

# 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에서 뇌척수액의 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> 및 Thromboxane B<sub>2</sub>의 변동\*

계명대학교 의과대학 신경외과학교실 · 내과학교실\*

김상열 · 임만빈 · 손은익 · 김인홍 · 이인규\*

=Abstract=

Evaluation of Cerebrospinal Fluid Levels of Thromboxane B<sub>2</sub> and 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

Sang Yeoul Kim, M.D., Man Bin Yim, M.D., Eun Ik Son, M.D.,  
In Hong Kim, M.D., In Kyu Lee, M.D.\*

Department of Neurosurgery and Internal Medicine\*, School of Medicine, Keimyung University,  
Taegu, Korea

In order to find out the relationship between arachidonic acid(AA) metabolites and the development of vasospasm following a subarachnoid hemorrhage(SAH), we evaluated the cerebrospinal fluid(CSF) levels of the two main AA metabolites, prostacyclin(PGI2) and thromboxane A2(TXA2) by measuring their stable degradation products 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> (PGF1) and thromboxane B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>) using radioimmunoassay methods in 32 patients after an aneurysmal rupture and in 11 patients without an aneurysmal rupture as a control group.

We compared the data between aneurysmal ruptured patients and control group patients. We also divided the data of the aneurysmal ruptured patients into 3 groups checking them between 1-4, 5-11, and 12-28 days after the SAH, and compared the data among the groups, then the data was also compared between non-vasospasm and clinical or severe angiographic vasospasm groups of patients.

The results showed that the AA metabolism was enhanced after the SAH. The TXB<sub>2</sub> increased the greatest amount in 1-4 days after the SAH and significantly decreased statistically 12 days after the SAH( $p<0.002$ ). This study also showed that the TXB<sub>2</sub> level was significantly higher statistically in 1 to 4 days in the clinical or angiographic severe vasospasm group than in the non-vasospasm group of patients( $p<0.032$ ). PGF1 did not show any statistically significant change according to the number of SAH days or a difference between the vasospasm and non-vasospasm groups. This result suggests if the AA metabolites are involved in the pathogenesis of cerebral vasospasm, and the lumbar CSF levels of AA metabolites in aneurysmal patients reflect the arterial synthesis of

\*본 논문의 요지는 1989년 추계 신경외과학술대회에서 발표되었음.

\*본 논문은 1989년 동산의료원 조사연구비 및 을종연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

PGI2 and platelet origin of TXA2, the elevation of TXA2 or other vasoconstrictor prostaglandins is more likely to play a major role in the pathogenesis of vasospasm than PGI2 deficiency.

The measurements of the CSF TXB2 in 1 to 4 days after a SAH may have an expectant value in the development of clinical or severe angiographic vasospasm(exclude the accompanying intraventricular hemorrhage patients).

KEY WORDS : Cerebral vasospasm · Arachidonic acid · Prostacycline · Thromboxane A2 · Subarachnoid hemorrhage · Cerebrospinal fluid.

## 서 론

뇌동맥류 파열로 인한 뇌지주막하출혈 환자에서 볼 수 있는 뇌혈관연축은 뇌지주막하출혈 환자의 예후에 많은 영향을 미치며 사망과 신경학적 후유증의 주요 원인이 된다<sup>14)</sup>. 뇌지주막하출혈의 정도와 뇌혈관연축 발생과의 상관관계는 잘 알려져 있고<sup>8)16)</sup>, 또한 조기에 뇌지주막하혈종을 제거하므로써 속발하는 뇌혈관연축의 발생을 경감시킬 수 있다는 사실이 임상 및 동물실험에서 확인되므로<sup>7)10)21)32)</sup> 지주막하출혈의 혈괴에 뇌혈관을 연축시키는 물질이 함유되어 있을 가능성이 확실하나 현재까지 수많은 연구에도 불구하고 확실하게 규명되지 않고 있다<sup>13)</sup>. 현재 가능성 있는 물질 및 기전은 prostaglandin(PG)<sup>3)4)20)22)25)28)29)38)</sup> ox-yhemoglobin<sup>13)17)25)33)39)</sup> 혹은 일출된 적혈구의 분해물질<sup>23)</sup>, lipid hydroperoxidase<sup>25)</sup>, 혈관수축을 야기하는 plasmin, fibrin degradation product의 상승과 이들과 상쇄 작용하는 antithrombin III의 감소<sup>34)37)</sup> 및 출혈된 혈액의 요소가 뇌혈관 외막의 영양 혹은 폐기물 통로를 폐쇄하는 것<sup>19)</sup> 등으로 알려져 있으며, 종전까지 뇌혈관 연축 물질로 알려져 있던 serotonin, angiotensin II등은 탈감작 및 과내성(tachyphylaxis)등으로 배제되고 있는것 같다<sup>37)</sup>.

AA 대사물이 뇌혈관 연축을 일으키는 기전은 PGI2의 생성 저하로 주장하는 학자가 있는 반면<sup>3)9)26)</sup>, TXA2 혹은 다른 연축성 eicosanoids의 증가에 기인한다고 주장하는 학자도 있으며<sup>22)28)30)</sup>, 또한 일부학자들은 TXA2의 증가와 PGI2의 감소가 같이 관여한다고 주장하고 있다<sup>4)20)</sup>.

따라서 저자들은 뇌동맥류 파열에 기인한 뇌지주막하출혈 환자의 요추내 뇌척수액에서 TXA2의 안정 대사물질인 TXB2와 PGI2의 안정 대사물질인 PGF1을

측정하고 이들 물질들의 경시적 변동을 관찰하고 또한 이들과 뇌혈관연축과의 상관 관계를 관찰하므로써 뇌혈관연축 기전의 일부를 이해하고자 함과 동시에 임상적 뇌혈관연축 발현을 예견하는 도움자료로 삼고자 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료 및 임상분석

1988년 12월부터 1989년 7월까지 본원에 입원한 뇌지주막하출혈 환자중 환자가 검사를 승인한 32례를 실험군으로 하고 지주막하출혈 이외의 질환으로 입원한 11례를 대조군으로 하였다. 요추내 뇌척수액 채취는 조기수술을 시행한 예에서는 수술시 장치한 뇌척수액 제거장치를 통하여, 자연수술의 예에서는 척추천자를 시행하여, 대조군에서는 척추천자나 혹은 척수강조영술을 시행시 뇌척수액을 채취하였다. 실험군에서의 채취시기는 지주막하출혈 일을 1일로 하여 1~4일 5~11일, 12~28일에 반복 채취하는 것을 원칙으로 하였으나, 환자가 거부하거나 사망시 혹은 늦게 전원시에는 원칙대로 시행하지 못하였다.

임상분석에 이용한 임상등급은 Hunt & Hess의 분류에 기준하였고<sup>12)</sup>, 뇌전산화단층촬영 등급은 Fisher<sup>8)</sup>의 분류에 따랐으나 뇌실내 출혈 및 뇌실질내 출혈은 따로 분류하였으며, 뇌혈관촬영상 뇌혈관연축의 정도는 Saito등<sup>24)</sup>의 분류를 기준하여 0 : 뇌혈관연축이 없는 예, 1 : 초점의 뇌혈관연축 2 : 분절(segmental)의 뇌혈관연축 3 : 미만성 뇌혈관연축으로 분류하였고, 뇌전산화단층촬영 혹은 검사실 소견상 재출혈, 뇌수두증, 뇌부종 및 전해질이상 소견없이 의식이 저하되거나 혹은 초심성 징후등이 치료중 발생된 예를 임상적 뇌혈관연축 예로 하였다<sup>14)27)</sup> ((Ta-

Table 1. Summary of clinical data on 32 SAH patients

Case No.	H-H* grade	CT** grade	Angiogram day***	Angiographic spasm#	Clinical spasm##
1	2	2	1	2	a
2	5	3	1	0	a
3	2	2	11	2	a
4	3	3+ich	3	0	a
5	3	2+ich	1	0	a
6	2	2	12	1	a
7	2	2	12	1	a
8	2	2	15	1	a
9	2	2	4	0	a
10	2	1	8	0	a
11	5	3+ich	0	0	a
12	3	2	2	0	a
13	2	2	2	0	a
14	1	2	9	0	a
15	2	3	2	0	a
16	2	2	16	1	a
17	3	2+ivh	14	0	b
18	4	2+ivh	2	0	b
19	5	3+ivh	0	0	b
20	2	2	14	3	c
21	2	3	19	3	c
22	3	3	4	0	d
23	3	3	1	0	d
24	2	3	1	0	d
25	4	3	2	0	d
26	4	3+ivh	1	0	d
27	3	3+ich	1	0	d
28	3	3+ich	18	2	d
29	2	3	18	1	d
30	4	3	1	0	d
31	4	3+ivh	14	3	d
32	4	3	1		

\* Hunt-Hess grade

\*\* CT grade :

1 : no subarachnoid hemorrhage(SAH)

2 : diffuse SAH

3 : more than 1mm thickness SAH

ICH : intracerebral hematoma

IVH : intraventricular hemorrhage

\*\*\*Angiogram day : 1=, D=no angiogram SAH day

# angiographic spasm :

0 : no spasm                  2 : segmental spasm

1 : focal spasm                  3 : diffuse spasm

# # Clinical spasm

a : no clinical or diffuse angiographic spasm without IVH

b : IVH without clinical and/or diffuse angiographic spasm

c : diffuse angiographic spasm without clinical spasm

d : definite clinical spasm

ble 1).

## 2. 뇌척수액 채취 및 TXB<sub>2</sub>와 PGF<sub>1</sub>의 측정 방법

응고방지를 위해 disodium EDTA 2g과 NaCl 0.8g을 넣은뒤 PH가 7.0이 되도록 NaOH를 첨가후 증류수를 넣어 100cc 용액이 되게한 EDTA용액 0.95cc가 든 vacuject tube에 채취한 4cc의 뇌척수액을 넣은뒤 AA가 계속 대사되는 것을 방지하기 위하여 50mg indomethecin을 무수알콜에 녹인 0.05ml의 0.04M indomethacine 용액을 첨가한뒤 즉시 원심분리하여 상층액을 polypropylene tube에 받아 섭씨 영하 20도에 일주일간 보관한뒤 다시 섭씨 영하 70도에 측정시까지 보관하였다.

TXB<sub>2</sub> 및 PGF<sub>1</sub>의 측정은 보관한 뇌척수액을 녹여 C2 column(Amersham)을 사용하여 methyl formate로 희석하였고(최종 용적=5ml), nitrogen gas를 사용하여 완전히 건조시킨뒤 methanol(2ml)로 다시 희석하여 Amersham사의 <sup>125</sup>I TXB<sub>2</sub> assay kit와 <sup>125</sup>I PGF<sub>1</sub> assay kit를 이용하여 radioimmunoassay로 측정하였다.

## 3. 분석방법

지주막하 출혈후 검사한 날을 기준하여 1~4일, 5~11일, 12~28일의 3군으로 나누고 각 군의 평균치가 시간경과에 따른 변동이 있는지, 또한 임상적 뇌혈관 연축 혹은 뇌혈관 촬영상 미만성 뇌혈관 연축을 보인군(이하 뇌혈관 연축군이라함)과 뇌혈관 연축이 없었던 군간에 차이가 있는지를 paired t-test로 유의성을 검정하였다.

## 결 과

### 1. 대조군의 TXB<sub>2</sub> 및 PGF<sub>1</sub>치

대조군은 추간판 탈출증 환자 10례 및 우측 경동맥 협착환자 1례에서 측정하였으며 이들의 PGF<sub>1</sub>의 평균치는  $98.21 \pm 26.26$ , TXB<sub>2</sub>의 평균치는  $217.81 \pm 63.12$  이였다(Table 2).

### 2. 뇌지주막하출혈 환자와 대조군 및 뇌혈관연축군과 비연축군과의 뇌척수액내 PGF<sub>1</sub> 및 TXB<sub>2</sub> 치의 비교

대조군과 1~4일군, 5~11일군, 12~28일군들의 PGF<sub>1</sub> 및 TXB<sub>2</sub>를 비교해 볼 때 각군 공히 대조군보다 높았고 지주막하 출혈후 12일 이후에는 그 차이가

Table 2. CSF levels of 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> (PGF<sub>1</sub>) and thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) in control group\*\*

No	PGF <sub>1</sub> (ng/ml)	TXB <sub>2</sub> (ng/ml)
1	89.25	291.70
2	98.65	285.05
3	113.40	218.15
4	102.10	259.30
5	149.50	299.00
6	133.75	243.55
7	61.6	202.4
8	73.5	158.4
9	75.9	116.0
10	83.1	174.4
11	99.6	148.0
Mean*	98.21	217.81
	± 26.26	± 63.12

Mean\* : all are expressed as mean ± standard deviation

\*\* : Age range(year) : 17-51(mean : 35.1)

Sex : M : 8 cases, F : 3 cases

Diagnosis : Herniated disc : 10 case

Right carotid artery stenosis : 1 case

감소하였다(Table 2, Table 3). 뇌혈관연축군과 비연축군과의 차이는 TXB<sub>2</sub>치는 1~4일군에서 뇌실내 출혈이 동반된 예를 제외하면 뇌혈관연축군이 높은 치를 보인 예가 많았으며, 5~11일군에서도 높은 치를 보이는 경향이나 12~28일군에서는 차이가 없었다. PGF<sub>1</sub>는 1~4일군에서 연축군이 높은 경향을 보였고 5~11일군에서는 감소한 예보다 증가를 보인 예가 많았으며 12~28일 군에서는 역시 차이가 없었다(Fig. 1, Fig. 2).

### 3. PGF<sub>1</sub> 및 TXB<sub>2</sub>의 지주막하 출혈후 경시적 변동

TXB<sub>2</sub>의 1~4일군의 평균치는  $419.85 \pm 130.94$ , 5~11일군  $354.85 \pm 70.74$ , 12~28일군  $303.28 \pm 64.58$ 로써 1~4일군 대 5~11일군의 평균치간에 유의한 차이는 없었으나, 5~11일군에 비하여 12~28일군( $p < 0.043$ ) 이, 그리고 1~4일군에 비하여 12~28일군( $p < 0.002$ )의 평균치는 유의하게 감소하였으며 뇌혈관연축이

Table 3. CSF levels of 6-keto-prostaglandin F<sub>1</sub> $\alpha$ (PGF<sub>1</sub>) and thromboxane B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>) in SAH patients(ng/ml)

No	PGF <sub>1</sub> -1*	PGF <sub>1</sub> -2**	PGF <sub>1</sub> -3***	TXB <sub>2</sub> -1*	TXB <sub>2</sub> -2**	TXB <sub>2</sub> -3***
1	214.70	192.15	101.30	439.12	371.24	253.58
2	152.35	137.98	205.80	296.25	304.58	289.55
3	65.75	158.95	109.35	389.60	341.92	270.80
4	124.65	109.08	153.70	356.44	301.28	247.05
5	142.70	201.25	172.70	361.60	352.00	269.20
6	109.20	178.55	114.15	284.56	373.36	334.45
7	255.60	276.65	196.95	221.80	429.70	457.04
8	164.35	141.00	105.90	406.92	348.52	251.96
9	181.97	121.80	185.05	463.48	221.75	346.32
10	139.40	393.10	180.50	386.64	520.92	379.25
11	201.25	204.63	213.13	630.96	421.42	260.18
12	212.50	305.65	219.78	342.85	327.60	385.49
13	219.70	235.27	165.98	637.20	302.55	332.10
14	214.95	191.80	120.95	709.16	351.05	255.60
15	202.85		130.75	433.50		194.70
16	318.95		184.95	385.75		320.25
17	145.35		152.25	514.44		308.18
18	184.88			297.10		
Mean	180.62±58.14	203.42±78.16	159.60±39.72	419.85±30.94	354.85±70.74	303.28±64.58

Paired t-test : Average CSF levels of PGF<sub>1</sub> and TXB<sub>2</sub> according to SAH days : TSB<sub>2</sub>-2 vs TXB<sub>2</sub>-3 : p<0.043

TXB<sub>2</sub>-1 vs TXB<sub>2</sub>-3 : p<0.002

1\* : 1-4 days after SAH 2\*\* : 5-11 days after SAH 3\*\*\* : 12-28 days after SAH

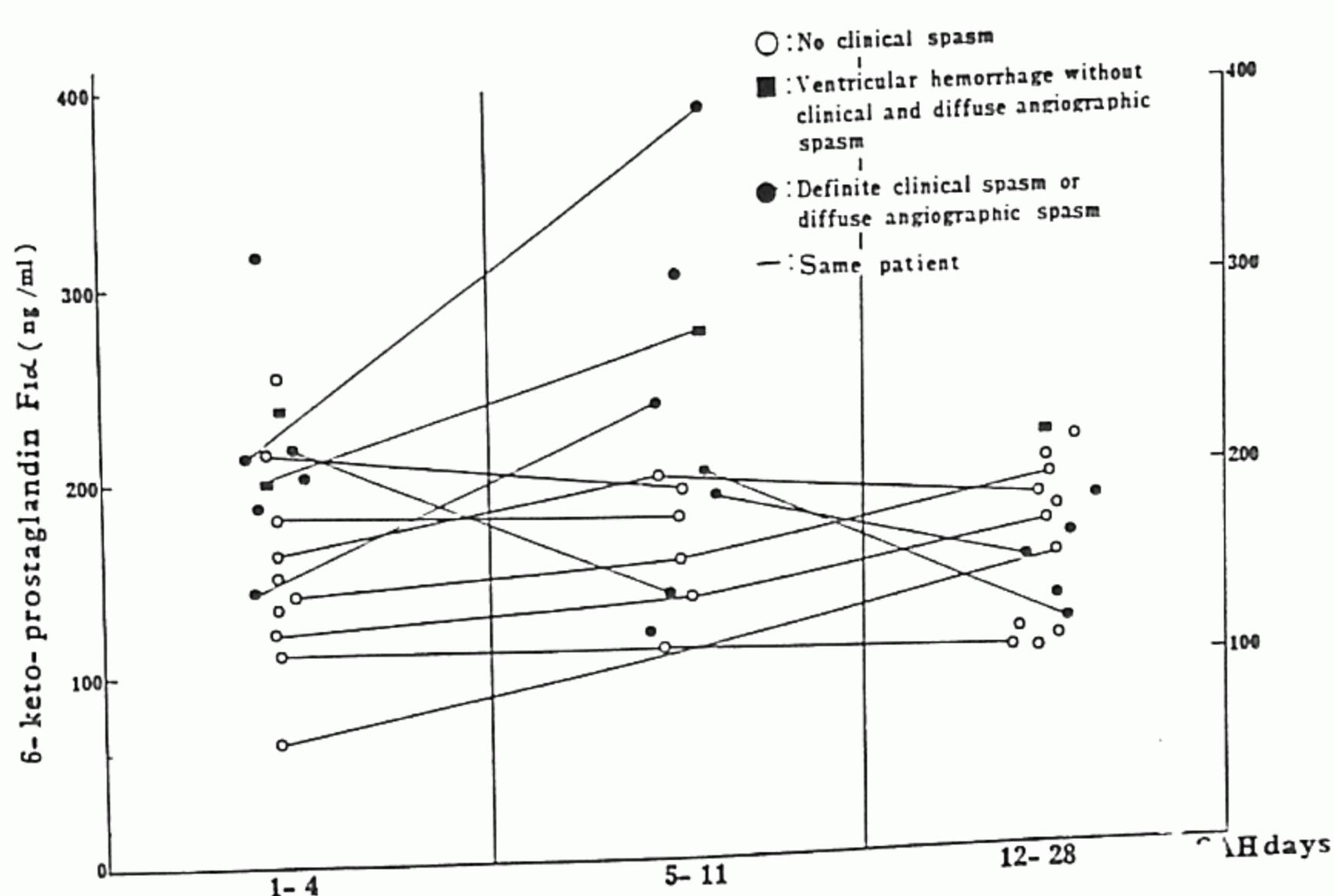


Fig. 1. CSF level of 6-keto-prostaglandin F<sub>1</sub> $\alpha$  according to SAH days.

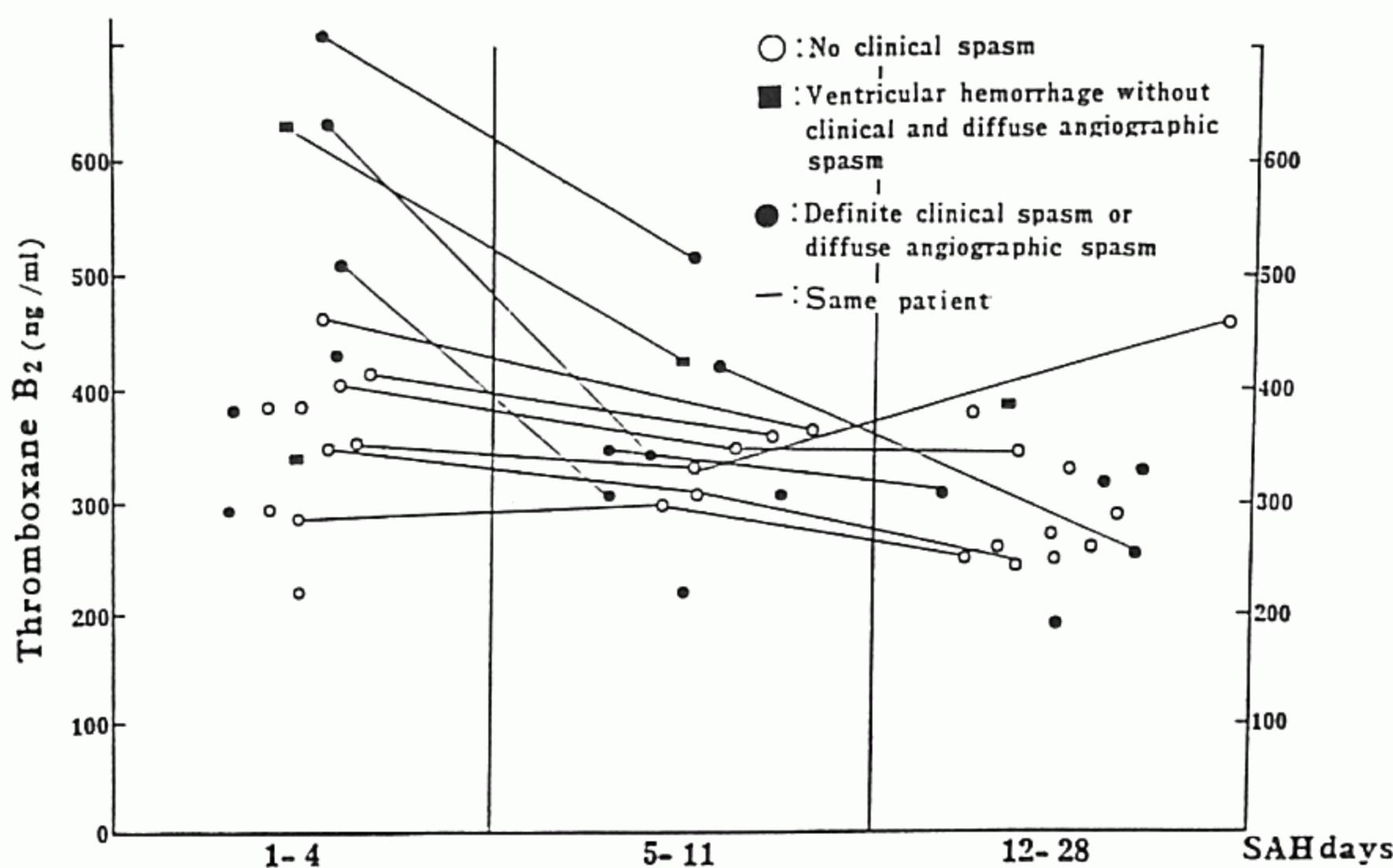


Fig. 2. CSF levels of thromboxane B<sub>2</sub> according to SAH days.

Table 4. Comparision of average CSF levels of 6-keto-prostaglandin F<sub>1</sub> $\alpha$  and Thromboxane B<sub>2</sub> (ng/ml) between non-spasm\* and spasm groups

	PGF <sub>1</sub> -1	TXB <sub>2</sub> -1**	PGF <sub>1</sub> -2	TXB <sub>2</sub> -2	PGF <sub>1</sub> -3	TXB <sub>2</sub> -3			
	No	Mean	No	Mean	No	Mean			
a	10	155.07±53.63	360.64±64.25	6	162.99±34.94	340.73±31.58	11	158.05±43.05	305.90±66.87
c+d	6	214.45±57.85	496.19±155.78	7	227.61±94.91	356.26±94.20	5	150.98±25.94	282.17±56.96

\* : b group excluded

\*\* : p<0.032

가장 빈번히 일어난다고 예측되는 5~11일군에서 TXB<sub>2</sub>치는 상승되지 않았다. PGF<sub>1</sub>은 1~4일군의 평균치는 180.62±58.14, 5~11일군은 203.42±78.16, 12~28일군은 159.60±39.72로써 1~4일군 대 5~11일군, 5~11일군 대 12~28일군 및 1~4일군 대 12~28일군간에 유의한 차이가 없었으며 또한 5~11일군에서 평균치의 감소도 보이지 않았다(Table 3)

#### 4. 뇌혈관 연축군과 비연축군에 있어서 TXB<sub>2</sub>와 PGF<sub>1</sub> 평균치의 차이

뇌지주막하 출혈후 1~4일에 TXB<sub>2</sub>를 측정한 예는 16례로 이중 연축군 6례의 평균치는 496.19±155.78였고, 비연축군 10례의 평균치는 360.64±64.25로써 연축군의 평균치가 유의하게 높았다(p<0.032). 5~11일에 측정한 예는 13례로써 그중 연축군 7례의 평균치는 356.26±94.20, 비연축군 6례의 평균치는 340.73±31.58였으며, 12~28일에 측정한 예는 16례로 그중 연축군 5례의 평균치는 282.17±56.96, 비연축군 11

례의 평균치는 305.90±66.87로써 5~11일과 12~28일군의 평균치간에 유의한 차이는 없었다.

PGF<sub>1</sub>의 평균치는 1~4일의 연축군의 평균치가 214.45±57.85였고, 비연축군은 155.07±53.63, 5~11일의 연축군 227.61±94.91 비연축군 162.99±34.94, 12~28일의 연축군 150.98±25.94, 비연축군 158.05±43.05로써 각각 연축군과 비연축군의 평균치간에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

#### 고찰

뇌지주막하출혈 환자의 뇌척수액이 혈관을 수축시킨다는 사실은 잘 알려져 있으나<sup>2)(3)(15)(25)</sup> 아직도 확인된 원인적 물질은 없고<sup>13)</sup>, 추측되는 원인적 물질중의 하나가 AA의 대사산물이다<sup>3)(4)(20)(22)(25)(28)(29)(36-38)</sup>. AA의 대사과정은 phospholipid가 phospholipase에 의해 AA로 되고 AA는 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid를

거쳐 leukotrienes로 대사되는 과정과 cyclooxygenase에 의해 endoperoxides로 대사되는 과정이 있다. Endoperoxides는 PG D2, PG E2 및 PG F2로 대사되는 과정이 있고, PGI2 synthetase에 의해 PGI2로, TXA2 synthetase에 의해 TXA2로 대사되는 과정이 있으며, PGI2 및 TXA2의 반감기는 짧아 유출되면 즉시 PGI2는 PGF1으로 TXA<sub>2</sub>는 TXB2로 대사되며, 대사된 PGF1 및 TXB2는 안정하다. 또한 AA가 cyclooxygenase에 의해 endoperoxides로 대사되는 과정은 indomethacin이나 aspirin으로 차단된다<sup>4)5)18)</sup>. 따라서 본 연구에서는 뇌척수액 채집시 즉시 indomethacin 용액을 첨가하여 채취후 AA의 대사가 계속되는 것을 방지하였으며, PGI2의 측정은 안정 대사 산물인 PGF1을 TXA2는 TXB2를 측정하여 간접적으로 측정하였다. 대조군에 비하여 뇌주막하출혈 환자의 PGF1 및 TXB2치가 공히 높고, 지주막하출혈 12일 이후에 측정한 치는 그 차이가 감소하여 뇌주막하출혈 후 AA의 대사는 항진되며, 또한 12일 이후에는 비교적 정상으로 회복된다고 하겠다.

지주막하출혈 후 TXB2의 변동을 경시적으로 관찰한 보고에 의하면 Walker 등<sup>35)</sup> 및 Kim 등<sup>17)</sup>은 지주막하출혈을 야기시킨 동물실험에서 TXB2를 측정한 결과 지주막하출혈 후 4일내의 측정치가 뇌혈관연축이 잘 온다고 알려진 7~8일의 측정치보다 높았으며 다른 저자들의 임상 조사에서도 초기에 높고 시간이 경과함에 따라 점점 감소한다고 보고하였고<sup>2)27)</sup> 특히 Walker 등<sup>35)</sup>은 8일 이후에 급격히 감소한다고 하였다.

본 연구에서는 출혈후 1~4일에 측정한 TXB2의 평균치가 가장 높았으며, 5~11일에 측정한 평균치는 감소하였고, 1~4일 평균치와 5~11일의 평균치간에는 유의성이 없었으나, 1~4일 평균치와 12~28일 평균치, 5~11일 평균치와 12~28일 평균치간에는 유의성이 있어 자연수술을 시행한다면 TXB2 활성도가 정상에 가깝게 회복된 12일 이후가 더 안전할 것으로 사료된다. 한편 PGF1치는 뇌혈관연축 기간인 6~8일에 저하되었다고 보고한 저자들도 있고<sup>1)9)20)</sup>, 증가되었다고 보고한 저자들도 있다<sup>17)27)28)35)</sup>. 본 연구에서는 5~11일에 측정한 평균치가 저하되기 보다 증가되었으며 1~4일의 평균치, 5~11일의 평균치 및 12~28일의 평균치간의 차이에 유의성은 없었다. AA의 대사 산물과 뇌혈관 연축과의 관계 및 그 기전은

크게 3가지로 요약된다. 첫째는 혈관 내피세포에서 주로 생성되며 혈관확장 작용을 하는 PGI2의 저하에 기인한다는 것으로<sup>3)9)26)</sup> 뇌혈관의 조직학적 변화가 뇌주막하출혈후 관찰되므로<sup>6)11)13)31)</sup>, 뇌혈관내피의 손상으로 PGI2의 생성이 저하되어 뇌혈관 연축이 발생한다고 한다. 둘째로는 혈소판에서 주로 합성되는 혈관을 수축시키는 TXA2나 혈관수축물질인 PG E2 혹은 PG D2등의 증가에 의하여 뇌혈관연축이 발생한다고 한다<sup>20)22)28-30)37)</sup>. 이들은 지주막하출혈을 야기시킨 동물실험이나 임상환자에서 흔히 연축이 잘 발생되는 6~8일에 혹은 뇌혈관연축을 보인 예에서 PGF 1이 감소하기보다는 TXB2나 PG E2 혹은 D2등이 증가하기 때문이라 하였다. 마지막으로는 PGI2가 저하되고 TXA2가 증가하여 뇌혈관 연축이 발생한다는 주장이다<sup>4)20)</sup>. Handa<sup>10)</sup>, Nosko<sup>21)</sup>, Taneda<sup>32)</sup>등은 동물 실험 및 임상에서, 조기 즉 24내지 48시간내에 뇌주막하혈종을 제거하지 않으면 뇌혈관연축을 방지하지 못한다고 보고하였다. 또한 Suzuki 등<sup>29)</sup>은 PGI2와 TXA2의 불균형으로 미세혈전이 발생하여 뇌혈관연축 증상을 나타낸다 하였다.

본 연구에서는 뇌혈관 연축군에서 비연축군에 비하여 TXB2가 1~4일에 측정한 평균치에서 유의하게 높았고 PGF1은 시간결과에 따라서도, 연축군과 비연축군과의 비교에서도 차이가 없으므로써, 만약 AA 대사물질이 뇌혈관 연축의 원인이 된다면, PGI2 결핍보다 TXA2 혹은 다른 혈관 수축 물질인 PG가 관여한다는 주장에 가까우며, TXA2가 뇌혈관 연축시기에 증가하여 연축을 유발하기보다는 출혈후 조기에 뇌혈관에 영향을 주어 미세혈전이나 혹은 다른 진행성의 병변에 의하여 뇌혈관 연축 증상을 보이는 것이 아닌가 사료된다. 끝으로 본 연구에서의 문제점은 요추강내에서 채취한 뇌척수액내의 TXB2와 PGF1이 뇌혈관 주위의 TXA2와 뇌혈관내피에서 주로 생성되는 PGI2의 활성도를 정확히 반영하느냐이다. 또한 환자의 거부로, 혹은 상태의 악화로 모든 예에서 정확한 날짜에 측정하지 못한 것이 문제점으로 지적되나, 향후 더 많은 예를, 또한 뇌수조(cistern)에서 뇌척수액을 검사하면 더 정확한 결과가 예측되고, 조기에 TXB2가 높은 것과 뇌혈관연축 증상이 주로 6~8일에 발생되는 관계의 기전은 더 추적하여야 할 과제로 사료된다.

## 결 론

저자들은 동맥류성 뇌지주막하 출혈로 입원한 환자중 검사를 승인한 32례에서 요추강내 뇌척수액의 PGF1 및 TXB2를 측정하여 대조군과 비교하고 경시적 변동을 관찰하였으며 뇌혈관 연축군과 비연축군과의 차이를 관찰하였다. 결과를 요약하면 AA 대사는 뇌지주막하 출혈후 항진되며 TXA2의 대사산물인 TXB2는 뇌지주막하출혈후 초기에 증가되고 12일 이후에는 유의하게 감소하고 뇌혈관 연축군에서 비연축군과 비교하여 초기에 유의하게 높았다. 그러나 PGI2의 대사산물인 PGF1은 시간경과에 따라서도, 연축군과 비연축군과의 비교에서도 차이를 보이지 않았다.

따라서 본 연구의 결과로 결론을 추출한다면 만약 AA 대사산물이 뇌혈관 연축에 관여되고 요추천자후 뇌척수액에서 측정한 PGF1 및 TXB2가 두개강내 뇌혈관에서의 PGI2 생성 및 혈소판에서의 TXA2 생성을 반영한다면, 뇌혈관 연축기전에 PGI2 생성저하보다는 TXA2를 포함한 혈관 수축을 야기하는 PG가 더 관여할 것으로 사료되고, 또한 임상적으로 뇌실내 출혈이 동반된 예를 제외하고는 뇌지주막하 출혈후 초기에 TXB2를 뇌척수액에서 측정하여 뇌혈관 연축이 올 가능성이 있는 환자를 예측하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

## References

- 1) Baena RR, Paoletti P, et al : *Cisternal and lumbar CSF concentration of arachidonate metabolites in vasospasm following subarachnoid hemorrhage from ruptured aneurysm. Biochemical and clinical considerations.* Surg Neurol 24 : 428-432, 1985
- 2) Bouillin DJ, Ljunggren B, et al : *Vasoconstrictor activity in cerebrospinal fluid from patients subjected to early surgery for ruptured intracranial aneurysms.* J Neurosurg 55 : 237-245, 1981
- 3) Brandt L, Ljunggren B : *Effects of indomethacin and prostacycline on isolated human pial arteries contracted by CSF from patients with aneurysmal SAH.* J Neurosurg 55 : 877-883, 1981
- 4) Chan RC, Kendall M, et al : *The role of the prostacycline-thromboxane system in cerebral vasospasm following induced subarachnoid hemorrhage in the rabbit.* J Neurosurg 61 : 1120-1128, 1984
- 5) Chen ST, Yatsu FM, et al : *Thromboxane, prostacycline, and leukotrienes in cerebral ischemia.* Neurology 36 : 466-470, 1986
- 6) Fein JM, Parkhurst J, et al : *Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries.* J Neurosurg 41 : 49-58, 1974
- 7) Findlay JM, Weir BKA, et al : *Safety and efficacy of intrathecal thrombolytic therapy in a primate model of cerebral vasospasm.* Neurosurgery 24 : 491-498, 1989
- 8) Fisher CM, Kistler JP, et al : *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning.* Neurosurgery 6 : 1-9, 1980
- 9) Gaetani P, Paoletti P, et al : *Prostacycline and vasospasm in subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysm. A preliminary clinical study.* Acta Neurol Scand 73 : 33-38, 1986
- 10) Handa Y, Weir BKA, et al : *The effect of timing of clot removal on chronic vasospasm in a primate model.* J Neurosurg 67 : 558-564, 1987
- 11) Hughes JT, Schianchi PM, et al : *Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage.* J Neurosurg 48 : 515-525, 1978
- 12) Hunt WE, Hess RM : *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms.* J Neurosurg 28 : 14-20, 1968
- 13) Kassell NF, Boarini DJ : *Cerebral ischemia in the aneurysm patient.* Clin Neurosurg 29 : 657-665, 1982
- 14) Kassell NF, Sasaki T, et al : *Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Stroke 16 : 562-572, 1985
- 15) Kaye AH, Bouillin DJ, et al : *CSF smooth-muscle constrictor activity associated with cerebral vasospasm and mortality in SAH patients.* J Neurosurg 60 : 927-934, 1984
- 16) Kim JY, Yim MB, Kim IH, et al : *Significance of cranial computed tomography in aneurysmal subarachnoid*

- hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 14 : 637-646, 1984
- 17) Kim P, Sundt TM, et al : *Production of uric acid in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage in dogs : Investigation of the possible role of xanthine oxidase in chronic vasospasm.* *Neurosurgery* 21 : 39-44, 1987
- 18) Leslie JB, Watkins WD, et al : *Eicosanoids in the central nervous system.* *J Neurosurg* 63 : 659-668, 1985
- 19) Liszczak TM, Zervas NT, et al : *Cerebral arterial constriction after experimental subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arterial wall.* *J Neurosurg* 58 : 18-26, 1983
- 20) Maeda Y, Miyamoto T, et al : *Prostaglandin metabolism in experimental cerebral vasospasm.* *J Neurosurg* 55 : 779-785, 1981
- 21) Nosko M, Weir BKA, et al : *Effect of clot removal at 24 hours on chronic vasospasm after SAH in the primate model.* *J Neurosurg* 66 : 416-422, 1987
- 22) Okamoto S, Toda N, et al : *Role of intrinsic arachidonate metabolites in the vascular action of erythrocyte breakdown products.* *Stroke* 15 : 60-64, 1984
- 23) Osaka K : *Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes.* *J Neurosurg* 47 : 403-411, 1977
- 24) Saito I, Sano K, et al : *Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysms.* *J Neurosurg* 47 : 412-429, 1977
- 25) Sasaki T, Kassell NF, et al : *Nature of the vasoactive substance in CSF from patients with subarachnoid hemorrhage.* *J Neurosurg* 60 : 1186-1191, 1984
- 26) Sasaki T, Sano K, et al : *Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood.* *J Neurosurg* 55 : 771-778, 1981
- 27) Seifert V, Dietz H, et al : *Arachidonic acid metabolism following aneurysm rupture, evaluation of cerebrospinal fluid and serum concentration of 6-keto-prostaglandin F<sub>α</sub> and thromboxane B<sub>2</sub> in patients with subarachnoid hemorrhage.* *Surg Neurol* 27 : 243-252, 1987
- 28) Seifert V, Resch K, et al : *Influence of blood volume in cerebrospinal fluid levels of arachidonic acid metabo-*
- lites after subarachnoid hemorrhage : Experimental study on the pathogenesis of cerebral vasospasm.* *Neurosurgery* 23 : 313-321, 1988
- 29) Suzuki S, Aihara H, et al : *Prevention of cerebral vasospasm with OKY-046 an imidazole derivative and a thromboxane synthetase inhibitor. A preliminary co-operative clinical study.* *Acta Neurochirurgica* 77 : 133-141, 1985
- 30) Suzuki S, Yoshimura N, et al : *Cerebral microthrombosis, synthesis imbalance of TXA<sub>2</sub>-PGI<sub>2</sub>, and subarachnoid focal acidosis in the pathogenesis of symptomatic cerebral vasospasm : Advances in surgery for cerebral stroke.* Edited by Suzuki J Springer-Verlag, Tokyo. pp 405-410, 1988
- 31) Tanabe Y, Takada M, et al : *Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall. An experimental study.* *J Neurosurg* 49 : 229-238, 1978
- 32) Taneda M : *Effect of early operation for ruptured aneurysms on prevention of delayed ischemic symptoms.* *J Neurosurg* 57 : 622-628, 1982
- 33) Tanishima T : *Cerebral vasospasm : contractile activity of hemoglobin in isolated canine basilar arteries.* *J Neurosurg* 53 : 787-793, 1980
- 34) Vollmer DG, Kassell NF, et al : *Effect of intracisternal antithrombin III on subarachnoid hemorrhage-induced arterial narrowing.* *J Neurosurg* 70 : 599-604, 1989
- 35) Walker V, Perry S, et al : *Effects of subarachnoid hemorrhage on intracranial prostaglandins.* *J Neurol Neurosurg Psych* 46 : 119-125, 1983
- 36) Wellum GR, Zervas NT, et al : *The relevance of in vitro smooth muscle experiments to cerebral vasospasm.* *Stroke* 16 : 573-581, 1985
- 37) White RP, Robertson JT, et al : *Pharmacodynamic evaluation of human cerebral arteries in the genesis of vasospasm.* *Neurosurgery* 21 : 523-531, 1987
- 38) Yamamoto YL, Hodce CP, et al : *Experimental vasoconstriction of cerebral arteries by prostaglandins.* *J Neurosurg* 37 : 385-397, 1972
- 39) Yoshimoto T, Suzuki J : *The therapeutic methods for cerebral vasospasm. Prevention and treatment : Advances in surgery for cerebral stroke.* Edited by Suzuki J Springer-Verlag, Tokyo pp411-414, 1988