

清肺瀉肝湯이 급성기 중풍환자의 동맥경직도 및 맥압에 미치는 영향

박영민 · 홍진우 · 신원준 · 정동원 · 김석민 · 배형섭 · 김영석 · 조기호 · 문상관 · 정우상
경희대학교 한의과대학 2내과학교실

Effects of Chungpyesagan-tang on arterial stiffness and pulse pressure in acute stroke patients

Park Young-min · Hong Jin-woo · Shin Won-jun · Jeong Dong-won · Rhee Jun-woo · Kim Seok-min ·
Bae Hyung-sup · Kim Young-suk · Cho Ki-hoo · Moon Sang-kwan · Jung Woo-sang
Department of Cardiovascular and Neurologic Diseases(Stroke Center),
College of Oriental Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives : Arterial stiffness and pulse pressure are related to cardiovascular and cerebrovascular survival and longevity. This study is aimed at examining the effects of Chungpyesagan-tang on arterial stiffness and pulse pressure in acute stroke patients.

Methods: The subject of this study was acute stroke patients within 1 week after ictus, with Cardio-ankle vascular index(CAVI) higher than 9.0. They were divided into two groups: A treatment group (n=44) and a control group(n=46).

For two weeks, Chungpyesagan-tang was given to the former, other herbal medicines to the latter, used for stroke patients for the control group for 2 weeks.

At the end of first and second week, CAVI, pulse pressure, National Institute of Health stroke scale(NIHSS), Modified Barthel Index(MBI) were measured. Serum lipid profile, aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT), blood urea nitrogen(BUN), creatinine were also measured at the end of the study.

Results : After 2 weeks, CAVI and pulse pressure in Chungpyesagan-tang group were significantly lower than those in the control group(P<0.05). NIHSS and MBI were improved in both groups. But there was no significant difference between the treatment group and the control group in terms of the NIHSS and MBI.

Conclusions : We suggest Chungpyesagan-tang has desirable effects on arterial stiffness and pulse pressure of acute stroke patients. It can improve morbidity and mortality of patients on the basis of influencing vascular stiffness and increased pulse pressure.

Key words: Chungpyesagan-tang, arterial stiffness, Carotid-Ankle Vascular Index(CAVI), pulse wave velocity(PWV), pulse pressure, stroke

1. 서 론

淸肺瀉肝湯은 『東醫壽世保元』 太陰人 肝受熱裏熱病論에 기재된 熱多寒少湯에 大黃이 가미된 처방으로 『東醫四象新編』에서 처음 기재된 이래 한방임상에서 급성기 증풍에 가장 많이 사용되고 있는 처방 중 하나이다¹. 실제 임상연구에서도 증풍진행을 억제시키고, 유의하게 운동기능을 호전시켰다는 결과가 보고²되었으며, 淸肺瀉肝湯을 이용한 동물실험에서 뇌경색과 뇌부종의 억제효과³, 신경세포보호효과⁴, 혈전형성 억제 효과⁵ 및 혈압강하⁶, 혈당강하⁷, 체중감소^{7,8}, 항지질효과^{7,8} 등이 보고되었다. 이러한 기존의 보고나 대부분의 증풍의 원인이 동맥경화로 인한 혈관손상이라는 것을 고려할 때 淸肺瀉肝湯이 동맥경화성 혈관손상을 억제하는 효과가 있을 것이라 추측할 수 있으나 현재 이에 관한 보고는 거의 없는 실정이다.

동맥경화로 인한 혈관 손상을 비침습적으로 측정하는 방법으로는 맥파전달속도(Pulse wave velocity, PWV)가 대표적이다⁹. PWV는 동맥의 두 지점을 지나는 맥파의 속도로서 동맥이 딱딱할수록 그 사이를 지나는 맥파의 속도가 증가하는 원리를 이용하여, 동맥의 경직도 및 손상 정도를 평가한다. 고혈압¹⁰이나 당뇨병 환자¹¹에 있어서 심혈관 질환의 예후를 나타내는 표지자일 뿐 아니라, 높은 PWV는 심혈관 질환¹²과 뇌혈관질환^{13,14}의 존재를 반영한다. 또한 동맥경화의 치료반응에 대한 지표로도 사용되며, 죽상동맥경화 정도의 보조평가 지표로 쓰이기도 한다⁹. 최근에는, PWV 측정 방식이 가지고 있는 단점을 개선한 Cardio-ankle vascular index(CAVI)가 개발되어 동맥의 경직도를 더욱 쉽고 정확하게 측정할 수 있게 되었다¹⁵.

혈관이 동맥경화로 경직되어 있으면 맥파의 전파 속도가 빨라져 수축기 혈압과 맥압을 상승시킨다. 1999년의 Framingham 연구에서 Franklin¹⁶등은 연령, 성별, 기타 위험인자들을 보정했을 경우 맥

압(pulse pressure)이 관동맥 질환의 강력한 위험인자라고 보고하였다.

이에 본 연구에서는 CAVI가 정상 이상으로 증가된 급성기 증풍 환자들을 시험군과 대조군으로 분류하여 시험군은 2주간 淸肺瀉肝湯을 투여하고 대조군은 타 처방을 투여하여 2주 후 CAVI 및 맥압의 변화를 관찰함으로써 淸肺瀉肝湯이 동맥경화성 혈관 손상에 미치는 영향을 연구해 보고자 하였다.

II. 연구방법

1. 연구대상

1) 선정기준

2005년 1월부터 2005년 10월까지 경희대학교 한의과대학 부속 한방병원에 입원하여 컴퓨터뇌단층촬영(Brain-CT)이나 뇌자기공명영상촬영(Brain-MRI)상 뇌경색 또는 뇌출혈을 진단 받은 자로 발병 후 7일 이내인 급성기 환자 중 CAVI가 9.0이상인 자를 대상으로 하였다.

2) 제외기준

심한 간 기능 이상을 나타내는 자, 심부전이 심한 환자, 신장질환이 있거나 혈청 크레아티닌이 1.5mg/dL를 초과하는 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

1) 시험약제

시험군에게는 淸肺瀉肝湯을 투여하되, 경희의료원 한방병원 처방집에 기재된 淸肺瀉肝湯(HK223, Table 1)을 기본으로 하고, 약제 중 大黃의 가감을 허용하였다. 발병 이후 시간경과에 따른 CAVI의 자연적 변화가 미치는 영향을 배제하기 위해 淸肺瀉肝湯이 아닌 타 처방을 투여받는 동일 조건의 환자를 임의로 선정하여 대조군으로 하였다. 대조군은 淸肺瀉肝湯 이외의 약제를 투여함을 원칙으

로 하며, 시험기간 내 처방의 변경을 자유롭게 허용하였다. 단, 淸肺瀉肝湯과 구성 약물이 유사한 熱多寒少湯, 淸心蓮子湯, 加味淸心湯, 淸心熱多湯 등 太陰人 肝燥熱 치료를 목표로 하는 처방을 복용한 자와 한약물 중 CAVI를 감소시키는 것으로 보고된 淸血丹¹⁷을 복용한 자도 제외하였다.

또한 모든 연구대상 환자에게 음양 변증을 시행하였는데, 변증 평가는 寺澤¹⁸의 '음증과 양증의 진단기준'(Appendix 1)을 사용하여 동일한 한방내과 전문의가 환자에게 설문내용을 묻는 방식으로 하였다. 각 항목의 점수가 35점 이상이면 양증, -35점 이상이면 음증이라고 판단하였다.

Table 1. Composition of Chungpyesagan-tang

Constituent herbs		Weight(g)
Radix puerariae	Root of <i>Pueraria thunbergiana</i> BENTH	16.0
Radix Scutellariae	Root of <i>Scutellaria baicalensis</i> GEORGI	8.0
Radix Ligustici Tenuissimae	Rhizome of <i>Ligusticum tenuissimum</i> KITAG	8.0
Semen Raphani	Seed of <i>Raphanus sativus</i> L	4.0
Radix Platycodi	Root of <i>Platycodon grandiflorum</i> JACQ	4.0
Rhizoma Cimicifugae	Rhizome of <i>Cimicifuga heracleifolia</i> KOM	4.0
Radix Angelicae Dahuricae	Root of <i>Angelica dahurica</i> FISCH	4.0
Rhizoma Rhei	Rhizome of <i>Rheum coreanum</i> NAKAI	0-4.0
Total amount		48-52

시험군과 대조군에게 투여한 처방은 모두 경희의료원 한방병원 약제과에서 조제한 것을 사용하였다. 각각의 煎湯液을 1일 2첩 3분복하여 식후 1시간에 경구로 복용하게 하였으며, 환자 1예당 2주간 복용하게 하였다. 본 연구기간 중 수액, 혈당강하제 및 항고혈압제, 기타 약물이 필요한 환자의 경우 이를 제한하지 않았다.

2) 일반항목 측정

연구대상 환자의 성별, 연령, 뇌졸중의 종류(뇌경색/뇌출혈), 발병일로부터 첫 CAVI측정까지의 기간 및 입원 1일 이내 공복 시 채혈한 검체에서 Glucose, Total cholesterol, High density lipoprotein-cholesterol(HDL-cholesterol), Triglyceride, Low density lipoprotein-cholesterol (LDL-cholesterol) 등의 항목을 조사하였으며, 과거력으로 고혈압, 당뇨, 허혈성 심질환, 판막성 심질환, 심방세동, 뇌졸중 등의 유무를 조사하였다.

3) CAVI 및 맥압의 측정

대상 환자는 입원 후 1-2일내 VS1000(Fukuda Denshi사, 일본)을 이용하여 CAVI와 맥압을 측정하였으며 한약 투여 1주 후 및 2주 후 CAVI와 맥압을 재측정하였다. 측정방법은 다음과 같다.

- ① 양 상완(brachial artery)과 족관절(ankle artery)에 cuff를 설치하였다.
- ② 양 완관절에 ECG node(ECG Electrode)를 설치하였다.
- ③ 제 2늑골 간 흉골 상부에 심음청취를 위한 sensor(PCG Microphone)를 부착하였다.
- ④ 좌측 제2늑골간의 흉골경계부(Left sternal border in the second intercostal space)에서 우측 고동맥박동처(Right femoral artery pulsating site)까지의 거리와, 우측 고동맥박동처에서 우측 슬관절 중앙부까지의 거리, 그리고 우측 슬관절 중앙부로부터 우측 족

관절에 설치한 cuff의 중앙부위까지의 거리를 각각 측정하여 수치를 입력한 후 Start 버튼을 눌러 검사를 시행하였다(Fig 1).



Fig 1. Picture of Data Acquisition Using Cardio-ankle vascular index(CAVI)

- ⑤ 검사지에 출력된 Right CAVI(Rt-CAVI), Left CAVI(Lt-CAVI)값을 기록하고, 측정된 두 값 중 큰 값을 택하여 CAVI-Higher로 하였다¹⁹.
- ⑥ 검사지에 출력된 혈압 중 좌측 팔(Left brachia)에서 측정된 수축기 혈압과 이완기 혈압, 맥압을 기록하였다.

4) 기능회복 평가

입원 시 National Institute of Health stroke scale(NIHSS), Modified Barthel Index(MBI)를 측정하고 투약 1주 후 및 2주 후 NIHSS와 MBI를 재측정하였다. 모든 측정은 동일한 한방내과 전문의가 시행하였다.

5) 혈청지질의 변화 평가

투약 2주 후 공복시 채혈한 검체에서 Total cholesterol, HDL-cholesterol, Triglyceride, LDL-cholesterol등의 항목을 조사한 후, 입원 시의 검사결과와 비교하였다.

6) 안전성 평가

간장과 신장의 독성여부를 알기 위하여 투약 전 및 투약 2주 후에 각각 Aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase(ALT), Blood urea

nitrogen(BUN), Creatinine의 수치를 비교하였으며 약물투여 후 발생하는 부작용 및 이상소견을 평가하였다. 환자의 상태가 나빠지거나 의미 있는 부작용이 나타났다고 판단되는 경우, 환자나 보호자가 어떠한 이유로든지 중단을 요구할 때, 기타 주치의가 대상으로 부적합하다고 판단하는 환자의 경우는 탈락시키고, 그 이유를 기록하였다.

3. 통계처리

본 실험의 통계처리는 SPSS(Statistical Program for Social Science)12.0 for Window를 이용하였다. 모든 자료는 Mean±SD(standard deviation)으로 나타냈으며, 연속 변수는 independent t-test, 비연속 변수는 Chi-square test를 사용하여 분석하였다. P value가 0.05미만을 유의한 것으로 간주하였다.

III. 연구결과

1. 대상 환자들의 일반적 특성

시험군의 경우 총 61례의 급성기 중풍환자에 대해 2주간 淸肺瀉肝湯을 투여하였고, 이 중 44례에서 연구가 종료되었으며, 17례가 연구에서 탈락하였다. 연구에서 탈락한 17례 중 7례는 증상 호전 등을 이유로 도중 퇴원한 경우이며, 부작용은 관찰되지 않았으나 주치의가 처방을 변경한 경우가 4례였다. 부작용으로 투여를 중지한 6례 중 5례는 실사, 1례는 입원 전에 있던 발진이 더욱 심해진 경우였다.

대조군의 경우 총 65례 중 46례에서 연구가 종료되었으며, 연구에서 탈락한 19례였다. 이 중 17례는 증상 호전 등을 이유로 도중 퇴원한 경우이며, 도중에 淸血丹을 복용하거나 淸肺瀉肝湯으로 처방을 변경한 경우가 2례였다.

시험군 44명의 연령은 63.1±9.7세였고, 남자는 25명(56.8%), 뇌경색 환자가 38명(86.6%)이었으며, 발병일로부터 검사일까지의 기간은 1.7±1.7일이었다. 대조군 46명의 연령은 65.9±10.1세였으며, 남자

는 24명(52.2%), 뇌경색 환자가 43명(93.4%)이었고, 발병일로부터 검사일까지의 기간은 2.3±1.6일로 두 군간 유의한 차이가 없었다. 그 외 중풍 유형과 과

거력, NIHSS, MBI, CAVI, 공복 시 혈당 및 혈청 지질, 음양변증도 두 군간 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

Table 2. General Characteristics of Patients

Characteristic	Chunryesagan-tang group (n=44)	Control group (n=46)	P-value*
Male Sex, n(%)	25(56.8)	24(52.2)	0.678
Age, y	63.1±9.7	65.9±10.1	0.180
Etiology of stroke, n(%)			0.108
Large artery atherosclerosis	12(26.6)	14(31.2)	
Small-vessel occlusion	22(48.8)	29(64.4)	
Cardioembolism	4(8.8)	0(0)	
Intracerebral hemorrhage	6(13.4)	3(6.6)	
Duration from onset, day	1.7±1.7	2.3±1.6	0.089
History			
Hypertension, n(%)	30(68.2)	26(56.5)	0.283
Diabetes, n(%)	16(36.4)	15(32.6)	0.825
Ischemic heart disease, n(%)	2(4.5)	0(0)	0.236
Valvular heart disease, n(%)	1(2.3)	0(0)	0.489
Atrial fibrillation, n(%)	3(6.8)	2(4.3)	0.673
Old CVD, n(%)	5(11.4)	9(19.6)	0.386
Laboratory findings			
Glucose(mg/dL)	115.9±32.4	122.7±60.9	0.511
Total cholesterol(mg/dL)	198.8±34.3	184.8±42.3	0.094
Triglyceride(mg/dL)	165.5±144.6	130.5±79.0	0.161
HDL-cholesterol(mg/dL)	41.7±12.0	38.3±9.5	0.134
LDL-cholesterol(mg/dL)	123.8±30.1	120.4±37.7	0.650
NIHSS	3.9±3.4	3.6±4.8	0.697
MBI	69.8±34.3	63.4±31.8	0.359
CAVI			
Right	11.5±1.6	11.5±2.2	0.929
Left	11.6±2.3	11.2±2.5	0.361
Higher	11.9±2.3	11.6±2.4	0.545
Yang pattern, n(%)	13(30.2)	8(17.4)	0.212

Values are Mean±SD

CVD: cerebrovascular disease

HDL-cholesterol: high density lipoprotein-cholesterol

LDL-cholesterol: low density lipoprotein-cholesterol

NIHSS: National Institute of Health stroke scale

MBI: Modified Barthel Index

CAVI: Cardio-ankle vascular index

CAVI Higher: higher value between right CAVI and left CAVI

tested by independent t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables.

2. 시험군과 대조군의 비교

1) CAVI의 변화

시험군의 경우 입원 시 측정된 Rt-CAVI는 11.5±1.6이었으며, 1주 후 11.3±1.5, 2주 후 10.6±1.7으로 감소하였다. Lt-CAVI의 경우 입원 시 11.6±2.3, 1주 후 11.3±2.1, 2주 후 10.6±1.7로 감소하

였으며, CAVI-Higher의 경우 입원 시 11.9±2.3, 1주 후 11.6±2.1, 2주 후 10.9±1.7로 감소하였다. 이에 반해, 대조군의 경우에는 Rt-CAVI, Lt-CAVI, CAVI-Higher 모두 입원 시에 비해 변화가 없거나 오히려 증가하는 양상을 보였다.

투약 전과 1주 후의 Rt-CAVI, Lt-CAVI,

Table 3. Changes of CAVI after treatment in both groups

		Chungpyesagan-tang group (n = 44)	Control group (n = 46)	P-value*
Rt-CAVI	baseline	11.5±1.6	11.5±2.2	0.929
	1 week	11.3±1.5	11.5±1.6	0.572
	2 weeks	10.6±1.7	11.6±2.1	0.025
Lt-CAVI	baseline	11.6±2.3	11.2±2.5	0.361
	1 week	11.3±2.1	11.5±1.7	0.637
	2 weeks	10.6±1.7	11.7±2.3	0.013
CAVI-Higher	baseline	11.9±2.3	11.6±2.4	0.545
	1 week	11.6±2.1	11.7±1.7	0.867
	2 weeks	10.9±1.7	11.9±2.4	0.018

Values are Mean±SD

Rt-CAVI: Right Cardio-ankle vascular index

Lt-CAVI: Left Cardio-ankle vascular index

CAVI-Higher: higher value between Rt-CAVI and Lt-CAVI

* : tested by independent t-test

Table 4. Changes of blood pressure after treatment in both groups

		Chungpyesagan-tang group (n = 44)	Control group (n = 46)	P-value*
Systolic BP (mmHg)	baseline	153.7±34.0	160.3±24.0	0.290
	1 week	144.4±30.5	151.9±20.9	0.174
	2 weeks	134.2±27.5	142.8±23.0	0.113
Diastolic BP (mmHg)	baseline	92.1±18.7	93.6±11.8	0.635
	1 week	88.4±17.4	89.8±11.8	0.668
	2 weeks	85.2±16.9	84.8±17.6	0.911
Pulse pressure (mmHg)	baseline	61.6±19.0	66.6±19.0	0.214
	1 week	56.0±18.3	62.2±16.0	0.092
	2 weeks	49.0±14.8	58.0±21.1	0.023

Values are Mean±SD

BP : Blood pressure

* : tested by independent t-test

CAVI-Higher는 양 군간 유의한 차이가 없었으나, 2주 후의 Rt-CAVI, Lt-CAVI, CAVI-Higher는 양 군간 유의한 차이를 보였다(Table 3).

2) 혈압 및 맥압의 변화

시험군과 대조군 모두 수축기혈압 및 이완기혈압, 맥압이 입원 시에 비해 점차 감소하였다. 특히 맥압의 경우 淸肺瀉肝湯 투여군은 입원 시 61.6±19.0mmHg, 1주 후 56.0±18.3mmHg, 2주 후 49.0±14.8mmHg로 점차 감소하여 2주 후 측정값은 대조군과 유의한 차이를 나타내었다(Table 4).

3) 기능회복 평가

시험군의 경우, 입원 시 NIHSS는 3.9±3.4이었으며, 1주 후 3.2±3.3, 2주 후 2.5±3.0로 점차 감소하였다. MBI는 입원 시 69.8±34.3, 1주 후 70.6±33.4, 2주 후 78.0±29.1로 점차 증가하였다.

대조군의 입원 시 NIHSS는 3.6±4.8, 1주 후 3.4±4.7, 2주 후 3.0±4.6로 점차 감소하였으며, MBI는 입원 시 63.4±31.8, 1주 후 69.3±32.0, 2주 후 74.4±31.2로 점차 증가하였다.

투약 전과 1주 후 및 2주 후에 측정한 NIHSS와 MBI 모두 시험군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 5).

Table 5. Changes of NIHSS & MBI after treatment in both groups

		Chungpyesagan tang group (n=44)	Control group (n=46)	P-value*
NIHSS	baseline	3.9±3.4	3.6±4.8	0.697
	1 week	3.2±3.3	3.4±4.7	0.787
	2 weeks	2.5±3.0	3.0±4.6	0.525
MBI	baseline	69.8±34.3	63.4±31.8	0.359
	1 week	70.6±33.4	69.3±32.0	0.855
	2 weeks	78.0±29.1	74.4±31.2	0.579

Values are Mean±SD

NIHSS: National Institute of Health stroke scale, MBI: Modified Barthel Index

* : tested by independent t-test

Table 6. Changes of Serum Lipids after Treatment in Both Groups

		Chungpyesagan tang group (n=44)	Control group (n=46)	P-value*
Total cholesterol (mg/dL)	baseline	198.8±34.4	184.8±42.3	0.094
	2 weeks	191.0±38.7	181.7±42.0	0.335
Triglyceride (mg/dL)	baseline	165.5±144.6	130.5±79.0	0.161
	2 weeks	183.0±101.3	154.4±72.6	0.170
HDL-cholesterol (mg/dL)	baseline	41.7±11.9	38.3±9.5	0.134
	2 weeks	34.0±7.0	34.7±10.3	0.765
LDL-cholesterol (mg/dL)	baseline	123.8±30.1	120.4±37.7	0.650
	2 weeks	120.3±28.0	117.0±39.5	0.682

Values are Mean±SD

HDL-cholesterol: high density lipoprotein-cholesterol

LDL-cholesterol: low density lipoprotein-cholesterol

* : tested by independent t-test

4) 혈청지질의 변화

시험군과 대조군 모두 Total cholesterol과 LDL-cholesterol이 입원 시에 비해 감소하였으나, Triglyceride는 입원 시 측정치보다 증가하였으며, HDL-cholesterol은 입원 시보다 감소하였다.

투약전과 투여 2주 후 모두 Total cholesterol, Triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol의 수치가 시험군과 대조군간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 6).

5) 안전성 평가

시험군과 대조군 모두 입원 시보다 AST, ALT가 증가하였으나, 정상 범위(<40.0U/L) 이내였다. 시험군과 대조군 양 군간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

BUN의 경우 2주 후 시험군과 대조군 모두에서 다소 증가하였다. 2주 후 BUN의 값은 시험군이 대조군에 비해 유의하게 높았으나, 정상 범위(8~23mg/dL) 이내였다.

Creatinine의 경우 대조군에서 2주 후 평균값이 미량 감소하였으나, 시험군과의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 7).

IV. 고찰

최근 동맥경화의 관리에 대한 중요성이 강조되면서, 동맥경화에 의한 혈관 손상을 비침습적으로 측정하는 검사방법인 맥파전달속도(Pulse wave velocity, PWV) 등이 새롭게 주목받고 있다⁹. 임상적으로 동맥경화를 진단하는 검사방법은 PWV 외에도 Flow-mediated dilation(FMD), Carotid intima-media thickness(IMT) 등이 있으나 PWV는 동맥혈관내 두 지점 사이의 거리를 맥파가 이동하는 속도를 측정하는 방법으로, 전신 어느 곳의 동맥경직도라도 간단하게 측정할 수 있다는 장점이 있다.

동맥경직도 측정의 유용성은 Framingham연구²⁰에서 맥압의 증가가 심혈관계 질환의 이환율과 사망률의 증가와 밀접한 연관성이 입증되면서 그 이론적 정당성이 확보되었다. 맥압 증가의 주원인이 동맥경직도이기 때문이다. 또한 2001년 발표된 Rotterdam 연구결과⁹ 대동맥의 증가된 경직도가 심혈관계의 다양한 부위의 죽상동맥경화증의 발생과 연관이 있음이 증명되었다. 즉 증가된 맥압은 혈관손상을 일으키고 이로 인한 죽상동맥경화증을 야기하며 이는 결과적으로 혈관의 경직을 일으키으로써 다시 맥압의 상승을 야기하는 악순환이 계

Table 7. Safety Assessment

		Chungpyesagan-tans group(n=44)	Control group(n=46)	P-value
AST(U/L)	baseline	21.9±7.4	25.3±18.4	0.260
	2weeks	27.1±10.9	30.1±18.5	0.415
ALT(U/L)	baseline	20.0±8.4	20.4±14.2	0.867
	2 weeks	30.7±17.9	39.7±36.9	0.192
BUN(mg/dL)	baseline	12.3±4.4	11.9±2.9	0.667
	2 weeks	14.0±3.3	12.1±4.0	0.031
Creatinine(mg/dL)	baseline	0.9±0.2	0.9±0.2	0.596
	2 weeks	0.9±0.2	0.8±0.2	0.232

AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine transaminase, BUN: Blood urea nitrogen
Values are Mean±SD

* : tested by independent t-test

속된다는 것이다.

그러나 기존의 PWV의 경우 혈압의 영향을 크게 받음으로써, 동맥경직도를 정확히 반영하지 못하는 단점이 있다. 따라서 본 연구에서는 이를 보완하기 위해 개발된 Cardio-ankle vascular index(CAVI)를 사용하였다. CAVI는 ECG, PCG, brachial artery wave form 그리고 ankle artery wave form을 이용한 것으로, 기존의 aortic PWV와 baPWV와의 비교연구에서도 서로 밀접한 상관관계가 있음이 입증¹⁵되었으므로, 동맥경직도를 좀 더 간편하고 정확하게 측정할 수 있는 진단방법으로 평가할 수 있다.

한의학에서는 '동맥경화'라는 동일한 병명 표현은 없으나 문헌적으로 두통, 현훈, 기억력장애 등 동맥경화와 관련된 임상증상에 대한 치료가 기술되어 있으며, 전통적인 변증방법을 사용하여 치료하고 있다. 동맥경화로 인한 대표적 질병인 중풍에 유효하며 동맥경화의 위험인자인 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등에도 효과를 보여 동맥경화에 긍정적 효과를 미칠 것이라고 추측할 수 있는 처방들 중 가장 많이 보고된 것 중 하나가 淸肺瀉肝湯이다.

淸肺瀉肝湯은 급성기 중풍환자 88례를 대상으로 2주간 투여한 임상연구에서 중풍진행을 억제시키고, 유의하게 운동기능을 호전시켰다는 결과가 보고되었다.² 淸肺瀉肝湯을 중대동맥 폐쇄 후 재관류시킨 백서에게 투여한 결과 뇌경색 및 뇌부종이 유의하게 줄었다는 보고³가 있으며, 허혈-재관류 환경 하에서의 염증 관련 반응 억제효과²¹와 세포 보호효과⁴가 보고되었다. 또한 동물실험에서 淸肺瀉肝湯 및 구성약물이 혈소판 응집과 혈전형성 억제에 유효하였다는 보고도 있다.⁵

또한 지방세포증식 억제효과에 대한 실험 논문²²과 동물실험에서 체중감소 및 혈당강하, 혈압강하, 항지질 효과^{6,8}가 보고되는 등 淸肺瀉肝湯이 동맥경화의 위험인자인 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 비만 등에 유의한 효과를 보인다는 사실을 확인할 수 있다. 淸肺瀉肝湯에서 大黃을 뺀 熱多寒少湯의 경

우도 중풍환자에게 투여하여 80.8%에서 호전을 보였다는 결과²³가 발표되었고, 동물실험에서 신경세포보호효과가 보고되어 있다^{24,25}. 그러나 淸肺瀉肝湯이 실제로 동맥경화성 혈관 손상에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바가 없었다.

본 연구에서는 淸肺瀉肝湯의 효과를 淸肺瀉肝湯을 제외한 타 처방을 투여한 대조군과 비교하였는데, 대조군에 주로 사용된 처방은 星香正氣散이 22.9%, 消風導痰湯이 20.5%, 消風補心導痰湯이 6.0%, 涼膈散火湯이 4.9%였다.

급성기 중풍환자에게 淸肺瀉肝湯을 투여한 결과, 淸肺瀉肝湯을 제외한 다른 처방을 투여한 대조군에 비해 입원 시나 1주 후에는 Rt-CAVI, Lt-CAVI, CAVI-Higher에 유의한 차이가 없었으나, 2주 후 淸肺瀉肝湯 투여군이 대조군에 비해 Rt-CAVI, Lt-CAVI, CAVI-Higher가 모두 유의하게 감소하였다. 맥압의 경우 淸肺瀉肝湯과 대조군의 입원 시와 1주 후 측정된 맥압은 유의한 차이가 없었으나, 2주 후 淸肺瀉肝湯 투여군이 대조군에 비해 맥압이 유의하게 감소하였다.

위와 같은 결과는 淸肺瀉肝湯이 동맥경직도를 효과적으로 감소시킨다는 것을 보여준다. 동맥의 경직도가 감소하면 동맥벽의 구조적 변화가 일어나 동맥의 신전성이 높아지므로 수축기압이나 맥압이 감소하여 심혈관질환이나 뇌혈관질환 예방 효과를 기대할 수 있을 뿐 아니라, 동맥의 경직도는 죽상동맥경화의 지표이기도 하므로 죽상동맥경화의 치료효과도 기대할 수 있다. 이 시험에서는 淸肺瀉肝湯이 동맥경직도를 감소시킴으로써 동맥의 신전성을 높여 맥압을 감소시킨다는 가설을 실제로 확인하였다는 데 그 의의가 있다.

본 시험에서 대조군과 淸肺瀉肝湯 투여군 모두 투약 1주 후 및 2주 후 NIHSS 및 MBI가 호전되었다. 양 군간 유의한 차이는 없었으나 淸肺瀉肝湯 투여군의 경우 CAVI의 감소와 더불어 뚜렷한 기능회복을 보여 淸肺瀉肝湯이 이미 알려진 신경세포보호 등의 효과 외에도 중풍환자의 동맥경화성

혈관 손상을 감소시킴으로써 운동기능을 호전시킬 수 있다는 가능성을 보여주는 것이라 할 수 있다.

혈청지질의 변화는 시험군과 대조군 모두 Total cholesterol과 LDL-cholesterol이 입원 시에 비해 감소하였으나, Triglyceride는 두 군 모두 입원 시 측정치보다 증가하였고, HDL-cholesterol은 모두 입원 시보다 감소하였다. 혈청지질의 변화는 시험군과 대조군간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. HDL-cholesterol이 감소한 것은 중풍의 급성기를 고려하여 절대안정 등 운동을 제한하는 치료를 시행했기 때문일 가능성이 높다고 보겠으며, 전체적인 혈청지질수치의 변화가 크지 않은 것은 혈청지질의 변화를 일으키기에는 시험기간이 2주로 짧았기 때문인 듯하다.

淸肺瀉肝湯 투여군의 경우 연구 중 총 6례에서 부작용으로 투여를 중단하였는데 5례가 실사로 인한 것이었으며, 1례는 입원 전에 있던 발진이 더욱 심해진 경우였다. 투여 중단 사유의 대부분이 실사였던 것은 淸肺瀉肝湯의 주된 작용 중 하나가 사하효과²⁶인 점을 고려할 때, 예상이 가능하였던 부작용이나 이후 淸肺瀉肝湯 사용 시 주의가 필요할 것으로 보인다.

연구를 종료한 44례 중에서는 부작용으로 생각되는 증상을 보인례는 없었으나, 종료 후 채혈한 생화학검사 결과 ALT가 정상 상한치의 2배 이상 상승한 경우²⁷가 1례 있었다. 이 환자에게 복부초음파를 시행한 결과 특이 소견은 발견되지 않았다. AST가 정상 상한치의 2배 이상 상승한 경우는 없었다.

淸肺瀉肝湯 이외의 처방을 투여한 대조군의 경우 ALT가 정상 상한치의 2배 이상 상승한 경우는 3례였으며, 각각 涼膈散火湯, 消風導痰湯과 涼膈散火湯, 藿香正氣散과 滋陰健脾湯을 사용한 예였다. 이 중 2례는 복부초음파 결과 특이소견이 없었으며 1례는 지방간 소견을 보였다. AST가 정상 상한치의 2배 이상 상승한 경우는 없었다. AST와 ALT의 평균 수치는 시험군과 대조군 모두에서 입원

시보다 상승하였으나, 정상 범위(<40.0 U/L) 이내였다. 시험군과 대조군 양 군 간의 유의한 차이도 관찰되지 않았다.

시험군과 대조군간의 유의한 차이가 없었던 것으로 미루어 대상 환자들이 모두 급성기 중풍환자들로써 중풍 발병 후 일시적으로 간효소치가 상승했을 가능성²⁸이나, 한약 외에도 한양방 병용 치료로 인한 이노제나 전해질수액 등의 치료, 항응고제, 항혈소판제제의 복용 등 적극적인 약물치료가 간대사에 영향을 주었을 가능성도 생각해 볼 수 있다. 실제로 헤파린 등은 비교적 빈번하게 약인성 간손상을 일으키는 약물 중 하나^{29,30}이다. 또한 淸肺瀉肝湯에 의한 간독성의 가능성에 대해서는 최등²이 88명의 급성기 중풍환자를 대상으로 시행한 이전 연구에서 淸肺瀉肝湯이 비교적 안전하다고 입증하였으므로 淸肺瀉肝湯의 안전성에 대해서는 추후 대규모의 연구가 추가적으로 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 강압제나 혈당강하제 등 병용치료를 제한하지 않았으며, 대조군에게도 한약을 처방하고, 대조군의 처방 변경을 허용하는 등의 여러 제한점을 고려하여 결과를 해석해야 한다고 생각된다. 그럼에도 불구하고, 淸肺瀉肝湯이 동맥경직도와 맥압을 감소시켜 중풍을 예방하거나 재발을 억제할 수 있는 약물로서의 가능성을 제시하였다는 데 본 연구의 의의가 있을 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구에서는 CAVI가 9.0이상으로 정상 이상의 동맥경직도를 가진 급성기 중풍 환자들을 대상으로 시험군은 2주간 淸肺瀉肝湯을 투여하고 대조군은 타 처방을 투여하여 2주 후 CAVI 및 맥압의 변화를 관찰하여, 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. 淸肺瀉肝湯 투여군에서 대조군에 비해 유의하게

동맥경직도(CAVI)가 감소하였다.

2. 淸肺瀉肝湯 투여군에서 대조군에 비해 유의하게 맥압이 감소하였다.
3. 淸肺瀉肝湯 투여군과 대조군 모두 NIHSS, MBI가 호전되었으나, 두 군간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
4. 淸肺瀉肝湯에서 유의한 간독성이나 신독성은 없었다.

이상의 결과를 통해 淸肺瀉肝湯이 동맥경직도 및 맥압을 감소시키는 것을 확인하였다. 따라서 淸肺瀉肝湯의 동맥경화 치료 및 중풍 예방과 재발 억제 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

V. 참고문헌

1. 김영석, 문상관, 고창남, 조기호, 배형섭, 이경섭. A comparison between stroke patients admitted to oriental hospital in the years 1987 and 1994. 제9회 국제동양의학학술대회발표논문집. 1998:418-55.
2. 최동준, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭. 급성기 중풍 환자에 대한 淸肺瀉肝湯의 임상적 효능. 대한한의학회지. 2002;23(4):9-14.
3. 오연환, 정승현, 박인식, 신길조, 이원철. 淸肺瀉肝湯이 중대뇌동맥 폐쇄 후 재관류에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2001;22(2):161-74.
4. 홍성길, 강봉주, 김윤진, 강상모, 조동욱. 허혈/재관류 세포 손상에서 淸肺瀉肝湯의 보호 효과. 한국한의학회지. 2000;5(1):111-7.
5. Kang JK, Bae HS, Kim YS, Cho KH, Lee KS, Park EK et al. Anti-thrombosis of *Chungpesagan-tang* is Activated by Human Intestinal Bacteria. *Natural Product Sciences*. 2001;7(2):53-9.
6. 윤병수. 太陰人 淸肺瀉肝湯의 효능에 대한 실험적 연구. 사상의학회지. 1990;2(1):135-47.
7. 구진숙, 김장현. 淸肺瀉肝湯이 Streptozotocin으로 유발된 흰쥐의 실험적 당뇨병에 미치는 영향. 대한한방소아과학회. 1997;11(1):227-47.
8. 배정환, 이종수, 정석희, 김성수, 신현대. 淸肺瀉肝湯이 비만유도 흰쥐의 체중, 혈액 및 UCP2 발현에 미치는 영향. 한방재활의학과학회지. 2002;12(1):133-56.
9. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:454-60.
10. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-41.
11. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106:2085-90.
12. Bots ML, Diik JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens*. 2002;20:2317-25.
13. Meaume S, Rudnichi A, Lynch A, Bussy C, Sebban C, Benets A et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old. *J Hypertens*. 2001;19(5):871-7.
14. Nakano H, Okazaki K, Ajiro Y, Suzuki T, Oba K. Clinical usefulness of measuring pulse

- wave velocity in predicting cerebrovascular disease: evaluation from a cross-sectional and longitudinal follow-up study. *J Nippon Med Sch.* 2001;68:490-7.
15. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index(CAVI). *Biomed Pharmacother.* 2004;58:95-8.
 16. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999;100:354-60.
 17. Park SU, Jung WS, Moon SK, Ko CN, Cho KH, Kim YS et al. *Chunghyul-Dan (Qingxie-Dan)* Improves Arterial Stiffness in Patient with increased baPWV. *Am J Chin Med.* 2006(in press)
 18. 조기호, 신길조. 서양의학자의 한방진료학. 서울:집문당;1998:138-9.
 19. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res.* 2002;25:359-64.
 20. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001;103:1245-9.
 21. 홍성길, 강봉주, 조동욱. 허혈/재관류 환경 하에서 淸肺瀉肝湯의 염증 관련 반응 억제 효과. 한 국한의학연구원은문집: 2000;6(1):81-7.
 22. 김수범, 고병희, 송일병, 태양인, 태음인의 처방 과 약재가 지방세포(3T3-L1)의 증식·분화억 제에 미치는 영향. 사상의학회지. 1998;10(2):533-64.
 23. 고우석, 홍세영, 임은철. 중풍입원환자의 熱多 寒少湯 운용에 관한 임상적 고찰. 대한맥진학 회지. 2000;5:91-106.
 24. 박수정, 김형순, 배영춘, 이상민, 김경요, 원경숙 등. 熱多寒少湯이 저산소성 대뇌신경세포 손상 에 미치는 영향. 사상의학회지. 2003;15(1): 72-89.
 25. 최지숙, 김경요, 김형민, 주종천. 인간뇌성상세 포에서 熱多寒少湯에 의한 세포활성물질 생성 조절에 관한 연구. 사상의학회지. 2001;13(1): 61-9.
 26. 권도익, 조기호, 문상관, 고창남, 김영석, 배형섭 등. 태음인 淸肺瀉肝湯의 응용례를 통한 증후분 석:중풍환자를 중심으로. 대한한의학회지. 1999 ;20(2):37-42.
 27. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990;11:272-6.
 28. Parakh N, Gupta HL, Jain A. Evaluation of enzymes in serum and cerebrospinal fluid in cases of stroke. *Neurol India.* 2002;50(4):518-9.
 29. Meier Y, Cavallaro M, Roós M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(2):135-43.
 30. AL-Mekhaizeem KA, Sherker AH. Heparin-induced hepatotoxicity. *Can J Gastroenterol.* 2001;15(8):527-30.

Appendix 1. 음증과 양증의 진단기준

증	점수
A. 더위를 잘 타며 얇은 옷을 좋아하고 목 윗부분에서 땀을 잘 흘린다.	+20
냉수를 좋아하며 자주 마신다.	+10
안면홍조, 안구충혈	+10
고체온(36.7℃) 경향	+10
설침이 붉다	+10
數脈	+5
맥이浮하다.	+5
홍혈고만	+5
설사할 때 항문의 작열감이 있다.	+10
배뇨시 요도의 작열감이 심하고 짙은 소변색이다.	+10
대변냄새가 심하다.	+5
B. 추위를 잘 타며 두꺼운 옷을 좋아한다.	-20
전기모포 등 온열자극을 좋아한다.	-20
안면이 창백하다.	-5
저체온(36.2℃) 경향	-10
배부·요부·목 주위가 으스스한 한기를 느낀다.	-10
사지말초가 차다.(자각적 또는 타각적)	-5
脈이沈하다.	-5
脈澁하고 遲脈	-5
알아듣기 힘든 헛소리를 중얼중얼거린다.	-5
소화되지 않은 설사변으로 항문의 작열감이 없다.	-5
토기변 같이 딱딱한 대변경향이거나 냄새가 적은 편이다.	-5
소변색이 옅으며 자주 많이 나온다.	-10

진단: A, B 합한 점수가 35점 이상이면 양, -35점 이상이면 음의 병태라고 판정한다. 단지 모든 항목에서 증상이 뚜렷하면 해당점수를, 정도가 가벼우면 1/2을 준다. •으로 연결한 증상에는 한가지만 있어도 해당점수를 준다.