

## 뇌동맥류성 뇌지주막하 출혈 환자에서 뇌척수액내의 Leukotriene C<sub>4</sub>\*

계명대학교 의과대학 신경외과학교실, 내과학교실\*\*  
이준성 · 임만빈 · 손은익 · 김동원 · 김인홍 · 이인규\*\*

### =Abstract=

The Cerebrospinal Fluid Levels of Leukotriene C<sub>4</sub> in Patients with  
Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage\*

Jun Seong Lee, M.D., Man Bin Yim, M.D., Eun Ik Son, M.D.,  
Dong Won Kim, 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

We have checked levels of leukotriene(LT) C<sub>4</sub>, one of the arachidonic acid(AA) metabolites, in the lumbar, cisternal and ventricular cerebrospinal fluid(CSF) of 37 patients admitted with diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage(SAH) and in lumbar CSF of 10 patients without aneurysmal SAH as the control group. We compared the levels of LTC<sub>4</sub> in the CSF of the patients with aneurysmal SAH with those of the control group. We observed the changes of levels of LTC<sub>4</sub> periodically after the onset of SAH. We devided the data of patients with aneurysmal SAH into 3 groups according to sampling days (respectively 1~4, 5~11, 12~24 days after SAH) and the clinical spasm group was compared with that of the non-spasm gorup. We also looked for the differences in the sampling sites and the correlation between the white blood cell counts and the levels of LTC<sub>4</sub> in the CSF.

The results of this study showed that the mean level of CSF LTC<sub>4</sub>( $\pm$  standard deviation) of the SAH group was significantly higher than that of the control group( $215.59 \pm 94.95$  vs.  $98.44 \pm 31.72$  pg/ml, respectively :  $P < 0.001$ ). The level of the CSF LTC<sub>4</sub> progressively increased upto 7~8 days after SAH and decreased thereafter in the spasm group. The level of the CSF LTC<sub>4</sub> of the spasm group was significantly higher than that of the non-spasm group( $239.03 \pm 49.94$  vs.  $163.06 \pm 64.39$  pg/ml, respectively :  $P < 0.05$ ) in the first 4 days after SAH. There was no significant difference in the level of CSF LTC<sub>4</sub> in the ventricular, cis-

\*본 논문의 요지는 1990년 춘계 신경외과학술대회에서 발표되었음.

\*\*본 논문은 1990년 동산의료원 조사연구비 및 을종연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

ternal, and lumbar CSF statistically ( $196.25 \pm 61.15$  vs.  $222.51 \pm 101.50$  vs.  $233.40 \pm 100.85$  pg/ml, respectively :  $P > 0.05$ ) even though we expected the level in the cisternal CSF to be higher than the lumbar CSF. There was no correlation between the white blood cell counts and the levels of LTC<sub>4</sub> in the CSF (correlation coefficient = 0.1240).

From this study it is concluded that : 1)the AA metabolism via the lipoxygenase pathway is enhanced after SAH ; 2)the LTC<sub>4</sub> may play a role in the pathogenesis of cerebral vasospasm, especially in the early days after SAH ; 3)the extraction of CSF via the extra-ventricular or cisternal drainage may decrease substances such as LTC<sub>4</sub> which was thought to be vasoconstrictor material ; and 4)the granulocyte production of the LTC<sub>4</sub> accounts for only a small part.

**KEY WORDS :** Subarachnoid hemorrhage · Cerebrospinal fluid · Cerebral vasospasm · Arachidonic acid · Leukotriene C<sub>4</sub>.

## 서 론

뇌동맥류 파열후 뇌혈관 연축을 야기시킬 것으로 추정되는 물질은 다양하나 최근의 개념은 뇌혈관 연축물질 및 그 대사과정에서 수반되는 화학적 반응들중 여러요인들의 복합적인 상호작용에 의하여 뇌혈관 연축이 야기된다는 점이 제시되고<sup>22)</sup> 이러한 다인성에 포함되는 것중의 하나가 arachidonic acid(이하 AA라 함)의 대사과정 및 그 산물이 디2(3)4(6)12(13)15(19)23(24)25(28~31)33)<sup>34)</sup> AA의 cyclooxygenase 경로를 통한 대사물중 prostacycline(이하 PGI<sub>2</sub>라 함)의 결핍 혹은 thromboxane(이하 TX라 함) A<sub>2</sub>의 증가등을 뇌혈관 연축의 기전으로 설명하는 학자들이 있고<sup>3)4)6)19)30)31)</sup> 저자들의 교실에서도 TXA<sub>2</sub>의 증가가 뇌혈관 연축증상의 발현과 관계있지 않나 보고한 바가 있다<sup>1)</sup>.

한편 AA의 lipoxygenase 경로를 통하여 대사된 여러 leukotriene(이하 LT라 함)들이 정상 뇌조직에서 검출이 되고<sup>9)10)17)</sup> 또한 뇌허혈 상태 혹은 뇌지주막하 출혈후 이들의 대사가 활성화된다는 사실이 보고되었다<sup>2)5)12)13)15)21)23)24)25)34)</sup>. 이들 LT들중 LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> 및 E<sub>4</sub>는 혈관을 수축시키며<sup>6)8)9)24)26)27)32)</sup>, TXA<sub>2</sub>의 합성을 억제하는 성질이 있으며<sup>7)</sup>, 뇌혈관 연축을 유발시킨 동물이나 뇌동맥류성 지주막하 출혈환자에 lipoxygenase 억제제나 LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>의 길항제를

투여시 수축된 혈관을 확장시키거나 뇌혈관 수축물질에 대한 반응을 감소시키고 뇌혈류를 증가시키며 임상적으로는 뇌혈관 연축에 기인한 뇌전산화단층촬영상 저밀도 음영을 감소시킨다는 사실이 발표되므로<sup>20)24)33)34)</sup> 뇌지주막하 출혈후 야기되는 뇌혈관 연축의 발생기전에 이들 LT들이 관여할 것으로 추정하고 있다.

따라서 저자들은 뇌동맥류성 지주막하 출혈로 입원한 환자를 대상으로 뇌실, 뇌조 및 요추강내 뇌척수액에서 LTC<sub>4</sub>를 radioimmunoassay법으로 측정하여 LTC<sub>4</sub>와 뇌혈관 연축과의 관계를 조사하였고 아울러 뇌조액법을 시행시 이들 물질의 제거에 도움이 되는지, 또한 LTC<sub>4</sub>의 합성에 백혈구가 주도적 역할을 하는지에 대하여 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료 및 임상분석

1988년 12월부터 1990년 2월까지 계명대학교 동산의료원에 뇌동맥류성 뇌지주막하 출혈로 입원한 131례의 환자중 검사가 가능한 37례를 실험군으로 하였고 대조군은 뇌지주막하 출혈 이외의 진단으로 입원한 10례를 대상으로 하였다.

전해질 이상이 없고 뇌전산화단층촬영상 재출혈 소견이 없으면서 의식이 저하되거나 초점성 신경

학적 이상징후가 나타나거나 혹은 뇌전산화단층촬영상 저음영 소견이 보이는 예를 임상적 뇌혈관연축군(이하 연축군이라 칭함)으로 분류하였고 이러한 소견들이 발생하지 않은 예를 비뇌혈관연축군(이하 비연축군이라 칭함)이라 분류하였으며 실험군 37명 중 24례는 비연축군, 13례는 연축군이었다.

뇌척수액의 채취는 수술시 시행한 뇌실외배액장치(extraventricular drainage)나 뇌조배액장치(cisternal drainage)를 통하여 실시하였고 수술전이나 배액장치를 제거한 후에는 척추천자를 시행하여 채취하였다. 실험군에서의 채취시기는 지주막하 출혈일을 1일로 하여 1~4일, 5~11일, 12~24일에 반복 채취하는 것을 원칙으로 하였으나, 사망 혹은 환자가 늦게 전원된 예에서는 원칙대로 시행하지 못하였다. 대조군은 추간판탈출증 환자에서 척추조영술을 시행시 뇌척수액을 채취하였다. 실험군에서의 치료방법은 1) steroid는 사용하지 않았고 2) 가능한 조기수술을 시행하였으며 3) 수술시 뇌실외배액법을 시행하였고 4) 항칼슘제 제인 nimodipine으로 뇌지주막하 출혈후 12일까지 세척 및 정맥주사를 시행하였고 5) 만일 뇌혈관연축증상이 발생하면 plasma 등을 정맥주사하였다.

### 2. LTC<sub>4</sub>의 측정방법

뇌척수액 4cc를 채취후 즉시 사전에 냉장고(0~4°C)에 넣어 식혀둔 2% EDTA 0.95ml와 0.04M indomethacine용액 0.05ml가 든 시험관에 넣고 바로 얼음으로 채워진 용기에 담아 더이상의 AA 대사작용이 일어나지 않게 하였다. 그리고 이 시험관을 5분간 6500rpm으로 원심분리후 상층액을 취하여 검사당일까지 -80°C에 보관하였다. 측정일에 보관하였던 뇌척수액을 녹인후, Amersham사의 pH 100 column에 methylformate를 통과시켜 추출하였고, 이 용액을 nitrogen gas로 완전히 건조시켰다. 이를 다시 assay buffer에 용해시켜 Amersham사의 leukotriene C<sub>4</sub> kit를 사용하여 radioimmunoassay법으로 측정하였다.

### 3. 분석방법

대조군과 실험군간의 LTC<sub>4</sub>의 측정치를 비교하

였고 실험군에서는 지주막하 출혈후 2일 간격으로 하여 LTC<sub>4</sub>의 측정치의 경시적 변동을 관찰하였으며 또한 지주막하 출혈후 1~4일, 5~11일, 12일이상군으로 분류하여 연축군과 비연축군간의 차이를 조사하였고 뇌척수액의 채취부위에 따른 차이를 비교하여 뇌조배액법의 유용성을 관찰하였으며 유의성은 Mann Whitney test로 검정하였다. 아울러 뇌척수액의 백혈구수와 LTC<sub>4</sub>의 측정치간의 상호 상관관계를 피어슨 상관계수로서 조사하여 LTC<sub>4</sub>의 합성에 백혈구가 주도적 역할을 담당하는지 관찰하였다.

## 결 과

### 1. 대조군과 실험군(뇌동맥류성 뇌지주막하 출혈 환자)에서의 LTC<sub>4</sub> 측정치간의 차이

대조군 10례의 LTC<sub>4</sub>의 평균 측정치는 98.44±31.72pg/ml였고 실험군의 평균 측정치는 215.59±94.95pg/ml로써 뇌지주막하 출혈군에서 대조군보다 측정치가 유의하게( $P<0.001$ ) 높았다. 그러나 실험군에서 비연축군의 평균측정치는 211.75±98.75pg/ml, 연축군의 평균치는 222.27±88.98pg/ml로서 양군간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

### 2. 지주막하 출혈후 LTC<sub>4</sub>의 경시적 변동

지주막하 출혈일을 1일로 하여 1~2, 3~4, 5~6, 7~8, 9~10, 11~12, 13~14, 15~16, 16일 이상군으로 분류한 바 비연축군의 평균치는 각각 144.10

Table 1. Comparision of average cerebrospinal fluid levels of leukotriene C<sub>4</sub>(LTC<sub>4</sub>) between control group and aneurysmal subarachnoid hemorrhage(SAH) cases

Group	N	Levels of LTC <sub>4</sub> (pg/ml)
Control	10	98.44±31.72
Total aneurysmal SAH	37	215.59±94.95
Non-spasm	23	211.75±98.75
Spasm	14	222.27±88.98

N : number of cases

Mann Whitney test : control vs. total aneurysmal SAH cases ( $P<0.001$ )

Table 2. Cerebrospinal fluid levels of leutotriene C<sub>4</sub> in subarachnoid hemorrhage(SAH) patients according to the interval after SAH

Days after Case SAH No.	1–2	3–4	5–6	7–8	9–10	11–12	13–14	15–16	>16
No clinical spasm group(pg/ml)									
1	45.3	233.1	162.7	132.0	117.0	363.0	191.7	154.0	399.4
2	159.4	165.0	220.8	228.0	147.0	228.0	298.9	162.0	471.8
3	222.0	117.0	189.0	213.0	321.0	297.0	132.0	135.0	261.0
4	150.0	147.0	166.0	248.5	165.0	547.0	165.0	378.0	222.9
5	198.0	111.0	495.0	177.0	201.0	222.0	426.0	156.0	159.4
6	69.0	228.0	207.0	264.0	231.0	174.0	198.0	201.0	
7	165.0	273.0	123.0	148.0		162.0		240.0	
8			222.0			264.0		159.0	
9			192.0			405.0		126.0	
10			132.0						
11			172.0						
Mean±S.D.	144.1±64.65	182.0±62.97	207.4±100.73	201.5±50.40	195.2±73.68	295.8±124.16	235.3±108.92	197.0±101.69	248.9±115.5
Clinical spasm group(pg/ml)									
12	229.0	234.0	169.9	511.0	231.0	169.9	109.9	249.9	125.9
13	302.2	291.0	155.8	416.5	272.2	245.6	325.4	188.8	160.0
14	171.0	207.0	207.0	173.4	447.5	219.0	171.0	186.0	144.0
15			195.0	234.0	285.0	207.0	243.0	234.0	
16			135.0	231.0	119.0	117.0			
17				123.0					
Mean±S.D.	234.1±65.75	244.0±42.88	172.5±29.10	281.5±150.01	272.9±115.21	191.7±49.85	212.3±92.96	214.7±32.18	143.4±17.06
Total mean± S.D.	171.1±75.03	200.6±62.84	196.5±85.27	238.4±111.21	230.7±98.28	258.6±113.71	226.1±98.04	204.9±75.13	222.5±109.32

$\pm$  64.65,  $182.01 \pm 62.97$ ,  $207.41 \pm 100.73$ ,  $201.50 \pm 50.40$ ,  $195.22 \pm 73.68$ ,  $295.78 \pm 124.16$ ,  $235.27 \pm 108.92$ ,  $197.00 \pm 101.69$ ,  $248.94 \pm 115.50$  pg/ml였고 연축군의 평균치는  $234.07 \pm 65.75$ ,  $244.00 \pm 42.88$ ,  $172.54 \pm 29.10$ ,  $281.48 \pm 150.01$ ,  $272.94 \pm 115.21$ ,  $191.70 \pm 49.85$ ,  $212.33 \pm 92.96$ ,  $214.68 \pm 32.18$ ,  $143.40 \pm 17.06$  pg/ml였다(Table 2). 실험군의 전체 평균치는 지주막하 출혈 후 11~12일까지 상승하였다가 감소하였고 연축군은 지주막하 출혈 후 7~8일까지 증가하다가 그이후 저하되었고 비연축군에서는 11~12일에 최고치를 보인후 감소하였다(Fig. 1).

### 3. 비연축군과 연축군에 있어서 LTC<sub>4</sub>의 평균치의 차이

지주막하 출혈 1~4일, 5~11일, 12~24일에 측정한 군으로 나누었을 때 1~4일군에서 LTC<sub>4</sub>의

비연축군과 연축군의 평균치는 각각  $163.06 \pm 64.39$ ,  $239.03 \pm 49.94$  pg/ml였고 5~11일군에서는  $211.23 \pm 82.94$ ,  $233.39 \pm 109.34$  pg/ml였고 11~24일군에서는  $247.11 \pm 116.32$ ,  $195.41 \pm 60.70$  pg/ml였다. LTC<sub>4</sub> 치는 지주막하 출혈 후 초기 즉 1~4일에서 연축군이 비연축군에 비해 유의하게 ( $P < 0.05$ ) 높았다(Table 3).

4. 뇌척수액의 채취부위에 따른 LTC<sub>4</sub>의 차이  
뇌척수액의 채취부위에 따른 LTC<sub>4</sub>의 전체 평균치는 뇌실  $196.25 \pm 61.15$ , 뇌조  $222.51 \pm 101.50$ , 요추강내  $233.40 \pm 100.85$  pg/ml로서 요추강내 뇌척수액의 측정치가 뇌실, 뇌조에 비해 다소 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 4).

5. 뇌척수액내 백혈구수와 LTC<sub>4</sub>의 상관관계  
뇌척수액내 백혈구수와 LTC<sub>4</sub> 치간에는 상관관

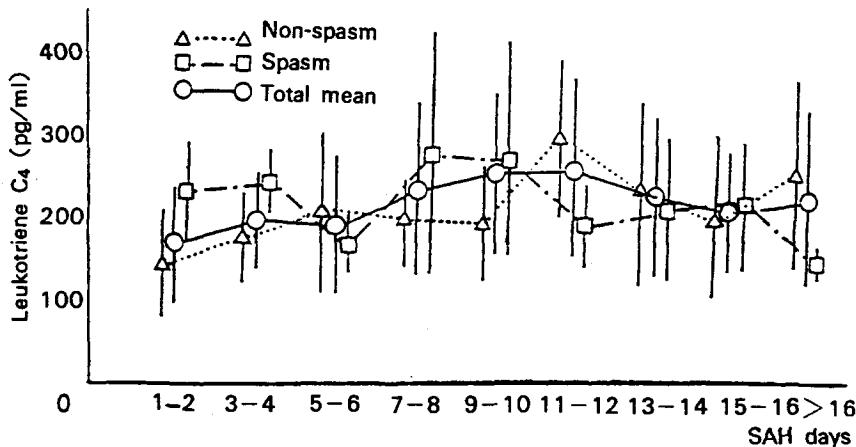


Fig. 1. The changes of the leukotriene C<sub>4</sub>(LTC<sub>4</sub>) in the cerebrospinal fluid according to the interval after subarachnoid hemorrhage(SAH) in each group. The total mean of LTC<sub>4</sub> increased upto 11~12 days after SAH and decreased thereafter. In the first 4 days after SAH, the mean levels of LTC<sub>4</sub> were higher in the spasm group than in the non-spasm group. The mean levels of LTC<sub>4</sub> in the spasm group increased upto 7~8 days after SAH and decreased thereafter, but those in the non-spasm gorup were the highest in 11~12 days after SAH and slightly decreased thereafter.

Table 3. Comparision of average levels of leukotriene C<sub>4</sub> in the cerebrospinal fluid between clinical spasm group and non-spasm group

Days after SAH	1~4	5~11	11~24
Non-spasm(pg/ml)	$163.06 \pm 64.39$	$211.23 \pm 82.94$	$247.11 \pm 116.32$
Spasm(pg/ml)	$239.03 \pm 49.94$	$233.39 \pm 109.34$	$195.41 \pm 60.70$

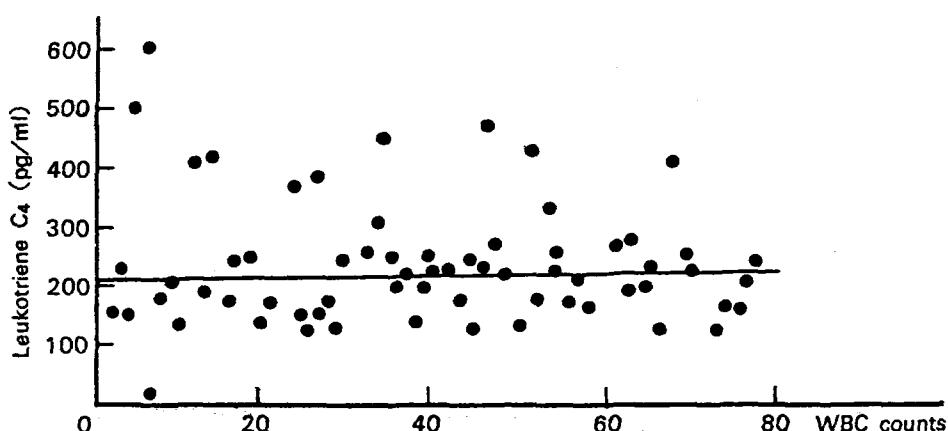
Mann Whitney test : non-spasm vs. spasm groups in 1~4 days after SAH( $P < 0.05$ )

**Table 4.** The levels of leukotriene C<sub>4</sub> in the cerebrospinal fluid(CSF) according to check sites

CSF Source	Level of leukotriene C <sub>4</sub>		
	Non-spasm	Spasm	Total
N*	17	9	26
CD**	4.65± 3.08	4.00± 1.94	4.42± 2.72
Ventricle(pg/ml)	182.68± 63.63	221.89± 49.55	196.25± 61.15
N	35	20	55
CD	10.94± 4.58	10.55± 3.33	10.80± 4.14
Cistern(pg/ml)	226.20± 110.03	216.06± 86.43	222.51± 101.50
N	15	9	24
CD	16.87± 10.94	15.56± 8.62	16.38± 9.96
Lumbar(pg/ml)	231.63± 112.31	236.37± 126.21	233.40± 100.85

\*Number of cases

\*\*Mean of check days after the onset of subarachnoid hemorrhage



**Fig. 2.** Scattergram showing the distribution of white blood cell(WBC) counts and levels of leukotriene C<sub>4</sub> in the cerebrospinal fluid.  
Correlation coefficient = 0.1240

계가 없었다( $r=0.1240$ )(Fig. 2).

## 고 찰

Leukotriene은 초기에는 과민반응의 "slow-reacting substance"로 알려지다가 1979년 화학적 구조가 밝혀진 후 LT으로 명명된 생물학적 활성물질로서<sup>15)16)</sup> AA의 5-lipoxygenase 대사과정을 거쳐 형성된다. 세포막의 phospholipid는 phospholipase A<sub>2</sub>에 의하여 AA가 되고 AA는 cyclooxygenase에

의하여 PG와 TXA<sub>2</sub>로 대사되는 과정이 있고 또한 lipoxygenase에 의하여 대사되는 과정은 12-lipoxygenase에 의하여 12-hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE)로 대사되거나 15-lipoxygenase에 의하여 15-hydroperoxyeicosatetraenoic acid(HPETE)로 대사되었다가 15-HETE로 대사되는 과정이 있다. 또한 5-lipoxygenase에 의하여 5-HPETE로 대사되었다가 5-HETE혹은 LTA<sub>4</sub>로 대사되며 LTA<sub>4</sub>는 즉시 LTB<sub>4</sub>, C<sub>4</sub> 및 D<sub>4</sub>로 대사된다<sup>2)13)16)</sup>. 이들 LT들은 폐조직, 복막세포, 대식세포, 담형

핵성 백혈구, 백혈병의 백혈구, 비만세포종의 세포들에서 형성된다고 알려졌으나<sup>15)17)24)</sup> 대뇌조직에서도 LT들을 여러 저자들이 검출하여 발표함으로써<sup>9)16)17)27)</sup> 대뇌에서도 AA의 lipoxygenase 대사과정이 존재한다는 것이 확인되었다. Kiwak 등<sup>15)</sup>은 동물실험에서 뇌허혈을 야기한 후 재판류를 시행시 LT들의 합성이 증가하고 회백질의 신경세포가 주요 LT의 합성부위라고 하였고 Yokota 등<sup>33)34)</sup>은 뇌지주막하 출혈후에도 LT들의 합성이 증가하며 시상하부 및 중앙융기(median eminence)의 뇌조직이 주요 합성부위라고 하였다. Asano 등<sup>2)</sup>은 동물실험에서 지주막하 출혈후 뇌혈관 연축을 보인 기저동맥에서 12-HETE, LTB<sub>4</sub> 및 C<sub>4</sub>가 심하게 증가됨을 보고하였고 Paoletti 등<sup>25)</sup>은 임상에서 뇌지주막하 출혈후 LTC<sub>4</sub>가 뇌척수액에서 측정되고 또한 활성화된다는 것을 보고하였다.

본 연구에서도 뇌동맥류성 지주막하 출혈환자에서 LTC<sub>4</sub>의 측정치가 대조군보다 높았으므로 뇌지주막하 출혈후 AA의 lipoxygenase 대사과정이 활성화 된다는 사실은 상기한 저자들의 결과와 같다.

- LT들은 조직에 갖고 있는 효소에 따라 LTB<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> 및 F<sub>4</sub>등이 있으며<sup>26)</sup> LTB<sub>4</sub>는 조직의 손상 및 염증반응에 주요 역할을 하며<sup>7)8)15)16)26)</sup> 혈관의 투과력을 항진시켜 부종형성에 관여한다<sup>7)</sup>. 한편 LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> 및 E<sub>4</sub>는 강력한 혈관 수축작용이 있다는 사실이 여러 저자들에 의하여 발표됨으로써<sup>8)9)15)26)32)</sup>, Kiwak 등<sup>15)</sup>은 뇌혈관 연축의 기전에 관여할 것이라고 하였다. Ohmoto 등<sup>24)</sup>은 기저동맥에 LTC<sub>4</sub>와 D<sub>4</sub>을 점적하는 실험을 시행한 바 점적한 용량에 비례하여 기저동맥이 수축하고 기저동맥의 분지에 뇌혈류의 저하 및 적혈구들의 응집이 관찰되므로 뇌혈관 연축의 기전이나 뇌혈관 연축증상의 발현에 LTC<sub>4</sub> 및 D<sub>4</sub>가 관여할 것으로 발표하였고, Yokota 등<sup>33)34)</sup>은 지주막하 출혈을 야기시킨 동물실험에서 뇌혈관 연축군과 비연축군의 시상하부 및 중앙융기부에서 LT들을 측정하여 비교한 바 연축군에서 현저히 증가되어 있고 5-lipoxygenase 억제제인 AA-861을 뇌혈관 연축의 예방으로 투여한 바 기저동맥의 반경이 증가되고 또한 뇌혈관

연축물질에 대한 반응도 현저히 감소하므로 LT들이 뇌혈관 연축의 기전에 관여할 것이라고 하였다.

Ohmoto 등<sup>24)</sup> 및 Yokota 등<sup>33)34)</sup>은 지주막하 출혈 후 PG<sub>I2</sub>의 생성이 뇌혈관에서 저하되고 TXA<sub>2</sub>가 혈관 내면에서 혈소판을 응집시키며 혈관밖에서는 LTC<sub>4</sub> 및 D<sub>4</sub>가 시상하부 및 중앙융기부에서 뇌척수액내로 유리되어 뇌혈관 연축을 야기하거나 뇌혈관 연축증상을 발현시킬 것이라고 설명하면서 LT들은 미세순환에 중요한 역할을 할것이라 하였다. 한편 Sano<sup>28)</sup> 및 Asano 등<sup>2)</sup>은 LT의 전구물질인 5-HETE 혹은 12-HETE등이 뇌혈관 연축의 기전에 관여할것이라고 하고 이들 물질 대사의 활성화는 free radical의 존재하에 시작됨으로써 출혈된 혈괴의 hemoglobin 대사와 관계가 있다고 하였다. Paoletti 등<sup>25)</sup>은 뇌지주막하 출혈환자중 뇌혈관 연축이 심하였던 환자나 임상적으로 뇌혈관 연축증상을 보인 예에서 요추강내 및 뇌조에서의 LTC<sub>4</sub> 측정치가 비연축예에서보다 높으므로써, Nishimura 등<sup>23)</sup>은 뇌척수액내 LTC<sub>4</sub> 및 D<sub>4</sub>가 지주막하 출혈이 다량인 예, 자연성 뇌허혈 증상을 보인 예에서 높게 측정되므로써 LTC<sub>4</sub> 및 D<sub>4</sub>는 뇌혈관 연축 혹은 이에 기인한 자연성 뇌허혈의 원인이 된다고 하였다.

Maeda 등<sup>20)</sup>은 뇌동맥류를 조기수술후 5-lipoxygenase의 길항제인 AA-861을 투여한 바 치료 결과가 좋았고 특히 뇌혈관 연축에 기인된 것으로 생각되는 전산화단층촬영상의 저밀도음영의 발생빈도가 감소하였다고 발표하였다.

본 연구의 결과는 전체적인 측정치에서는 뇌혈관 연축군과 비연축군간에 차이가 없었으나 지주막하 출혈후 조기 즉 1~4일에 연축군에서 높았으므로 뇌혈관연축의 개시에 LTC<sub>4</sub>가 관여하지 않나 추정된다.

뇌허혈 혹은 뇌지주막하 출혈후 LT들의 경시적 변동은 동물실험에서는 조기에 증가한다고 발표한 저자들이 많다<sup>5)12)15)21)</sup>. Kiwak 등<sup>15)</sup> 및 Moskowitz 등<sup>21)</sup>은 뇌허혈을 유발시킨 동물실험에서 뇌허혈후 15~30분에 LT들이 최고치를 보이다가 24시간에는 거의 정상으로 돌아온다는 실험결과를

발표하였고, Baena<sup>등5)</sup>은 뇌지주막하 출혈을 야기 시킨 동물실험에서 LT들의 증가는 24시간 이후 까지 지속된다고 하였다. 한편 Sano<sup>28)</sup>는 LT의 전구물질인 5-HETE는 지주막하 출혈후 7일에 가장 증가한다고 하였고 Nishimura<sup>등23)</sup>도 뇌지주막하 출혈 환자에서 뇌척수액의 LTC<sub>4</sub>가 7일에 최고치를 보인다고 발표하였으므로 동물실험에서는 조기애, 임상환자에서는 7일에 최고치를 보이는 상반된 결과를 보이고 있다.

본연구의 결과는 전체적인 측정치는 11~12일 까지 점차 증가하다가 감소하였고 연축군에서는 비연축군보다 상대적으로 높은치를 보이며 7~8일까지 증가하였다가 그 이후에 감소하였으며 특히 지주막하 출혈후 조기 즉 1~4일에 연축군이 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 높은 치를 보였다.

Nazar<sup>등22)</sup>은 지주막하 출혈을 야기시킨 동물실험에서 뇌혈관에서의 백혈구수를 측정한 바 지주막하 출혈후 2~4일에 가장 증가함을 관찰하고 뇌혈관 연축의 기전에 염증반응이 관여한다면 조기에 관여할 것으로 추정하고 또한 Kasuya와 Shimizu<sup>14)</sup>는 뇌지주막하 출혈 환자의 뇌척수액에서 보체 C3a 및 C4a를 측정한 바 조기에 뇌혈관 연축에에서 높은 측정치를 보임으로서 뇌혈관 연축은 지주막하 출혈후 조기에 어떤 변화가 일어나 유발되지 않나 하는 가설을 제시하였다.

저자들의 교실에서도 뇌동맥류성 지주막하 출혈 환자의 뇌척수액에서 TXA<sub>2</sub>를 측정한 바 연축에들에서 지주막하 출혈후 1~4일에 높은 측정치를 보이므로 뇌혈관연축은 지주막하 출혈후 조기에 어떤 변화가 일어나서 여기에 수반되어 지속되는 생물학적 반응이 뇌혈관 연축증상을 나타내는 것이 아닌가를 발표한 바가 있다<sup>1)</sup>. 따라서 AA의 대사과정이 뇌혈관 연축의 기전에 관여한다면 cyclooxygenase 대사과정 및 lipoxygenase 대사과정이 상호 작용하여 뇌혈관 연축을 유발하는 것이 아닌가 사료된다. 즉 TXA<sub>2</sub>는 출혈후 조기에 높았다가 감소하고 LTC<sub>4</sub>는 9~10일까지 점점 증가하므로 상호 작용하여 뇌혈관 연축을 유발하고 연축군과 비연축군과의 차이는 모두 출혈후 조기에 연축군

에서 TXA<sub>2</sub> 및 LTC<sub>4</sub>가 높았으므로 뇌지주막하 출혈 조기에 어떤 변화가 일어나 뇌혈관 연축 혹은 연축증상이 발생되지 않나 사료된다.

Paoletti<sup>등25)</sup>은 지연수술을 시행한 지주막하 출혈 환자의 뇌척수액에서 LTC<sub>4</sub>를 측정한 바 요추부보다 뇌조에서의 측정치가 월등히 높은 결과를 발표하였는데 본 연구의 결과는 뇌조, 뇌실 및 요추강의 측정치의 비교에서 요추강에서 측정한 측정치가 비교적 높았고 또한 요추강내에서 측정한 측정치는 Paoletti<sup>등25)</sup>의 측정치와 별다른 차이가 없었으나 뇌조에서 측정한 측정치간에는 상당한 차이가 있었다. 이는 아마도 본 연구자들의 환자들은 대부분 조기수술과 함께 뇌조배액법을 시행하였기 때문으로 추정되고 따라서 뇌조배액법을 시행하면 이와같은 뇌혈관연축물질일 것이라고 알려진 물질들이 배액되므로 뇌혈관 연축의 발생을 감소시키는데 도움이 될것으로 사료된다.

뇌지주막하 출혈후 뇌혈관의 병리조직학적 검사에서 많은 염증세포가 검출되고<sup>11)18)33)</sup> 이러한 염증세포에서 LT들이 합성된다고한 저자들도 있다<sup>13)25)33)</sup>. 따라서 본 연구자들은 LTC<sub>4</sub>를 측정하기 위하여 뇌척수액의 채취시 동시에 백혈구수를 측정하여 LTC<sub>4</sub>의 측정치와 백혈구수와의 상관관계를 조사한 바 상관관계가 없었으므로 비록 뇌척수액의 백혈구수가 뇌혈관내의 백혈구수를 정확히 반영할 수는 없을 것으로 사료되나 LT들의 합성에 기여하는 백혈구의 역할은 주도적인 것은 아닌것으로 생각되고 대부분은 시상하부나 중앙용기부를 포함한 대뇌 신경세포에서 합성될 것으로 추정된다.

## 결 론

본 연구의 결과를 요약하면 뇌지주막하 출혈후 AA의 lipoxygenase 대사과정은 항진되며 LTC<sub>4</sub>가 뇌혈관 연축의 발생기전에 관여할 것으로 사료되고, 수술후 뇌조배액법을 시행하면 뇌혈관 연축물질이라고 추정되는 이러한 대사물의 제거에 도움이 될 것으로 사료되고 LT들의 합성은 뇌혈관 혹은 뇌혈관 주위의 염증세포들에 의하여 주로

합성된다고 보기보다는 대뇌조직에서 주로 합성되지 않나 추정된다.

## References

- 1) 김상열 · 임만빈 · 손은익 · 김인홍 · 이인규 : 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에서 뇌척수액의 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> 및 thromboxane B<sub>2</sub>의 변동. 대한신경외과학회지 18 : 671-679, 1989
- 2) Asano T, Watanabe T, et al : Activation of the lipoxygenase pathway following subarachnoid hemorrhage : Its relevance to cerebral vasospasm : Cerebral vasospasm. Wilkins RH(ed), New York, Raven Press, pp297-302, 1988
- 3) Baena RR, Gaetani 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
- 4) Baena RR, Paoletti P, et al : Cisternal and lumbar CSF levels of arachidonate metabolites after subarachnoid hemorrhage : An assessment of the biochemical hypothesis of vasospasm. Acta Neurochir (Wien) 84 : 129-135, 1987
- 5) Baena RR, Gaetani P, et al : Effects of nicardipine on the ex vivo release of eicosanoids after experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 71 : 903-908, 1989
- 6) Chan RC, Durity FA, 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
- 7) Chen ST, Hsu CY, et al : Thromboxane, prostacycline, and leukotrienes in cerebral ischemia. Neurology 36 : 466-470, 1986
- 8) Dahlen S, Bjork J, et al : Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules : In vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. Proc Natl Acad Sci USA 78 : 3887-3891, 1981
- 9) Dembinska-Kiec A, Simmet T, Peskar BD : Formation of leukotriene C<sub>4</sub>-like material by rat brain tissue. European Journal of Pharmacology 99 : 57-62, 1984
- 10) Ellis EF, Gamache DA, et al : Lipoxygenase products of arachidonic acid metabolism in mouse brain. Fed Proc 43 : 756, 1984 (Abstract)
- 11) Faleiro LCM, Machado CRS, et al : Cerebral vasospasm : Presence of mast cells in human cerebral arteries after aneurysm rupture. Preliminary note. J Neurosurg 54 : 733-735, 1981
- 12) Gaetani P, Marzatico F, Baena R : Neurochemical aspects of subarachnoid hemorrhage. Physiopathological relevance of arachidonic acid metabolism : Book of abstracts. 9th international congress of neurological surgery, New Delhi, p194, 1989
- 13) Jancar S, Schulz R, Krueger CA, Cook DA : Role of cyclooxygenase and lipoxygenase production in arachidonate-induced contractions of cerebral artery : Relevance to cerebrovascular spasm : Cerebral vasospasm. Wilkins RH(ed), New York, Raven Press, pp259-264, 1988
- 14) Kasuya H, Shimizu T : Activated complement components C3a and C4a in cerebrospinal fluid and plasma following subarachnoid hemorrhage.
- 15) Kiwak KJ, Monskowitz MA, Levine L : Leukotriene production in gerbil brain after ischemic insult, subarachnoid hemorrhage, and concussive injury. J Neurosurg 62 : 865-869, 1985
- 16) Leslie JB, Watkins WD : Eicosanoids in the central nervous system. J Neurosurg 63 : 659-668, 1985
- 17) Lindgren JA, Samuelsson B, et al : Leukotrienes in the rat central nervous system. Proc Natl Acad Sci 81 : 6212-6216, 1984
- 18) 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
- 19) Maeda Y, Tani E, Miyamoto T : Prostaglandin metabolism in experimental cerebral vasospasm. J Neu-

*rosurg* 55 : 779-785, 1981

- 20) Maeda Y, Minami N, Tani E : *Effects of 5-lipoxygenase inhibitor on cerebral vasospasm after early surgery* : Book of abstracts. 9th international congress of neurological surgery, New Delhi, p53, 1989
- 21) Moskowitz MA, Kiwak KJ, Hekimian K, Levine L : *Synthesis of compounds with properties of leukotrienes C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> in gerbil brains after ischemia and reperfusion*. *Science* 224 : 886-889, 1984
- 22) Nazar GB, Kassell NF, et al : *Subarachnoid hemorrhage cause adherence of white blood cells to the cerebral arterial luminal surface* : *Cerebral vasospasm*. Wilkins RH(ed), New York, Raven Press, pp343-356, 1988
- 23) Nishimura Y, Nozawa Y, et al : *Clinical and experimental studies of leukotrienes in subarachnoid hemorrhage* : Advances in surgery for cerebral stroke. Suzuki J(ed), Tokyo, Springer-verlag, pp691-695, 1988
- 24) Ohmoto T, Irie K, et al : *Role of eicosanoids in experimental cerebral vasospasm* : *Cerebral vasospasm*. Wilkins RH(ed), New York, Raven Press, pp265-274, 1988
- 25) Paoletti P, Gaetani P, et al : *CSF leukotriene C<sub>4</sub> following subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg* 69 : 488-493, 1988
- 26) Piper PJP : *Pharmacology of leukotrienes*. *British Medical Bulletin* 39 : 255-259, 1983
- 27) Rosenblum WI : *Constricting effect of leukotrienes on cerebral arterioles of mice*. *Stroke* 16 : 262-263, 1985
- 28) Sano K : *Cerebral vasospasm as a deficiency syndrome* : *Cerebral vasospasm*, Wilkins RH(ed), New York, Raven Press, pp285-295, 1988
- 29) Sasaki T, Murota S, et al : *Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood*. *J Neurosurg* 55 : 771-778, 1981
- 30) Sasaki T, Asano T, et al : *Nature of the vasoactive substance in CSF from patients with subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg* 60 : 1186-1191, 1984
- 31) Seifert V, Stolke D, et al : *Arachidonic acid metabolism following aneurysm rupture. Evaluation of cerebrospinal fluid and serum concentration of 6-keto-prostaglandin F<sub>1a</sub> and thromboxane B<sub>2</sub> in patients with subarachnoid hemorrhage*. *Surg Neurol* 27 : 243-252, 1987
- 32) Unterberg A, Schmidt W, et al : *Leukotrienes : Mediators of brain edema and cerebral vasospasm* ? : Book of abstracts. 9th international congress of neurological surgery, New Delhi, p196, 1989
- 33) Yokota M, Tani E, et al : *Effect of 5-lipoxygenase inhibitor on experimental delayed cerebral vasospasm*. *Stroke* 18 : 512-518, 1987
- 34) Yokota M, Tani E, et al : *Leukotrienes in experimental cerebral vasospasm* : *Cerebral vasospasm*. Wilkins RH(ed), New York, Raven Press, pp275-284, 1988