서 환자는 입원 시 BUN, Creatinine 모두 정상범위가 아니었으며, 한의학적 치료가 신장기능에 미치는 영향을 확인하기 위해서 검사를 시행하였다. BUN은 11월 18일 38mg/dl로 높았으나 11월 27일 35mg/dl, 12월 3일 29 27mg/dl, 12월 17일 27mg/dl로 감소하였다. Creatinine은 11월 18일 1.2mg/dl로 정상범위보다 낮았고 12월 17일까지 1.2mg/dl로 정상범위보다 낮은 상태가 유지되었다. 상기한 검사 결과에서 조등산은 간이식 환자의 신

장기능을 악화시키는 신독성으로 작용하지 않으며 BUN의 경우 조등산 투여 후 수치가 지속적으로 감소하는 것을 확인할 수 있다.

본 연구에서 저자는 간이식 환자에게 발생한 뇌경색에 한의학적인 치료를 시행하여 환자의 주소 증상의 호전 및 간독성, 신독성이 발생하지 않는 것을 확인하였다. 1례의 임상보고이나 간이식을 한 환자에게 한의학적 치료를 한 국내 보고라는 점에서 의미가 있다고 사료된다.

IV. 결론

1. 간이식 환자에게 발생한 뇌경색으로 인한 인지장애, 언어장애에 한의학적 치료는 유효한 효과가 있었다.
2. K-MMSE 점수는 9점에서 16점, Aphasia Rapid Test 점수는 17점에서 7점으로 호전되었다.
3. 鈞藤散은 간이식 환자에게 간독성, 신독성이 나타나지 않았다.
4. ALP, Bilirubin은 조등산 투여 후 정상범위로 회복되었다.
5. BUN은 치료기간동안 정상범위보다 높았으나 조등산 투여 후에 지속적으로 감소하였다.

사사(謝詞)

이 논문은 2016학년도 동의대학교 교내연구비에 의해 연구되었음(201601010001)

References

1. Song GW, Hwang S, Lee SG. Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma. The Korean Journal of Gastroenterology 2010;55:350-60.
2. Yang X, Gong J, Gong J. The value of living donor liver transplantation. Ann Transplant. 2012;17:120-4.
3. Korean Network for Organ Sharing(KONOS). Annual report of transplant 2012 [Internet]. Seoul:KONOS;2013[cited 2013 Nov 1]. Available from: <http://www.konos.go.kr/konosis/common/bizlog.jsp>

4. Yusai Mori. Prescriptions of Chinese Medicine Composition and clinical Application. Tokyo : Ishiyaku Pub,Inc. 1998:157
5. Kwon JH, Park ST, Kim GD, You CR, Kim JD, Woo HY, et al. The value of serum retinol-binding protein 4levels for determining disease severity in patients with chronic liver disease. The Korean Joournal of Hepatology. 2009;15(1):59-69
6. Ministry for Health , Welfare and Family Affair . Annual Report of cancer incidence(2007), cancer prevalence(2007) and survival(1993-2007) in Korea. 2009.
7. Korean Liver Cancer Study Group and National Cancer Center, Korea. Practice Guidelines for Management of Hepatocellular Carcinoma 2009. Korean J Hepatol. 2009 Sep;15(3): 391-423.
8. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. JNCL 2008;100: 698-711.
9. Krom RAF, Wiesner Rh, Rettke SR, Ludwiget J, Southorn PA, Hermans PE, Taswell HF. The first 100 liver tranplantations at Mayo Clinic. Mayo Clinic Proc. 1989. 64:84-94
10. Dong Goo Kim, Myung Duk Lee, Eung Kook Kim, Seung Nam Kim, In Chul Kim. Clinical Analysis of Liver Transplantation. J The Korean Society for Transplantation. 1999. 13(2);295-303.
11. Busuttill RW, Colonna JO, Hiatt JR, Brems JJ, El-Khoury G, Goldstein LI, Quinones -Baldrich WJ, Abdul-Rasool IH, Ramming KP. The first 100 liver tranplants at UCLA. Ann Surg. 1987. 206:387-402
12. Park JK, Choi SH, Byeon I. Stroke for observation of the clinical benefits of Chodeungsan. TAEJON UNIVERSITY THESIS COLLECTION. 1985;4(1):309-20.
13. Terasawa Katsutoshi, Kita Toshiaki. EBM Han Bang. Seoul:Jeong Dam. 2004. 15-8,



- 225-7, 231-3.
14. Obi R, Tohda M, Zhao Q, Obi N, Hori H, Murakami Y, goto H, Shimada Y, Ochiai H, Matsumoto K. Chotosan enhances macrophage colony stimulating factor mRNA expression in the ischemic rat brain and C6Bu-1 glima cells. *Bio Pharm Bull.* 2007;30:250-6
 15. Zhao Q, Murakami Y, Thoda M, Obi R, Shimada Y, Matsumoto K. Chotosan, a kampo formula, ameliorates choronic cerebral hypoperfusion induced deficits in object recontion behaviors and central cholinergic system in mice. *J Pharmacol Sci.* 2007;103: 360-73.
 16. Suzuki T, Rutami S, Igari Y, Matsumura N, Watanabe K, Nakano H, Oba K, Murata Y, Koibuchi H, Kigawa Y. Achinese herbal medicine, chotosan, improves cognitive function and activites of daily living of patients with dementia: a double-bind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Ceriatr Soc.* 2005;53:2238-40
 17. C. Azuar, A. Leger, C. Arbizu, F. Henry -Amar, S. Chomel-Guillaume, Y. Samson. The Aphasia Rapid Test: an NIHSS-like aphasia test. 2013;260(8):2110-7.
 18. Kim KS, Lee SG, Kim SG, Oh YK, Kim YS, Suh KS, et al. Clinical Features and Effects on Prognosis of ARF that Occurred after Liver Transplantation. *Korean J Nephrol.* 2002;21(1):145-51
 19. Seo KJ, Nah YW, Nam CW, Park SJ, Cho HR. Optimal Level of Tacrolimus to Minimize Nephrotoxicity in Liver Transplantation. *J Korean Soc Transplant.* 2014;28:13-8
 20. <http://www.druginfo.co.kr>