



홍 정 호

계명대학교 동산의료원 신경과

Neurocritical Care Update

Jeong-Ho Hong

Department of Neurology, Keimyung University Dongsan Medical Center

Neurocritical care is one of the major department of critical care. This section has compiled the recent advances from the latest studies from late 2017 to 2018 out of the need for neuro- and general critical care.

Key Words: neurocritical care, intraventricular hemorrhage, targeted temperature management, septic shock, delirium

서론

신경계 중환자의학은 생명이 위급한 신경계 질환을 중점적으로 치료하는 분야로 최근 들어 관심이 늘고 있다. 최근 의학 기술의 발달 및 중환자 치료에 대한 인식이 바뀌면서 신경계 중환자의학은 미국을 포함한 선진국 뿐만아니라 한국에서도 각광받는 의학 분야로 여겨지고 있으며, 이에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 본 종설에서는 신경계 중환자실에서 치료함에 있어서 필요한 것들 중 2017년 후반부터 2018년까지 발표된 연구들을 중심으로 최신 지견을 정리하였다.

본론

뇌실내 출혈

뇌내출혈 환자에서 뇌실 내 출혈은 흔히 발견되며 함께 있는 경우 사망율은 50%에 달한다. 뇌실 내 출혈로 인한 폐쇄성 수두증도 임상적으로 악화시키는 중요한 원인이 된

다. 이러한 이유로 예전부터 뇌실내에 재조합 조직플라스미노겐활성화제(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)를 뇌실 외 배액(extraventricular drainage) 카테터에 주입 후 응고된 뇌실내 혈액을 좀 더 효과적으로 제거하고자하는 노력을 해왔으며 이는 폐쇄성 수두증을 줄이고, 뇌실 내의 혈액에 의한 신경독성을 감소시킬 것으로 생각해왔다. 이러한 목적으로 30 mL 이하의 소량의 천막상 뇌내출혈과 뇌실 외 배액술이 필요할 정도의 뇌실내 출혈이 있는 환자들을 대상으로 CLEAR-IVH 연구가 진행이 되었다.(1) 이 연구는 rt-PA 를 사용함에 있어서 안정성을 보는 2상 연구의 성격을 가지고 있었는데, 통계적으로 의미있는 차이는 아니었으나 일부 출혈성 부작용은 높아졌고 전반적인 부작용은 오히려 감소하는 결과가 관찰되었다. 이러한 결과를 바탕으로 이전 CLEAR-IVH 연구와 같은 적응증으로 3상연구인 CLEAR III (Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III) trial이 진행되었고 최근 그 결과가 발표되었다. (2) 다만, 이전 연구에서 출혈성 부작용이 많았던 점과 초기 3일까지 응고된 뇌실내 혈액이 가장 효과적으로 감소하였던 점을 적용하여 이전 연구에서 3mg rt-PA 를 CT에서 뇌실 외 배액술이 필요없을 정도로 호전이거나 중요한 부작용이 생기기 전까지 12시간마다 투여한 것과 달리, CLEAR III trial 에서는 1mg rt-PA를 8시간마다 사용을 하되 12회를 넘기지 않도록 하였다. 그 결과 일차 결과변수인

Jeong-Ho Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Keimyung University Dongsan Medical Center 56 Dalseong-ro Jung-gu, Daegu, South Korea 41931

Telephone: +82-53-250-7317

Fax: +82-53-250-7840

E-mail: neurohong79@gmail.com

180일째 3점이하의 수정랭킨척도점수(modified Rankin Scale)에는 차이를 보이지 못하였으나, 사망율(18% vs. 29%, $p = 0.006$)과 심각한 부작용(46% vs. 60%, $p = 0.002$), 뇌실내 감염(7% vs. 12%, $p = 0.048$)에서 의미있는 감소를 보였다. 뿐만아니라 치료 시작부터 뇌실이 열리는 데까지 소요되는 시간 역시 치료군에서 더 짧았다.(2 days vs. 5 days, $p < 0.0001$) CLEAR-IVH에서 관찰되었던 출혈성 부작용에서는 차이가 없었다. (2% vs. 2%, $p = 0.77$) CLEAR III trial은 이처럼 일차 결과변수인 좋은 임상적 예후를 보여주지는 못했지만, 사망을 감소 뿐만 아니라 여러가지 부작용, 특히 뇌실 외 배액과 관련한 부작용을 감소시켜주었으며, 하위집단분석(subgroup analysis)에서는 뇌내출혈의 양이 많을 수록, 치료의 시작 시간이 빠를 수록 효과가 더 좋은 것으로 관찰되었다. 이는 향후 관련 연구에 추가적인 방향성을 제시했다는 것과 부작용을 감소시켰다는 것에 의미를 둘 수 있는 연구라 할 수 있겠다.

섬망

내과계 혹은 외과계 중환자실 뿐만 아니라 신경계 중환자실에서도 흔히 접하게 되는 것이 섬망이다. 중환자실에서 섬망의 유병률은 약 30%에 달하며, 인공호흡기를 사용하고 있는 환자에서는 더 높아 60~80%까지 보고되고 있다. 중환자에서 섬망의 발생은 사망률을 증가시키며 중환자실 체류 기간뿐만 아니라 전체 재원일수도 늘리게 된다. 이러한 섬망의 예방 및 치료원칙은 환경적 요인 조절과 여러가지 섬망을 야기 할 수 있는 약물과 탈수 등 원인인자와 섬망과 관련한 기저 질환의 조기 식별 및 치료, 그리고 마지막으로 약물적 요법으로 요약할 수 있다. 하지만, 현재까지 중환자실에서 섬망 발생과 기간을 줄이기 위한 예방적 목적으로 추천되는 약물적 요법은 없다.(3) 다만, 인공호흡기를 적용중인 중환자에서 진정을 목적으로 사용한 dexmedetomidine은 benzodiazepine과 비교하여 섬망의 발생률을 낮추는 것으로 알려져 있으나, 중환자에서 섬망의 예방 목적으로 dexmedetomidine의 사용은 아직 근거가 불충분하여 추천되고 있지는 않다. 이러한 배경하에 최근 섬망을 예방하는 목적으로 급성 섬망을 치료하기 위해 가장 많이 사용되고 있는 항정신병 약물인 haloperidol를 이용한 REDUCE 연구가 진행되었다.(4) 이 연구는 haloperidol 1mg과 2mg 그리고 위약(normal saline)을 1:1:1로 무작위 할당하여 28일동안 정맥 투약 후 생존율을 비교하였다. 하

지만, 세그룹 모두에서 28일째 생존율 뿐만아니라 2차 결과 변수인 90일째 생존율, 섬망이 없는 기간, 기계환기 기간, 중환자실 및 입원 기간등 모든 결과에 영향을 주지 못해 1789명을 모집했음에도 불구하고 조기 종료되었다. 결과적으로 중환자실에 입원하는 환자를 대상으로 haloperidol은 섬망의 예방 목적으로는 추천되지 않는다. Haloperidol은 섬망의 치료 목적으로도 사용 근거가 낮으며, 최근 2013년 진료지침에는 근거 없음으로 명기하고 있다.(3) 그럼에도 불구하고 임상적으로는 가장 많이 사용되고 있는 섬망의 일차 약제임에 틀림이 없다. 뿐만 아니라 haloperidol은 임상적으로 과거 일부 임상가들이 섬망의 예방적 목적으로도 사용 해왔으나 이번 REDUCE 연구를 통해 효과가 없는 것으로 보여 추천되지 않는다.

심정지 후 목표체온유지치료

2002년 병원밖 심정지 후 혼수 상태인 환자들을 대상으로 치료적 저체온요법(therapeutic hypothermia)를 적용한 2개의 무작위대조시험($32^{\circ}\text{C} \sim 34^{\circ}\text{C}$ for 12시간 혹은 24시간)에서 성공적인 결과발표가 있는 뒤 저체온요법은 심정지 후 표준치료가 되었다.(5, 6) 이러한 치료적 저체온요법은 목표체온유지치료(targeted temperature management)라는 이름으로 임상적으로 계속 적용되어왔는데 과거 2가지의 연구만으로는 임상적으로 저체온요법을 적용하는 데 있어서 얼마나 빨리(timing), 얼마나 오래(duration), 얼마나 깊이(temperature depth) 저체온치료를 해야하는지 알 수가 없었다. 이러한 궁금증을 해결하기 위해 2013년 병원밖 심정지 후 혼수 환자에게 33°C 와 36°C 를 적용한 연구 결과나 나왔으며 그 결과는 차이를 보이지 않았다.(7) 또한, 최근 6개의 연구를 메타분석한 결과에서도 심정지 후 1시간 이내 혹은 1시간에서 4시간 사이에 저체온치료가 시작된 그룹들간의 차이를 보이지 않았다.(8) 가장 최근에는 기간에 대한 연구 결과나 나왔는데 병원밖 심정지 후 의식이 없는 환자에서 목표체온유지치료로 33°C 를 적용하여 24시간($n = 175$)과 48시간($n = 176$)을 적용후 6개월째 신경학적 호전되원율(Cerebral Performance Categories 1, 2)과 사망율을 비교하였으나 통계적으로 차이는 없었으며, 오히려 부작용 비율이 더 많은 것을 관찰할 수 있었다. 이는 표본 수 산정과 통계검증력의 한계로 나타난 문제로 실제로는 48시간동안 적용한 그룹에서 4.9%의 신경학적 호전되원율의 차이(69% vs. 64%, $p = 0.33$)와 6.5%의 사망율 감소

(27% vs. 34%, $p = 0.19$) 를 보였다.(9) 현재까지는 이번에 발표된 연구결과로 진료지침의 변화까지는 생각해볼 수 없다. 하지만, 경우에 따라서 일부 연구결과를 선별적으로 받아들여 적용시켜 볼 수는 있겠다.

폐혈증 치료

폐혈증 역시 내과계나 외과계 중환자실에서 뿐만 아니라 신경계 중환자실에서도 중요한 사망 원인중 하나이다. 이러한 폐혈증은 최근 정의와 조기목표지향치료(early goal directed therapy) 작제를 포함하여 일부 치료지침이 변경되었으며 이에 대한 설명은 2017년 신경집중치료의 최신지견에서 언급한 바가 있다. 최근에는 치료의 입장에서 폐혈 쇼크(septic shock)환자에서 스테로이드 사용에 대한 연구와 메타분석 결과가 발표되었다. 수십년간 스테로이드는 폐혈성 쇼크환자에서 보조치료(adjuvant therapy)로 사용되어왔으나 현재까지도 스테로이드 사용은 논란의 대상이다. 1980년대 30 mg/kg 고용량 메틸프레드니솔론을 투여한 두 연구에서는 대조군 대비 차이를 보이지 않거나 초기 사망율을 증가 혹은 이차 감염을 증가시켰다.(10-12) 하지만, 저용량의 히드로코르티손(hydrocortisone) 투약을 한 무작위 대조시험 2개에서는 투약의 시점과 정의가 다소 다르긴 하지만 서로 다른 결과를 제시하였다.(13, 14) 이후 시행된 폐혈증 환자에서 스테로이드 투여에 대한 23개 메타분석에서도 스테로이드 투여는 사망을 개선에 차이를 보이지 못하였고, 위장관 출혈과 감염의 발생에도 차이를 보이지 않았다. 하지만, 히드로코르티손(hydrocortisone) 투여는 대조군과 메틸프레드니솔론 투여군에 비해 쇼크 개선 효과를 보였다. (15)

과거 연구의 비일관성은 또 다른 연구의 필요성을 대두시켰고 2018년 ADRENAL trial 이 발표되었다.(16) 3800명의 폐혈쇼크환자를 대상으로 진행한 이 연구는 히드로코르티손 200 mg 을 매일 7일간 사용하여 대조군과 비교하였으며, 한달째, 세달째 사망율에서 의미있는 차이를 보이지 못하였다. 하지만, 시험군에서 쇼크 개선 (3일 vs. 4일, $p < 0.001$), 초기 기계환기 사용기간 감소 (6일 vs. 7일, $p < 0.001$) 효과 등을 관찰되었다. 결론적으로, 2017년 발표된 메타분석 결과나 최근 2018년에 발표된 ADRENAL trial 결과는 현재 Surviving Sepsis Campaign 진료지침에는 영향을 미치지 못할 것으로 생각되며, 이전처럼 수액 투여에 반응이 없고 중등도 용량 이상의 혈압상승제 투여 이후에

도 지속되는 패혈쇼크 환자에서는 하루에 200 mg 에서 300 mg 히드로코르티손을 나눠서 사용하기를 권고한다.

중환자 영양지원

중환자를 치료함에 있어서 또 다른 중요한 영역은 영양이다. 중증 환자에서 영양불량은 면역 반응 약화시키고, 호흡기 환기능을 감소시켜 감염의 확률이 높아지며, 호흡부전을 악화시켜 인공호흡기 적용 기간의 증가, 사망율이 증가하게 된다. 현재까지 영양지원을 하는 방법에 대해서는 논란이 있으나 장관영양지원(Enteral Nutrition)은 정상적인 소화기관의 기능을 보존하여 감염합병증 발생을 저하시킴으로 중환자에게 영양지원을 하는 경우 정맥영양지원(Parenteral Nutrition)에 비해 더 선호된다. 이러한 내용을 반영하여 현재 국내외 중환자 진료지침에는 장관영양지원의 금기가 아니라면 장관영양지원을 하루에 20-25 kcal/kg 으로 24~48시간 이내의 조기 시작하라고 권고하고 있다. (17, 18) 하지만 이러한 진료지침의 과거 메타분석등에서 일관되지 않은 결과를 보여 근거 수준은 낮은 상태이다. 최근 중환자에서 영양지원의 경로에 관한 2가지 연구가 발표되었는데, 그 중 하나는 적어도 3일 이상 예상치 않게 중환자실로 입실한 성인을 대상으로 시행한 CALORIES Trial 로 결과적으로는 장관영양지원과 정맥영양지원에서 30일째 사망율과 90일째 사망을 뿐만아니라 감염 등의 부작용에도 의미있는 차이를 보이지 않았다. 다만 장관영양지원에서 저혈당과 구토의 비율이 의미있게 더 높았다.(19) 최근 2018년에 발표된 NUTRIREA-2 연구는 CALORIES Trial 보다 좀 더 특정된 환자를 대상으로 하였다. 이 연구는 폐혈 쇼크로 혈압상승제(vasopressor)를 사용을 하면서 기계환기를 적용하고 있는 환자들을 대상으로 하였으며, 두번의 중간분석(interim analysis)에서 의미있는 차이를 보이지 못해 조기 종료되었다. 약 2년간 2410명이 포함되었고 두 군에서 모두 28일째 사망율과 중환자실에서의 감염율에는 차이를 보이지 못하였다. 오히려 이 연구도 CALORIES Trial 과 마찬가지로 장관영양지원 그룹에서 구토, 설사, 장허혈, 급성 가성 장폐색증등의 부작용이 더 빈발하였다. (20) 최근 이러한 두개의 연구는 현재의 진료지침과는 달리 중환자에서 조기 장관영양지원은 사망율에는 영향을 주지 않으나 오히려 장관영양지원과 관련한 부작용의 가능성이 높아 질 수 있음을 시사한다. 이러한 결과는 이전 연구와는 일부 다른 결과들을 보여줌으로 인해 추가적인 연구

가 불가피 할 것으로 생각된다.

결론

최근 신경계중환자 치료에 대한 관심이 늘어나고 있다. 신경계중환자들을 치료하기 위해서는 기본적으로 신경계 치료에 대한 지식도 필요하지만, 추가적으로 심정지 후 환자들의 치료와 신경계중환자들이 자주 접하는 패혈증이나 섬망, 중환자 치료에 중요한 영양지원에 대한 관심도 가져야한다. 위에서 언급한 최근 연구들은 단순히 일반적인 중환자 치료에만 필요한 것이 아니라 신경계중환자 치료에도 적용될 수 있는 연구들로 이러한 결과들이 향후 신경계 중환자실에서의 진료에 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, et al. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke*. 2011;42(11):3009-16.
2. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017;389(10069):603-11.
3. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306.
4. van den Boogaard M, Slooter AJC, Bruggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, et al. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(7):680-90.
5. 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(8):557-63.
6. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549-56.
7. 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(23):2197-206.
8. Huang FY, Huang BT, Wang PJ, Zuo ZL, Heng Y, Xia TL, et al. The efficacy and safety of prehospital therapeutic hypo-

thermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2015;96:170-9.

9. Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, Pettila V, Taccone FS, Arus U, et al. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(4):341-50.
10. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 1987;317(11):653-8.
11. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med*. 1984;311(18):1137-43.
12. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study G. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med*. 1987;317(11):659-65.
13. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862-71.
14. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-24.
15. Gibbison B, Lopez-Lopez JA, Higgins JP, Miller T, Angelini GD, Lightman SL, et al. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):78.
16. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018.
17. Korean Society of Critical Care Medicine, Guidelines for nutrition support in the adult critically ill patient, First edition. 2013.
18. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med*. 2016;44(2):390-438.
19. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371(18):1673-84.
20. Reignier J, Boisrame-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet*. 2018;391(10116):133-43.