뇌경색환자의 혈중 homocysteine 및 d-dimer 농도와 한의변증유형에 대한 연구

박선영 · 공경환* · 고호연

세명대학교 충주한방병원 한방내과

Study for Blood Homocysteine Levels and d-dimer Levels of Cerebral Infarction Patients and Pattern Identification

Sun Young Park, Kyung Hwan Kong*, Ho Yeon Go

Department of Internal Medicine, Oriental Medical Hospital, Semyung University

The aim of this study was to investigate the differences in blood homocysteine levels and blood d-dimer levels of cerebral infarction patients categorized by Pattern Identification. We studied hospitalized patients within 4 weeks after the onset of stroke who were admitted to the Oriental Internal Medical Department at Semyung University Chungju Oriental Medical Hospital from May 2008 to September 2009. We analyzed risk factors and blood homocysteine levels and blood d-dimer levels accordings to Pattern Identification in Cerebral infarction patients. A total of 49 patients were included in the trial. No statistical significance was noted for any characteristics except body weight and body mass index. Body weight and body mass index were significantly higher Dampness-Phlegm pattern. On past history of patients, prevalence of DM was significantly higher in Fire-Heat pattern than that of other patterns. There was no significant difference of blood homocysteine levels and blood d-dimer levels among Pattern Identification. This study investigated the differences in blood homocysteine levels and blood d-dimer levels of cerebral infarction patients categorized by Pattern Identification. The correlation in homocysteine and d-dimer levels and Pattern Identification was not clarified.

Key words : homocysteine, d-dimer, Pattern Identification, Cerebral infarction

서 론

한의학에서는 뇌혈관질환을 주로 중풍이라 표현하는데, 중풍은 한의중풍진단표준화위원회에서 "뇌혈관의 순환 장애로 인해 국소적인 신경학적 결손을 나타내는 뇌혈관질환을 포함하는 것으로서 人事不省, 手足癱瘓, 口眼喎斜, 言語蹇澁, 遍身痲木 등의 임상증상을 나타내는 병증"이라고 정의하였으며[1], 발병시 높은 치사율 및 재발율로 후유증이 심각하여 발병 후 치료 뿐 아니라 예방도 매우 중요시 되고 있다[2]. 실제로 뇌혈관질환은 악성신생물에 이어 두 번째로 높은 사망 원인으로, 암, 심장질환과 함께 우리나라 3대 사망원인 중의 하나이다[3].

뇌혈관질환은 크게 뇌혈관의 파열로 인한 뇌출혈과 뇌혈관의 폐색으로 인한 뇌경색으로 나눌 수 있는데, 1980년대 7 : 3 정도의 비율로 뇌출혈이 높았으나, 최근의 연구에서는 뇌경색이 1.5배 정도 다발한다고 알려져 있다[2].

뇌혈관질환의 유발 인자는 나이, 성, 유전적 요인 등의 조절할 수 없는 위험인자와 고혈압, 흡연, 당뇨병, 심방세동, 대사증후군, 음주 등의 조절 가능한 위험인자로 크게 나눌 수 있다.

동맥경화는 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등 다양한 요인에 의해 영향을 받는데 그 중 homocysteine은 죽상동맥경화증 및 혈전성 질환의 중요한 위험인자로 부각되어 그 중요성이 더욱 주목받고 있다[4]. 국외에서 1990년대에 고농도의 호모시스테인혈증도 뇌경색의 위험인자가 되지만 극히 낮은 농도의 호모시스테인혈증도 뇌경색으로 진행될 가능성이 있다는 보고가 있었으며[4-6] 국내에서는 민 등[7], 박 등[8]의 혈중 호모시스테인 농도에 따른 뇌경색 환자의 사상체질별 차이, 혈중 지질농도와의 상관성에 대한 연구가 있었으나 homocysteine과 한의변증유형과의 상관성을 밝힌 연구는 없었다.

* 교신저자 : 공경환, 충북 충주시 봉방동 836, 세명대학교 부속 충주한방병원
· E-mail : kong124@semyung.ac.kr, · Tel : 043-841-1772
· 접수 : 2011/10/19 · 수정 : 2011/11/28 · 채택 : 2011/12/26

D-dimer는 fibrin이 plasmin에 의해 분해되는 섬유소용해과정에서 발생하는 산물로서[9] 응고의 항진으로 혈중 농도의 증가를 보인다. 혈중 d-dimer 농도의 증가는 파종성혈관내 응고(DIC), 심부정맥혈전증(DVT) 및 폐색전증의 중요한 위험인자로 여겨지고 있다[10-12]. 국외에서 혈중 d-dimer 농도의 증가는 뇌경색의 발생과 밀접한 관련이 있다는 보고가 많으나[13-15] 아직까지 국내에서는 d-dimer와 뇌혈관질환의 상관성에 대한 연구보고가 부족한 상태이다.

이에 저자는 뇌경색 환자를 "중풍 진단 표준화를 위한 증례기록지"[16]의 문항 15개에 근거하여 5개의 변증유형별로 분류하여 이들의 일반적 특성 및 혈액검사결과를 비교함으로써 혈중 생화학적 지표로서 homocysteine 및 d-dimer 농도가 뇌혈관질환 위험인자로서 가지는 의미와 한의변증유형과의 상관성에 대한 연구결과를 보고하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2008년 5월부터 2009년 9월까지 세명대학교 한의과대학 부속 충주한방병원 내과에 입원한 뇌경색환자 중 발병 후 4주 이내의 환자 58명 중 신경학적 결손증상이 24시간 이내에 소실되었거나, diffusion 영상에서 발견되지 않은 일과성 뇌허혈 환자(Transient ischemic attack; TIA) 5명, 혈중 homocysteine 농도에 영향을 미칠 수 있는 신기능 부전(serum creatinine level >1.5 mg/dL), 갑상선기능저하증, 악성빈혈(pernicious anemia), 2주 이내의 비타민제재(folic acid, Vitamin B_6, B_{12}) 및 경구 피임약의 복용[17] 등이 있는 환자 3명, 연구에 참여를 원하지 않는 환자 1명을 제외한 49명을 대상으로 연구를 실시하였다. 뇌경색은 뇌자기공명영상촬영(Brain MRI)으로 확진하였다.

2. 임상연구 증례기록지와 표준작업지침서의 작성[18]

연구시작 전 임상연구 증례기록지(Case report form; CRF)를 개발하였고, 연구자들 사이의 차이를 줄이기 위해 구체적 평가방법에 관한 내용을 문서화한 표준작업지침서(Standard operation procedures; SOPs)를 교육하여 증례기록지의 작성에 있어서 정확성 및 통일성을 기할 수 있도록 노력하였다.

3. 조사변수

각 변증유형별로 연령, 성별, 신장, 체중, 체질량지수(Body mass index; BMI), 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 허혈성 심장질환, 흡연, 음주 등을 일반적 특성으로 조사하고, 입원 당시의 National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) 점수 및 혈중 homocysteine, d-dimer 농도를 측정하여 변증에 따라 분석하였다.

1) 한의변증유형

"중풍 진단 표준화를 위한 증례기록지"[16]의 문항 15개에 근거하여 2인 이상의 한의사가 변증을 하도록 하였다. 증례기록지의 15개 문항은 睡眠, 氣力, 顔面皮膚(顔面色, 眼瞼, 紫斑, 脣色), 頭部(頭痛), 眼(充血, 眼澁), 聲音(痰聲, 懶言), 口(口瘡, 口臭, 口乾, 口渴), 舌診(舌質, 舌苔), 胸部(不便感, 刺痛, 胸悶, 心悸), 汗, 小便(回數, 濃淡), 大便(回數, 狀態, 便秘), 消化(惡心, 腸鳴), 脈狀(深淺, 遲數, 脈力, 類型), 寒熱感(熱感, 手足寒熱, 午後潮熱) 등으로 구성되어 있다.

이를 통하여 火熱證, 濕痰證, 瘀血證, 氣虛證, 陰虛證의 5개 변증 중 하나를 진단내리고 이를 다시 虛證(氣虛證, 陰虛證)과 實證(火熱證, 濕痰證, 瘀血證)으로 구분하였다.

2) 대상 환자들의 일반적 특성

(1) 신장과 체중은 입원한 지 1주일 이내에 가능한 기립자세에서 측정하였다. 기립이 힘든 환자의 경우 체중은 휠체어 체중계를 이용하여 측정하였으며 신장은 편평한 바닥에 줄자를 이용하여 측정하였다.

(2) 체질량지수(BMI)는 weight(㎏)/height(㎡)로 나타내었다.

(3) 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 허혈성 심장질환은 다음과 같은 기준에 따라 조사하였으며 다른 의료기관에서 진단을 받거나 약을 복용하고 있는 경우에 존재하는 것으로 간주하였다.

① 고혈압은 증상 발현 2주가 지나도 평균혈압이 140/90 ㎜Hg 이상으로 지속될 때[19], 또는 입원 중 혈압약 투여가 개시된 경우로 하였다.

② 당뇨병은 공복혈당(Fasting blood sugar; FBS) >126 ㎎/㎗, 식후 2시간 혈당(2 hours postprandial plasma glucose level; PP2) >200 ㎎/㎗, HbA1C >7.0%의 검사실 소견을 보이거나[20] 입원 중 당뇨약 투여가 개시된 경우로 하였다.

③ 고지혈증은 National Cholesterol Education Program(NECP) ATP Ⅲ 기준에 따라 총콜레스테롤(Total cholesterol; T-chol) >240 ㎎/㎗ 또는 저밀도지단백 콜레스테롤(Low density lipoprotein-cholesterol; LDL-chol) >160 ㎎/㎗ 또는 중성지방(Triglyceride; TG) >200 ㎎/㎗의 검사실 소견을 보이거나[21] 입원 중 고지혈증 치료제 투여가 개시된 경우로 하였다.

④ 허혈성 심장질환은 다른 의료기관에서 진단을 받거나 치료받은 병력이 있는 경우에 존재하는 것으로 간주하였다.

(4) 흡연은 흡연을 하지 않는다고 한 경우와 술 먹을 때 가끔 피우는 등의 규칙성이 없는 경우를 흡연습관이 없는 것으로 평가하였다.

(5) 음주는 음주를 하지 않는다고 한 경우와 규칙성이 없고 거의 마시지 않는 경우를 음주습관이 없는 것으로 평가하였다.

(6) NIHSS(National Institutes of Health Stroke Scale)점수는 의식상태, 질문에 대한 반응, 명령에 대한 수행, 안구운동, 시야, 안면마비, 상지와 하지의 운동성, 실조증, 감각, 언어, 어둔, 시공간 및 신체에 관한 인지 등 13개의 신경학적 증상을 0, 1, 2 같은 범주형 점수로 환산하여 기록하였다[22].

3) Homocysteine과 d-dimer의 측정

(1) Homocysteine은 입원 후 8시간 이상의 공복상태에서 채혈하여 HPLC법을 이용하여 측정하였으며[23] 정상치를 5-15 ㎛㎖/L로 보고 15 ㎛㎖/L이상을 고호모시스테인혈증으로 판단하였다[24].

(2) D-dimer는 입원 후 최소한 12시간 이내에 정맥에서 혈액을 채취하여 원심분리 시킨 후 얻은 혈장에서 정량적 라텍스 응집반

응검사법을 이용하여 측정하였으며[25] 0.5 ㎍/㎖ 이하를 정상치로 판단하였다[26].

4. 통계분석

본 연구의 통계처리는 SPSS(Statistical Program for Social Science) 12.0K for Window를 이용하였다. 모든 자료는 Mean±Standard Deviation(Mean±SD) 또는 Number(%)로 나타내었으며, 연속변수는 One Way ANOVA가 사용되었고 사후검정은 Scheffe 검정으로 분석하였다. 비연속변수는 Chi-square test를 사용하였으며 기대빈도가 5 이하인 경우에는 Fisher의 정확한 검정으로 분석하였고 P value가 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다. 혈중 homocysteine 및 d-dimer 농도의 상관성을 분석하기 위하여 Pearson Correlation이 사용되었다.

결 과

1. 대상 환자들의 한의변증유형

총 49명의 환자가 참여하였고, 변증유형별로 각각 火熱型은 16명, 濕痰型은 14명, 氣虛型은 10명, 陰虛型은 9명이었으며, 어혈형은 한명도 나오지 않았다. 虛證과 實證으로 구분하여 살펴보았을 때 實證은 30명, 虛證은 19명이였다(Table 1).

Table 1. Distribution of Pattern Identification

Pattern Identification	Excess Differentiation		Deficiency Differentiation	
	Fire-Heat	Dampness -Phlegm	Deficiency of Qi	Deficiency of Yin
n(%)	16(32.7)	14(28.6)	10(20.4)	9(18.3)

2. 대상 환자들의 일반적인 특성 및 위험인자

남자 16명, 여자 33명으로 여자가 많았으며, 고혈압이 32명(65.3%)으로 가장 많았고 당뇨병 14명(28.6%), 고지혈증 7명(14.3%), 허혈성 심장질환 8명(16.3%)이었다. 흡연력이 있는 사람은 14명(28.6%), 음주력이 있는 사람은 13명(26.5%)이었다(Table 2).

Table 2. General Characteristics and Risk factors of Cerebral Infarction Patients

Variables	Mean±SD, n(%)
General Caracteristics	
Age, years	69.29±12.02
Sex, n(%)	
Male	16(32.7)
Female	33(67.3)
Height(cm)	156.53±6.63
Weight(㎏)	55.31±10.73
Risk facrors	
BMI(㎏/㎡)	22.50±3.87
Past History, n(%)	
Hypertension	32(65.3)
DM	14(28.6)
Hyperlipidemia	7(14.3)
Ischemic Heart Disease	8(16.3)
Habit, n(%)	
Smoking	14(28.6)
Drinking	13(26.5)

Values are Mean±SD or Number(%)

3. 변증유형별 특성

1) 일반적 특성 및 위험인자에 따른 변증유형별 분포

각 변증유형별로 연령, 신장의 분포에 유의한 차이는 보이지 않았으나 성별과 체중, BMI에서는 유의한 차이가 있었다. 성별의 비율을 보면 남자에서는 火熱型이 많고 氣虛型이 없었으나 여자는 氣虛型, 濕痰型이 많고 陰虛型이 제일 적었다(p=0.037)(Table 3). 또한 체중과 BMI에서는 濕痰型, 火熱型, 氣虛型, 陰虛型 순으로 높았고 네 집단 간에 유의한 차이를 보였다(p=0.001)(Table 3, 4). 집단 간 비교에서도 濕痰型은 火熱型을 제외한 나머지 변증유형과 유의한 차이를 보였다.

과거력에서 당뇨병의 비율은 변증유형별로 유의한 차이가 있었는데 火熱型에서 제일 높았고 陰虛型에서 제일 낮았다(p=0.024). 이외에 고혈압, 고지혈증, 허혈성 심장질환은 濕痰型에서 제일 높았고 흡연 및 음주력은 모두 火熱型에서 제일 높게 나타났으나 유의한 차이를 보이지 않았다.

입원당시의 NIHSS 점수는 陰虛型에서 제일 높고 氣虛型에서 제일 낮았으나 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.772)(Table 4).

Table 3. General Characteristics according to Pattern Identification

Variables	Pattern Identification				P-value*
	Fire-Heat (n=16)	Dampness-Phlegm (n=14)	Deficiency of Qi (n=10)	Deficiency of Yin (n=9)	
Age, years	67.38±12.10	70.43±11.49	67.50±13.22	72.89±10.73	0.681
Sex, n(%)					
Male	8(50.0)	4(28.6)	0(0)	4(44.4)	0.037
Female	8(50.0)	10(71.4)	10(100.0)	5(55.6)	
Height(cm)	157.8±7.27	157.07±6.20	155.40±6.43	154.89±6.90	0.688
Weight(㎏)	57.32±8.10	62.49±12.06	48.91±5.89	47.67±8.75	0.001

Values are Mean±SD or Number(%) * Statistical significant was calculated by One-way ANOVA for Continuous variables and by Chi square test or Fisher's exact test for Categorical variables.

Table 4. Risk factors according to Pattern Identification

Variables	Pattern Identification				P-value*
	Fire-Heat (n=16)	Dampness-Phlegm (n=14)	Deficiency of Qi (n=10)	Deficiency of Yin (n=9)	
BMI(㎏/㎡)	22.98±2.70	25.29±4.41	20.20±1.60	19.87±3.62	0.001
Past History, n(%)					
Hypertension	9(56.3)	10(71.4)	6(60.0)	7(77.8)	0.698
DM	8(50.0)	5(35.7)	1(10.0)	0(0.0)	0.024
Hyperlipidemia	0(0.0)	4(28.6)	2(20.0)	1(11.1)	0.103
IHD	2(12.5)	5(35.7)	1(10.0)	0(0.0)	0.167
Habit, n(%)					
Smoking	7(43.8)	5(35.7)	1(10.0)	1(11.1)	0.194
Drinking	7(43.8)	4(28.6)	0(0.0)	2(22.2)	0.086
NIHSS	5.44±3.74	4.64±6.10	4.40±4.58	6.44±4.25	0.772

Values are Mean±SD or Number(%) * Statistical significant was calculated by One-way ANOVA for Continuous variables and by Chi square test or Fisher's exact test for Categorical variables. Abbreviations : BMI; body mass index, IHD; ischemic heart disease, NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale.

2) 혈액검사결과에 따른 변증유형별 분포

혈중 homocysteine과 d-dimer 농도는 陰虛型에서 제일 높았으나 유의성을 보이지는 않았다(p=0.278)(Table 5). homocysteine 값을 각각 5 ㎛㏖/L 이하, 5-15 ㎛㏖/L, 15 ㎛㏖/L 이상된 값으로 나누어 변증유형별로 비교한 수에도 유의한 차이는 없었으며(p=0.346), 5 ㎛㏖/L 이하의 Hypohomocystemia는 한 명도 나타

나지 않았다. D-dimer 값 또한 0.5 ㎍/㎖ 전후로 나눠서 비교한 수에도 유의한 차이가 보이지 않았다(p=0.329)(Table 6, 7).

Table 5. Blood Homocysteine and D-dimer Levels according to Pattern Identification

Variables	Pattern Identification				P-value*
	Fire-Heat (n=16)	Dampness -Phlegm (n=14)	Deficiency of Qi (n=10)	Deficiency of Yin (n=9)	
Homocysteine (㎛ol/L)	13.13±3.14	12.70±2.07	13.22±3.28	16.40±9.21	0.278
D-dimer(㎍/㎖)	0.80±0.79	1.22±1.12	1.29±0.93	1.89±3.06	0.425

Values are Mean±SD * Statistical significant was calculated by One way ANOVA

Table 6. Blood Homocysteine Levels according to Pattern Identification

Variables	Pattern Identification				P-value*
	Fire-Heat (n=16)	Dampness -Phlegm (n=14)	Deficiency of Qi (n=10)	Deficiency of Yin (n=9)	
5<Homocysteine<15 ㎛ol/L	10(62.5)	12(85.7)	6(60.0)	5(55.6)	0.346
Homocysteine≥15 ㎛ol/L	6(16.0)	2(14.3)	4(40.0)	4(44.4)	

Values are Number(%) * Statistical significant was calculated by Fisher's exact test. χ^2=3.324

Table 7. Blood D-dimer Levels according to Pattern Identification

Variables	Pattern Identification				P-value*
	Fire-Heat (n=16)	Dampness -Phlegm (n=14)	Deficiency of Qi (n=10)	Deficiency of Yin (n=9)	
D-dimer≤0.5 ㎍/㎖	7(43.8)	5(35.7)	2(20.0)	1(11.1)	0.329
D-dimer>0.5 ㎍/㎖	9(56.3)	9(64.3)	8(80.0)	8(88.9)	

Values are Number(%) * Statistical significant was calculated by Fisher's exact test. χ^2=3.384

3) Homocysteine 및 d-dimer의 상관성에 따른 변증유형별 분포

뇌혈관질환 위험인자로서의 혈중 homocysteine 및 d-dimer 농도간의 상관성 여부에 관하여 알아보기 위해 상관분석을 실시한 결과 유의성 있는 차이를 보이지 않았다(p=0.194)(Fig. 1).

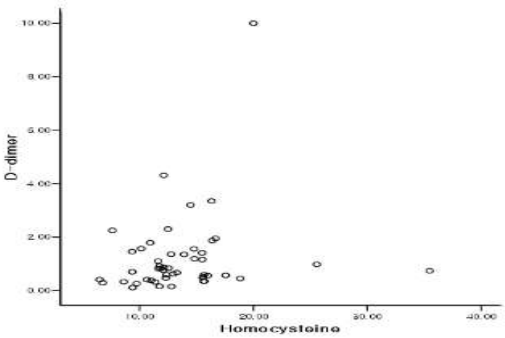

Fig. 1. Relation between Homocysteine and D-dimer Statistical significant was calculated by Pearson correlation γ=0.189 p=0.194

고 찰

한의학에서 뇌혈관질환에 해당하는 중풍에 대한 유발인자로 唐宋以前의 醫家들은 주로 外感風寒 등의 邪氣가 인체에 침범하는 것을 주요인자로 보았고 唐宋이후의 醫家들은 고령화된 연령, 비만 등의 체질적인 소인, 情志過度, 飮食不節, 房勞過多, 勞役過多 등을 주요 인자로 보아왔다. 서양의학에서는 중풍의 유발요인을 연령, 고혈압, 당뇨병, 동맥경화, 심장질환, 운동부족 및 비만증, 경구용 피임약 등으로 보았다[2]. 이러한 내적요인 못지 않게 뇌졸중의 발병시간 등의 외적요인도 중풍의 발병 및 예후에 영향을 끼친다고 보고되고 있으며[27] 최근에는 중풍 위험인자로서 혈중 생화학적 지표에 관한 연구도 활발히 진행되고 있다.

Homocysteine은 methionine으로부터 cysteine이 합성되는 과정에서 생기는 중간대사물질인 아미노산의 일종으로 효소부족, MTHFR 유전자 변이, Vitamin B_{12}, Vitamin B_6, 엽산결핍 등으로 인해 혈중 homocysteine 농도의 증가가 발생한다[5]. 1969년에 McCully[28]가 고호모시스테인혈증 증례의 혈관 병변에 대해 혈중 homocysteine 농도의 상승이 동맥경화의 원인이라는 가설을 확립한 이래, 혈관질환의 위험인자임을 밝히는 연구가 꾸준히 진행되어 왔다. Adunsky 등[29]은 60세 이상의 노인 중 혈중 호모시스테인이 높은 군에서 허혈성 뇌경색의 발병률이 높은 것으로 보고하였으며 일본에서도 고호모시스테인혈증을 가진 노인군에서 허혈성 뇌경색의 발병률이 높다는 것이 보고되었고[30,31] 2007년에 Kim 등[32]은 노화와 더불어 homocysteine의 혈중농도가 증가함을 밝혀내어 중풍의 위험인자 중 하나인 연령과 함께 그 중요성이 더욱 부각되고 있다.

Homocysteine의 혈중농도는 Vitamin B_{12}, Vitamin B_6, folic acid 등의 제제의 투여로 인해 낮출 수 있음이 보고된 후로 비타민 및 엽산제재의 복용으로 뇌혈관질환의 발생을 감소시킬 수 있다는 사실이 세계적으로 주목 받아왔으며 이에 대한 대규모 연구가 실시되었으나 연구 간에 상반된 결과를 보였고 현재로서는 비타민 및 엽산제재의 뇌혈관질환 예방 및 치료적 효과에 대해 부정적인 의견이 많다[33].

혈중 d-dimer는 생체 내 응고 및 섬유소용해 반응의 정도를 반영하는 비특이적인 검사로서 노인 및 흡연자에서 특별한 병변이 없어도 증가하는 것으로 알려져 왔다[34]. 하지만 d-dimer 농도가 뇌졸중환자의 초기에 급성적으로 증가하며[10] 이러한 농도의 증가는 급성기 뇌졸중환자의 증상을 더욱 심각하게 진행시킨다는 보고[35]가 있음으로써 뇌혈관질환과 d-dimer와의 상관성에 대한 연구도 활발해졌다.

이에 본 연구는 homocysteine과 d-dimer에 대한 각자의 연구는 존재하지만 각각의 지표와 한의변증유형과의 상관성을 밝힌 연구가 없었고 또한 뇌혈관질환의 위험인자임과 동시에 혈중 생화학적 지표로 활용되는 두 물질의 상관성에 의문을 품고 이에 대해 알아보고자 하였다.

모집된 58명 중 제외기준에 걸린 9명을 제외한 대상 환자 총 49명 중 實證인 火熱型(32.7%), 濕痰型(28.6%)이 虛證인 氣虛型(20.4%), 陰虛型(18.3%)보다 높게 나타났다 본 연구가 발병 후 4주 이내의 뇌혈관질환 환자를 대상으로 하였다는 것을 염두에 두었을 때 이를 통해 뇌혈관질환이 발생한 초기의 환자에게는 實證이 많다는 것을 추측할 수 있다. 하지만 발병 후 4주 이내의 급성기에 증상이 심각하거나 지리상의 문제 등으로 인하여 양방병원으로 가는 환자들이 있다는 점 및 발병 후 4주 이후의 환자에 대

한 데이터가 없다는 점을 감안하면 추후 보다 많은 환자를 대상으로 한 임상결과의 축적 및 활용이 필요할 것으로 생각된다.

변증유형과의 상관성 연구에서 체중과 BMI만이 변증유형간 유의한 차이를 보였으며 濕痰型이 제일 많이 나타나지만 고지혈증과의 유의성은 나타나지 않았다. 이는 비만을 濕痰과 관련하여 인식한 기존 연구[36]와 비슷하지만 濕痰이 동맥경화를 쉽게 유발하는 고지혈증과 관련이 있다는 기존 연구결과[37]와는 상반되는 결과이다.

NIHSS는 중풍연구에서 자주 사용되는 도구로서 발병초기 측정함으로써 증상의 중증도 및 예후 표시인자로 작용한다고 여겨지고 있다. 13개의 증상을 35점 만점의 점수로 환산하는 방식으로 점수가 높을수록 증상이 심한 것으로 Adams 등[22]에 의한 보고에서는 16점 이상일 경우 사망이나 심각한 장애를 예측하며 6점 이하의 환자들은 좋은 회복을 나타낸다고 하였다. 본 연구에서는 증상의 중증도 판단의 기준으로 사용하였으나 음허형을 제외한 다른 변증에서는 6점을 넘지 않았다. 이는 한방병원에 내원하는 발병 4주 이내의 뇌혈관질환 환자 중 사망이나 심각한 장애를 일으킬 환자가 없었다는 사실을 보여주며 뇌혈관질환 환자에 대한 한의학의 치료영역을 높여가기 위해서는 이에 따른 고찰이 필요할 것으로 생각된다. 또한 NIHSS점수의 측정일자를 입원한 첫날로 규정지었으나 피험자 별로 각각 On set 시점과 입원날짜가 다름으로써 발생할 수 있는 점수의 차이를 고려하지 못한 점은 아쉬움으로 남는다.

혈중 homocysteine 농도의 정상치는 보고자마다 다르지만 일반적으로 5-15 ㎛ol/L로 보고[24] 15 ㎛ol/L 이상을 고호모시스테인혈증으로 보고 있기에 본 연구에서도 이 기준에 맞춰서 연구를 진행한 결과 대상 환자들 중 5 ㎛ol/L 이하의 호모시스테인혈증을 가진 사람이 한 명도 없었으며 이는 기존의 연구에서 극히 낮은 농도의 고호모시스테인혈증이 뇌경색 위험인자로서 가능성 있다는 보고와는 일치하지 않았다. 또한 15 ㎛ol/L 이상 고호모시스테인혈증을 가진 사람도 정상수치를 가진 사람에 비해서 적게 나온 것으로 미루어보아 혈중 homocysteine의 농도가 뇌혈관질환의 위험인자라고 하기에는 본 연구결과가 근거로 미비하다고 생각한다.

한편 혈중 d-dimer 농도의 정상치 또한 질환에 따라 다르지만 0.5 ㎍/㎖를 정상 상한치로 보고[26] 조사한 결과 d-dimer는 homocysteine에 비해 뇌혈관질환 환자의 혈중 d-dimer 농도가 정상수치를 가진 사람보다 높게 나타났으나 이를 뒷받침해줄 유의성은 나타나지 않았다. 또한 뇌경색 발생 이후 시간에 따른 d-dimer 변화에 대한 연구에서 동맥경화성 뇌경색인 경우 뇌경색 발생 48시간째에는 상승이 보이지 않았으나 일주일 경과 시에 상승하였고 열공성 뇌경색인 경우 일주일의 시간이 경과해도 상승하지 않았다는 보고[38]가 있으나 본 연구는 뇌경색 발생으로부터 혈중 d-dimer 검사까지의 경과시간을 고려하지 않았기 때문에 오차가 있을 수 있다.

본 연구는 혈중 homocysteine 및 d-dimer 농도의 상승이 뇌혈관질환 환자들과 밀접한 관련이 있으며 두 물질과의 상관성도 존재하지 않을까하는 의구심에서 시작하였으며 한의학적으로 변증을 도입함으로써 변증과의 상관성도 밝히고자 하였다. 하지만 연구를 진행하다 보니 특정 한방병원을 내원한 중풍 환자들을 대상으로 하여 조사하였기 때문에 증례수가 많지 않아 그 대상 환자들이 전체 중풍 환자들을 대표할 수 없고 변증유형의 분포도 일반적이지 않다는 한계점이 드러났다. 또한 혈중 homocysteine 및 d-dimer 농도의 측정에 있어서도 homocysteine의 경우 복용하는 약 중 경구피임약과 비타민 및 엽산제재만 제한함으로써 다른 약물과의 상관성 및 시간에 따른 변화를 철저히 조사하지 않은 것도 본 연구의 한계점 중 하나이다. 앞으로도 이러한 부분을 보안하여 지속적인 연구가 행해져야 한다.

위와 같은 결과들을 놓고 보았을 때 처음 의도한 바와는 다르게 혈중 homocysteine 및 d-dimer 농도가 뇌혈관질환의 위험인자 및 혈중 생화학적 지표로서의 역할을 명확히 규정짓지 못하였고 한의변증유형과의 큰 유의성도 없었다. 그리고 본 연구를 진행하고 분석하는 과정에서도 한계점이 드러났다. 하지만 생화학적 지표인 homocysteine 및 d-dimer와 변증유형과의 상관성을 규명하려고 시도하였다는 점과 추후 있을 생화학적 지표의 연구에 대한 방향을 제시해주었다는 점, homocysteine 및 d-dimer 두 지표의 상관성 유무에 대해서도 가능성을 제시하였다는 점에서 본 연구는 의의가 있다고 생각한다.

결 론

뇌경색환자 중 발병 후 4주 이내의 환자 58명 중 제외기준에 해당한 9명을 제외한 49명을 대상으로 시험을 진행한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1위험인자에 따른 변증유형별 분포에서 BMI는 濕痰型이 제일 많은 비중을 차지하였고 당뇨병은 火熱型에서 제일 비중이 높았다. 그 외의 고혈압, 고지혈증, 허혈성 심장질환, 흡연, 음주 및 NIHSS점수에서는 변증유형별로 유의한 차이를 보이지 않았다.

혈액검사에 따른 변증유형별 분포에서 혈중 homocysteine과 d-dimer 농도는 陰虛型에서 제일 높았으나 유의성을 없었으며, homocysteine 값을 각각 5 ㎛ol/L 이하, 5-15 ㎛ol/L, 15 ㎛ol/L 이상된 값으로 나누고 d-dimer 값 또한 0.5 ㎍/㎖ 전후로 나누어 변증유형별로 분석한 결과 및 homocysteine과 d-dimer의 상관성에서도 유의한 차이는 나타나지 않았다.

이상의 결과로 보아 혈중 homocysteine 및 d-dimer 농도와 한의변증유형과는 큰 유의성이 없는 것으로 생각된다. 하지만 homocysteine 및 d-dimer와 변증유형과의 상관성을 규명하려고 시도하였다는 점과 생화학적 지표의 연구에 대한 방향을 제시해주었다는 점, homocysteine 및 d-dimer의 상관성 유무에 대해서도 가능성을 제시하였다는 점에서 본 연구는 의의가 있다고 생각한다.

참고문헌

1. 전국한의과대학심계내과학교실. 심계내과학. 서울, 군자출판사, pp 331-342, 393-408, 2006.

2. 김영석. 임상중풍학. 서울, 정담, pp 1, 17-55, 2007.
3. 통계청. http://kosis.nso.go.kr 통계정보시스템 사망원인 통계메타 DB. 2008.
4. Selhub, J., Jacques, P.F., Wilson, P.W., Rush, D., Rosenberg, I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA. 270: 2693-2698, 1993.
5. Clarke, R., Daly, L., Robinson, K., Naughten, E., Cahalane, S., Fowler, B., et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med. 324: 1149-1155, 1991.
6. Boushey, C.J., Beresford, S.A., Omenn, G.S., Motulsky, A.G. A quantitative assessment of plama homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. 274: 1049-1057, 1995.
7. 민인규, 김미영, 최원우, 선종주, 정재한, 홍진우, 나병조, 정우상, 문상관, 조기호. 급성기 뇌경색 환자의 사상체질별 혈중 homocysteine 농도에 대한 단면적 연구. 대한한방내과학회지 28(4):763-768, 2007.
8. 박재현, 황우준, 조남근, 김성철, 고영철. Homocysteine과 혈중 지질농도와의 상관성 연구. 대한한방내과학회지 27(3):711-720, 2006.
9. Haapaniemi, E., Tatlisumak, T. Is d-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review. Acta Neurol Scand. 119(3):141-150, 2009.
10. Wilde, J.T., Kitchen, S., Kinsey, S., Greaves, M., Preston, F.E. Plasma d-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen.fibrin degradation products in hypercoagulable states. Br J Haematol. 71: 65-70, 1989.
11. Egermayor, P., Town, G.I., Turner, J.G., Heaton, D.C., Mee, A.l., Beard, M.E. Useful of d-dimer, blood gas, and respiratory rate measurements for excluding pulmonary embolism. Thorax. 53: 830-834, 1998.
12. deMoerloose, P., Desmarais, S., Bounameaux, H., Rober, G., Perrier, A., Dupuy, G., et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated d-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. Thromb Haemost. 75: 11-13, 1996.
13. Lip, G.Y.H., Blann, A.D., Farooqi, I.S., Zarifis, J., Sagar, G., Beevers, D.G. Sequential alterations in haemorheology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: the West Birmingham Stroke Project. Blood Coagul Fibrinolysis. 13: 339-347, 2002.
14. Haapaniemi, E., Soinne, L., Syrjala, M., Kaste, M., Tatlisumak, T. Serial changes in fibrinolysis and coagulation activation markers in acute and convalescent phase of ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 110: 242-247, 2004.
15. Reganon, E., Vila, V., Martinez-Sales, V., Vaya, A., Lago, A., Alonso, P., Aznar, J. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke. Thromb Res. 112: 217-221, 2003.
16. 여현수, 하유군, 백종우, 박종형, 최유경, 고호연, 조기호, 장보형, 고성규, 한창호, 방옥선, 전찬용. 중풍 환자의 연령에 따른 변증 유형 분포에 대한 연구. 대한한의학회지 30(2):145-151, 2009.
17. 임현숙, 허영란. 관상동맥협착 환자의 혈장 총 homocysteine, 엽산 및 비타민 B12 농도. 대한지역사회영양학회지 10(6):963-970, 2005.
18. 고성규, 전찬용, 박종형, 한창호, 고호연, 윤유식, 최선미, 김중길, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭. 뇌혈관질환의 한양방적인 위험요인 규명 및 진단 표준화 연구를 위한 CRF 및 SOP 개발. 대한한의학회지 27(1):204-219, 2006.
19. 대한고혈압학회. 우리나라의 고혈압 진료지침. 서울, 대한고혈압학회. p 8, 2007.
20. 손호영. 당뇨병 진료지침. 서울, 대한당뇨병학회. p 14, 2007.
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel Ⅲ). JAMA. 285: 2486-2497, 2001.
22. Adams, H.P., Davis, P.H., Leria, E.C., Chang, K.C., Bendixen, B.H., Clarke, W.R., et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology. 53(1):126-131, 1999.
23. Fiskerstrand, T., Refsum, H., Kvalheim, G., Ueland, P.M. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. Clin Chem. 39(2):263-271, 1993.
24. Spence, J.D. Patients with atherosclerotic vascular disease: how low should plasma homocysteine levels go? Am J Cardiovasc Drugs. 1(2):85-89, 2001.
25. 김동욱, 김명규, 윤금진, 김준태, 최성민, 이승한, 박만석, 김병채, 조기현. 급성기 허혈성 뇌졸중 아형에 따른 혈장 d-dimer와 Fibrinogen/Fibrin Degradation Products의 차이. 대한신경과학회지 26(2):123-127, 2008.
26. Parameswaran Anoop, Paul Chappell, Samar Kulkarni and Janet A. Shirley. Evaluation of an immunoturbidimetric d-dimer assay and pretest probability score for suspected venous thromboembolism in a district hospital setting. Hematology. 14(5):305-310, 2009.
27. 조정훈, 허지회, 김경환, 이병인, 박문숙. 시간과 행동 요인이 뇌경색의 발생에 미치는 영향. 대한신경과학회지 15(1):54-59,

1997.
28. McCully, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol. 56: 111-128, 1969.
29. Adunsky, A., Weitzman, A., Fleissig, Y., Levenkrohn, L., Arad, M., Doolman, R., et al. The relation of plasma total homocysteine levels to prevalent cardiovascular disease in older patients with ischemic stroke. Aging(Milano). 12(1):48-52, 2000.
30. Kawamoto, R., Kajiwara, T., Oka, Y., Takagi, Y. An association between plama homocysteine concentrations and ischemic stroke in elderly Japanese. J Atheroscle Thromb. 9(2):121-125, 2002.
31. Matsui, T., Arai, H., Yuzuriha, T., Yao, H., Miura, M., Hashimoto, S., et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. Stroke. 32(5):1116-1119, 2001.
32. J, Kim., M.K. Park., E, Kim., C, Han., S.A. Jo., I, Jo. Plasma homocysteine is associated with the risk of mild cognitive impairment in an elderly Korean population. J. Nutr. 137: 2093-2097, 2007.
33. Loscalzo J. Homocysteine trials-clear outcomes for complex reasons. N Engl J Med. 354(15):1629-1632, 2006.
34. Kario, K., Matsuo, T., Kobayashi, H. Which factors affect high d-dimer levels in the elderly? Thromb Res. 62: 501-508, 1991.
35. Mark Barber, Peter Langhorne, Ann Rumley, Gordon D.O. Lowe, David J. Stott. Hemastatic Fuction and Progressing Ischemic Stroke:D-dimer Predicts Early Clinical Progression. Stroke. 35: 1421-1425, 2004.
36. 권도익, 이경진, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭, 김재홍. 중풍환자의 비만도에 대한 BMI 및 혈중 Leptin치의 상관관계 연구. 대한한의학회지 20(1):66-74, 1999.
37. 최원우, 김미영, 김영지, 이승엽, 임정태, 김창현, 민인규, 박성욱, 정우상, 문상관, 박정미, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭. CAVI를 이용한 급성기 중풍환자의 Arteriosclerosis와 한방변증의 관련성 연구. 대한한방내과학회지 29(4):970-978, 2008.
38. Takano, K., Yamaguchi, T., Uchida, K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. Stroke. 23: 194-198, 1992.