

# 중풍의 한방치료 효과와 단일염기유전자다형성과의 연관성 연구

이윤경\* · 김재수<sup>1</sup> · 이평재<sup>2</sup>

대구한의대학교 한의과대학 침구학교실, 1:키우미한의의원, 2:세명대학교 한방자연약재과학과

## Study on Effectiveness of Korean Medicine Therapy and the Relation between Effectiveness of that and Single Nucleotide Gene Polymorphism in Stroke Patients

Yoon Kyoung Lee\*, Jae Su Kim<sup>1</sup>, Pyeong Jae Lee<sup>2</sup>

Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Dae-gu Haany University, 1:Kiiumi Oriental Medical Clinic, 2:Department of Natural Medicine Resources, Semyung University

This study was designed to investigate effectiveness of korean medicine therapy and the relation between effectiveness of that and single nucleotide gene polymorphism in stroke patients. This study was carried out on 92 stroke patients who were admitted to the department of acupuncture & moxibustion, college of Oriental medicine, Daegu Haany University and 112 healthy Korean. All patients were received Korean medicine therapy including acupuncture and herbal medicine for stroke and assessed by National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS). Blood samples from all subjects were obtained for DNA extraction. The extracted DNA was amplified by polymerase chain reaction(PCR). PCR products were visualized by 1.5% agarose gel electrophoresis. Through Pyrosequencing of PCR product, the polymorphism of single nucleotide gene was genotyped automatically. There were significant difference between before and after Korean medicine therapy in NIHSS. Genotypes were AA, AG, GG, but there was no significant difference between control and stroke groups. And there was not any statistical significant allelic frequency difference between control and stroke groups. We concluded that Korean medicine therapy in stroke patient can improve NIHSS, but there is no definite relation between effectiveness of Korean medicine therapy and single nucleotide gene polymorphism in stroke patients. This study need to be confirmed in large patients and further studies about relation with gene polymorphism are required.

Key words : Korean Medicine Therapy, Stroke, Polymorphism, Good Responder, Bad Responder, NIHSS

### 서 론

중풍이라 불리는 뇌혈관 질환은 갑작스럽게 발생하고, 정상적인 신경학적 기능의 상실을 동반하며, 짧은 시간 내에 급격하게 질병의 경과가 진행된다. 중풍은 유전적 영향과 환경적, 후천적 요인의 영향 아래 발생하며 중앙, 심장질환 등과 함께 주요 사망원인 중 하나이고, 장기간의 후유장애를 남기고 막대한 사회적 비용을 수반하는 질환이며, 고혈압과 심장질환이 중풍의 주요

위험요인 중 하나이다<sup>1)</sup>. 사망원인 통계결과 (통계청, 2006년 9월)에 따르면, 2005년 한 해 동안 사망원인 순위는 암(1위), 뇌혈관 질환(2위), 심장질환(3위), 자살(4위), 당뇨병(5위)로 뇌혈관 질환은 2위를 차지하고 있다<sup>2)</sup>.

뇌혈관 질환인 뇌졸중은 임상적으로 혈관유래의 원인 이외 뚜렷한 다른 원인이 없이 급격한 의식장애나 운동장애 등 국소적 대뇌기능 소실의 증상이나 징후가 갑자기 나타나고 24시간 이상 지속되는 일련의 증후군을 말하며<sup>3)</sup>, 韓醫學적으로는 중풍의 범주에 속한다고 할 수 있다<sup>4)</sup>.

韓醫學에서 중풍에 대한 치료방법으로는 전통적으로 침구치료와 약물치료가 주된 치료법이었으며 현재는 한방 물리요법 등

\* 교신저자 : 이윤경, 경북 포항시 대잠동 대구한의대학교 부속포항한방병원

· E-mail : sunnystream@dreamwiz.com, · Tel : 054-271-8006

· 접수 : 2007/07/25 · 채택 : 2007/09/27

을 추가하여 종합적으로 운용하여 임상에 응용하고 있다.

중풍의 발병과 악화에는 유전적인 차이, 환경적인 차이 등이 관여하고 있으며 유전적인 차이에는 특정 단일유전자의 영향 뿐만 아니라 여러 유전자의 복합적인 작용과 상승효과가 관여할 것으로 생각되고 있다<sup>5)</sup>.

韓醫界에서도 최근 serotonin transporter (5-HTT) 유전자다형성과 중풍 발병과의 관련이나 angiotensin converting enzyme (ACE)의 유전자다형성과 중풍 발병과의 관련 등 중풍의 유전적 영향에 대해 유전자다형성에 대한 연구가 보고되고 있다<sup>6,7)</sup>.

본 연구에서는 韓國人에 있어서 中風의 한방치료와 Interleukin 4 Receptor (IL-4R) 단일염기유전자다형성의 연관성을 알아보려고 한다.

## 실 험

### 1. 연구대상

#### 1) 대상

대조군은 112명의 건강한 한국인을 대상으로 하였다. 대조군은 2004년 6월 1일부터 2005년 12월 31일까지 대구한의대학교 의료원에 건강검진을 위해 방문한 건강한 사람들을 선택하였다. 환자군은 92명의 한국인 뇌경색환자로 동일 기간 내 대구한의대학교 의료원 침구과에 입원한 환자를 대상으로 하였다.

#### 2) 뇌경색 진단

뇌 CT (computed tomography)나 MRI (magnetic resonance imaging) 상 병소음영 반응을 동반하고 신경학적 증상이 24시간 이상 지속된 뇌경색 환자를 대상으로 하였으며, 경막외(또는 경막하) 혈종, 뇌종양, 사고나 외인성 뇌경색의 경우는 배제하였다. CT의 경우, 뇌경색은 서서히 가끔은 빠르게 진행되는 사지마비, 감각손상이나 CT 영상에서의 저음영 영역과 같은 병소의 신경학적 증상이나 sign으로 확인하였다.

#### 3) 한방치료 방법

모든 환자는 韓藥(疏風湯 또는 小續命湯)을 복용하였으며, 매일 같은 시간(a.m. 10:00경) 같은 혈자리인 百會(GV20), 人中(GV26), 承漿(CV24), 曲池(LI11), 合谷(LI4), 外關(TE5), 足三里(ST36), 太衝(LR3), 陽陵泉(GB34), 風市(GB31), 懸鍾(GB39)에 중풍에 대한 침치료를 받았다. 침은 stainless steel 호침(0.25×40mm, 동방침, 한국)을 사용하였다. 침은 氣感을 도출한 뒤 15분 후에 발침하였으며, 2주 동안 매일 침을 시술하였다. 재활을 위해 transcutaneous electric nerve stimulation (TENS, EMPI. Eclipse+TM, US), electrical stimulation therapy (EST, SJ-106, SHINJIN, KOREA), 한방수기요법 등을 환자에게 시행하였다.

#### 4) 환자평가

환자의 운동기능은 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, Table 1)<sup>8)</sup>을 통해 평가하였다. 점수는 한사람이 측정하였으며, 각 테스트마다 한번만 측정하였다. 환자는 치료전, 치료후 2주 각각 2번의 평가를 받았다. 치료 전후 평가를 마친 환자 25명의 NIHSS 점수 변화를 분석하였으며, 호전군은 NIHSS 점수의 감소나 유지를 보이는 경우, 비호전군은 NIHSS 점수의

증가를 보이는 경우로 하였다.

Table 1. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Test	Scale			
Level of consciousness	0	1	2	3
Level of consciousness question	0	1	2	
Level of consciousness commands	0	1	2	
Extraocular movements	0	1	2	
Visual fields	0	1	2	
Facial Palsy	0	1	2	3
Motor arm	0	1	2	3
Motor leg	0	1	2	3
Limb ataxia	0	1	2	
Sensory	0	1	2	
Neglect	0	1	2	
Dysarthria	0	1	2	
Language	0	1	2	3

### 2. 단일염기유전자 typing

#### 1) 혈액 샘플 수집

혈액샘플은 마지막 식사 시간에 관계없이 前肘靜脈 (antecubital vein)에서 채취하였다. 모든 대상자에게 실험 동의를 받았으며, 의사소통이 되지 않는 환자의 경우 가까운 친인척으로부터 동의를 받았다.

#### 2) DNA 정제

혈액으로부터 DNA를 분리하였는데, 분리용 키트 (Boehringer Mannheim, IN, USA)는 제조사의 설명서에 의하여 약간 변형하여 사용하였다. 시료를 용출(elution)하기 전에, 컬럼(column)은 남은 에탄올을 증발시키기 위해 5분 동안 37°C에서 건조시켰다. 시료들은 TE 버퍼(10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA (pH 8.0)) 총 부피 200  $\mu$ 에서 용출시켰다.

#### 3) PCR 법을 이용한 DNA 증폭

추출된 DNA의 증폭은 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR)에 의하여 수행되었다. 각 시료의 DNA 25 ng, 각 프라이머 (정방향(forward): 5'-GAA ACC TGG GAG CAG ATC CT-3', 역방향(reverse): 5'-TCC ACC GCA TGT ACA AAC TC-3') 5 pmol을 사용하여 증폭되었다. PCR 증폭은 0.5 단위(unit) Taq 폴리머라제(HT Biotechnology Ltd., Cambridge, United Kingdom)를 사용하여 수행하였다. PCR 반응 혼합물 30  $\mu$ 는 10 mM 트리스(Tris)-HCl, pH 9.0, 1.5 mM 마그네슘 클로라이드(magnesium chloride), 50 mM 포타슘 클로라이드(potassium chloride), 0.1% 트라이톤(Triton)-X 100, 0.01 % [v/v] 안정제(stabilizer), 데옥시뉴클레오티드 트리포스페이트 (deoxynucleotide triphosphate, dNTP) 각 0.25 mM, 올리고뉴클레오티드 프라이머(oligonucleotide primer) 각 0.1 M로 구성되었다. PCR 과정은 95°C에서 5분 동안 변성과정을 거치고, 95°C에서 30초, 60°C에서 30초, 72°C에서 30초 동안 30회 PCR 시스템 (PCR System, Astec, Japan)을 이용하여 PCR 반응을 수행하였다. 역방향 프라이머(reverse primer)는 단일가닥 DNA 조합이 가능한 바이오틴 결합성이다. PCR 산물은 1.5% 아가로스 겔 전기영동(agarose gel electrophoresis)에 의해 확인되었다.

4) 파이로시퀀싱(Pyrosequencing) 법에 의한 유전자형 분석 (Genotyping)

파이로시퀀싱을 위한 DNA 조합(preparation) (Pyrosequencing AB, Uppsala, Sweden)은 제조사의 표준 프로토콜(protocol)을 따라 수행되었다<sup>9)</sup>. 스트렙타이비딘 세파로즈 비즈 (streptavidin sepharose beads, Streptavidin Sepharose HP, Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)는 PCR 산물에 고정되었다. 시료의 시퀀싱 프라이머는 5'-CCC ACC AGT GGC TAT-3' 이고, 이것은 파이로시퀀싱 AB (Pyrosequencing AB)로부터 변종(mutation)의 기부 (A/G mutation, +1902 of the IL4R gene (refSNP ID: rs1801275))에 바로 가까이 인접한 말단 잔기 혼성화에 의해 제작되었다<sup>10)</sup>. 10분 동안 실온에 방치한 후, 바이오틴결합성 PCR 산물 20 μl는 스트렙타이비딘 코팅된 세파로즈 비즈 (beads)에 고정되었고, 고정된 PCR 산물은 96-Well Filter에 옮겨졌다 (Millipore, Bedford, MA, USA). 비즈는 Well에 남겨지고 다른 용액과 시약들을 제거하고 순수한 단일가닥 DNA를 얻기 위해 진공(vacuum)을 사용하였다. 시퀀싱 프라이머 0.35 μM이 포함된 4M 아세트산(acetic acid) 55 μl에 주형(template)이 고정된 비즈를 다시 담고, 부유물의 45 μl를 PSQ 96 플레이트 (Pyrosequencing AB, Uppsala, Sweden)로 이동시켰다<sup>11)</sup>. PSQ 96 샘플 프랩 열플레이트 (PSQ 96 Sample Prep Thermoplate)를 사용하여, 시료가 포함된 PSQ 96 플레이트를 시퀀싱 프라이머를 어닐링(annealing)하기 위해 90°C에서 5분 동안 열을 가하고, 10분 동안 실온에 옮겨놓은 후, PSQ 96 플레이트는 PSQ 96 기구의 작동 챔버 (process chamber, Pyrosequencing AB, Uppsala, Sweden)로 이동시켰다<sup>12)</sup>. 효소(enzyme)와 기질(substrate), 뉴클레오티드(nucleotide)는 PSQ 96 SNP 시약 키트 (PSQ 96 SNP Reagent Kit, Pyrosequencing AB, Uppsala, Sweden)를 사용하여 Well 안에서 시약 카세트(reagent cassette)로부터 제조되었다. 신장되는 DNA 가닥에서 뉴클레오티드가 합성될 때 빛이 발생하는데<sup>13)</sup>, 이러한 과정으로부터 다형성(polymorphism)은 자동적으로 유전자형이 판별되었다.

3. 통계 분석

뇌경색환자군과 대조군의 나이를 비교하기 위해 Student's t-test를 사용하였다. 대조군과 뇌경색환자군, 호전군과 비호전군 간의 성별, 유전자형분포 차이와 대립유전자(alleles) 빈도는 χ2 tests나 Fisher's exact test를 사용하였다. 유전자형 자료는 χ2 goodness-of-fit test를 이용한 Hardy-Weinberg equilibrium을 이용하였다. 치료 2주 후 두 군간의 NIHSS 점수 변화는 SAS statistical package (release 8.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)의 paired t-test를 이용하여 분석하였다. 각각의 경우 통계적 유의성은 P<0.05로 하였다.

결 과

1. 대상자의 일반적인 특징

性別 分布는 대조군 112명 중 남자 56명, 여자 56명이며, 뇌

경색환자군 92명 중 남자 43명, 여자 49명이었다. 평균 연령은 대조군이 62.5±1.9세, 환자군은 67.8±9.4세였다(Table 2).

Table 2. Clinical characteristics of controls and cerebral infarction patients

	Controls (n=112)	Cerebral infarction patients (n=92)	P
Male / Female	56 / 56	43 / 49	0.643
Age, mean±SD	62.5 ± 1.9	67.8 ± 9.4	<0.001

χ2 test was used to compare values of controls and cerebral infarction patients for sex. Age was compared by Student's t-test.

2. 치료 후 NIHSS의 변화

뇌경색환자군의 NIHSS 변화에 있어서 치료전 3.9±4.5와 치료후 3.2±4.4로 NIHSS 점수 변화는 유의한 차이가 있었다(P=0.029, Table 3).

Table 3. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) according to Korean Medicine therapy stage

	Before Treatment	After Treatment	P
Cerebral infarction patients (n=25)	3.9 ± 4.5	3.2 ± 4.4	0.029

Paired t-test was used to compare the changes in the NIHSS scores between before treatment and after treatment.

3. 치료 전후 호전군과 비호전군의 비교

치료 후 호전군의 나이는 평균 62.6±7.5세, 비호전군의 나이는 평균 65.8±14.1세였다. 치료전 호전군의 평균 점수는 4.7±2.7 이고, 비호전군의 평균 점수는 3.3±5.4로 통계적 유의성이 없었다(P=0.473). 치료후 호전군의 평균 점수는 2.8±2.2이고, 비호전군의 평균 점수는 3.4±5.5로 두 군간에 통계적 유의성은 없었다(P=0.723). 치료후 호전군과 비호전군의 NIHSS 점수차는 호전군의 경우 -1.9±1.5, 비호전군의 경우 0.1±0.5로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P=0.001, Table 4).

Table 4. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores and response to Korean Medicine therapy

	Good responders (n=10)	Bad responders (n=15)	P
Age, mean±SD	62.6 ± 7.5	65.8 ± 14.1	0.510
Before treatment	4.7 ± 2.7	3.3 ± 5.4	0.473
After treatment	2.8 ± 2.2	3.4 ± 5.5	0.723
After treatment - Before treatment	-1.9 ± 1.5	0.1 ± 0.5	0.001

To compare the NIHSS scores between good responders and bad responders Student's t-test was used. Paired t-test was used to compare the changes in the NIHSS scores of good responders and bad responders after 2 weeks of treatment(P=0.004, P=0.334 respectively).

4. 유전자형과 대립유전자 분포

대조군과 뇌경색환자군 사이의 유전자형분포는 통계적 유의성이 없었다(P=0.071). 대조군 중 AA, AG, GG형은 각각 97(86.6%), 12(10.7%), 3(2.7%)이었고, 뇌경색환자군 중 AA, AG, GG형은 각각 71(77.2%), 20(21.7%), 1(1.1%)이었다.

호전군과 비호전군의 유전자형분포는 통계적 유의성이 없었다(P=0.461). 호전군의 경우 AA, AG, GG형은 각각 9(90%),

1(10%), 0(0%)이었고, 비호전군의 경우 AA, AG, GG형은 각각 10(66.7%), 4(26.7%), 1(6.6%)였다.

대조군과 뇌경색환자군 사이에 대립유전자분포는 통계적 유의성을 보이지 않았다. 대립유전자인 A와 G가 대조군은 각각 91.9%, 8.1%이고, 뇌경색환자군의 경우 각각 88.1% 11.9%이었다(P=0.185).

호전군의 경우 A와 G가 각각 95.0%, 5.0%이고, 비호전군의 경우 80.0%, 20.0%로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(P=0.219, Table 5).

**Table 5. Genotype and allele frequencies of polymorphism in IL4R gene in controls and cerebral infarction patients**

	Genotype(%)			P	Allele Frequency(%)			P
	AA	AG	GG		A	G	P	
Controls (n=112)	97 (86.6)	12 (10.7)	3 (2.7)	0.071	206 (91.9)	18 (8.1)	0.185	
Cerebral infarction patients (n=92)	71 (77.2)	20 (21.7)	1 (1.1)		162 (88.1)	22 (11.9)		
Good responders (n=10)	9 (90.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0.461	19 (95.0)	1 (5.0)	0.219	
Bad responders (n=15)	10 (66.7)	4 (26.7)	1 (6.6)		24 (80.0)	6 (20.0)		

$\chi^2$  test or Fisher's exact test was used to compare genotypes and allele frequencies between controls and cerebral infarction patients, also between good responders or bad responders.

## 고찰

중풍은 WHO의 정의에 의하면 빠르게 진행되는 국소적인 혹은 전반적인 뇌기능 장애의 임상소견이 24시간 이상 지속되거나 사망으로 이어지는 임상증후군으로, 혈관성 원인 이외에 뚜렷한 원인이 보이지 않는 경우를 말한다<sup>14</sup>).

중풍은 장기간의 후유장애를 유발하는 질환이며<sup>3</sup>), 또한 주요 사망원인 중 하나이다<sup>15</sup>). 중풍에 이환된 사람의 25%는 발병 후 수주 이내에 사망하며, 생존자의 1/3은 의존적 상태로 되어 침대에 누워 생활하게 되며, 다른 1/3은 완전히 회복하고, 나머지 1/3은 어느 정도의 후유장애가 남게 된다.

중풍 환자의 재활치료 과정은 중풍으로 인한 급성 병리적 손상의 해소, 신경계의 내인성 형성, 행동유형의 보상 작용 등 3가지 기전으로 이루어진다. 대부분의 회복은 발병 후 첫 30일에 일어나며 이후에 6~12개월까지 회복이 진행된다. 초기의 신경학적 손상 정도와 회복 양상이 증후에 중요한 인자이다. 초기에는 손상으로부터 회복이 위주이지만 손상으로부터의 회복이 일정한 수준에서 더 향상되지 않는 이후에 남아 있는 장애에 대한 적응이나 보상 작용을 통해 기능의 향상이 이루어진다<sup>16</sup>). 과거의 중풍 병력, 연령, 대소변 실금, 시각공간감각결손, 초기의 심한 장애 등이 기능 회복에 불리한 예후인자이며, 성별, 병변이 일어난 대뇌반구의 방향과 기능회복의 예후는 관련이 없으며, 발병 후 재활치료를 받기 시작하기까지의 기간이 길수록 보행 등 기능 회복이 불량한 것으로 알려져 있다<sup>17-19</sup>).

중풍의 발병과 악화에는 유전적인 차이, 환경적인 차이 등이 관여하고 있으며, 유전적인 차이에는 특정 단일 유전자에 의한 영향 뿐만 아니라 여러 유전자의 복합적인 작용과 상승효과가

관여할 것으로 생각되고 있다<sup>5</sup>).

최근 중풍의 유전자다형성에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있으며,  $\alpha 1$ -antichymotrypsin gene과 같은 유전자의 다형성은 중풍과 관련이 있고<sup>20</sup>), lipopolysaccharide 수용체인 CD14 프로모토(promotor) 같은 유전자의 다형성은 관련이 없는 것<sup>21</sup>)으로 보고되었다.

본 연구는 Interleukin 4 Recetor (IL-4R) 유전자다형성과 중풍의 한방치료의 관련성을 살펴보고자 하였다.

사이토카인(cytokine)과 그 수용체는 유전변이를 설명하는 데<sup>22-26</sup>), 이중 IL-4는 anti-inflammatory cytokine으로 proinflammatory cytokine의 산물과 파괴효소를 제거한다<sup>27,28</sup>). IL-4R 염기유전자 다형성은 IgE secretin과 아토피의 연관성에 관한 연구에 자주 사용된다<sup>29</sup>).

최근 발표된 IL-4R 유전자다형성과 중풍 발병의 관련성에 대한 논문에 따르면, AA, AG, GG의 세 가지 유전자형이 검출되었으며, 중풍군과 대조군 사이에 유의성 있는 차이가 있으나 개별 allele 빈도에 있어서는 중풍군과 건강인 사이에 통계적인 유의성이 나타나지 않았다<sup>30</sup>).

본 연구에서, 뇌경색환자군 92명과 대조군 112명에서 중풍 환자의 한방치료 후 단일염기유전자다형성을 PCR법을 통해 살펴보았다.

性別 分布는 대조군 112명 중 남자 56명, 여자 56명이며, 뇌경색환자군 92명 중 남자 43명, 여자 49명이었다. 평균연령은 대조군이 62.5±1.9세, 뇌경색환자군은 67.8±9.4세였다(Table 2).

뇌경색환자군의 NIHSS 변화에 있어서 치료전 점수 변화는 3.9±4.5, 치료후 점수 변화는 3.2±4.4로 NIHSS 점수 변화는 유의한 차이가 있었다(P=0.029, Table 3).

치료 전후 호전군과 비호전군과의 비교에 있어서, 치료전 호전군의 NIHSS 평균 점수는 4.7±2.7이고, 비호전군의 평균 점수는 3.3±5.4로 통계적 유의성이 없었다(P=0.473). 치료후 호전군의 평균 점수는 2.8±2.2이고, 비호전군의 평균 점수는 3.4±5.5로 두 군 간에 통계적 유의성은 없었다(P=0.723). 치료후 호전군과 비호전군의 NIHSS 점수차는 호전군의 경우 -1.9±1.5, 비호전군의 경우 0.1±0.5로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P=0.001, Table 4).

대조군과 뇌경색환자군 사이에 유전자형분포는 통계적 유의성이 없었다(P=0.071). 대조군 중 AA, AG, GG형은 각각 97(86.6%), 12(10.7%), 3(2.7%)이었고, 뇌경색환자군 중 AA, AG, GG형은 각각 71(77.2%), 20(21.7%), 1(1.1%)로 한<sup>29</sup>) 등의 보고와는 차이를 보였다. 또한 호전군과 비호전군의 유전자형분포는 통계적 유의성이 없었다(P=0.461, Table 5). 호전군의 경우 AA, AG, GG형은 각각 9(90%), 1(10%), 0(0%)이었고, 비호전군의 경우 AA, AG, GG형은 각각 10(66.7%), 4(26.7%), 1(6.6%)였다.

대조군과 뇌경색환자군 사이에 대립유전자분포는 유의한 관계를 보이지 않았다. 대립유전자인 A와 G가 대조군은 각각 91.9%, 8.1%이고, 뇌경색환자군의 경우 각각 88.1% 11.9%이었다(P=0.185). 또한 호전군의 경우 A와 G가 각각 95.0%, 5.0%이고, 비호전군의 경우 80.0%, 20.0%로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(P=0.219, Table 5).

이것은 IL-4R 단일염기유전자형이 중풍에 미치는 영향이 다른 유전자와의 연계에 의한 복합적인 영향 속에서 나타나기 때문이거나 이번 연구에 포함된 환자군과 대조군의 수가 충분치 않아 모집단을 충분히 반영하지 못했기 때문이라고 사료된다.

## 결론

韓國人에 있어서 中風의 한방치료와 Interleukin 4 Receptor (IL-4R) 단일염기유전자다형성의 연관성을 알아보기 위하여, 2004년 6월 1일부터 2005년 12월 31일까지 대구한의대학교 의료원 침구과에 입원한 중풍환자 92명과 건강검진을 위해 방문한 건강한 112명을 대상으로 유전자형을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

뇌경색 환자군의 NIHSS 변화에 있어서 치료전과 치료후 NIHSS 점수 변화는 유의한 차이가 있었다. 치료전과 치료후, 호전군과 비호전군의 평균점수는 통계적 유의성이 없었다. 치료후 호전군과 비호전군의 NIHSS 점수차는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 대조군과 뇌경색 환자군 사이에 유전자형분포와 대립유전자분포는 통계적 유의성을 보이지 않았다. 호전군과 비호전군의 유전자형분포와 대립유전자분포는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과를 통해 중풍의 한방치료는 NIHSS는 개선시키지만, 한방치료 후 호전군과 비호전군에서 단일염기유전자다형성과는 직접적인 관련이 없는 것으로 생각되며, 더 많은 환자를 대상으로 다른 요인 또는 유전자와의 연관성에 대한 심도 깊은 연구가 필요할 것이다.

## 참고문헌

1. 대한신경외과학회. 신경외과학. 서울, 중앙기획사, 263, 2002.
2. 통계청. 2005년 사망원인 통계결과. 2006 Sep. (Available from :URL:http://meta.nso.go.kr/metaSearch/metasearch1.jsp.)
3. Evans, R.W., Baskin, D.S., Yatsu, F.M. Prognosis os neurological disorders. Oxford, Oxford university press. 73, 2000.
4. 김영석. 임상중풍학. 서울, 서원당, pp 62-64, 303-304, 308, 349-350, 1997.
5. Szolnoki, Z., Somogyvari, F., Szabo, M., Fodor, L. A clustering of unfavorable common genetic mutations in stroke cases. Acta Neurol Scand. 102: 124-128, 2000.
6. 서정철, 김종인, 김윤미, 남동현, 백용형, 최봉근, 김연정, 김창주, 정주호, 인창식, 김이화, 한상원, 고희균, 김창환. 한국인의 중풍 환자의 Serotonin Transporter 유전자다형성-환자 대조군 연구 277례. 대한침구학회지 19(1):111-117, 2002.
7. 이진우, 이경진, 노삼웅, 김재종, 배형섭, 홍부창, 신민규, 김영석, 배현수. 한국인의 ACE 유전자 다형성과 뇌혈관 질환과의 관계에 대한 연구. 동의생리병리학회지 16(4):724-728, 2002.

8. Muir, K.W., Weir, C.J., Murray, G.D., Povey, C., Lees, K.R. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. Stroke. 27: 1817-1820, 1996.
9. Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science. 274: 1527-1530, 1996.
10. http://www.pyrosequencing.com
11. Gruber, J.D., Colligan, P.B., Wolford, J.K. Estimation of single nucleotide polymorphism allele frequency in DNA pools by using Pyrosequencing. Hum Genet. 110: 395-401, 2002.
12. Pettersson, M., Bylund, M., Alderborn, A. Molecular haplotype determination using allele-specific PCR and pyrosequencing technology. Genomics. 82: 390-396, 2003.
13. Pacey-Miller, T., Henry, R. Single-nucleotide polymorphism detection in plants using a single-stranded pyrosequencing protocol with a universal biotinylated primer. Anal Biochem. 317: 166-170, 2003.
14. 이민철, 지제근. 신경병리학. 전남, 전남대학교출판부, pp 191-192, 1999.
15. 전중선, 전세일, 박승현, 백소영, 김동아. 뇌졸중의 최근 역학적 동향. 대한재활의학회지 22: 1159-1165, 1998.
16. Duncan, P.W., Goldstein, L.B., Horner, R.D., Landsman, P.B., Samsa, G.P., Matchar, D.B. Similar motor recovery of upper and lower extremities after stroke. Stroke. 25(6):1181-1188, 1994.
17. Jongbloed, L. Prediction of function after stroke : a critical review. Stroke. 17(4):765-766, 1986.
18. 박정미, 박창일, 조경자, 신정순. 뇌졸중의 재활치료에 대한 고찰. 대한재활의학회지 11(2):161-172, 1987.
19. Alexander MP. Stroke rehabilitation outcome. Stroke. 25(1):128-134, 1994.
20. Nicolas, V., Victor, O., Marian, R., Rafael, O., Angel, C. a 1-antichymotrypsin gene polymorphism in patients with stroke. Stroke. 31: 2103-2105, 2000.
21. Daisuke, I., Mitsuru, M., Norio, T., Hideki, S., Akira, S., Ikuo, S., Kiyooki, W., Yasuo, F. Polymorphism in promotor of lipopoly -saccharide receptor CD14 and ischemic cerebrovascular disease. Stroke. 31: 2661-2664, 2000.
22. Bugawan, T.L., Mirel, D.B., Valdes, A.M., Panelo, A., Pozzilli, P., Ealich, Ha. Association and interaction of the IL4R, IL4, and IL13 loci with type 1 diabetes among Filipinos. Am J Hum Genet. 72(6):1505-1514, 2003.
23. Mirel, D.B., Valdes, A.M., Lazzeroni, L.C., Reynolds, R.L., Erlich, H.A., Noble, J.A. Association of IL4R haplotypes with type 1 diabetes. Diabetes. 51(11):3336-3341, 2002.
24. Bidwell, J., Keen, L., Gallagher, G., Kimberly, R., Huizinga,

- T., McDermott, M.F., Oksenberg, J., McNicholl, J., Pociot, F., Hardt, C., D'Alfonso, S. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun.* 1: 3-19, 1999.
25. Olavesen, M.G., Hampe, J., Mirza, M.M., Saiz, R., Lewis, C.M., Bridger, S., Teare, D., Easton, D.F., Herrmann, T., Scott, G., Hirst, J., Sanderson, J., Hodgson, S.V., Lee, J., MacPherson, A. Analysis of single nucleotide polymorphisms in the interleukin-4 receptor gene for association with inflammatory bowel disease. *Immunogenetics.* 51(1):1-7, 2000.
26. Buchs, N., Silvestri, T., di Giovine, F.S., Chabaud, M., Vannier, E., Duff, G.W., Missec, P. IL-4 VNTR gene polymorphism in chronic polyarthritis. The rare allele is associated with protection against destruction. *Rheumatology(Oxford).* 39(10):1126-1131, 2000.
27. Missec, P., Chomarat, P., Dechanet, J., Moreau, J.F., Roux, J.P., Delmas, P., Banchereau, J. Interleukin 4 inhibits bone resorption through an effect on osteoclasts and proinflammatory cytokines in an ex vivo model of bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 37: 1715-1722, 1994.
28. Joosten, L.A., Lubberts, E., Durez, P., Helsen, M.M., Jacobs, M.J., Goldman, M. et al. Role of interleukin-4 and interleukin-10 in murine collagen-induced arthritis. Protective effect of interleukin-4 and interleukin-10 treatment on cartilage destruction. *Arthritis Rheum.* 40: 249-260, 1997.
29. Hershey, G.K., Friedrich, M.F., Esswein, L.A., Thomas, M.L., Chatila, T.A. The association of atopy with a gain of function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *New Engl J Med.* 337: 1720-1725, 1997.
30. 한상원, 임성철, 정태영, 신동훈, 김민정, 서정철. pyrosequencing을 이용한 한국인 중풍 환자의 Interleukin 4 Receptor(IL-4R) 유전자 다형성. *대한침구학회지* 21(2):21-29, 2004.