허혈성 뇌졸중환자에 있어서, 메조글라이칸(Mesoglycan)과 아스피린 복합요법과 아스피린 단독요법의 피브리노젠 혈장 농도에 미치는 영향 연구- 무작위배정 이중 맹검 위약-대조 연구

서울대학교병원 신경과학교실¹, 인제대학교 일산백병원 신경과², 서울대학교 보라매병원 신경과학교실³

민주홍¹, 이순태¹, 조중양², 홍윤호³, 이광우¹

=Abstract=

Effect of Mesoglycan and Aspirin Combination vs Aspirin Alone on Fibrinogen Plasma Levels in Patients with Previous Ischemic Stroke - a Randomized Double Blind Placebo-controlled Trial

Joo-Hong Min, M.D.¹, Soon-Tae Lee, M.D.¹, Joong-Yang Cho, M.D.²,
Yoon-Ho Hong, M.D.³, Kwang-Woo Lee, M.D., Ph.D.¹

Department of Neurology, Seoul National University Hospital¹, Seoul, South Korea;

Department of Neurology, Inje University Ilsan Hospital², Goyang-si, South Korea;

Department of Neurology, Seoul National University Boramae Hospital³, Seoul, South Korea

Background : Mesoglycan, a preparation of natural glycosaminoglycans, has pleiotropic protective effects on cerebral vasculature, including anti-thrombotic, fibrinolytic and anti-atherogenic activity. It also has shown a feasible potential in the secondary prevention for cerebral ischemia. In this study, we investigated the effect of mesoglycan and aspirin combination on fibrinogen levels in patients with previous ischemic stroke.

Methods : Patients with previous ischemic stroke were randomly assigned as either mesoglycan group (mesoglycan 50mg twice daily + aspirin 300mg once daily) or control group (placebo twice daily + aspirin 300mg once daily), and treated in double-blinded manner. Efficacy variable included the fibrinogen level, which was checked on every visit for 8 weeks (at the second, forth and eighth week).

Results : Forty-five outpatients (22 control group and 23 mesoglycan group) were included and analyzed. There was no significant difference in the baseline characteristics, including age, sex, baseline fibrinogen and cholesterol profiles, between the mesoglycan group and the control group. No clinical or laboratory adverse effects were reported in the mesoglycan group, while two non-treatment emerging adverse effects were reported in the control group. Mesoglycan group exerted no significant change of the fibrinogen level compared with the control group.

Conclusions : In this study, mesoglycan and aspirin combination in patients with previous cerebral ischemia showed a favorable tolerability without any adverse effects. However, to verify the efficacy of mesoglycan and aspirin combination on the fibrinolytic system or the secondary prevention, further study is warranted based on a larger scaled subjects and long-term period.

Key words : Mesoglycan, Aspirin, Fibrinogen, Ischemic stroke, Prevention.

교신저자 : 이광우, MD, PhD.

소 속 : 서울대학교병원 신경과학교실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28번지 (110-744)

전 화 : 02) 2072-3215 Fax : 02) 744-1875 E-mail : kwoo@plaze.snu.ac.kr

서 론

Mesoglycan 은 천연 glycosaminoglycan 물질로서, heparin sulphate 와 dermatan sulphate 를 주로 함유하고 있다¹⁾. 또한, 이 약물은 뇌혈관에 다양한 보호효과를 지니고 있는데, 특히 항혈전 기능, 피브린 용해효과, 항동맥경화의 효과 등이 뚜렷한 것으로 알려져 있으며²⁾, 그 외 피브리노젠의 혈중 농도와, 총콜레스테롤, 중성지방의 농도를 낮추고, 고밀도지단백질(HDL)은 높이는 것으로 보고되었다²⁾. 일회 투여 시에는 용량에 비례하여 피브린 용해효과를 보이며 반복 투여 시에는 피브린 용해체계의 지속적인 활성이 유지되며, 다른 지혈체계에는 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다³⁾.

실제 뇌경색의 병력을 가진 환자들에서 시행한 임상시험에서는 mesoglycan을 복용하였을 때, 인지 기능과 행동기능이 호전되는 양상을 보였고, 이는 복용 3개월째부터 뚜렷해지기 시작하여 6개월째에는 통계적으로 유의한 결과를 얻었으며, 부작용의 빈도도 낮아 순응률(tolerability)이 높은 것으로 나타났다¹⁾. 또한, 일과성 허혈성 발작 환자들에서 mesoglycan을 2년간 복용한 결과, 뇌경색의 재발이 감소하였고, 삶의 질 지수가 향상되었다는 결과도 제시되었으며⁴⁾, 급성 뇌경색 환자에서 mesoglycan의 근육 주사시 스테로이드의 정맥주사와 비교하여 유의한 부작용이 없는 것으로 보고되었다⁵⁾.

본 연구에서는, 뇌경색이 있었던 환자를 대상으로 mesoglycan 과 아스피린의 복합요법이 피브리노젠 수치에 미치는 영향을 연구하였으며, 그 외 순응률과 mesoglycan 약물의 부작용 등을 관찰하고자 하였다.

연구 방법

1. 연구목적

본 연구의 일차적 목적은 이전에 뇌경색이 있었

던 환자들을 대상으로 하여 mesoglycan 과 아스피린의 복합요법이 혈중 피브리노젠 농도에 미치는 영향을 분석하고자 하였다. 특히 mesoglycan 약물 투여 후 8주가 지난 시기에 혈중 피브리노젠 농도를 측정하여 일차적 효율 평가의 기준으로 삼았다.

2. 대상의 특성

본 연구는 서울대학교병원 신경과 외래를 방문한 이전에 뇌경색이 있던 환자를 대상으로 하였다. 연구의 선정기준은 연구 개시 당시 3개월 이전에 뇌경색을 앓았던 환자들로서 MRI 상에 뇌경색의 병변이 확인되었고, 이 후 2개월 이상 안정적인 신경학적 상태를 보이는 40세 이상으로 엄선하였고, 본 연구에 필요한 설문에 응할 수 있는 환자들을 대상으로 하였다. 그러나 이전에 뇌출혈이나 심인성 색전증의 병력이 있는 환자, 악성종양이나 간경변, 심부전, 신부전, 혈액응고장애 등의 전신질환을 가진 환자, 또는 심장 판막질환, 심내막염, 심근경색증, 승모판 부전, 심방세동, 심근병증 등의 심장질환이 있는 환자들은 제외되었고, 그 외 임신과 수유 문제의 가능성이 있을 경우도 포함되지 않았다. 이 연구에 참여하는 환자들에게 임상연구를 위한 설명서 내용을 충분히 설명하고 피험자의 자유의사에 의하여 서면 동의서를 받았으며, 본 연구를 위한 임상연구의 연구계획에 대하여 임상시험기관인 서울대병원의 임상시험심사위원회(IRB)의 심사 후, 승인되었다.

총 45명의 환자가 모집 되었으며 무작위 배정을 통해 23명의 실험군(mesoglycan group)에서는 mesoglycan 과 아스피린의 복합요법을 실시하였고, 22명의 대조군(control group)에서는 mesoglycan 을 제외하고 아스피린 만을 투여하였다. 실험군은 9명의 남자와 14명의 여자가 포함되었으며 평균 연령은 65.6 ± 7.0 세 이었다. 대조군은 10명의 남자와 12명의 여자가 포함되었으며 평균 연령은 64.0 ± 8.4 세 이었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of the mesoglycan group and the control group

	The Mesoglycan group (mesoglycan+aspirin)	The Control group (placebo+aspirin)
Total number of patients	23	22
Mean age ($\pm$ SD)	65.6 $\pm$ 7.0	64.0 $\pm$ 8.4
Sex (M:F)	9:14	10:12
Baseline fibrinogen (mg/dL)	365.8 $\pm$ 74.7	353.1 $\pm$ 86.8
Completed study	13	14
Withdrawal during week 0~2	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Withdrawal during week 2~4	0 (0.0%)	2 (9.1%)
Withdrawal during week 4~8	10 (43.5%)	6 (27.3%)
Adverse effect (%)	0 (0.0%)	2 (9.1%)

All baseline characteristics were not significantly different between the two groups. ($p>0.05$)

3. 연구계획과 방법

본 연구는 무작위 배정, 이중 맹검(double blind), 위약 대조군(placebo controlled) 연구로서 서울대학교병원 임상윤리위원회의 심의를 통과 하였다. 앞서 언급한 바와 같이 실험에 참가하기 이전에 모든 대상자들로부터 자발적 동의를 구하였다.

실험군(mesoglycan group)은 mesoglycan과 아스피린의 복합요법을 실시하는 군으로서 총 8주 동안 mesoglycan 50mg 을 하루 두 번 투약하였고 동시에 아스피린 300mg 을 하루 한번 투약하였다. 대조군(control group)은 실험군에서와 같은 방식으로 mesoglycan 위약과 아스피린을 복합하여 투약하였으며, mesoglycan 위약은 실제 약물과 모양과 색이 동일하게 제조되었다. 복약 순응도를 측정하기 위하여 각 환자들은 약물 복용을 기록하도록 하였다. 대상자가 80% 이상 복약을 이행하지 못했을 경우에는 연구에서 제외하기로 하였다. 대상자들은 이외의 항응고제, 항혈소판제, 항혈전제, 지질강화제 등의 약물 복용이 금지되었고, 이전에 복용하던 모든 항혈소판제제는 아스피린으로 대체되었다. 그러나 혈당 조절을 위한 약물, 항고혈압 약물 및 통증 조절 약

물들은 이전 대로 계속 복용하도록 허용되었다.

4. 효능 평가

초기 방문 시 모든 환자들에 대해 과거병력을 청취하고 혈액검사를 시행하였다. 피브리노젠 혈중농도와 PT(prothrombin time), aPTT(activated partial thromboplastin time)수치, 혈소판 수, 콜레스테롤 수치를 측정하였다. 각 대상자는 2주, 4주, 8주에 내원하여 이상의 검사를 다시 평가 받았으며 치료 4주째에는 혈구수치검사와 신장기능검사, 소변검사를 시행하였다.

5. 통계분석

효능평가에 있어서는 투약 후 효능 항목에 대해 한번이라도 평가가 이루어진 대상자를 모두 포함시키는 방법으로 intention-to-treat (ITT) 방법을 사용하였다. 두 군간 피브리노젠의 수치를 비교하는 데는 Student-t test 방법을 사용하였고, 부작용의 빈도는 Fisher's exact test를 사용하여 비교하였다. 유의수준 0.05에서 검정하였다.

결 과

1. 환자 모집 결과와 부작용

전체 연구 대상례 45명 중에서 실험군 13명, 대조군 14명으로 전체 27명이 8주까지 투약을 완료하였으며, 두 치료군 사이에 성별이나 나이의 차이는 없었다(Table 1). 위약군중 8명의 환자와 실험군의 10명의 환자가 탈락되었는데, 복약 순응도가 80% 수준에 미치지 못한 것이 이유였다. 이러한 탈락율은 실험군이 8명(36.4 %), 대조군이 10명(43.5 %)으로 Table 1. 에서와 같이 두 치료군 사이에 유의한 차이를 나타내지는 않았다 ($p=0.763$; Chi-Square test).

Mesoglycan과 아스피린의 복합요법으로 치료 받은 환자들은 복약순응도가 낮은 환자들을 포함하여 부작용이 전혀 보고되지 않았다. 위약을 투약 받은

환자들에게서는 두 레의 부작용이 보고되었는데, 한 명은 결막출혈, 한 명은 안면부종을 호소하였다. 그러나 부작용의 빈도에 있어서 치료군 간의 통계적 차이는 없었다 ($p=0.233$; Fisher's exact test). 그 외 두 치료군에서 혈액 검사상 이상반응은 관찰되지 않았으며 대조군에서 나타난 결막출혈 및 안면부종도 치료가 필요하지 않았다.

2. 피브리노젠 농도

투약 전 피브리노젠 농도는 실험군이 365.8 ± 74.7 mg/dL, 대조군이 353.1 ± 86.8 mg/dL로 양 치료군 간에 차이가 없었다($p=0.599$). 이 후 2주, 4주, 8주째 측정된 피브리노젠 수치도 각각 실험군에서 366.2 ± 91.0 , 363.2 ± 90.2 , 379.8 ± 86.1 mg/dL, 대조군에서 362.2 ± 71.1 , 375.0 ± 112.4 , 374.6 ± 118.1 mg/dL로 두 군 간의

Fig. 1. Fibrinogen profiles of the mesoglycan group and the control group. There was no significant difference of fibrinogen levels between the groups at the second week (the mesoglycan group= 100.2 ± 14.9 , the control group= 104.7 ± 14.4 , $p=0.314$), at the fourth week (the mesoglycan group= 99.8 ± 17.2 , the control group= 107.8 ± 20.6 , $p=0.174$), and at the eighth week after the treatment (the mesoglycan group= 102.5 ± 22.1 , the control group= 109.7 ± 25.9 , $p=0.445$). Data is presented as the percentage ratio to the baseline level.

유의한 차이는 관찰되지 않았다($p=0.872$, $p=0.707$, $p=0.900$).

투약 후 피브리노젠 수치를 투약전의 수치에 대한 백분율로 평가하였을 경우 2주, 4주, 8주 시기에 각각 실험군에서 100.2 ± 14.9 , 99.8 ± 17.2 , $102.5\pm22.1\%$ 이었고, 대조군에서 104.7 ± 14.4 , 107.8 ± 20.6 , $109.7\pm25.9\%$ 로 세 번 모두에서 유의한 차이가 관찰되지는 않았다($p=0.314$, $p=0.174$, $p=0.445$) (Figure 1).

고 찰

본 연구에서는 mesoglycan 과 아스피린의 복합요법과 아스피린 단독요법 간의 효과를 규명하기 위하여 이전 뇌경색이 있는 환자들을 대상으로 약물투여에 따른 부작용과 피브리노젠 혈중 농도를 측정하는 연구를 진행하였다. 결과에서 제시했듯이, 8주간의 mesoglycan과 아스피린 복합요법이 단독요법에 비하여 피브리노젠 혈중농도를 유의하게 낮추지는 못했다. 그러나 mesoglycan과 아스피린을 투여한 환자군에서는 대조군에서와는 달리 부작용이 전혀 발생하지 않았으며, 대조군과 비교시 양호한 복약 순응률을 보였다.

피브리노젠은 혈액응고인자 중 하나로서 혈소판의 응집과 백혈구-혈관내피세포의 상호작용에 중요한 역할을 담당한다. 따라서, 피브리노젠 수치의 상승은 동맥경화와 직결되며, 실제로 관상동맥질환, 말초혈관질환이나 경동맥질환을 가진 환자들에서 피브리노젠 수치가 정상인에 비해 높을 뿐만 아니라, 수치가 높을수록 관상동맥 질환과 허혈성 뇌졸중의 발생이 증가한다고 알려져 있다^{6,7,8}. 따라서 피브리노젠 수치를 낮추는 것이 뇌졸중의 이차예방에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각되어 왔다⁸.

Mesoglycan을 경구 복용하였을 때 피브린 용해 효과가 있다는 것은 잘 알려져 있으나 이의 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다³. 다만, plasminogen tissue activator의 활성화를 통해 일부 작용

할 것으로 생각되고 있으며, 피브린 용해효과 외에도 platelet factor-4 를 중화시키거나 항 Xa 효과 등을 통해 항혈전 효과를 보인다고 알려져 있다^{3,9}. 따라서, mesoglycan과 아스피린의 복합요법은 항혈전효과와 피브린 용해효과가 합쳐져 뇌경색의 재발을 유의하게 낮출 가능성이 많을 것으로 생각된다.

현재, 피브리노젠 농도를 낮출 수 있다고 알려져 있는 약물로는 bezafibrate, 베타차단제, pentoxifylline 과 ticlopidine등이 있으며¹⁰, 약물치료 이외에도 금연을 하거나 운동량을 늘리는 등의 생활습관을 조절함으로써 피브리노젠 수치를 낮출 수 있다¹¹. 심장질환의 이차적 예방을 목적으로 한 일련의 연구(Bezafibrate Infarction Prevention Study)에서는 bezafibrate가 평균 피브리노젠 수치를 20% 감소시켰다는 결과를 제시하였다. 또한 동일한 환자들에서 피브리노젠 수치가 높을수록 뇌졸중이 증가한다는 것을 밝혔으나, 피브리노젠 수치의 감소와 뇌졸중의 재발율 사이에는 유의한 연관성을 찾아내지 못하였다¹². 그러나, mesoglycan 은 앞서 언급한 약물들과는 달리, 용량에 비례하여 피브린 용해효과를 보이며³, 반복 투여할 경우에는 다른 지혈체계에는 영향을 주지 않으면서도 피브린 용해체계의 지속적인 활성을 유지한다³. 따라서 일차적인 피브리노젠 감소효과 뿐만 아니라, 피브린 생성물을 용해 시킨다는 점에서 mesoglycan은 앞서 언급한 다른 약물들보다 뇌경색의 이차 예방에 더 큰 효과가 있을 가능성이 많다.

게다가, 뇌경색의 이차 예방을 위한 mesoglycan 과 아스피린의 복합요법의 부작용이나 효과에 대해서는 아직 충분히 밝혀진 바가 없다. 다만, mesoglycan 단독 요법이 급성 뇌경색 환자에게 유의한 부작용을 유발하지 않으며¹, 허혈성 파행증(claudication) 환자들에서 mesoglycan과 아스피린의 복합요법이 추가적인 항혈전 효과에 의하여 보행능력을 증가시켰다는 보고가 있다¹³. 또한, 뇌경색 환자들에서 mesoglycan을 단독으로 복용하는 것이 아스피린의

단독요법에 비해 뇌경색, 급성심근경색 또는 사망의 발생률에 유의한 차이를 보이지 않았다¹⁴⁾. 본 연구는 뇌경색이 있었던 환자에게 이차 예방약제로서 mesoglycan과 아스피린의 복합요법이 어떠한 의미를 가지는 지 알아보려고 하는 대규모 연구의 전단계로서, mesoglycan이 피브리노젠 수치에 미치는 영향과 복용시 발생하는 부작용을 비교 분석하였다는 데에 의의가 있다. 본 연구에서는 복합요법에 의한 피브리노젠 농도의 유의한 변화가 관찰되지는 않았으나, 뇌경색 환자에서 mesoglycan과 아스피린의 복합요법이 아스피린 단독요법에 비하여 유의한 부작용이 없어 안전하게 복용할 수 있다는 중요한 결과를 얻을 수 있었다. 단, 피브리노젠 농도의 유의한 감소가 관찰되지 않은 데에는, 최종적으로 분석에 포함된 환자들의 수가 예상했던 인원보다 다소 적었던 점이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 또한, 지금까지의 mesoglycan의 연구들에 비해서 비교적 복용약물의 기간이 짧았기 때문에 mesoglycan의 효과가 충분히 평가되지 않았을 가능성이 있다. 향후 대규모 임상시험에서 이 두 가지 점을 보완한다면, mesoglycan에 의한 피브리노젠 농도의 감소와 이에 따른 뇌경색의 이차예방이라는 중요한 결론을 도출해 낼 수 있을 것으로 생각된다. 따라서, mesoglycan과 아스피린의 복합요법이 피브린 용해제와 이차예방에 효과가 있는지 규명하기 위해서는, 대규모 환자와 장기간의 관찰기간을 설정한 추가 연구가 시급할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Ambrosio LA, Marchese G, Filippo A, Romano E, Musacchio R. *The effect of mesoglycan in patients with cerebrovascular disease: a psychometric evaluation.* J Int Med Res. 1993;21:138-146
2. Vecchio F, Zanchin G, Maggioni F, Santambrogio C, De Zanche L. *Mesoglycan in treatment of patients with cerebral ischemia: effects on hemorheologic and hematochemical parameters.* Acta Neurol (Napoli) 1993;15:449-456
3. Vittoria A, Messa GL, Frigerio C, Celasco G, Auteri A. *Effect of a single dose of mesoglycan on the human fibrinolytic system, and the profibrinolytic action of nine daily doses.* Int J Tissue React 1988;10:261-266
4. Bettini R, Maino C, Gorini M. *Effectiveness of mesoglycan in the prevention of cerebral ischemia.* Clin Ter 2003;154:13-16
5. cazzato G, Zorzon M, Mase G, Antonutti L, Iona LG. *Mesoglycan in acute focal cerebral ischemia.* Riv Neurol 1989;59:121-126
6. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. *Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction.* Arterioscler Thromb Vasc Bio. 1999;19:1368 - 1377
7. Di Napoli M, Papa F; Villa Pini Stroke Data Bank Investigators. *Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients.* Stroke 2002;33:1763-1771
8. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, van Gijn J, Clark TG, Murphy MF, Warlow CP. *Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke.* Stroke 2004; 35:2300-2305
9. Cella G, Scattolo N, Luzzatto G, Stevanato F, Vio C, Girolami A. *Effects on platelets and on the clotting system of four glycosaminoglycans extracted from hog mucosa and one extracted from aortic intima of the calf.* J Med. 1986;17: 331-346
10. Kannel WB. *Influence of fibrinogen on cardiovascular disease.* Drugs 1997;54 suppl 3:32-40
11. Wannamethee SG, Lowe GDO, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. *Physical activity and hemostatic and inflammatory*

- variables in elderly men. Circulation 2002;105:1785-1790*
12. Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Boyko V, Brunner D, Graff E, Reicher-Reiss H, Shotan A, Mandelzweig L, Behar S; Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. *A prospective study of plasma fibrinogen levels and the risk of stroke among participants in the Bezafibrate Infarction Prevention Study. Am J Med 2001;111:457-463*
13. Nenci GG, Gresele P, Ferrari G, Santoro L, Gi-
anese F; Mesoglycan Intermittent Claudication Group. *Treatment of intermittent claudication with mesoglycan--a placebo-controlled, double-blind study. Thromb Haemost 2001;86:1181-1187*
14. Forconi S, Battistini N, Guerrini M, Passero SG; *A randomized, ASA-controlled trial of mesoglycan in secondary prevention after cerebral ischemic events. Cerebrovascular dis 1995;5:334-341*