

급성 허혈성 뇌졸중에서의 페닐에프린을 이용한 혈압 상승 요법

- 증례 보고 -

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과학교실

전 상 범 · 손 호 연

Induced Hypertension Using Phenylephrine in Patients with Acute Ischemic Stroke

- A Case Report -

Sang-Beom Jeon, M.D. and Hoyon Sohn, M.D.

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Decreased cerebral perfusion is associated with a poor prognosis for a patient suffering from acute ischemic stroke. Induced hypertension may improve the cerebral perfusion and stroke symptoms. However, there is not enough clinical evidence to support this therapy and it is rarely performed in daily practice. Here we report three patients with acute ischemic stroke and cerebral hypoperfusion who were successfully treated with induced hypertension using intravenous phenylephrine. Phenylephrine infusion may be a treatment option for patients suffering from acute ischemic stroke and cerebral hypoperfusion.

Key Words: hypertension, hypoperfusion, phenylephrine, stroke.

급성 뇌경색에서, 환자의 혈압이 낮으면 사망률이 높다.¹⁾ 뇌혈관이 정상일 경우, 혈압이 변하더라도 자동조절에 의해 뇌혈류는 일정하게 유지된다. 반면, 뇌경색 부위의 뇌혈관은 이러한 자동조절 능력이 손상되므로, 혈압이 저하되면 뇌혈류가 감소하고 혈압이 상승하면 뇌혈류도 함께 증가된다.^{2,3)} 따라서, 혈압 저하는 뇌혈류 감소를 일으켜 뇌경색 주변의 허혈반음영(ischemic penumbra)을 뇌경색으로 진행시킬 수 있다.^{1,4)} 이에 대해, 승압제를 이용하여 혈압을 높임으로써 허혈반음영 부위에 뇌혈류를 증가시킬 수 있다는 주장이 제기된 바 있다.⁵⁻⁷⁾ 그러나, 이에 대한 무작위 대조 연구 결과가 아직까지 없고 혈압 상승으로 인해 오히려 뇌부종과 뇌출혈이 발생할 수 있다는 우려 때문에⁸⁾ 이러한 치료법이 국내에서는 별로 사용되지 않는다. 특히, 저혈압이 없는 뇌경색 환자에게 승압제인 페닐에프린(phenylephrine)을 투여하는 치료에 대한 국내 보고는 찾기 힘들다.

본 저자들은, 영상 검사에서 뇌혈류 감소가 확인된 급성 뇌경색 환자들에게, 비록 저혈압이 없더라도 페닐에프린을 투여함으로써 뇌졸중 증상을 개선시킨 치료 경험이 있어서 이를 보고하는 바이다.

증례

1) 증례 1

71세 여자 환자가 실어증 및 우측 편마비를 주소로 내원하였다. 환자는 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증이 있었으며, 뇌경색의 과거력에 대해 최근까지 매일 아스피린 100 mg과 cilostazol 200 mg 등을 복용하면서 후유증 없이 정상적인 생활을 해왔다. 신경학적 검진에서 혼합성 실어증과 발음장애 및 Medical Research Council (MRC) 척도 grade IV의 우측 편마비가 관찰되었다. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 점수는 5점이었다. 확산강조영상에서 좌측 렌즈핵에 급성 뇌경색이 관찰되었고(Fig. 1A), 자기공명혈관조영술에서 좌측 중대뇌동맥 근위부의 폐색이 확인되었다(Fig. 1B). 뇌혈류 single photon emission computerized tomography (SPECT)에서 좌측 중대뇌동맥 영역의 혈류가

논문접수일 : 2010년 5월 20일, 승인일 : 2010년 8월 17일
책임저자 : 전상범, 서울시 송파구 아산병원길 86
울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과
우편번호: 138-736
Tel: 02-3010-3440, Fax: 02-474-4691
E-mail: sbjeonmd@gmail.com

감소되어 있었고, acetazolamide 부하 시 혈관예비력 저하가 확인되었다(Fig. 1C). 이에 대해 두개외-두개내 동맥측로술을 시행하고자 하였으나, 최근까지 항혈소판제제를 복용하고 있었기 때문에 이를 중단하고 1주일 가량 경과 후 수술을 시행하기로 하였다. 그 동안 생리식염수 60 cc/hr 및 hy-

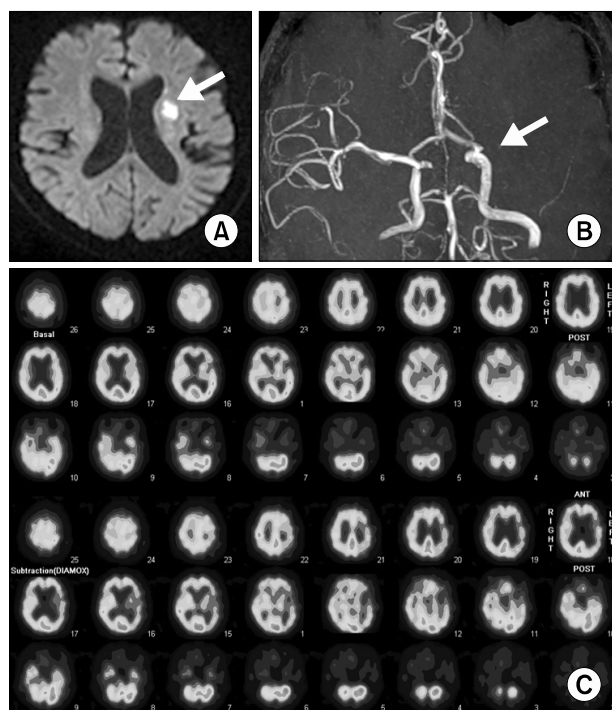


Fig. 1. Diffusion-weighted imaging revealed an acute infarction in the left lentiform nucleus (A). Magnetic resonance angiography showed an occlusion in the left middle cerebral artery (B). Acetazolamide single photon emission computerized tomography (SPECT) showed hypoperfusion (upper three rows) and decreased perfusion reserve (lower three rows) in the left middle cerebral artery territory (C).

droxyethyl starch 20 cc/hr 지속 정주와 더불어 하루 2회 nadroparin 5700 단위 피하 주사를 처방하였다. 하지만, 입원 2 일째부터 환자의 실어증과 편마비가 악화화 호전을 반복하면서 점차 진행하였다. 실어증과 발음장애가 악화되고 우측 편마비도 MRC grade III로 진행된 상태에서(NIHSS 10점) 자기공명영상 검사를 추적 시행하였으나 새로운 병변은 관찰되지 않았다. 이에 대해, 본 저자들은, 뇌혈류를 증가시키는 치료가 환자의 증상 개선에 도움이 될 수 있을 것으로 판단하였다. 하지만, 생리식염수 500 cc를 30분에 걸쳐 추가 투여하고 hydroxyethyl starch 주입 속도를 40 cc/hr로 늘였음에도 불구하고 환자의 증상은 별로 개선되지 않았다. 이 때의 반복 측정된 수축기 혈압은 120–140 mmHg이었다. 본 저자들은 승압제를 사용하여 환자의 혈압을 20% 가량 높여 보기로 하였다. 페닐에프린 정맥 주사를 0.2 μ g/kg/min으로 시작하여 점차 증량하였다. 이후 0.5 μ g/kg/min까지 증량 후 목표 수축기 혈압인 150–170 mmHg에 도달하였고 환자의 증상은 개선되기 시작하였다. 이후, 측정된 혈압에 따라 페닐에프린 용량을 가감하면서 목표 혈압 범위를 유지하였다. 증상이 호전된 상태에서(NIHSS 4점) 예정된 두개외-두개내 동맥측로술을 시행 했으며, 이후 페닐에프린을 중단하였다. 9일간의 페닐에프린 주입 기간 중 수축기/이완기 혈압이 202/90 mmHg까지 상승된 적이 두 번 있었으나, 페닐에프린의 부작용은 관찰되지 않았다(Table 1).

2) 증례 2

고혈압, 고콜레스테롤혈증, 흡연, 음주의 위험인자를 가진 57세 남자 환자가 실어증 및 우측 편마비를 주소로 내원하였다. 신경학적 진찰에서, 초피질성 감각 실어증, 발음장애, 우측 안면마비, MRC grade IV의 우측 편마비가 관찰되었다(NIHSS 5점). 확산강조영상에서 좌측 렌즈핵과 대뇌부챗살 부위에 급성 뇌경색 병변이 관찰되었고, 자기공명혈관조영에서 양측 중대뇌동맥 근위부의 심한 협착이 확인되었다.

Table 1. Clinical Features of Patients with Induced Hypertension

| | Case | | |
|---------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|
| | 1 (F/71) | 2 (M/57) | 3 (M/75) |
| Stroke territory | L MCA | L MCA | L cerebellum |
| Stroke mechanism | LAA | LAA | LAA/CE |
| Neurological deficits | Aphasia, R hemiparesis | Aphasia, R hemiparesis | Vertigo, ataxia |
| Baseline SBP | 120–140 | 140–154 | 140–154 |
| Target SBP | 150–170 | 160–180 | 160–180 |
| Maximum SBP | 202 | 216 | 176 |
| BP on discharge | 126/66 | 134/72 | 130/70 |
| Duration of phenylephrine | 9 days | 7 days | 9 days |

BP: blood pressure (systolic/diastolic, mmHg); SBP: systolic blood pressure (mmHg); Target SBP: target SBP as 20% above baseline determined by attending neurologists; Maximum SBP: the highest, unexpected SBP above target range during the continuous infusion of phenylephrine; BP on discharge: the last BP before discharge; L: left; R: right; MCA: middle cerebral artery; LAA: large artery atherosclerosis; LAA/CE: undetermined etiology as LAA or cardioembolism.

관류강조영상 및 뇌혈류 SPECT에서 좌측 중대뇌동맥 영역의 혈류 감소와 혈관에비력 저하를 관찰할 수 있었다. 입원 후 충분한 수액 요법과 항혈소판제 투여에도 불구하고 환자의 증상은 호전과 악화를 반복하였다(악화 시 NIHSS 8 점). 이에 대해, 좌측 중대뇌동맥의 스텐트 삽입술을 계획하면서 일주일간 페닐에프린을 지속 정주하던 중 증상이 안정화 되었다(NIHSS 5점). 환자는 추가적인 스텐트 시술을 원하지 않았기 때문에 약물 치료만 하면서 퇴원하였다 (Table 1).

3) 증례 3

고혈압, 고콜레스테롤혈증, 관상동맥질환, 심방세동의 위험인자가 있던 75세 남자 환자가 어지럼증을 주소로 내원하였다. 환자는 발병 당일까지 매일 아스피린 100 mg과 clopidogrel 75 mg을 복용하고 있었다. 진찰상, 발음장애, 안진, 양측 상하지 실조, 기립불능증이 관찰되었다. 확산강조영상에서는 좌측 소뇌에 급성 뇌경색을 시사하는 작은 병변만 관찰되었으나(Fig. 2A), 관류강조영상에서 관류 감소 부위가 뇌간 전체와 양측 소뇌를 포함할 정도로 넓었고(Fig. 2B), 자기공명혈관조영에서 양측 척추 동맥 원위부의 폐색이 확인되었다(Fig. 2C). 이에 대해, 기존 투약에 cilostazol 200 mg/day를 추가하였고, 증상 악화 시 척추 동맥에 스텐

트를 삽입하거나 두개외-두개내 동맥측로술을 시행하기로 하였다. 아울러, 생리식염수 60 cc/hr 및 hydroxyethyl starch 30 cc/hr를 주입하였으나, 수축기 혈압은 140-154 mmHg 정도로 응급실 내원 당시(154 mmHg)에 비해 그다지 상승하지 않았다. 페닐에프린 0.3 µg/kg/min를 추가하여 0.5 µg/kg/min으로 증량 후, 기존 혈압보다 20% 정도 상승하였다. 이후 환자의 증상은 점차 개선되어, 수일 후 어지럼증이 심하지 않고 부축 없이 혼자 걸을 수 있을 정도로 호전되었다. 추가적인 시술이나 수술은 시행하지 않았으며, 페닐에프린을 점차 감량하여 입원 9일째부터는 중단하였다. 입원 11일째 수축기/이완기 혈압 130/70 mmHg 상태에서 증상 호전된 채로 퇴원하였다(Table 1).

고 찰

본 연구는, 뇌혈관의 협착 또는 폐색으로 인하여 뇌혈류가 감소될 경우 페닐에프린 정맥 투여를 통해 혈압을 높임으로써 뇌경색 증상을 개선시킬 수 있었던 증례에 대한 보고이다. 저혈압 상태가 아니더라도 환자의 혈압을 20% 가량 상승시키는 것을 목표로 하였으며, 이에 따른 별다른 부작용은 관찰되지 않았다.

뇌혈관이 폐색되면, 허혈의 중심부는 괴사되어 뇌경색이 되지만, 그 주변부에는 신경 기능이 감소되어 있으나 뇌혈류가 회복되면 소생 가능한 영역, 이른바 허혈반응영이 존재할 수 있다. 최근 각종 영상 기술의 발달로 인해 급성 뇌경색, 뇌혈류 감소 영역, 뇌혈관의 폐색 또는 협착 정도 등을 쉽게 알 수 있다. 관류강조영상에서 보이는 저관류 부위와 확산강조영상에서 확인되는 급성 뇌경색의 차이에 해당하는 영역은 허혈반응영으로 간주될 수 있다.⁹⁾ 따라서, 뇌경색 환자에게서 허혈반응영이 확인될 경우, 뇌혈류를 개선시켜서 허혈반응영 부위가 뇌경색으로 진행되는 과정을 차단하는 치료가 필요하다.

페닐에프린을 정맥 주사하면 전신 혈압을 상승시켜서 뇌혈류를 증가시킬 수 있다.^{7,10,11)} Rordorf 등은 급성기 뇌경색 환자를 대상으로 페닐에프린을 이용한 혈압 상승 요법으로 환자의 증상을 개선시켰다는 보고를 하였고, 이러한 치료가 충분히 실행가능하며, 비교적 안전하고, 적어도 일부 환자에서는 효과가 있다고 주장하였다.^{12,13)} Hillis 등도 페닐에프린을 이용한 혈압 상승 요법으로 뇌경색 환자의 인지기능을 포함한 신경학적 증상들을 개선시킬 수 있었다.¹⁴⁾ Koenig 등도 허혈반응영이 확인된 환자들의 혈압을 높였을 때 증상 개선을 기대할 수 있다고 주장하였다.¹⁵⁾ 하지만, 아직까지 뇌경색 환자를 대상으로 한 혈압 상승 요법에 대한 무작위 대조 연구 결과는 없다.

혈압을 높이기 위해 기존에 복용하던 혈압약을 중단하는 방법, 정질액 또는 교질액을 주입하는 수액 요법, 승압제

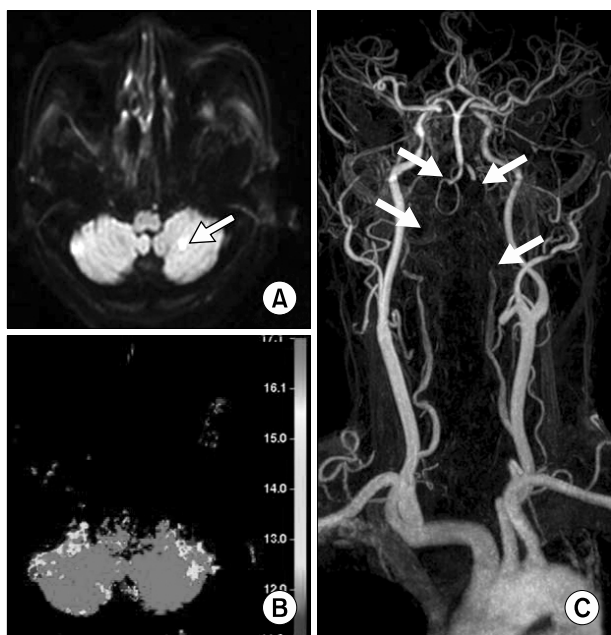


Fig. 2. Diffusion-weighted imaging showed a small, acute infarction in the left cerebellum (A). Perfusion-weighted imaging (mean transit time map) revealed marked hypoperfusion in brain stem and bilateral cerebellar hemispheres (B). Magnetic resonance angiography showed occlusions of bilateral vertebral arteries (C).

투여 등을 고려할 수 있다.¹⁵⁾ 그 중, 본 증례에 처방된 페닐에프린은 $\alpha 1$ 아드레날린 수용체에 선택적으로 작용하는 약제이며, 말초 혈관을 수축시킴으로써 전신 혈압을 상승시킨다.⁸⁾ $\alpha 1$ 수용체는 말초 동맥에는 풍부하게 존재하지만 뇌 혈관에는 별로 없다.¹⁶⁾ 따라서, 페닐에프린 주입 시 뇌혈관 수축 작용은 거의 일어나지 않는다.^{17,18)} 게다가, 이는 승압제로서 보편적으로 사용되는 노르에피네프린이나 도파민과는 달리 β 수용체에는 거의 작용하지 않으므로 심장에 미치는 직접적인 영향이 별로 없다. 따라서, 페닐에프린은 뇌경색 환자에게 정도의 혈압 상승을 유도하기에 유용한 약제라고 판단된다. 하지만, 말초 동맥 수축 작용으로 인해 사지 말단이나 위장관 괴사를 일으킬 가능성이 있으므로 주의를 요하며, 심장이나 신장 기능이 감퇴된 환자에게 처방할 때는 특히 주의를 기울일 필요가 있다.¹²⁾

본 저자들은 페닐에프린 투여를 통해 환자들의 증상을 호전시킬 수 있었다. 하지만, 이러한 효과가 과연 페닐에프린 때문이었는지 확인하기는 힘들다. 증상 호전이 뇌경색의 자연 경과일 수 있고 병행된 다른 치료의 효과 때문일 수도 있다. 만약, 페닐에프린을 중단한 후 증상이 악화되었고 다시 투여했을 때 호전되었다면 페닐에프린의 효과에 대해 확신할 수 있을 것이다. 아울러, 페닐에프린을 중단하고 재개하는 과정 중 뇌 관류 검사를 반복했다면 페닐에프린 투여에 의한 관류 변화 여부를 확인할 수 있고, 이러한 변화가 환자의 증상에 어떤 영향을 미치는지에 대해서도 유익한 정보를 얻을 수 있다. 본 저자들은 뇌 혈류 감소가 확인된 환자들에게만 페닐에프린을 투여하고자 하였다. 그 결과, 두 환자의 뇌경색 기전은 큰동맥 죽상경화증이었고 다른 한 명의 기전은 큰동맥 죽상경화증 또는 심장성 색전으로 불분명하였다. 따라서, 본 연구의 결과만으로는 페닐에프린 투여의 효과가 뇌경색의 기전에 따라 다른지 알 수 없다.

본 저자들은, 뇌혈관의 폐색 또는 협착으로 인하여 뇌혈류가 감소된 급성기 뇌경색 환자들에게 페닐에프린 정맥 투여를 통해 혈압을 높임으로써 그들의 신경학적 증상을 개선시킬 수 있었다. 향후 급성기 뇌경색에서의 페닐에프린 사용 적응증에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA; IST Collaborative Group: Blood pressure and clinical outcomes in the international stroke trial. *Stroke* 2002; 33: 1315-20.
- 2) Olsen TS, Larsen B, Herning M, Skriver EB, Lassen NA: Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. Evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke* 1983; 14: 332-41.
- 3) Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of induced hypertension on intracranial pressure and flow veloc-

- ities of the middle cerebral arteries in patients with large hemispheric stroke. *Stroke* 2002; 33: 998-1004.
- 4) Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, et al: Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke* 1999; 30: 2043-52.
- 5) Denny-Brown D: The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of "vasospasm". *Med Clin North Am* 1951; 35: 1457-74.
- 6) Brawley BW, Strandness DE Jr, Kelly WA: The physiologic response to therapy in experimental cerebral ischemia. *Arch Neurol* 1967; 17: 180-7.
- 7) Shin HK, Nishimura M, Jones PB, Ay H, Boas DA, Moskowitz MA, et al: Mild induced hypertension improves blood flow and oxygen metabolism in transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 2008; 39: 1548-55.
- 8) Wityk RJ. Blood pressure augmentation in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2007; 261: 63-73.
- 9) Fisher M, Albers GW: Applications of diffusion-perfusion magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke. *Neurology* 1999; 52: 1750-6.
- 10) Chalela JA, Dunn B, Todd JW, Warach S: Induced hypertension improves cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 64: 1979.
- 11) Zazulia AR, Videen TO, Powers WJ: Symptomatic autoregulatory failure in acute ischemic stroke. *Neurology* 2007; 68: 389-90.
- 12) Rordorf G, Cramer SC, Efirid JT, Schwamm LH, Buonanno F, Koroshetz WJ: Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. Clinical effects and safety. *Stroke* 1997; 28: 2133-8.
- 13) Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS: A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* 2001; 56: 1210-3.
- 14) Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, Torbey M, Ziai W, Beauchamp NJ, et al: A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 236-46.
- 15) Koenig MA, Geocadin RG, de Grouchy M, Glasgow J, Vimal S, Restrepo L, et al: Safety of induced hypertension therapy in patients with acute ischemic stroke. *Neurocrit Care* 2006; 4: 3-7.
- 16) Bevan JA, Duckworth J, Laher I, Oriowo MA, McPherson GA, Bevan RD: Sympathetic control of cerebral arteries: specialization in receptor type, reserve, affinity, and distribution. *FASEB J* 1987; 1: 193-8.
- 17) Ferrari-DiLeo G, Potter LT: Alpha-adrenoreceptors and muscarinic receptors in human pial arteries and microvessels: a receptor binding study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 458-64.
- 18) Starke K, Docherty JR: Alpha 1- and alpha 2-adrenoreceptors: pharmacology and clinical implications. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3(Suppl 1): 14-23.