



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 박사학위 논문

급성 뇌경색에서 요산변화와
임상적 적용

아주대학교 대학원

의학과

홍지만

급성 뇌경색에서 요산변화와
임상적 적용

지도교수 주 인 수

이 논문을 의학 박사학위 논문으로 제출함.

2007년 8월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

홍 지 만

홍지만의 의학 박사학위 논문을 인준함.

심사위원장 곽 병 주 인

심 사 위 원 정 진 상 인

심 사 위 원 주 인 수 인

심 사 위 원 이 필 휴 인

심 사 위 원 김 병 곤 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2007년 6월 22일

감사의 글

부족한 제자이지만 어려운 상황에서 논문 지도를 친히 맡아, 항상 애정 어린 관심과 따뜻한 격려로 인도해 주시고, 연구의 방향을 제시하여 좋은 논문을 쓸 수 있도록 지도해 주신 주인수 선생님께 감사를 드립니다. 신경과의 길을 걸을 수 있도록 지도해 주신 허균 선생님께 깊은 존경과 감사를 드립니다.

보잘 것 없는 연구로부터 값진 결실을 맺을 수 있도록 냉철한 지적과 조언으로 본 연구를 빛내 주시고 심사위원장을 기꺼히 맡아 주신 약리학 교실의 광병주 선생님께 감사드립니다. 또한 바쁘신 일정 중에도 못한 제자를 위해 기꺼히 논문지도를 허락해 주시고 끊임없이 인생에 촛불을 밝혀주시는 정진상 선생님께 머리 숙여 감사드립니다. 언제나 끊임없는 아이디어와 따뜻한 미소로 저의 신경학과 인생에 방향을 제시해 주시는 이필휴 선생님께도 거듭 감사를 전합니다. 언제나 따뜻한 미소와 인자한 웃음으로 모든 사람에게 귀감이 되시고 논문 및 인생설계에 많은 도움을 주신 김병곤 선생님께도 깊이 감사드립니다. 보이지 않은 곳에서 묵묵히 일하며 물심양면으로 도움을 주신 아주대학교 신경과학 교실의 의국원들 노력에도 진심어린 감사들 드립니다. 또 환자의 체혈에 많은 노고를 해 주신 신경과를 순환했던 인턴선생님과 혈액표본의 보관과 자료정리에 도움을 주신 최윤정 연구원께도 감사를 전합니다. 본 연구를 비롯한 모든 생각의 근원이 되셨던 방오영 선생님께도 진심으로 감사드립니다.

끝으로 항상 전폭적인 지원과 배려로 오늘의 작은 성과물을 얻을 수 있도록 도와준 사랑하는 아내, 그리고 아들 재의와 승의 역시 감사를 전하며, 누구보다도 기뻐하실 아버지와 어머니, 누나와 매형에게도 감사를 전합니다.

급성 뇌경색에서 요산변화와 임상적 적용

요산은 주로 뇌-심혈관계 위험인자를 많이 가지고 있는 사람들에서 증가되어 있고, 최근 뇌-심혈관계 질환의 새로운 위험인자로 대두되고 있는 대사증후군에서도 종종 증가되어 있으며, 뇌-심혈관계의 발생이나 예후를 예측할 수 있는 인자라고 알려져 있다. 하지만 요산은 우리의 몸에서 매우 강력한 항산화제이다. 한편 우리 몸 산소를 가장 많이 소비하고 산화손상의 주요 기질인 지방산이 풍부한 뇌는 근본적으로 산화손상에 취약하다. 게다가 이러한 산화손상을 일시적으로 받을 수 밖에 없는 급성 뇌경색에서 자유유리기가 폭발적으로 나오는 급성 뇌경색의 허혈 - 재개통 시기는 산화손상을 연구하는데 중요하다. 따라서 본 연구는 급성 뇌경색에서 우리 몸의 풍부한 항산화제인 요산의 임상적 의의를 알아보기로 하였다. 이를 위해 1) 급성 뇌경색과 요산변화의 관계를 위한 후향연구(Ajou Stroke Registry 를 이용하여 기존의 자료분석), 2) 중등도 이상의 전순환 영역의 급성 뇌경색에서 재개통 여부와 시간에 따른 임상변화와 요산변화를 알기 위한 전향연구, 3) 항산화제로 알려진 알부민을 사용하여 중등도 이상의 중대뇌동맥 영역의 급성 뇌경색에서 재개통 여부와 시간에 따른 임상변화와 요산변화를 알기 위한 임상시험연구를 진행하였다.

1. 후향연구

Ajou Stroke Registry 에 등록되어 있는 급성 뇌경색에서 시간에 따른 요산의 변화를 알아보기 위해 증상 발현 후 72 시간 내 병원에 내원한 환자들 중, 15 일 이내에 요산을 추적 관찰하고 확산강조영상(Diffusion-weighted imaging, DWI)으로 확인된 전순환 영역의 급성 뇌경색 환자 65 명을 대상으로 후향연구를 시행하였다. 1 주일간의 입원경과에 따라 좋은 경과 군(A 군: NIHSS 점수가 2 점 이상 감소)과 그렇지 않은 군(S 군: NIHSS 점수가 2 점 미만으로 감소, 동일, 증가)으로 나누어 비교 하였다. A 군은 26 명, S 군은 36 명이었고, 내원 당시 요산과 초기 NIHSS 점수 외에 대상의 다른 특성은 동일하였다. 요산 기저치(증상발현 약 24 시간 후)는 5.78 ± 2.55 mg/dl 였고 반복 측정한 요산(증상발현 약 7 일 후) 은 4.87 ± 1.88 mg/dl 로 통계적으로 유의한 요산 감소가 있었다($p < 0.001$). 요산은 48 명에서 감소, 18 명에서 증가하였으며 증가한 환자 중 6 명은 도중에 신부전이 발생하였다. 요산의 감소변화(첫번째 측정치-두번째 측정치)는 A 군과 S 군에서 각각 2.0 ± 2.1 mg/dl 과 0.2 ± 1.5 mg/dl 로 차이가 있었다($p = 0.001$). 입원경과 중 출혈변성이 총 9 명이 있었고 A 군 8 명, S 군 1 명이었다($p = 0.002$). 이들의 대부분(8/9)은 무증상의 점상출혈이었고 S 군에 있는 1 명만 증후성(symptomatic) 출혈이었다. 급성 허혈성 뇌경색에서 첫 일주일에 요산의 감소변화가 있다. 초기에 임상경과가 좋았던 군은 무증상의 점상출혈 많이 발견되기 때문에 재개통과 관련이 있을 수 있었다. 급성 뇌경색에서 요산변화에 대한 후향연구의 한계를 극복하기 위하여 1) 자연적으로 요산이 증가할 수 있는 대상을 배제(통풍, 신부전), 2) 시-공간적으로 균일하고 부피가 큰 뇌경색 환자를 대상, 3) 객관적인 재개통의 확인을 위한 방사선학적 검사, 4) 일정한 시간경과에 따른 요산 측정, 5) 요산의 비효소성 대사물인 allantoin 측정 등이 필요하였다.

2. 전향연구

급성 뇌경색에서 시간경과와 재개통에 따른 요산변화를 알아보기 위해, 증상 발현 후 24 시간 내 병원에 순차적으로 내원한 급성 뇌경색 환자들을 모집하였다. 모집대상은 DWI 로 확인된 전방 순환계의 중등도 이상의 뇌경색(NIHSS 5 점이상) 환자로 입원기간 동안 순차적인 임상점수(NIHSS) 및 요산을 측정하였다. 초기 MR 혹은 CT 혈관촬영을 시행하고 72-96 시간에 반복 혈관촬영을 하여 혈관의 재개통 여부를 확인하고 재개통군과 비재개통군으로 구분했다. DWI 에서 면적을 구하고 이것의 합과 높이를 곱하여 부피를 구했다. 환자의 일반사항, 입원경과, 14 일 후 임상점수(NIHSS), 초기요산변화(기저 요산치 - 48 시간 후 요산수치) 및 allantoin 을 두 군에서 비교하였다. 시간에 따른 임상점수(NIHSS)와 요산변화를 두 군에서 비교하였다. allantoin 및 뇌경색의 아형, 그리고 뇌경색 부피를 초기요산변화와의 관계로 기술하였다. 모든 기준에 부합한 환자는 총 88 명(개통군 45 명, 비재개통군 43 명) 이었다. 혈전용해 치료가 재개통군에서 높았던 것을 제외하고($p=0.005$) 모든 일반사항은 두 군에서 동일하였다. 입원경과에서 재개통환자가 24 시간 내 현저한 신경학적회복(10 vs 3 명, $p=0.044$)과 무증상의 출혈성 변성(9 vs 2 명, $p=0.03$)의 빈도가 높았다. 14 일 동안 NIHSS 의 감소는 재개통군이 4.86 ± 3.79 점 비재개통군이 3.12 ± 4.03 점 이었고($p=0.045$), 초기요산변화는 1.51 ± 1.38 mg/dl 와 0.80 ± 1.40 mg/dl 였으며($p=0.024$), allantoin 은 2.00 ± 2.56 μM 과 0.40 ± 0.45 μM 으로 두 군간에 통계적인 차이가 있었다($p=0.003$). 재개통군과 비재개통군은 시간에 따라 NIHSS 의 감소가 나타나서 2 주 후에 차이가 가장 심해졌다($p=0.048$). 시간에 따른 평균적인 요산변화는 처음 48 시간 까지는 감소하였다가 이후 증가하는 형태를 보였고, 재개통군에서는 빨리 감소하였다가 빨리 증가하여 이러한 변화가

현저하였다. 48 시간 후 재개통군에서 통계적으로 비재개통군에 비해 의미있게 낮아졌으나($p=0.018$), 이후 오히려 재개통군에서 증가속도가 빨랐다. 초기요산변화와 allantoin($p=0.442$; $p=0.008$) 및 뇌경색부피($p=0.399$; $p=0.001$)는 양의 상관관계를 보였다. 중등도 이상의 급성뇌경색에서 요산의 변화는 재개통군에서 더 빨리 감소하였다가 더 빨리 증가하고, allantoin 역시 재개통군에서 높았다. 위의 결과에 따라 요산변화는 산화스트레스의 부담 정도를 짐작하는 용도로 사용할 수 있고, 재개통 치료를 하려는 환자에게 요산을 전처치 함으로써 산화손상에 의한 2 차적 손상을 줄이는 목적으로 이용을 고려할 수 있다. 하지만 현재까지 고요산증이 인간에게 나쁜 영향을 미친다는 증거들 때문에 비교적 안전한 항산화제인 albumin 을 투여하면서 재개통 여부에 따라 치료효과와 요산변화의 차이가 있는지 알아보기로 하였다.

3. Albumin 임상시험연구

급성 뇌경색에서 알부민을 투여하면서 혈관 재개통 여부에 따라 치료효과와 초기요산변화의 차이를 알아보기 위해 증상발현 후 12 시간 내 병원에 내원하여 재개통 요법을 할 수 없었던 급성 뇌경색 환자들을 대상으로 하여 중등도 이상의 중대뇌 동맥 영역의 뇌경색 환자 50 명을 요일에 따라 무작위로 대조군과 알부민군으로 나누었다. 대조군 22 명은 식염수를 주입하고 알부민 군 28 명은 증상발현 24 시간 이내에 40g 혹은 80g 의 알부민을 투여하였다. 환자들은 초기요산변화(48 시간 후 요산감소변화)를 구하고 방사선학적 검사로 혈관 개폐여부를 확인하였다. 입원 시 대조군과 알부민군의 일반사항과 임상점수(NIHSS)는 차이가 없었지만 알부민 군에서 치료 후 14 일째의 NIHSS 는 유의하게 감소되었다($p=0.001$). 알부민 투여군의 분석에서 혈관이 개통된

환자들에서 뚜렷한 임상적 호전을 보였다($p=0.005$). 요산은 대조군에서 기저치 5.16 ± 1.59 mg/dl 에서 3.79 ± 1.77 mg/dl 로 의미있게 감소하였으나($p=0.001$), 알부민군에서는 오히려 요산이 상승하였다. 중등도 이상의 급성뇌경색에서 알부민 투여에 의해 초기요산변화는 없고 환자 혈관의 개폐상태에 따라 재개통군 에서만 알부민의 효과가 있다.

급성 뇌경색에서 요산은 초기에 급격히 감소된다. 이러한 감소는 폐색혈관 재개통에 의한 산화 손상을 줄이기 위해 자가 방어적으로 요산을 소비하여 allantoin 으로 대사된다. 요산변화로 산화스트레스의 부담 정도를 평가할 수 있고 활성화된 xanthine oxidase 를 평가할 수 있다. 또한 요산을 혈관재개통 치료의 전처치 항산화제로 고려해 볼 수 있다. 고용량의 알부민 투여는 초기 뇌경색에서 요산 소비를 줄이고 또 자유유리기에 의한 재관류 손상을 줄일 수 있지만 이미 허혈-재관류기전으로 활성화된 xanthine oxidase 에 의한 요산의 생성 과다현상은 막을 수 없고 지속된다. 향후, 요산의 투여가 급성 뇌경색으로 활성화된 xanthine oxidase 에 의한 자유유리기 발생에 따른 산화손상을 막을 수 있는 효과적인 치료가 될 수 있다.

.핵심어 : 요산, 급성 뇌경색, 허혈-재관류, allantoin, 항산화제, 알부민

차 례

감사의 글	i
국문요약	ii
차례	vii
그림차례	x
표차례	xii
I. 서론	1
1. 후향연구: 급성 뇌경색에서 요산변화는 의미가 있는가?	6
II-1. 연구대상 및 방법	7
A. 연구대상	7
B. 방법	9
1. 초기 신경학적 변화와 요산의 변화	9
2. 뇌경색의 아혈과 요산의 변화량	9
3. 뇌경색의 부피와 요산의 변화량	10
4. 요산의 측정	10
5. 통계분석	10
III-1. 결과	11
A. 대상의 특성	11
B. 시간에 따른 요산변화	11
C. 입원경과에 따른 요산변화와 출혈변성	15
D. 뇌경색 아형과 요산변화	16

E. 뇌경색 부피와 요산변화	16
IV-1. 고찰	17
A. 허혈성 뇌경색에서 요산변화	17
B. 초기에 좋은 임상경과를 보인 군의 의미	17
C. 본 연구의 문제점과 전향적 연구를 위한 조건	18
2. 전향연구: 중등도 이상의 급성 뇌경색에서 시간에 따른 임상변화 및 요산변화는 혈관 재개통과 관련이 있는가?	20
II-2. 연구대상 및 방법	21
A. 연구대상	21
B. 방법	21
1. 영상분석	22
2. 검사실 분석	22
1. 요산 측정	22
2. Allantoin 측정	23
3. 통계분석	24
III-2. 결과	24
A. 대상의 특성	25
B. 입원경과	28
C. 14 일 동안 NIHSS 감소 정도	20
D. 요산의 변화	32
E. Allantoin 수치	33
F. 뇌경색 아형과 초기요산변화	33

G. 뇌경색 부피와 초기요산변화	35
IV-2. 고찰	36
A. 환자의 선정과 입원경과	36
B. 요산변화와 allantoin	37
C. 요산변화와 이의 임상적 적용	40
3. 임상시험연구: 알부민 투여시 중등도 이상 급성중대뇌동맥영역의 급성 뇌경색에서 시간에 따른 임상변화와 요산변화는 혈관 재개통여부와 관련이 있는가?	43
II-3. 연구대상 및 방법	44
A. 연구대상	44
B. 방법	44
III-3. 결과	46
A. 대상의 특성	46
B. 대조군과 알부민군의 NIHSS 변화	47
C. 대조군과 알부민군의 요산변화	50
D. 알부민군에서 재개통 여부에 따른 요산변화	51
IV-3. 고찰	53
A. 알부민 투여와 임상변화와 요산변화	53
V. 결론	56
참고문헌	59
ABSTRACT	68

그림 차례

Introduction

Fig. 1. Production of uric acid	5
---------------------------------------	---

Part 1. A retrospective study

Fig. I-1. Changes of uric acid according to time sequence (n=65)	14
Fig. I-2. Delta of urate in both groups	15

Part 2. A prospective study

Fig. II-1. Patients selection (n=88)	26
Fig. II-2. NIHSS score (mean±SEM) reduction during 14 days in the groups	29
Fig. II-3. Changes of NIHSS score (mean±SEM) in the groups	30
Fig. II-4. Changes of uric acid (mean±SEM) in recanalization (n=45) and non-recanalization group (n=43)	31
Fig. II-5. Changes of uric acid in stroke subtypes	33
Fig. II-6. Correlation between delta of urate and volume of infarct	34

Part 3. Albumin trial in acute ischemic stroke

Fig. III-1. Reduction of NIHSS score (mean±SEM) in control and albumin group during 14 days	48
Fig. III-2. Changes of NIHSS score (mean±SEM) in albumin group according to recanalization.....	49
Fig. III-3. Delta of urate in control and albumin group	51

Fig. III-4. Changes of uric acid in albumin group according to recanalization 52

표 차례

Part 1. A retrospective study

Table I-1. Patient's clinical demographics (n=65)	13
Table I-2. Hemorrhagic transformation in both groups	16

Part 2. A prospective study

Table II-1. Clinical demographics and characteristics of the subjects (n=88)	27
Table II-2. Hospital course in the groups	29

Part 3. Albumin trial in acute ischemic stroke

Table III-1. Clinical demographics and characteristics of the subjects (n=50)	46
Table III-2. Changes of uric acid in control and albumin treatment group	50

I. 서 론

일반적으로 요산은 심-혈관계 위험인자를 많이 가지고 있는 대상에서 빈번히 높게 나타난다(Johnson 등, 2003). 현재까지 많은 대규모 연구에서 고요산혈증, 고혈압, 뇌졸중, 관상동맥 질환 등의 심-혈관계 질환 발생의 예측인자이고 상기 질환의 이환율 및 사망률을 증가시키는 인자로 알려져 있다(Abbott 등, 1988; Culleton 등, 1999; Fang 등, 2000). 하지만, 요산은 생물학적으로 우리 몸에서 자연적으로 내재하는 항산화 물질이다(Ames 등, 1981; Davies 등, 1986; Simic 등, 1989). 생물학적 항산화제로 알려져 있는 비타민 C 나 E 와 같은 다른 항산화물질의 농도보다 10 배 이상 높고 비타민등과 같이 식이에 의해 보충되는 물질이 아니고 퓨린 단백질의 대사과정에서 xanthine oxidase (XO)라는 효소에 의해 만들어진다(Becker 1993; Chamorro 등, 2002, Fig 1). 대부분의 포유류에서 요산은 간에 존재하는 urate oxidase (uricase)에 의해 allantoin 으로 대사되어 소변으로 배설되지만(Chamorro 등, 2004), 유인원(early homoroid) 이상의 동물에서 uricase 유전자가 돌연변이 되어 제대로 기능을 하지 못하기 때문에 결과적으로 인간에서는 다른 포유류에 비해 요산의 수치가 매우 높다(Wu, 1992). 요산은 우리 몸에서 정상적으로 98%이상이 이온형인 urate 상태로 존재한다. Urate 는 과산소체(superoxide), 과산화수소체(hydroxyl radical), 단산소체, 전환형 금속의 자유유리기를 제거하는 기능을 가지고 있다(Ames 등, 1981; Davies 등, 1986; Simic 등, 1989). 또한 urate 는 혈청 내 Sample 1 리터에 포획될 수 있는 과산화 자유유리기의 양으로 정의되는 자유유리기를 포식하는 능력(total peroxy radical-trapping potential, TRAP)에서도 중요한 물질이다(Wayner 1985). 대략적으로

TRAP 은 다음과 같은 계산식($TRAP\ cal = [uric\ acid]*\ 2.0 + [tocopherol]*2.0+[ascorbic\ acid]*0.7+[SH]*0.4$)으로 표현된다(Wayner 등, 1987). 이 계산식에서도 생체 내에 절대량이 많은 요산은 자유유리기 제거에 매우 중요한 요소 일 수 밖에 없다. 또한 요산은 세포 외 extracellular superoxide dismutase (ec-SOD)의 기능의 불활성화를 막고(Hink, 2002), peroxynitrite 가 nitrotyrosine 으로 변화하는 것을 막는다(Squadrito 등, 2000). 이러한 요산의 항산화 작용을 기반으로 하여, 중대뇌동맥의 허혈-재관류 쥐 모델에서 허혈 24 시간 전에 복강 내로 요산을 투여한 실험에서 요산 투여군이 대뇌피질과 striatum 의 허혈손상이 적고 경과의 호전 정도가 더 좋았다고 보고하였다(Yu 등, 1998). 최근 Thromboembolic 뇌허혈 쥐 모델에서 rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator)와 요산을 정맥 내로 투여한 군이 대조군, 요산, rt-PA 군에 비해 뇌경색의 부피, 염증반응, tyrosine nitration 가 줄어들었다고 보고하였다(Romanos 등, 2007).

한편 인간의 뇌는 근본적으로 산화스트레스에 취약할 수 밖에 없다(Cherubini 등, 2005). 첫째, 우리 몸의 약 1,300 – 1,400 g 정도로 전체 몸무게의 2%정도를 차지하지만 그 산소요구량은 20%를 차지한다. 둘째, 뇌는 보호작용을 하는 항산화효소(antioxidant enzyme)나 물질(substance)이 상대적으로 적다. 셋째, 뇌는 쉽게 과산화화될 수 있는 불포화지방산(polyunsaturated fatty acid)이 많다. 마지막으로, 뇌의 많은 부분에 철이 높게 존재한다. 따라서 뇌 질환에서 산소에 의해 발생하는 산화손상이 매우 중요할 수 밖에 없다. 이러한 이유 때문에 혈액과 산소의 공급과 폐쇄에 의해 발생하는 급성 허혈성 뇌경색은 뇌의 산화스트레스 손상을 연구하기 위한 매우 중요한 질환일 수 있다. 하지만 산화스트레스 손상을 연구하기 위해서는 손상을 직접 매개하는 자유유리기를 측정해야 하지만 이들이 주로 세포 내에서 순간적으로 변하기 때문에 정확한

측정이 쉽지 않아 산화손상을 신뢰성 있게 알아낼 수 있는 안정적인 간접적 생화학적 표지자를 찾는 것은 매우 중요하다(Griendling 등, 2003; Ridker 등, 2004). 한편, 허혈성 뇌경색의 산화손상은 시기에 따라서 중요한 의미가 있을 수 있다. 특히 급성 뇌경색에서 재관류 시기는 조직 허혈의 시기에서 갑작스런 혈액과 산소의 공급에 의해 자유유리기가 폭발적으로 나오는 시기이다. 이러한 증거들은 주로 심혈관의 재개통 실험들에 의해 잘 알려졌다(Becker 등, 2004). 한편, 1981년 Granger 등은 허혈성 장관 모델에서 재관류가 오히려 병변을 증가시킨다고 주장하였는데(Granger 등, 1981), 이러한 병변은 재관류에 의해 증가하고 SOD 투여에 의해 감소하였다. 이러한 개념은 허혈-재관류 이론으로 주장되었고 이 이론에서 xanthine oxidase 의 역할이 강조되었다(McCord, 1985; Fig. 1). 하지만 허혈-재관류 이론은 지금까지 실제 사람에서 증명된 적은 없고 조직이나 세포 수준에서만 증명되었다(Zweier 등, 2006).

허혈성 뇌경색과 뇌출혈 환자에서 요산변화의 결과가 있었던 소수의 보고들도 몇 가지 제한점을 가지고 있었다. 첫째, 요산이 자연적인 항산화제이므로 급성기의 산화스트레스에 의해 소모성 감소가 있을 수 있는데도 불구하고, 대부분은 요산을 한번만 측정하여 분석하는 연구였고(Chamorro 등, 2002; Weir 등, 2003), 시간에 따른 요산의 변화를 보고한 문헌은 극히 적었다(Cherubini 등, 2000; Leinonen 등, 2000; Polidori 등 2001). 둘째, 내재적 항산화제들에서 요산을 산화손상의 생물학적 지표(biological index)로 연구하기 위해서는 시간적으로 급성으로 발생하고 공간적으로 범위가 큰 뇌경색을 균일하게 모집하여 동일한 시간 순서로 관찰하는 것이 매우 중요하지만 이렇게 균일한 조건 하에서 시행된 연구는 전무하였다. 셋째, 대부분 전-후 순환계의 급성 뇌경색을 동시에 편입시켰기 때문에 환자의 신경학적 상태를 정확하게

평가하기 위한 임상척도인 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)등을 사용하는데 문제가 있었다. 따라서 본 연구는 기존연구의 제한점을 극복하고 급성 뇌경색 환자에서 다음 4 가지의 물음을 해결할 목적으로 계획되었다.

1. 급성 뇌경색에서 요산변화는 의미가 있는가?
2. 중등도 이상의 급성 뇌경색에서 임상변화와 요산변화는 혈관 재개통과 관련이 있는가?
3. 요산변화의 임상적 적용은 가능한가?
4. 중등도 이상의 중대뇌동맥영역 급성 뇌경색에서 알부민을 투여했을 때 임상변화와 요산변화는 혈관 재개통과 관련이 있는가?

따라서 본 연구는 3 단계의 하위연구가 각각 이루어졌다. 1 단계: 급성 뇌경색과 요산 변화의 관계를 알아보기 위해 Ajou Stroke Registry 에서 급성 뇌경색의 후향연구를 시행하였다. 2 단계: 시간적으로 균일하고 공간적으로 커다란 산화손상을 일으킬 수 있는 급성 뇌경색 환자만을 대상으로 하여 연구자가 원하는 각각의 정해진 시간에 요산변화를 측정하고 재개통 여부에 따라 비교하였다. 3 단계: 인간을 대상으로 요산을 치료약제로 바로 사용할 수는 없기 때문에, 비교적 안전한 항산화제이고 뇌졸중환자에서 효과가 있다고 알려진 항산화 효과가 있는 알부민을 치료약제로 사용하면서 요산 변화를 확인하였다(Ginsberg 등, 2006; Palesch 등, 2006).

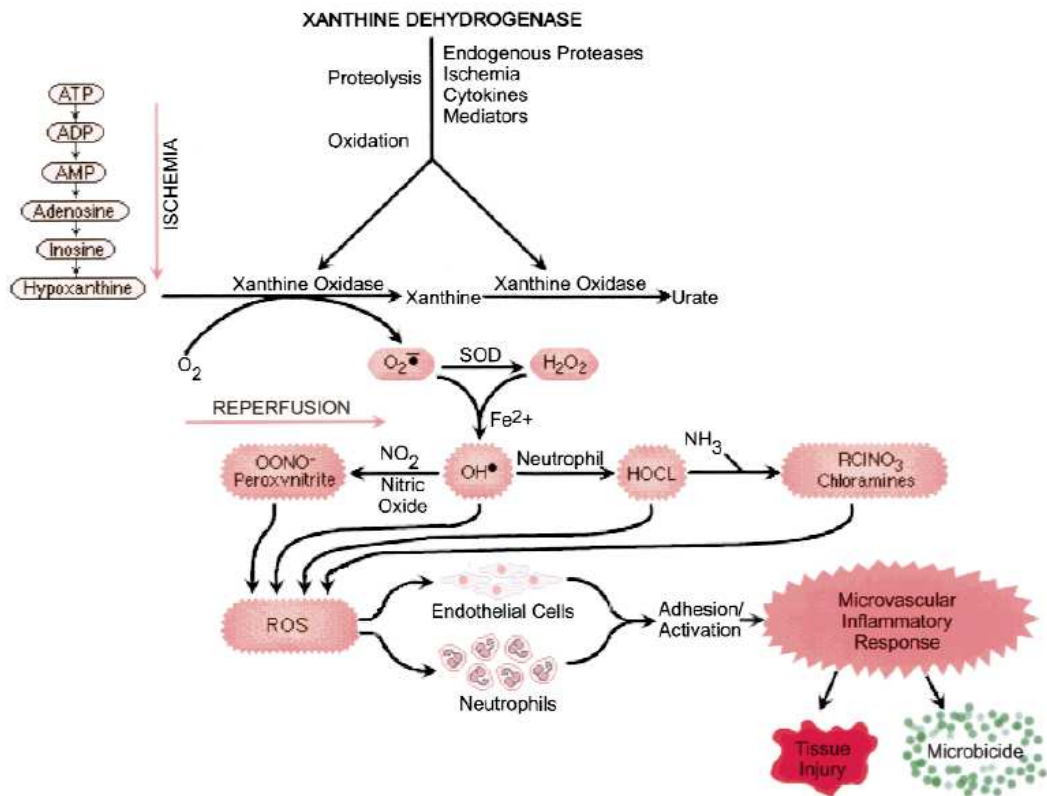


Fig. 1. Uric acid production in the setting of tissue ischemia and reperfusion (McCord, 1985)

1. 후향성 연구

부제: 급성 뇌경색에서 요산변화는 의미가 있는가?

II-1. 연구대상 및 방법

A. 연구대상

2003 년 3 월부터 2005 년 6 월까지 아주대학교 병원 신경과에 순차적으로 입원한 급성 허혈성 뇌졸중 환자 875 명을 대상으로 하였다. 증상발현 후 72 시간 이내에 응급실에서나 신경과에 입원하여 채혈을 할 수 있었던 환자들로 제한하였고 뇌경색 발생 후 초기의 신경학적 변화양상을 정확하게 적용할 목적으로 NIHSS 를 사용하기 위해 전방 순환계 뇌경색으로 한정하였다. 추적 시 급성기와 아급성기의 뇌졸중으로 한정하기 위해 추적검사 시일이 14 일 이내에 요산검사가 있었던 환자들로 제한하였다. 모든 환자는 초기 내원 후 즉시 임상병리 검사를 시행하였고 내원 24 시간 이내에 DWI (diffusion-weighted imaging)를 포함하는 MRI 검사를 시행하였다. 출혈성 뇌졸중과 후방 순환계 뇌졸중 및 DWI 로 확인되지 않거나 심장초음파나 혈관검사 등의 뇌졸중의 원인검사가 없었던 경우는 연구에서 제외하였다. 내원했을 때보다 NIHSS 점수가 2 점 이상 악화된 경우와 초기 뇌경색의 최대 면적이 대뇌 반구의 1/3 을 넘는 경우 및 뇌경색이 3 시간 이내에 발생하여 rt-PA 를 사용한 경우는 추적 뇌 CT 를 촬영하였다. 추적 뇌 CT 상 출혈 변성(hemorrhagic transformation)은 공간점유효과가 없으면 점상출혈(petechial hemorrhage), 공간점유효과가 있으면 뇌실질출혈(parenchymal hemorrhage)로 하였다(Larru 등, 1997) 초기 신경학적 변화양상을 보기 위해 모두 입원당시, 1 일, 3 일, 7 일, 2 주에서 NIHSS 를 이용하여 점수화하였다. 혈관 질환의 위험인자로 고혈압, 당뇨병, 심장병, 뇌졸중의 과거력, 흡연력을 조사하였다. 고혈압은 뇌졸중이 발생하기 이전에 고혈압의 진단을 받았거나, 입원 후 지속적으로 수축기 혈압이 160/95 mmHg 이상이어서 퇴원

후에도 항고혈압제를 투약하였던 경우로 하였으며, 당뇨는 과거 진단을 받은 경우나 입원 후 공복혈당이 126 mg/dl 이상이거나 식사 후 2 시간에 200mg/dl 이상인 경우로 하였다. 심장병이나 뇌졸중의 과거력은 환자나 보호자에 의한 문진으로 하였고 본원 방문의 기왕력이 있는 경우는 의무기록을 참조하였다. 흡연력은 현재 흡연을 하고 있는 환자로 하였다. 모든 환자는 심전도 검사를 받았고 모든 환자에서 심장초음파를 시행하였다. 뇌 혈관검사는 65 명 모두가 시행하였고, 대부분의 환자가 자기공명 혈관촬영술을 시행하였으며 1 명은 침습적 혈관촬영술을 시행하였다.

B. 방법

1. 초기 신경학적 변화와 요산의 변화

초기 신경학적 변화는 NIHSS 를 이용하여 입원 당시와 1 주일 후의 상태를 나타내었다. 좋은 경과(ameliorating group, A 군)를 보인 경우는 입원 시보다 1 주일 후 상태의 NIHSS 점수가 2 점 이상 감소한 경우로 하였고 변화가 없거나 나쁜 경과(stable or deteriorating group, S 군)를 보인 경우는 NIHSS 가 1 주일 동안 2 점 미만으로 변하거나 증가한 경우로 하였다(Bang 등, 2004). 내원 시에 채혈한 시간을 T0 로 하였고 증상발생 후 28 일 이내에 요산을 측정한 경우가 있었던 시간을 T1 로 하였다. 요산 변화량(Delta of Urate, DU)은 T0 의 수치에서 T1 의 수치를 뺀 값으로 하였다. 이 값으로 그룹을 비교하였다.

2. 뇌경색의 아형과 요산의 변화량

뇌경색의 기전을 5 군으로 나누었다(Adams 등, 1993). 첫째, 심인성 색전의 근원(심방쇄동, 승모판협착증, 인공판막, 6 주 이내에 심근경색, 심장내 혈전, 심실팽대, 세균성 심내막염, Kittner 등, 1990)이 있으면서 뇌혈관 검사상 정상인 경우를 심인성색전 (cardioembolic, CE)으로 분류하였다. 둘째, 뇌혈관촬영상 뇌경색 부위와 상응하는 내경동맥, 중대뇌동맥, 혹은 전대뇌동맥에 50%이상의 협착이 있으면서 심장초음파검사 및 심전도검사상 심인성 색전의 근원이 없는 경우를 대형동맥의 죽상경화증 (large artery disease, LAD)로 하였다. 셋째, DWI 에서 15mm 이하의 병변이 보이면서 뇌혈관 촬영상 이상소견과 심인성색전의 근원이 없는 경우를 소혈관 질환 (small artery disease, SAD)으로 하였다. 넷째, 심인성 색전과 상응하는 혈관의 50%이상의 협착이 동시에 있을 때나 혈액질환이나 기존의 원인과 다른 원인을 가지는 병인이 있는 경우를 other determined etiologies

(ODE)로 하였다. 다섯째, 15mm 이상의 병변을 가지면서 심인성 색전의 근원이나 혈관의 이상소견이 없을 때를 원인불명(no etiology)으로 하여 상기 군들과 요산의 변화를 비교하였다.

3. 뇌경색의 부피과 요산의 변화량

뇌경색의 부피의 측정은 SCION Image software (Scion Corp., Frederick, MD)를 이용하여 각 axial 면에 있는 병변의 면적을 반 자동으로 그려 면적을 측정한 다음 각 슬라이스의 두께로 곱하여 계산하였다.

4. 요산의 측정

모든 검체는 환자가 입원 시 채혈하였으며 즉시 요산측정의 표준적 검사인 Uricase 반응을 이용한 방법으로 측정하였다(Burtis 등, 1999).

5. 통계분석

통계분석은 SPSS 프로그램(version 13.0)을 이용하였고, A 군과 S 군의 위험인자들에 대한 분석에서 비연속성 변수는 Chi-square 나 Fisher's Exact 검사를 이용하였고 요산, 크레아티닌, fibrinogen, NIHSS 등의 연속성 변수는 Mann-Whitney U test 를 사용하여 비교하였다. 같은 환자에서 측정된 연속 변수인 T0 와 T1 요산 수치의 비교를 위해 Wilcoxon's signed rank 검사를 이용하였고 뇌경색 부피와 요산 변화의 상관관계를 보기 위해 Pearson's correlation 검사를 사용하였다. P-value 가 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 평가하였다.

III-1. 결 과

A. 대상의 특성

총 65 명의 환자 중 남자가 42 명이고 여자는 23 명 이었고 나이는 63.9 ± 12.5 세 였다. A 군은 26 명 있었고 S 군은 39 명이였다. 성별, 나이, 고혈압, 당뇨, 흡연, 뇌졸중의 과거력, 심장질환 등은 두군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 내원 시 측정된 혈당수치, 총 콜레스테롤, 크레아티닌, C-reactive protein (CRP), 피브리노겐 등의 변수들에서 차이는 없었고 1 주일 후에 측정된 Bathel index (BI)와 modified Rankin scale (mRS), 뇌경색의 아형에 따른 분율의 차이 및 혈전용해치료도 두군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 하지만 내원 시 요산 수치, 혈색소, NIHSS 점수, 뇌경색의 부피는 두군 간에 유의한 차이가 있었다 (Table I-1).

B. 시간에 따른 전반적인 요산변화

뇌졸중의 증상이 발현한 후 병원에 도착하여 처음 생화학검사를 시행한 시간(T0)은 24.9 ± 28.7 시간(hour)이었고, 두 번째 검사를 한 시간(T1)은 7.1 ± 3.4 일(day)이였다. T0 에서 요산수치는 5.78 ± 2.55 mg/dl 였고, T1 에서는 4.87 ± 1.88 mg/dl 였고 T0 와 T1 에서의 요산수치의 변화는 ($p < 0.001$, by Wilcoxon's signed rank test) 통계적으로 의미 있게 낮아졌다(Fig. I-1-A). 이후 35 명의 환자들(30 명은 중도탈락)에서 세 번째(T2) 요산을 측정하였는데 그 결과는 5.45 ± 2.58 mg/dL 로 두 번째 측정 결과보다는 높아졌다.

총 65 명의 환자에서 47 명의 환자가 기저 수치보다 두 번째 검사에서 낮아졌고 18 명의 환자가 두 번째 검사에서 수치가 상승했다. 요산수치가 상승한

18 명의 환자 중에서 6 명의 환자(33%)가 치료도중 신부전이 발생하거나 경과관찰도중 신부전이 발생하였다(**Fig. I-1-B**).

Table I-1. Patient's clinical demographics (n=65)

	Ameliorating group (n=26)	Stable or deteriorating group (n=39)	<i>p</i> -value
Age, year	63.4 ± 11.9	63.5 ± 13.0	NS
Sex, % male	73.1	59.0	NS
Risk factors (%)			
Hypertension	19 (73)	22 (56)	NS
Diabetes mellitus	5 (19)	10 (26)	NS
Smoking	13 (50)	16 (41)	NS
Previous stroke	8 (31)	6 (15)	NS
Cardiac embolic sources	9 (35)	10 (26)	NS
Initial laboratory findings			
Hemoglobin, g/dL	14.4 ± 2.0	13.3 ± 1.4	NS
Glucose, mg/dL	144.9 ± 53.6	140.5 ± 47.9	NS
Total cholesterol, mg/dL	176.9 ± 22.6	193.6 ± 41.2	NS
Uric acid, mg/dL	7.06 ± 3.13	4.92 ± 1.62	0.005*
Creatinine, mg/dL	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.2	NS
C-reactive protein, mg/dL	0.66 ± 1.03	0.43 ± 1.07	NS
Fibrinogen, mg/dL	366.3 ± 83.5	383.9 ± 151.1	NS
NIHSS at admission	8.4 ± 4.4	4.1 ± 2.9	0.001*
Volume of infarct, cm ³	43.9 ± 47.8	28.1 ± 53.0	0.032*
Stroke subgroup (%)			NS
Large artery disease	11 (42)	18 (46)	
Small artery disease	1 (4)	6 (15)	
Cardioembolic	8 (31)	7 (8)	
Other determined	4 (15)	2 (5)	
Cryptogenic	2 (8)	6 (15)	
Thrombolytics (IV or IA)	3	3	NS

NS: no significance; IV: intravenous; IA: intra-arterial

*: $p < 0.05$ by Mann-Whitney test

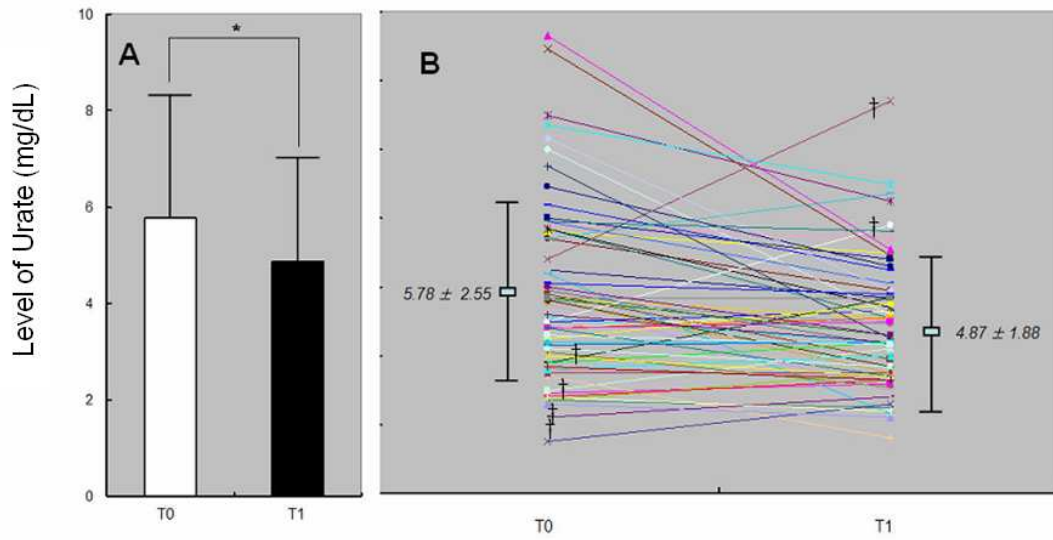


Fig. I-1. Changes of urate according to time sequence (n=65). T0 (means of 24.9 hours after symptom onset) was defined as the initial measured time, T1 (means of 7.1 days) the follow-up time. A. The change of uric acid levels in measured times (T0, T1). B. The change of uric acid levels according to the individualization in T0 and T1.

*: $p < 0.001$ by Wilcoxon's signed rank test

†: Among 18 patients of the elevated urate in follow-up study, 6 patients of cross-marks eventually resulted in renal failure.

C. 입원경과에 따른 요산변화와 출혈변성

A 군의 요산변화량(Delta of urate, DU)은 2.0 ± 2.1 , S 군의 DU 는 0.2 ± 1.5 mg/dL 로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$ by Mann-Whitney test) (Fig. I-2). 또한 A 군 26 명 중에서 8 명의 환자가 뇌 CT 검사에서 출혈변성을 보였다. 7 명은 점상 출혈변성을, 1 명은 뇌 실질 출혈변성을 보였으나 S 군 39 명의 환자에서는 1 명만이 뇌 실질 출혈변성이 관찰되었으며 이는 통계적으로 유의하게 A 군에서 출혈화가 많았고 대부분 점상 출혈변성이었다(Table I-2). DU 가 1.9 mg/dL 보다 DU 값이 컸던 환자가 총 16 명이었는데 이중에서 9 명에서 뇌경색의 출혈화가 관찰되었으며 이중 8 명은 A 군에 속했다.

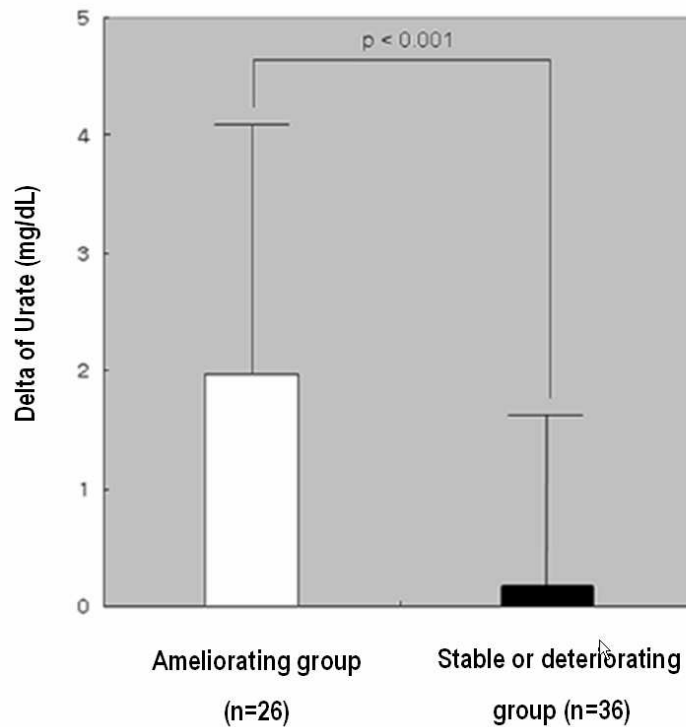


Fig. I-2. Delta of urate in both groups. Delta of urate is significantly higher in ameliorating group than in stable or deteriorating group ($p < 0.001$ by Mann-Whitney test).

Table I-2. Hemorrhagic transformation in both Groups

	Ameliorating group (n=26)	Stable or deteriorating group (n=39)	<i>p</i> -value
IV rt-PA	3	3	
Hemorrhagic transformation*	8	1	0.002
Petechial hemorrhage	7	0	
Parenchymal hemorrhage	1	1	

IV rt-PA: intravenous recombinant plasminogen activator

*: $p < 0.05$ by Fisher's Exact test

D. 뇌경색 아형과 요산변화

요산의 변화량(Delta of Urate, DU)은 CE 에서 1.34 ± 2.12 mg/dL 로 각 아형 중에서 DU 가 가장 많이 감소한 그룹이었다. LAD 와 SAD 에서는 각각 0.56 ± 1.92 mg/dL 와 0.61 ± 0.75 mg/dL 의 변화를 보여 작게 감소하였으며 Other causes 에서는 0.88 ± 1.85 mg/dL 의 변화를 보여 중간 정도의 변화를 보였으나 통계적으로는 의미가 없었다. ($P = 0.558$ by 1-way ANOVA)

E. 뇌경색 부피와 요산변화

뇌경색 부피와 요산변화는 양의 상관관계를 보이기는 하였지만, Pearson 상관계수 ($r = 0.128$, $P = 0.331$)를 보여 뇌경색의 부피와 미약한 양의 상관관계를 가지기는 하였지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

IV-1. 고 찰

A. 허혈성 뇌경색에서 요산변화

본 연구에서는 내원 시(T0) 요산은 5.78 ± 2.55 mg/dL 였지만 약 7 일 경과 후(T1) 추적 수치는 4.87 ± 1.88 mg/dl 로 떨어지는 양상이었고 이후(T3) 검사에서 요산은 이전의 기저 수치로 회복되는 것을 확인하였다. 지금까지 뇌졸중에서 요산변화를 짐작할 수 있는 결과를 가진 소수의 연구들이 있었다. Cherubini 등이 보고한 급성 허혈성 뇌경색이 발생한 경우 내원 시 검사한 요산 수치가 혈중 요산 평균이 3.26mg/dl 로 대조군 4.61mg/dl 보다 낮았고, 7 일이 경과하면서 요산수치는 4.07mg/dl 까지 증가하였다(Cheubini 등, 2000). 또한 Leinonen 등이 보고한 연구에서 급성 뇌경색 발생 후 (평균 2.2 일 경과), 요산의 수치는 3.66 mg/dl 로 일반적인 정상치보다 다소 낮았으며, 평균 7.3 일이 경과하면서 3.85 mg/dl 로 증가하였다(Leinonen 등, 2000). 뇌 손상에서 항산화제들의 변화를 보고한 Polidori 등의 결과에 의하면 대조군에 비해 뇌 손상군의 요산수치가 낮아져 있었고(4.25mg/dl vs. 4.75mg/dl), 게다가 뇌 실질출혈의 크기가 클수록 요산의 수치는 더 떨어져 있었다. 따라서 급성 뇌경색에서 초기에 일시적으로 요산의 수치가 낮아진다는 점에서 본 연구의 결과는 기존의 연구 결과와 동일하였다.

B. 초기에 좋은 임상경과를 보인 군의 의미

Molina 등은 증상발현 후 3 시간 이내여서 IV rt-PA 를 사용했던 32 명을 연구하였는데, 48 시간 이내에 NIHSS 점수가 4 점 이상 감소하여 초기에 신경학적 호전을 보였던 환자들의 특성을 분석하였다. 저자들은 뇌부종을 가지지 않은

출혈성 뇌경색이 성공적이고 빠른 혈관 재개통(early recanalization)의 중요한 표지자라고 하였다(Molina 등, 2002). 본 연구에서도 A 군은 점상출혈 변성이 많이 발생하였으며 뇌경색 출혈 변성을 보인 9 명 중에서 A 군에서 8 명이 일어났고 그 중 7 명이 점상출혈 변성이 일어났다. 또한 요산의 변화가 1.9 mg/dL 보다 컸던 16 명 중에서 9 명의 환자에서 출혈 변성 (점상출혈 변성, 7 명)가 일어났다는 점 때문에 연구자들이 재관류와 초기 요산변화가 밀접한 관계가 있을 것임을 시사한다.

C. 본 연구의 문제점과 전향적 연구를 위한 조건

본 연구가 후향적 연구였기 때문에 다음과 같은 문제점이 도출되었다. 첫째, 요산 수치가 여러 번 측정된 뇌경색 환자를 대상으로 하여 환자 군에 따라(A 군 vs. S 군) 각 변수들과 뇌경색의 특징을 비교하였다. 하지만 연구에 포함된 환자 중, 통풍 및 신부전 환자가 포함되어 있었기 때문에, 요산의 기저치나 변화치를 군에 따라 보정할 수 없었다는 한계가 있었다. 따라서 이를 배제하는 것이 필요하였다. 둘째, 뇌경색의 아형 중에서 기전상 혈관의 재관류와 직접적 관련이 없는 열공성 뇌경색이 포함되어 있으므로 이를 배제 하는 것이 필요하였다. 셋째, 혈전용해 연구에 의하면 재관류는 뇌경색의 24 시간 이내에 일어나는 경우가, 특히 심인성 색전에서 많이 있고(Molina 등, 2001), 재관류에 의한 산화손상도 이 시점에 많을 수밖에 없기 때문에 전향적 연구에 포함되어야 할 뇌경색은 증상 발생 후 24 시간 이내에 병원에 내원한 환자로 제한해야 하고 이들에 대한 추적관찰이 최소 1 주일 이상 필요할 것이라고 판단되었다. 마지막으로, 인간에서 요산이 uricase 를 거치지 않은 비효소성 기전에 의해 자유유리기가 유도하여 생성된다고 알려진(Becker BF, 1993; Hellstan, 1996; Clause, 2007) allantoin 을

뇌졸중이 발생한지 24 시간 이내에 측정하여 시간에 따른 UA 의 변화량과 비교하고, 요산과 요산의 대사물질(allantoin)로 상관관계를 평가하는 것이 필요할 것으로 판단하였다.

2. 전향성 연구

부제: 중등도 이상의 급성 뇌경색에서 시간에 따른 임상변화 및
요산변화는 혈관 재개통과 관련이 있는가?

II-2. 대상 및 방법

A. 연구대상

2005년 3월부터 2006년 11월까지 증상 발현 후 24시간 이내에 아주대학교 병원 응급실에 내원한 뇌졸중 환자를 대상으로 하였다. 환자들은 곧바로 신경학적 검사, 순환기계의 검사 및 심전도가 시행되었고 혈액화학검사가 시행되었다. 응급실에 내원한 지 24시간 이내에 뇌자기공명영상 중 확산강조영상(diffusion-weighted imaging, DWI)을 시행하여 뇌경색을 진단하였다. 다음과 같은 조건이 충족되어야 대상으로 포함되었다. 1) 증상 발현 후 24시간 이내의 뇌졸중, 2) 응급실 내원시 NIHSS 가 5 점 이상이고 입원 기간 내에 순차적인 NIHSS 의 추적관찰이 있는 경우(내원, 24시간, 48시간, 7일, 14일은 입원하고 있다면 측정), 3) DWI 에 의해 확인된 전 순환계 뇌경색, 4) 입원 기간 내에 순차적인 UA 의 추적관찰이 있는 경우(내원, 24시간, 48시간, 7일, 14일은 입원하고 있다면 측정)는 포함되었다. 반면, 1) 심장초음파나 혈관검사 (CT 혈관검사나 MR 혈관 검사)등을 시행하지 않아서 원인검사가 이루어지지 않은 경우, 2) 정맥성 뇌경색, 3) 내원 시 시행한 DWI 에서 분명한 병변이 관찰 됨에도 불구하고 상응하는 혈관이 이미 개통되어 있는 경우를 제외하고 추적 뇌 혈관 평가를 위한 CT 나 MRI 를 시행하지 않은 경우, 4) 요산수치에 영향을 줄 수 있는 통풍 및 신부전의 병력이 있거나 신부전이 발생한 경우는 대상에서 제외하였다. 뇌졸중의 발생시간은 신경학적 이상을 나타내지 않았던 가장 마지막의 시간으로 하였다. 72-96 시간에 MRI 나 CT 로 추적 혈관촬영을 하여 혈관의 재개통 여부를 확인하고 재개통군과 비재개통군으로 구분했다. 입원경과는 내원 1주일 후 다음과 같이 정의 되었다. NIHSS 상 2 점이나 그

이상의 감소가 있는 경우는 호전으로, 점수가 2 점 미만으로 감소가 있는 경우를 안정으로, 점수가 증가한 경우를 악화, 증가 감소가 동시에 있었던 경우를 변동이라고 하였다(Bang 2004). 현저한 신경학적 호전은 NIHSS 점수가 5 점 이상으로 감소한 경우로 하였다. 환자혈관 질환의 위험인자로 고혈압, 당뇨병, 심장병, 뇌졸중의 과거력, 흡연력을 후향적 방법과 같은 방법으로 조사하였다.

B. 방법

1. 영상분석

DWI 에서 허혈성 뇌병변의 분석은 환자의 임상자료나 혈관상태 그리고 뇌경색의 분류를 모르는 상태에서 신경과 전문의 한 명(H.J.M.)이 분석하였다. 자기공명 혈관촬영과 CT 혈관촬영의 분석은 역시 환자의 임상상태를 모르는 상태에서 신경과 전문의 두 명(H.J.M, J.I.S)이 합의하여 결론을 도출하였다. 재개통 군(recanalization group)은 초기 혈관촬영에서 뇌경색의 위치와 상응하는 동맥의 협착이 없거나 초기 혈관촬영에서는 폐색이 있었지만, 추적 촬영에서는 부분적으로나 완전히 재개통된 경우로 하였다. 재개통 되지 않은 군(non-recanalization group)은 초기혈관촬영에서 뇌경색의 위치와 상응하는 협착이나 폐색혈관이 추적혈관촬영에서도 변화가 없는 경우로 하였다. 뇌경색의 부피는 첫 번째 MRI 를 시행하였을 때의 DWI 를 그려 면적을 반자동으로 구하고(Scion Corp, Federick, MD) 면적을 구한 슬라이스를 모두 더한 다음, 슬라이스의 두께로 곱하여 구했다(mm 로 측정하여 최종으로는 cm^3 로 환산).

2. 검사실 분석

2-1. 요산 측정

혈액 채취는 환자가 응급실에 도착하자마자 바로 시행하였고 이후 연구의 규약에 따라 48 시간 후, 7 일 후, 환자가 입원하고 있다면 14 일 쯤 채혈 하였다. 요산의 측정은 대부분의 검사실에서 표준적으로 사용하고 있는 방법인 uricase 법을 사용하였다. 내원 즉시 채혈한 요산수치에서 48 시간 수치를 뺀 값을 초기요산변화(delta of urate, DU)라고 정의하였다.

2-2. Allantoin 측정

혈액채취는 환자가 응급실에 도착하여 24 시간 이내에 환자의 정맥에서 채취하여 바로 원심 분리하고(1,500g, 10 분간) 이후 냉동 보관하였다. 사용한 시약은 다음과 같다. 표준 allantoin 과 1-Heptanesulfonic acid 는 Sigma 에서 제조한 것을 사용하였다. Potassium dihydrogen phosphate 는 Duksan 에서 제조한 것을 사용하였고 O-Phosphoric acid 는 Merck 에서 제조한 것을 사용하였으며 3 차 증류수는 Millipore 에서 제조한 것을 사용하였다. 장비는 HPLC UV (High performance lipid chromatography UV, HP 1100 series; Agilent, Germany)를 사용하였고 분석조건으로 Column 은 Atlantis C18 (250mm*4.6mm, 5 μ m), Flow 는 0.8 mL/min, Detector 는 UV 210 nm, Mobile phase 는 O-Phosphoric acid 로 pH 를 3.1 로 맞추었다. 5 mM Potassium dihydrogen phosphate 와 5 mM 1-Heptanesulfonic acid 를 미리 섞어놓았다. 표준 allantoin 용액을 제조하기 위하여 allantoin 을 증류수에 녹여 10mM 의 농도로 조제 하고, 10 mM 의 allantoin 을 blank (0)와 6 단계의 표준용액(0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 30.0, 50.0 mM)을 희석하여 제조하였다(Benzie 등, 1999). 검체를 해동한 다음 검체의 전처리로 plasma sample 25 μ l 와 mobile phase 100 μ l 를 섞고, ultrafilter unit 를 증류수로 3 번 세척하였다. 1 번 검체를 ultrafilter unit 옮겨 담은 후 13,000 rpm 에서 10 분간 원심분리 하고 filtering 된 검체를 HPLC auto-

sampler vial 에 옮겨 담았다. HPLC 내로 20 μ l 주입하였다. 두 개의 검체를 같은 방법으로 58 개의 검체를 두 번 검사하여 수치를 산출하였다. 수치들의 Pearson's 검사에서 상관 값($r=0.998$, $p<0.001$)이 매우 높아서. 이후 검체는 한 번만 검사하였다.

3. 통계분석

모든 변수는 $\text{mean}\pm\text{SD}$ 를 사용하였고 그래프로 도식화 할 때에는 $\text{mean}\pm\text{SEM}$ 를 사용하였다. 통계분석은 SPSS 프로그램(version 13.0)을 이용하였고, 재개통군과 비재개통군의 위험인자들에 대한 분석에서 비연속성 변수는 chi-square 검사 또는 t 검사를 이용하였다. 비연속성 변수 중 chi-square 를 할 수 없을 정도로 단위 숫자가 적은 경우에는 Fisher's Exact 검사를 시행하였다. 반복측정 자료인 시간에 따른 NIHSS 점수와 요산은 repeated-ANOVA 검사를 시행하였다. Allantoin 및 뇌경색 부피와 초기요산변화(delta of urate)의 관계는 Spearsman correlation 검사를 이용하였다. P -value 가 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 평가하였다.

III-2. 결 과

A. 대상의 특성

대상 선정에 대한 흐름을 **Fig. II-1** 에 도식적으로 설명하였다. 모든 기준에 부합한 환자는 총 88 명 이었다. 이 중 남자가 53 명이고 여자는 35 명 이었고 나이는 65.1 ± 13.2 세 였다. 재개통 군은 45 명 있었고 비재개통 군은 43 명이였다. 성별과 나이, 심혈관계의 위험인자들은 두군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 내원 시 검사실 소견에서도 두 군간의 차이는 없었다. 병원 도착까지의 시간 및 내원 시 시행한 임상척도들도 두 군간의 차이는 없었고, 뇌 경색의 부피도 두 군간에 차이가 없었다. 뇌경색의 아형에 따른 분율의 차이도 없었다. 하지만 혈전용해치료를 한 환자는 재개통 군에서 통계적으로 유의하게 높았다(**Table II-1**).

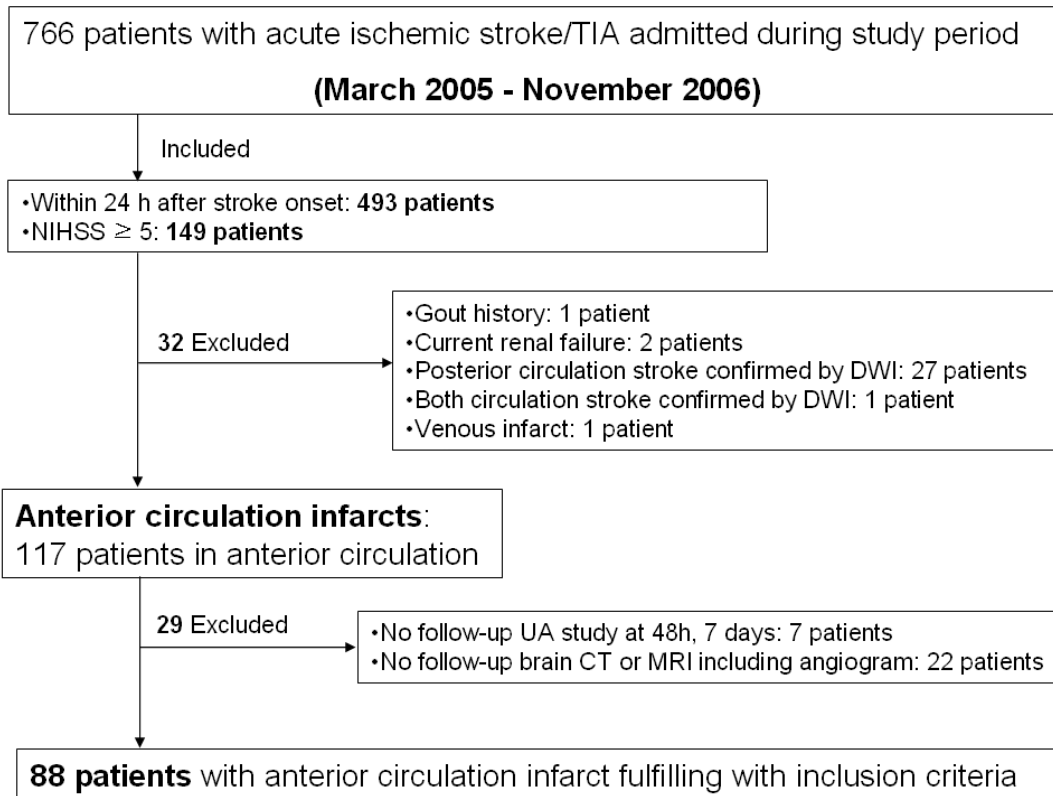


Figure II-1. Patients selection diagram (n=88)

Table II-1. Clinical demographics and characteristics of the subjects (n=88)

	Recanalization Group (n=45)	Non-recanalization Group (n=43)	<i>p</i> -value
Age, year	64.8 ± 13.6	64.9 ± 12.9	0.963
Sex, % of male	51	69	0.074
Risk factors (%)			
Hypertension	27 (60)	29 (67)	0.468
Diabetes mellitus	4 (9)	7 (16)	0.295
Smoking	7 (16)	13 (30)	0.080
Previous stroke	6 (13)	11 (26)	0.160
Cardiac embolic sources	19 (42)	15 (35)	0.480
Initial laboratory findings			
Hemoglobin, g/dL	13.2 ± 1.8	13.9 ± 1.8	0.092
Glucose, mg/dL	129.3 ± 33.1	137.3 ± 41.6	0.323
Total cholesterol, mg/dL	178.0 ± 43.7	172.6 ± 31.3	0.517
Uric acid, mg/dL	5.33 ± 1.73	5.45 ± 1.42	0.739
BUN, mg/dL	14.6 ± 4.3	15.5 ± 3.9	0.354
Creatinine, mg/dL	0.87 ± 0.23	0.95 ± 0.18	0.098
C-reactive protein, mg/dL	1.11 ± 2.49	0.70 ± 1.05	0.548
Fibrinogen, mg/dL	372.6 ± 106.4	403.9 ± 108.2	0.184
Onset time of stroke, hours	5.2 ± 4.8	7.1 ± 4.0	0.052
NIHSS on admission	9.78 ± 3.47	9.95 ± 3.66	0.818
BI	29.0 ± 28.9	35.4 ± 33.5	0.337
mRS	4.09 ± 0.94	3.86 ± 1.16	0.316
Volume of infarct, cm ³	45.6 ± 48.9	50.7 ± 66.0	0.684
Stroke subgroup (%)			0.088
Large artery disease	12, (27)	23, (53)	
Cardioembolic	17, (38)	13, (30)	
Small artery disease	5, (11)	1, (2)	
Other determined	2, (4)	1, (2)	
Cryptogenic	9, (20)	5, (12)	
Thrombolytics (IV or IA)	21	8	0.005*

*: $p < 0.05$ by χ^2 test

B. 입원경과

혈전용해치료를 시행한 방법은 재개통 군에서 정맥내 rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator, 0.9mg/kg) 투여 13 명, 혈관 촬영실에서 동맥 내 UK (urokinase) 투여 4 명, 두 가지 방법을 동원 한 경우가 4 명 이었다. 재개통 되지 않은 군에서 정맥 내 투여 3 명, 동맥 내 UK 투여는 4 명, 두 가지 방법을 모두 사용한 경우가 1 명이었다. 1 주간의 입원경과와 사망환자의 발생은 두 군간에 비슷하였으나, 24 시간 내에 NIHSS 가 5 점 이상 감소한 환자는 재개통 군이 통계적으로 의미있게 높았다($p=0.044$). 방사선학적인 변화로 뇌부종 및 DWI 상 새로운 병변 등에서 두 군간의 차이는 없었지만 출혈변성은 재개통 군에서 통계적으로 의미있게 높았는데 이들의 대부분은 점상출혈이었다($p=0.032$, **Table II-2**).

Table II-2. Hospital course in the groups

	Recanalization Group (n=45)	Non-recanalization Group (n=43)	<i>p</i> -value
Thrombolysis			0.018*
IV rt-PA	13	3	
IA UK	4	4	
Combination	4	1	
Hospital course			0.973
Improved	23	21	
Stable	12	13	
Worsening	4	3	
Fluctuating	6	6	
Marked neurological improvement within 24 hours	10	3	0.044*
Expire	2	2	0.674
Radiological findings on F/U imaging			
Brain edema	8	8	
Hemorrhagic transformation	9	2	0.032†
Petechial hemorrhage	8	1	
Parenchial ICH	1	1	
New lesion on DWI	1	1	

*: $p < 0.05$ by χ^2 test

†: $p < 0.05$ by Fisher's exact test

C. 14 일 동안 NIHSS 감소 정도

두 군간의 14 일간의 NIHSS 감소정도(Fig. II-2)를 도식화 하였다. 내원시 재개통군은 9.78±3.47 점 비재개통군은 9.95±3.66 점 이었고 14 일간의 NIHSS 감소 정도는 재개통 군에서 4.86±3.79 점, 비재개통군에서 3.12±4.03 점의 차이를 보였으며 이는 통계적으로 의미있게 재개통 군에서 높았다(P=0.045 by *t*-test). 사망한 환자 4 명은 14 일 동안의 평가에 포함하지 못했다. 두 군간의 14 일동안에 시간에 따른 NIHSS 의 변화(Fig II-3)를 도식화하였다. 시간에 따른 NIHSS 점수는 두군에서 비재개통군에서는 변화가 완만하게 일어났지만 재개통군에서는 통계적으로 크게 변화가 일어났다(P=0.002 by 2-way ANOVA). 가장 많이 일어난 시점은 입원하여 24 시간 이내와 입원 7 일째부터 14 일 사이에 가장 크게 점수가 변화하였다.

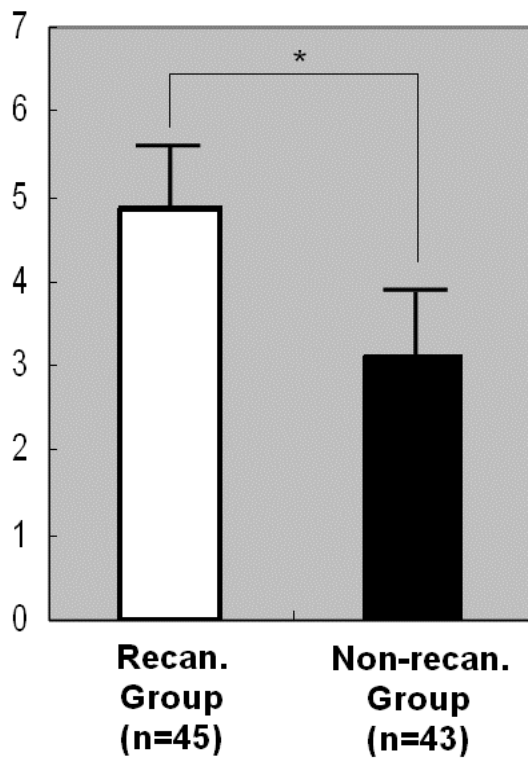


Fig. II-2. NIHSS score (mean±SEM) reduction during 14 days in the groups

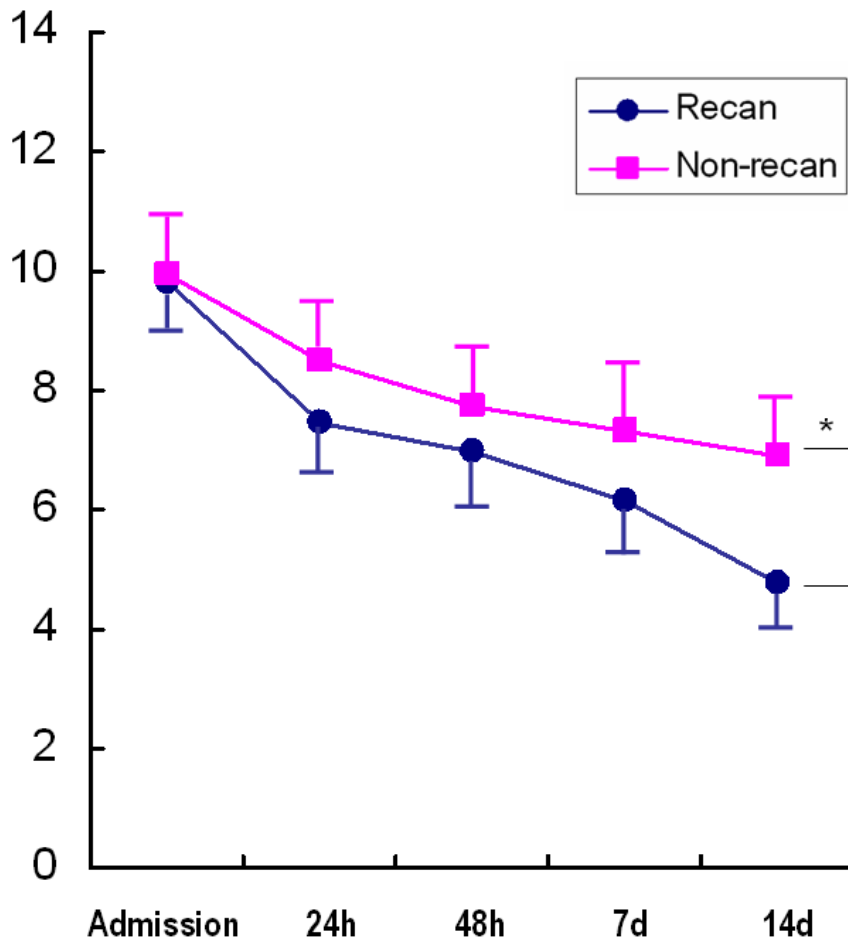


Fig. II-3. Changes of NIHSS score (mean±SEM) in the groups. There is significant difference of NIHSS score between recanalization and non-recanalization groups ($p=0.002$ by 2-way ANOVA)

D. 요산의 변화

시간에 따른 요산의 평균수치는 5.39±1.58 mg/dl (내원), 4.22±1.63 mg/dl (48 시간), 4.23±1.66 mg/dl (7 일), 4.71±1.85 mg/dl (14 일) 였다. 요산의 변화는 처음 48 시간동안 가장 많이 변화였고, 이 시점 이후 요산의 평균 수치는 서서히 증가하였다 (Fig. II-4). 요산 변화의 평균은 Fig. II-4 의 점선으로 나타났으며 이차함수였다. 연속된 시간에 차이가 있는 시기는 48 시간과 14 일이었다 (P<0.003, P<0.003 by t-test with Bonferroni's correction). 요산의 변화는 재개통 군에서 더욱 크게 감소하고, 또한 더 빨리 증가하는 양상을 나타냈다. 재개통군은 각 측정마다(5.33±1.73, 3.82±1.65, 3.96±1.62, 4.79±2.09 mg/dl)이었고 비재개통군은 각 측정마다(5.45±1.42, 4.64±1.52, 4.52±1.67, 4.60±1.52 mg/dl)였다(Fig II-4). 기저치의 수치가 통계적으로 비슷했던 요산은 48 시간 후에 두 군에서 통계적으로 의미 있게 차이가 있었다(p=0.018 by student t-test).

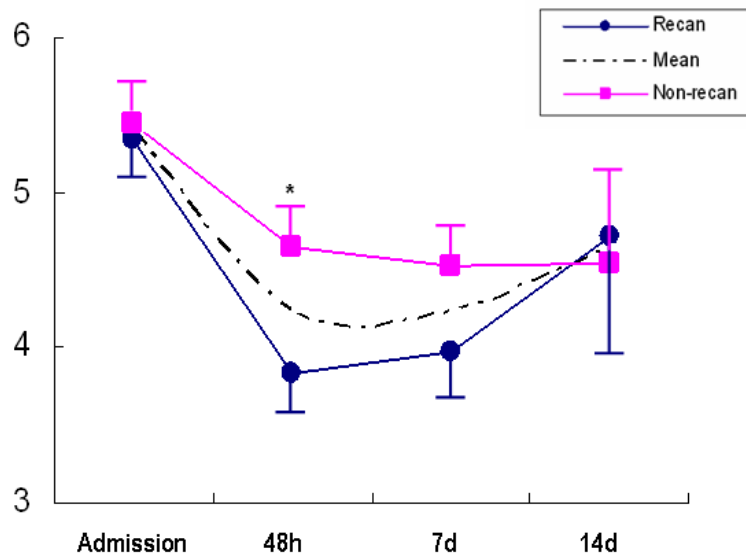


Fig. II-4. Changes of UA (mean±SEM) between recanalization (n=45) and non-recanalization group (n=43). There is significant difference of UA at 48 h in two groups (0.018 by t-test)

E. Allantoin 수치

24 시간 이내에 측정된 Allantoin 수치는 88 명의 환자 중에서 38 명이 HPLC 에서 검출되었고 측정된 환자는 재개통군이 26 명, 비개통군에서 12 명이었다. 이들의 평균은 재개통군은 $2.00 \pm 2.56 \mu\text{M}$ 이고 비개통군은 $0.40 \pm 0.45 \mu\text{M}$ 으로 재개통군이 통계적으로 의미있게 높았다($P=0.003$ by Mann-Whitney U test). 또한 allantoin 과 초기요산변화(Delta of UA, DU)는 통계적으로 의미있게 연관되었다($\rho=0.422$, $p=0.008$ by Spearman's correlation test).

F. 뇌경색 아형과 초기요산변화 (Fig. II-5)

초기요산변화(DU)는 CE 에서 $1.53 \pm 1.49 \text{ mg/dL}$ 로 각 아형 중에서 DU 가 가장 많이 감소한 그룹이었다(Fig. II-5). LAD 와 SAD 에서는 각각 $1.04 \pm 1.49 \text{ mg/dL}$ 와 $0.38 \pm 0.71 \text{ mg/dL}$ 의 변화를 보여 작게 감소하였으며 Undetermined causes 에서는 $1.48 \pm 1.03 \text{ mg/dL}$ 의 변화를 보여 중간 정도의 변화를 보였다. 하지만 통계적으로는 의미가 없었다. ($P= 0.164$, by 1-way ANOVA)

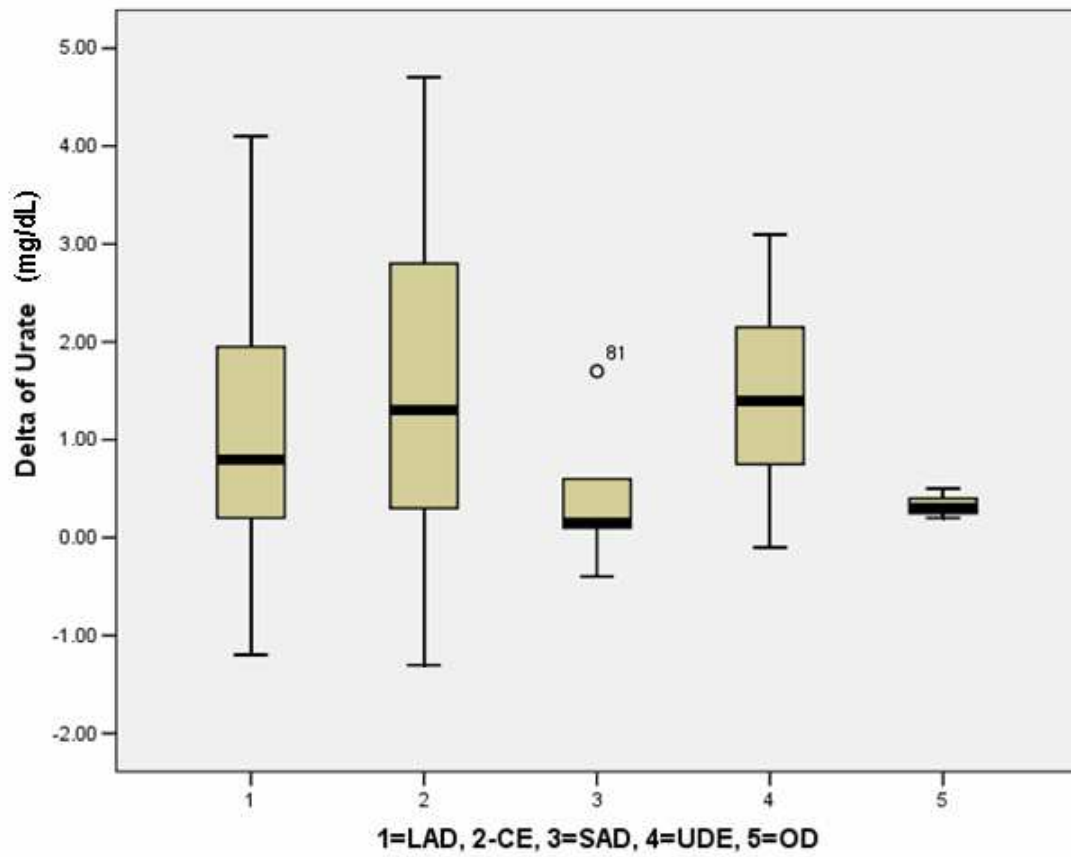


Fig. II-5. Delta of urate in stroke subtypes (P=0.164 by 1-way ANOVA)

G. 뇌경색 부피에 따른 초기요산변화 (Fig. II-6)

뇌경색 부피와 초기요산변화는 통계적으로 의미있는 양의 상관관계를 보였다(Pearson coefficient = 0.359, p=0.001). 일차방정식은 $\text{delta of urate} = 0.008(\text{infarct volume}) + 0.781$ 이었다.

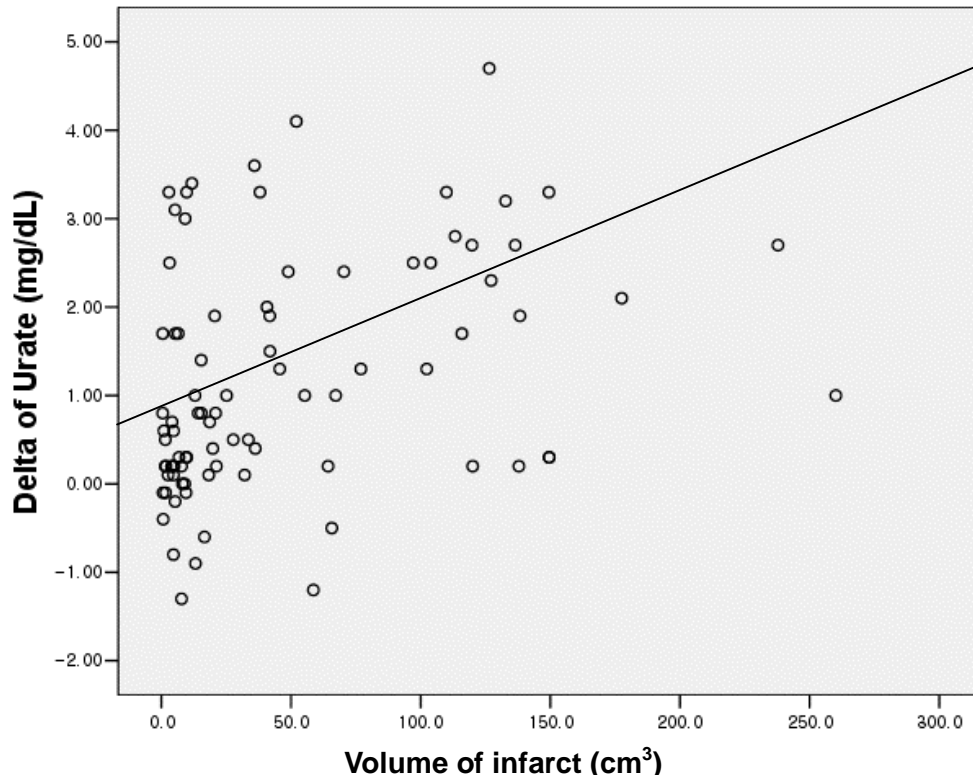


Fig. II-6. Correlation between delta of urate and volume of infarct. (Pearson's correlation coefficient =0.359, p=0.001)

IV-2. 고찰

A. 환자의 선정과 입원경과

후향연구에서 각 군을 비교하면서 가장 문제였던 점이 군간에 동일조건이 아니었다는 것이었다. 하지만 전향연구에서는 이러한 문제점들이 많이 개선되었다. 첫째, 중등도 이상의 허혈성 뇌경색을 선정해 내기 위하여 NIHSS의 점수를 기준(5 점 이상)으로 하여 전체환자에서 뇌졸중의 분류상 단 6명(7%)만이 소혈관 질환으로 분류되어 성공적이었다. 둘째, 재개통군과 비재개통군에서 재개통 약물의 사용여부만 차이가 있었을 뿐 그 외 일반적인 특징이 동일하였고 모집된 환자의 뇌경색이 시-공간적으로 또 기전상 균일하여 기존에 보고되었던 연구들의 단점을 극복할 수 있었다. 셋째, 이전 후향연구에서 문제가 되었던 통풍과 신부전에 환자가 포함되었던 문제는 병력과 연구의 진행에서 분석에서 제외되었다. 하지만 실제 본 연구기간 내 통풍이 있었던 환자가 1명, 그리고 만성신부전 병력이 있었던 환자 1명, 급성신부전이 발생한 환자가 1명으로 소수였다.

심인성색전이 있는 비동공성 뇌경색환자 53명의 혈관 재개통 여부를 시간에 따라 관찰한 한 TCD 연구에서, 24시간 내 자연적으로 재개통이 된 환자는 24명(45%)이었고 48시간까지는 38명(72%)가 재개통 되었다(Molina 등, 2001). 본 연구에서는 임상적으로 두개강 내 허혈성 병변은 있었지만 내원 후 24시간 이내에 시행한 MR 또는 CT 혈관촬영에서 혈관이 이미 재개통되어 있는 경우가 21명(25%)이 있었고 5일 이내에 재 시행한 혈관촬영까지 45명(51%)이 재개통되었다. 이러한 결과는 본 연구가 환자의 선정에 있어 기전상 심인성 색전뿐

아니라 대형동맥죽상경과에 의한 것도 포함되어 있기 때문에 혈전용해술을 사용한 환자가 29 명(33%)이 포함되었더라도 기존의 심인성 색전에서 자연 재개통에 비해 24 시간 내 혈관 재개통 비율이 떨어졌던 것으로 판단되었다.

B. 요산변화와 allantoin

고요산증은 지금까지의 많은 역학적인 연구에서 심혈관계 위험성을 증가시키고 뇌-심혈관계 사건을 예측할 수 있는 인자로 알려져 왔다(Weir 등, 2003). 하지만 항산화제인 요산이 왜 이러한 반대작용을 하고 있는지에 관련해서는 거의 알려진 바가 없다. 본 연구에서 요산의 변화는 처음 48 시간 내에 가장 많이 변했고, 이 시점의 변화는 재개통 군에서 더욱 크게 감소하는 것으로 나타났다. 이 시점 이후로 요산의 수치는 재개통 군에서는 점차 증가하는 양상을 나타냈고 2 주 후 평균수치는 비재개통군보다 오히려 높아졌다. 또한 인간혈액에서 요산의 비효소(non-enzymatic) 대사산물인 allantoin 이 증가하였고 48 시간 요산변화와 allantoin 이 서로 높은 상관관계를 보였다.

지금까지 항산화 물질로 연구가 많이 이루어진 내재적물질 중에서 비타민 A, C, E 등이 있다. 하지만 비타민 A, C, E 등은 비효소성 항산화 물질이기 때문에 우리 몸에서 바로 만들어질 수 없고 외부에서 공급이 되어야만 한다(Cherubini 등, 2005). 또한 비타민 C 나 E 는 혈관손상에서 중요한 H_2O_2 나 $HOCl$ 을 포획할 수가 없으며 활성산소(ROS)가 세포 내에서 발생된다면 항산화 효과를 나타내기 어렵다(Touyz, 2004) 게다가 그 자체가 prooxidant 로의 특성이 있어 지금까지 항산화제 치료시도를 했던 여러 연구에서 별효과가 없었다(Hasnain 등, 2004; Jialal 등, 2003). 이에 반해 요산은 내재적인 항산화제 중에서 가장 풍부하고 여러

자유유리기를 바로 포획할 수 있으며 스스로 우리 몸에서 만들어질 수 있다(Nieto 등, 2000).

자유유리기는 대부분 세포 내에서 만들어지고 짧은 반감기를 갖기 때문에 시간적이나 공간적으로 직접적인 영향은 제한적이다(Heo 등, 2005). 하지만 산화기(O_2^-)나 과산화수소(H_2O_2)는 세포막을 투과하고 세포 외 효과를 가지고 있으며 혈관의 산화손상에서 중요한 자유유리기이다(Heo 등, 2005; Griendling 등, 2003). 내막의 xanthine oxidase (XO)는 이러한 산화기나 과산화수소 생산의 주요 원천으로 알려져 있다. xanthine oxidoreductase (XOR)는 서로 교환 가능한 xanthine dehydrogenase (XD)와 xanthine oxidase (XO)로 발현된다(Meneshian 등, 2002). XO는 XD의 전사 후 변환 (posttranslational modification)에 의해 생성되는데, XO 반응은 자유유리기가 발생하는데 비해 XD 반응은 자유유리기를 발생시키지 않는다(Uemura 등, 1991). XD가 XO로 변환될 수 경우는 sulfhydryl residue의 thiol oxidation에 의한 가역적인 방법과 낮은 산소농도나 몇몇 가지의 전구염증 매개물질이 있는 상태에서 XD의 proteolytic cleavage에 의한 비가역적인 방법이 있다(Menechian 등, 2002). 허혈-재관류 손상이론(Ischemia-reperfusion injury theory)은 다음과 같다. 즉, 조직 내 허혈이 발생하면 ATP가 대사되어 hypoxanthine이 만들어지면서 XOR의 활성도가 높아지고 XD에서 칼슘의존성으로 비가역적인 XO가 생성된다. 그 이후 재관류가 이루어지면 XO 대사경로를 촉매하는 산소가 많이 유입되게 되므로 xanthine을 거쳐 요산의 생산이 늘어난다(Granger 1981, McCord 1985). 그 이후 세포실험에서 이를 뒷받침하는 연구들이 있었다(Zweier 등, 1988; 2006).

일반적인 정상조건에서는 산소의 대사 중 95%가 사립체 경로를 따라 자유유리기를 전혀 만들지 않으면서 대사된다(Becker, 2004). 하지만 허혈 혹은

재관류의 상황에서는 NADPH oxidase 나 XO 에 의해 자유유리기를 만들면서 대사된다. 또한 쥐에서 일시적인 국소 허혈을 시킨 후에 1 일 후 요산이 갑자기 증가한 것이 21 일 후까지 지속되었다는 결과는 전술한 허혈-재관류 이론으로 설명될 수 있다(Uemura, 1991). 지금까지 뇌경색 연구에서 요산의 변화에 대해 크게 의미를 부여하진 않았다. 하지만 시간에 따라 요산변화의 결과가 있었던 연구들에서 초기의 UA 보다 약 1 주일 후 UA 가 모두 높아졌다(Leinonen 등, 2000; Cherubini 등, 2000). 또한 본 연구의 결과도 이러한 초기감소 후 증가의 변화양상을 나타냈다. 따라서 뇌경색에서 초기의 요산감소현상은 Wayner 에 의해 혈청에서 시도된 자유유리기의 포획작용과 마찬가지로(Wayner, 1985) 뇌경색에서의 갑작스러운 자유유리기의 폭발적인 증가에 의해 요산이 포획, 소비되어 나타나는 현상으로 판단된다. 또한 시간에 따른 요산증가 현상은 허혈-재관류에 의한 XO 의 활성화로 설명될 수 있다.

Allantoin 은 요산의 비효소성 산화에 의해 생성되는 물질이다. 일반적으로 포유류의 퓨린대사는 요산을 거쳐 allantoin 까지 대사된다. 하지만 사람이나 유인원 같은 고등영장류에서는 퓨린이 대사될 때, 요산 산화효소인 urate oxidase(uricase)의 변이에 의해 uricase 의 기능이 떨어져서 allantoin 까지 대사되지 못하고 중간 대사산물인 요산으로 대사가 끝나며 이후 요산은 소변으로 배설된다(Chamorro 등, 2004). 혈청 내 allantoin 은 산화스트레스가 증가하면 연관되어 같이 증가하고 항산화제의 공급에 의해 그 수치가 떨어지는 것으로 보고되었다(Hellsten 등, 1997). 본 연구의 결과는 UA 의 기저치와 allantoin 의 관계($p=0.353$; $p=0.030$)보다는 초기 요산변화와 allantoin 의 수치가 더 관련이 있었다 ($p=0.422$, $p=0.008$).

본 연구의 결과인 재개통 군에서 초기 요산감소변화와 요산 대사산물인 allantoin 이 증가한다는 결과는 급성 뇌경색에서 산화 스트레스가 허혈-재관류 스트레스 강도와 비례하여 발생한다는 것을 설명하고 있다. 또한 본 연구에서 재관류의 빈도가 높은 심인성 색전(CE)의 요산변화가 증가되는 경향을 보인 점, 후향연구와 마찬가지로 재개통군에서 미세출혈의 증거가 많았던 점들은 초기요산변화가 주로 혈관 재개통에 의해서 만들어졌을 가능성을 높여주는 증거들이었다.

따라서 본 연구는 이러한 허혈-재관류 이론을 인간의 급성 뇌경색에서 최초로 입증하였고, 더 나아가 요산이 뇌경색의 급성시기에 자유유리기를 포획하는 주요한 항산화 물질임을 입증하는 결과였다. 지금까지 뇌경색 부피와 산화스트레스는 비례한다고 보고되었다(Spranger 등, 1997; Leinonen 등, 2000). 본 연구에서도 뇌경색 부피와 초기요산변화가 역시 밀접한 관련성이 있어 산화손상의 정도와 초기요산변화가 관련이 있다는 것을 의미했다.

C. 요산변화와 이의 임상적 적용

요산은 혈청 내에 가장 풍부하게 존재하는 항산화 물질이다. 본 연구는 허혈성 뇌경색에서 폐색혈관의 재개통과 관련하여 활성산소가 폭발적으로 쏟아져 나오는 시기에 요산이 생체 내에서 사용되고 allantoin 으로 대사되는 것을 기술하였다. 이 결과는 요산의 변화(초기감소성변화 및 증가성 변화)가 허혈성 뇌경색에서 갑작스런 산화스트레스를 파악할 수 있는 생물학적 지표(biological index)로 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 즉, 내원하여 초기요산변화가 급격히 일어났다면 활성산소에 의한 산화스트레스가 매우 크다는 것을 의미하므로 요산변화가 조금 일어난 사람에 비해 활성산소에 의한 뇌손상을 줄이기

위해서는 이들에게 더 많은 항산화제가 필요할 수 있다. 혈관의 재개통과 연관되어 나타나는 환자를 악화시킬 수 있는 문제는 뇌부종, 증상성 출혈성전환, 재폐색, 세포사 등으로 나눌 수 있다. 이러한 재개통과 연관되어 환자를 악화시킬 수 있는 혈관뇌장벽의 파괴와 관련되어있는 모든 문제는 산화손상과 관련되어 있다(Heo 등, 2005; Maier 등 2006). 따라서 이러한 결과는 향후 임상적인 재개통 치료(정맥, 동맥, 정맥과 동맥)를 시행할 때 항산화제를 전처치 한 후 치료를 시작하는 것이 치료효과를 높일 수 있는 방법일 수 있다는 것을 의미한다.

지금까지 뇌경색에서 요산이 신경보호작용이 있다는 것을 실험한 소수의 보고가 있었다(Yu 등, 1998; Du 등, 2007; Romanos 등, 2007) 하지만 이들의 실험이 모두 쥐에서 그리고 쥐 세포에서의 실험이었다. 따라서 요산을 급성 뇌경색에서 치료적 목적으로 사용한다고 하였을 때 치료에 의한 부작용 등을 미리 짐작하기가 어려웠다. 이에 반해 지금까지 고요산증이 고혈압을 발생시키고, 신장부전을 일으키며, 혈관의 내피세포의 기능을 떨어뜨린다(Mazzali 등, 2001; Nakakawa 등, 2003; Waring 등, 2000)는 것들이 잘 알려져 있었기 때문에 저자들은 요산을 인간에서 급성 뇌경색의 치료적 목적으로 바로 사용하기가 곤란하였다.

한편, 알부민은 우리 몸에 있는 혈장단백질이므로 혈장의 부피증가에 의한 심장에 부담 정도만 있을 뿐 특별한 부작용이 없다. 지금까지 알부민이 뇌경색에서 신경보호작용이 있다는 것은 여러 뇌경색 동물모델과 사람의 뇌졸중에서 보고되었다(Belayev 등, 1998; 2001; Liu 등 2001). 하지만 지금까지 알부민이 혈관 내 혈장의 부피를 증가시키면서 혈액의 미세순환을 돕고 희석(hemodilution)을 하는 작용에 의한 신경보호작용으로 설명해 왔다. 최근에 급성 뇌경색의 rt-PA 를 이용한 혈관 재개통 치료에서 알부민의 농도를 높여서

투여할 수록 3 개월 이후 예후가 좋았다는 보고가 있었다(Ginsberg 등, 2006). 알부민은 역시 혈장 내 풍부한 항산화제이고(Wayner, 1985) 또한 알부민은 copper-ion-dependent lipid peroxidation 을 방해하고 reactive hydroxyl radical species 를 형성하는 것을 방해한다고 알려졌다(Halliwell and Gutteridge, 1990) 따라서 본 저자들은 다음 연구에서 알부민 치료에 따른 재개통 유무와 요산의 변화 정도를 살펴보기로 하였다.

3. 임상시험연구

부제: 중등도 이상의 급성 중대뇌동맥영역 뇌경색에서
알부민 투여 후 시간에 따른 임상 및 요산변화는 혈관 재개통
여부와 관련이 있는가?

II-3. 대상 및 방법

A. 연구대상

본 연구는 무작위, 조정된 임상시험였고 임상시험규약은 아주대학교병원의 인간시험 기관위원회의 승인을 받았다. 2004 년 3 월부터 2005 년 3 월까지 증상 발현 후 12 시간 이내의 뇌졸중 환자를 대상으로 하고 이들은 DWI 에서 중대뇌동맥 내 병변이 있고 임상적으로 NIHSS 점수가 5 점 이상 20 점 미만의 중등도의 신경학적 결손을 가진 비동공성 뇌경색 환자만을 대상으로 하였다(Fisher 등, 1991). 저자들은 180/100mmHg 이상의 심한 고혈압이 있는 환자, 심부전환자(기왕에 진단을 받았거나 Framingham criteria 에 해당하는 경우), 혈색소가 8 미만의 심한 빈혈환자, 심한 탈수환자 (피부탄력이 떨어져 있거나 구강건조가 있거나 분당 100 회 이상의 빈맥이 있거나 빈뇨) 및 혈관 재개통 요법을 사용하지로 한 환자들은 제외하였다.

B. 방법

환자들은 알부민 사용군과 비사용군으로 나누었고 월요일부터 목요일까지는 알부민(20% 100cc albumin/bottle, 녹십자)을 사용하였으며 금요일부터 일요일까지는 알부민 용량만큼의 생리식염수를 사용하였다. 알부민 그룹에 선정된, 12 시간 이내에 내원한 환자 중에서 무작위적으로 저용량(2 시간 동안 0.63g/kg 투여)알부민 군, 고용량(4 시간 동안 1.25g/kg 투여)알부민 군으로 나누었다, 12 시간에서 24 시간에 내원한 환자는 고용량(4 시간 동안 1.25g/kg 투여)으로만 투여하여 총 3 가지의 세부 군으로 나누었다. 모집된 환자들은 연구규약에 따라 일반적 특징, 과거병력, 혈관의 위험요소, NIHSS 를

이용하여 순차적 신경학적 변화의 점수화 (admission, 24 시간, 48 시간, 7 일, 14 일), 방사선학적 검사를 시행하였다. 혈관 재개통을 위한 검사는 CT 혈관촬영을 이용하여 입원 후 72-96 시간 사이에 모든 환자에서 시행하였다. 뇌경색의 부피측정은 전술한 방법으로 구했다. 알부민 치료의 안정성을 평가하기 위해 과민반응이 일어나는지, 빈혈에 대한 혈색소를 추적하였고 심혈관계를 관찰하기 위해 추적 가슴흉부촬영을 시행하였다. 통계분석은 변수의 특성에 따라 chi-square 검사, Fisher's Exact 검사, student t-검사를 시행하였고 서로 연관관계가 있는 평균의 분석은 paired t-검사를 시행하였다. 알부민 치료군내의 요산변화는 일원배치 분산분석을 이용하였고 알부민 치료군 내에서 재개통 여부에 따라 나눈 두 군에서 시간에 따른 임상척도의 차이를 보는 분석에서는 이원배치 분산분석을 사용하였다. p 값이 0.05 미만이면 통계적으로 의미있는 것으로 하였다.

III-3. 결과

A. 대상의 특성

대상의 특성은 **Table III-1** 에 나타내었다. 두 군의 모든 변수들은 고혈압을 제외하고는 통계적으로 차이가 없었다.

Table III-1. Demographic and clinical characteristics of the subjects (n=50)

	Control (n=22)	Albumin (n=28)	p-value
Age, year	62.0 ± 15.3	65.1 ± 12.8	NS
Sex, % of male	9 (41)	15 (53)	NS
Risk factors, (%)			
Hypertension	9 (41)	17 (60)	0.043
Diabetes mellitus	5 (23)	3 (11)	NS
Smoking	11 (50)	14 (50)	NS
Previous stroke	5 (23)	5 (18)	NS
Atrial fibrillation	8 (36)	11 (39)	NS
Initial laboratory findings			
Hemoglobin, g/dL	15.4 ± 5.5	13.5 ± 2.0	NS
Total cholesterol, mg/dL	176.6 ± 37.1	181.8 ± 26.8	NS
Uric acid, mg/dL	5.16 ± 1.59	4.71 ± 2.25	NS
C-reactive protein, mg/dL	0.94 ± 1.58	0.25 ± 0.27	NS
Fibrinogen, mg/dL	341.5 ± 99.9	336.2 ± 65.0	NS
s-albumin, g/dL	4.15 ± 0.29	4.00 ± 0.30	NS
NIHSS on admission	8.55 ± 4.10	9.18 ± 2.99	NS
Volume of infarct, cm ³	56.9 ± 60.2	32.7 ± 33.8	NS
Stroke subgroup (%)			NS
Large artery disease	8 (36)	18 (64)	
Cardioembolic	10 (45)	9 (32)	
Other determined	2 (9)	0 (0)	
Cryptogenic	2 (9)	1 (4)	
Medication (%)			
ACE inhibitor	8 (36)	15 (53)	NS
Statin	5 (22)	9 (32)	NS

B. 대조군과 알부민군의 NIHSS 변화

NIHSS 기처치는 대조군이 8.55 ± 4.10 점 알부민사용군이 9.18 ± 2.99 점으로 통계적으로 양군간에 차이는 없었다($p=0.531$ by t-test). 입원 후 양군간의 차이는 점점 벌어져서 14 일에는 NIHSS 가 대조군이 7.00 ± 4.24 알부민군이 4.63 ± 3.39 점으로 통계적으로 의미 있게 양군의 차이가 있었다($p=0.035$ by t-test). 14 일 후의 NIHSS 감소수치는 대조군이 1.55 ± 3.30 점 알부민군이 4.64 ± 2.77 점으로 통계적으로 의미있게 차이가 있었다(**Fig. III-1**, $p=0.001$ by t-test).

또한 대조군 군내비교에서 재개통군($n=8$)에서 2.38 ± 3.73 점 감소가 일어나고 비재개통군($n=14$)에서 1.07 ± 3.07 점의 감소가 일어났지만($p=0.387$ by student t-test), 알부민의 군내 비교에서 재개통된 군($n=12$, 6.33 ± 3.08 점)에서 비재개통된 군($n=15$, 3.40 ± 1.76 점)보다 14 일 후 NIHSS 점수의 감소가 통계적으로 유의하게 감소하였다(**Fig. III-2**, $p=0.006$ by 2-way ANOVA).

알부민을 투여하면서 발생할 수 있는 알레르기반응, 호흡곤란이나 흉통, 폐부종등의 증상 등의 급성 혹은 지연성 부작용은 없었다.

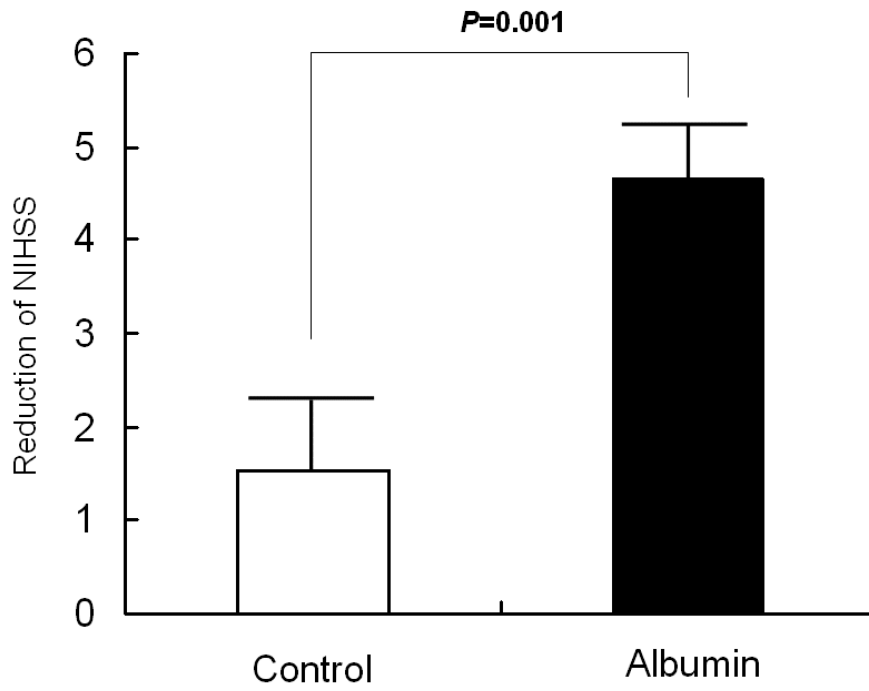


Fig. III-1. Reduction of NIHSS (Mean±SEM) in control and albumin treated groups during 14 days

*

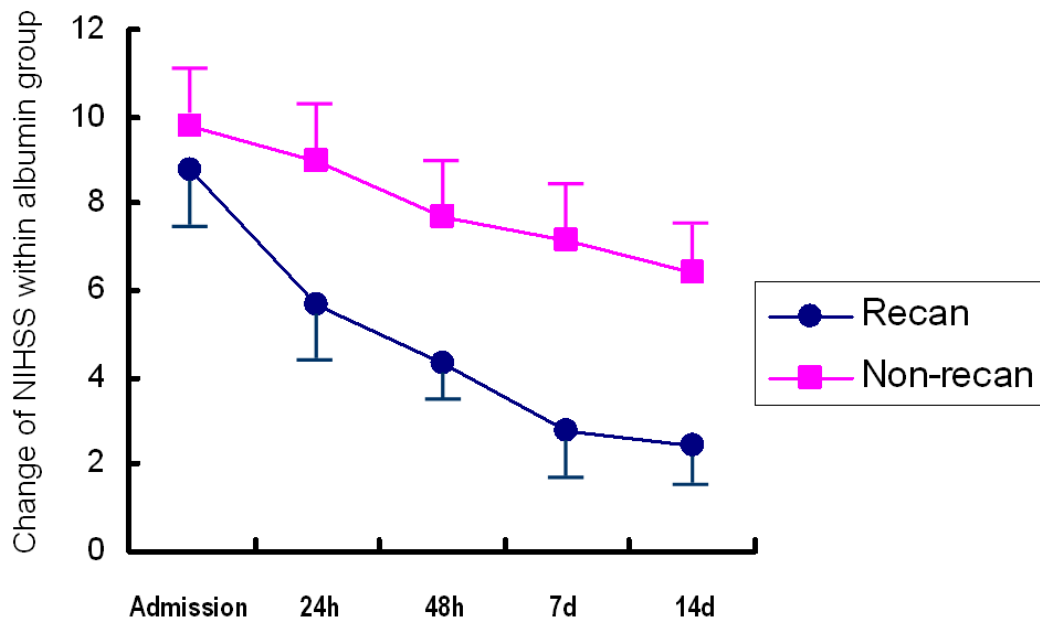


Fig. III-2. In albumin treated groups, change of NIHSS (Mean±SEM) according to recanalization. (p=0.006 by 2-way ANOVA)

C. 대조군과 알부민군의 요산변화

요산 기저치는 대조군이 5.16 ± 1.59 mg/dL 알부민사용군이 4.71 ± 2.25 mg/dL 로 통계적으로 양군간에 차이는 없었다. ($p=0.432$ by t-test) 입원 48 시간 후의 요산의 변화는 대조군에서는 3.79 ± 1.77 mg/dL 로 통계적으로 의미있게 떨어졌으나($p=0.001$ by paired t-test), 알부민사용군에서는 4.84 ± 2.67 mg/dL 로 오히려 상승하였다(**Table III-2**, $p=0.639$ by paired t-test).

알부민 군내 분석에서 12 시간 이후 고용량의 알부민을 사용한 군에서 48 시간 후 UA 가 가장 많이 증가하였으나 통계적으로 의미는 없었다(**Table III-2**, $p=0.058$). 초기요산변화(delta of urate, DU)는 대조군에서 1.68 ± 1.60 mg/dL 알부민 투여군에서 -0.08 ± 0.76 mg/dL 로 통계적으로 의미있게 양군에서 차이가 났다(**Fig. III-3**).

Table III-2. Change of UA in control and albumin treated group

	UA at admission (mg/dL)	UA at 48 hours (mg/dL)	P-value
Control (n=22)	5.16 ± 1.59	3.79 ± 1.77	0.001*
Albumin treatment (n=28)	4.71 ± 2.25	4.84 ± 2.67	0.639
Within 12h with low dose albumin (n=8)	4.91 ± 1.98	4.72 ± 2.08	0.642
Within 12h with high dose albumin (n=11)	4.42 ± 3.07	4.52 ± 3.61	0.569
Above 12h with high dose albumin (n=8)	4.90 ± 1.11	5.70 ± 1.57	0.058

*: by paired *t*-test

Low dose albumin: Intravenous 40 g over 2 hours

High dose albumin: Intravenous 80 g over 4 hours

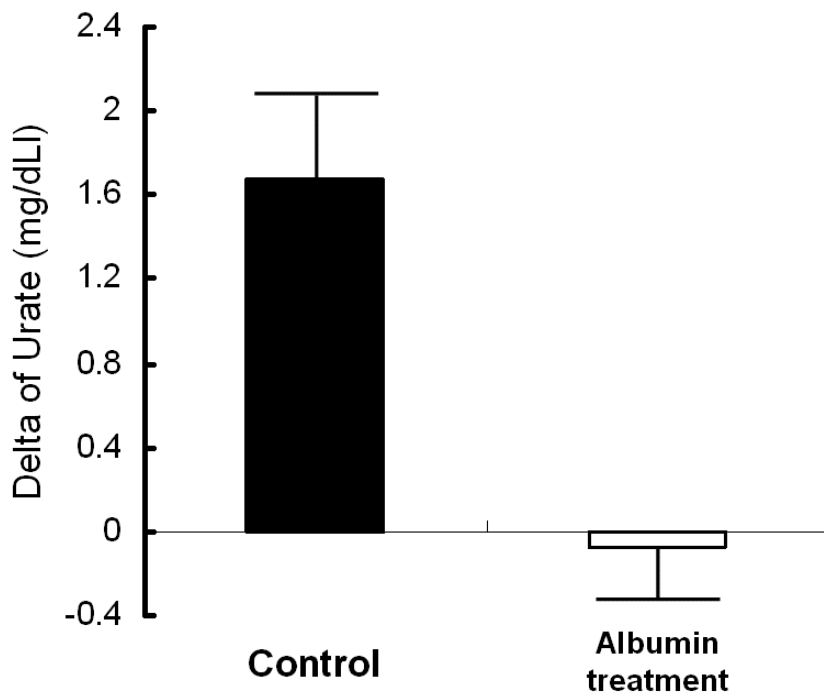


Fig. III-3. Delta of urate between control and albumin treated group

D. 알부민군에서 재개통 여부에 따른 요산변화

알부민 사용군에서 재개통 여부에 따른 요산변화는 재개통군(n=11) 비재개통군(n=15)이었고 기저수치는 각각 4.36 ± 1.43 mg/dL 와 4.97 ± 2.79 mg/dL 였고, 48 시간 후에는 5.04 ± 2.15 mg/dL 와 4.77 ± 3.16 mg/dL 였다(**Fig. III-4**). 시간에 따른 변화는 통계적으로 의미는 없었지만 재개통군에서는 기저치보다 증가하였고 비재개통군에서는 감소하였다.

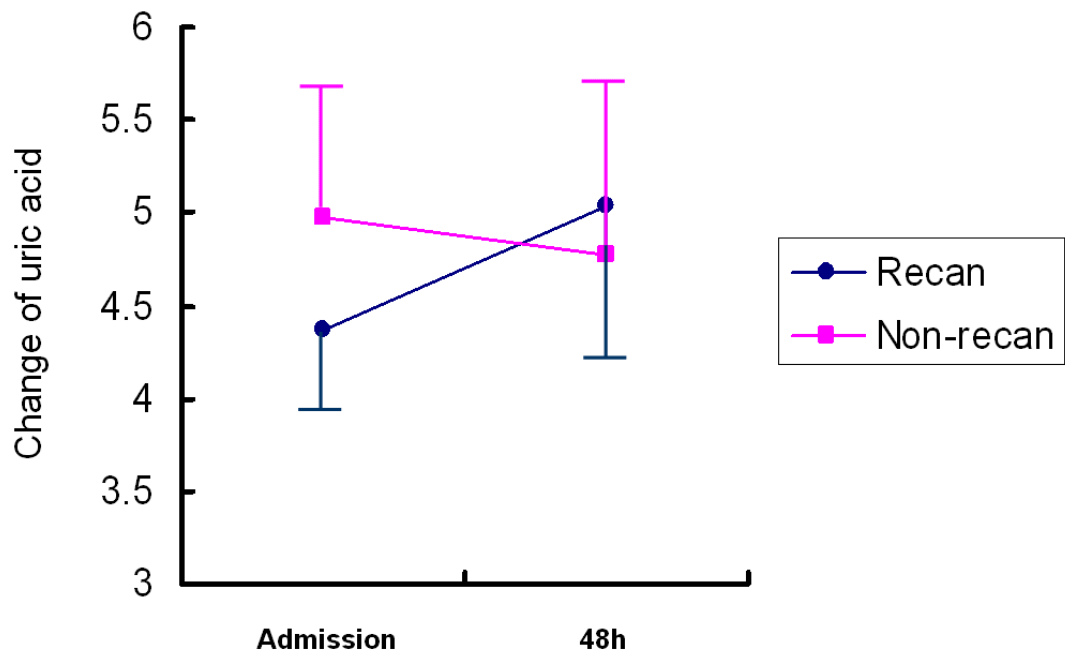


Figure III-4. Change of uric acid levels in albumin treated groups according to recanalization.

IV-3. 고찰

A. 알부민투여에 의한 임상변화와 요산변화

본 연구의 결과는 알부민을 사용한 군에서 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 임상적 효과가 있었고 특히 알부민 치료 중 재개통이 된 군에서 더 임상적 효과가 있었다. 알부민을 사용한 군에서는 요산의 초기변화가 없었으나 대조군에서는 이전 연구와 마찬가지로 초기요산변화가 있었다. 지금까지 동물과 인간에서 알부민을 급성 뇌경색에서 치료적 목적으로 사용하고 임상경과를 호전시켰다고 보고한 논문들에서 알부민의 효과를 설명하였던 주요 이론은 알부민이 혈장의 부피를 증가시킴으로써 혈액을 희석시키고 미세혈류순환을 호전시킨다는 것이었다. 하지만 알부민 이외의 다른 혈액희석(hemodilution)요법이나 부피증량 치료가 뇌경색에서 별로 좋은 결과를 얻지 못했기 때문에 이러한 알부민의 미세혈류순환의 증강작용만으로는 임상적 호전에 대한 알부민의 효과를 설명하기 어렵다(Hemodilution Study Group, 1989; Italian Acute Stroke Study Group, 1988; Aichner 등, 1998). 따라서 알부민군에서 이러한 임상적 호전이 나타난 것은 알부민의 미세혈류순환 기전 이외에 알부민의 항산화 작용을 비롯한 여러 다양한 작용에 의한 것으로 판단되었다.

지금까지 뇌경색에서 항산화제의 신경보호작용에 대한 연구들은 많은 부작용과 부적절한 효과로 임상시험에서 뚜렷한 호전을 보여주지는 못했다(Koroshetz and Moskowitz, 1996; Muir, 2005). 하지만 본 연구에서는 알부민의 치료효과가 주로 혈관의 재개통군에서만 있었다. 따라서 환자의 임상경과 호전이 알부민의 항산화 작용에 의한 것이라면 향후 뇌졸중의 치료방향이 바뀔 수

있다는 것을 의미한다. 즉 알부민이 혈관 재개통이 된 군에서 더 많은 효과가 있다는 것은, 적극적인 재개통 치료를 하기 전에 적절한 항산화제의 전처치를 하면서 재개통 치료를 계획하는 것이 급성기 뇌졸중의 치료성적을 높일 수 있다. 또한 이러한 결과는 항산화제로써의 요산이 뇌경색의 급성기에 주로 요산이 더 많이 감소하면서 임상점수가 좋아졌던 전향연구 결과와도 일치되는 소견이었다.

본 연구에서 12 시간 이내에 혈전용해술을 사용하지 않은 중등도 이상의 급성 뇌경색에서 알부민을 사용하지 않은 대조군에서는 요산의 감소가 일어나는데 알부민 사용군에서는 요산감소가 일어나지 않고 오히려 증가하는 현상이 나타났다. 또한 알부민 사용군에서도 재개통이 되지 않은 군에서는 요산의 감소가 일어나지만 재개통된 군에서는 요산의 증가가 일어났다. 또한 통계적으로 유의하지는 않았지만 알부민의 용량이 증가 할수록 또 알부민의 투여 시점이 12 시간보다 늦게 투여된 경우 요산이 더 많이 증가하는 것을 보였다. 이것의 기전으로 이 현상을 다음과 같이 해석되었다. 급성 뇌경색이 발생하면 뇌허혈과 재개통에 의해 많은 자유유리기들이 유리되어 요산이 포획되어 소비되지만 고용량의 알부민이 있는 상태에서는 항산화 작용이 있는 고용량의 알부민이 요산대신에 자유유리기를 포획한다. 하지만 이러한 변화 이전에 시작된 조직 허혈은 XD 를 XO 로 비가역적으로 변화시키고, 조직에 급격한 재관류가 발생하면 XO 대사작용의 속도를 조절하는 기질인 산소가 많아지면서 더 많은 요산을 생산한다. 또한 알부민이 늦게 투여 된 경우는 알부민의 농도와 비례하여 자유유리기의 포획량은 증가하여 요산의 소비가 줄어들고, 허혈의 시간과 비례하여 XDH 에서 XO 로의 비가역적 전환이 더 많아지기 때문에 요산의 생성량이 증가하는 것으로 추정되었다.

급성 뇌경색 시기에 요산이 빨리 증가하는 것에 대해서 이것이 좋은 의미인지 혹은 나쁜 의미인지는 아직 잘 알 수 없다. 하지만 요산이 혈액 내에서 vitamine C 보다 훨씬 많은 양이 있고, 지방 peroxidation 실험에서 vitamine C 과 비슷한 정도로 lipid peroxidation 을 막아 peroxidation 능력이 비슷하기 때문에, 요산이 우리 몸에서 전체적인 항산화 능력이 크다는 것이다(Ames, 1981). 따라서 급성 뇌경색에서 산화손상에 의해 혈액뇌장막(blood brain barrier)이 깨지면서 나쁜 영향을 끼치는 시점에서는 분명히 요산이나 항산화제가 뇌경색의 재개통 치료에 도움을 줄 것으로 판단된다.

v. 결론

본 연구도 몇가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 요산이 급성 뇌경색에서 신경보호작용이 있다고 설득력있게 주장하기 위해서는 뇌경색 동물모델에서 직접적인 요산의 투여에 의해 동물의 행동학적, 조직학적, 생화학적 신경보호작용을 입증해야 했다. 즉, 동물모델에서의 본 가설에 대한 검증이 없었기 때문에 결론의 도출에 있어 한계점을 드러냈다. 따라서 향후 연구에서는 동물모델을 통한 신경보호효과에 대한 추가적인 검증이 필요하리라고 생각한다. 둘째, 요산을 산화손상의 생화학적 지표라고 언급을 하기 위해서는 현재까지 산화손상의 표지자로 알려져 있는 표지자들을 동시에 측정하면서 요산의 변화를 관찰한 다음 결론을 내야하는데 이러한 측정을 시행하지 못했다. 따라서 앞으로 시행되는 연구는 산화손상의 표지자로 잘 알려져 있는 물질들과 요산의 동시 측정이 반드시 필요하다고 생각한다. 셋째, 본 연구에서는 요산의 대사산물인 allantoin 이 43%(38/88) 밖에는 검출되지 않았다. 즉, 전향연구의 결과인 재개통군에서 allantoin 의 평균수치가 비재개통군에 비해 훨씬 높았지만 전체의 환자에서 allantoin 이 검출되지 않은 군이 더 많았기 때문에 allantoin 과 뇌졸중의 부피의 관계를 언급하거나 allantoin 과 산화손상의 관계 등을 직접적으로 언급하는 데에 한계가 있었다. 그러므로 향후 allantoin 의 검출률을 높이기 위한 gas chromatography 등의 방법이 개발되어야 할 것으로 생각된다. 마지막으로 알부민을 사용했던 환자들에서 allantoin 을 동시에 측정하였다더라면 좀더 객관적인 정보를 전달할 수 있었을 것이라고 판단되었다. 따라서 향후 뇌졸중에서 항산화제를 사용하면서 요산변화의 의미를 언급하려는 연구를 수행할 때 이러한 제한점을 보완해야 할 것으로 생각된다.

하지만 이러한 제한점에도 불구하고, 1 차에서 3 차에 걸친 본 연구는 급성 뇌경색이라는 산화스트레스가 극심한 상황에서 허혈 그리고 재관류의 현상에 대해 산화스트레스에 비례하여 우리 몸에서 강력하고 풍부한 항산화제인 요산이 초기에 소비되고 또 생산된다는 허혈-재관류 손상모델을 인간에서 증명한 최초의 임상연구이다. 또한 향후 요산을 치료목적으로 사용하거나 항산화제를 임상에서 사용하기 위한 초석이 될 수 있는 결과로 생각한다. 게다가 본 연구는 지금까지 요산이 왜 심혈관계의 위험인자가 높은 환자에서 증가되어 있으며 심혈관계 합병증의 예측인자가 될 수 있는지를 알려줄 수 있는 결과물일 수 있다. 즉, 상기 환자들에서 산화스트레스이나 염증이 높기 때문에 여러 이유에 의해 XO 가 활성화 되어있을 가능성이 높고 이에 따른 요산의 이차적인 증가로 나타날 가능성이 높다. 따라서 본 연구의 결과는 요산의 길항제인 allopurinol 등을 사용해서 이러한 심혈관계 합병증이나 심혈관계 질환을 낮추었다는 보고가 거의 없는 것과 무관해 보이지 않는다.

본 연구의 결과는 다음의 세가지로 요약될 수 있다. 첫째, 급성 뇌경색에서 강력한 자유유리기의 포획에 의한 자가방어적 대사작용으로 요산은 초기에 급격히 감소되고, 특히 재개통된 환자에서 감소가 더 크며 초기 임상적 경과도 좋다. 둘째, 시간에 따른 요산변화는 초기요산감소와 이후의 증가로 나눌 수 있는데, 이러한 요산의 변화 정도로 산화스트레스의 부담을 평가할 수 있고, 요산을 향후 혈관 재개통 치료의 전처치를 위한 후보물질로 사용할 수 있다. 셋째, 고용량의 알부민의 투여는 초기 뇌경색에서 요산의 소비를 방지하여 자유유리기에 의한 재관류 손상을 줄이지만 허혈-재관류 기전으로 이미 활성화된 xanthine oxidase 에 의한 요산의 생성 과다현상은 지속된다. 따라서 이러한 항산화 물질의 투여는 혈관의 재개통을 시도하려는 환자에서 더 필요할 수 있다. 또한

이미 활성화된 xanthine oxidase 의 활성을 줄일 수 있는 방법은 요산을 직접 투여하는 것이다. 즉, XO 대사 경로의 최종 산물인 요산의 투여가 음성피드백기전(negative feed-back mechanism)에 의해 XO 의 활성을 감소시키고, XO 대사작용의 부산물인 혈관 내 자유유리기의 발생을 줄일 수 있는 효과적인 방법이 될 수 있다.

참고문헌

Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP: Gout and coronary artery heart disease: the Framingham study. *J Clin Epidemiol* 41:237-242, 1988

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35-41, 1993

Aichner FT, Fazekas F, Brainin M, Polz W, Mamoli B, Zeiler K: Hypervolemic hemodilution in acute ischemic stroke: the Multicenter Austrian Hemodilution Stroke Trial (MAHST). *Stroke* 29:743-749, 1998

Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P: Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-causing aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 78: 6853-6862, 1981

Bang OY, Joo SY, Lee PH, Joo US, Lee JH, Joo IS, Huh K: The course of patients with lacunar infarcts and a parent arterial lesion: similarities to large artery vs small artery disease. *Arch Neurol* 61:514-519, 2004

Becker BF. Towards the physiological function of uric acid: *Free Radical Biol Med* 14:615-631, 1993

Becker LB: New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology *Cardiovasc Res* 61:461–470, 2004

Benzie IF, Chung W, Tomlinson B: Simultaneous measurement of allantoin and urate in plasma: analytical evaluation and potential clinical application in oxidant:antioxidant balance studies. *Clin Chem.* 45:901-904, 1999

Causse E, Pradelles A, Dirat B, Negre-Salvayre A, Salvayre R, Couderc F: Simultaneous determination of allantoin, hypoxanthine, xanthine, and uric acid in serum/plasma by CE. *Electrophoresis* 28:381-387, 2007

Chamorro A, Obach V, Cervera A, Reveilla M, Deulofeu R, Aponte JH: Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 33:1048-1052, 2002.

Chamorro A, Planas AM, Muner DS, Deulofeu R: Uric acid administration for neuroprotection in patients with acute brain ischemia. *Med Hypotheses* 62:173-176, 2004

Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC and Mecocci P: Potential markers of oxidative stress in stroke, *Free Radicals Biol* 39: 841–852, 2005

Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M, Pezzuto S, Cecchetti R, Ingegni T, et al: Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke* 31:2295-2300, 2000

Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 131:7-13, 1999

Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P: Uric acid-iron ion complexes: a new aspect of the anti-oxidant functions of uric acid. *Biochem J.* 235: 747–754, 1986

Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA.* 283:2404-2410, 2000

Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, Ryckborst KJ, Tamariz D: The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke. I. Physiological responses and safety results. *Stroke.* 37: 2100–2106, 2006

Granger DJ, Rutili G, McCord J: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 81:22-29, 1981

Griendling KK, FitzGerald GA: Oxidative stress and cardiovascular injury Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 108:1912-1916, 2003

Hasnain BI, Mooradian AD: Recent trials of antioxidant therapy: what should we be telling our patients? *Cleve Clin J Med* 71:327-334, 2004

Hellsten Y, Tullson PC, Richter EA, Bangsbo J: Oxidation of urate in human skeletal muscle during exercise. *Free Radic Biol Med*. 22:169-174, 1997

Heo JH, Han SW, Lee SK: Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med* 39:51-70, 2005

Hemodilution in Stroke Study Group: Hypervolemic hemodilution treatment of acute stroke. Results of a randomized multicenter trial using pentastarch. The Hemodilution in Stroke Study Group. *Stroke* 20:317-323, 1989

Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD, Parthasarathy S, Harrison DG, Fukai T: Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: Role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 22: 1402–1408, 2002

Italian Acute Stroke Study Group: Haemodilution in acute stroke: results of the Italian haemodilution trial. Italian Acute Stroke Study Group. *Lancet* 1;318-321, 1988

Jialal I, Devaraj S: Antioxidants and atherosclerosis: don't throw out the baby with the bath water. *Circulation* 107:926-928, 2003

Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al: Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 41:1183-1190, 2003

Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, et al: Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology*. 40:281-284, 1990

Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E: Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 28:957-960, 1997

Leinonen JS, Ahonen JP, Loennrot K, Jehkonen M, Dastidar P, Molnar G, et al: Low Plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *Stroke* 31:33-39, 2000

Maier CM, Hsieh L, Crandall T, Narasimhan P, Chan PH: Evaluating therapeutic targets for reperfusion-related brain hemorrhage. *Ann Neurol*. 59:929-938, 2006

McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312:159-163. 1985

Meneshian A, Bulkley GB: The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation* 9:161-175, 2002

Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, et al: Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 33:1551-1556, 2002

Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Ibarra B, Romero F, Arenillas JF, Alvarez-Sabin J: Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke*. 32:1079-1084, 2001

Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG: Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 148:131-139, 2000

Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, Tamariz D, Ginsberg MD: The ALIAS Pilot Trial: A Dose-Escalation and Safety Study of Albumin Therapy for Acute Ischemic Stroke--II: Neurologic Outcome and Efficacy Analysis. *Stroke*, 37:2107 – 2114, 2006

Polidori MC, Mecocci P, Frei B: Plasma vitamin C levels are decreased and correlated with brain damage in patients with intracranial hemorrhage or head trauma. *Stroke*. 32:898-902. 2001

Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL: Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 109:Suppl 1:IV6-IV19, 2004

Romanos E, Planas AM, Amaro S, Chamorro A: Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 27:14-20, 2007

Simie MG, Jovanovic SV: Antioxidation mechanisms of uric acid. *J Am Chem Soc.* 111: 5778–5782, 1989

Spranger M, Krempien S, Schwab S, Donneberg S, Hacke W: Superoxide dismutase activity in serum of patients with acute cerebral ischemic injury: Correlation with clinical course and infarct size. *Stroke.* 28:2425-2428, 1997

Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, Valavanidis A, Zhang H, Uppu RM, et al: Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys* 376:333-337, 2000

Touyz RM: Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 44:248-252, 2004

Uremura Y, Miller JM: Neurochemical analysis of focal ischemia in rats. *Stroke* 22:1548-53, 1991

Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Locke SJ: Quantitative measurement of the total, peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation: the important contribution made by plasma proteins. *FEBS Lett.* 187:33-37, 1985

Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR: Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 34:1951-1956, 2003

Wu X: Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 34:78-84, 1992

Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP: Uric acid protects neuron against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res* 53:613-625, 1998

Zweier JL, Kuppusamy P, Lutty GA: Measurement of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in postischemic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 85:4046-4050, 1988

Zweier JL, Talukder MA: The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury.
Cardiovasc Res. 70:181-190, 2006

Zweier JL: Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart.
Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem.* 263:1353-1357,
1988

- ABSTRACT-

Change of Uric Acid and its Clinical Implications in Acute Ischemic Stroke

Ji Man Hong

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

Supervised by Professor In Soo Joo

There is a well-recognized epidemiological link between elevated serum uric acid (UA) and increased cardiovascular risk. Most clinical studies have identified elevated serum UA concentration as a predictor of cardiovascular events such as myocardial infarction and stroke. On the other hand, UA is one of the most important natural antioxidant in plasma because its concentration is almost 10-fold higher than other antioxidants. Oxidative stress has been known as the main deteriorating factor during reperfusion conditions including acute stroke or myocardial infarct. In experimental studies, UA administration showed the cerebral protective effects against ischemia/reperfusion in a rat model of transient intraluminal middle cerebral artery occlusion and improved the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke. To determine whether UA plays a role as a biological marker of oxidative stress in acute stroke, we designed a retrospective, prospective, and clinical albumin trial study. We investigated clinical scores, infarction volume, UA and allantoin (UA's nonenzymatic metabolite), and compared variables between reperfusion and non-reperfusion stroke patients.

Part 1: A retrospective study. Among 875 patients with acute ischemic stroke in anterior circulation within 72 hours from symptom onset, 65 those including having follow-up UA levels within 14 days after symptom onset were assessed. We divided these into two groups: the ameliorating (A) group (improvement of NIHSS score ≥ 2 within 7 days) and the stable or deteriorating (S) group (improvement of NIHSS score < 2 within 7 days). In all patients, UA levels were significantly lowered in a follow-up (mean, 7 days) (5.78 ± 2.55 , 4.88 ± 1.88 mg/dl; $p < 0.001$). The early

changes of UA (initial UA – following UA) were significantly higher in A group than in S group (2.0 ± 2.1 , 0.2 ± 1.5 mg/dl; $p=0.001$). Petechial hemorrhagic infarction was also significantly higher in ameliorating group ($p=0.002$). Thus, these data suggest that the early change of UA might be a factor reflecting as an antioxidant activity against acute ischemic damage.

Part 2: A prospective study. Eighty-eight patients with mainly non-lacunar anterior circulation ischemic stroke (NIHSS ≥ 5) admitted within 24 hours (h) from symptom onset were prospectively studied. Serial NIHSS were evaluated on admission, at 24 h, 48 h, 7days, and 14 days. Serial UA was also measured on admission, at 48 h, 7 days, and 14 days. MRI including DWI and MRA (within 24 h), and follow-up brain imagings (CT or MRI angiogram, 72-96 hours) were performed. We divided the patients into two groups: 45 recanalization and 43 non-recanalization patients group. Basic demographics and hospital course did not differ between the groups except; higher frequency of thrombolysis therapy, early functional recovery (>4 NIHSS improvement within 24h), and higher frequency of petechial hemorrhage in reperfusion group. UA levels were 5.39 ± 1.58 mg/dl at baseline and fell into 4.22 ± 1.63 mg/dl at 48 h, and then gradually increased showing a quadratic function as J-shaped curve. Although initial UA levels did not differ in terms of the recanalization or non-recanalization (5.33 ± 1.73 , 5.45 ± 1.42 mg/dl; $p=0.739$), whereas they were strikingly declined at 48 h in the recanalization group (3.82 ± 1.65 , 4.64 ± 1.52 mg/dl; $p=0.018$), with more rapid increase in UA levels in reperfusion group showing the range of difference in UA levels were closer between them. Allantoin levels were significantly higher in the recanalization group than in the non-recanalization group (2.00 ± 2.56 , 0.40 ± 0.45 μ M; $p=0.003$). The early changes of UA (initial UA – UA at 48 h) were significantly correlated between infarct volume and allantoin. UA was rapidly consumed and metabolized into allantoin within several days in acute ischemic stroke, in order to maintain a self-defensive mechanism in terms of oxidative stress. Therefore, we might easily analyze the oxidative stress burden via a simple measurement of UA changes and therefore advocate that antioxidants therapy is effective in only patients with recanalized-vessel in acute ischemic stroke.

Part 3: A clinical albumin trial study. We prospectively studied 50 patients with moderate-to-severe ischemic stroke (NIHSS ≥ 5) within the middle cerebral arterial territory into one of two groups: the control group ($n=22$) received saline, whereas the albumin group ($n=28$) received either 40g or 80g of albumin within 24 h from

symptom onset. The serial NIHSSs, early UA levels changes (initial UA – UA at 48 h), and arterial recanalization by reviewing initial and follow-up MRA or CT angiogram were performed. No adverse effect occurred in relation to albumin therapy. The reduction of NIHSS scores during 14 days was significantly differed between control and albumin group. In the control group, UA levels were significantly decreased in consistent with previous our results, in albumin group, however, those were increased in relation to the albumin dosage and its treatment time dependent pattern. Moreover, more significant clinical improvement was revealed in patients with an albumin treatment, especially ones having patent or recanalized-vessel ($p=0.005$). Albumin therapy might be a safe and effective modality in acute ischemic stroke patients, especially in patients with recanalized-vessel.

From part 1 to part 3 of the studies, we revealed that the UA levels change is an important factor in acute stroke, especially in reperfused-stroke patients. This is the first human study demonstrating ischemia-reperfusion injury theory. Our results suggest that early UA change and allantoin may be the way of estimating the oxidative stress burden during the acute stroke. The supplementation of antioxidant might be beneficial in acute stroke patients if recanalization therapy were considered. Albumin treatment is a safe and effective modality in acute ischemic stroke, whereas it is unable to directly block the irreversible conversion of xanthine dehydrogenase (XDH) to xanthine oxidase (XO) in the setting of ischemia-reperfusion oxidative stress, which leads to the UA overproduction state. Therefore, the supply of UA would be the effective antioxidant treatment modality as well as the beneficial way neutralizing against the activated XO.

Key Words : uric acid, stroke, acute, ischemia-reperfusion, allantoin, antioxidant, albumin