

원 저

급성기 중풍 환자에 대한 양격산화탕의 임상적 효능

최동준, 류순현, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭
경희대학교 한의과대학 심계내과학교실

The Clinical Efficacy of *Yangkyuksanwha-tang* on Acute Stroke

Dong-Jun Choi, Sun-Hyun Ryu, Woo-Sang Jung, Sang-Kwan Moon,
Ki-Ho Cho, Young-Suk Kim, Hyung-Sup Bae

Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases (Stroke Center),
College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Objective : To assess the clinical efficacy of *Yangkyuksanwha-tang* on acute stroke

Methods : We prescribed *Yangkyuksanwha-tang* to 83 acute stroke patients without thrombolytic treatment.

Results : The rate of progressive stroke type was 1.2%, it was remarkably lower than previous reports. 3.6% felt an itching sensation, 3.6% complained headache, dizziness and powerless, 2.4% complained indigestion and diarrhea, 1.2% appeared hematuria and G-I bleeding. *Yangkyuksanwha-tang* decreased Stroke-Pattern Identification and National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS), and increased Modified Barthel Index(MBI). So we could suggest that this medicine have desirable effect to reduce the severity of stroke and improve functional recovery. As to the laboratory findings, all results were within the normal value, which showed no hepatic or renal toxicity.

Conclusion : We could suggest that *Yangkyuksanwha-tang* is a useful medicine which has clinical efficacy for acute stroke, but further investigation for an administration of more than 2 weeks is necessary.

Key Words: Stroke, *Yangkyuksanwha-tang*, Rehabilitation, Stroke-Pattern Identification

서론

중풍은 우리나라 3대 사망원인중에 하나로, 현대사회에서 평균수명이 계속 증가하고 있음에도 발병율은 점차로 증가하고 있다¹⁻³⁾. 중풍은 발병초기부터 치

명적일 수 있으며 회복되더라도 비가역적인 신경학적 결손을 남기게 되므로, 효과적인 중풍 치료법의 개발은 사회적으로 많은 관심이 집중되고 있다. 현대 서양의학적인 치료법이 현재 임상에서 널리 이용되고 있으나 많은 부작용과 원하지 않는 결과를 초래함으로 한의학적인 치료법 연구에 관심이 높아지고 있다⁴⁻¹¹⁾.

양격산화탕은 청폐사간탕, 성향정기산과 함께 한국에서 급성기 중풍에 가장 많이 사용되고 있는 처방중에 하나이다^{5,12)}. 이들 처방은 중풍의 진행을 억제

· 접수 : 2003년 8월 27일 · 논문심사 : 2003년 9월 21일
· 채택 : 2003년 11월 23일
· 교신저자 : 최동준, 서울 성북구 석관1동 168-23 신라한방병원
(Tel: 02-959-0181~6, Fax: 02-963-7882, E-mail: cdjuni@intizen.com)

하고 운동기능을 회복시켜주는 효과가 있는 것으로 알려져 있지만 대부분 항 allergy효과, 뇌혈관 연축감소, 고혈당 저하작용, 비만치료 등을 밝힌 실험연구들이며, 중풍환자들을 대상으로 하는 임상연구는 보고된 바가 없는 실정이다¹³⁻¹⁶⁾. 본 연구에 앞서 저자들은 청폐사간탕과 성향정기산을 급성기 중풍환자에게 2주간 투여하여 운동기능의 호전과 임상적 효능을 보고한 바 있다. 이에 본 저자들은 급성기 중풍환자에게 2주간 양격산화탕을 투여하여 변화된 운동기능의 호전정도를 통해 양격산화탕의 임상적 효능과 부작용을 연구해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

경희대학교 한의과대학 부속한방병원의 입원환자 중 임상증상 및 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사와 뇌혈관 촬영 또는 뇌자기공명촬영술(MRI), 뇌전산화 단층촬영(CT) 등의 검사를 통해 중풍 진단을 받은 환자 중에서 체질에 대한 선별없이 발병 후 7일 이내 인 급성기 환자 모두를 대상으로 하였으며, 이화학적 소견상 심장의 기질적 병변(특히 심근경색의 우려), 간장 및 신장기능의 장애가 있는 환자는 제외하였으며, 본 시험약의 투여로 환자의 상태가 나빠졌다거나, 유의성 있는 부작용이 나타났다고 판단되는 경우, 환자나 보호자가 어떠한 이유로든지 중단을 요구할 때, 기타 주치의가 대상으로 부적합하다고 판단되는 환자는 중도탈락시켰다.

2. 시험약제

시험약제는 경희의료원 한방병원제제해설집에 기재된 소양인양격산화탕(HK115)으로 하며 경희의료원 한방병원 약재과에서 조제한 것을 사용하였고, 각각의 전탕액을 1일 2첩 3분복하여 식후 1시간에 경구로 복용하게 하였으며, 복용기간은 2주로 하여 환자의 변화를 관찰하였다.

Table 1. Composition of Yangkyuksanwha-tang

Herbal medicine	Latin name	Composition(g)
생지황(生地黃)	<i>Rehmanniae Radix</i>	8
인동(忍冬)	<i>Lonicerae Folium</i>	8
연교(連翹)	<i>Forsythiae Fructus</i>	8
치자(梔子)	<i>Gardeniae Fructus</i>	4
박하(薄荷)	<i>Menthae Herba</i>	4
지모(知母)	<i>Anemarrhenae Rhizoma</i>	4
석고(石膏)	<i>Gypsum</i>	4
방풍(防風)	<i>Ledebouriellae Radix</i>	4
형개(荊芥)	<i>Nepetae Spica</i>	4
양격산화탕(涼膈散火湯)	<i>Yangkyuksanwha-tang</i>	48

3. 연구방법

연구기간은 2001년 8월 1일~2002년 5월 31일까지이며 임상적 효능을 판정하기 위해 다음의 사항들을 조사하였다.

Table 2. Study Protocol

	Baseline	1 week	2 weeks
General characteristics	○		
Brain CT or MRI	○		
Stroke-Pattern Identification	○	○	
Laboratory tests	○		○
NIH Stroke Scale	○	○	○
Modified Barthel Index	○	○	○
Adverse effect monitoring	○	○	○

모든 환자는 하루 한번 침구치료를 시행하였고, 혈압약과 당뇨약과 같은 양약의 복용은 시험기간 중 약제의 추가 및 감량을 허용하지 않았으며 변경된 경우 시험에서 제외했다. 뇌부종의 감소를 위해 수액 제재를 사용한 경우는 치료종료 후 실험을 시작하였다.

환자들의 성별, 연령, 과거력, 비만도(BMI), CVA type, NIHSS(National Institute of Health stroke scale), MBI(Modified Barthel Index), 뇨검사, 생화학검사, 혈액검사, 중풍변증 등의 항목들을 조사하였다.

간장과 신장의 독성여부를 알기 위하여 투여전과 임상시험 종료 후에 AST, ALT, BUN, Creatinine의 수치를 비교검정 하였으며 약물투여 후 발생하는 부작용 및 이상소견을 평가하고 원인을 규명하였다.

대상환자를 분류하여 평가항목들을 비교, 분석하였다. 통계분석에서 연속적 자료는 t-test를 이용하고

Table 3. Comparison of General Characteristics between SFG and EG

		SFG*	EG †	p-value
Sex	male	33(94.3)	2(5.7)	>0.05
	female	40(83.3)	8(16.7)	
Age		62.0±9.7	65.9±9.8	>0.05
BMI		23.6±2.7	22.0±1.9	>0.05
Stroke -Pattern Identification	Wind pattern	6.3±4.0	3.7±2.8	>0.05
	Heat(fire) pattern	7.5±3.9	3.4±4.4	0.005
	Phlegm pattern	5.4±5.4	4.4±5.4	>0.05
	Blood stasis pattern	2.3±3.6	2.7±3.6	>0.05
	Ki deficiency pattern	5.2±3.7	4.8±3.8	>0.05
	Yin deficiency pattern	5.1±4.3	2.8±3.2	>0.05
NIHSS		6.0±4.1	6.5±3.4	>0.05
MBI		42.6±31.2	34.1±28.4	>0.05
Stroke subtype	Infarction	69(94.5)	7(70.0)	0.009
	Hemorrhage	4(5.5)	3(30.0)	
Past history	Prior attack	10(13.7)	2(20.0)	>0.05
	Hypertension	38(52.1)	8(80.0)	>0.05
	DM	25(34.2)	2(20.0)	>0.05
	Angina	1(1.4)	1(10.0)	>0.05
	Hyperlipidemia	1(1.4)	0(0.0)	>0.05

* : Successful Finished Group, † : Excluded Group

비연속적 자료는 카이스퀘어 검정을 이용하여 분석하였으며 p-value 0.05이하를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 실험완료군과 실험중지군간의 일반적 비교

총 83례의 급성기 중풍환자에 대해 2주간 양격산화당을 투여하였다. 양격산화당을 투여한 83례 중 73례는 실험을 완료하였으며, 10례가 중도탈락하였다.

양격산화당의 투여를 중지한 10례 중 피부소양감으로 중단한 경우가 3례, 두통, 현훈, 무기력이 3례, 식욕부진, 소화장애, 설사로 중단한 경우가 2례, 혈뇨와 위장관출혈이 각각 1례였으며, progressive stroke가 1례로 나타났다. 중도탈락한 경우를 포함한 'Intention to Treat' 방법에 의한 군간비교는 다음과 같았다 (Table 3).

중풍변증모형상 실험완료군에 비해 실험중지군에서 화열증의 변증점수가 유의하게 낮게 나타났으며, 실험중지군에서 뇌출혈의 비율이 높게 나타났다.

2. 임상적 효능 평가 - 실험 완료군에서

1) 운동기능의 변화

'Per Protocol' 방법으로 양격산화당이 2주간 투여된 환자의 운동기능 향상은 유의한 결과를 보였다.

2) 변증점수변화

혈어증을 제외한 모든 변증에서 변증 점수의 유의한 감소를 볼 수 있었다.

Table 4. Changes of NIHSS and MBI

Scales	Yangkyuksanwha-tang		
	Baseline	1 week	2 weeks
NIHSS	6.0±4.1	4.7±4.0*	3.8±3.9 †
MBI	42.6±31.2	54.1±32.2*	66.7±30.3 †

* : p<0.001, baseline vs. 1 week by paired t-test

† : p<0.001, baseline vs. 2 weeks by paired t-test

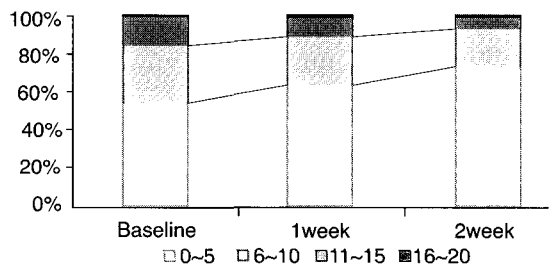


Fig. 1. Changes of the distribution of NIHSS by Yangkyuksanwha-tang

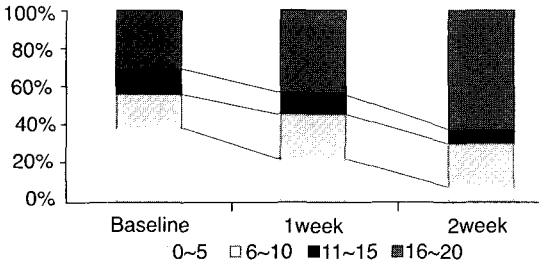


Fig. 2. Changes of the distribution of MBI by Yangkyuksanwha-tang

3. 안전성 평가

양격산화당을 2주간 투여한 결과 모든 검사수치의 유의한 변화는 없어 간독성 또는 신독성을 나타내지 않았다. ALT가 정상수치(40.0 IU/l) 이상으로 상승한 경우는 총 15례였으며 이중 6례는 초진시보다는 떨어졌고, 9례는 뚜렷한 원인을 알 수 없어 양격산화당의 투여와 관련이 있음을 시사하였다. AST가 정상수치 이상으로 상승한 경우는 총 5례였으며, 이중 2례는 초진시보다는 떨어졌고, 3례는 원인을 알 수 없었다. AST가 상승한 5례는 모두 ALT의 상승을 동반하였다.

고 찰

대부분의 중풍은 일상생활능력의 장애가 남아있게 되므로 무엇보다도 초기의 처치가 중요하다. 세계적으로 많은 연구들이 진행되어 왔지만 아직도 이에

Table 5. Changes of Stroke-pattern Identification

Stroke-Pattern Identification	baseline	2 weeks	p-value
Wind pattern score	6.3±4.0	3.9±3.4	0.000
Heat(Fire) pattern score	7.5±3.9	3.5±3.9	0.000
Phlegm pattern score	5.4±5.4	3.2±4.3	0.000
Blood stasis pattern score	2.3±3.6	1.7±3.1	0.102
Ki deficiency pattern score	5.2±3.7	4.1±3.2	0.001
Yin deficiency pattern score	5.1±4.3	2.3±2.8	0.000

Table 6. Changes of Laboratory Findings

Laboratory findings	baseline	2weeks	p-value
Alanine transaminase	26.5±16.4	25.9±12.3	>0.05
Aspartate transaminase	29.8±32.3	31.0±24.3	>0.05
Blood urea nitrogen	13.7±5.6	13.5±4.3	>0.05
Creatinine	1.1±1.9	0.8±0.2	>0.05
Total cholesterol	193.6±49.2	200.6±38.7	>0.05

대한 완전한 조치는 불가능한 상태이다. 우리나라에서는 많은 중풍 환자들이 한의학적 처치를 받고 있으며 그 비율은 세계 어디에서도 볼 수 없을 만큼 높다고 할 수 있다¹⁷⁾. 한의학에서는 중풍의 원인을 내풍, 화열, 담, 어혈, 기혈허 등으로 구분하고 있다. 그러므로 중풍에 대한 대부분의 한의학적 처치는 이러한 원인들을 제거하는 것을 목표로 하고 있다.

지금까지 많은 한약들이 급성기 중풍을 치료하기 위해 사용되어 왔다. 최근의 연구는 이러한 처방들 중에서 청폐사간탕, 양격산화탕, 성향정기산이 가장 빈용되고 있음을 보여주고 있으나, 그에 대한 임상연구는 아직 부족한 실정이다. 이번 연구는 급성기 중풍에서 양격산화탕의 유용성과 부작용을 평가하는 것을 목표로 하였다.

2주간 양격산화탕을 투여한후 MBI와 NIHSS score는 현저히 호전되는 경향을 관찰할 수 있었으며 이는 급성기 초기부터 시험을 시작했다는 점과 2주간이라는 짧은 연구기간에도 불구하고 이전의 연구에 비해서도 우수한 효과를 나타냈다¹⁸⁾.

총 10례에서 부작용으로 인해 실험을 중지하였는데 피부소양감으로 중단한 경우가 3례, 두통, 현훈, 무기력이 3례, 식욕부진, 소화장애, 설사로 중단한 경우가 2례로 나타났으며, 혈뇨와 위장관출혈이 각각 1례였으며, progressive stroke는 1례가 있었는데 비율은 1.2% 정도로 20~30% 정도에서 progressive stroke가 나타났던 이전의 연구에 비하면 현저히 낮은 수준이라고 할 수 있었다^{19,20,21,22)}.

실험완료군에 비해 실험중지군에서 변증모형점수상 화열증의 점수가 낮게 나타났는데 이로 볼 때 열증이 없는 경우는 양격산화탕의 투여가 적절하지 않다는 것을 알 수 있었다. 또한 실험중지군에서 뇌출혈환자의 비율이 높게 나타났는데 이는 전체적으로 뇌출혈환자의 수가 적었기 때문으로 사료된다.

15례에서 정상범위 이상으로 ALT수치의 증가가 나타났는데, 이중 6례는 초진시보다 호전되었으며 나머지는 원인을 알 수가 없었다. 이중 5례에서는 AST의 상승도 동반되었다. 2주간의 양격산화탕 투여후 AST, ALT의 평균수치는 정상범위 이내였지만 2주

이상의 장기투여에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

급성기 중풍환자 83례에 양격산화탕을 2주간 투여하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 양격산화탕을 통한 치료로 중풍진행을 억제시키는 효과를 볼 수 있었다.
2. 양격산화탕을 투여하여 유의한 수준의 운동기능호전을 볼 수 있었다.
3. 양격산화탕을 투여하여 유의한 수준의 변증점수의 감소를 볼 수 있었다.
4. 양격산화탕의 부작용은 피부소양감, 두통, 현훈, 무기력, 소화장애, 설사 등으로 나타났다.
5. 양격산화탕은 화열증의 경향을 보이지 않는 환자에서는 부작용으로 투여를 중지해야 할 경우가 있었다.
6. 양격산화탕은 간독성 또는 신독성을 나타내지는 않았으나 일부 예에서 혈중 AST, ALT 수치의 증가가 관찰된 바, 2주 이상의 장기투여에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Acknowledgement

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (HMP-99-O-01-0002).

참고문헌

1. Wang G, Guo Z, Wang Y. Studies on multiple factor intervention in stroke of ten areas in northeast, north china and shanghai. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chin.* 1996;30(2):80-3.
2. O' Mahany PG, Thomson RG, Dobson R, Rodgers H, James OF. The prevalence of stroke and associated disability. *J Public Health Med.* 1999;21(2):166-71.
3. Fuh Jr, Wang SJ, Larson EB, Liu HC. Prevalence of stroke in kinmen. *Stroke.* 1996;27(8):1338-41.

4. Brown RD, Whinsnant JP, Sicks JD, O' Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke.* 1996;27(3):373-80.
5. 김영석, 문상관, 고창남, 조기호, 배형섭, 이경섭. A comparison Between Stroke Patients Admitted to Oriental Hospital in the years 1987 and 1994. 제9회 국제 동양의학 학술대회 발표논문집 (9th ICOM). 1998;418-55
6. Shiflett S. Acupuncture in stroke patients. *Forsch Komplementar med.* 1999;6(5): 274-6.
7. Naeser MA. Neurological rehabilitation: acupuncture and laser acupuncture to treat paralysis in stroke, other paralytic conditions, and pain in carpal tunnel syndrome. *J Altern Complement Med.* 1997;3(4):425-8.
8. Gong X, Sucher NJ. Stroke therapy in traditional chinese medicine: prospectis for drug discovery and development. *Trends Pharmacol Sci.* 1999;20(5):191-6.
9. Higuchi Y, Yamashita K, Taniyama K, Satake M, Ozaki M. Shichimotsu-koka-to prevent stroke and changes free-radical-related enzyme in stroke: prone spontaneously hypertensive rats(SHRSP). *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1996;108(1):13-22.
10. Keji C, Jun S. Progress of research on ischemic stroke treated with chinese medicine. *J Tradit Chin Med.* 1992;12(3):204-10.
11. Chen KJ, Chen K. Ischemic stroke treated with *Ligusticum chunanxiang*. *Chin Med J.* 1992;105(10):870-3.
12. 권도익, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 한방병원 심계내과 입원환자에 대한 임상연구. *경희의학.* 1996;12(2):200-13.
13. 조세왕, 박성식. 양격산화탕이 Allergy성 접촉피부염에 미치는 영향. *사상의학회지.* 2001;13(3):89-101.
14. 이동원, 이원철. 지주막하출혈에 의한 뇌기저동맥의 형태학적 변화에 미치는 양격산화탕의 효과. *한의학회지.* 1999;20(2):146-56.
15. 최병일, 송일병. 소양인 양격산화탕과 인동등지골피탕 및 숙지황고삼탕이 Alloxan 투여 고혈당 백서에 미치는 영향. *사상의학회지.* 1998;10(2):513-32.
16. 박제형, 김경요, 전병훈. 양격산화탕이 Gold thioglucose로 유발된 백서의 비만증에 미치는 효과. *한의학회지.* 1996;17(2):145-60.

17. Kim JS, Yoon SS. Perspectives of stroke in persons living in Seoul, South Korea: A survey of 1000 subjects. *Stroke*. 1997;28(6):1165-9.
18. 박주영, 임형호. Modified Barthel Index, NIH Stroke Scales, PULSES Profile을 이용한 뇌졸중 환자의 평가. *한방재활의학회지*. 1997;7(1):483-520.
19. Castillo J, Noya M. Progression of ischemic stroke and excitotoxic aminoacids. *Lancet*. 1997;349(9045):79-83.
20. DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in further trials. *Stroke*. 1999;30(6):1208-12.
21. Van Zuydam M, Boiten J, Kessels F, Lodder J. Significant progression of white matter lesions and small deep infarcts in patients with stroke. 1996;53(7):650-5.
22. Nakazawa M, Kitahama T. Prognosis in patients with transient ischemic attacks: progress rate to complete stroke. *Nippon Rinsho*. 1993;51:960-5.