

중증 두부외상 치료 현황

연세대학교 원주의과대학 신경외과학교실

김 현 주

Status Quo of Severe Head Injury Management

Hun-Joo Kim, M.D.

Department of Neurosurgery, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

Traumatic brain injury (TBI) is a major health problem even in developed countries not to speak of under-developed countries despite declines in TBI over the past 20 years. However, there is no definite therapy until now even though these cause a great burden to the head-injured victims as well as to the society to which they belong. The main aim of this review is to provide a short update on the most recent advances in our knowledge of non-pharmacological strategies and new pharmacological avenues, which are still being developed to improve the outcome of severe head injury.

Key Words: Traumatic brain injury (TBI) · Severe head injury · Treatment · Clinical trial



서 론

중증 두부외상에 대한 최근 20여년간의 연구 결과는 기계적 손상에 의한 뇌조직의 반응 즉 신진대사, 세포내외 세포하층 구조물 및 분자에서 일어나는 현상까지 밝혀냈다. 그 중 미만성 축삭 손상이나 허혈에 뒤이어 일어나는 캐스케이드 현상, 신진대사 이상, 흥분독성(excitotoxicity)과 oxidative stress 등은 삼차 손상(tertiary stress)이라고 명명하였다⁶⁵⁾.

이러한 임상 및 기초학 분야에서 나타난 최종 결론은 이미 손상된 뇌조직에 나타나는 신경학적 이차 손상은 충격 당시에 대부분 발생하는 것이 아니라, 충격에 의한 손상 후 몇 시간에서 며칠에 걸쳐 임상 및 생화학적 수준에서 점차 진행될 수 있다고 하였다. 이러한 관찰 결과 향후 진보된 감시 장치와 치료 방법은 물론 신약 개발이 진행될 수 있다면 환

자의 예후를 더욱 호전시킬 수 있는 고무적인 계기가 될 수 있다고 하였다⁶⁾. 이외에도 중증 두부외상 치료에 관한 과거의 치료 지침은 주로 시술자의 경험이나 소견보다는 근자에는 과학적 방식에 기초한 치료법을 더 선호하게 되었으며, 이로 인해 치료 지침을 개발하는 방법론의 발달에 힘입어 환자 치료법의 개선과 진료에 소요되는 시간과 비용의 절감까지 고려하게 되었다.

2000년 미국의 Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care라는 세 기관에서 공동 발표한 내용에서는 이전에는 다루지 못하였던 내용은 물론 새로운 과학적 증거에 기초하여 지속적으로 수정 및 증보된 내용이 첨가되고 있다. 이러한 시점에서 발전된 구미제국들의 선진화된 치료 개념과 그 지침을 소개함으로써 우리나라의 두부외상 환자 치료 현황을 점검하고 보완할 수 있다면 보다 향후 진일보된 우리나라 실정에 맞는 치료 지침 설정에 큰 도움이 될 것으로 판단된다.

Corresponding Author: Hun-Joo Kim, M.D.

Department of Neurosurgery, Wonju Christian Hospital, Wonju College of Medicine, Yonsei University, 62 Ilsan-dong, Wonju City, Kangwon-do, 220-701, Korea

Tel: 82-33-741-1332, Fax: 82-33-746-2287

E-mail: khj0322@hanmail.net



외상 진료 체계

근자에 보건복지부에서 권장 및 지원하고 있는 권역별 응급 의료 센터가 지역별로 대형 병원에 설립되어 신경계 외상

을 비롯한 외상 환자 진료에 큰 변화가 초래되어 향후 그 설립의의가 클 것으로 예상된다. 현재 외상 진료체계 삼단계 중 두 번째 단계인 “지침”(“Guidelines”) 수준의 외상 체계를 추구하고자 하나, 실제로 그 단계를 유지하고 있는지는 미지수이다. 외국 문헌 보고에 의하면 외상 진료 체계가 비록 잘 조직된 체계에서조차도 덜 조직된 기관에서 보다 치료 결과가 반드시 우수하였다는 보고가 없을 뿐만 아니라, 심지어 환자 예후도 더 불량하였다는 보고도 있다^{45,64}. 그러므로 외상 진료 체계의 중요성에 대하여는 더 이상의 논란의 여지가 없으나, 향후 그 운용의 묘가 가장 중요한 관건이 될 것 같다.

1. 초기 처치

구미 선진제국에서도 “표준”(“Standard”)이나 “지침”(“Guidelines”) 수준에 해당하는 처치법은 아직까지는 없고, “취사선택”(“Option”) 수준의 처치법이 대부분이다. 즉 첫째로 지켜야 할 원칙은 완전하고 신속한 생리학 적 소생술을 시행하는 것으로 천막경유 뇌 압추(transientorial herniation)나 점진적 신경학적 악화 증상이 없는 경우에는 두개강내압 향진에 대하여 특이한 치료가 필요하지 않다. 그러나 만일 상기한 천막경유 뇌 압추나 점진적 신경학적 악화를 보인다면 두개강내압 향진에 대하여 적극적으로 치료하여야 한다. 과호흡 요법은 신속히 시행하여야 하고, 만니톨 사용은 적절한 체액 용적 소생술이 시행된 경우에 한해서 시행되어야 한다⁷². 진정제 투여나 신경근육 차단제를 사용하는 경우는 적절한 환자 후송에 유용하나 신경학적 검사 시 정확한 환자 상태 판단의 혼란을 초래할 가능성이 있으므로 진정제 투여 여부는 담당의의 판단에 맡겨야 하며, 신경근육 차단제의 경우는 진정제 사용 자체만으로는 불충분하여 단시간 내에 약효가 있는(short-acting) 약제를 사용하는 경우에 한한다³².

그러므로 두부외상을 포함한 전신 손상을 입었을 경우에 두개강내압 향진에 초점을 맞추어 치료에 임할 것 인지 전신 손상에 치료의 초점을 맞출 것 인지 숙고해야 할 것이다.

두개강내압 향진에 대하여 치료하지 않았던 예에서 장기적 집중 치료가 요하며, 폐염 등의 병발증의 발생률이 높아 폐혈증으로 이행되는 경우가 있었다는 보고도 있으므로 일상적인 치료법만으로는 적절치 않다고 한다. 또 저혈압이나 저산소증을 교정시켜 각각 90 mmHg 이상과 60 mmHg 이하로 유지시켰을 때 사망률 및 유병률이 낮아진다고 하였다^{7,18,59}. 과호흡 요법에 대하여는 외상 후 1일째에서의 뇌혈류는 정상인의 1/2 이하라고 밝혀져 이 기간 중 적극적 과호흡은 뇌허혈의 위험이

있고, 지속적인 두개강내압 감소도 보이지 않으며, 자가 조절 능력 상실까지 일어난다고 알려져 있다³⁹. 최근 발표된 보고에 의하면 3개월 및 6개월 때 과호흡을 시행하였던 환자군과 시행하지 않은 대조군을 비교하였을 때 대조군에서 더 예후가 양호하였으므로 불필요한 치료에 의하여 야기되는 뇌허혈은 피하여야 할 것이다⁵¹. 현재 미국에서 일반적으로 인정하는 성공적인 전신 소생술이란 만족스런 신경학적 회복의 가능성을 유지하는 것이 기본적인 처치이므로 Advanced Trauma Life Support (ATLS)가 가장 우선적인 처치이다 (Fig. 1)⁶.

이 중 임상적으로 뇌 압추가 존재하지 않는 경우의 처치로서 진정제와 신경근육 차단제를 투여하는 것이 환자 후송에 안전하고 효과적이다. 간혹 후자의 경우, 신경학적 검사 시 혼선을 초래할 수 있으므로 진정제 투여만으로 힘든 경우로 제한을 하고, 그 사용 약제도 단기간 효능이 있는(short-acting) 것으로 제한하고 있다.

또한 임상적으로 뇌 압추 증상이 존재하는 경우에는 적극적인 처치가 요망된다. 과호흡 요법으로 환기속도를 증가시키면서 성공적인 체액 용적 소생술에 방해가 되지 않도록 하여야 한다. 그 이유는 저혈압은 신경학적 상태를 악화시키고 두개강내압 향진을 초래하므로 적절한 체액 용적 소생술이 되지 않은 상태에서의 만니톨 투여는 적절하지 않다. 만일 완전한 체액 용적 소생술이 이루어진 상태라면 만니톨은 일시적으로 bolus 형태의 주입이 요망되며, 이 때가 사고 현장에서 병원으로 조속히 후송하여야 할 시점이다. 결론적으로 두부 외상 환자 소생술에 있어서의 치료 원칙은 순환 체액 용적과 혈압, 산소 포화도 및 환기 상태의 복원에 있다. 담당 의사는 두개강내압 감압 조치를 취하면서 두부외상 환자 소생 시 가급적 초기에 이러한 목적에 방해가 되는 처치를 취해서는 안 된다. 향후 소생술을 완벽하게 하고 중증 두부외상 후 그 예후를 개선하기 위하여 중증 두부외상이 의심되는 환자에 있어서 두개강내압 향진에 대한 예방차원의 치료 결과가 흥미로울 것으로 추정되므로 이에 대한 전향적이고, 무작위 통제 분석이 이루어져야 할 것이다.

2. 혈압 및 산소포화도의 소생

저혈압이나 저산소증이 예후에 악영향을 미치는 것은 잘 알려져 있으나, 이에 대한 전향적이며 조절된 연구는 현실적으로 시행할 수 없는 실정이다. 또한 혈압이나 산소 포화도에 대한 “표준” 수준의 치료를 위한 적합한 수치에는 불충

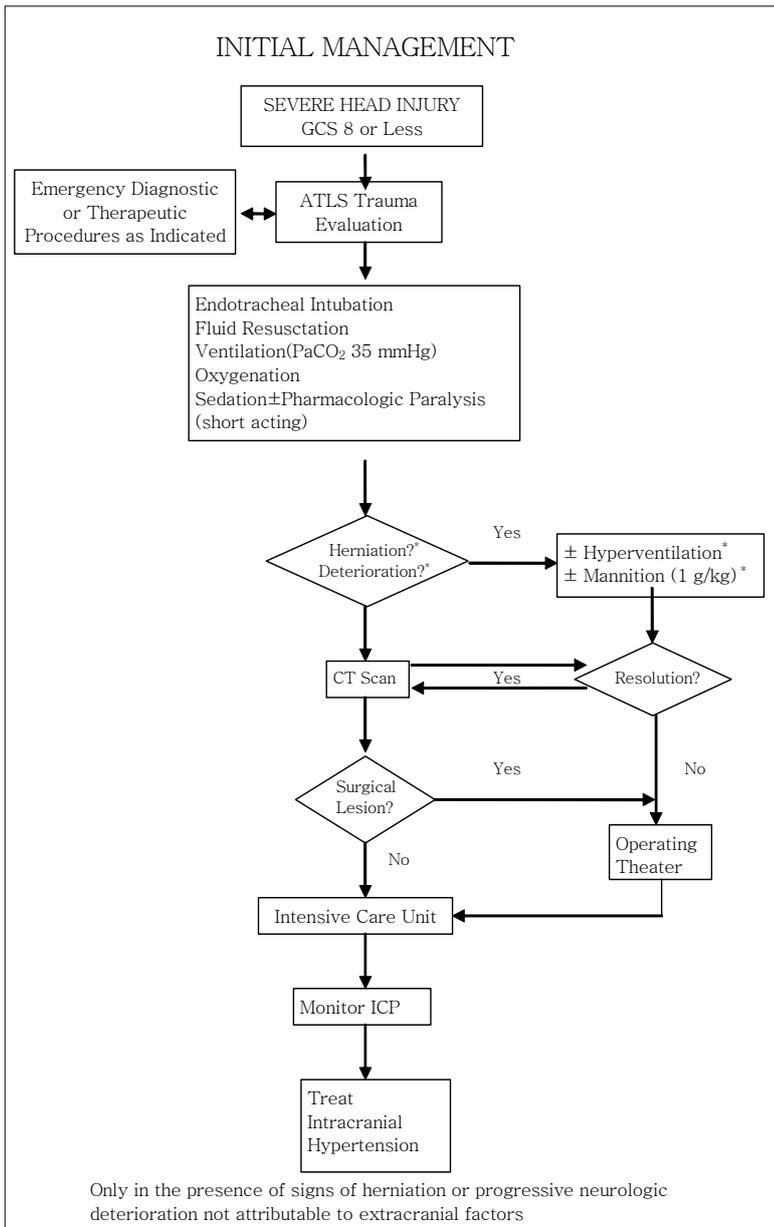


Fig. 1. Initial resuscitation of the severe head injury patient(treatment option).

분하나 수축기 혈압이 90 mmHg 이하인 저혈압과 현장에서 산소포화도가 90% 이하이거나 혈액내 산소분압이 60 mmHg 이하가 되지 않도록 하여야 함을 “지침” 수준으로 하고 있다. “취사선택” 수준으로는 특히 GCS가 9 미만인 경우 상기한 처치로서 뇌관류압(cerebral perfusion pressure; CPP)이 70 mmHg 이상 유지되도록 권장하고 있다.

두부외상과 병행하여 발생한 저혈압 시 흔히 사용되는 만니톨의 효과에 대하여 이 제제를 사용한 후 수축기 혈압이

현저히 떨어졌으나, 사용하지 않았던 실험 군과 특별한 차이를 보이지 않아 이로 인하여 사망률에는 영향이 없다는 결론에 이르렀다. 중증 두부외상 환자에서 전향적으로 시행한 연구에서는 정질액(crystalloid)에 비하여 고장액 식염수나 텍스트란을 사용하였던 군에서 수축기 혈압과 생존율이 동시에 상승하였다⁴³⁾. 그러나 현재까지도 두부외상 환자에 있어서의 저혈압과 저산소증의 한계치(critical value)와 소생술 시 적절한 수액 처치법에 대하여는 아직까지 정립되어 있지 않다. 상기한 저혈압의 한계에 대한 표준치가 결정되면 적절한 CPP에 대하여도 결정 될 것이므로 이에 대한 연구가 요할 것이다.

3. 두개강내압 감시 장치의 적응증

중증 두부외상(Glasgow Coma Scale score: GCS score <9)일 경우 입원 당시 CT 소견이 비정상일 경우 일단 감시 장치를 시행하여야 할 적응증이 될 수 있다⁴⁹⁾. 그러나 CT 소견이 정상 소견이더라도 연령이 40세 이상이거나, 일측 또는 양측에서 비정상적인 자세(motor posturing)를 보이거나, 수축기 혈압이 90 mmHg 이하인 세가지 경우 중 두 개가 동시에 나타날 때 역시 감시 장치의 적응증이 된다. 또한 경증이나 중등도 두부외상일 때는 적응증은 아니나, 의식이 명료하나 두개강내 점유성 병소가 존재하는 경우는 적응증이 될 수 있다⁵³⁾. 두개강내압 정상치에 대하여는 논란이 많으나, 상한치를 20 mmHg라고 하는 데는 의견이 일치되고 있다. 그러나 적절한 뇌관류압이 두개강내압보다 더 중요성을 가지고 있다. 그 이유는 저혈압일 경우 소폭의 두개강내압 항진만으로도 환자에게는 위험할 수 있으므로 약간 혈압만 상승하거나, 두개강내압이 항진되어도 뇌허혈에 대하여 방어 역할이 가동하게 된다. 지금까지 이 분야에서 가장 열띤 논쟁은 아래 세 가지 사항으로 요약될 수 있다. 첫째는 어떤 환자가 두개강내압 항진의 위험성이 높은가에 있다. 경증 및 중등도 두부외상일 경우(GCS score = 9~15)에는 상대적으로 두개강내압 항진의 위험도는 낮으므로 지속적인 신경학적 추시를 하게 된다. 이 중 경증일 경우(GCS score = 13~15) 3% 이하에서, 또 중등도일 경우(GCS = 9~12)에는 10~20% 환자에서 혼수상태로 악화되는 경향

이 있으나, 두부외상을 입은 전체 환자에서 반드시 두개강내압 감시 장치의 적응증이 된다고 할 수 없다. 중증일 경우 (GCS score ≤ 8)에는 전술한 바와는 달리 두개강내압 감시 장치에 의한 병발증 등 그 자체의 위험성이 있음에도 불구하고, 두개강내압 상승의 위험성이 높으므로 그 의의에 대하여는 이의가 없는 실정이다^{17,49,53}. 그러나 정상 CT 소견을 보인 경우에도 지속적으로 두개강내압 감시 장치를 시행하자는 주장과 추적 CT로 대체할 수 있다는 주장이 병존하는 실정이다^{19,54}. Marmarou⁴¹)에 의하면 중증 두부외상 후 예후에 관여하는 가장 중요한 인자는 20 mmHg 이상의 두개강내압이 차지하는 비율이고, 그 다음이 평균 혈압이 80 mmHg 이하를 차지하는 비율이라고 한다.

둘째로 두개강내압 측정 자료가 환자 치료에 어떠한 영향을 미치는가 여부이다. 이것은 환자 치료의 중요한 수단이며, 예후 측정에 좋은 표지이기는 하나 치료의 지침으로서는 아직도 미흡한 실정이다^{23,52}.

끝으로 두개강내압 감시 장치가 치료 결과를 개선시키는가에 있다. Ghajar²²)가 최근 보고한 바에 의하면 두개강내압이 15 mmHg 이상인 경우 감시 장치와 더불어 뇌척수액 배액술을 시행한 경우에 그 사망률이 12%로서 시행하지 않았던 경우의 53%에 비하여 현저히 낮았다고 하였다⁴¹. 현재까지도 이 감시 장치가 표준 치료법이 되어야 한다는 데는 충분한 자료가 부족한 실정이지만, 이 감시 장치가 ① 두개강내압 점유 병소를 조기에 발견하는데 도움이 될 수 있고, ② 사전에 유해 가능성이 잠재된 뇌압 조절에 사용되는 무분별한 치료법에 대하여 제한 조치를 하고, ③ 뇌척수액 배액술로 두개강내압을 감소시켜 뇌관류압을 개선시키며, ④ 예후 추정에 도움이 되며, ⑤ 치료 결과를 개선시킬 수 있다는 데 있다. 그러므로 이 감시 장치는 뇌 CT상 비정상 소견을 보이는 GCS score 8 이하의 환자에서는 시행하여야 할 진단법이다.

향후 이 감시 장치의 절대적인 효용성을 입증하기 위해서는 전향적 임의 접근 임상적 시도(prospective randomized clinical trial; PRCT) 시 중증 두부외상 환자 약 700명에서의 사망률이 10%의 차이가 나타나야 할 것이다.

4. 두개강내압 치료의 역할

일률적으로 통용되는 절대적인 두개강내압 역치는 존재하지 않는다. 현재까지 알려진 바에 의하면 20~25 mmHg가 역치의 상한으로 알려져 있으므로 이 이상의 수치를 나타낼 때 일반적으로 치료가 시작된다⁴¹. 두개강내압의 한계치와 뇌관류압과의 관계는 잘 알려진 바가 없다. 두개강내압과 관련된

지 말고, 뇌관류압의 중요성을 인식하여 뇌관류압을 적절히 유지하고 개선할 수 있다면 두개강내압의 절대치에 관한 것은 뇌 압추의 위험성과 가장 밀접하게 관련되어 있다⁴². 만일 “압추 압력(herniation pressure)”을 측정하는 방법이 개발되고 평균 동맥압이나 두개강내압과 독립적인 뇌관류압치의 영역이 결정된다면 뇌관류압에 대한 보다 구체적인 치료법이 도출될 수 있을 것이다.

5. 두개강내압 감시 장치에 관련된 추천 사항

두개강내압 감시 장치를 사용하려면 어떤 장치를 사용할 것 인가를 결정하여야 한다. 그 결정 요소로는 정확하고, 신빙성이 있으며 비용이 저렴하고, 또 장치 후 환자에게 유병률이 낮아야 한다. 현재의 기술적인 수준으로 볼 때 뇌실내 도자술이 전술한 결정 요소에 가장 접근하는 방법이며, 뇌척수액 배액술도 동시에 시행할 수 있으므로 치료에도 검용될 수 있다²¹. 뇌실질내에 설치한 감시 장치는 뇌실내 도자술과 성능은 비슷하나 다시 눈금 조정(recalibration)을 할 수 없고 표류(drift)할 잠재성이 있으며, 뇌지주막하강, 뇌경막하 및 뇌경막외 감시 장치들 역시 그 정확도가 떨어진다^{20,21,68}. 이러한 견지에서 정확도, 안정성 및 뇌척수액 배액 가능성에 비추어 그 효용성에 따른 우열도는 뇌실내 장치, 뇌실질내 장치, 뇌경막하 장치, 뇌 지주막하 장치 및 뇌경막외 장치 순이 된다.

향후 연구 대상으로는 ① 두개강내압 감시 장치의 표준 명세서에는 생체 내에서의 표류에 대한 측정법을 포함시켜야 하고, ② 뇌실내와 뇌실질내 압력이 동일한 제품이어야 하며, ③ 두개강내 다른 부위에서 보다 뇌실질내에 설치한 압력 장치로서 뇌좌상을 입은 조직내와 그 주위에서의 두개강내 압력 자료를 구하였을 때 두개강내압 치료와 그 치료 결과를 개선시킬 수 있어야 하고, ④ 예방 목적의 항생제 투여, 수술 방법, 두개강내 압력 자료 수집, 병발증에 대한 감시 장치와 두개강내압 감시 장치 제거 기한에 관한 추천 사항의 개발과 ⑤ 뇌실내 척수액 배액술과 뇌실질내압 감시 기능이 동시에 가능한 기술을 개선시켜 현장에서 눈금 교정이 가능하게 하고, 뇌척수액을 능동적으로 배액할 때 정확한 두개강내압 측정이 가능하여야 한다.

6. 뇌관류압에 대한 지침

뇌허혈은 중증 두부외상 후 치료 결과에 영향을 미치는 단 하나의 가장 중요한 이차적 요소이다³⁹. 뇌관류압은 뇌혈

류와 대사산물 처리를 관장하는 압력차로 정의되는 생리학 적 변수로서 허혈에 깊이 관여한다. 외상 후 자주 나타나는 혈관 연축의 출혈 빈도와 뇌혈관의 압력 및 대사 자가 조절 능(auto-regulation)에서 나타나는 뇌혈관 저항은 외상에 의하여 변화되며, 간혹 증가되기도 한다.

뇌관류압이 감소하면 이미 허혈이 존재하는 부위에 위험이 초래되고, 관류압이 증가하여 혈관내 정수력학적 압력이 상승하여 뇌관류 개선에 도움이 될 수 있다. 뇌관류는 대부분 임상에서 조절할 수 있으므로 전체적이거나, 지역적 허혈을 피하는데 도움을 줄 수 있다. 뇌관류압을 70 mmHg 이상으로 유지하는 것이 실제적인 사망율을 줄이고, 생존 상태의 질을 개선하는데 관계되는 치료의 “취사선택”이 될 수 있으며, 중증 두부외상 후 뇌허혈이 있는 부위에 관류를 증진시킬 수 있을 것이다^{13,16,26,53,60}. 뇌관류압을 70 mmHg 이상으로 유지하여 혈관내 용적을 정상화하거나, 전신적 고혈압을 유도하더라도 두개강내압 향진이나 사망률 또는 유병률이 증가하였다는 보고는 아직 없다³⁸. 향후 뇌관류압과 치료와 두개강내압에 기초를 둔 각각을 비교하는 PRCT가 수행되어 전자가 진전된 치료결과를 보이는 가를 추적 연구되어야 할 것이다. 이 연구에서는 어떤 수준의 뇌관류압이 적절히 유지되어야 하며, 어떤 형태의 뇌외상에 효과가 있는가도 연구되어야 할 것이다.

7. 과호흡에 대한 지침

지난 25여 년간 중증 두부외상 처치 시 적극적인 과호흡($\text{PaCO}_2 < 25 \text{ mmHg}$)이 중요한 치료법이 되어 왔다. 약 40%의 환자에서 뇌부종과 두개강내압 향진으로 사망하거나, 신경학적 불구를 초래하므로 중증 두부외상 환자 모두에게 과호흡 치료가 도움이 될 것이라고 오인되어 왔다. 그러나 수상 후 1일째 뇌혈류는 정상인의 1/2에도 미치지 못하여 과호흡에 의하여 뇌혈류는 더욱 감소하나 두개강내압의 감소는 지속적으로 이루어지지 않고, 혈관의 자가조절능마저 잃게 되어 결국 수상 후 최소 5일간은 뇌허혈을 초래할 위험성이 내재되어 있다^{2,13,14,33,39,51,62,66}. 예방 목적으로 이러한 과호흡 치료를 하지 않은 환자들과 3개월 및 6개월째 치료 결과가 사용한 환자에서 보다 더 개선되었다는 보고로 미루어 최소한 인위적인 과호흡에 의하여 병발되는 뇌허혈은 피하여야 한다는 것이 최신 지견이다⁵⁰. 그러므로 동맥혈내 탄산가스 분압의 역치는 일반적인 과호흡의 개념으로서는 중요하지 않으므로 표준지침으로는 중증 두부외상 시 두개강내압 향진 징후가

보이지 않으면 장기간의 과호흡($\text{PaCO}_2 < 25 \text{ mmHg}$)은 피해야 한다고 하며, “지침” 수준의 치료에서는 예방 목적으로서의 과호흡($\text{PaCO}_2 \leq 35 \text{ mmHg}$)마저도 피하는게 좋다고 한다. “취사선택” 수준의 치료에서는 급성기에 신경학적 상태의 악화나 진정제 투여, 신경근육 차단제, 뇌척수액 배액술 및 삼투성 이뇨제에 불응하는 두개강내압 향진이 장기간 지속될 경우 과호흡을 단기간 사용할 수도 있다고 한다. 이때는 jugular venous oxygen saturation, arterial jugular venous oxygen content difference (AVDO₂), brain tissue oxygen monitoring과 뇌혈류 감시를 이용하여 동맥혈내 탄산가스 분압차가 30 mmHg 이하로 감소되지 않도록 함으로써 뇌허혈이 초래되지 않도록 하여야 한다^{12,70}. 향후 PRCT로서 수상 후 첫 24시간 내에 단기간의 과호흡이 위험하다는 것이 규명되어야 하고, 또 이러한 연구 결과가 전신적 근육 마비와 controlled mechanical ventilation이 중증 두부외상 후 환자 스스로 과호흡 할 경우에는 환자에 도움이 되는 것 인지 여부도 추적 조사되어야 할 것이다.

과호흡법은 “ICP-targeted” 요법에서는 두개강내압 향진에 대한 치료법으로서 시행되고 있으나, “CBF-targeted” 요법에서는 비록 두개강내압 감소 효과가 있더라도 뇌관류압을 감소시킬 수 있으므로 과호흡법을 시행하지 않는다. “CBF-targeted” 요법은 저혈압과 탄산부족에 의해 야기된 이차적 뇌허혈 손상에 대하여 매우 성공적이었다고는 하나, 두개강내압 향진의 발생률은 감소시키지 못한다. 그리하여 평균 두개강내압, 두개강내압이 향진되어 있던 기간, 불응성 두개강내압이 있는 환자의 비율과 두개강내압 향진으로 사망한 환자 수에 있어서는 두 군 사이에 유사한 결과를 보였다. 또한 “CBF-targeted” 군에서 사망률이 높은 경향을 보였고 비교적 양호한 치료 결과가 낮았으므로 결국 신경학적 치료 결과가 크게 개선되지도 않았으므로 이차적인 허혈 증상을 감소시켜도 신경학적 치료 결과의 개선은 실패하였다. 또한 높은 뇌관류압을 유지하는 과정 중에는 세 가지 병발증이 발현 할 가능성도 있는데, 첫째로 지연성이거나 재발된 두개강내 혈중, 신장기능 마비와 ARDS인데, 특히 ARDS는 “CBF-targeted” 치료법에서 “ICP-targeted” 치료법에서 보다 5배 가량 더 병발률이 높다고 한다.

뇌관류압이 생리학 적 연구 과제가 되는 것은 이것이 이차적 뇌손상의 원인 중 가장 흔한 저혈압과 탄산부족(hypocapnia)의 발생률을 감소시킬 수 있다는 데 있다. 그 첫 번째 가설은 “CBF-targeted” protocol로서 이차적인 허혈 손상을 줄일 수 있는가에 있고, 두 번째 가설은 “CBF-targeted” protocol이 이차적 허혈 손상을 성공적으로 감소시킬 수 있다면 불응성

두개강내압 향진의 발생률을 감소시킬 수 있다는 것이며, 세 번째 가설은 신경학적 치료 결과가 개선된다는 것이다.

Table 1에 열거한 두 개의 치료 방법(management protocol) 중 두부외상 시 주된 치료법은 현재까지는 두개강내압 감소(ICP-targeted) 시키는데 있었다. 이에 반하여 “CBF-targeted protocol”은 뇌관류압을 개선시켜 이차적인 허혈 손상에 대한 예방에 있다. 이 두 가지 protocol 사이에는 네 가지 중요한 차이점이 있다. 그 첫째는 수액주입에 대한 end-point에 있다. 즉 “ICP-targeted”군에서는 maintenance fluid만 주입하면 되지만, “ICP-targeted”군에서의 수액 주입은 정상적 CVP나 pulmonary wedge pressure를 유지시킬 수 있어야 한다. 두 번째는 평균 혈압이 “ICP-targeted”군에서는 최소 70 mmHg이나, “CBF-targeted”군에서는 적어도 90 mmHg이다. 세 번째는 CPP의 역치로서 “ICP-targeted”군에서는 적어도 50 mmHg를, “CBF-targeted”군에서는 적어도 70 mmHg이다. 마지막 차이점은 과호흡의 사용 여부에 있다.

8. 만니톨 사용법

만니톨 투여는 두부외상 시 두개강내압 향진이 의심되는

경우에 필수적인 처치로 알려져 있으나, placebo와 비교되는 잘 조절된 임상 검사는 시행된 바 없고, 또 그 사용량에 대하여도 정립된 이론이 없다. 최근 저혈압과 동시에 발생된 두부외상이 있는 경우 초기 소생술 시 소량의 만니톨 사용이 제창된 바 있으며, 그 의미는 “취사선택” 수준 이상이다. 단 사용 시 주의할 점은 혈청내 osmolality가 320 mOsm 이상인 경우와 혈액량 감퇴증(hypovolemia)이 있는 경우는 피하여야 하며, 사용 시에는 지속적인 주입보다는 bolus 식 주입 시 치료결과가 더 우수하다는 보고가 있다^{11,34,35,46-48}.

9. 바비튜레이트 용법

현재까지 불응성 두개강내압 향진에 대하여 다른 치료법으로 해결할 수 없을 때 다량의 바비튜레이트로 두개강내압을 감소시키고, 신경세포 활동을 억제할 수는 있으나, 뇌척수액내에 glutamate나 lactate 치는 감소시킬 수 없다^{37,49,53}. 바비튜레이트가 두개강내압 감소 효과를 나타내기 위해서는 뇌혈관의 자가조절능이 존재하여야 한다⁶⁹.

그러나 두개강내압 감소에 관한 만니톨과 혼용 시 그 효용성을 실험한 보고에서 바비튜레이트가 더 우수하지도 않

Table 1. Comparison of the Major Differences in the ICP-Targeted (Control) and CBF-Targeted (Experimental) Protocols

	ICP-targeted protocol	CBF-targeted protocol
General measures for all patients		
Sedation	Morphine 5 ~ 10 mg q1h prn	Morphine 5 ~ 10 mg q1h prn
Controlled ventilation	PaO ₂ >100, PaCO ₂ 35 ~ 40	PaO ₂ >100, PaCO ₂ 35 ~ 40
Normothermia	Antipyretics	Antipyretics
*Fluids	Maintenance fluids	Maintain normal CVP(5 ~ 8 mmHg) and normal PWP(8 ~ 12 mmHg)
Treatment goals for physiological variables (all referenced to the same level)		
ICP	<20	<20
*MAP	>70	>90
*CPP	>50	>70
Management of intracranial hypertension		
CSF drainage	10 ~ 20 drops prn	10 ~ 20 drops prn
Paralysis	Vecuronium, 10 mg q1h	Vecuronium, 10 mg q1h
Mannitol	25 g q2-6 h prn	25 g q2-6h prn
*Hyperventilation	PaCO ₂ 20 ~ 30	None, PaCO ₂ 20 ~ 30
Management of systemic hyper-/hypotension		
Hyperetension	For SBP >160: labetalol	None
Hypotension	For MAP <70: volume, dopamine, phenylephrine	For MAP <90: volume, dopamine, phenylephrine

ICP, intracranial pressure; CBF, cerebral blood flow; MAP, mean arterial pressure; CPP, cerebral perfusion pressure; SBP, systolic blood pressure; CSF, cerebrospinal fluid; CVP, central venous pressure; PWP, pulmonary wedge pressure

있고, pento- barbital로 치료하였을 때 뇌관류압이 상당히 감소하고 바비튜레이트에 의한 저혈압이 나타날 수 있으므로 적절한 혈액동력학적 불안정성을 피하거나, 혈액량 감소에 의한 뇌 산소 저하증이 병발될 수 있으므로 AVDO₂를 지속적으로 감시하여야 한다.

향후에는 바비튜레이트의 치료 효과를 Glasgow Outcome Scale (GOS), Disability Rating Scale (DRS), Functional Independence Measures와 Neuropsychological Testing 등을 이용하여 재평가하여야 할 것이며, 기타 etomidate, pentobarbital과 thio-pental과 같은 다른 약제들의 임상적 효능에 의한 비교 관찰이 요할 것으로 예상된다.

10. 저 체온요법(Hypothermia)

급성 신경외과적 질환을 앓고 있는 환자에서는 38°C 이상의 고열이 이차적 뇌 손상을 악화시켜 결국 신경학적 치료결과를 나쁘게 한다. 즉 고열은 기능적인 치료 결과 뿐만 아니라, 조직학적 및 신경화학적 손상을 초래하는데 두부외상은 물론, 뇌졸중 후 첫 7일 이내에 흔하므로 혈관내 온도강하법(intravascular cooling)이 고열을 피하는 새로운 방법으로 예상된다. 수상 초기에 저 체온요법을 시행하면 중증 두부외상 환자의 예후를 개선시킬 수 있을 것으로 예상하는 보고가 많다^{10,39,40}. 특히 입원 당시 GCS score가 5~8인 경우에서 효과가 높은 것으로 나타났으나, 척수액내 nitrite, nitrate 및 quinolinic acid 치나 혈액응고증이나 지연성 뇌 실질내 출혈의 발현에도 영향을 미치지 못하였다^{8,61,71}.

최근 저 체온요법의 최대 관심사는 수상 초기 48시간 동안 33°C의 저 체온 상태로 유도하면 독성이 적은 상태에서 치료 결과가 개선될 수 있는가에 있으나 실상은 그렇지 않다. 이 때 체온 중 core temperature가 수상 후 8시간 때까지 33°C에 이르게 하며, 천천히 rewarming하는 것이 매우 중요하나, 이 연구 과제에서 중요한 두 가지 차이점은 실험군인 저 체온 군에서 정상 체온 군에 비하여 수액주입이 과다하다는 것과 저 체온군에서 전 과정 중 혈압 상승제 사용이 80%인데 비하여 정상 체온군은 초기에 69%에서만 사용하였다고 한다. 결론적으로 저 체온군에서는 두개강내압 향진의 발생률을 감소시키는 효과는 있는 것 같으나, 평균 동맥압은 두 군 사이에 특이한 차이가 없고, 통계학적으로 합병증이 저 체온군에서 더 많았다. 특히 45세 이상인 경우 저 체온요법으로 인하여 출혈, 폐혈증, 폐염 등의 내과적 병발증의 발생률이 높아 정상 체온 군에 비하여 통계학적으로 예후가

불량할 가능성이 높다^{8,61}. 그러므로 현재 저 체온 요법은 두개강내압 향진에 대하여 잠재적인 치료 효과는 인정되나, 주된 치료법이라기보다 향후 개발이 예상되는 약제에 의한 치료의 중간 단계 치료법이라고 할 수 있다.

11. 스테로이드의 역할

스테로이드는 1960년대 초 뇌부종 치료제로 소개되었으며, 뇌부종이 있는 부위의 혈관 투과력의 이상을 교정하고 뇌척수액 생성을 감소시키며, 자유기 생성을 감소시키는 등이 실험적으로 입증된 바 있다^{4,5,29,30,44,57}. 이와 같은 효능은 이미 뇌종양 환자 치료 결과 그 놀라운 효능이 인정되어 glucocorticoid를 중증 두부외상 치료에도 이용하게 되었으나, 최근 연구 결과는 실망스럽게도 그 효과는 두개강내압 향진이나 치료 결과에 별 다른 도움이 되지 않는 것으로 나타났다^{3,12,15,24,28,30,67}. 현재까지 이 약제 사용으로 인한 병발증으로 위장관 출혈과 과혈당증이 나타나 관습적인 스테로이드 사용은 추천되지 않는 치료법으로 알려져 있다²⁸. 향후 외상성 지주막하출혈에서 스테로이드의 효능 여부와 국소병소를 가진 중증 두부외상이 있는 경우 triamcinolone이 효과가 있는지에 관한 연구가 진행될 예정이다.

12. 두개강내압 향진을 타개하기 위한 처치법

두개강내압 향진에 대한 치료 시 초기에는 체온조절, 간질 예방 처치, 두부거상, 경부정맥 출구폐쇄 요소의 방제거, 신경근육 차단제를 병용한 진정제 투여, 적절한 동맥의 산소포화도 및 뇌관류압이 70 mmHg 이상이 되도록 하여 먼저 완전한 체액 용적을 회복하도록 하여야 한다. 두개강내압을 감시하기 위하여 뇌실내 도관이 설치되어 있다면 두개강내압 향진에 대하여 뇌척수액 배액술을 먼저 시행하여야 한다. 환기(ventilation)는 정상 호흡(eucapnia)시 혈중 PaCO₂의 하한치인 35 mmHg에 이르도록 조정해야 한다. 이와 같은 처치에도 두개강내압이 조절되지 않는다면 혈중 PaCO₂가 30~35 mmHg까지 이르도록 유도하여야 하며, 이때 가능하다면 과호흡이 더 이상 요구될 때는 뇌혈류나 경정맥 포화도를 측정하도록 한다. 정도의 탄산부족(hypocapnia)이 두개강내압 조절에 효과가 없다면 만니톨을 320 mOsm/L 내에서 사용할 수 있으며, 동시에 혈액내 전체 용적은 정상 이상을 유지하도록 한다. 두개강내압 처치 중 수술을 요하는 점유성 병소에 대한 가능성은 배제하지 말아야 하므로 두개강내압 감압술을 시행할 수 없는 경우이거나, 이차 처치(second tier therapy)를 고려 할 경우 다시 CT촬

영을 시행하도록 한다. 전술한 기법에도 불응하는 두개강내압 항진일 경우 담당의사의 의견이 두개강내압 조절이 가능하다 고 판단된다면 이차 처치를 고려할 수도 있다.

이차 처치란 치료 결과를 개선시키는데 효과가 있다고 증명된 바 있는 두 가지 치료 형태를 포함하거나, 바비튜레이트 사용에서처럼 상당한 병발증의 가능성이 있다. 부가적인 이차 처치로 두개강내압을 효과적으로 감소시키기는 하나, 그 치료 효과나 위험성과의 비율에 대하여 알려진 바가 없다. 후자의 치료법으로는 PaCO₂가 30 mmHg 이하로 유지되도록 과호흡을 하거나, 두개골 감압술 그리고 혈압 상승 요법 등이다(Fig. 2).

13. 영양요법에 대하여

두부외상 후 병발되는 과신진대사와 질소낭비에 관하여는 잘 알려져 있다. 현재까지의 연구 과제로는 습식양, 습식형태, 습식경로 및 질소평형과 혈청생화학에 미치는 스테로이드의 효과에 관한 것이었으나, 환자의 치료결과에 대한 언급은 없었다^{31,56,63}. 두부외상 환자가 금식한 경우 1주 동안 체중의 15%까지 감소할 수 있다⁷³. 움직이지 않는 상태에서 신진대사로 소모되는 소모량의 100~140%를 15~20%의 질소 칼로리로 채웠을 때 질소 소모량이 감소한다. 두부외상을 입지 않은 환자에서의 30% 체중 감량은 사망률을 높인다. 즉 두부외상 환자를 수상 후 1주일까지 금식시키면 사망률이 높아진다. 이러한 결과는 습식은 수상 후 최초 1주일까지 시행하여야 함을 암시한다. 수상 후 초기인 7일 이전에 있어서의 습식 방법이 치료 결과를 개선시킨다고 알려져 있지 않다. 두부외상 환자에서의 질소 소모 수준과 습식의 질소 절약 효과에 기초하여 전체적인 영양공급은 수상 후 7일까지 시행되

어야 한다^{9,27,36,77}.

14. 두부외상 후 항전간제 예방 목적 투여

외상 후 전간 발작은 수상 후 7일을 전후로 전기 및 후기

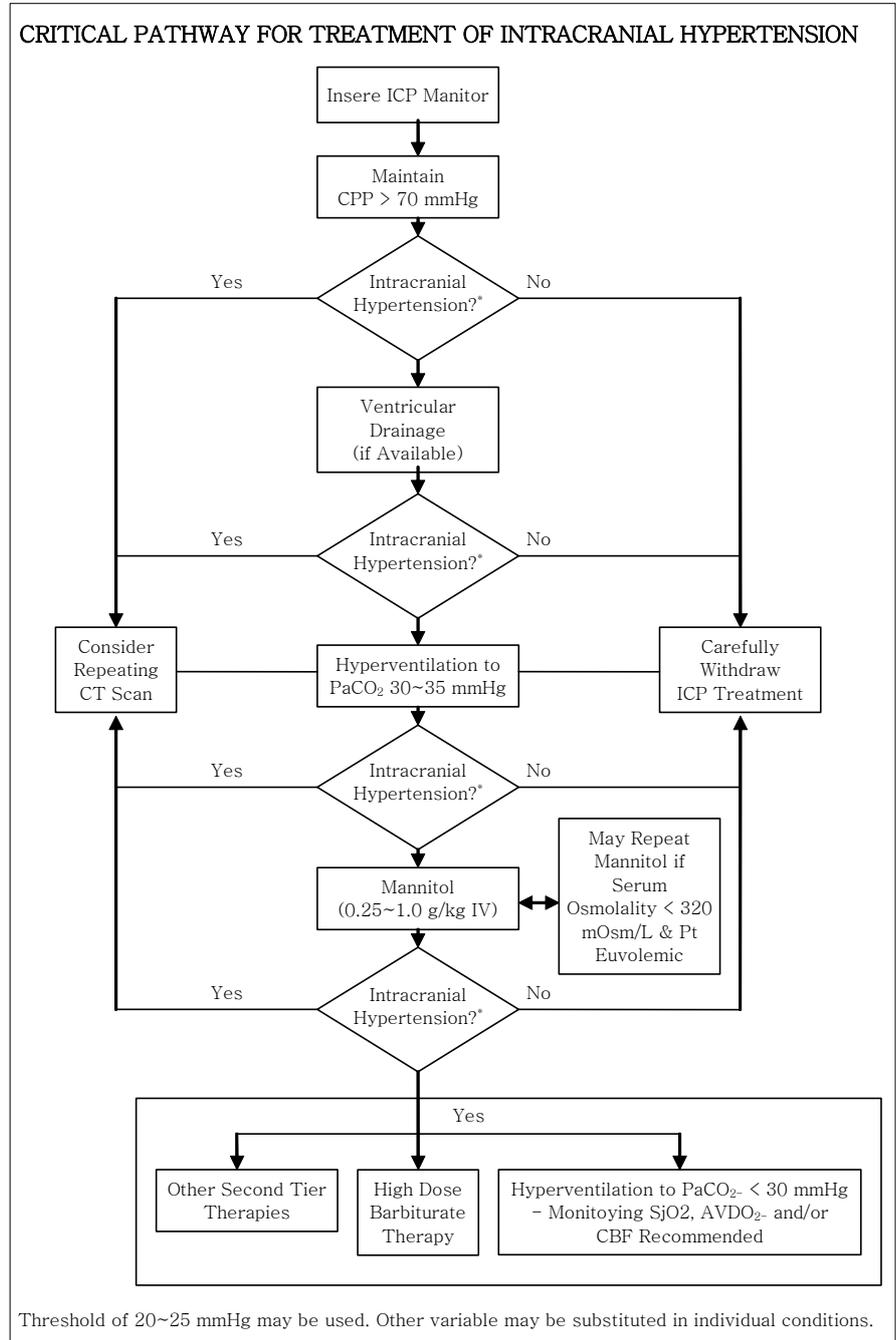


Fig. 2. Critical pathway for treatment of intracranial hypertension in the severe head injury patient (treatment option).

전간으로 나뉜다. 이 두 가지 형태의 외상 후 전간에 대하여 전간 예방에 효과가 없는 항전간제에 의한 신경행동학 영역의 이상이나 기타 부작용은 가급적 피하는 것이 좋다^{75,76}. 그러나 관습적으로 항전간제를 예방 목적으로 투여하는 이론적 근거는 외상 후에는 상대적으로 전간 발작의 출현 빈도가 높으므로 전간 예방에 대한 잠재적 가능성이 내재되어 있다는 데에 있다^{75,76}. 관통상일 경우 그 빈도는 수상 후 15년간 50%에 이르고, 민간에서의 외상 후 초기 전간의 발병률은 4~25%, 후기 전간일 경우 9~42%에 이른다고 한다^{25,58,75,76}. 초기 전간을 방지하면 만성 전간으로의 이행을 예방할 수 있을 것으로 알려져 있으나, 항전간제 사용에 의한 부작용도 다양하므로 항전간제의 전반적인 이점과 그 효용성을 동시에 평가하는 것은 중요하다^{75,76}. 두부외상 후 전간을 일으키는 위험 요소는 GCS score <10, 뇌피질 좌상, 두개골 함몰골절, 뇌경막하 혈종, 뇌실질내 혈종, 두부 관통상, 수상 후 24시간 내 전간 발작 등이다^{74,76}. 두부외상 후 초기 발작을 예방하기 위한 항전간제 사용에 대하여 과학적인 증빙 자료에 의한 지지도 있으나, 현재까지 두부외상 후 후기 발작에 대한 예방 효과에 대하여는 확실하지 않다. 결론적으로 지금까지의 연구 결과로는 예방 목적으로서의 항전간제 투여는 후기 전간에 대하여는 효과가 없는 것으로 알려져 있으나, phenytoin과 carbamazepine은 초기 전간의 발병률을 감소시킨다. Valproate의 초기 전간 발병률에 대한 감소 효과는 phenytoin과 흡사하나 사망률이 다소 높고, 초기 전간에 대하여 phenytoin 보다 우수한 점이 없고, 후기에 대하여 방지 효과 또한 없다. 그러므로 외상 후 첫 1주 이내에 전간 가능성이 높은 환자에 있어서 이를 방지할 목적으로 phenytoin이나 carbamazepine을 투여하는 것은 “취사선택” 치료에 속한다.

향후 초기 전간의 감소가 치료 결과에 영향을 미칠 수 있는가와 magnesium sulphate와 기타 NMDA receptor antagonist와 같은 항전간 효과가 있는 신경계 보호제에 대하여 더 연구가 진행될 것으로 추정된다.



신약 개발 현황

수많은 약제가 두부외상 후 병발된 이차적 뇌손상을 완화시키기 위하여 연구된 바 있으며, 현재 임상시험 중에 있다. 현재까지 만족스런 효과를 보이는 제제는 발견하지 못한 상태이나, glutamate receptor antagonist, calcium channel blocker, free radical scavenger 및 cyclosporine제제가 그 중 유망한 제

재로 촉망받고 있다.

불행하게도 비록 임상시험 전 의미 있는 결과가 예상되었더라도 현재까지 수행된 두부외상에 대한 약효를 증명할 수 있는 실제 임상에서는 실망스런 결과를 보인 것이 많았다⁵⁵.

1. Selfotel

Competitive glutamate antagonist로서 비록 동물실험이었지만, phase II trial에서 두개강내압 감소 효과가 있어 안전하고 효과가 있을 것으로 예상되었으나, phase III trial에서의 효과는 음성이었다. 고농도의 glutamate 농도가 존재할지라도 약제가 수용체에 경쟁적으로 적절히 부착하는데 실패하였다.

2. Cerestat

Non-competitive glutamate antagonist로서 glutamate receptor channel site 인 magnesium binding site에서 수용체가 고농도의 glutamate로 활성화 될 때에만 결합하는 소위 “use dependency” 현상을 보였다. 이 실험의 최종 보고는 아직 나오지 않았으나, 중간 결과에서 효과가 없는 것으로 나타났다.

3. CP 101-606

가장 최근에 임상 실험을 마친 glutamate antagonist로서 “second generation” NMDA antagonist이며, 상기한 두 약제보다 부작용이 거의 없다. 이 약제는 NR2B라는 특징적인 subtype receptor를 목표로 삼아 뇌조직 내에서는 혈장 내에서 보다 무려 4배나 높은 농도에 신속히 이를 수 있고, 또 빠져나갈 수도 있으므로 잠재적인 효과는 많으나 부작용은 없다. 현재까지 “phase IIb” trial을 마친 상태로 동물에는 높은 효과가 있음이 입증되었으나, 인체에서의 효과는 아직 미지수이다. 그러나 apoptosis 기전에 두부외상에 기여한다는 것이 아직 알려져 있지 않아 그 의의는 크지 않으나, 이에 대한 약제가 아직 알려져 있지 않는 상황 아래에서 이 분야에 있어서 이 약제의 효용성에 대한 연구가 더 필요하다고 추정된다.

4. D-CPP-ene

이 약제를 사용한 환자에서의 문제점은 고혈압과 연관된 비정상적인 불수의적인 choreoathetoid 형의 이상한 운동형태를 보이고, ventilator를 사용하는 경우 이를 제거하는데 장기간의 시간이 요하여 결국 집중치료실에서 체재하여야 하는 기간 역시 길다. 둘째 수상 후 4시간 이내에 투약하여야 한

다는 시간적 제약이 있다. 실험적 두부외상을 가하기 전 투약이 가능한 동물실험에서와 달리 인체 실험은 이러한 형태의 실험이 될 수 없으므로 현재까지 실험 결과 대부분 실망스런 결과가 나왔다.

5. PEG-SOD (superoxide dismutase)

Free radical scavenger가 중증 두부외상의 치료 결과를 개선시킨다는 가설이 1980년대 Kontos 등에 의해 동물실험에서 확인된 이후 Muizelaar가 중증 두부외상 환자에서 phase II trial에서 일부 효과가 있다고 암시한 바 있었다. 그러나 임상 실험 결과 의미 있는 소견은 PEG-Organotin 10,000 unit으로 치료하였던 실험 군에서 acute respiratory distress syndrome (ARDS)을 보였으며, 전체적으로 사망률을 비롯한 신경학적 치료 결과에서 특이한 차이점을 보이지 않았다.

6. IGF-1/growth hormone

중증 두부외상 후 Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)과 growth hormone을 주입 할 경우 신경학적 치료 결과를 개선하고 신진대사의 후유증을 변화시키며, 질소저류(nitrogen retention)을 개선하는데 있다. 그 이론적 근거는 이 두 제제가 동화작용(anabolism)을 감소시키거나 방어하고, 감염을 감소시켜 이차적 손상을 예방하고, 중추 신경계의 재편성을 도와 임상치료결과를 개선시키는데 있다. 이 연구에서 치료 결과와 DRS에서의 차이점을 보이지 않았으나, ARDS의 발생률을 감소시키는 경향을 보였다.

7. Nimodipine

이 제제가 자발성 뇌경막하 출혈일 경우 경색과 허혈을 감소시켜 치료 결과를 개선시킨다고 알려져 있다. 두부외상으로 인한 뇌 지주막하 출혈일 경우의 meta-analysis에서는 이 제제로 치료한 군에서 사망률과 유병률에 있어서 의미 있는 개선을 보였다고 한다.

8. Bradycor

이 제제는 주로 뇌부종에 관여하는 bradykinin antagonist로서 두개강내압에 어떻게 영향을 미치느냐가 주된 관심분야이다. 연구 결과 두개강내압이 20 mmHg 이상일 때 이 제제 사용 시 두개강내압이 감소되는 경향을 보이며, 사망률도 감소하는 경향을 보였으나, 전체적으로 특이한 차이는 보이지

않았다고 한다.

9. Dexanabinol

이 제제는 marijuana의 활성부위를 가진 중요한 합성화학 동족체의 mirror image 제제이다. 자연계에 존재하며 marijuana에 의한 중독현상을 매개하는 뇌에 있는 cannabinoid receptor에 의하여 감지되지 않는다. 또한 NMDA receptor의 non-competitive inhibitor로서 pro-inflammatory cytokine TNF alpha의 inhibitor이기도 하다. 이 제제의 therapeutic window를 6시간으로 하여 실험동물을 폐쇄성 두부외상을 가하였을 때 뇌혈관 관문(blood-brain barrier) 파괴와 뇌부종 형성과 신경학적 결손증상을 저지하는 효과가 있으며, 시신경에 대한 분쇄손상이나, 초점적 또는 전신적 허혈에 대하여 효과가 있다고 한다. 환자에 대한 효과로는 발열, 저혈압 및 사망율의 감소가 있으나 통계학적 의의는 없고, 두개강내압 항진에 대한 방지 효과가 수상 후 첫 2~3일에 나타난다. 수상 후 6개월째 GOS에서 의미 있는 효과가 없다. 즉 Dexanabinol로 치료한 환자에서는 보다 중한 환자(GCS 4~6)와 수상 후 1개월과 3개월째에 더 예후가 좋다고 한다.

10. SNX-III

이 제제는 nitrate 계열의 calcium channel blocker로서 뇌졸중 기전 연구에서 일과성 뇌 허혈일 경우 발병 24시간 후까지 투여시 효과가 있다고 한다. 수상 후 2~4시간일 때 효과가 있다고 하는데, 특히 mitochondria 기능에 초점을 맞추고 있으며, 전체적인 효과는 없는 상태다.

11. Cyclosporin A

현재까지 가장 흥미를 끄는 항암제로 사용되어 오던 약제로서 동물실험에서 두부외상 후 12시간 이내에 사용 시 칼슘의 세포내 유입을 조절하여 mitochondria를 손상시키는 기전을 방어하게 하며, 세포독성도 미약하다고 한다. 향후 신약 개발을 위한 임상시험에서는 인체 두부외상의 이질성(heterogeneity)에 기인한 제 문제점과 이미 임상 분석을 통하여 확인된 바 있는 두부외상 환자의 특이한 부류(지주막하 출혈, 초점성 뇌실질내 출혈, 좌상 및 초점성 허혈 손상)에 초점을 두고 연구가 진행 중이다.

또한 임상 연구 시 잠재된 약효를 최대화하기 위하여 두부외상 후 되도록 조기에 투약이 시행되어야 한다. 특히 신경계 보호 약물인 경우 사고 당시에 즉시 투여하여 초기 좌

상을 입은 뇌조직에 있어서의 허혈 손상이 방지되거나 역전될 수 있도록 하여야 할 것이다.

결론

우리나라에서도 권역별 응급의료센터의 개설로 조직화된 중증 두부 외상치료를 시행하게 되어 초기처치시 “취사선택” 수준의 처치법을 시행하는 수준에 머물러 있다. 이와 같은 중증 두부외상 환자에 대한 초기 처치시 소생술의 효과를 최대화한 후 예후를 개선하기 위하여 흔히 나타나는 동맥혈내 산소분압이 60 mmHg 이하이거나 수축기 혈압이 90 mmHg 이하일 경우에는 이에 대한 교정이 요하나, 동맥혈내 탄산 가스분압의 역치는 그렇게 중요하지 않다고 한다. 그러나 두개강내압 향진에 대하여는 조속한 처치가 요하며, 이때 두개강내압에 관한 절대적 역치는 존재하지 않으나, 통상 20~25 mmHg를 상한선으로 인정하고 있으며, 이 이상을 나타낼 때에는 치료를 시작한다. 최근 특히 두개강내압의 절대치의 중요성이 강조되는 실정으므로 뇌관류압을 적절히 유지한 상태에서 역으로 뇌압추를 일으킬 수 있는 압력이 결정되고, 평균 동맥압이나 두개강내압과 독립적인 뇌관류압치 영역이 결정된다면 두개강내압보다 뇌관류압에 의한 두부외상 치료 효과에 대한 연구가 의미있을 것으로 예상된다. 기타 치료법으로 만니톨 사용의 효용성은 지침(“Guideline”) 수준에 있으나, 이때 저용적 상태(hypovolemia)는 피하여야 하며, 사용시 bolus 형식으로 주입함이 중요하다. 바비튜레이트 혼수 치료시 이 제제를 과량 사용 할 경우 불용성 두개강내압 향진을 강하시켜 사망률을 감소시킬 수 있다는 것은 하나 두개강내압 향진에 대한 예방 목적으로서의 이 제제의 사용은 혈액동학적 불안정을 초래할 수 있으므로 정당할 될 수 없다.

중증 두부외상시 두개강내압을 강하하여 예후 개선을 시도할 때 많은 보고에서 스테로이드 사용의 효과를 암시하는 증빙 자료가 아직까지도 빈약한 실정이며, 항전간제의 예방적 투여 역시 이와 비슷한 상황이다. 그러나 부분적으로 phenytoin과 carbamazepine은 외상 후 초기 간질 발현율을 감소시킬 수 있다는 보고가 있으므로 항전간제의 사용은 취사선택(“OPTION”) 수준에 머물러 있다고 보아야 할 것이다.

중증 두부손상 후 1주 이내에는 어떤 형태의 섭식이든 체내 질소함량이 감소하지 않도록 이를 보충하고, 1주째에는 정상인 수준의 영양보충이 되도록하여 이로 인한 사망률을 감소시키도록 하여야 한다.

끝으로 두부외상에 대한 획기적인 치료법이나 약제가 아직까지 출현되지 못하고 있음으로 인하여 두부외상학의 발전이 침체기에 있다는 또한 부정할 수 없는 현실이다. 그러나 그런 만큼 두부외상학에는 더욱 할 일이 있기에 앞으로 이에 대한 부단한 연구가 요구된다.

참고 문헌

1. Andrews BT, Chiles BW, Olsen WL, Pitts LH: The effect of intracerebral hematoma location on the risk of brain-stem compression and on clinical outcome. *J Neurosurg* 69:518-522, 1988
2. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF: Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: The conclusive role of ischemia. *J Neurosurg* 75: 685-693, 1991
3. Braakman R, Schouten HJA, Blaauw-van DM, et al: Megadose steroids in severe head injury. Results of a prospective double-blind clinical trial. *J Neurosurg* 58: 326-330, 1983
4. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 63:704-713, 1985
5. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 322:1405-1411, 1990
6. Bullock RM, Chestnut RM, Clifton GL, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK, et al: J Neurotrauma Part 1: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury in Povlishock JT(ed): Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury, Larchemont: Mary Ann Liebert, 2000, Vol. 17, pp453-553
7. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt Ba, Baldwin N, Eisenberg HM, et al: The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 34:216-222, 1992
8. Clark RS, Kochanek PM, Obrist WD, Wong HR, Billiar

- TR, Wisniewsk SR, et al: Cerebrospinal fluid and plasma nitrite and nitrate concentrations after head injury in humans. **Crit Care Med** 24:1243-1251, 1996
9. Clifton GL, Robertson CS, Contant DF: Enteral hyperalimentation in head injury. **J Neurosurg** 62:186-193, 1985
 10. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Kochs, et al: A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. **J Neurotrauma** 10:263-271; discussion 273, 1993
 11. Cold GE: Cerebral blood flow in acute head injury. **Acta Neurochir Suppl** 49:18-21, 1990
 12. Cooper PR, Moody S, Clark WK, Kirkpatrick J, Maravilla K, Gould AL, et al: Dexamethasone and severe head injury. A prospective double-blind study. **J Neurosurg** 51:307-316, 1979
 13. Cruz J: On-line monitoring of global cerebral hypoxia in acute brain injury. Relationship to intracranial hypertension. **J Neurosurg** 79:228-233, 1993
 14. Cruz J: Low clinical ischemic threshold for cerebral blood flow in severe acute brain trauma. Case report. **J Neurosurg** 80:143-147, 1994
 15. Dearden NM, Gibson JS, McDowell DG, Gibson RM, Cameron MM: Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. **J Neurosurg** 64:81-88, 1986
 16. Della Corte F, Giordano A, Pennisi MA, Barelli A, Caricato A, Campioni P, et al: Quantitative cerebral blood flow and metabolism determination in the first 48 hours after severe head injury with a new dynamic SPECT device. **Acta Neurochir (Wien)** 139:636-642, 1997
 17. Eisenberg HM, Gary HE Jr, Aldrich EF, saydjari C, Turner B, Foulkes MA, et al: Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. **J Neurosurg** 73: 688-698, 1990
 18. Fearnside MR, Cook RJ, McDougall P, Mcneil RJ, et al: The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variables. **Br J Neurosurg** 7:267-279, 2000
 19. Feldman Z, Reichenthal E: Intracranial pressure monitoring (letter). **J Neurosurg** 81:329, 1994
 20. Gambardella G, d'Avella D, Tomasello F: Monitoring brain tissue pressure with a fiberoptic device. **Neurosurgery** 31: 918-921, 1992
 21. Gambardella G, Zaccone D, Cardia E, Tomasello F: Intracranial pressure monitoring in children: comparison of external ventricular device with the fiberoptic system. **Childs Nerv Syst** 9:470-473, 1993
 22. Ghajar JB, Hariri RJ, Patterson RH: Improved outcome from traumatic coma using only ventricular CSF drainage for ICP control. **Adv Neurosurg** 21:173-179, 1993
 23. Ghajar JB, Hariri R, Narayan RK, Iacono L, Firlik K, Ratterson RH: Survey of critical care management of comatose head-injured patients in the United States. **Crit Care Med** 23:560-567, 1995
 24. Giannotta SL, Weiss MH, Apuzzo MLJ, Martin E: High-dose glucocorticoids in the management of severe head injury. **Neurosurgery** 15:479-501, 1984
 25. Glotzner FL, Haubitz I, Miltner F, Kapp G, Pflughaupt KW: Seizure prevention using carbamazepine following severe brain injuries. **Neurochirurgia(Stuttg)** 26:66-79, 1983
 26. Graham DL, Lawrence AE, Adams JH, Doyle D, McLellan DR : Brain damage in fatal non-missile head injury without high intracranial pressure. **J Clin Pathol** 44:34-37, 1988
 27. Graham TW, Zadrozny DB, Harrington T: The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. **Neurosurgery** 25:729-735, 1989
 28. Gudeman SK, Miller JD, Becker DP: Failure of high-dose steroid therapy to influence intracranial pressure in patients with severe head injury. **J Neurosurg** 51: 301-306, 1979
 29. Hall ED, Yonkers PA, McCall JM, Braughler JM : Effects of the 21 aminosteroid U74006F on experimental head injury in mice. **J Neurosurg** 68:456-461, 1988
 30. Hall ED: The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. **J Neurosurg** 76:12-22, 1992
 31. Hatton J, Rapp RP, Kudsk KA: Intravenous insulin-like growth factor-I (IGF-I) in moderate-to-severe head injury: A phase II safety and efficacy trial. **J Neurosurg** 86:779-786, 1997
 32. Hsiang JK, Chesnut Rm, Crisp CB, Klauber MR, Blunt BA, Marshall LF, et al: Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: Is it necessary? **Crit Care Med** 22:1471-1476, 1994
 33. Jaggi JL, Obrist WD, Gennarelli TA, Langfitt TW: Rela-

- tionship of early cerebral blood flow and metabolism to outcome in acute head injury. *J Neurosurg* **72**:176-182, 1990
34. James HE: Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neurochir* **51**:161-172, 1980
 35. Jennett B, Teasdale GM: Management of Head Injuries. FA Davis: Philadelphia, 1982
 36. Kirby DF, Clifton GL, Turner H, Marion DW, Barrett J, Gruemer H-DF: Early enteral nutrition after brain injury by percutaneous endoscopic gastrojejunostomy. *JPEN* **15**:298-302, 1991
 37. Langfitt TW, Gennarelli TA: Can the outcome from head injury be improved? *J Neurosurg* **56**:19-25, 1982
 38. Lee JH, Martin NA, Alsina G, McArthur DL, Zancha K, Hoda DA, et al: Hemodynamically significant cerebral vasospasm and outcome after head injury: A prospective study. *J Neurosurg* **87**:221-233, 1997
 39. Marion DW, Darby J, Yonas H: Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J Neurosurg* **74**:407-414, 1991
 40. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* **336**:540-546, 1997
 41. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD: Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* **75**:S59-S66, 1991
 42. Marshall LF, Barba D, Toole BM, Bowers SA: The oval pupil: Clinical significance and relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* **58**:566-568, 1983
 43. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer Jr, Marx JA, Aprahamian C, et al: Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. *Ann Surg* **213**: 482-491, 1991
 44. Maxwell RE, Long DM, French LA: The effects of glucocorticoids on experimental cold-induced brain edema: Gross morphological alterations and vascular permeability changes. *J Neurosurg* **34**:477-487, 1971
 45. Mendeloff J, Cayten C: Trauma systems and public policy. *Annu Rev Public Health* **12**:401-424, 1991
 46. Mendelow AD, Teasdale GM, Russell T, Flood J, Patterson J, Murray GD: Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. *J Neurosurg* **63**:43-48, 1985
 47. Miller JD, Leach PJ: Assessing the effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume/pressure relationships. *J Neurosurg* **42**:274-281, 1975
 48. Miller JD: Clinical management of cerebral edema. *Br J Hosp Med* **20**:152-166, 1979
 49. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, Faulkner JE, Choi SC, Selhorst JB, et al: Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg* **54**:289-299, 1981
 50. Muizelaar JP, Marmarou A, DeSalles AA, Ward JD, Zimmerman RS, Li Z, et al: Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part I. Relationship with GCS score, outcome, ICP, and PVI. *J Neurosurg* **71**: 63-71, 1989
 51. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: A randomized clinical trial. *J Neurosurg* **75**:731-739, 1991
 52. Narayan RK, Greenberg RP, Miller JD, Enas GG, Choi SC, Kishore PR, et al: Improved confidence of outcome prediction in severe head injury: A comparative analysis of the clinical examination, multimodality evoked potentials, CT scanning and intracranial pressure. *J Neurosurg* **54**: 751-762, 1981
 53. Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, Ward JD, Enas GG, Greenberg RP, et al: Intracranial pressure: To monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg* **56**:650-659, 1982
 54. Narayan RK: Letter. *J Neurosurg* **81**:810-811, 1994
 55. Narayan RK, Michell ME, Ansell B, Baethmann A, Biegon A, Bracken MB, et al: Clinical Trials in Head Injury. *J Neurotrauma* **19**:503-557, 2002
 56. Ott L, Young B, Phillips R, McClain C, Adams L, Demsey R, et al: Altered gastric emptying in the head-injured patient relationship to feeding intolerance. *J Neurosurg* **74**:738-742, 1991
 57. Pappius HM, McCann WP: Effects of steroids on cerebral edema in cats. *Arch Neurol* **20**:207-216, 1969

58. Pechadre JC, Lauxerois M, Colnet G, et al: Prevention de l'epilepsie posttraumatique par phenytoine dans les traumatismes craniens graves: Suivi durant 2 ans. **Presse Med** **20**: 841-845, 1991
59. Pigula FA, Wald SL, Shackford SR, Vane DW, et al: The effect of hypotension and hypoxia on children with severe head injuries. **J Pediatr Surg** **28**:310-316, 1993
60. Raichle ME, Posner JB, Plum F: Cerebral blood flow during and after hyperventilation. **Arch Neurol** **23**:394-403, 1970
61. Resnick DK, Marion DW, Darby JM: The effect of hypothermia on the incidence of delayed traumatic intracerebral hemorrhage. **Neurosurgery** **34**:252-255; 1994 discussion 255-256
62. Robertson CS, Clifton GL, Grossman RG, et al: Alterations in cerebral availability of metabolic substrates after severe head injury. **J Trauma** **28**:1523-1532, 1988
63. Robertson CS, Goodman JC, Narayan RK, Contant CF, Grossman RG: The effect of glucose administration on carbohydrate metabolism after head injury. **J Neurosurg** **74**:43-50, 1991
64. Roy P: The value of trauma centres: A methodologic review. **Can J Surg** **30**:7-22, 1987
65. Sahuquillo J, Poca MA, Amoros S: Current Aspects of Pathophysiology and Cell Dysfunction after Severe Head Injury in Mataro M, Sahuquillo J(eds): Current Pharmaceutical Design, San Francisco: **Bentham Science Publishers** 7(15)1475-1503, 2001
66. Salvant JB, Muizelaar JP: Changes in cerebral blood flow and metabolism related to the presence of subdural hematoma. **Neurosurgery** **33**:387-393, 1993
67. Saul TG, Ducker TB, Salzman M, Carro E: Steroids in severe head injury. A prospective randomized clinical trial. **J Neurosurg** **54**:596-600, 1981
68. Schickner DJ, Young RF: Intracranial pressure monitoring: fiberoptic monitor compared with the ventricular catheter. **Surg Neurol** **7**:251-254, 1992
69. Shapiro HM, Wyte SR, Loeser J: Barbiturate augmented hypothermia for reduction of persistent intracranial hypertension. **J Neurosurg** **40**:90-100, 1979
70. Sheinberg M, Kanter MJ, Robertson CS, Contant CF, Narayan RK, Grossman RG: Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. **J Neurosurg** **76**:212-217, 1992
71. Sinz EH, Kochanek PM, Heyes MP, Wisniewski SR, Bell MJ, Clark RS, et al: Quinolinic acid is increased in CSF and associated with mortality after traumatic brain injury in humans. **J Cereb Blood Flow Metab** **18**:610-615, 1998
72. Smith HP, Kelly D Jr, McWhorter JM, Armstrong D, Johnson R, Trausou C, et al: Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. **J Neurosurg** **65**:820-824, 1986
73. Studley HO: Percentage of weight loss: A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. **JAMA** **106**:458-460, 1936
74. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR, et al: A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. **N Engl J Med** **323**:497-502, 1990
75. Temkin NR, Dikmen SS, Winn RR: Posttraumatic seizures in Eisenberg HM, Aldrich EF(eds): Management of Head Injury, Philadelphia: **Saunders** 1991, pp425-435
76. Yablon SA: Posttraumatic seizures. **Arch Phys Med Rehabil** **74**:983-1001, 1993
77. Young B, Ott L, Twyman D, Norton J, Rapp R, Tibbs P, et al: The effect of nutritional support on outcome from severe head injury. **J Neurosurg** **67**:668-676, 1987