



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0057308
(43) 공개일자 2017년05월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/198 (2006.01) *A61K 31/405* (2006.01)
A61K 31/4172 (2006.01) *A61K 31/4415*
 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01) *A61K 31/675* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/198 (2013.01)
A61K 31/405 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2017-7009224
 (22) 출원일자(국제) 2015년10월07일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2017년04월05일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2015/057662
 (87) 국제공개번호 WO 2016/055948
 국제공개일자 2016년04월14일
 (30) 우선권주장
 T02014A000806 2014년10월08일 이탈리아(IT)

(71) 출원인
프로페셔널 디에테틱스 에스.피.에이.
 이탈리아 20129 밀라노 비아 치로 메노띠 1/에이
 (72) 발명자
지오게티, 파올로 루카 마리아
 이탈리아 아이-20124 밀라노 41 비아 필지 파비오
 (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **연하곤란 환자에서 뇌졸중의 치료에서 사용하기 위한 아미노산을 포함하는 조성물**

(57) 요약

조성물이 활성 작용제를 포함하고, 상기 활성 작용제가 아미노산 류신, 이소류신, 발린, 리신, 트레오닌, 및 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 티로신, 시스틴 중 적어도 하나를 포함하는, 뇌졸중, 특히 연하곤란 환자에서의 뇌졸중의 치료에서 사용하기 위한 조성물. 이러한 조성물은 활성 작용제 중량에 대해 10 중량% 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 20 중량% 내지 30 중량%의 양으로 하나 이상의 증점제를 추가로 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4172 (2013.01)

A61K 31/4415 (2013.01)

A61K 31/51 (2013.01)

A61K 31/675 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

아미노산 류신, 이소류신, 발린, 리신, 트레오닌, 및 하기 아미노산 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 티로신, 시스틴 중 적어도 하나를 포함하는 활성 작용제를 포함하며,

활성 작용제 중량에 대해 10 중량% 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 20 중량% 내지 30 중량%의 양으로 하나 이상의 증점제를 포함하는

연하곤란 환자에서의 뇌졸중과 연관된 전신 염증 상태의 치료에서 사용하기 위한 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 증점제가 크산탄 겜, 메틸히드록시프로필셀룰로스, 곤약 겜, 곤약 글루코만난, 아라비아 겜 (아카시아 겜), 변성 전분에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 류신:이소류신:발린 중량비가 2:1:1에 상당하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

- 이소류신:류신 중량비가 0.2-0.7, 바람직하게는 0.4-0.6의 범위 내에 포함되고/되거나,
- 발린:류신 중량비가 0.2-0.8, 바람직하게는 0.4-0.7의 범위 내에 포함되는 것인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

- 트레오닌:류신 중량비가 0.15-0.50, 바람직하게는 0.20-0.45의 범위 내에 포함되고/되거나,
- 리신:류신 중량비가 0.15-0.60, 바람직하게는 0.30-0.55의 범위 내에 포함되는 것인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 작용제에 아르기닌이 없는 것인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 작용제에 세린, 프롤린, 글리신, 알라닌, 글루탐산이 없는 것인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 비타민, 바람직하게는 비타민 B 군, 예컨대 비타민 B₁ 및/또는 비타민 B₆에서 선택되는 하나 이상의 비타민을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 탄수화물, 첨가제 및/또는 풍미 물질을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 10

아미노산 류신, 이소류신, 발린, 리신, 트레오닌, 및 하기 아미노산 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 티로신, 시스틴 중 적어도 하나를 포함하는 활성 작용제를 포함하는, 뇌졸중과 연관된 전신 염증 상태의 치료에서 사용하기 위한 조성물.

청구항 11

아미노산 류신, 이소류신, 발린, 리신, 트레오닌, 및 하기 아미노산 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 티로신, 시스틴 중 적어도 하나를 포함하는 활성 작용제를 포함하는, 전신 염증 상태의 치료에서 사용하기 위한 조성물.

발명의 설명

기술 분야

발명의 분야

[0001]

본 명세서는 환자, 특히 연하곤란 환자에서 뇌졸중의 치료에서 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.

[0002]

배경 기술

배경

[0003]

뇌졸중은 세계적으로 장애의 주된 원인이다. 뇌졸중 생존자의 약 1/3은 급성 이벤트 1년 후에 영구적으로 불구가 된다. 환자의 약 2/3는 뇌졸중 후 완전히 회복되지 않는 한편, 1/3은 보조 없이 걸을 수 없다. 또한, 아직 걸을 수 있는 반신마비 대상체에서, 보행 효율이 감소되고, 효율적인 균형 보행에 비교하여 보행의 에너지 비용이 증가된다. 중추 영양 효과의 상실 및 하부 운동 뉴런의 트랜스시냅스(transsynaptic) 퇴화에 더하여, 뇌졸중 후의 골격근 변화 또한 잠재적으로 장애의 원인이 될 수 있다. 이러한 변화는 마비 측 (= 반대측)에서의 섬유-유형 변이, 근육 조직을 대체하는 근육내 지방 증가 (근지방증), 경직, 불용, 영양실조, 및 근육 무부하(unloading)를 포함한다. 기존의 연구는 아급성 뇌졸중 환자의 골격근이 지속적인 전신 염증 상태에 있게 된다는 것을 보여주었고, 이는 과이화(hypercatabolism) (즉, 단백질 분해가 단백질 합성보다 높음)에 이를 수 있다. 건측(unaffected side)에서의 이러한 염증 상태는 근육 질량 및 강도 양쪽 모두의 상실 (이는 환자 장애를 초래한다)을 유도함으로써 환자 장애의 원인이 될 수 있다. 이러한 문제는 연하곤란 환자에서 특히 관련된다. 따라서, 상기 언급된 문제를 감소시킬 수 있는 새로운 조성물을 확인하는 것이 요구된다.

[0004]

발명의 내용

발명의 개요

[0005]

본 명세서는 상기 언급된 지속적인 전신 염증 상태를 약화시킬 수 있고, 따라서 근육 과이화 (MH)를 약화시키거나 또는 심지어 균형잡힌 단백질 전환 또는 동화 활성 근육 동화작용으로 변환시킬 수 있는, 환자, 특히 연하곤란 환자에서의 뇌졸중의 치료에서 사용하기 위한 조성물을 제공하는 것을 목표로 한다.

[0006]

소비 전에, 본원에 기술된 조성물은 액체, 바람직하게는 물에 분산되어, 연하곤란 환자가 섭취하기 위한 이상적인 점도 및 조도를 획득한다.

[0007]

본 명세서에 따르면, 본 개시내용의 핵심적인 부분을 형성하는 것으로 이해되는 이어지는 특허청구범위에서 구체적으로 고려되는 주제를 통해 상기 목표가 달성된다.

[0008]

본 명세서의 실시양태는 조성물이 활성 작용제를 포함하고, 활성 작용제가 아미노산 류신, 이소류신, 발린, 리신, 트레오닌, 및 아미노산 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 티로신, 시스틴 중 적어도 하나를 포함하며, 조성물이 활성 작용제 중량에 대해 10 중량% 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 20 중량% 내지 30 중량%의 양으로 하나 이상의 증점제를 추가로 포함하는, 환자, 특히 연하곤란 환자에서의 뇌졸중과 연관된 전신 염증 상태의 치료에서 사용하기 위한 조성물을 제공한다.

[0009]

증점제는 크산탄 검, 메틸히드록시프로필셀룰로스, 곤약 검, 곤약 글루코만난, 아라비아 검 (아카시아 검), 변성 전분에서 선택될 수 있다.

[0010]

조성물 내에 이같은 작용제가 존재하는 것은 소비 전에 조성물이 분산되는 액체, 바람직하게는 물을 증점시키는 것을 허용한다.

[0011]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 비타민, 바람직하게는 비타민 B 군, 예컨대 비타민 B₁ 및/또는 비타민 B₆에서 선택되는 비타민을 추가로 포함한다.

[0012]

- [0013] 추가 실시양태에서, 조성물은 탄수화물, 첨가제 및/또는 풍미 물질을 또한 포함한다.
- [0014] 본 발명가들은 본원에 개시된 조성물이 연하곤란 뇌졸중 대상체의 동측 (건측) 팔의 근육 과이화를 동화작용으로 변환시킬 수 있다는 것을 발견하였다. 이러한 방식으로, 신체 자율성의 더 양호한 회복이 일어날 수 있다.
- [0015] 본 명세서의 추가 실시양태는 조성물이 활성 작용제를 포함하고, 활성 작용제가 아미노산 류신, 이소류신, 발린, 리신, 트레오닌, 및 아미노산 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 티로신, 시스틴 중 적어도 하나를 포함하는, 전신 염증 상태의 치료에서 사용하기 위한 조성물을 제공한다.
- [0016] 본원에 기술된 조성물의 사용에 연계된 장점은 조성물의 높은 내약성에 있고, 이는 장기적으로 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 뇌졸중의 적어도 부분적인 회복을 허용하도록 충분히 긴 기간에 걸쳐 투여가 일어날 수 있다.
- [0017] 본원에 기술된 조성물의 사용에 연계된 또 다른 장점은 활성 작용제 내에 포함된 유리 형태의 아미노산을 사용하는 것이, 자체적으로 공지되어 있고 유리 아미노산을 기초로 하는 조성물을 제조하는 분야에서 널리 사용되는 생산 공정을 통해, 이같은 조성물을 단백질 및 성장 인자 합성에 비해 비교적 매우 낮은 비용으로 생산하는 것을 허용한다는 사실에 있다. 그러나, 본 발명의 적용 분야는 유전 공학 또는 임의의 기타 인공 방법을 통해 수득된 아미노산으로 또한 확장될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] **도면의 간단한 설명**

이제 본 발명이, 오직 예시적으로만, 첨부된 도면을 참조로 기술될 것이다:

- 도 1은 연하곤란 뇌졸중 환자의 치료 동안의 본원에 기술된 조성물 대 위약의 시험 보충의 흐름도이다. 이러한 흐름도는 주요 결과 (건측 팔 근육 과이화)에 대해 분석된 환자의 수를 포함한다;
- 도 2는 뇌졸중 집단의 페닐-, 총 필수 아미노산, 총 아미노산 (A - V) 차이, 및 총 동맥 아미노산 수준의 시간적 경과를 나타낸다. 0 지점은 섭취 없음/방출 없음을 나타낸다.
- 도 3은 모든 뇌졸중 집단 (페닐 a), 위약이 제공된 대상체 (페닐 b) 및 필수 아미노산 치료가 제공된 대상체 (페닐 c)에서의 % 총 백혈구로서의 말초혈 림프구의 경시적 변화와 연하 능력 (DOSS)의 경시적 변화 사이의 관계를 나타낸다. 플롯에 나타난 점의 개수는 일부 사례에서 값이 중첩되는 것으로 인해 연구 환자의 실제 수보다 낮다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] **바람직한 실시양태의 상세한 설명**

- [0020] 하기의 설명에서, 실시양태의 철저한 이해를 제공하기 위해 다수의 구체적인 상세사항이 제공된다. 이러한 실시양태들은 구체적인 상세사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 방법, 성분, 물질 등과 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 실시양태의 측면을 불명료하게 하는 것을 피하기 위해 널리 공지된 구조, 물질 또는 공정은 상세하게 제시되거나 기술되지 않는다.
- [0021] 본 명세서 전반에 걸쳐 "한 실시양태" 또는 "실시양태"에 대한 언급은 이러한 실시양태와 관련하여 기술된 특정한 특색, 구조 또는 특징이 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 곳에서 "한 실시양태에서" 또는 "실시양태에서"라는 구절이 나타나는 것은 반드시 모두가 동일한 실시양태를 지칭하는 것이 아니다. 또한, 이러한 특정한 특색, 구조 또는 특징이 임의의 적절한 방식으로 하나 이상의 실시양태에서 조합될 수 있다. 본원에서 제공되는 제목은 단지 편의를 위한 것이고, 실시양태의 범주 또는 의미를 설명하지 않는다.
- [0022] 연하곤란 환자에서의 뇌졸중, 즉 뇌졸중과 연관된 전신 염증 상태의 치료에서 사용하기 위한 본원에 개시된 조성물은 활성 작용제를 포함하고, 이러한 활성 작용제는 아미노산 류신, 이소류신, 발린, 리신, 트레오닌, 및 하기 아미노산 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 티로신, 시스테인 중 적어도 하나를 포함한다. 조성물은 활성 작용제 중량에 대해 10 중량% 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 20 중량% 내지 30 중량%의 양으로 하나 이상의 증점제를 추가로 포함한다.
- [0023] 증점제는 크산탄 검, 메틸히드록시프로필셀룰로스, 곤약 검, 곤약 글루코만난, 아라비아 검 (아카시아 검), 변

성 성분에서 선택될 수 있다. 이같은 작용제, 바람직하게는 크산탄 겜 또는 메틸히드록시프로필셀룰로스의 존재는 소비 전에 조성물이 분산되는 액체, 바람직하게는 물을 증점시키는 것을 허용한다.

- [0024] 연하곤란이 있는 이들은 적합하게 기도를 폐쇄하는 적합한 근육 제어 및 협동이 일반적으로 결여되거나 또는 음식 및/또는 음료의 전체 덩어리를 적합하게 위로 추진시키는 능력이 결여되는 것으로 알려져 있다. 따라서, 연하곤란 환자가 소비하는 식료품이 적합한 점도 및 조도를 갖는 것이 매우 중요하다.
- [0025] 본원에 개시된 조성물이 액체, 바람직하게는 물에 분산되면, 생성물의 조도는 연하곤란 환자가 섭취하기 위한 이상적인 점도를 갖는다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 증점제는 조성물의 건조 중량의 2 중량% 내지 30 중량%, 바람직하게는 4 중량% 내지 15 중량%의 양으로 존재한다.
- [0027] 제조 후, 원하는 조도 및 점도를 수득하기 위해 분산액이 5분 동안 실온에서 휴지된다.
- [0028] 본원에 개시된 조성물에 첨가되는 액체의 양은, 예를 들어, 수득할 필요가 있는 조도에 좌우될 것이다. 이러한 파라미터는 환자의 연하곤란 정도를 또한 고려하여 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 평가 및 결정될 것이다.
- [0029] 하나 이상의 실시양태에서, 조성물은 액체, 바람직하게는 물에 첨가될 수 있다. 선택된 농도는 수득될 겔의 조도에 좌우된다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 비타민, 바람직하게는 비타민 B 군, 예컨대 비타민 B₁ 및/또는 비타민 B₆에서 선택되는 비타민을 추가로 포함한다. 본 개시내용의 추가 실시양태에서, 조성물은 탄수화물, 첨가제 및/또는 풍미 물질을 또한 포함한다.
- [0031] 바람직한 탄수화물은 말토덱스트린에서 선택될 수 있다. 첨가제는 시트르산 나트륨 3염기성 탈수화물, 아스파르트산 분말, 아세솔팜 포타슘, 수크랄로스에서 선택될 수 있다. 바람직한 풍미 물질은 바나나 풍미제이다.
- [0032] 본 개시내용의 일부 실시양태에 따르면, 바람직한 이소류신:류신 중량비가 0.2-0.7, 바람직하게는 0.4-0.6의 범위 내에 포함되고/되거나, 바람직한 발린:류신 중량비가 0.2-0.8의 범위, 바람직하게는 0.4-0.7의 범위 내에 포함된다.
- [0033] 추가 실시양태에서, 트레오닌:류신 중량비가 0.15-0.50, 바람직하게는 0.20-0.45의 범위 내에 포함되고/되거나, 리신:류신 중량비가 0.15-0.60, 바람직하게는 0.30-0.55의 범위 내에 포함된다.
- [0034] 또 다른 실시양태에서, 류신:이소류신:발린 중량비는 2:1:1에 상당한다.
- [0035] 추가 실시양태에서, 류신, 이소류신, 발린, 트레오닌 및 리신의 합계가 1이라고 하면, 추가적인 필수 아미노산의 전체적인 양은 0.02 내지 0.25 (즉, 1:0.02-0.25), 바람직하게는 0.05 내지 0.15 (즉, 1:0.05-0.15)에 이를 수 있고, 이는 여전히 중량비를 나타낸다.
- [0036] 추가 실시양태에서, 시스테인이 메티오닌의 150% 내지 350%로 포함되는 중량으로 존재한다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 활성 작용제는 비-필수 아미노산인 티로신을 페닐알라닌의 중량의 15 내지 50%, 바람직하게는 20 내지 35%로 포함되는 양으로 포함한다.
- [0038] 추가 실시양태에서, 활성 작용제는 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 티로신, 시스틴과 조합된 아미노산 류신, 이소류신, 발린, 리신, 트레오닌으로 이루어지고, 조성물은 활성 작용제 중량에 대해 10 중량% 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 20 중량% 내지 30 중량%의 양으로 하나 이상의 증점제를 추가로 포함한다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 조성물은 뇌졸중과 연관된 전신 염증 상태의 치료를 위해 연하곤란이 없는 뇌졸중 환자에게 또한 투여될 수 있다. 이같은 경우에, 조성물은 증점제 없이 활성 작용제 (류신, 이소류신, 발린, 리신, 트레오닌, 및 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 티로신, 시스틴 중 적어도 하나)을 포함할 수 있다.
- [0040] 추가 실시양태에서, 조성물이 활성 작용제를 포함하고, 활성 작용제가 아미노산 류신, 이소류신, 발린, 리신, 트레오닌, 및 아미노산 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 티로신, 시스틴 중 적어도 하나를 포함하는 조성물이 전신 염증 상태의 치료에서 사용하기 위해 투여될 수 있다.
- [0041] 또한, 특히, 본 개시내용에 따른 조성물, 구체적으로는 활성 작용제를 제조할 때, 역효과를 일으킬 수 있거나 또는 심지어 일부 농도 또는 화학량론 비에서 상기 제형에 해로울 수 있다는 것을 고려하여, 바람직하게는 아미

노산 세린, 프롤린, 글리신, 알라닌, 글루탐산 및 무엇보다도 아르기닌이 회피된다.

- [0042] 상기 지시된 아미노산은 각각의 제약상 허용되는 유도체, 즉 염으로 교체될 수 있다.
- [0043] 바람직하게는, 조성물은 건조 분말의 형태이고, 환자에게 투여되기 위해, 액체, 바람직하게는 물에 분산된다.
- [0044] 연하곤란 환자에서의 뇌졸중의 치료에서 사용하기 위한 조성물에 의해 제공되는 다양한 아미노산의 양 및 비의 관점에서의 추가적인 상세사항이 본 발명과 관련하여 본원에서 제공되는 기술적 교시내용의 핵심적인 부분을 형성하는 첨부된 청구항에 포함된다.
- [0045] 본원에서 제공된 결과는 연하곤란이 있는 아급성 뇌졸중 개체의 건측 팔의 근육 단백질 대사가 본원에 기술된 조성물의 투여에 의해 수정될 수 있는 MH를 특징으로 할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0046] 실시예 1

[0047] 물질 및 방법

[0048] **집단.** 본 발명가들의 재활 센터에 입원한 67명의 연하곤란이 있는 아급성 뇌졸중 환자 (급성 뇌혈관 이벤트 후 < 3개월) (Guidelines of the Ministry of Health for rehabilitation activities. National Health Plan 1998-2000)가 연구에 적격이었다. 연관된 만성 심부전으로 인해 11명, 급성 관상동맥 증후군으로 인해 1명, 급성 또는 만성 신부전 (크레아티닌 소거 <30 mg/100 ml)으로 인해 4명, 암 수술로 인해 1명, 욕창으로 인해 2명, 당뇨병 (경구 저혈당 또는 인슐린 치료 중)으로 인해 7명, 이갑상선증으로 인해 2명, 마지막으로 스테로이드 요법 중인 1명이 배제되었다. 이러한 질환을 배제하는 이유는 전적으로 근육 단백질 대사에 대한 이들의 강한 영향에 관련되었다.

[0049] 나머지 38명의 환자 (남성 29명 + 여성 9명; 69.7±11.4세)가 이러한 무작위화, 이중 맹검, 위약-대조 연구에 등록되었다. 환자의 입원 이유는 연하곤란 및 반신불수에 대한 재활 때문이었다. 모든 환자가 누워만 있었고, 신경외과 (34.2%), 신경학적 또는 뇌졸중 전문치료실 (52.6%) 또는 기타 재활 시설 (13.2%)로부터 입원하였다. 컴퓨터 단층촬영술에 의해 기록된 뇌혈관 사고는 57.9%에서의 허혈성 손상 또는 출혈성 손상 (42.1%)이었다. 허혈성 및 출혈성 개체를 합쳤는데, 뇌졸중의 재활 단계에서, 이러한 2개의 군이 대사적, 영양학적 및 기능적 프로파일이 유사하기 때문이다 (Aquilani et al., 2014).

[0050] 컴퓨터 단층촬영술 또는 자기 공명 영상화를 기초로, 손상된 뇌졸중 영역을 허혈성 파괴의 위치와 관련하여 PACI (부분적 전방 순환 경색; 23.7%), TACI (전체 전방 순환 경색; 50%) 또는 POCI (후방 전방 순환 경색; 26.3%)로 분류하였다. 이러한 데이터가 표 1에 포함되고, 이는 뇌졸중 중증도 및 삼키기 이상의 기저를 이루는 것으로 평가된 메커니즘을 또한 나타낸다.

[0051] <표 1>

뇌졸중 위치	
	환자 (%)
피질 뇌졸중: 우성 (왼쪽) 비우성 (오른쪽)	n°9 (23.7%) n°8 (21%)
피질하 뇌졸중: 우성 (왼쪽) 비우성 (오른쪽)	n°7 (18.4%) n°5 (13.2%)
뇌간 뇌졸중 소뇌 뇌졸중	n°6 (15.8%) n°3 (7.9%)
뇌졸중 중증도	
FIM 손상 (점수):	운동 21±15* 인지 8±6.5*
연하곤란 (입상/비디오 형광투시 평가)	
경구 통과 지연	n°18 (47.4%)
불완전한 경구 소거	n°10 (26.3%)
젓은 목소리	n°3 (7.9%)
기침 없음	n°7 (18.4)

[0052]

- [0053] 입원 시, 모든 환자에게 경피 내시경 위루술 (PEG; n=30)을 통해 또는 경구 변형 식단 (n=8)에 의해 급식하였다.
- [0054] **절차.** 입원하고 나서 2일 내에, 야간 절식 후 오전 8시에, 각각의 환자로부터 혈액 샘플을 취하여 하기를 결정하였다:
- [0055] 1) 혈장 아미노산
- [0056] 긴축 팔의 동맥혈 (요골 동맥) 및 정맥혈 양쪽 모두에서 이러한 기질을 결정하였다. 제조사의 프로토콜에 따라 오르토-프탈알데히드 및 9-플루오레닐-메틸-클로로포르메이트 반응 화학 양쪽 모두를 사용하여, 완전히 자동화된 칼럼-전 유도체화와 함께, HP 1090 HPLC 시스템을 기초로 하는 아미노퀀트(AminoQuant) II 아미노산 분석기를 사용하여 혈장 내의 유리 아미노산의 농도를 측정하였다. 1 μ l의 유도체화된 혼합물을 주입하고, 동시에 338 및 262 nm에서 흡광도를 측정함으로써, 결과를 수득하였다. 혈장 농도는 μ mol/l로 표현되었다. 연령 (71 \pm 4.5세), 성별 분포 (6 M/2 F), 신체 질량 지수 (22.3 \pm 3.5 kg/m²)에 대해 매칭되는 8명의 건강한 대상체에서 비교물로서 아미노산 측정을 수행하였다.
- [0057] 계산
- [0058] a) 근육 단백질 대사. 다른 곳에 기술된 바와 같이 (Aquilani et al., 2012), 필수 아미노산 페닐알라닌 (페닐-)의 근육 방출에 의해 근육 단백질 과다 분해가 추정되는 한편, 근육 페닐- 섭취에 의해 근육 단백질 합성이 결정된다. 페닐-이 근육 조직에서 합성 또는 분해되지 않는다는 것을 고려하여, 근육 섭취/방출에서의 임의의 변화는 총 단백질 균형을 반영할 것이다 (Liu and Barret, 2002).
- [0059] 음성의 페닐- A-V (=방출)는 단백질 합성에 비해 단백질 분해가 과다한 불균형한 단백질 대사를 의미하는 한편, 양성의 페닐- A-V (=섭취)는 단백질 합성의 우세를 가리킨다. 0의 페닐- A-V (섭취 없음/방출 없음)는 균형잡힌 근육 단백질 대사를 가리킨다.
- [0060] b) 기타 아미노산, 총 아미노산 (TAA), 총 필수 아미노산 (EAA: 발린, 이소류신, 류신, 트레오닌, 페닐-, 트립토판, 메티오닌, 리신), 분지쇄 아미노산 (BCAA: 발린, 이소류신, 류신)의 A-V 차이.
- [0061] 2) 신체 염증 상태의 바이오마커
- [0062] i) 맵테크(Mabtech) (애질런트 테크놀로지즈 게엠베하(Agilent Technologies GmbH), 독일 뵘블링엔)로부터의 고감도 상업용 샌드위치 효소-결합 면역흡착 검정법 (ELISA) 키트를 사용하여, 인터루킨-6 (IL-6; 정상치 <7 pg/ml)의 혈청 수준을 이중으로 결정하였다;
- [0063] ii) 면역-혼탁도측정 방법으로 C-반응성 단백질 (CRP; 정상치 <0.3 mg/dl)을 결정하였다;
- [0064] iii) 급성기 반응물 단백질 (합토클로빈, 정상치 30-200 mg/dl; α -1 글로블린 시스템, 정상치 0.21-0.35 g/dl); 비-반응물 단백질 (알부민, 정상치 4.02-4.76 g/dl; 프리알부민, 정상치 18-30 mg/dl 및 트랜스페린, 정상치 202-364 mg/dl).
- [0065] 3) 혈장 락테이트 농도
- [0066] 제조사 (지멘스 다이아그노스틱(Siemens Diagnostic), 독일)가 권장하는 절차를 따라 효소 테스트로 이를 측정하였다. 정상치는 0.6-2.2 mmol/l이다.
- [0067] 4) 일상적인 평가의 일부로서, 환자에서 하기의 변수를 측정하였다:
- [0068] i) 인체계측법 특성: 기계적 웨이트 리프터(weight lifter)를 사용하여 확인된 체중 (BW, kg); 무릎 높이로부터 계산된 신장 (m) (Chumlea et al., 1985). 신체 질량 지수 (BMI)가 kg/m²로서 계산되었다. 환자 (또는 이의 보호자)에게 이의 급성-전 BW를 질문하였다. 평소의 (급성-전) BW에 비해 실제 BW가 >5%로 감소하는 것, 즉 실제/평소 BW < 95%는 유의한 영양부족의 지표로 간주되었다;
- [0069] ii) 생체액 측정: 혈청 단백질 전기영동을 포함하는 일상적인 변수.
- [0070] 5) 기능 상태
- [0071] 기능적 독립 측정(Functional Independence Measure) (FIM) (Keith et al., 1987)을 사용하여 이를 평가하였다. 이러한 테스트는 센터의 신경-재활 의사에 의해 일상적으로 사용된다. FIM은 식사하기, 몸단장하기, 옷입기, 화장실가기, 이동성, 인지에서의 환자 독립성을 측정하는 18-항목 척도이다. 126점은 완전한 기능

적 독립을 가리킨다.

6) 연하곤란

전체 집단에 대해 임상적으로 연하곤란을 확인하였다. 양성 진단 또는 불확실한 진단의 경우, 환자가 비디오 형광투시 검사를 받았다. 연하곤란의 기능적 중증도를 체계적으로 평가하도록 개발된 7점 척도인 연하곤란 결과 및 중증도 척도(Dysphagia Outcome and Severity Scale) (DOSS) (O'Neil et al., 1999)를 사용하여 연하곤란의 중증도를 평가하였다. 점수 범위는 1-7이었고, 수준 1은 중증 연하곤란, 수준 2는 중등도로 중증인 연하곤란, 수준 3은 중등도 연하곤란, 수준 4는 경도 내지 중등도 연하곤란, 수준 5는 경도 연하곤란, 수준 6은 기능적 한계/변형된 독립성, 수준 7은 모든 상황에서의 정상을 나타낸다.

7) 영양 섭취

변형 식단을 받는 자가-급식 환자 (n=8)의 경우, 사전에 특수 훈련된 재활 간호사가 3일 영양 일기를 작성하였다. 간호사는 병원의 제공 메뉴로부터 환자가 선택한 조리된 또는 조리되지 않은 음식의 유형 및 중량을 3일 동안 환자의 식사 전 및 후 양쪽 모두에 식단 시트 상에 기록하였다. 필요한 경우, 적합한 표 (Carnevale et al., 1989)를 사용하여 실제 섭취된 음식의 양을 이의 미가공 등가량으로 변환하였다. 본 그룹에 의해 디자인된 컴퓨터 프로그램 (Aquilani et al., 1999)을 사용하여 수행된 영양 분석을 사용하여 실제 섭취된 칼로리 및 다량-/미량-영양소를 계산하였다. PEG를 사용하는 환자 (n=30)의 제약 제형으로부터의 영양 섭취는 제형 표지에 보고된 영양 조성으로부터 계산하였다.

8) 재활 요법

모든 환자가 각각의 개별적인 환자에 대해 개조된 재활 치료를 받았다. 간략하게, 재활은 주당 5일로 60분 동안 개인 물리치료사와 함께 하는 치료 운동으로 이루어졌다. 운동은 수동, 능동 및 능동-보조 관절 가동 범위 운동 협동, 반대측 사지의 촉진 기술, 체간 운동, 건축 사지의 능동 운동, 및 보조 장치를 사용하거나 지지를 받는 보행을 포함하였다. 환자의 신체 기능이 발전됨에 따라 운동 횟수 또는 반복 및 보행 거리가 증가되었다. 개별적인 요구에 따라 언어 요법, 작업 요법 (일상 생활의 활동, 직업적, 지각적 및 기능적 활동 훈련), 여가 활동이 또한 수행되었다.

연하곤란 재활을 위해, DOSS 수준이 ≥ 3 인 환자에게 변형 식단을 제공하고, 뿐만 아니라 안전하게 삼키는 자세 변화를 가르치는 시도가 이루어졌다. 식단에 대해, 퓨레화되고, 균질하며 점착성인 음식을 먼저 사용하였고, 삼키기 기능장애가 점진적으로 개선된 개체의 경우는 거의 정상인 질감의 음식으로 단계적으로 진행시켰다.

식사 동안의 자세 변화는 일반적으로 환자를 적응시키는 기술로 이루어졌고, 이는 흡인 위험을 감소시켰다. 이는, 예를 들어, 머리를 환측(affected side)으로 돌리는 것, 머리를 더 강한 측으로 기울이는 것, 턱 당기기, 턱 올리기 동작을 포함하였다.

DOSS가 <3인 환자의 경우, 비디오 형광투시법 후 및/또는 언어 병리학자의 평가 후 경구 이행이 시도되었다. 환자가 자신의 처방 칼로리 (1500 kcal/d)의 적어도 2/3를 안전하게 먹을 수 있으면, 튜브 급식이 중단되었다.

환자 무작위화. 모든 이러한 절차를 완료한 후, 무작위화된 배분 절차에 따라 환자가 치료에 할당되었다 (도 1). SAS 통계 소프트웨어 (SAS 인스티튜트(SAS Institute), 노스캐롤라이나주 캐리)를 사용하여 무작위화 목록이 생성되었다. A 및 B가 맹검 치료의 식별자였다. 의사 및 병원 약사 양쪽 모두에게 목록이 입수가 가능하였다. 의사가 순차적으로 무작위화 목록에 따라 환자를 치료 A 또는 B로 배분하였다. 모든 결과를 해석한 최초의 연구원은 환자 배분에 대해 맹검이었다. 실험 군 (EAA 군)에게 본원에 개시된 조성물이 제공되었고, 이는 8 g의 필수 아미노산/일 (표 2; 환자가 퇴원할 때까지 약 반 잔의 물에 희석된 오전의 4 g + 오후의 4 g)을 제공하였다.

[0082] <표 2>

성분	mg
하기를 포함하는 총 아미노산	4000 (총합)
L- 류신 (131.17)*	1250.00
L-이소류신 (131.17)*	625.00
L-발린 (117.15)*	625.00
L-리신 (146.19)*	650.00
L-트레오닌 (119.12)*	350.00
L-히스티딘 (155.16)*	150.00
L-페닐알라닌 (165.19)*	100.00
L-메티오닌 (149.21)*	50.00
L-트립토판 (204.23)*	20.00
L-티로신 (181.19)*	30.00
L-시스틴 (240.30)*	150.00
기타 성분	mg
비타민 B6	0.15
비타민 B1	0.15
탄수화물 - 말토덱스트린	5454.10
크산탄 겔	750.00
메틸히드록시프로필셀룰로스	500.00
바나나 풍미제	200.00
시트르산나트륨 3염기성 탈수화물	150.00
아스파르탐 분말	30.00
아세솔팜 포타슘	17.50
에너지 값	
Kcal	24.80
Kj	102.20

*문헌 ["Amino Acid, Nucleic Acids & Related Compounds - Specification/General Tests", 8th Edition, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.]으로부터의 분자량

[0083]

[0084]

표 2에서 관찰될 수 있듯이, 류신, 이소류신 및 발린 사이의 중량비는 바람직하게는 2:1:1에 상당한다. 또한 표 1은 히스티딘, 페닐알라닌, 메티오닌 및 트립토판의 단일량이 바람직하게는 감소되고 있고 (즉, 히스티딘의 양이 페닐알라닌보다 더 많고, 페닐알라닌이 메티오닌보다 더 많으며, 메티오닌이 트립토판보다 더 많다), 시스틴의 양 (그램 또는 몰 단위의 중량)이 바람직하게는 티로신보다 더 많다는 것을 나타낸다.

[0085]

예비 혼합물을 수득하기 위해 먼저 4-웨이 혼합기에 L-페닐알라닌, L-티로신, L-트립토판, 비타민 B1 및 비타민 B6을 L-리신과 함께 로딩함으로써 표 2에 제시된 조성물이 제조된다. 예비 혼합물의 % 조성이 하기 표 3에서 표시된다.

[0086]

<표 3>

성분	%
말토덱스트린	83.296
L-페닐알라닌	8.333
L-메티오닌	4.167
L-티로신	2.500
L-트립토판	1.667
비타민 B1	0.019
비타민 B6	0.018

[0087]

[0088] 균질한 예비 혼합물을 수득하기 위해 성분들을 10분의 기간 동안 혼합한다.

[0089] 표 1에 열거된 나머지 성분을 4-웨이 혼합기에 로딩하고, 20분의 기간 동안 혼합하여 균질한 최종 조성물을 수득한다.

[0090] 표 4는 상기 기술된 바와 같이 수득된 조성물의 특성을 열거한다:

[0091] <표 4>

외관	분말의 과립상 혼합물
색상	백색
향	바나나 향
맛	신 맛
입도측정	< 0.8 mm 95% 최소
붓기 벌크 밀도 (g/l)	430 (± 20%)
물 (60 ml) 내의 현탁액의 외관	황색빛, 매우 점성. 5 분 동안의 휴지로 반고체 조도를 취한다
물 (60 ml) 에서의 분산 시간	< 180 초

[0092]

[0093] 본 명세서의 조성물을 액체, 바람직하게는 물에 첨가하고 분산시킨다. 본원에 개시된 조성물에 첨가되는 액체의 양은, 예를 들어, 수득할 필요가 있는 조도에 좌우된다. 환자의 연하곤란 정도를 또한 고려하여 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 이러한 파라미터가 평가 및 결정된다.

[0094] 위약 군 (Plac)에게는 아미노산을 포함하는 활성 작용제 대신 말토덱스트린을 함유하는 유사한 등칼로리의 제품을 제공하였다.

[0095] 재활 간호사가 위약 또는 본원에 개시된 조성물 (EAA) 섭취 동안 각각의 환자의 경구 식이를 보조하여, 환자의 순응도를 확실히 하였다.

[0096] 간호사는 보충물의 유형 (Plac 또는 EAA)에 대해 맹검이었고, 제품을 함유하는 꾸러미가 동일하였지만, 1 또는 2로 번호가 매겨졌다. 내용물은 의사 또는 약사에게만 알려졌다 (1=위약; 2=EAA). 꾸러미 1 및 2 내의 제품 내용물은 색상 및 맛이 유사하였다. 장관 영양 (EN)을 받는 환자의 경우, 본원에 개시된 조성물의 수용액이 급식관을 통해 공급되었다 (경피 내시경 위루술). 무작위화 절차로부터 38±4일 동안 연구가 지속되었다. 환자가 재활원에서 퇴원할 때 (입원으로부터 42±4일) 아미노산, 염증 마커, 뿐만 아니라 인체계측 및 기능 상태 측정이 모두 반복되었다. 이러한 연구는 윤리-기술 과학 위원회(Ethical-Technical Scientific Committee of the Institute)의 승인을 받았다. 연구의 성격을 충분히 설명한 후, 참가자로부터 또는 적용가능할 때마다 이들의 보호자로부터 서면 사전 동의서를 수득하였다.

[0097] **통계 분석.** 모든 기록된 변수에 대해 기술 통계를 수행하여, 양적 변수에 대한 평균 및 표준 편차, 및 질적 변수에 대한 분포 빈도를 보고하였다. 카테고리 변수의 경우 카이-제곱 테스트를 사용하였다. 반복 측정 분산 분석을 사용하여, EAA 또는 Plac가 제공된 환자 사이의 경시적인 임의의 경향 차이를 평가하였다. 군들 (EAA 및 Plac) 사이의 기준선 차이 및 재활원 입원 시의 전체 뇌졸중 집단과 건강한 대조군 사이의 아미노산 프로파일의 차이를 독립표본 스튜던트 *t*-테스트에 의해 테스트하였다. $p < 0.05$ 로 통계적 유의성을 설정하였다.

[0098] **결과**

[0099] 이러한 연구에 참가한 모든 환자를 무작위화하여 본원에 개시된 조성물 (EAA) 또는 위약 (Plac)을 제공하였다 (도 1).

[0100] 1) 건축 팔 근육 단백질 전환.

[0101] 표 5는 재활원 입원 시의 뇌졸중 환자 및 건강한 대상체 양쪽 모두에 대한 동맥 아미노산 농도 및 근육 아미노산 동맥-정맥 차이 (A-V)를 나타낸다.

[0102] <표 5>

아미노산 프로파일 (μmol/l)	건강한 대상체 (n=8)	뇌졸중 (n=38)	p 값
아스파르테이트 A A-V	98.1±40.6 -0.3±14.3	16.6±6.7 0.55±4.7	p=0.001 p=0.9
글루타메이트 A A-V	198.7±10.6 -7.5±21	195.5±137.3 -6.5±55.9	p=0.9 p=0.8
히스티딘 A A-V	58±5.1 -0.4±5	55.5±10.3 -6.1±8.7	p=0.7 p=0.3
아스파라긴 A A-V	61±1.1 4.9±5.5	35.5±10.5 -4.3±6.6	p<0.001 p=0.002
세린 A A-V	88.4±4.3 -2.4±6.4	108±35.7 1.5±24.6	p=0.025 p=0.6
글루타민 A A-V	464.8±14 -2.4±23	323.5±184.2 -18.2±67.2	p=0.003 p=0.2
아르기닌 A A-V	59.3±7.6 7.3±19.5	89.1±69.42 18±62.4	p=0.6 p=0.3
시트룰린 A A-V	24.2±3.8 -0.9±5.6	30.3±14 1.2±7.3	p=0.7 p=0.5
글리신 A A-V	268.3±12 9.9±29.9	239.3±60.9 -19.4±41.8	p=0.8 p=0.2
*트레오닌 A A-V	106.6±11 -0.8±14.8	120.4±41.5 -12.2±10.5	P=0.8 p=0.029
알라닌 A A-V	312.6±15.7 -15±20.5	259.3±84 -68.5±40.4	p=0.012 p=0.002
타우린 A A-V	125.8±9.7 8.1±12.9	55.6±23.1 -34±23	p<0.001 p<0.001
티로신 A A-V	56.3±6.1 4.5±9.1	57.4±21.3 -2.75±11	p=0.9 p=0.4
*오발린 A A-V	155±12.5 4.4±18.9	229.4±47.7 -15.5±16.6	p=0.005 p=0.064
*메티오닌 A A-V	10.75±1.7 0.7±1.9	35.1±6.6 -0.3±4.9	p<0.001 p=0.5
*트립토판 A A-V	51.1±4.6 -0.5±7.6	33.9±7.8 -3.7±4.1	p<0.001 p=0.5

[0103]

아미노산 프로파일 (μmol/l)	건강한 대상체 (n=8)	뇌졸중 (n=38)	p 값
*페닐알라닌 A A-V	46.3±5.7 0.3±6.6	67.4±26.6 -6.9±8.1	p=0.037 p<0.03
* ^o 이소류신 A A-V	45.8±5 1.1±5.7	76±17.7 -6.4±8.5	p<0.001 p=0.5
* ^o 류신 A A-V	78.13±6.35 0.38±7.2	135.6±36.4 -18.8±33.3	p<0.001 p=0.02
오르니틴 A A-V	56.4±6.4 1±10.5	60.9±20.9 -10.1±8.7	p=0.8 p=0.01
*리신 A A-V	115.8±11 -1.3±16.7	201.4±71.6 -12.6±53	p<0.001 p=0.4
총-아미노산 A A-V	24.81±60.5 13.24±78.1	2425.7±601 -225±267.6	p=0.2 p=0.6
*EAA A A-V	609.4±18.9 4.3±21.2	899.2±194.1 -76.4±167	p=0.5 p=0.3
^o BCAA A A-V	279±13.2 5.9±25.7	441±88.4 -40.7±59	p=0.2 p=0.09

평균 ± 표준 편차 (SD)로서 데이터가 표현된다. 통계 분석: 독립표본 t-테스트. * 필수 아미노산 (EAA); ^o 분지쇄 아미노산 (BCAA)

[0104]

[0105]

결과는 건축의 근육 단백질 대사가 페닐-의 근육 방출에 의해 지시되는, 단백질 합성에 비해 과도한 단백질 이화로 인한 과이화 상태 (MH)에 우세하게 있었음을 나타냈다. 이는 근육 단백질 대사가 평형 상태에 있는 건강한 대상체와 유의하게 상이하였다 (p<0.03). 페닐-에 더하여, 환자는 유의한 양의 아스파라긴, 트레오닌, 류신, 알라닌 및 타우린을 방출하였다.

[0106]

동맥 아미노산 농도에 관하여, 뇌졸중 환자에서 세린, 메티오닌, 페닐-, 이소류신, 류신, 리신의 수준이 더 높았지만, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루타민, 알라닌, 타우린, 트립토판 농도는 더 낮았다. 뇌혈관 사고의 유형 (허혈성 또는 출혈성)으로 나뉜 환자의 하위 분석에서 유사한 결과가 밝혀졌다.

[0107]

표 6은 재활원에 입원 시 및 퇴원 시 양쪽 모두의 본원에 개시된 조성물 (표 2, EAA) 또는 Plac가 제공되도록 무작위화된 2개의 환자 하위군의 아미노산 프로파일을 나타낸다. 입원 시, MH 비율 (=페닐- 방출), 기타 아미노산 및 총 아미노산 (TAA) A-V 차이에서 2개의 하위군에 유의한 차이가 없었다. 개별적인 아미노산, TAA 및 EAA의 동맥 농도가 EAA 및 Plac 양쪽 모두에 대해 유사하였다.

[0108]

퇴원 시, 본원에 개시된 조성물 (EAA)을 취한 환자는 이의 단백질 대사가 건축 팔에서 정상화되었지만, Plac 환자는 그렇지 않았다. 실제로, 치료된 환자에서는 페닐- 방출이 근육 섭취로 이동하였지만, Plac 환자에서는 사실상 변화가 없었다. (A-V) 페닐-의 시간적 경과에서의 이러한 차이가 유의하였다 (상호작용, p=0.02).

[0109] <표 6>

	입원			퇴원		^ 경시적 경향 (p 수준) 상호작용
	위약 (n=19)	EAA (n=19)	§ p 값	위약 (n=19)	EAA (n=19)	
아미노산 프로파일 ($\mu\text{mol/l}$)						
아스파르테이트 A A-V	16.27 \pm 7.3 1 \pm 5.2	17.11 \pm 6.4 0.01 \pm 4.3	p=0.1 p=0.2	17.3 \pm 6 -2 \pm 4.3	17.5 \pm 10.6 2.8 \pm 5.5	p=0.1 p=0.04
글루타메이트 A A-V	207 \pm 153.5 -12.7 \pm 71.3	181.6 \pm 122 1.1 \pm 31	p=0.2 p=0.5	171.1 \pm 102.3 -14.7 \pm 35	150 \pm 102.8 4.7 \pm 37.4	p=0.3 p=0.8
히스티딘 A A-V	59.36 \pm 10.8 -4.6 \pm 9.3	50.9 \pm 8 -8 \pm 8	p=0.1 p=0.4	59.2 \pm 11.8 -7.7 \pm 4.8	68.9 \pm 13.6 -1.4 \pm 6.2	p=0.7 p=0.02
아스파라긴 A A-V	39 \pm 7.7 -2.8 \pm 5.4	38 \pm 13.5 -6 \pm 7.8	p=0.1 p=0.7	35.4 \pm 5.4 -5.2 \pm 3.5	43.1 \pm 10.4 -1.1 \pm 4.2	p=0.05 p=0.03
세린 A A-V	115 \pm 42.9 0.9 \pm 25	99.3 \pm 24.1 2.22 \pm 25.5	p=0.1 p=0.6	107.8 \pm 30.2 -1.3 \pm 19.6	119 \pm 40.6 15.2 \pm 31.1	p=0.9 p=0.5
글루타민 A A-V	323.3 \pm 192.8 6.6 \pm 75.5	323.8 \pm 184.8 -48.4 \pm 41.7	p=0.4 p=0.07	378 \pm 131.6 -10.8 \pm 69.6	463.6 \pm 99 -22.6 \pm 31.6	p=0.4 p=0.07
3 메틸히스티딘 A A-V	3 \pm 1.2 0.3 \pm 1.1	2.2 \pm 1 -0.1 \pm 0.1	p=0.2 p=0.2	2.4 \pm 1.4 -0.2 \pm 1.1	2.4 \pm 1.1 -0.03 \pm 1.1	p=0.2 p=0.1
아르기닌 A A-V	103.7 \pm 86.2 30.6 \pm 81.6	71.2 \pm 38.8 2.7 \pm 20.9	p=0.3 p=0.5	98.4 \pm 57.1 10.8 \pm 61.7	104.9 \pm 65.2 40.4 \pm 62.1	p=0.08 p=0.07
시트룰린 A A-V	33.7 \pm 12.2 2.3 \pm 9.6	26.1 \pm 15.7 -0.2 \pm 3.2	p=0.2 p=0.5	35.7 \pm 13.7 -3 \pm 5.6	35.6 \pm 21.1 0.3 \pm 1.3	p=0.4 p=0.09
글리신 A p= A-V	243.6 \pm 71.7 -7.4 \pm 48.9	233.9 \pm 48.1 -34 \pm 26.8	p=0.2 p=0.8	240.9 \pm 40.4 -38.1 \pm 21.3	308.1 \pm 9 -9.3 \pm 24.5	p=0.08 p=0.01
*트레오닌 A A-V	113.3 \pm 19.5 -11.5 \pm 8.6	129 \pm 58.9 -13 \pm 12.9	p=0.2 p=0.2	131.8 \pm 52.6 -10.5 \pm 16.2	157.7 \pm 54.6 2.4 \pm 15.5	p=0.5 p=0.09
알라닌 A A-V	242.3 \pm 78.2 -70.5 \pm 27	280.1 \pm 90.8 -66 \pm 54.4	p=0.1 p=0.2	274.7 \pm 76.1 -58.9 \pm 68.7	365.5 \pm 61.6 -33 \pm 50.2	p=0.6 p=0.08
타우린 A A-V	61.8 \pm 20.7 -33 \pm 29.5	4 \pm 24.8 -35.3 \pm 13.2	p=0.08 p=0.3	43.7 \pm 5.9 -52 \pm 21.4	37.3 \pm 16.2 -27.1 \pm 13.6	p=0.09 p=0.006
티로신 A A-V	56.5 \pm 10.9 -4.5 \pm 5.5	58.4 \pm 30.4 -0.7 \pm 15.6	p=0.1 p=0.4	49.2 \pm 14.8 -4.8 \pm 2.7	62.1 \pm 27.2 1.9 \pm 7.8	p=0.8 p=0.03
*오발린 A A-V	265.7 \pm 39.8 -12.5 \pm 20.5	202.3 \pm 33.7 -17 \pm 17.6	p=0.4 p=0.07	198.7 \pm 49.1 -18 \pm 12.7	248.5 \pm 31.8 0.05 \pm 21.2	p=0.6 p=0.7
*메티오닌 A A-V	36 \pm 8.7 0.5 \pm 0.7	34.5 \pm 5.9 -0.8 \pm 6.3	p=0.2 p=0.3	27.7 \pm 16.8 3.5 \pm 14.8	26 \pm 2.8 -2 \pm 2.8	p=0.5 p=0.7
*트립토판 A A-V	35 \pm 8.1 -3.1 \pm 4.6	32.4 \pm 7.7 -4.3 \pm 3.7	p=0.1 p=0.2	33.1 \pm 8.4 -3.3 \pm 3.3	36.1 \pm 9.1 -0.4 \pm 6.1	p=0.8 p=0.3

[0110]

아미노산 프로파일 ($\mu\text{mol/l}$)	입원			퇴원		^ 경시적 경향 (p 수준) 상호작용
	위약 (n=19)	EAA (n=19)	§ p 값	위약 (n=19)	EAA (n=19)	
*페닐알라닌 A A-V	69.7 \pm 21.9 -6.9 \pm 7.6	64.4 \pm 32.5 -6.8 \pm 9.1	p=0.1 p=0.1	51.4 \pm 11.1 -6 \pm 4.4	56.7 \pm 11.8 0.9 \pm 7.6	p=0.5 p=0.02
* ^o 이소류신 A A-V	81.9 \pm 12.2 -6.4 \pm 22	68.8 \pm 21.2 -6.3 \pm 14.5	p=0.3 p=0.1	85.4 \pm 65.6 6 \pm 28.3	111.5 \pm 73.1 11.6 \pm 17.6	p=0.09 p=0.5
* ^o 류신 A A-V	148.6 \pm 30.8 -13.8 \pm 28	119.6 \pm 38 -24.2 \pm 39.2	p=0.07 p=0.5	149.6 \pm 134.2 7.7 \pm 16.4	191.7 \pm 119.1 11.7 \pm 26.4	p=0.4 p=0.8
오르니틴 A A-V	63.7 \pm 12.6 -13.4 \pm 9.3	58.1 \pm 27.4 -6.7 \pm 7	p=0.5 p=0.09	56 \pm 13.9 -17.6 \pm 17.6	57.3 \pm 22.8 -2.1 \pm 21	p=0.8 p=0.08
*리신 A A-V	205.3 \pm 77 -8.3 \pm 67.2	196.7 \pm 68.6 -17.8 \pm 31.3	p=0.7 p=0.6	209.6 \pm 95.6 -1.9 \pm 64.3	248.2 \pm 124 58.3 \pm 122.1	p=0.8 p=0.7
총-아미노산 A A-V	2523.7 \pm 331.8 -169.2 \pm 25.6	2292.4 \pm 472.7 -289.6 \pm 18	p=0.3 p=0.5	2457.1 \pm 826.8 -63.8 \pm 25.7	2747 \pm 465.9 51.2 \pm 23.5	p=0.02 p=0.05
*EAA A A-V	956 \pm 103 -62 \pm 20	848 \pm 242 -90.2 \pm 16.9	p=0.5 p=0.3	887.3 \pm 254 -22.5 \pm 20	1076.4 \pm 295 82.6 \pm 27.4	p=0.05 p=0.01
^o BCAA A A-V	493.6 \pm 57.3 -32.7 \pm 23.5	391 \pm 84.5 -47.5 \pm 23.8	p=0.5 p=0.6	433.7 \pm 213.9 -4.3 \pm 19	552 \pm 225.9 23.35 \pm 21.7	p=0.09 p=0.05

평균 \pm 표준 편차 (SD)로서 데이터가 표현된다. 통계 분석: § 독립표본 t-테스트;

^ 반복 측정 분산 분석. 경시적 경향: 군들 사이의 경향에서의 상호작용 차이.

* 필수 아미노산 (EAA); ^o 분지쇄 아미노산 (BCAA)

[0111]

[0112]

도 2는 2개의 하위군 사이의 불일치가 동맥 TAA (p=0.02), TAA (A-V) (p=0.05), EAA (A-V) (p=0.01), BCAA (A-V) (p=0.05, 도면에 제시되지 않음)를 또한 수반하였음을 나타낸다.

[0113]

실제로, 모든 측정된 아미노산 중에서, 이들의 49%가 EAA 대상체 (본원에 개시된 조성물을 취한 대상체)에 의해 섭취된 한편, 23.2%만 Plac 대상체에 의해서 섭취되었다 (p<0.001). 아스파르트산, 히스티딘, 아스파라긴, 글리신, 타우린, 티로신에 대해 2개의 군 사이의 A-V 차이의 시간적 경과가 또한 상이하였고, Plac에서 EAA 군에서보다 더 많이 방출되었다. 후자의 환자에서, 아스파르트산은 방출/섭취되지 않았다.

[0114]

2) 기타 연구 변수

[0115]

표 7은 입원 시 및 퇴원 시 양쪽 모두의 전체 군 및 무작위화 후의 2개의 하위군 양쪽 모두의 뇌졸중 환자의 인구통계-, 인체계측-, 신경기능-, 생체액-특성, 뿐만 아니라 영양 섭취를 나타낸다. 입원 시, 모든 대상체가 이들의 평소 BW에 비교된 이벤트 후의 체중 감소 (-9.7%)로 인해 영양실조였다. 높은 혈청 수준의 IL-6 및 CRP와 결과적인 감소된 농도의 급성기 반응의 음성 반응물 (알부민, 프리알부민, 트랜스페린) 및 증가된 농도의 양성 반응물 (합토클로빈, α_1 글로불린)에 의해 나타나는 바와 같이, 환자가 염증이 있었다.

[0116] <표 7>

변수	정상치	모든 환자 (n=38)		위약 (n=19)		EAA (n=19)		경시적 경향 (P 수준) 상호작용
		입원	퇴원	입원	퇴원	입원	퇴원	
인구통계								
남성/여성	-	25/13	-	13/6	-	12/7	-	-
나이 (연령)	-	69.7±11.4	-	71.3±10	-	68±13.2	-	-
인체계측								
실체 체중 (kg)	-	59.8±10.2	57.7±9.8	57.6±7.1	55.9±7.5	62.2±12.7	59.7±12	p= 0.6
실체/평소 체중 (%)	-	90.4±7.4	87.5±9.5	90.5±7.2	87.8±9.3	90.3±8	87.1±10.3	p= 0.8
BMI (kg/m ²)	-	21.6±3	20.88±3.14	21.3±2.6	20.7±2.9	22±3.5	21.1±3.5	p= 0.8
혈액								
ESR 1 시간 (mm)	2-20	35.8±11.7	33.2±18.1	31.2±6.8	27.6±16	43.3±15.8	37.2±19.7	p= 0.7
헤모글로빈 (g/dl)	F>12; M>13	12.2±1.6	12.1±1.2	12.6±1.8	12.3±1.3	11.7±1	12±1.1	p= 0.07
혈액 우레아 (mg/dl)	20-40	42.7±19.7	37.5±19	48.70±15	37.6±7.6	32.7±23.7	37.3±26	p= 0.9
혈청 크레아티닌 (mg/dl)	0.7-1.2	1±0.3	1±0.3	1.1±0.4	1.1±0.3	0.8±0.2	0.9±0.3	p= 0.5
혈장 글루코스 (mg/dl)	80-110	115.1±23.6	106.9±11.6	122.5±25.8	104.8±14.1	100.3±8.5	109.7±9.3	p= 0.07
인티루킨-6 (pg/ml)	<7	15.9±14.9	6.7±9.86	11.7±9	8.5±13.5	19.6±18.5	4.6±2.3	p= 0.5
혈청 C-반응성 단백질 (CRP) (mg/dl)	<0.3	1.9±1.9	1.4±2.5	1.7±1.3	1.6±2.8	2.2±2.5	1.2±2.3	p= 0.6
피브리노겐 (mg/dl)	230-550	452.4±75.8	400.9±87.9	465.1±87.3	387.2±68.2	438±63.1	412.7±106	p= 0.8
혈청 합토클로빈 (mg/dl)	30-200	293.6±93	211±75	313±94	245±74	272±92	169±56	p= 0.7
혈청 α1 글로블린 (mg/dl)	210-350	504±74	436±89	506±80	467±92	472±79	382±85	p= 0.8
혈청 알부민 (g/dl)	4.02-4.76	2.9±0.5	3.2±0.5	3±0.5	3.1±0.5	2.7±0.6	3.3±0.5	p= 0.03
혈청 프리알부민 (mg/dl)	18-30	18.8±5.7	20.9±7.1	19.4±6.5	19±5.9	18.1±4.9	22.9±8.1	p= 0.7
혈청 트랜스페린 (mg/dl)	202-364	183.1±28.3	193.8±35.1	186.1±33.2	195.4±39.6	179.3±22.3	192±31.8	p= 0.5
혈장 락테이트 (mmol/l)	0.6-2.2	1.6±0.5	2±0.6	1.4±0.4	2±0.6	1.8±0.5	2±0.5	p= 0.3
신경기능								
FIM 점수	125	29.4±18.5	54±31.2	31.1±16	60±36.8	27.6±21.7	47.4±23.9	p= 0.5
DOSS 점수	1-7	2.1±1.3	3.3±1.7	2.5±1.3	3.9±1.8	1.6±1.3	2.6±1.5	p= 0.7
영양 (PEG 또는 경구 섭취)								
에너지 (kcal/d) (kcal/kg)	- ≥25	1293.6±155 22.4±2.7	동일	1362±143 23.6±2.5	동일	1293±155 20.7±2.9	동일	-
단백질 (g/d) (g/kg)	- ≥1.1	54.1±9.6 0.94±0.17	동일	58.7±10.2 1.02±0.17	동일	54.2±9.6 0.87±0.19	동일 1.02±0.20*	-
탄수화물 (g/d) (g/kg)	- 2.5-4	146.2±32 2.5±0.5	동일	164.3±30.1 2.85±0.2	동일	146.2±32 2.35±0.9	동일	-
지질 (g/d) (g/kg)	- ≤1	56.9±11 0.98±0.19	동일	55.3±5.5 1±0.1	동일	50.1±7.5 0.8±0.1	동일	-

평균 ± 표준 편차 (SD)로서 데이터가 표현된다. 통계 분석: 반복 측정 분산 분석. 경시적 경향: 군들 사이의 경향에서의 상호작용 차이. BMI: 신체 질량 지수; ESR: 적혈구 침강 속도; FIM: 기능적 독립 측정; DOSS: 연하곤란 결과 및 중증도 척도. * 이러한 양은 투여/섭취된 단백질 (54.2 g) 및 보충된 EAA 에 의해 제공된 단백질 (6.9 g)의 합계이다 [41].

[0117]

[0118]

또한 환자는 혈액 글루코스 농도가 증가되었고, 락테이트 농도는 정상이었다. 기능적 관점에서, 환자는 중증 장애가 있었다 (FIM 정상치의 -76.7%). DOSS 평가에서, 19명의 환자가 중증 연하곤란이었고 (DOSS = 1.21±0.88), 19명이 중증도 연하곤란이었다 (DOSS = 3.07±1.76). 투여 또는 섭취된 일일 칼로리 및 다량영양소는 22.4±2.7 kcal/kg, 0.94±0.17 g/kg 단백질, 2.5±0.5 g/kg 탄수화물, 0.98±0.19 g/kg 지질이였다. 무작위화 후, EAA 및 Plac 하위군은 기준선에서 모든 측정된 변수에 대해 유사하였다.

[0119]

퇴원 시, 양쪽 군이 기준선과 유의하게 상이하지 않게 BW 감소가 유사하였고, 연하곤란, 신체 장애, 염증, 혈행 내의 염증에 대한 급성기 반응의 단백질의 비율이 유사하게 개선되었다. Plac 군에서 혈액 글루코스 수준이 개선되었다. 양쪽 군이 혈장 락테이트 농도가 유사하였고, 이는 경시적으로 기준선 값과 상이하지 않았다. EAA 8 g/d EAA를 투여/섭취된 총 단백질 (54.2 g/d)에 추가하는 것은 6.9 g 단백질 지질을 제공하였고, 따라서, 퇴원 시, 치료된 군에게 1.02 kg 단백질이 제공되었었다.

[0120]

본원에서 제공된 결과는 아급성 뇌졸중 환자의 견측 팔 근육이 동화 활성화에 비해 이화 활성이 우세할 수 있다는

것을 입증한다.

- [0121] 본원에 개시된 조성물은 급성 이벤트 1개월 후에 연하곤란 뇌졸중 환자에서 염증 비율을 개선하고, 따라서 근육 과이화 (MH)를 동화성/균형화된 단백질 대사로 전환시키키는 경향이 있었다.
- [0122] 지속적인 신체 염증, 부동/불용, 영양실조가 건축 팔에서 MH를 증가시킬 수 있는 연구 집단에 존재하는 모든 요인이었다. 급성 뇌혈관 사고에 의해 도화되고 가능하게는 뇌졸중-후 경색 합병증에 의해 경시적으로 지속되는 염증 상태는, 또한 IL-6으로 자극된 시상하부-뇌하수체 부신피질축을 통해, 단백질 합성을 감소시키고 분해를 증가시킨다. 정상치를 초과하는 혈액 글루코스 농도에 의해 연구 집단에서 지시되는 바와 같이 인슐린 저항성에 의해 단백질분해 속도가 강화되었을 것이다. 염증은 연구 환자에서 관찰된 간의 단백질 합성 우선순위 재결정을 초래하였다.
- [0123] 부동, 탈신경, 근육 무부하로부터 유래된 불용은 증가된 단백질분해를 일으키고, 더 적은 정도로, 감소된 단백질 합성을 일으킨다.
- [0124] 증가된 단백질 분해를 유발하는 골격근에서의 산화 스트레스 유도를 통해 무부하 자체가 근육 단백질분해에 이를 수 있다.
- [0125] 뇌졸중 후의 불충분한 영양, 특히 단백질 섭취가 단백질분해에 기여한다.
- [0126] 연관된 체중 감소 및 연하곤란에 의해 재활원에 입원하기 전에 환자의 영양 섭취가 장기간 동안 불충분하였다는 사실이 지시된다.
- [0127] MH가 발견되는 것은 환자의 혈행 내의 필수 아미노산의 정상 수준과 반대되는 것으로 보인다. 2가지 요인을 고려함으로써 이러한 불일치를 조화시킬 수 있다: 첫째, 에너지 섭취는 에너지 신체 요구량의 89.6%를 나타내는 반면, 단백질 섭취는 권장량의 99%라는 것을 고려하여, 급성 환경에서의 불량한 영양이 단백질 섭취가 아니라 불충분한 에너지 섭취에 기인할 것이다. 섭취되는 에너지 및 단백질의 양은 급성 이벤트 후의 유사한 기간 (21 d)에 뇌졸중 환자에서 수행된 기존의 연구에서 보고된 것과 유사하거나 또는 각각 이보다 더 높았다. 정상 EAA 수준은 질환의 재활 단계에서의 아급성 뇌졸중의 1 g/kg/d 단백질 공급/섭취가 영양적으로는 충분할 수 있지만, 대사적으로는 근육 과이화를 감소시키는데 충분하지 않을 수 있음을 시사한다. 이는 건축 근육이 EAA에 의해 촉진된 동화 활성을 능가하는, 심원한 대사 교란의 부위라는 것을 시사할 것이다.
- [0128] 불용, 무부하, 증가된 근육 시토카인 함량은 MH에 이르는 일부 요인이다. 불용은 ATP-의존적 유비퀴틴-프로테아솜 경로, 리소좀, 칼슘-의존적 칼파인 시스템의 강력한 단백질분해 활성을 활성화시킨다. 무부하는 산화 스트레스를 유도하는 것을 통해 근육 단백질분해의 강력한 프로모터이다. 증가된 근육 시토카인 함량은, 특히 근육원섬유 단백질에서, 단백질분해성 효과를 발휘할 수 있다. 흥미롭게, 근육 세포 기능에 영향을 미치는 시토카인이 본질적으로 근육 내에서 또는 비-근육 예컨대 호중구 및 대식세포에 의해 생산될 수 있다. 염증 동안, 이러한 식세포가 근육 조직을 침습한다. 기타 비-정주 세포 예컨대 섬유모세포, 혈관 평활근 세포, 혈관 내피가 시토카인을 생산할 수 있다.
- [0129] 충분한 단백질 섭취 이외에, 지방 조직에 의한 혈행 내의 BCAA의 대사성 소거 감소가 정상적인 동맥 필수 아미노산 (EAA) 수준에 기여할 수 있다. 실제로, 지방 조직이 혈행 내의 BCAA의 수준을 조정하지만, 본 발명가들의 연구 집단에서와 같이, 인슐린 저항성의 경우에는 BCAA 섭취를 감소시키거나 또는 방해한다.
- [0130] 기존의 연구는 건축 사지에서의 뇌졸중-후 근육 상실의 시기를 다루었다. 뇌졸중으로부터 첫주 이내에, 한 연구에서 반신불수 뇌졸중 환자의 건축 사두근의 근육 약화, 및 사두근 강도의 변화와 급성 체중 감소 사이의 상관관계가 발견되었다. 또 다른 연구는 어떠한 사지에서도 근육 강도 상실의 증거가 없음을 보고하였다. 다수의 연구가 뇌졸중 6개월 후의 감소된 근육 질량 및 강도를 기록하였다. 이는 마비되지 않은 하지 및 상지와 비교하여 마비 하지 및 상지에서 더욱 그러하였다. 한 연구에서는 정상 대상체와 비교하여 뇌졸중 1년 후 환자의 양쪽 다리에서의 감소된 근육 강도가 실연되었다.
- [0131] 본원에서 보고된 결과는 뇌졸중 1개월 후 뇌졸중 환자에서의 근육 과이화를 기록함에 따라 건축 사지의 근육 상실의 시기에 대한 정보를 제공한다. 이는 아급성 뇌졸중에서, 전신의 염증성-대사 변동이 근육 소모에 대한 중요한 기여인자일 수 있다는 것을 시사하여, 이를 다른 건축 약화 메커니즘에 추가한다. 이러한 메커니즘은 각각의 대뇌 반구의 양측성 투사에 기인하는 뇌졸중 병변으로부터의 근육 손상, 신체적 무활동, 영양 부족, 및 이벤트 전 기간의 동반이환으로부터의 가능한 운동 약화를 포함한다. 전신적 요인 또한 손상된 반대측 근육에 음성적으로 영향을 미칠 수 있다고 여기는 것이 합리적이다. 건강한 대상체와 비교하여, 본 연구에 등록된 환자

는 유의한 양의 아미노산 아스파라긴, 트레오닌 및 BCAA을 또한 방출하였다. 이는 건측 근육의 아미노산 함량의 점진적인 빈곤화를 시사할 것이다.

- [0132] 뇌졸중 대상체와 건강한 대상체를 구별하는 또 다른 발견은 동맥혈 내의 특정 아미노산의 농도이다. 뇌졸중에서, 아스파르테이트, 아스파라긴, 글루타민, 알라닌, 타우린, 트립토판 수준은 감소된 한편, BCAA, 메티오닌, 페닐-, 리신 수준은 증가하였다. 염증 및 근육 단백질분해에서, 이러한 감소는 과대사 상태에 있을 간, 장, 신장을 포함하는 내장 기관에 의한 아미노산의 대사성 소거 증가를 시사할 것이다. 예를 들어, 간은 당신생성 아스파르테이트, 아스파라긴, 알라닌 및 글루타민, 장 및 신장은 글루타민, 면역 세포는 글루타민, 뇌는 모든 아미노산, 특히 세로토닌 전구체인 트립토판의 소비가 높다.
- [0133] 페닐- 방출에 더하여, BCAA, 메티오닌, 리신에 과도한 방출이 진행된다는 것을 고려하여, 동맥 아미노산 농도에서의 증가는 주로 근육에서 기원한다. 정상적인 락테이트 수준은 건측 팔 근육에, 균형잡힌 호기성-혐기성 경로 에너지 형성이 있다는 것을 시사한다. 흥미롭게, 단백질 분해 및 합성 양쪽 모두 발생하기 위해 다량의 에너지를 요구한다.
- [0134] 요약하면, 이러한 연구는 반신불수의 연하곤란 뇌졸중 환자의 건측 팔 근육이 수정되지 않으면 근육 소모에 이르는 파이화 활성의 부위라는 것을 나타낸다.
- [0135] 또한, 연하곤란 뇌졸중은 동맥 아미노산 프로파일이 변경된다. 근육 질량 및 강도의 상실은 뇌졸중 환자의 기능성 및 생존 예후에 유의하게 영향을 미친다. 근육이 고갈된 대상체는 글루코스 대사 제어가 손상되고, 골다공증 (이는 엉덩이 골절 및 낙상을 초래할 수 있다), 심혈관 상태악화 및 더욱 강화된 장애, 특히 보행의 위험이 증가된다.
- [0136] 따라서, 특히 전체 신경운동 회복의 80%가 급성 뇌졸중으로부터 첫 달 이내에 발생하는 것을 고려하면, 가능한 빨리 근육 소모를 인식하고 치료하는 것이 뇌졸중 환자에 대한 재활 결과를 위해 최고로 중요하다.
- [0137] 본 연구는 본원에 개시된 조성물의 투여가 아급성 연하곤란 뇌졸중 환자에서 건측 근육 단백질 과다-분해를 수정할 수 있다는 것을 명확하게 가리킨다.
- [0138] 반면에, 이같은 조성물을 투여하지 않으면, 급성 뇌졸중 70일 후에 환자에서 근육 질량 상실이 계속되었다. 재활 후, EAA 군에서의 우세하게 동화성인 활성화에 동맥 아미노산 및 혈장 총 동맥 아미노산의 49%의 건측 근육 섭취가 동반되었고, 이는 동화성 근육 단백질 전환을 시사한다.
- [0139] 이는 위약 군의 것과 비교하여 히스티딘, 글리신, 타우린의 더 낮은 방출, 뿐만 아니라 증가된 동맥 TAA 이용가능성에 의해 보장되었다.
- [0140] 단백질 합성과 관련하여, 필수 분지쇄 아미노산은 인간 근육에서 연료 및 동화성 신호로서 작용한다. 본원에서와 같이, 류신의 장기 보충은 골격근, 간, 지방 조직을 포함하는 반응성 조직에서의 식후 단백질 합성을 자극한다. 2.5 g 류신의경우 섭취가 운동 또는 야간 절식 후에 근육 단백질 합성을 자극하는 것으로 나타났다.
- [0141] 단백질분해와 관련하여, 경구 투여 직후에 근육원섬유 단백질 분해를 억제함에 따라, 류신은 근육원섬유 단백질 분해의 조절 인자이다. 인간에서의 BCAA 주입은 골격근 단백질 분해를 현저하게 감소시키지만, 심장에서 단백질 합성을 자극한다. 효율적인 단백질 사용이 단백질 합성보다는 아미노산에 대한 단백질분해의 민감도 변동에 의해 결정되는 것으로 나타났다. 단백질 합성과 달리 단백질분해를 감소시키는데 소량의 아미노산이 충분하다.
- [0142] 필수 아미노산에 의해 여러 메커니즘이 단백질 합성의 기저를 이루고, 동시에 단백질분해를 감소시킨다. 한 메커니즘은 필수 아미노산 자체의 충분한 이용가능성이다. 실제로, 필수 아미노산이 호르몬과 독립적으로 단백질 합성을 자극할 수 있다. 기타 메커니즘은 유전자 발현의 조절, 동화성 호르몬 활성화의 조정, 개선된 호기성 대사 에너지-형성, 및 감소된 혈행 내의 TNF α /IGF-1 비를 포함한다. 마지막으로, 아미노산이 전사, mRNA 안정성 및 번역에서 표적 유전자에 영향을 미친다. 아미노산, 특히 EAA는 인슐린-성장 인자 1 (IGF-1)을 자극하고 인슐린 신호전달을 조정함으로써 단백질 합성을 촉진한다. 실제로, 이들은 mTOR 영양소 신호전달 경로를 통해 인슐린 신호전달을 조절하는 것에서 역할을 한다. 아미노산 농도가 유지되지 않으면 인슐린 (및 IGF-1)이 단백질 합성을 자극할 수 없다.
- [0143] 또한, 필수 아미노산은 인슐린 저항성을 감소시킬 수도 있다. 필수 아미노산은 에너지 (이의 이용가능성이 단백질 합성에 불가결하다)를 생산하도록 세포의 호기성 대사를 증진시킴으로써 간접적으로 동화 활성을 유도한다. 전신 염증 상태에서 특히 중요하게, 필수 아미노산은 혈행 내의 시토카인 TNF α 를 감소시켜, TNF α

/IGF-1 지수를 감소시킴으로써 근육 단백질 합성을 촉진할 수 있다.

- [0144] 정상적인 혈장 필수 아미노산 수준과 근육 과이화 사이의 본원에서 관찰된 불일치는 유리 필수 아미노산의 장기 보충이 근육 동화작용을 촉진하는 것에서 단백질 필수 아미노산보다 우수할 수 있다는 것을 시사한다. 실제로, 근육 단백질 합성이 발생하기 위해, 필수 아미노산 섭취 후의 혈장 필수 아미노산 수준의 신속한 증가가 근육내 아미노산 이용가능성보다 더 중요하다. 이는 근육 내의 단백질 합성 기구가 2.5시간 후에 무반응성이기 때문이다. 혈액 피크 농도가 달성되는 속도는 유리 필수 아미노산 섭취 후가 단백질로부터의 EAA 후보보다 더 높는데, 이는 후자의 흡수 속도가 복합 탄수화물 및 지방이 식단 내에 공존하는 것에 의해 느려지기 때문이다.
- [0145] 또한, 필수 아미노산의 혈액 상승에 의한 근육 단백질 합성의 조정이 왜 본원에서 2개의 뇌졸중 환자 군이 혈장 EAA 수준은 유사하지만 근육 단백질 대사 반응은 상이한지를 설명할 수 있다.
- [0146] 연하곤란 뇌졸중 대상체에게 충분한 양의 고품질 단백질이 투여되는 것이 필요하다. 낮은 혈액 필수 아미노산 수준에 이르는 감소된 단백질 섭취가 MH의 극적인 증가에 기여할 수 있다.
- [0147] 본원에 개시된 조성물이 뇌졸중 환자의 전신 염증 상태를 약화시킬 수 있고, 따라서 과이화를 동화작용으로 전환시킬 수 있으며, 이는 환자의 더 양호한 신체적 자율성 회복을 허용하는 것으로 나타났기 때문에, 본원에서 보고된 결과는 임상 진료에 대한 유용한 정보를 제공한다.

[0148] 실시예 2

[0149] **물질 및 방법**

- [0150] **집단.** 허혈성 뇌졸중 후에 이어서 재활 연구소(Rehabilitation Institute) (Rehab) (이탈리아 제노바 네르비)에 입원한 42명의 연하곤란 환자가 이들의 급성 이벤트로부터 37±12일 이내에 등록되었다.
- [0151] 환자들은 하기 출신이었다: 뇌졸중 전문치료실 (14.3%), 가정 (61.9%), 신경학적 시설 (23.8%). 어느 환자도 스테로이드 요법 중이지 않았고, 암, 신 증후군, 급성기 반응의 반응물에 영향을 미친다는 점에서 연구의 배제 조건을 구성한 모든 이벤트가 없었다.
- [0152] 컴퓨터 단층촬영술 또는 자기 공명 영상화에 의해 뇌혈관 발작 국소형태학이 확인되었다.
- [0153] 손상된 뇌졸중 영역을 허혈성 파괴의 위치와 관련하여 PACI (부분적 전방 순환 경색; 45.2%), TACI (전체 전방 순환 경색; 30.95%) 또는 POCI (후방 전방 순환 경색; 23.8%)로 분류하였다.
- [0154] 연구의 성격을 충분히 설명한 후, 참가자로부터 또는 관련될 때마다 이들의 보호자로부터 서면 사전 동의서를 취득하였다. 이러한 연구는 과학 및 윤리 위원회(Institutional scientific and ethical committees)의 승인을 받았다.

[0155] **절차.** 재활 연구소에 입원하고 나서 처음 3일 이내에, 하기의 기준선 변수를 측정하였다:

- [0156] a) 인체계측법 특성: 기계적 웨이트 리프터를 사용하여 확인된 체중 (BW, kg); 무릎 높이로부터 계산된 신장 (m) (Chumlea et al., 1985). 신체 질량 지수 (BMI)가 kg/m²로서 계산되었다. 실제 BW가 평소 (이벤트-전) BW에 참조되었다. 실제/평소 BW ≤ 95%는 유의한 BW 감소로 간주되었다;
- [0157] b) 생체액 변수: 1) 혈청 단백질 전기영동 및 말초혈 N/림프 비 (실험실에서, 건강한 개체에서의 이러한 비는 1 내지 3 범위이다)를 포함하는 일상적인 변수; 2) 신체 염증 상태의 바이오마커: C-반응성 단백질 (CRP; 정상치 < 0.8 mg/dl이고, 면역-혼탁도측정 방법으로 결정됨); 적혈구 침강 속도 (ESR; 1시간의 정상치 2-20 mm); 3) 급성기 반응물: 양성 단백질 (α-1 글로블린 시스템, 정상치 210-350 mg/dl; 합토글로빈 30-200 mg/dl; 피브리노겐, 정상치 230-550 mg/dl); 음성 단백질 (알부민, 정상치 4.02-4.76 g/dl; 프리알부민, 정상치 18-30 mg/dl, 및 트랜스페린, 정상치 202-364 mg/dl);

[0158] c) 기능 상태: 다른 곳에서 보고된 기능적 독립 측정 (FIM) [Keith et al. 1987]을 사용하여 평가됨;

[0159] d) 연하곤란: 모든 환자가 연하곤란으로 진단되어 입원하였다. 연하곤란의 존재를 비디오 형광투시 검사를 사용하여 연구원이 관리하였다. 연하곤란의 기능적 중증도를 체계적으로 평가하도록 개발된 7점 척도인 연하곤란 결과 및 중증도 척도 (DOSS) [O'Neil et al 1999]를 사용하여 연하곤란의 중증도를 평가하였다. 점수 범위는 1-7이었고, 수준 1은 중증 연하곤란, 수준 2는 중등도로 중증인 연하곤란, 수준 3은 중등도 연하곤란, 수준 4는 경도 내지 중등도 연하곤란, 수준 5는 경도 연하곤란, 수준 6은 기능적 한계/변형된 독립성, 수준 7은 모든 상황에서 정상상을 나타낸다.

- [0160] 입원 시, 환자의 21.4%가 변형 식단을 제공받았고, 78.6%는 코위- 또는 경피 내시경 위루술 관으로 제공받았다.
- [0161] **환자 무작위화.** 모든 이러한 절차를 완료한 후, 환자를 무작위화하여 필수 아미노산 (EAA; EAA 군, n=21) 또는 위약 (말토덱스트린; 위약 군, n=21)을 제공하였다. SAS 통계 소프트웨어 (SAS 인스티튜트, 노스캐롤라이나주 캐리)를 사용하여 무작위화 목록이 생성되었다. A 및 B가 맹검 치료의 식별자였다. 의사 및 병원 약사 양쪽 모두에게 목록이 입수가 가능하였다. 의사가 순차적으로 무작위화 목록에 따라 환자를 치료 A 또는 B로 배분하였다. 모든 결과를 해석한 최초의 연구원은 환자 배분에 대해 맹검이었다. 실험 군 (EAA 군)에게는 반 잔의 물에 희석된 오전의 4 g + 오후의 4 g으로 8 g/d의 EAA (표 2)를 제공하였다. 위약 군에게는 말토덱스트린을 함유하는 등칼로리의 제형을 제공하였다.
- [0162] 인공 영양 중인 환자에서는, 위약 또는 EAA 보충물을 급식관을 통해 제공하였다. 변형 식단이 제공되는 대상체에서는, 겔화 혼합물의 형태로 EAA를 제공하였다.
- [0163] 치료 기간 (EAA 또는 말토덱스트린)은 35일이었다. Rehab 입원으로부터 38±1일에, a) 내지 d)의 변수를 모두 반복하였다.
- [0164] **재활 요법.** 모든 환자가 수동, 능동 및 능동-보조 관절 가동 범위 운동 협동, 장치를 사용하거나 지지를 받는 보조 보행으로 이루어진 센터의 재활 프로토콜을 따랐다. 동일한 치료사에 의한 치료 기간은 주당 5일로 하루에 60분이었다. 또한, 모든 환자가 언어 및 작업 요법을 받았다.
- [0165] **통계 분석.** 모든 변수를 분석하여, 양적 변수에 대한 평균 및 표준 편차, 및 질적 변수에 대한 분포 빈도를 보고하였다.
- [0166] 카테고리 변수의 경우 카이-제곱 테스트를 사용하였다. 이어서, CRP를 자연 로그값 (ln CRP)으로 변환하였다.
- [0167] 전체 집단에서, 기준선과 퇴원 값 사이의 변수 차이를 대응표본 스튜던트 *t*-테스트에 의해 테스트하였다.
- [0168] Rehab 동안의 혈행 내의 림프, N/림프 비 및 신경기능 테스트 사이의 관계를 단순 상관 분석으로 연구하였다.
- [0169] 환자 집단을 DOSS가 적어도 1점만큼 개선된 군 및 DOSS가 안정적인 군으로 계층화하였다. 이러한 군들 사이의 변수의 기준선 차이를 독립표본 *t*-테스트로 테스트하였다. 반복 측정 분산 분석을 사용하여 2개의 환자 군 사이의 경시적 경향의 임의의 차이를 평가하였다.
- [0170] 2개의 환자 하위군에서 DOSS와 높게 연관되는 변수를 밝히기 위해 선형 다중 회귀 분석을 수행하였다.
- [0171] EAA가 제공된 환자 및 위약이 제공된 환자의 변수의 기준선 차이를 독립표본 *t*-테스트로 테스트하였고, 반복 측정 분산 분석을 사용하여 경시적 경향의 차이를 평가하였다. 여기에서 또 다시, DOSS와 높게 연관되는 변수를 밝히기 위해 선형 다중 회귀 분석을 수행하였다.
- [0172] $p < 0.05$ 로 통계적 유의성을 설정하였다.
- [0173] **결과**
- [0174] **a) 환자 집단**
- [0175] 표 8은 환자의 기준선 및 퇴원 인구통계-, 인체계측-, 생체액-, 임상- 및 신경기능 특성 및 영양 섭취를 나타낸다.
- [0176] 기준선에서, 환자는 체중 (BW)이 정상이었지만 ($BMI = 23.7 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$), 뇌졸중 전의 BW에 비교하여 5.3%의 평균 체중 감소가 있었다. 대상체들이 신체 기능 (FIM: 평균적으로 정상치의 -74%) 및 삼키기 능력 (평균 DOSS: 평균적으로 -71%)의 중증 감소를 나타냈다. 중등도 및 중증 연하곤란 ($DOSS \leq 3$)이 대상체의 38%에서 관찰되었다. 경도의 전신 염증이 존재하였다 (정상치보다 2.5배 더 높은 평균 CRP 수준). 이러한 염증이 감소된 수준의 혈행 내의 급성기 반응의 음성 단백질 (알부민, 프리알부민, 트랜스페린), 및 증가된 혈청 농도의 양성 단백질 (알파-1 글로불린 시스템, 합도글로불린, 피브리노겐), 및 정상치의 상한에 있는 혈액 글루코스와 연관되었다 (표 8).
- [0177] 퇴원 시, BW가 추가로 감소되었다 (평균 감소: -1.5 kg, $p < 0.02$). 이는 신체 장애 (평균 FIM 증가: +69%, $p < 0.001$) 및 연하곤란 (평균 DOSS 증가: +1.19점; $p < 0.001$) 양쪽 모두에서의 유의한 개선과 양립성이었다. 30명의 환자 (71.4%) (위약 대상체에서의 16명 및 EAA 대상체에서의 14명)에서 연하곤란의 개선이 나타난 반면,

28.6% 환자에서 안정적인 연하곤란이 확인되었다.

[0178] 염증이 여전히 존재하였지만, 유의한 감소된 혈청 수준의 항-프로테아제 시스템 (평균적으로 311 mg/dl에서 282 mg/dl로의 알파-1 글로불린; p=0.031), 합도글로빈 (p<0.001), 및 증가된 혈청 농도의 혈행 내의 급성기 반응의 음성 단백질과 연관되었다 (표 8). 혈장 글루코스가 유의하게 감소되었고, 정상화되었다 (p=0.008).

[0179] Rehab에 머무는 동안, 연하곤란이 개선된 대상체 및 연하곤란이 개선되지 않은 대상체에서 유사한 횡수의 감염 에피소드가 나타났다 (각각 1.8±0.4 대 1.6±0.5; ns).

[0180] <표 8>

변수	정상치	뇌졸중 환자 (n=42)		p 수준
		기준선	퇴원	
인구통계				
남성/여성	-	27/15	-	-
나이 (연령)	-	71±9	-	-
인체계측				
실제 체중 (kg)	-	65.4±14.2	63.9±13.4	p= 0.02
실제/평소 체중 (%)	-	94.7±6.5	92.7±8.9	p= 0.5
BMI (kg/m ²)	-	23.7±2.8	23.1±2.9	p= 0.6
혈액/혈청/혈장				
ESR 1 시간 (mm)	2-20	46.7±35.2	38.2±30.6	p= 0.2
헤모글로빈 (g/dl)	F>12; M>13	12.4±1.9	12.1±1.2	p= 0.24
우레아 (mg/dl)	20-40	43.9±29.6	35.9±14.9	p= 0.09
크레아티닌 (mg/dl)	0.7-1.2	0.95±0.29	0.94±0.25	p= 0.76
글루코스 (mg/dl)	80-110	109±20.5	95±13	p= 0.008
C-반응성 단백질 (CRP) (mg/dl)	<0.8	2.02±2.4	1.33±2.4	p= 0.17
피브리노겐 (mg/dl)	230-550	433.2±104	381±80	p= 0.001
합도글로빈 (mg/dl)	30-200	267±131.7	199.7±92.8	p< 0.001
α1 글로불린 (mg/dl)	210-350	311±134	282±116	p= 0.031
알부민 (g/dl)	4.02-4.76	2.89±0.52	3.2±0.46	p< 0.001
프리알부민 (mg/dl)	18-30	17.8±5.1	19.5±5.9	p= 0.058
트랜스페린 (mg/dl)	202-364	178±32.7	195.5±35.8	p= 0.001
총 백혈구 (TWC) (n ^o /mm ³)	4000-9000	7313±2192	6086±1632	p= 0.004
호중구				
n ^o /mm ³	1800-8000	4909±1924	3697±1374	p= 0.001
% TWC	45-75	65.86±10.6	59.5±9.3	p< 0.001
림프구				
n ^o /mm ³	700-3700	1505±538	1688±557	p= 0.02
% TWC	20-47	21.7±8.9	28.6±9.2	p< 0.001
호중구/림프구 비	1.5-3.0 *	3.76±2.07	2.43±1.3	p< 0.001
신경기능				
FIM 점수	125	33.02±17.8	55.9±26.6	p< 0.001
DOSS 점수	7	2.38±1.4	3.57±1.59	p< 0.001
영양 (PEG 또는 NT **)				
에너지				
(kcal/d)	-	1350±195	1450±210	p= 0.9
(kcal/kg)	≥25	20.6±1.8	22.7±3.4	p= 0.08
단백질				
(g/d)	-	63.5±8.9	62±10.5	p= 0.2
(g/kg)	>1.1	0.971±0.19	0.97±0.17	p= 0.1
탄수화물				
(g/d)	-	143±38	146±35	p= 0.1
(g/kg)	2.5-4	2.2±0.4	2.3±0.6	p= 0.2
지질				
(g/d)	-	55.4±10	56.1±12	p= 0.15
(g/kg)	<1	0.847±0.18	0.88±0.2	p= 0.09

평균 ± 표준 편차 (SD)로서 데이터가 표현된다. 통계 분석: 대응표본 t 스튜던트 테스트. BMI: 신체 질량 지수; ESR: 적혈구 침강 속도; FIM: 기능적 독립 측정; DOSS: 연하곤란 결과 및 중증도 척도.

[0181]

[0182] **b) 혈행 내의 림프, N 카운트 및 N/림프 비**

[0183] 표 8은 기준선에서, 전신 염증에도 불구하고 환자의 총 백혈구 (TWC)-, 림프- 및 N 카운트가 정상이었음을 나타낸다. 그러나, N/림프 비의 결과가 본 발명가들의 실험실의 정상치 (≤3)보다 높았다 (3.76±2.07).

[0184] 퇴원 시, 기저 TWC (p=0.004) 및 N (p=0.001) 카운트의 유의한 감소가 확인된 반면, 림프 카운트는 증가하였다 (p=0.02). 따라서, N/림프 비가 2.43±1.3로 유의하게 감소되었고 (p<0.001), 정상화되었다.

[0185] c) Rehab 동안의 혈행 내의 림프, N/림프 비 및 신경기능 테스트 사이의 관계

[0186] 절대 림프 카운트 및 % 림프가 DOSS와 양성으로 상관되었고 (각각 $r = +0.235, p=0.04$ 및 $r = +0.224, p=0.05$), 염증 마커 ln CRP와 음성으로 상관되었다 (각각 $r = -0.265, p=0.02$ 및 $r = -0.484, p=0.0001$). N 카운트가 ln CRP에 양성으로 연계되었고 ($r = +0.37, p=0.001$), 신체 능력 (FIM)과 약간의 음성 연관을 나타냈다 ($r = -0.20, p=0.07$). N과 DOSS 사이에 상관관계가 발견되지 않았다. 림프 및 N이 강하게 음성으로 상관되었다 ($r = -0.926, p<0.001$). N/림프 비가 신체 능력 ($r = -0.262, p=0.02$) 및 연하 능력 ($r = -0.279, p=0.01$)과 반비례 하였지만, ln CRP와 양성으로 연관되었다 ($r = +0.514, p=0.0001$). 이러한 결과들은 FIM과 DOSS 사이의 양성 상관관계를 나타낸다 ($r = +0.78, p<0.0001$).

[0187] 혈행 내의 면역 세포의 경시적 변화와 연하곤란 사이의 관계를 더 잘 이해하기 위해, 전체 뇌졸중 집단을 Rehab 이후에 개선된 연하곤란을 나타낸 제1 군 ($n=30$ 명의 대상체), 및 연하곤란이 개선되지 않은 제2 군 ($n=12$ 명의 대상체)로 계층화하였다. 표 9는 연하곤란이 호전된 대상체와 연하곤란이 호전되지 않은 대상체 사이의 일부 변수의 변화를 나타낸다.

[0188] 이러한 변수들을 로지스틱 회귀 모델에서 동시에 테스트하였고, 최종적으로 % 림프만 개선된 삼키기 능력과 유의하게 연관되는 것으로 나타났다 ($p=0.01$). 이러한 발견과 비슷하게, % 림프 및 DOSS의 경시적 변화가 양성으로 상관되었다 ($p=0.015$; 도 3, 패널 a).

[0189] <표 9>

변수	연하곤란의 경시적 변화		p 값
	개선 n=30	개선 없음 n=12	
림프구 (% TWC)	+10.35 ± 11.55	-2.1 ± 12.69	0.004
ESR 1 시간 (mm)	-14.26 ± 45.92	+19.27 ± 28.79	0.033
C-반응성 단백질 (CRP) (mg/dl)	-1.22 ± 2.9	+0.61 ± 2.29	0.05
프리알부민 (mg/dl)	+2.22 ± 7.49	-3.17 ± 8.07	0.05
FIM 점수	+26.7 ± 19.84	+13.17 ± 15.56	0.04

[0190]

[0191] d) 림프 및 연하곤란에 대한 EAA 보충의 효과

[0192] 기준선에서, EAA 군보다 위약 군에서 더 높은 혈청 알파-1 글로불린 농도 ($p<0.02$)를 제외하고는, 고려된 모든 변수에 대해 EAA 및 위약 군이 유사하였다 (표 10). 재활 기간 동안, 위약 환자에서 감소된 알파-1 글로불린 (상호작용 $p=0.01$) 및 EAA 군에서의 감소가 더 현저한 N/림프 비 (상호작용 $p=0.04$)를 제외하고는, 고려된 모든 변수의 경시적 변화 (표 11)의 결과가 2개의 환자 군 사이에서 유사하였다.

[0193] <표 10>

변수	위약	EAA	p 값
실제 체중 (kg)	65.63±15.61	65.17±13.39	1.0
ESR 1 시간 (mm)	59.88±32.0	38.54±35.7	0.08
헤모글로빈 (g/dl)	12.32±1.61	12.41±2.07	1.0
우레아 (mg/dl)	42.9±24.8	44.78±33.97	0.9
크레아티닌 (mg/dl)	0.89±0.31	0.99±0.28	0.7
글루코스 (mg/dl)	108.3±17.3	110.3±23.4	0.8
C-반응성 단백질 (CRP) (mg/dl)	2.21±2.66	1.86±2.23	0.4
ln(CRP)	0.28±1.09	-0.10±1.23	0.6
피브리노겐 (mg/dl)	467.1±121.5	405.75±81.01	0.5
합토글로빈 (mg/dl)	306±138.8	237.6±121.28	0.4
$\alpha 1$ 글로불린 (mg/dl)	373.3±143.6	244.5±87.4	0.02
알부민 (g/dl)	2.83±0.39	2.93±0.62	0.8
프리알부민 (mg/dl)	17.5±6.3	18.04±4.29	0.9
트랜스페린 (mg/dl)	181.1±27.99	176.0±36.57	0.8
총 백혈구 (TWC) (n^3/mm^3)	7664.3±1814.5	7033.5±2464.4	0.4
호중구 (% TWC)	66.8±6.9	65.09±13.08	0.8
림프구 (% TWC)	20.1±5.8	23.11±10.89	0.7
호중구/림프 비	3.68±1.45	3.82±1.2	0.9
DOSS 점수	2.53±1.39	2.26±1.48	0.8
FIM 점수	32.58±15.98	33.39±19.46	0.9

[0194]

[0195] <표 11>

변수	정상치	위약		EAA		p 수준
		기준선	퇴원	기준선	퇴원	
인구통계						
남성/여성	-	15/6	-	12/9	-	-
나이 (연령)	-	73.5±8.6	-	67.5±10.5	-	-
인체계측						
실제 체중 (kg)	-	65.63±15.61	64.1±15.1	65.17±13.39	63.83±12.14	p= 0.2
실제/평소 체중 (%)	-	93.8±7.5	93.6±9	95.9±5.8	92.9±8.9	p= 0.3
BMI (kg/m ²)	-	24.8±3.2	23.2±3	22.7±2.6	23.1±2.9	p= 0.2
혈액/혈청/혈장						
ESR 1 시간 (mm)	2-20	59.88±32.0	39.7±26.5	38.54±35.7	37.18±33.9	p= 0.2
해모글로빈 (g/dl)	F>12; M>13	12.32±1.61	12.1±0.98	12.41±2.07	12.03±1.35	p= 0.9
우레아 (mg/dl)	20-40	42.9±24.8	34.4±13.2	44.78±33.97	37.17±16.46	p= 0.8
크레아티닌 (mg/dl)	0.7-1.2	0.89±0.31	0.95±0.28	0.99±0.28	0.93±0.23	p= 0.09
글루코스 (mg/dl)	80-110	108.3±17.3	97.7±4.1	110.3±23.4	93.1±12.11	p= 0.5
C-반응성 단백질 (CRP) (mg/dl)	<0.3	2.21±2.66	1.28±2.12	1.86±2.23	1.37±2.74	p= 0.7
ln CRP		0.28±1.09	-0.62±1.32	-0.10±1.23	-0.78±1.25	p= 0.7
피브리노겐 (mg/dl)	230-550	467.1±121.5	392.1±74.5	405.75±81.01	372.38±85.85	p= 0.8
합도글로빈 (mg/dl)	30-200	306±138.8	233.7±90.5	237.6±121.28	174.2±88.24	p= 0.6
α1 글로불린 (mg/dl)	210-350	373.3±143.6	314.2±133	244.5±87.4	247.3±87.9	p= 0.01
알부민 (g/dl)	4.02-4.76	2.83±0.39	3.18±0.39	2.93±0.62	3.28±0.52	p= 0.6
프리알부민 (mg/dl)	18-30	17.5±6.3	18.6±5.1	18.04±4.29	20.3±6.3	p= 0.8
트랜스페린 (mg/dl)	202-364	181.1±27.99	195.5±33.5	176.0±36.57	195.56±38.51	p= 0.9
총 백혈구 (TWC) (n ^o /mm ³)	4000-9000	7664.3±1814.5	6404.4±1446.1	7033.5±2464.4	5832.5±1762.6	p= 0.3
호중구 (n ^o /mm ³)	1800-8000	5182.95±1605.1	3979.99±1359.4	4678.79±2174.35	3459.08±1377.34	p= 0.5
% TWC	45-75	66.8±6.9	61.3±8.4	65.09±13.08	57.92±9.97	p= 0.7
림프구 (n ^o /mm ³)	700-3700	1502.98±485.5	1702.88±504.44	1506.83±592.31	1675.71±612.61	p= 0.7
% TWC	20-47	20.1±5.8	27.3±8.0	23.11±10.89	29.67±10.1	p= 0.6
호중구/림프 비	1.5-3.1	3.68±1.45	2.60±1.46	3.82±1.2	2.30±1.18	p= 0.04
신경기능						
FIM 점수	125	32.58±15.98	57.37±29.34	33.39±19.46	54.65±24.81	p= 0.8
DOSS 점수	7	2.53±1.39	4.05±1.39	2.26±1.48	3.17±1.66	p= 0.1
영양						
에너지 (kcal/d)	-	1405±205	1557±206	1355±189	1472±215	p= 0.9
(kcal/kg)	≥25	21.3±2.1	24.4±3.9	20.6±1.5	23.0±3.05	p= 0.9
단백질 (g/d)	-	62±7.9	61.5±8.5	64.9±9.1	62.8±11.4	p= 0.8
(g/kg)	>1.1	0.942±0.2	0.964±0.19	0.99±0.18	0.98±0.16	p= 0.7
탄수화물 (g/d)	-	150±41	148±39	138±35	149.5±31.1	p= 0.2
(g/kg)	2.5-4	2.28±0.5	2.32±0.7	2.1±0.3	2.33±0.5	p= 0.8
지질 (g/d)	-	50.7±8.5	51.5±10.9	60.1±11.3	60.5±12.8	p= 0.5
(g/kg)	<1	0.77±0.2	0.81±0.19	0.916±0.16	0.944±0.21	p= 0.7

평균 ± 표준 편차 (SD)로서 값이 표현된다. 통계 분석: 반복 측정 분산 분석. 상호작용

항(시간 *치료)의 p 수준 만 보고된다. 유의성 수준은 p<0.05 로 설정되었다.

[0196]

[0197]

양쪽 군에서, 연하곤란 개선이 % 림프에서의 개선과 양성으로 연계되었지만 (도 3, 패널 b 및 c), EAA 군에서 연관관계가 더욱 명백하여, 전체 뇌졸중 집단에서 관찰된 연관관계 (도 3, 패널 a)가 EAA 치료에 주로 기인한다는 것을 시사한다.

[0198]

이러한 연구는 허혈성 뇌졸중의 아급성 단계 동안 재활 연구소에 입원 시의 환자가 말초혈 림프 및 N 카운트가 정상이었지만 N/림프 비가 높았음을 나타낸다. Rehab 이후에, 감소된 N 카운트 및 증가된 림프 카운트로 인해 N/림프 비가 정상화되었다. 또한, 이러한 연구는 증가된 말초혈 % 림프가 개선된 연하곤란 장애와 유의하게 연관된다는 것과 이러한 관계가 필수 아미노산 (EAA)을 환자에게 보충하는 것에 의해 강화된다는 것을 나타낸다.

[0199]

1) 혈행 내의 림프- 및 N 카운트, N/림프 비

[0200]

이러한 연구는 약간 증가된 N/림프 비와 함께 정상적인 프로파일의 혈액 총 백혈구, 림프 및 N 카운트를 가리킨

다.

- [0201] Rehab 동안, 환자의 임상-대사 상태에 대한 양성 효과와 함께 급성-후 염증 비율의 감소가 발생하였다. 실제로, N/림프 비의 감소가 신체적 및 삼키기 장애, 급성기 반응의 음성 단백질의 혈행 내 수준에서의 환자 개선과 연관되었고, 잠재적으로는 뇌 복구에 영향을 미쳤다. 또한, 환자의 혈장 글루코스 농도가 개선되었고, 이는 인슐린 저항성 상태의 감소를 가리킨다.
- [0202] 아급성 뇌졸중 동안의 면역 세포의 혈액 프로파일은 급성 또는 급성 직후 단계의 뇌 허혈에서 관찰된 것과 반대이다. 급성 허혈에서는, 총 백혈구 및 N 카운트가 증가되고, 림프 카운트가 감소되며, 뇌졸중으로부터 수일 이내에, 비장 및 림프절 상에서의 과다활성화된 자율신경계에 의한 억제 효과 및 림프 상에서 N이 발휘하는 직접적인 억제 효과 양쪽 모두로 인해 림프 증식/활성의 억제가 발생한다.
- [0203] 적응 면역계의 감소가 환자에게 이로운 급성 단계의 뇌졸중과 반대로, 아급성 뇌졸중 동안에는 적응 면역계의 호전이 해롭지 않을 뿐만 아니라, 또한 신경재생을 증진시킬 수 있다. 본 연구의 발견은 뇌졸중 및 척수 손상 환자 양쪽 모두에서 면역계 기능의 복원에 FIM 개선이 동반되었음을 기록한다.
- [0204] 상승된 코르티코스테로이드 (및 메타네프린) 수준이 광범위 뇌 경색 후의 림프구감소증과 연관되기 때문에, 아급성 환자에서 관찰된 혈행 내의 림프의 증가가 감소된 염증 비율 이후의 감소된 코르티코스테로이드 생산에 기인할 수 있는 것이 가능하다. 림프구는 과립구 및 단핵구보다 더 많이 글루코코르티코이드 수용체를 발현한다. 이러한 수용체의 차단은 림프구감소증을 방지한다. 혈행 내의 코르티코스테로이드 수준이 본 연구에서 결정되지 않았지만, Rehab 동안의 혈액 글루코스의 정상화 (감소된 인슐린 저항성을 가리킴)는 코르티코스테로이드 생산의 감소를 시사한다. 급성 허혈증에서와 같이, N이 뇌졸중 중증도에 영향을 미치고, Rehab 동안의 N 감소가 신경복구 및 신경재생 프로세스에 유리할 수 있다. 본 연구에서, N/림프 비와 물리적 (FIM) 및 연하 (DOSS) 장애 양쪽 모두의 회복 사이에 발견된 음성 상관관계가 이를 간접적으로 시사한다. 이는 염증을 낮출수록 연하 능력이 더 높다는 것을 시사한다.
- [0205] 뇌 허혈에 의해 유도된 염증 후에 최상의 면역학적 반응을 확실하게 하기 위해 선천 및 적응 면역계가 서로 협력하더라도, N이 림프 수 및 활성을 억제할 수 있기 때문에 N 및 림프는 반대로 상관된다.
- [0206] 종합적으로, 본 연구는 아급성 뇌졸중 동안에 적응 면역이 선천 면역계보다 우세할 수 있고, 환자 신경기능 회복과 연관될 수 있는 반면, 더 높은 비율의 염증의 지속은 연하 회복에 불리할 수 있다는 것을 시사한다.
- [0207] **2) EAA 보충 및 적응 면역계와 신경기능 사이의 관계**
- [0208] 이러한 연구는 EAA가 혈액 N/림프 비의 유의한 감소, 및 % 림프의 개선된 경과와 DOSS의 개선된 시간적 경과 사이의 관계의 강화와 연관된다는 것을 나타낸다. 따라서, EAA는 혈액 면역 및 신경복구 프로세스 양쪽 모두에 영향을 미친다. EAA의 대사 활성을 고려하여, 이러한 기질은 여러 메커니즘에 의해 이러한 프로세스를 촉진한다.
- [0209] 첫째, 림프 증식 및 배가를 위해 면역 세포에서 EAA가 직접적으로 단백질 합성을 유도할 수 있다.
- [0210] 급성 허혈증 및 환자의 Rehab 입원 단계에서와 같이 N이 림프에 비해 우세할 때, 혈행 내의 N의 식세포 활성이 연하 회복에 음적으로 영향을 미칠 수 있다. 본 연구에서, N/림프 비와 연하 능력 사이에서 발견된 음성 상관관계가 이를 강조한다. 따라서, 이러한 연구는 EAA가 이러한 염증 패턴 너머로 적응 면역에 유리하게 면역 프로파일을 변화시킨다는 것을 시사한다.
- [0211] 둘째, EAA에 의해 유도된 단백질 합성이 정상적인 연하의 기저를 이루는 메커니즘 예컨대 뉴런간 활성 및/또는 연하의 연하 중추 및/또는 말초 신경근육 기능에 영향을 미침으로써 연하 능력을 직접적으로 개선한다.
- [0212] 셋째, EAA에 의해 유도된 신체의 동화성 상태가 뇌 리모델링 및 기능에 최고로 중요하다. 이러한 연구에서, 기준선 체중의 약간의 감소에도 불구하고, 개선된 동화성 상태가 급성기 반응의 음성 단백질 예컨대 알부민, 트랜스페린, 프리알부민의 간 합성의 복원에 의해 지시되었다. 중요하게, 이러한 단백질을 자체가 뇌 복구/재생 및 신경 네트워크의 재활성화에서 역할을 할 수 있다.
- [0213] 이러한 연구는 Rehab 동안 28%를 초과하는 환자에서 연하곤란이 개선되지 않았음을 나타낸다. 이는 손상되지 않은 반구 내의 피질 흥분성의 부재 때문일 수 있다. 이러한 가설은 하기에 의존한다: 1) 삼키기 근조각이 각각의 반구에서 나타나지만, 반구간 비대칭이 현저하다; 2) 연하곤란의 발생이 무손상 반구 내의 인두 돌기의 크기에 관련된다.

[0214] 이러한 연구는 신체적 (FIM) 및 연하 (DOSS) 능력이 상호관련된다는 것을 나타낸다. 로지스틱 회귀 분석에서, 연하곤란 결과가 주로 % 림프와 연관되고 FIM과는 연관되지 않았다는 사실은 연하곤란 개선이 위약 개체에서와 같이 신경 네트워크의 일반적인 개선에 의존적일 뿐만 아니라, EAA 환자에서와 같이 뇌 리모델링에 대한 적응 면역계의 증가된 활성화에 의해 또한 매개된다는 것을 시사한다.

[0215] 또한, 실험 데이터는 N/림프 비의 값과 동맥혈 내의 EAA, 주로 분지형 필수 아미노산 (류신, 이소류신 및 발린)의 농도 사이의 양성 상관관계의 존재를 강조한다.

[0216] 반면에, N/림프 비의 값과 동맥혈 내의 아미노산의 총 농도 사이의 상관관계, 뿐만 아니라 N/림프 비의 값과 정맥혈 내의 아미노산의 총 농도 사이의 상관관계는 유의하지 않다.

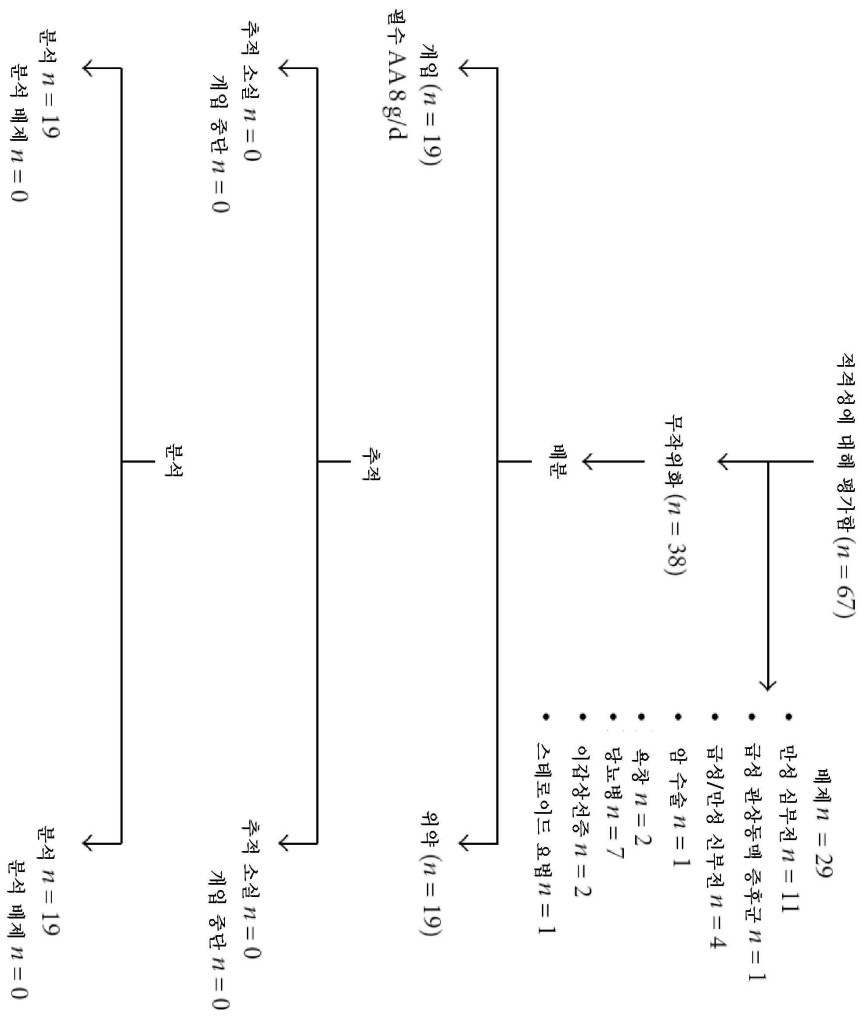
[0217] 상기의 생리병리학적 설명은 염증 프로세스가 높을수록 (높은 N/림프 비), 다지구 단백질 전환이 더 높고 (높은 양의 단백질 염증 매개물, 예를 들어, 시토카인이 합성됨), 따라서 단백질 합성을 위해 전신 동맥 혈류 내에 특히 필수 아미노산의 농도가 충분할 필요가 더 높은 한편, 정맥혈은 근육 이화작용으로부터의 흐름을 반영한다는 사실에 있다.

[0218] **참고문헌**

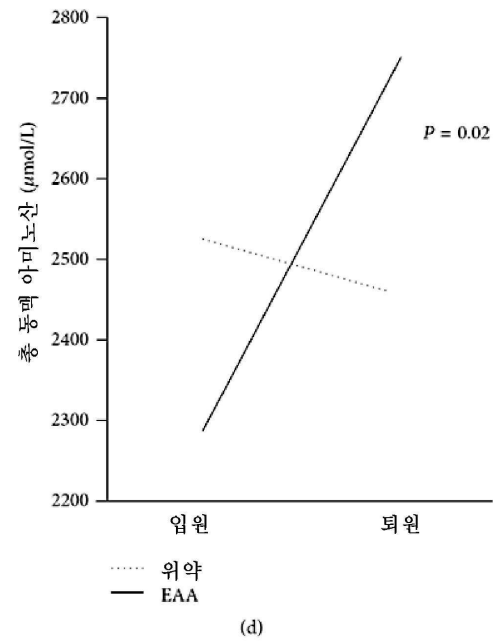
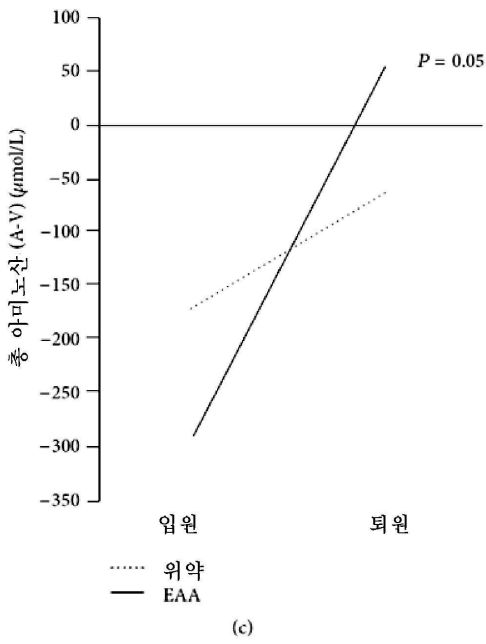
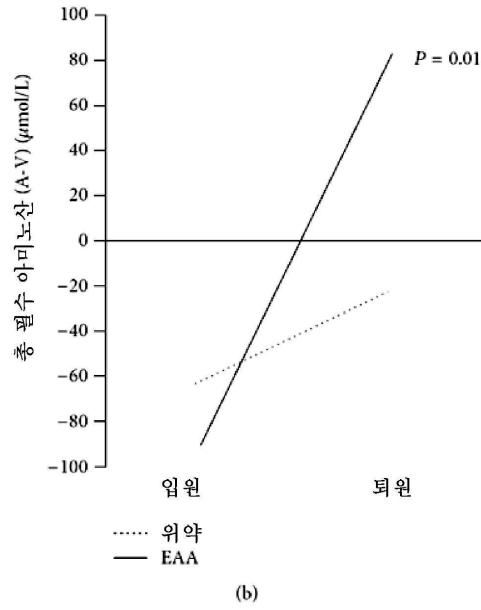
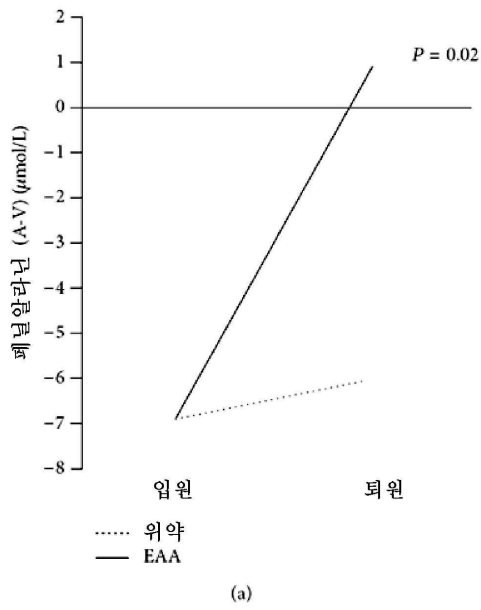
1. R. Aquilani, M. Boselli, P. Baiardi, et al., "Is stroke rehabilitation a metabolic problem?" *Brain Inj*, vol. 28, no. 2, pp. 161-173, 2014.
2. R. Aquilani, M. T. La Rovere, O. Febo, et al., "Preserved muscle protein metabolism in obese patients with chronic heart failure" *Int J Cardiol*, vol. 160, no. 2, pp. 102-108, 2012.
3. Z. Liu and E. J. Barrett, "Human protein metabolism: its measurement and regulation" *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 283, no. 6, pp. E1105-E1112, 2002.
4. W. C. Chumlea, A. F. Roche, and M. L. Steinbaugh, "Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age" *J Am Geriatr Soc*, vol. 33, no. 2, pp. 116-120, 1985.
5. R. A. Keith, C. V. Granger, B. B. Hamilton, and F. S. Sherwin, "The functional independence measure: a new tool for rehabilitation" In: M. G. Eisenberg, R. C. Grzesiak, eds. *Advances in Clinical Rehabilitation*, Vol. I. New York: Springer-Verlag, pp. 6-18, 1987.
6. K. H. O'Neil, M. Purdy, J. Falk, and L. Gallo, "The Dysphagia Outcome and Severity Scale" *Dysphagia*, vol. 14, no. 3, pp. 139-145, 1999.
7. E. Carnevale and L. Marletta. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, INRAN. Tabelle di composizione degli alimenti. Roma, Italy: Istituto Superiore Nazionale della Nutrizione; 1989.
8. R. Aquilani, R. Tramarin, R. F. Pedretti, et al., "Despite good compliance, very low fat diet alone does not achieve recommended cholesterol goals in outpatients with coronary heart disease" *Eur Heart J*, vol. 20, no. 14, pp. 1020-1029, 1999.

[0219]

도면
도면1

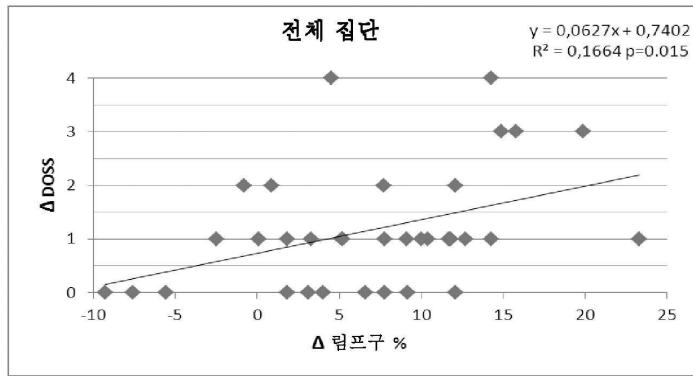


도면2

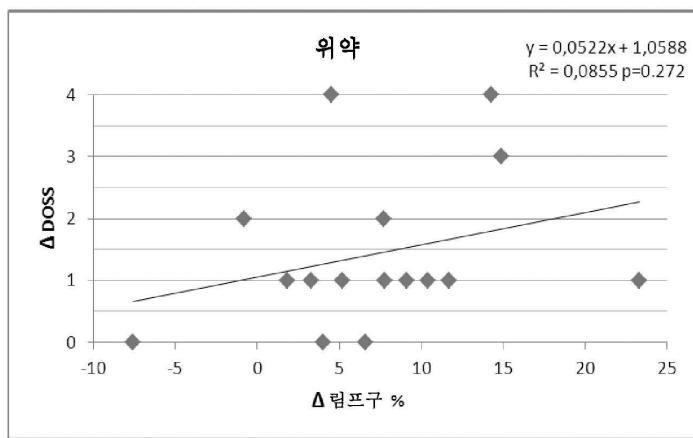


도면3

a)



b)



c)

