

치료적 저체온요법의 생리학적 기전

서울대학교 의과대학 신경과학교실

고 상 배

Physiologic Mechanism of Therapeutic Hypothermia

Sang-Bae Ko, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Therapeutic hypothermia (TH) has been recognized in recent decade since the success of two landmark randomized clinical trials in patients with out-of-hospital cardiac arrest. Moreover, TH has been tried in a myriad of neurologic diseases for various purposes such as 1) for controlling an elevated intracranial pressure in patients with huge ischemic stroke or intracerebral hemorrhage, or 2) for aiming at neuroprotection in acute brain injury. Here, we will briefly review the physiologic changes occurring with TH.

J Neurocrit Care 2014;7(1):1-5

Key Words: Therapeutic hypothermia; Mechanism; Neuroprotection; Physiology

서 론

저체온요법이 신경학적 예후를 호전시킨다는 점은 다양한 뇌질환 모델에서 이미 여러 번 제시되고 증명된 바 있지만, 본격적으로 임상에서 널리 사용되기 시작한 것은 2002년 이후다. 동시에 발표된 두 개의 무작위배정 임상연구에서, 응급실에 내원한 병원 밖 심정지(out of hospital cardiac arrest) 환자들이 자발순환이 회복되어도 의식회복이 완전하지 못한 경우, 치료적 저체온요법을 사용하여 체온을 32-34°C로 12-24시간 유지하면 신경학적 예후가 호전됨을 보여, 저체온요법의 신경보호 효과를 임상적으로 증명해 주었다.^{1,2} 최근 논문에 따르면, 심정지 환자에서 체온 유지 수준을 어느 정도로 해야 할지에 대해서는 이견이 있지만, 정상 이하의 체온을 유지하여야 한다는 점은 분명하다.³ 뇌손상 후 발생하는 발열은 신경학

적 이차 손상을 유발하기 때문에, 저체온요법을 통해 신경보호 효과를 기대해 볼 수 있다.

심정지 환자들은 소생치료(resuscitation therapy)이후 재관류 손상(reperfusion injury)을 겪게 되면서 이차적으로 뇌손상이 유발되어 신경학적 예후가 좋지 않다는 것이 알려지게 되었고, 치료적 저체온요법이 심정지 환자의 신경학적 예후를 호전시키므로, 저체온요법의 신경보호 기전에 대한 연구는 대부분 허혈-재관류손상에 대하여 이루어져 왔다. 한편, 신경중환자실에서는 치료적 저체온요법을 심정지 환자 이외에도 다양한 종류의 뇌손상 환자들에게 적용하고 있다. 그들 중 상당수는 뇌병변의 크기가 큰 허혈뇌졸중이나 뇌출혈 환자들로, 뇌압이 상승하여 만니톨이나 고장성 식염수(hypertonic saline) 등의 삼투압제제(osmotic agent)를 투약하더라도 뇌부종이 잘 조절되지 않는 경우이다. 그 외에도 외상성 뇌손상(traumatic brain injury)이나 간질중첩증 및 척수 손상 환자들에서도 산발적으로 치료적 저체온요법이 시도되고 있다. 이 논문은 저체온요법이 신경보호 효과를 유도하는 기전을 자세히 이해하여 실제 환자들에게 적용할 수 있는 기반을 닦는 것을 목표로 한다.

Received: November 16, 2013 / **Revised:** December 4, 2013

Accepted: December 5, 2013

Address for correspondence: Sang-Bae Ko, MD, PhD
Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-4759, Fax: +82-10-3590-2767
E-mail: sangbai1378@gmail.com

본 론

뇌대사의 감소(metabolic inhibition)

체온이 1°C도 저하될 때마다 뇌대사(cerebral metabolism)는 약 6%-10% 정도 감소하며 체온이 32°C 이하로 감소되면 정상 체온상태와 비교하면 약 50% 정도의 대사량이 유지되는 것으로 알려져 있다.⁴ 저체온요법이 대사량을 줄이는 것은 겨울에 동면을 하는 동물들에게 잘 알려진 내용으로, 체온을 낮추어 최소한의 대사량을 유지하면 먹이를 먹지 않고서도 장기간 생존이 가능한 이론적 근거가 된다. 치료적 저체온요법은 뇌의 산소-포도당 대사를 감소시키는데, 생존에 필요한 산소와 포도당의 소모가 줄어들게 되면, 허혈성 조건에서 산소와 포도당 공급이 제한되어도 뇌세포가 더 오랜 기간 동안 손상을 입지 않고 버틸 수 있게 된다.⁵

개를 대상으로 체온조절에 따른 산소대사량을 연구한 결과에 따르면, 체온을 37°C에서 27°C까지 낮추는 과정에서는 10°C의 체온 차이에서 산소대사량이 약 60% 가량 줄어들지만 뇌파의 변화는 미미하고, 체온을 17°C까지 낮추면 뇌파가 급격히 느려지면서 산소대사량이 정상체온의 10% 수준으로 유지되는 것을 확인해 볼 수 있다. 이처럼 뇌의 산소는 뇌세포의 전기적 활성도를 유지하기 위한 부분 및 전기적 활동과 무관한 구조적 유지를 위해 약 절반씩 소비된다.⁶ 일반적으로 사용되는 저체온요법에서는, 체온 저하가 과도하게 유도하지 않기 때문에 주로 뇌의 전기적 기능에 미치는 영향을 미미하게 된다.

뇌의 대사와 뇌혈류는 밀접하게 조절되고 있기 때문에, 뇌대사량이 줄어들게 되면 뇌혈류는 대사량에 비례하여 감소하게 된다. 하지만 감소된 대사량에 맞추어 뇌혈류가 감소하게 되므로, 뇌혈류가 10 mL/100g/min 이하의 수준으로 줄어들게 되더라도 허혈뇌손상은 발생하지 않고 저체온요법을 중단하면 뇌혈류가 다시 상승하게 된다. 이처럼 허혈뇌손상을 유발하지 않는 수준으로 감소한 뇌혈류는 결국 뇌혈액량(cerebral blood volume) 감소에 기여하므로, 두개골내의 뇌혈액용적을 감소시켜 뇌압을 낮추어 주게 되는 효과를 가진다. Monro-Kelly 이론에 따르면 두개골내 용적은 뇌실질, 뇌척수액 및 혈액의 세 부분이 8:1:1의 비율로 점유하고 있으며 그 총 합은 항상 동일하게 유지된다. 한 분획의 부피가 증가하면 다른 부분이 보상작용으로 줄지 않으면 뇌압이 상승하게 된다. 뇌부종으로 인한 뇌실질용적 상승에 따라 뇌압이 증가하면 저체온요법을 이용해 뇌혈액용적을 감소시킴으로 뇌압을 조절할 수 있게 되는 것이다. 뇌압조절을 목적으로 하는 저체온요법은 일반적으로 35.5°C 이하의 체온을 목표로 하여 시도되고 뇌압이 적절하게 조절되지 않으면 심정지 환자들처럼 33°C까지 체온을 낮추기도 한다. 그 외에도 뇌압 감소를 유도하는 기전으

로는 항염증 효과와 뇌부종에 대한 직접적 조절작용이 있는 것으로 알려지고 있다.

여러 메타분석 결과를 미루어보면 저체온요법이 뇌압을 감소시키는 정도는 평균 10 mmHg 정도로 알려져 있는데, 이는 통상적으로 많이 사용하는 과호흡법(6 mmHg), 만니톨(8 mmHg), 바비튜레이트 혼수요법(8 mmHg)과 비교하여도 거의 대등하거나 우월하다.⁷

신경보호 효과: 허혈연쇄반응(ischemic cascade)의 조절

허혈성 손상으로 인해 산소-포도당공급이 중단되면, ATP의 결핍으로 인해 세포막 Na-K ATPase의 기능이 소실되고 이로 인해 세포외부로 Na를 펴내지 못하면 세포 내 Na 농도가 급격히 상승하면서 세포막전위를 상승시켜 전압 작동 칼슘 통로(Voltage gated Ca channel)가 활성화되고, 칼슘이 세포 내로 흘러 들어오게 되면서 세포가 사멸에 이르게 된다. 세포막 Na-K ATPase의 기능소실에 따라 세포 외부의 K 농도는 상승하게 되고, K의 유출은 결국 세포 외액에 흥분성 아미노산의 축적을 유도하게 되는데, 이 기전에는 별아교세포(astrocyte)에서 흥분성 아미노산인 Glutamate 흡수가 줄어들고 세포의 탈분극(depolarization)으로 인해 흥분성 아미노산의 분출이 계속되기 때문이다.⁸ 흥분성 아미노산에 의한 자극이 계속되게 되면 세포는 손상을 받아 이차적인 세포사멸이 유도되게 된다. 한편 세포 내로 Na이 이동하는 과정에서 수분이 함께 들어오기 때문에 세포독성부종(cytotoxic edema)가 발생하게 된다. 치료적 저체온요법은 이러한 허혈성손상의 연쇄반응에 작용하여 신경보호 효과를 갖게 되므로, 허혈성 뇌졸중 환자들에서 신경보호 효과 및 부종조절을 목적으로 하여 여러 연구가 진행되어 왔고 현재도 많은 연구가 진행 중이다.⁹⁻¹⁷ 이처럼, 저체온요법은 허혈뇌손상이 발생하는 대부분의 단계에 영향을 미쳐 신경보호 효과를 가지는 것으로 알려져 있다.¹⁸

신경보호 효과: 항염증작용

뇌 손상이 발생한 직후에는 선천면역(innate immunity)을 기반으로 한 염증반응이 발생하며, 그로 인한 미세아교세포의 활성화(microglial activation)는 이차적 염증성 뇌손상에 있어 매우 중요한 역할을 한다. 치료적 저체온요법은 체액면역(humoral immunity)과 세포면역(cellular immunity) 모두에 영향을 미쳐 염증조절 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 뇌손상과 염증반응은 양날의 칼과 같아서, 지속적인 염증억제작용은 뇌의 가소성(plasticity)을 저하시키므로 회복에 도움이 되지 않는다는 보고가 많지만 뇌손상의 초기에는 염증반응에 의하여 뇌손상이 더욱 악화되는 경우가 많기 때문에, 손상초기 항염증작용은 도움이 된다는 점이 잘 알려져 있다. 실험적

으로 Wistar rat에서 분리해낸 미세아교세포를 33도에서 72시간 동안 배양하였을 때 염증성 사이토카인을 분비하는 정도가 현격히 감소하였고 백서(Sprague-Dawley)를 이용한 허혈뇌졸중모델에서 저체온요법을 시행하면, 허혈손상 후에 TNF- α mRNA, IL-6 mRNA가 감소되는 것이 알려져 있고, 이는 뇌경색 크기 감소로 이어졌다.¹⁹ 염증반응의 종결점에는 전사인자(transcription factor)인 NF- κ B가 있고, 저체온요법은 NF- κ B의 억제체를 통해 이루어진다는 결과도 있다. 뇌외상 환자를 대상으로 한 임상 연구에서도 저체온요법으로 치료한 환자들의 IL-6의 농도가 더 낮고, 이는 6개월 글래스고 결과계수(Glasgow outcome scale)의 호전으로 이어졌다.²⁰ 이처럼 저체온요법은 실험적으로나 임상적으로나 항염증작용을 통한 세포보호효과가 있는 것으로 알려져 있어, 이를 근거로 하여 뇌막염 환자들에게도 저체온요법을 적용하려는 시도가 이루어지고 있다.

신경보호 효과: 항세포자멸사(anti-apoptosis)

세포손상에 의해 초래되는 세포자멸사(apoptosis)는 크게 두 가지 방향으로 알려져 있다. 세포 내의 사립체손상에 의해 촉발되는 내인성경로(intrinsic pathway)와 세포신호전달로 인해 사망수용체(death receptor)를 매개로 시작되는 외인성경로(extrinsic pathway)가 그것이다. 저체온요법은 위 두 가지 경로에 모두 작용하는 것으로 알려져 있다.²¹ 흥미롭게도 세포자멸사의 초기단계에 작용하기 때문에 사립체의 기능도 보전하면서 흥분성신경전달물질의 과활성도 억제하는 것으로 알려지고 있다.²² 내인성경로에는 BCL 2 계열을 조절하고, 사이토크롬 c 분비를 억제하며, 캐스페이즈(caspase) 활성을 억제하여 세포자멸사를 방지하게 된다.^{23,24} 외인성경로를 통한 신호전달은 FAS 리간드가 세포막 표면에 있는 FAS와 결합하여 일어나며 그 하부의 캐스페이즈-8을 활성화시켜 세포자멸사가 촉발된다. FAS 리간드가 FAS에 신호를 전달하기 위해서는 작은 크기로 일단 분해되어야 하는데, 저체온요법은 이 분해과정을 억제하여 외인성경로를 통한 세포자멸사를 방지하는 효과를 갖는다.²⁵

신경보호 효과: 항산화손상의 조절

재관류 시에 산소공급이 늘어나게 되면 과산화수소(hydrogen peroxide), 초과산화물(su-peroxide 등 산소자유기(oxygen free radical)에 의해 세포막 지질에 과산화작용(peroxidation)이 발생하고 이는 세포막의 손상을 초래하여 세포가 사멸되게 된다. 산화손상은 염증반응과도 연결되어 TNF- α 와 IL-1을 매개로 염증반응이 촉발되기도 한다. 개와 저빌(gerbil)을 대상으로 한 연구에 따르면, 재관류시기에 저체온요법을 시행하면 산소대사가 줄고 산소자유기에 의한 손상이 감소하여 뇌손상이 줄

게 된다.²⁶⁻²⁸

혈액뇌장벽의 보호 효과

허혈-재관류 손상이 발생하면 혈액뇌장벽(blood brain barrier)에 손상이 발생하게 된다. 이는 혈관내세포의 투과도가 증가하게 되어 혈관부종(vasogenic edema)로 이루어지는데, 이러한 일련의 과정에는 혈관주변의 기질(matrix)을 분해하는 기질 금속단백분해효소(matrix metalloproteinase)의 활성화가 중요한 역할을 한다.²⁹ 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)에 의해 매개되어 산화질소(nitric oxide)가 분비되면서 시작되고, 기질 금속단백분해효소-9의 활성화로 인해 세포주변의 기질이 분해되어 혈관투과도가 증가하여 부종과 출혈성변화 등의 이차 손상이 발생한다. 저체온요법이 이 과정을 억제해주는 증거는 매우 많다.³⁰⁻³²

기타 보호 효과

기타 효과로는 세포막 Na-K ATPase가 망가지더라도 세포 내로 이온-수분의 유입을 직접 방해한다는 연구 결과가 있어 직접적인 항부종 효과를 갖고 있는 것으로 보인다.³³ 또한, 저체온요법은 항응고 효과를 갖기에 출혈 부작용이 증가하는 단점이 있기도 하나, 허혈손상이 발생한 뒤에는 다시 혈관이 막히는 것을 방지하는 면에서는 도움이 될 수도 있다. 일반적으로 혈액응고인자는 33도 이하의 중증도 저체온요법을 시도할 때에 의미 있는 활성도 저하를 보이며, 35도 정도의 저체온요법에서는 크게 문제가 되지 않는다. 그 외에 세포의 흥분을 조절하여 경련 발작을 억제하고 이로 인한 이차 손상을 방지하는 효과를 갖기도 한다.

결 론

신경중환자실의 다양한 환자에게 치료적 목적으로 시도되고 있는 저체온요법이 갖는 생리적 효과에 대해 알아보았다. 그 기전이 다양하고 대부분의 세포가 손상되는 기전에 공통적으로 광범위하게 보호 효과를 나타내기 때문에 저체온요법은 신경계 중환자들에서 치료적 목적으로 사용되는 빈도가 더욱 증가할 것으로 보인다. 저체온요법이 가지는 보호 효과는 새로운 치료약제와 결합되었을 때에 상승효과(synergy) 효과를 보일 수 있는 근거가 있기에, 신약물 개발과 함께 뇌질환 치료에 있어 지속적인 발전을 보일 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-

- of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
2. HACA, Study, Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
 3. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees c versus 36 degrees c after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.
 4. Hagerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjo BK. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J Neurochem* 1975;24:311-6.
 5. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008;371:1955-69.
 6. Lanier WL. Cerebral metabolic rate and hypothermia: Their relationship with ischemic neurologic injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995;7:216-21.
 7. Schreckinger M, Marion DW. Contemporary management of traumatic intracranial hypertension: Is there a role for therapeutic hypothermia? *Neurocrit Care* 2009;11:427-36.
 8. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:287-92.
 9. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-6.
 10. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: The copenhagen stroke study. *Stroke* 2000;31:2251-6.
 11. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jaus M, Davis SM, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): A feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 2004;63:312-7.
 12. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): An open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:1847-54.
 13. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001;32:2033-5.
 14. Lyden PD, Allgren RL, Ng K, Akins P, Meyer B, Al-Sanani F, et al. Intravascular cooling in the treatment of stroke (ictus): Early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005;14:107-14.
 15. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J. Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79-85.
 16. Martin-Schild S, Hallevi H, Shaltoni H, Barreto AD, Gonzales NR, Aronowski J, et al. Combined neuroprotective modalities coupled with thrombolysis in acute ischemic stroke: A pilot study of caffeine and mild hypothermia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:86-96.
 17. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ictus-l): Final results. *Stroke* 2010;41:2265-2270
 18. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989;20:904-10.
 19. Xiong M, Yang Y, Chen GQ, Zhou WH. Post-ischemic hypothermia for 24h in p7 rats rescues hippocampal neuron: Association with decreased astrocyte activation and inflammatory cytokine expression. *Brain Res Bull* 2009;79:351-7.
 20. Aibiki M, Maekawa S, Ogura S, Kinoshita Y, Kawai N, Yokono S. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma il-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 1999;16:225-32.
 21. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:267-78.
 22. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: Neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;39:55-73.
 23. Liu L, Yenari MA. Therapeutic hypothermia: Neuroprotective mechanisms. *Front Biosci* 2007;12:816-25.
 24. Zhang H, Xu G, Zhang J, Murong S, Mei Y, Tong E. Mild hypothermia reduces ischemic neuron death via altering the expression of p53 and bcl-2. *Neurol Res* 2010;32:384-9.
 25. Cunningham LA, Wetzel M, Rosenberg GA. Multiple roles for mmps and timp3 in cerebral ischemia. *Glia* 2005;50:329-39.
 26. Lei B, Tan X, Cai H, Xu Q, Guo Q. Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke* 1994;25:147-52.
 27. Kubota M, Nakane M, Narita K, Nakagomi T, Tamura A, Hissaki H, et al. Mild hypothermia reduces the rate of metabolism of arachidonic acid following postischemic reperfusion. *Brain Res* 1998;779:297-300.
 28. Lei B, Adachi N, Arai T. The effect of hypothermia on h2o2 production during ischemia and reperfusion: A microdialysis study in the gerbil hippocampus. *Neurosci Lett* 1997;222:91-4.
 29. Fischer S, Clauss M, Wiesnet M, Renz D, Schaper W, Karliczek GF. Hypoxia induces permeability in brain microvessel endothelial cells via vegf and no. *Am J Physiol* 1999;276:C812-20.
 30. Fischer S, Renz D, Wiesnet M, Schaper W, Karliczek GF. Hypothermia abolishes hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;74:135-44.
 31. Huang ZG, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan AM. Bi-

- phasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: Effects of hypothermia. *Can J Neurol Sci* 1999;26:298-304.
32. Chi OZ, Liu X, Weiss HR. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 2001;95:933-8.
33. Zeevalk GD, Nicklas WJ. Hypothermia and metabolic stress: Narrowing the cellular site of early neuroprotection. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:332-9.