정 진 헌
동아대학교병원 중환자의학과 신경과

Neurocritical Care Update

Jin-Heon Jeong, MD
Department of Intensive Care Medicine & Neurology, Stroke Center, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Neurocritical care is the critical care management of patients with life-threatening diseases of the nervous system. There is a rapid expansion in knowledge about neurocritical care recently. Several landmark randomized trials have been performed, and new guidelines for neurocritical care have been published. In this article, we will discuss about recent advances in neurocritical care.

Key Words: Neurocritical care, Update, Recent

서 론

신경집중치료 분야는 중환자 치료의 중요한 분야 중 하나이다. 최근 신경집중치료 분야의 중요한 변화는 첫째, 주목할 만한 대규모 임상시험 결과들이 발표되었고, 둘째, 신경집중치료와 관련된 치료 지침들이 새롭게 정비되고 있으며, 셋째, 패혈증 정의 및 치료 지침에 대한 새로운 업데이트가 있었다. 여기에서는 신경집중치료 분야에 관련된 주목할 만한 연구결과 및 치료 지침에 대해 정리해 보고자 한다.

본 론

1. 주목할 만한 연구 결과들

1) 치료적 저체온요법

2002년 심장정지 환자들을 대상으로 유도체온저하(induced hypothermia)를 적용하였던 무작위대조시험 2개가 성공을 거둔 이후로 치료적 저체온요법(therapeutic hypothermia)은 심장정지 후 증후군(postcardiac arrest syndrome)에서 표준적인 치료가 되었다.[1-3] 이후 저체온요법은 신경계 중환자실에서 신경 보호(neuroprotection)와 뇌부종(cerebral edema) 조절을 위해 널리 이용되고 있다.[4] 최근 다양한 질환에서 저체온요법의 효과를 입증하기 위한 연구결과들이 발표되고 있으나, 심장정지 후 증후군 외에 다른 질환에서 저체온요법의 효과를 입증한 연구들은 많지 않다. 최근 신경계 중환자실에서 저체온요법의 효과를 입증하기 위한 무작위대조시험의 결과가 발표되었다.

외상뇌손상으로 인해 두개내압 증가(increase of intracranial pressure, intracranial pressure ≥ 20 mmHg)가 동반된 환자들에게서 표준적인 두개내압 감소를 위한 치료와 저체온요법의 효과를 비교한 EUROTHERM 연구결과가 2015년 발표되었다.[5] 387명의 환자들이 연구에 포함되었으며 저체온요법을 받은 환자군에서 신경학적 예후가 나쁜 것으로 나타나 조기 종료되었다. 저체온요법을 받은 환자군에서 두개내압 조절을 위해 바비튜레이트 혼수요법(barbiturate coma therapy)까지 필요한 환자는 감소하였지만 양 군에서 두개내압, 뇌관류압(cerebral perfusion pressure)의 유의미한 차이는 없었다. Mannitol 등 두개내압 조절을 위한 약물 사용량이 제시되지 않았고 대조군에서 normothermia 치료가 허용되는 등 해석에 있어 몇 가지 제한점이

Jin-Heon Jeong, MD
Department of Intensive Care Medicine & Neurology, Stroke Center, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-5266 Fax: +82-51-244-8338
E-mail: nr.jungjh@gmail.com

있지만 외상뇌손상에서 두개내압 증가가 동반된 경우 저체온요법보다는 다른 두개내압 감소를 위한 치료법을 먼저 적용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

경련뇌전증지속상태(convulsive status epilepticus) 환자들에게서 저체온요법의 신경 보호 효과와 항경련(anticonvulsive) 작용을 확인하기 위한 HYBERNATUS 연구 결과가 2016년 발표되었다.[6] 270명의 환자가 연구에 포함되었고, 경련뇌전증지속상태에 대한 표준적인 치료를 받은 대조군과 추가적으로 저체온요법을 받은 치료군을 비교했을 때 신경학적 회복이 좋은 환자가 일부 증가(49% vs 43%)하고 뇌파검사에서 경련파가 확인된 환자들이 감소(11% vs 22%)하였지만 통계적인 유의성을 보이지는 못하였다. 또한 저체온요법을 받은 환자군에서 치료의 부작용이 증가하였다. 경련뇌전증지속상태 환자들에게서 저체온 요법은 두개내압 증가가 동반된 일부 환자들에게서만 선택적으로 시행되어야 할 것으로 생각된다.

신경계 중환자실에서 저체온요법은 허혈성 뇌경색, 뇌내출혈, 외상뇌손상 등에서 조절되지 않는 두개내압 상승이 동반된 경우 사용할 수 있는 치료법이지만 개별의 질환에서 저체온요법의 효과는 아직 입증되지 않았다. 현재까지의 연구 결과들을 보면 저체온요법으로 인한 부작용의 발생이 증가하는 것으로 보고되고 있어, 저체온요법에 효과를 보일 수 있는 환자들을 신중하게 선택해야 할 것이다. 또한 개별 질환에서 저체온요법의 효과와 저체온요법의 부작용을 줄이기 위한 방법 등에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

2) 뇌내출혈

뇌내출혈은 두개내출혈(intracranial hemorrhage)의 한 종류로 뇌실질(brain parenchyma) 내에서 발생한 출혈을 의미한다. 뇌내출혈은 혈종의 증가, 재출혈로 인해 48시간 이내에 악화를 보이는 경우가 많기 때문에 초기 혈압을 떨어뜨리고, 동반된 응고병증(coagulaopathy)을 교정하고, 수술적응증 여부를 결정하는 초기 치료가 중요하다.

급성기 뇌내출혈의 초기 치료에 있어 가장 중요한 것이 혈압 조절이다. 현재 뇌내출혈 치료 지침에는 수축기 혈압을 140 mmHg 정도까지 낮추는 것이 안전하며 예후를 개선시키는데 효과적일 수 있다고 제안하고 있다.[7] 뇌내출혈에서 적극적인 혈압 조절(systolic blood pressure target 110-139 mmHg)의 효과를 확인하고자 하였던 ATACH-2 연구 결과가 최근 발표되었다.[8] 1000명의 뇌내출혈 환자들이 연구에 포함되었고 양군에서 예후의 차이를 보이지 못하여 조기 종료되었다. 연구 결과를 보면 적극적인 혈압 조절군에서는 수축기 혈압이 120 mmHg 정도로 조절되었고 표준치료를 받은 대조군에서는 수축기 혈압이 140 mmHg 정도로 조절되어, 이는 현재의 치료 지침을 뒷받침해주는 결과라고 할 수 있다.

급성기 뇌내출혈의 초기 치료에 있어 또 하나 중요한 것이 동반된 응고병증을 교정하는 것이다. 와파린 등 항응고제를 복용중인 환자에서 뇌내출혈이 발생하는 경우 응고장애에 대한 교정이 필요하다. 하지만 아스피린 등 항혈소판제를 복용중인 환자에서의 혈소판 수혈 등의 효과는 명확하지 않다. 항혈소판제 투여와 연관되어 발생한 뇌내출혈에서 혈소판 수혈의 효과를 확인하고자 하였던 PATCH 연구 결과가 발표되었다.[9] 표준 치료를 받은 대조군에 비해 혈소판 수혈을 받은 치료군에서 신경학적 예후의 악화를 보였으며 수혈로 인한 부작용도 많이 발생하였다. 항혈소판제 투여와 연관되어 발생한 뇌내출혈에서 혈소판 수혈은 도움이 되지 않으며, 수술적 치료가 필요한 특수한 상황에서만 고려되어야 할 것이다.

3) 외상뇌손상

외상뇌손상은 신경계 중환자실로 입원하게 되는 주요 질환 중의 하나이다. 두부 외상으로 인하여 직접적으로 발생하는 혈관손상, 뇌타박상(cerebral contusion), 광범위축삭손상(diffuse axonal injury) 등에 의해 일차 뇌손상이 발생하고, 이후 뇌부종, 뇌허혈, 두개내압상승 등이 발생하면서 이차 뇌손상이 발생한다. 따라서 일차 뇌손상 이후 발생하는 이차 뇌손상을 방지하는 것이 치료에 있어 중요하다.

두개내압 증가(intracranial pressure >25 mmHg)가 동반된 외상뇌손상에서 감압두개절제술(decompressive craniectomy, DC)의 효과를 입증하기 위한 RESCUE-ICP 연구 결과가 발표되었다.[10] 외상뇌손상 환자 408명이 연구에 포함되었고 감압두개절제술을 받은 경우 대조군과 비교하여 사망률을 유의하게 감소시키는 결과(26.9% vs 48.9%)를 보여주었다. 하지만 신경학적 회복이 좋은 환자들은 양 군에서 큰 차이가 없으며(4.0% vs 6.9%) 대부분 환자들이 심한 후유 장애를 가지게 되었다. 두개내압 증가가 동반된 외상뇌손상에서 수술적 치료가 사망률을 감소시키는데 도움이 되지만, 수술을 받은 환자들의 신경학적 예후는 좋지 않다는 것을 수술적 치료를 선택하는데 있어 고려해야 할 것이다.

Table 1. Recommendations for Reversal of Antithrombotic Agents in Patients With Intracranial Hemorrhage

Antithrombotic	Reversal Agent
Vitamin K antagonists	If INR ≥ 1.4: vitamin K 10 mg IV, plus fresh frozen plasma 10-15 mL/kg IV
Direct factor Xa inhibitors	Activated charcoal (50 g) within 2 hr of ingestion
DTIs	For dabigatran reversal: Activated charcoal (50 g) within 2 hr of ingestion, and idarucizumab 5 g IV Consider hemodialysis or idarucizumab redosing for refractory bleeding after initial administration
Unfractionated heparin	Protamine 1 mg IV for every 100 units of heparin administered in the previous 2-3 hr (up to 50 mg in a single dose)
LMWHs	Enoxaparin: Dosed within 8 hr: protamine 1 mg IV per 1 mg enoxaparin (up to 50 mg in a single dose) Dosed within 8-12 hr: protamine 0.5 mg IV per 1 mg enoxaparin (up to 50 mg in a single dose) Dalteparin, Nadroparin, and Tinzaparin Dosed within 3-5 half-lives of LMWH: protamine 1 mg IV per 100 anti-Xa units of LMWH (up to 50 mg in a single dose)
Thrombolytic agents (plasminogen activators)	Cryoprecipitate 10 units IV or antifibrinolytics (tranexamic acid 10-15 mg/kg IV over 20 min or ε-aminocaproic acid 4-5 g IV) if cryoprecipitate is contraindicated
Antiplatelet agents	Desmopressin 0.4 μg/kg IV If neurosurgical intervention: platelet transfusion (one apheresis unit)

DTI = direct thrombin inhibitor, INR = international normalized ratio, LMWH = low molecular weight heparin.

2. 신경집중치료 분야의 치료 지침

신경계 중환자실로 입원하게 되는 거미막하출혈, 뇌내출혈, 악성뇌경색, 외상뇌손상, 뇌전증지속상태 등의 대표적인 질환들에 대한 치료 지침들이 이미 마련되어 있으며, 각 병원에서는 이를 중환자실 실정에 맞게 변형하여 사용하고 있다. 최근 신경집중치료 분야에서는 외상뇌손상에 대한 치료 지침이 업데이트 되었고, 항혈전제(anti-thrombotics)와 연관된 두개내출혈, 심부정맥혈전증 예방요법에 대한 새로운 치료 지침이 발표되었다.

외상에 의한 뇌손상으로 인해 환자의 의식 수준이 글래스고혼수척도(Glasgow Coma Scale)가 12점 이하일 때 중증 외상뇌손상으로 정의한다. 2007년 중증 외상뇌손상에 대한 치료 지침이 발표된 이후 10년만에 새로운 치료 지침이 발표되었다.[11] 중증 외상뇌손상의 치료 및 모니터링에 대한 18개 주제에 대한 권고사항을 담고 있으며 수술적 치료, 저체온요법, 뇌실외배액술(extraventricular drainage) 등에 대한 부분이 새롭게 업데이트 되었다. 수술적 치료 방법에 있어 직경 15 cm 이상으로 감압두개절제술을 크게 시행하는 것이 환자의 예후를 개선시킬 수 있어 추천되지만, 양이마 두개절개술(bifrontal DC)의 경우 예후의 차이가 없어 추천되지 않고 있다. 뇌실외배액술을 시행하는 경우 지속적으로 뇌척수액을 배액하는 것이 두개내압을 감소시키는데 유리하며, 글래스고혼수척도가 6점 이하인 경우 두개내압 상승이 없더라도 뇌실외배액술을 적극적으로 시행할 것을 권고하고 있다.

아스피린, 와파린 등으로 대표되는 항혈전제사용과 연관되어 발생하는 두개내출혈은 전체 두개내출혈의 5-12% 정도를 차지하며 항혈전제 투여 중이 아닌 상태에서 발생한 두개내출혈에 비해 사망률이 높고 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 최근에는 NOAC (new oral anticoagulant) 등 새로운 항혈전제 사용이 증가하면서 이와 연관된 두개내출혈도 증가하고 있다. 항혈전제와 연관된 두개내출혈에서 사용 가능한 약물에 대한 치료 지침이 처음으로 발표되었다.[12] PCCs (prothrombin complex concentrates) 등 일부 우리 나라에서 사용할 수 없는 약제도 있지만 항혈전제 사용과 연관된 두개내출혈에서 초기 치료에 활용할 수 있을 것으로 생각된다(Table 1).

중환자실로 입원하게 되는 환자들에게 공통적으로 필요한 보존적 치료에는 스트레스성 궤양(stress ulcer) 예방요법, 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis) 예방요법, 인공호흡기 관련 폐렴(ventilator associated pneumonia) 예방 등이 있다. 신경계 중환자실로 입원한 환자들을 대상으로 심부정맥혈전증 예방에 대한 치료 지침이 발표되었으며, 허혈성 뇌경색, 뇌내출혈, 거미막하출혈 등 각각의 질환에 대한 권고사항을 담고 있다.[13]

3. 패혈증

중환자실로 입원하게 되는 주요 질환 중의 하나인 패혈

Table 2. Sequential organ failure assessment score

System	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO_2/FiO_2(mmHg)	≥400	<400	<300	<200 with respiratory support	<100 with respiratory support
Coagulation					
Platelet	≥150K	<150K	<100K	<50K	<20K
Liver					
Bilirubin(mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular					
MAP(mmHg)	≥70	<70	Dopa<5 or Dobu(any dose)	Dopa 5.1-15 or Epi≤0.1 or NE≤0.1	Dopa>15 or Epi>0.1 or NE>0.1
Central nervous system					
GCS score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
Urine output (mL/d)				<500	<200

PaO_2 = partial pressure of oxygen, FiO_2 = fraction of inspired oxygen, MAP = mean arterial pressure, Dopa = dopamine, Dobu = dobutamine, Epi = epinephrine, NE = norepinephrine

증은 감염으로 인한 사망의 주요 원인이다. 패혈증을 조기에 진단하여 치료하는 것이 사망률을 유의하게 낮출 수 있으며, 패혈증 환자 살리기 캠페인(Surviving sepsis campaign)의 보급에 따라 중환자실에서 패혈증의 표준적인 치료가 가능해졌다.[14,15] 패혈증의 병태생리에 대한 이해가 증가함에 따라, 이를 반영하여 패혈증의 정의와 진단 기준을 새롭게 정립하였고 패혈증 치료 지침도 업그레이드 되었다.[16-19]

패혈증은 감염에 대한 조절되지 않는 숙주 반응(host response)으로 인해 치명적인 장기부전이 발생한 상태이다.[18] 이전에는 전신 염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome)이 동반된 경우 패혈증으로 정의하였으나, 바뀐 기준에는 장기부전을 객관적으로 평가하기 위해 SOFA (sequential organ failure assessment) score가 2점 이상 악화된 경우로 새롭게 정의하였다(Table 2). 그리고 패혈증이 의심되는 경우 임상에서 간단히 사용할 수 있는 qSOFA (quick SOFA) 기준을 마련하여 패혈증을 빠르게 진단하는데 도움을 주고자 하였다(Fig. 1).

새롭게 바뀐 치료 지침에서는 조기목표지향치료(early goal directed therapy)에 대한 내용이 삭제되었다. 이전 치료 지침에서는 central venous pressure, central venous oxygen saturation을 확인하고 이를 목표로 조기목표지향치료를 시작할 것을 권장하였으나, PROCESS, PROMISE, ARISE 등 패혈증에서 조기목표지향치료를 적용한 3개의

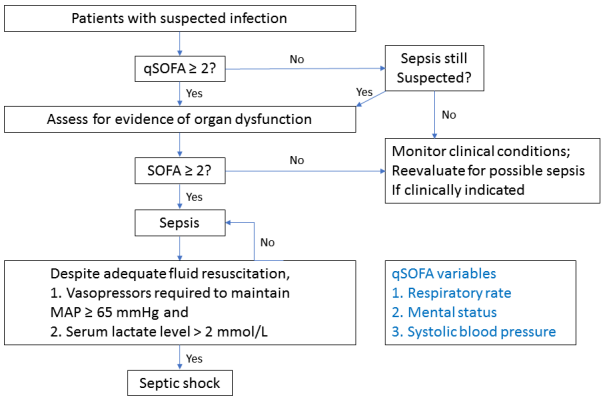

Figure 1. Operationalization of clinical criteria identifying patients with sepsis and septic shock.

무작위대조시험 결과에 근거해 이에 대한 내용을 삭제하였다.[20-22] 하지만 혈중 젖산(lactate) 농도를 측정하여 충분한 수액 치료(at least 30 mL/kg of IV crystalloid fluid)를 하고, 평균 동맥압(>65 mmHg)을 기준으로 혈압상승제(vasopressor)를 사용하는 것은 여전히 유효하며, 빠른 시간 내에 항생제를 투여하는 것 또한 패혈증 초기 치료에 있어 중요하다.

이전 치료 지침에서는 조기목표지향치료라는 정형화된 프로토콜에 따라 패혈증을 치료하였다면, 새로 바뀐 치료 지침에서는 개인별로 혈역학 상태를 평가하고 이를 근거로 치료 목표를 설정할 것을 강조하고 있다. 이 밖에도 혈역학

상태를 반영하는 정적지표보다 맥압변동 등의 동적지표를 사용할 것을 권장하고 있다.

결 론

신경집중치료 분야에도 최근 대규모의 무작위대조시험들이 많이 이루어지고 있으며, 치료적 저체온요법, 뇌내출혈, 외상뇌손상과 관련하여 주목할 만한 연구 결과들이 발표되었다. 이런 결과들을 바탕으로 신경계 중환자실에서 이루어지는 진단 및 치료에 대한 표준적인 치료 지침들이 새롭게 마련되고 있다. 새로운 연구 결과와 치료 지침들이 신경계 중환자실에서의 진료와 예후 향상에 도움을 줄 것으로 믿는다.

References

1. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine* 2002;346:557-63.
2. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 2002;346:549-56.
3. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008;118:2452-83.
4. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* (London, England) 2008;371:1955-69.
5. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *The New England journal of medicine* 2015;373:2403-12.
6. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, et al. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *The New England journal of medicine* 2016;375:2457-67.
7. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.
8. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. The New England journal of medicine 2016;375:1033-43.
9. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2016;387:2605-13.
10. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *The New England journal of medicine* 2016;375:1119-30.
11. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery 2016.
12. Frontera JA, Lewin JJ, 3rd, Rabinstein AA, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: Executive Summary. A Statement for Healthcare Professionals From the Neurocritical Care Society and the Society of Critical Care Medicine. *Critical care medicine* 2016;44:2251-7.
13. Nyquist P, Jichici D, Bautista C, et al. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Executive Summary of Evidence-Based Guidelines: A Statement for Healthcare Professionals From the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Critical care medicine* 2017.
14. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011;140:1223-31.
15. Shiramizo SC, Marra AR, Durao MS, Paes AT, Edmond MB, Pavao dos Santos OF. Decreasing mortality in severe sepsis and septic shock patients by implementing a sepsis bundle in a hospital setting. *PloS one* 2011;6:e26790.
16. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:762-74.
17. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:775-87.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:801-10.
19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine* 2017.

20. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *The New England journal of medicine* 2014;370:1683-93.
21. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *The New England journal of medicine* 2014;371:1496-506.
22. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *The New England journal of medicine* 2015;372:1301-11.