

뇌졸중 이후 수면관련 행동장애를 보이는 환자에 대한 억간산가미 치험 2례

Two cases of Ukgansan-gami on Sleep-related Behavior Disorder after Stroke

김수현, 이유진, 양정윤, 조기호, 문상관, 정우상, 권승원*, 진철
경희대학교 대학원 임상한의학과 순환·신경내과학교실

Soohyun Kim, Lee Yu Jin, Jung-yun Yang, Ki-Ho Cho, Sang-Kwan Moon, Woo-Sang Jung, Seungwon Kwon*, Chul Jin.
Dept. of Clinical Korean medicine, Cardiology and Neurology, Graduate school, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

- **Objectives** This case study is to report the two cases of Ukgansan-gami on sleep-related behavior disorder after stroke.
- **Methods** Two patients who had sleep-related behavior disorder after stroke were treated by Ukgansan-gami about a month. We evaluated these patients with the frequency and severity of symptoms.
- **Results** During treatment period, decreases in both frequency and severity of symptoms were observed in two cases.
- **Conclusion** Two patients who were suffered from sleep-related behavior disorder due to sequelae of stroke showed significant improvement of their symptom after taking Ukgansan-gami.
- **Key words** Ukgansan-gami, Yokukansan, Stroke, Sleep-related behavior disorder, Korean medicine

I. 서론

뇌졸중 이후 정상 수면구조는 수면-각성 주기 생성 및 유지와 관련된 구조의 직접적인 손상, 제한된 이동 및 통증 등에 의한 신경학적 결손과 환경학적인 요인 등에 의해 심하게 변할 수 있다. 이는 뇌졸중 이후 신경학적, 인지적, 정신적 기능을 감퇴시켜

재활치료에 나쁜 예후를 야기하게 된다.

뇌졸중 후 수면장애는 크게 수면호흡장애, 수면각성장애, 불면증, 수면관련 행동장애로 나뉘며 이중 수면관련 운동장애에는 하지불안증후군과 렘수면행동장애(REMBD; Rapid Eye Movement sleep Behavior Disorder)가 대표적이다¹⁾.

억간산은 조구등, 백복령, 백출, 당귀, 천궁, 시호, 감초로 구성된 처방으로, 청열진경의 효능이 있어 신경증, 불면증 및 불안 등에 사용되며²⁾, EMBD 환자 대상으로 한 연구에서는 억간산 단독투여가 효

* 교신저자 : 권승원, 서울시 동대문구 경희대로 23
경희대학교 한방병원 순환신경내과학교실
TEL : 02-958-9275 FAX : 02-958-9132
E-mail : kkokkottung@naver.com

과적인 것으로 밝혀졌다³⁾. 본 증례에서 사용된 억간산가미방은 억간산 본방에 후박, 지실을 가미한 처방으로, 불안장애, 렘수면 행동장애 등에 활용되어 수면의 질을 개선시킨다는 보고 등이 발표된 바 있다⁴⁾.

본 증례에서는 뇌졸중 이후 수면 관련 행동장애가 발생한 환자에게 억간산가미를 투여하여 유의한 증상 호전을 확인하였기에 이를 보고하는 바이다.

II. 본론

<증례 1>

1. 성명 : 박 ○ ○ (84세/남성)

2. 진단명 : Left medullary infarction

3. 주소증

수면행동장애 : 수면 시 중얼중얼거리며 기저귀를 푸는 등 이상행동 보임.

4. 발병일 : X년 5월 17일

5. 과거력

뇌출혈[X-10년]

고혈압

심방세동

6. 가족력

父母 - 고혈압

7. 현병력

X-10년 뇌출혈 진단 받은 뒤 후유증 없이 지내던 중 X년 5월 17일 발생한 어삼, 보행장애 증상으로 ◇◇병원 방문하여 Left medullary infarction 진단 받은 뒤 수면행동장애 함께 나타났으며 입원 치료 받았으나 증상 호전 없어 X년 7월 9일 경희대학교 한방병원 외래 통하여 전원하였다.

8. 입원 시 망문문절

1) 睡眠 : 빈각, 불면

2) 食慾, 消化 : 불량

3) 大便 : 2-3회/1일, 소량, 가끔 묽은 변

4) 面 : 微黃

5) 寒熱 : 惡寒

6) 小便 : 야간뇨 5-6회, 급박뇨 경향.

7) 舌 : 質紅, 苔薄白

8) 脈 : 結代

9. 검사소견

1) 뇌 자기공명영상(Fig.1.)

발병일 당시에 ◇◇병원에서 촬영하였던 Brain Diffusion상 좌측 연수에 고음영이 확인되어 급성기 Left medullary infarction이 확인되었다.

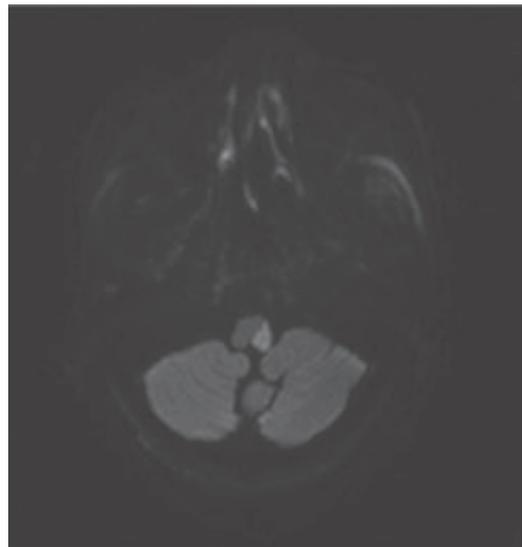


Fig. 1. Brain MRI(X. 5. 17.)

This figure shows high signal at left medullar.

10. 치료 내용

1) 입원 기간 : X년 7월 9일 - 9월 29일

치료 기간 : X년 8월 29일 - 9월 29일

2) 치료방법

(1) 한약치료

환자의 주소증인 수면관련 행동장애 개선을 목표

로 불면 및 불안증, REMBD 증상 호전에 효과적인 억간산가미를 처방하였으며, 이에 환자는 본원의 억간산가미 엑스과립제 4g(HH368) 1포를 X년 8월 29일부터 9월 29일까지 약 4주간 매일 19시에 복용하였다. 상기 과립제는 창출 백복령 후박 지실 4g 당귀 조구등 천궁 3g 시호 2g 감초 1.5g을 환류 냉각기를 이용하여 온수에서 3시간 동안 추출하고, 여과지를 통한 여과 과정과 분무 건조법을 통한 농축 과정을 진행한 후 건조된 추출물에 락토스, PVP(polyvinylpyrrolidone)와 텍스트린을 결합제로 사용하여 제조하였다.

(2) 침치료

뇌졸중의 전반적 치료를 위하여 0.25×40mm stainless steel(동방침구제작소, 일회용 호침)을 사용하여 X년 7월 9일부터 X년 9월 29일까지 약 11주간 1일 1회 20분 유침했으며, 선혈 혈위는 백회(GV20), 사신총(EX-HN1), 인중(GV26), 승장(CV24), 합곡(LI4), 곡지(LI11), 수삼리(LI10), 외관(TE5), 족삼리(ST36), 상거허(ST37), 태충(LR3), 현종(GB39) 등이다.

(3) 양약치료

환자는 수면관련 행동장애와 이로 인한 불면 등의 증상으로 항정신용제인 Quetiapine 25mg 1Tab을 매일 취침 전 1회 복용하고 있었으나 증상의 변화는 없었으며, 치료 기간 중에도 같은 용량을 유지하였다.

또한, 뇌졸중 및 심방세동 과거력으로 항응고제 Edoxaban tosylate 30mg 1Tab qd와, 추가적으로 항고혈압제 Bisoprolol fumarate 2.5mg 1Tab qd, 항고지혈증제 Rosuvastatin calcium 10mg 0.5Tab qd, 빈혈용제 Ferrous sulfate 256mg 1Tab qd, 제산제와 진경제로 Lansoprazole 30mg 1Tab qd, Tiropramide hydrochloride 100mg 1Tab tid를 복용하였으며 모든 약물은 치료 기간 동일한 복용법을 유지하였다.

11. 평가

억간산가미를 복용하기 시작한 당일부터 매일 아침 7시에 전일 수면 중 발생한 이상행동의 빈도와 강도를 확인하였다.

1) 이상행동의 빈도

수면 중 이상행동이 가장 빈번하게 발생했을 때를 10점, 전혀 일어나지 않을 경우를 0점으로 기준을 설정하여 상대적인 수치를 측정하였다.

2) 이상행동의 강도(Table 1.)

다음의 표¹²⁾는 수면 중 이상행동의 중증도를 파악하기 위한 기준을 설정한 것으로, 이를 기반으로 하여 수면 중 발생한 가장 심한 정도의 이상행동에 해당하는 점수를 부여하였다.

Table 1. The score of behavior severity¹²⁾

Behavior	Score
Standing	4
Sitting	3
Moving extremity in supine	2
Making a loud voice	1
No sign of symptom	0

12. 치료경과(Fig. 2.)

억간산가미를 복용한 이후 약 7일 차부터 증상의 빈도는 약 3~50% 감소하였으며, 강도는 큰 변화가 없었으나 2점 이하로 지속적으로 확인되었다. 약 15일 차부터 빈도와 강도 모두 치료 기간 이전에 비하여 약 70% 가량 증상 호전되었으며, 특히 증상 강도의 경우 0점을 기록하는 횟수도 증가하였다. 이에 환자의 수면의 질이 향상되어 재활치료 진행에도 긍정적인 영향을 보였으며, 일중 피로도 또한 함께 개선되었다고 언급하였다.

Case 1

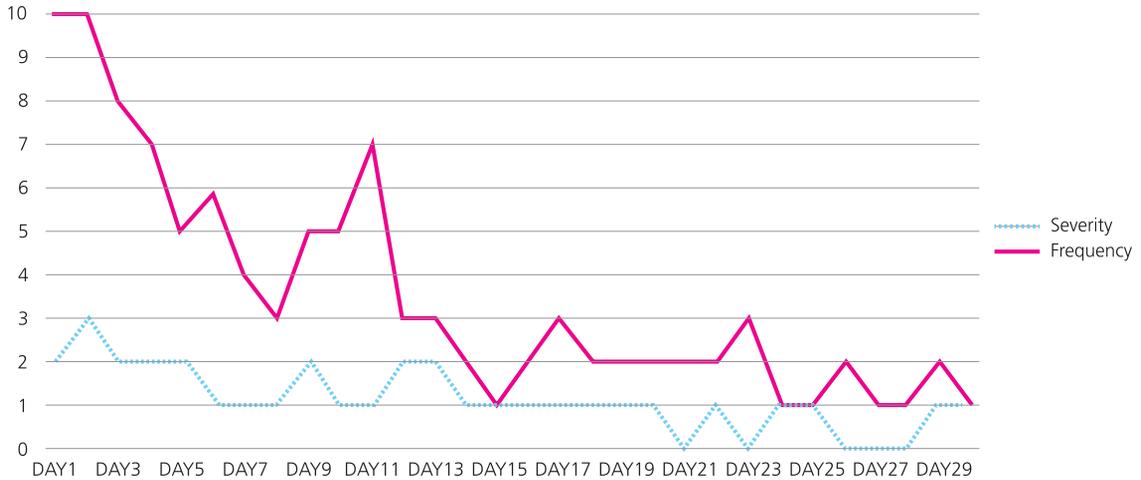


Fig. 2. Changes of Severity and Frequency of Symptom of Case 1

<증례 2>

1. 성명 : 신 ○ ○ (82세/남성)

2. 진단명 : Lt. midbrain and thalamic infarction

3. 주소증

수면행동장애 : 잠꼬대로 헛소리를 하고 신음소리를 내거나 소리를 지름.

4. 발병일 : X년 4월 25일

5. 과거력

뇌경색[X-8년]
고혈압
심방세동
혈관성 치매

6. 가족력

父母 - 고혈압

7. 현병력

X-8년 뇌경색 과거력 있던 자로 X년 4월 25일 우 반신소력, 어삼 발생하여 △△병원 방문하여 Cere-

bral infarction at Left midbrain, Left thalamus 진단 받았으며 이후 수면행동장애 함께 발생, 아스피린과 와파린 복용하며 여러 병원에서 재활 치료 받았으나 증상 지속되어 X년 7월 18일 본과 외래 통하여 입원하였다.

8. 입원 시 망문문절

- 1) 睡眠 : 빈각, 불면
- 2) 食慾, 消化 : 良好
- 3) 大便 : 1회/1일, 소량
- 4) 面 : 赤
- 5) 寒熱 : 惡寒
- 6) 小便 : 주간 5~6회, 야간 3-4회
- 7) 舌 : 質紅, 苔薄白
- 8) 脈 : 沈

9. 검사소견

- 1) 뇌 자기공명영상(Fig. 3.)

발병일 당시 △△병원에서 촬영한 Brain MRI상 좌측 중뇌 및 좌측 시상하부에 고신호강도가 나타나 Lt. midbrain and thalamic infarction으로 진단되었다.

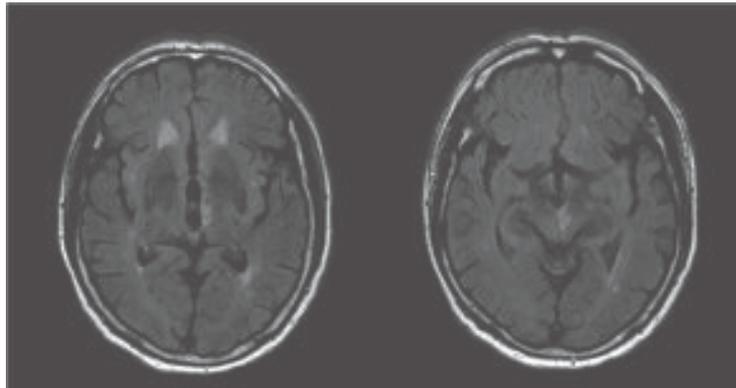


Fig. 3. Brain MRI(X.4.25.)

This figure shows high signal at left midbrain, left thalamus.

10. 치료 내용

1) 입원 기간 : X년 7월 18일 - 8월 4일

치료 기간 : X년 7월 19일 - 8월 4일

2) 치료방법

(1) 한약치료

환자의 주소증인 수면관련 행동장애 개선을 목표로 억간산가미를 처방하였으며, 환자는 X년 7월 18일부터 8월 4일까지 약 3주간 매일 취침 전 22시에 복용하였다. 구성 약재는 창출 백복령 후박 지실 4g 당귀 조구등 천궁 3g 시호 2g 감초 1.5g이며, 본원의 엑스과립제 4g(HH368) 1포를 복용하였다.

(2) 침치료

뇌졸중의 전반적 치료를 위하여 0.25×40mm stainless steel(동방침구제작소, 일회용 호침)을 사용하여 X년 7월 18일부터 X년 8월 4일까지 약 3주간 1일 1회 20분 유침했으며, 선혈 혈위는 백회(GV20), 사신총(EX-HN1), 인중(GV26), 승장(CV24), 합곡(LI4), 곡지(LI11), 수삼리(LI10), 외관(TE5), 족삼리(ST36), 상거허(ST37), 태충(LR3), 현중(GB39)이다.

(3) 양약치료

환자는 발병일부터 처방받은 약물을 동일한 용법으로 유지하며 치료 기간 동안 복용하였다.

뇌졸중의 2차 예방 및 심방세동으로 인하여 항응고제 Dabigatran etexilate 150mg 1Cap bid을 복용하였으며, 추가적으로 항고혈압제 Barnidipine hydrochloride 10mg 1Cap qd, Losartan potassium 50mg 1Tab qd, 항고지혈증제 Rosuvastatin calcium 20mg 1Tab qd, 퇴행성뇌질환용제 Donepezil HCl 10mg 1Tab qd, 뇌기능개선제 Oxiracetam 800mg 1Tab bid, 칼슘제 Cholecalciferol concentrate powder 10mg, Calcium carbonate 250mg 1Tab qd를 복용 중이었으며, 환자의 주소증인 수면관련 행동장애와 관련된 항정신용제는 복용한 과거력이 없었다.

11. 평가

<증례 1>과 동일한 평가 척도와 방법을 사용하였다.

12. 치료경과(Fig. 4.)

억간산가미를 복용한 이후 약 6일 차부터 증상의 빈도는 약 30% 감소하였으며, 강도는 절반 가까이 낮아졌다. 이후 약 11일 차부터 빈도와 강도 모두 치료 기간 이전에 비하여 약 6~70% 가량 증상 호전되었으며, 그 상태가 지속된 것을 확인할 수 있었다. 특히 빈도 부분에서 크게 감소하여 환자가 이에 대한 만족도를 나타내었다.

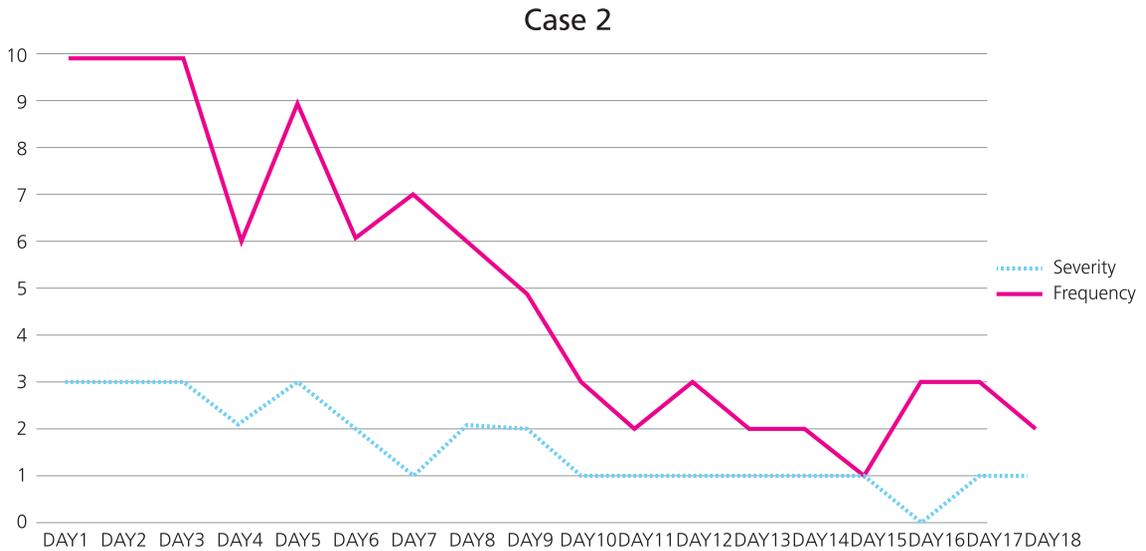


Fig. 4. Changes of Severity and Frequency of Symptom of Case 2

III. 고찰

뇌졸중 후에 발생하는 수면장애 중 수면관련 행동장애인 렘수면 행동장애는 간헐적으로 렘 수면의 근긴장도 저하가 소실되며 꿈과 연관된 행동을 보이는 상태로, 잠꼬대, 소리지르기부터 발차기 등의 다양한 행동 양상으로 나타난다. 국내 연구에서는 60세 이상을 대상으로 조사한 결과, 1.5%의 유병률이 보고되었으며 남녀비율에서는 큰 차이가 없었다⁵⁾.

최근 신경퇴행성 질환과의 관련성이 자주 보고되고 있으며, 뇌간 병변(brainstem lesion)에 의해서도 발생할 수 있다. 렘수면 행동장애는 수면다원 검사로 진단하며, 약물 치료는 대표적으로 Clonazepam, Paroxetine, Melatonin, Donepexil 등을 투여한다⁶⁾.

특히 Clonazepam(0.5~2.0mg/day)은 렘수면행동장애 치료의 첫 번째 투여 약으로 고려되고, 약 90%의 증례에서 효과적인 것으로 나타났다.

하지만 벤조디아제핀 계열의 약물 사용에 대한 부작용이 노인에게 민감하게 나타나 Clonazepam으로 치료받는 비율은 점점 줄어들고 있으며, 최근 렘수면 행동장애와 퇴행성 신경계 질환의 상관성이 비교적 명확해져 부작용이 낮은 역간산의 활용도가 높

아진 실정이다⁷⁾.

렘수면행동장애는 서양의학에서도 최근에 발표된 수면장애로 한의학계에서 이에 대한 학문적, 임상적 접근이 활발하지 못하였다. 따라서 이에 대한 국내 한의학적 임상 연구는 거의 전무한 실정이다⁶⁾.

증례 1의 환자는 뇌졸중 발생 이후 수면 중 중얼거림 및 기저귀를 푸는 등의 이상행동이 나타나 항정신용제를 복용하기 시작하였으나 증상이 호전되지 않았고, 본원으로 전원한 이후에도 동일한 증상이 지속되었다.

환자는 발병 약 2달 후 본원으로 전원하였으며, 입원 4주 차부터 역간산가미를 복용하며 치료를 시작하였다. 복용을 시작한 7일 이후부터 증상의 빈도가 약 60% 정도로 감소하기 시작하였으며, 이후 지속적으로 감소하여 2주 차에는 1/10 가량으로 증상의 뚜렷한 호전 양상이 확인되었다.

증례 2의 환자 역시 뇌졸중 이후 악몽을 꾸며 잠꼬대로 소리치는 양상의 수면 행동장애가 나타났으며, 발병 약 2달 후 본원에 전원하였을 때까지 해당 증상은 호전이 없었다.

상기 환자는 본원 입원일부터 역간산가미를 복용하기 시작하였으며, 마찬가지로 복용 7일 차부터 증

상 빈도가 확연히 줄어드는 양상이 확인되었다. 약 3주 차에는 증상의 강도도 기존보다 약 절반으로 줄어 환자 및 보호자의 만족도가 높았다.

억간산은 조구등, 백출, 백복령, 당귀, 천궁, 시호, 감초 등 7가지 한약재로 구성된 한약처방으로 전통적으로 청열진경의 효능이 있다고 알려져 신경증, 불면증, 불안 등의 치료에 이용되어 왔다. 최근에는 억간산이 퇴행성신경질환은 물론, 간질 발작의 유발에도 관여된 것으로 알려져 있는 glutamate의 세포독성을 차단하는 것이 밝혀졌다²⁾.

억간산의 구성약재 중 하나인 조구등 역시 glutamate이 유발하는 세포사를 억제하여 신경세포를 보호하며^{8), 9)} 알칼로이드 성분 중 geissochizinem ethylether(GM)은 세로토닌 1A에 부분적 길항제(partial agonist)로 작용하여 공격행동에 효과가 있다¹⁰⁾. 또한 조구등의 물 추출물을 경구 투여할 시 중추신경계의 dopamine 신경계를 경유하여 발작에 대한 항경련 작용이 발현되는 것이 확인된 바 있다¹¹⁾.

이에 조구등을 포함한 억간산이 glutamate의 세포독성을 차단하여 세포사를 억제, 중추신경계의 흥분기전을 억제하여 수면관련 행동장애로 발생하는 발작 등에 유의한 효과를 나타낸 것으로 사료된다.

추가적으로 정신생리적 불면증 환자들을 대상으로 한 시험에서도 억간산은 수면 구조에 영향을 주지 않고도 수면의 질을 개선하는 것을 밝혔으며, 긴장감, 차분함, 피로, 두중감, 무기력 다섯 가지 항목에서 모두 개선이 나타났으며, 특이 부작용이 나타나지 않았다¹²⁾.

억간산가미는 clonazepam을 대체할 수 있는 부작용이 적은 약제로 사용되고 있으며, 특히 clonazepam과 직접적인 비교를 한 연구에서 억간산과 clonazepam이 렘수면 행동장애의 증상 빈도 개선에서 거의 동등하게 유효하였다는 것이 보고된 바 있다¹³⁾.

증례 1의 환자가 수면 행동 장애 개선을 목표로

복용하던 약은 Quetiapine으로 간헐적으로 불면증 치료에 활용된다. 주로 항히스타민 작용으로 수면을 유발하는 작용을 하는데, 정신증에 동반된 불면증이 아닐 경우 권고되지 않으며, 소량으로 사용하더라도 간독성 및 체중 증가 등의 부작용이 보고된 바 있다¹⁴⁾.

본 증례는 뇌졸중 이후 발생한 수면관련 행동 장애의 호전이 없었던 2명의 환자에게서 억간산가미를 활용하여 증상이 개선된 것을 확인하였다는 점에서 의의가 있다. 수면 중 증상이 나타나는 빈도뿐 아니라 그 강도가 함께 줄어들었으며, 확인된 부작용 또한 없었다. 증례 2의 환자는 양약 투여 없이 억간산가미 단독 투여만으로 호전을 보였고, 특히 증례 1의 환자는 증상 호전을 위하여 양약을 복용하였으나 효과가 없던 상황에서 억간산가미 투여 이후 뚜렷한 호전을 보여 주목할 만하다. 또한 이 증례는 기존 연구와 달리 뇌졸중 발병 이후에 발생한 수면관련 행동장애에 초점을 맞추어 억간산가미를 사용하여 유의미한 호전을 확인하였다는 점에서 더욱 의의가 있다.

하지만 모두 지속적으로 억간산가미를 복용하고 있어, 중단한 이후 효능의 지속 기간을 확인하지 못하였으며, 특히 증례 1의 환자의 경우 복용하던 양약을 중단하여 억간산가미의 단독 투여 효과를 확인해볼 수 없었던 것이 한계점이다. 또한 증례의 환자들 모두 수면 중 이상행동의 양상에서 렘수면행동장애를 강력히 의심할 수 있었으나 수면다원검사의 결과가 없어 확진할 수 없었다는 점도 한계점이다.

IV. 결론

뇌졸중 이후 수면관련 행동장애를 호소하는 환자 2명에게 억간산가미를 투여한 결과 증상의 호전이 있었으나, 보다 구체적인 진단명을 위하여 향후 추가적인 수면다원검사가 필요하다.

참고문헌

1. 김대열. 뇌졸중 이후의 수면장애. 대한뇌신경재활학회지. 2015;8(2):73-80.
2. 박웅, 유두만, 소준노. Planarian 모델을 이용한 억간산의 항발작 효과. 한국생물공학회. 2014;29(1):67-71.
3. Matsui K, Sasai-Sakuma T, Ishigooka J et al. Effect of Yokukansan for the Treatment of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Retrospective Analysis of Consecutive Patients. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(8):1173-8.
4. 최은지, 서효원, 정선용 등. 성인 중증 지적장애에서의 문제행동에 대한 억간산가미(抑肝散加味) 치험 1례 보고. 동의신경정신과학회지. 2017;28(4):341-7.
5. Choe YM, Yoon IY, Kim KW, Lee SD, Ju GW, Park JH. Prevalence and Clinical Features of Probable REM Sleep Behavior Disorder-An Epidemiological Study in Osan City. *Sleep Medicine and Psychophysiology*. 2011;18(1):23-8.
6. 최윤희, 정진형, 김보경. REM 수면 행동장애의 치료에 대한 중의학 및 kampo의 연구 경향. 동의신경정신과학회지. 2013;24(4):343-51.
7. Shinno H. Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(7):1749-51.
8. Takeda A, Tamano H, Itoh H. et al. Attenuation of abnormal glutamate release in zinc deficiency by zinc and Yokukansan. *Neurochem Int*. 2008;53(6-8):230-235.
9. Takeda A, Itoh H, Tamano H. et al. Suppressive effect of Yokukansan on excessive release of glutamate and aspartate in the hippocampus of zinc-deficient rats. *Nutritional Neuroscience*. 2008;11(1):41-6.
10. Nishi A, Yamaguchi T, Sekiguchi K. et al. Geissoschizine methyl ether, an alkaloid in *uncaria hook*, is a potent serotonin 1A receptor agonist and candidate for amelioration of aggressiveness and sociality by yokukansan. *Neuroscience*. 2012;207:124-36.
11. 강형원, 류영수. pCT105로 원격 유도된 PC12 세포에서 조구등으로부터 분리한 corynox-eine의 항치매 효과. 동의생리병리학회지. 2004;18(4):1111-9.
12. Motohiro O. Effect of yokukansan psychophysiological insomnia evaluated using cyclic alternating pattern as an objective marker of sleep instability. *Sleep and Biological Rhythms*. 2012;10(2):157-60.
13. Shinotabe T. Efficacy of Yokukansan for REM sleep behavior disorder(RBD)-Comparison with clonazepam. *Science of Kampo Medicine*. 2013;37(1):22-5.
14. Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann Pharmacother*. 2012;46(5):718-22.