

## 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에서의 혈중 Antithrombin III와 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물\*

계명대학교 의과대학 신경외과학교실 · 임상병리학교실\*\*

허용도 · 임만빈 · 손은의 · 김동원 · 이정교 · 김인홍 · 전동석\*\*

### =Abstract=

Blood Antithrombin III and Cerebrospinal Fluid Fibrin/Fibrinogen Degredation Products in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients\*

Yong Do Huh, M.D., Man Bin Yim, M.D., Eun Ik Son, M.D.,  
Dong Won Kim, M.D., Jong Kyo Lee, M.D.,  
In Hong Kim, M.D., Dong Suk Jeon, M.D.\*\*

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

It is known that antithrombin III is a potent vasodilator and plasmin is a vasoconstrictor, and some patients with a subarachnoid hemorrhage(SAH) develop clinical vasospasm and some patients do not.

Under the hypothesis that the development of clinical vasospasm might depend on the difference of the blood level of antithrombin III in each patient with a SAH and that the plasmin might have a role in the development of clinical vasospasm, we repeatedly checked the levels of blood antithrombin III with a single radial immunodiffusion method and CSF fibrinogen degredation products(FDP : indirect indicator of plasmin activity) with a latex-test(Thrombo-Wellcote®) during the period between 1–4, 5–11 and 12–24 days after a SAH in 29 patients. 10 patients with diseases except those with a SAH were selected as a control group.

First, we analyzed the difference of the average levels of blood antithrombin III and CSF FDP between aneurysmal SAH patients and control patients and then, between patients with clinical vasospasm(8 cases) and patients without clinical vasospasm(21 cases). Secondly, we also analyzed the difference of these data between patients with clinical vasospasm and patients without clinical vasospasm according to the sampling day after a SAH.

As a result, there was no statistical difference between the average blood level of antithrombin III in control and in SAH patients( $29.06 \pm 3.04$  vs.  $25.61 \pm 6.95$ , respectively), and in patients with clinical vasospasm and in patients without clinical vasospasm( $26.59 \pm 7.65$  vs.  $23.67 \pm 7.40$ , respectively).

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

The average CSF levels of FDP is higher in SAH patients than in control patients ( $18.16 \pm 14.36$  vs.  $1.00 \pm 3.16$ , respectively :  $p < 0.01$ ). It is also higher in patients with clinical vasospasm than in patients without clinical vasospasm. However, there is no statistical significance ( $28.75 \pm 9.91$  vs.  $21.75 \pm 12.07$ , respectively :  $p > 0.05$ ). In the analysis of the average CSF levels of the FDP according to the sampling day after a SAH, even though the average level is higher in patients with clinical vasospasm than in patients without clinical vasospasm (1–4 days :  $31.43 \pm 14.64$  vs.  $27.33 \pm 16.24$ , 5–11 days :  $23.75 \pm 17.68$  vs.  $18.10 \pm 16.32$ , 12–24 days :  $32.50 \pm 13.89$  vs.  $18.82 \pm 16.54$ , respectively), a statistical significant difference was noticed only in levels which were checked between 12 and 24 days after a SAH ( $p < 0.05$ ).

This study concludes that the blood level of antithrombin III shows no difference between the control and SAH patients, and patients with clinical vasospasm and patients without clinical vasospasm. Although it suggests a causal relationship between the FDP itself or plasmin in CSF and the development of clinical vasospasm, it does not justify any valid conclusion.

**KEY WORDS :** Subarachnoid hemorrhage · Cerebral vasospasm · Antithrombin III · Plasmin · Fibrinogen degradation products · Aneurysm.

## 서 론

뇌동맥류 파열에 의한 뇌지주막하출혈 환자에서 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈의 예방 및 치료는 수술적 방법으로 뇌동맥류를 결찰하여 재출혈을 방지하는 것과 함께 이들 환자의 가로에 주요 쟁점이 되어왔으나 아직도 뇌혈관 연축의 기전이 밝혀지지 않으므로써 치료방법도 정립되지 않는 상태이다<sup>15)19)21)25)32)</sup>.

뇌지주막하 출혈후 뇌혈관 연축을 야기시킨다고 추정되는 물질들은 다양하나 최근에는 이들의 다양한 물질중 어느 하나가 단독으로 뇌혈관 연축을 야기시키는 원인적 물질이라고 단정하기 보다는 뇌지주막하에 형성된 혈괴에서 유리되는 여러 뇌혈관 연축물질과 함께 여기에 수반되는 화학적 반응들이 상호작용하여 뇌혈관 연축이 발생된다는 개념이 제시되고 있고<sup>24)</sup>, 본 교실에서도 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에서 뇌척수액내 thromboxane(TX) B<sub>2</sub> 및 leukotriene(LT) C<sub>4</sub>를 측정하여 TX A<sub>2</sub> 및 LT C<sub>4</sub>가 뇌혈관 연축에 관여하는 물질로 추정된다는 보고를 한 바 있으며<sup>1)2)</sup> 또한 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상을 유발하는데는 혈액

점도의 증가가 관여할 것이라는 보고도 한바 있다<sup>3)</sup>. 한편 섬유소/섬유소원 분해 산물들(fibrin/fibrinogen degradation products)이 자체적으로 혈관 수축작용을 가지며 또한 혈관 수축물질의 작용을 항진시킨다는 보고가 여러 저자들에 의하여 발표되고<sup>8)13)18)21)</sup>, 어떤 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자의 뇌척수액은 뇌혈관을 확장시키기도 한다는 사실이 언급됨과 함께<sup>6)</sup> 모든 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자들에서 뇌혈관 연축이 발생되지는 않는다는 사실에 기초를 두어 White<sup>29)30)</sup>는 혈중 단백인 plasmin과 antithrombin III가 혈관에 미치는 작용을 실험적으로 시행하여 plasmin은 과내성(tachyphylaxis)없이 강력한 혈관 수축작용을 가지고 antithrombin III는 모든 혈관 수축물질에 대하여 길항작용을 가지며 강력한 혈관 확장 작용이 있다는 것을 관찰한 후 뇌혈관 연축은 plasmin 자체 혹은 plasmin에 의하여 생성되는 섬유소/섬유소원 분해 산물들의 혈관 수축작용과 출혈시 뇌지주막하로 유출된 antithrombin III가 뇌척수액에서 소실되므로서 뇌혈관 연축이 발생한다는 가설을 제시하였다.

따라서 저자들은 antithrombin III는 혈중에 만

존재하고 뇌척수액내로 유출된 antithrombin III의 소실되는 올은 뇌척수액의 생성 및 흡수가 개인에 따라 큰 차이가 없으므로 일정하다는 추론하에 뇌혈관 연축의 발생유무는 환자 개개인의 혈중 antithrombin III의 차이에 기인하여 발생하는 것이 아닌가 하는 생각으로 본 연구를 시행하였고 또한 뇌척수액내 plasmin의 활성도를 간접적으로 나타내는 섬유소/섬유소원 분해산물들을 측정하여 plasmin 혹은 섬유소/섬유소원 분해 산물들 자체가 뇌혈관 연축증상의 발현에 관계가 있는지 알아보기로 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료 및 임상분석

1990년 1월부터 8월까지 뇌동맥류성 지주막하 출혈로 입원한 80례의 환자중 검사가 가능하였던 29례를 대상으로 하였으며(이하 실험군이라 칭함) 뇌지주막하출혈 이외의 질환으로 입원한 10례를 대조군(이하 대조군이라 칭함)으로 하였다.

실험군에서 치료중 뇌전산화단층촬영 혹은 검사실 소견상 재출혈, 뇌수두증 및 전해질 이상소견없이 의식이 저하되거나 혹은 초점성 정후 등이 발생된 예들을 임상적 뇌혈관 연축 예(이하 연축

군이라 칭함)로 하였고<sup>20)</sup>, 이러한 신경학적 이상 소견의 발현없이 치료된 예들을 임상적 비뇌혈관 연축 예(이하 비연축군이라 칭함)로 하였다. 실험군 29례 중 21례는 비연축군, 8례는 연축군에 속하였다.

실험군의 평균연령은 53세였고 남자가 10례, 여자가 19례였으며 Hunt 임상등급<sup>16)</sup> 1 및 2가 18례, 3이 8례, 4 및 5가 각각 1례였고, Fisher 등<sup>11)</sup>의 분류에 의한 뇌전산화단층촬영상 뇌지주막하출혈의 등급은 등급 2가 13예, 등급 3이 12예, 등급 4가 4례였고, 그 이외의 임상소견은 표 1과 같다.

### 2. 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물 및 혈중 antithrombin III의 측정 시기 및 방법

측정시기는 뇌지주막하 출혈일을 1일로 하여 1~4일, 5~11일, 12~24일에 반복 측정하였으나 치료중 사망한 예 혹은 늦게 전원된 예에서는 원칙대로 시행하지 못하였다.

측정방법은 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물들은 수술시 시행한 뇌실외배액장치(extraventricular drainage)나 뇌조배액장치(cisternal drainage)를 통하여 뇌척수액 2cc를 채취후 즉시 soya bean trypsin inhibitor와 bovine thrombin이 담긴 용기에 담아 더 이상의 감성(degradation)이 일어

Table 1. Age, sex, admission grade, CT grade and result of clinical cases

	Mean age(range)	Sex(M : F)	10 : 19
	Admission grade*(cases)	CT grade*** (cases)	
I & II	18	I	0
III	8	II	13
IV	1	III	12
V	1	IV	4
Site** of aneurysms		Result	
ICA	6	Good recovery	16
MCA	11	Moderately disabled	7
ACA	15	Severely disabled	3
		Vegetative	0
		Dead	3

\* : according to Hunt & Hess grade<sup>16)</sup> \*\*\* : CT grade<sup>11)</sup>

\*\* : ICA : Internal carotid artery

MCA : Middle cerebral artery

ACA : Anterior cerebral artery

I : no subarachnoid hemorrhage(SAH)

II : diffuse SAH

III : more than 1mm thickness SAH

IV : diffuse SAH or no SAH with ICH or IVH

나지 않게 하였으며 원심분리후 상층액을 취하여 영일 Wellcome사의 Thrombo-Wellcotest kit<sup>\*</sup>를 사용하여 latex-bound antifibrinogen 방법으로 측정하였다. 혈중 antithrombin III는 말초혈관에서 3 cc의 혈액을 채취하여 원심분리후 상층액을 취하여 검사당일까지 영하 4°C에 보관하였다가 측정일에 Berhring사의 NOR-Partigen<sup>®</sup> Antithrombin III를 사용하여 single radial immunodiffusion 방법으로 측정하였다.

### 3. 분석방법

대조군과 실험군간의 섬유소/섬유소원 분해산물들 및 antithrombin III의 측정치를 비교하였고 지주막하 출혈후 1~4일, 5~11일, 12~24일에 이들 측정치의 경시적 변동을 관찰함과 함께 연축군과 비연축군간의 차이를 조사하였으며 또한 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물들이 높게 측정된 예들과 낮게 측정된 예들에서 연축군 예들의 빈도를 조사하였다. 각 군간의 차이에 대한 유의성은 Mann Whitney test로 검정하였고 *p*값이 0.05이하는 유의성이 있는 것으로 하였다.

## 성 적

### 1. 대조군의 연령, 성별, 진단 및 혈중 antithrom-

bin III와 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물들의 측정치

대조군의 평균 연령은 34세였고 남자가 7례, 여자가 3례였으며 경추골절 3례, 추간판 탈출증 6례, 근위측성측삭경화증 1례였다. 혈중 평균 antithrombin III는  $29.06 \pm 3.04 \text{ mg/dl}$ 였고 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물들은 1례에서  $10 \mu\text{g/ml}$ 로 측정되었고 다른 예들에서는 측정되지 않았다(Table 2).

### 2. 혈중 antithrombin III 및 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물의 평균 측정치에서 대조군과 실험군, 실험군에서 연축군과 비연축군간의 차이

혈중 antithrombin III의 평균치는 대조군  $29.06 \pm 3.04 \text{ mg/dl}$ , 실험군  $25.61 \pm 6.95 \text{ mg/dl}$ 로 대조군이 약간 높았으나 유의한 차이는 없었고 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물의 평균 측정치는 대조군  $1.00 \pm 3.16 \mu\text{g/ml}$ , 실험군  $18.16 \pm 14.36 \mu\text{g/ml}$ 로써 실험군이 대조군보다 유의하게 높았다(*p*<0.01).

실험군에서 혈중 antithrombin III의 평균치는 비연축군  $23.67 \pm 7.40 \text{ mg/dl}$ , 연축군  $26.59 \pm 7.65 \text{ mg/dl}$ 로써 오히려 연축군에서 높았으나 유의성은 없었고 섬유소/섬유소원 분해산물의 평균치는 비연축군  $21.75 \pm 12.07 \mu\text{g/ml}$ , 연축군  $28.75 \pm 9.91 \mu\text{g/$

Table 2. Blood level of antithrombin III and cerebrospinal level of fibrinogen degradation products the control group

No.	Age(yr)	Sex	Diagnosis	Antithrombin III(mg/dl)	FDPs(μg/ml)
1	25	M	CF*	32.9	0
2	33	M	CF	30.0	0
3	30	F	CF	27.2	0
4	34	M	HLD**	31.5	0
5	33	F	HLD	28.6	0
6	40	M	HLD	23.1	10
7	25	M	HLD	27.2	0
8	47	M	HCD***	32.9	0
9	41	F	HCD	27.2	0
10	33	M	ALS****	30.0	0
Mean± SD $34.10 \pm 6.95$				$29.06 \pm 3.04$	$1.00 \pm 3.16$

\* : cervical fracture

\*\* : herniated lumbar disc

\*\*\* : herniated cervical disc

\*\*\*\* : amyotrophic lateral sclerosis

Table 3. Comparision of the average blood level of antithrombin III and CSF level of FDPs between the control group and aneurysmal SAH cases

Group	N	Level of antithrombin III(mg/dl)	Level of FDPs(μg/ml)
Control	10	29.06± 3.04	1.00± 3.16
Total aneurysmal SAH	29	25.61± 6.95	18.16± 14.36
Non-spasm	21	23.67± 7.40	21.75± 12.07
Spasm	8	26.59± 7.65	28.75± 9.91

N : number of cases

Mann Whitney test : control vs. total aneurysmal SAH cases of level of FDPs( $p<0.01$ )

Table 4. Comparision of the average level of blood antithrombin III and CSF level of FDPs according to SAH days

Days after SAH	1~4	5~11	12~24
CSF FDPs(μg/ml)			
Non-spasm	27.33± 16.24	18.10± 16.32	18.82± 16.54
Spasm	31.43± 14.64	23.75± 17.68	32.50± 13.89
Blood antithrombin III(mg/dl)			
Non-spasm	28.08± 7.91	26.23± 3.46	30.84± 4.16
Spasm	27.90± 1.40	28.31± 6.30	28.23± 5.89

Mann Whitney test : non-spasm vs. spasm groups of CSF FDPs in 12~24 days after SAH( $p<0.03$ )

ml로 써 연축군에서 높았으나 양군간에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

3. 실험군의 연축군, 비연축군에서 혈중 antithrombin III와 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물 측정치의 경시적 변동과 뇌지주막 하 출혈후 시간경과에 따른 양군간의 차이 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물 측정치는 뇌지주막하 출혈후 1~4일, 5~11일, 12~24일에 비연축군 27.33± 16.24, 18.10± 16.32, 18.82± 16.54 μg/ml였고 연축군 31.43± 14.64, 23.75± 17.68, 32.50 ± 13.89 μg/ml로 써 지주막하 출혈후 양군에서 모두 조기에 높다가 5~11일에 감소하였다. 이후의 변동은 비연축군에서는 5~11일과 12~24일의 측정치간에는 차이가 없었으나 연축군에서는 12~24일의 측정치가 5~11일의 측정치에 비하여 상승하였다. 양군간의 차이는 연축군이 비연축군에 비하여 전기간에 걸쳐 높은 측정치를 보였으나 유의한 차이는 12~24일의 측정치에서만 관찰되었다( $p<0.03$ ).

혈중 antithrombin III는 연축군, 비연축군 모두에서 1~4일, 5~11일, 12~24일의 측정치간에 또한

양군간에 큰 차이가 관찰되지 않았다(Table 4).

4. 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물이 높게 측정된 예와 낮게 측정된 예들에서 연축군 예들의 빈도  
실험군 29례에서 뇌지주막하 출혈후 1~4일, 5~11일, 12~24일에 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물을 반복 측정하여 이를 측정한 총 예수는 75례였고 이중 10 μg/ml 혹은 그 이하로 측정된 36례에서는 8례 즉 22%가 연축군 예였으나 40 μg/ml로 측정된 39례에서는 15례 즉 38%가 연축군 예였다(Fig. 1).

## 고 칠

섬유소원이나 섬유소들이 plasmin 효소에 의하여 분해될 때 생성되는 물질들을 통칭하여 섬유소/섬유소원 분해산물들이라 하며<sup>17)</sup> 이들은 분자량에 따라 Fragment A, B, C, D, E, X 및 Y가 있는 것으로 알려져 있다<sup>21)22)</sup>.

Fragment X의 분자량은 240,000~270,000, Y는 155,000~200,000, A, B, C, D, E 등은 85,000이하로

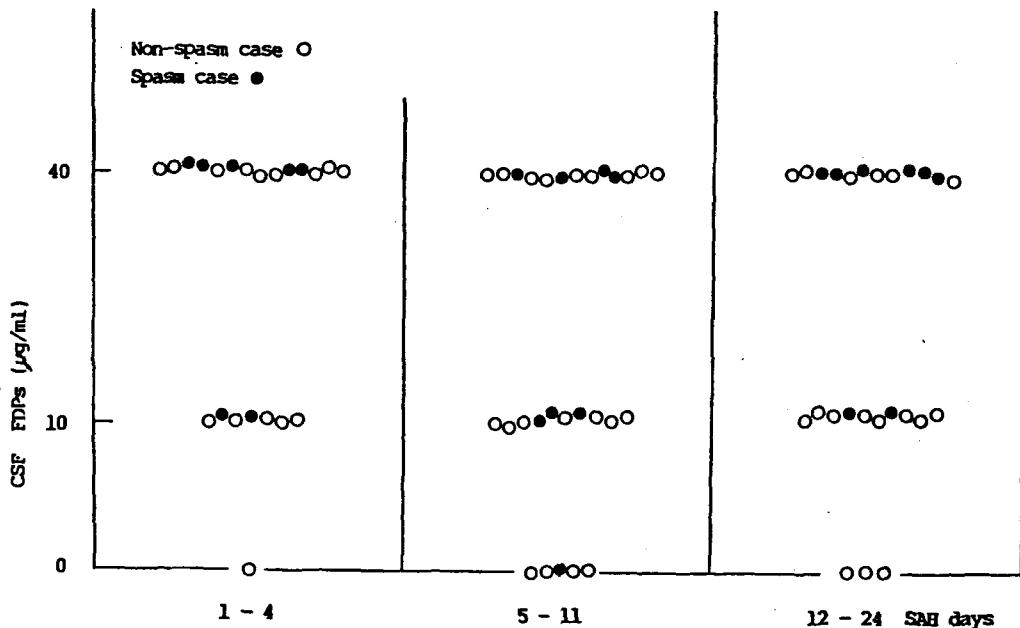


Fig. 1. The changes of the level of fibrinogen degradation products(FDPs) in cerebrospinal fluid(CSF) according to the interval after a subarachnoid hemorrhage(SAH) in each group. In total cases, for the FDPs level of 40 $\mu$ g/ml, 38% of the patients showed symptoms of vasospasm and for the FDPs level of 10 $\mu$ g/ml and below it, 22% of the patients showed symptoms of vasospasm.

알려져 있고<sup>21)</sup>, 대사과정은 처음 Fragment X 및 A, B, C가 형성되고 X는 다시 Y 및 D로 분해되며 Y는 E와 D로 대사된다고 알려져 있다<sup>21)22)</sup>.

Lye 등<sup>21)</sup>은 섬유소/섬유소원 분해산물들을 사람의 기저동맥에 접적하여 그 작용을 관찰한 바 분자량이 10,000~100,000 사이의 분해 산물들은 처음에는 serotonin의 작용만 항진시켰으나 1주일 후에는 혈관 수축 작용을 보였고 분자량이 10,000 이하인 것들은 자체적으로 혈관 수축 작용은 없었으나 1주일 후에는 serotonin의 혈관 수축작용을 항진시켰으며 분자량이 100,000이상인 것들은 계속 혈관 수축 작용을 보이는 것을 실험후 이들이 뇌혈관 연축의 기전에 관여할 것이라고 발표하였다. 이에 반하여 Ishii 등<sup>18)</sup>은 섬유소/섬유소원 분해 산물들 중 분자량이 작은 산물들이 강한 혈관 수축 작용을 보이며 또한 혈색소의 혈관 수축 작용을 항진 시킨다고 보고하였고 Forster 등<sup>13)</sup>도 분자량이 작은 산물들이 뇌혈관 연축의 발생에 관여할 것이라고 하면서 섬유소원이 plasmin에 의하여

Fragement X로 분해되는데 20분, X가 Fragement Y 및 D로 분해되는데 1시간이 걸리며 Y는 1주일 정도 지나서 Fragement D 및 E로 분해되므로 혈관 수축 작용이 있는 분자량이 작은 D 및 E가 형성되는 데는 시간이 걸려 뇌지주막하 출혈후 뇌혈관 연축이 자연성으로 발생되는 시기와 일치하므로 이들 산물들도 뇌혈관 연축의 원인적 물질중의 하나가 될것이라고 하였다.

한편 Guggiari 등<sup>14)</sup>은 뇌동맥류성 지주막하 출혈 환자에서 뇌척수액내 섬유소/섬유소원 분해산물들을 Thrombo-Wellcotest<sup>\*</sup>로 측정한 바 80mcg/ml 이상인 환자에서는 65%가 뇌혈관 활영상 심한 뇌혈관 연축을 보이거나 연축 증상을 보인 반면 80mcg/ml 이하인 환자들에서는 20%에서만 상기 소견을 보였다고 보고하면서 뇌혈관 연축의 발생과 이들 산물들 간에는 관계가 있을 것이라고 하였고 Fodstad와 Nisslon<sup>12)</sup>도 뇌지주막하 출혈 환자의 혈청 및 뇌척수액에서 이들 분해 산물들을 측정한 바 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상을

보인 환자들에서는 혈청 및 뇌척수액에서 이들이 공히 높게 측정되었다고 발표하면서 역시 이들 산물들이 뇌혈관 연축의 발생에 관여할 것이라고 하였다.

본 연구의 결과는 섬유소/섬유소원 분해산물들의 측정치가 연축군과 비연축군간에 유의한 차이는 없었으나 연축군에서 비연축군에서보다 높게 측정되었고 또한 40 $\mu$ g/ml으로 측정된 예들에서는 38%의 환자들이 뇌혈관 연축증상을 보였으나 10 $\mu$ g/ml와 그 이하인 예들에서는 22%에서만 뇌혈관 연축증상을 보이므로써 이들 분해 산물들과 뇌혈관 연축 발생간에는 관계가 있지않나 추정된다.

뇌동맥류성 지주막하 출혈 환자의 뇌척수액에서 섬유소/섬유소원 분해 산물들의 시간 경과에 따른 변동은 지주막하 출혈후 조기에 높고 1주에 급격히 감소하며 그 이후에는 서서히 감소한다고 알려져 있고<sup>12)23)26)27)</sup>, 이들이 뇌척수액에서 증가하는 기전은 뇌수막, 맥락총 및 뇌조직에 존재하는 섬유소 분해 효소에 의해 혈괴가 분해되면서 증가한다고 설명하며<sup>7)10)17)26)27)</sup>, 부분적으로는 blood-cerebrospinal fluid barrier의 파괴로 혈중의 섬유소/섬유소원 분해 산물들이 유출되어 증가하기도 한다고 한다<sup>4)12)</sup>.

본 연구에서는 지주막하 출혈후 초기 즉 1~4일에 높다가 5~11일에는 연축군 및 비연축군 모두에서 감소하여 상기한 저자들의 결과와 같고 비연축군에서는 5~11일에 측정한 측정치와 12~24일에 측정한 측정치간에 차이가 없었으나 연축군에서는 12~24일에 측정한 측정치가 5~11일에 측정한 측정치보다 상승하였고 또한 연축군이 비연축군보다 유의한 높은 측정치를 보였다. 이는 아마도 뇌혈관 연축에 기인한 대뇌 손상에 의한 것으로 사료된다.

Antithrombin III는 여러 serine protease들을 억제하는 내재성 혈장 glycoprotein으로써<sup>28)</sup> KCl, 5-hydroxytryptamine(5-HT), prostaglandin D<sub>2</sub> 및 F<sub>2</sub> $\alpha$ 와 plasmin등의 혈관 수축 작용을 억제하며 자체적으로 강력한 혈관 확장 작용이 있고<sup>28)31)</sup> 또한 혈관의 내피에 의존성이 없고 과내성도 관찰되지 않는다고 한다<sup>31)</sup>.

Vollmer 등<sup>28)</sup>은 시험관 내에서 5-HT로 수축시킨 토끼의 혈관에 antithrombin III를 첨가하여 수축된 혈관이 확장되는 것을 확인후 토끼의 뇌지주막하강에 혈액을 주입하여 뇌혈관 연축을 야기 시킨후 antithrombin III를 뇌조에 주입한 바 연축된 혈관이 확장되고 혈관 연축시 야기되는 기질적 병변인 내탄력막의 손상이나 혈관내막(intima) 혹은 중간막(media)의 중식도 광학현미경하에서는 보이지 않더라는 실험 결과를 발표하면서 antithrombin III는 혈관의 평활근에 대한 thrombin과 plasmin의 작용을 억제하여 뇌혈관 연축을 방지하거나 혈관의 중간막에 직접 작용하여 혈관을 확장시키는 것이 아닌가 하고 그 기전을 설명하였다. 또한 그들은 heparin이 뇌혈관 연축에 대한 치료제로 제시되는데<sup>5)9)</sup> heparin은 antithrombin III의 기능을 항진시켜 뇌혈관 연축을 개선시키는 효과가 있을 것으로 추론하고 특히 자연성 뇌혈관 연축의 치료제 중 endothelium-derived relaxing factor를 분비시켜 작용하는 제제들은 자연성 뇌혈관 연축 시 혈관의 내피(endothelium)를 포함한 기질적 손상이 동반되어 효과가 없으나 antithrombin III는 혈관 내피에 의존하지 않으므로 뇌혈관 수축의 치료제로써 가능성이 있다고 기술하였다.

한편 White<sup>30)31)</sup> 및 White와 Robertson<sup>29)</sup>은 혈중 단백증 trypsin, thrombin, plasmin, antithrombin III, alpha<sub>2</sub>-macroglobulin 및 haptoglobin등의 혈관에 대한 작용을 실험적으로 시행하고 trypsin, thrombin 및 plasmin등은 혈관을 수축시키고 antithrombin III, alpha<sub>2</sub>-macroglobulin 및 haptoglobin등은 혈관 확장 작용이 있다는 것을 알아냈다. 또한 혈관 수축작용이 있는 thrombin은 과내성등으로 뇌혈관 연축을 일으키는 물질로써 배제되나 plasmin은 과내성 없이 혈관을 수축시키므로써 혈관 연축물질로써 추정된다고 하였고 혈관 확장 작용이 있는 antithrombin III는 생물학적 유액(biological fluid)에서 안정하며 혈관 내피에 의존성이 없다는 사실을 관찰후 뇌혈관 연축의 발생기전에 plasmin과 antithrombin III가 주도적 역할을 할 것이라고 하였다. 즉 지주막하 출혈후 뇌혈관 연축은 자연성으로 발생하는데 plasmin은 혈괴의 용해시와 조

직의 치유(repair)시 발생되므로 뇌지주막하 출혈 후 plasmin이 발생되는데 시간이 걸리고 또한 plasmin이 섬유소나 섬유소원을 용해시켜 혈관 수축 작용이 있는 이들 분해 산물들을 생성하는 데에도 시간이 걸리므로 뇌혈관 연축이 발생되는 시기와 일치하며 뇌지주막하 출혈후 조기에는 antithrombin III가 뇌지주막하강에 존재하므로 뇌혈관 연축이 발생하지 않다가 antithrombin III가 뇌척수액에서 사라지면 뇌혈관 연축이 발생한다는 설을 제시하였다.

따라서 저자들은 뇌혈관 연축의 발생 유무는 환자 개개인의 혈중 antithrombin III의 차이에 기인하여 발생하는 것이 아닌가 하는 가설하에 혈중 antithrombin III를 측정하였으나 대조군과 실험군 간에 또한 연축군과 비연축군의 측정치간에 차이가 없었다. 그러므로 뇌혈관 연축증상의 발생 유무가 개개인의 혈중 antithrombin III의 차이에 기인하지 않으므로 향후에는 뇌척수액에서 antithrombin III를 측정하여 뇌혈관 연축 증상을 보이는 환자에서 이것이 낮게 측정되거나 경시적 변동에서 뇌지주막하 출혈후 조기에 뇌척수액에서 감소하는 것이 관찰되면 White<sup>30,31</sup>의 견해를 뒷받침함과 함께 뇌혈관 연축의 기전을 밝히는데 도움이 될것으로 사료된다.

## 요 약

본원 신경외과에 입원한 뇌동맥류성 지주막하 출혈환자 29례를 대상으로 혈중 antithrombin III를 측정하고 뇌척수내 섬유소/섬유소원 분해 산물들을 측정하여 뇌혈관 연축 증상의 발현과의 관계를 조사한 바 혈중 antithrombin III의 측정치는 대조군과 실험군 및 연축군과 비연축군간에 차이가 없었다. 따라서 뇌혈관 연축 증상의 발현 여부는 개개인의 혈중 antithrombin III의 차이에 의하지 않는다는 것을 알았다.

뇌척수액의 섬유소/섬유소원 분해 산물들의 측정치는 대조군보다 실험군에서 높았으며 비록 통계학적 유의성은 없었으나 연축군에서 비연축군보다 높았고 또한 섬유소/섬유소원 분해 산물들이

40 $\mu$ g/ml였던 예들에서는 38%의 환자들이 뇌혈관 연축증상을 보인 반면 10 $\mu$ g/ml 혹은 그 이하인 예들에서는 22%에서만 뇌혈관 연축 증상을 보였으므로 plasmin 혹은 섬유소/섬유소원 분해 산물들과 뇌혈관 연축 증상의 발현과 관계있지 않나 추측된다.

또한 향후에는 뇌척수액내에서 antithrombin III를 측정하여 뇌혈관 연축 증상을 보이는 환자들에서 낮게 측정되거나 혹은 경시적 변동에서 조기에 뇌척수액에서 감소하는 것이 확인된다면 뇌혈관 연축 발생의 기전을 밝히는데 도움이 될 것으로 사료된다.

## References

- 1) 김상열·임만빈·손은의·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) 이준성·임만빈·손은의·김동원·김인홍·이인규: 뇌동맥류성 뇌지주막하 출혈 환자에서 뇌척수액내의 leukotriene C<sub>4</sub>. 대한신경외과학회지 19: 197-206, 1990
- 3) 최기석·임만빈·손은의·김동원·김인홍·전동석: 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자의 적혈구 용적, 혈액 점도 및 혈장 점도. 대한신경외과학회지 19: 530-539, 1990
- 4) Anderson M, Matthews KB, Stuart J: Coagulation and fibrinolytic activity of cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol* 31: 488-492, 1978
- 5) Asada M, Ishida K, et al: Preventive action of cisternal heparin injection for vasoconstriction after experimental subarachnoid hemorrhage: Cerebral vasospasm. Edited by RH Wilkins. New York, Raven Press, 1988, pp705-709
- 6) Bouillin DJ, Mohan J, et al: Evidence for the presence of a vasoactive substance(possibly involved in the aetiology of cerebral arterial spasm) in cerebrospinal fluid from patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39: 756-766, 1976
- 7) Brueton MJ, Breeze GR, Stuart J: Fibrin-fibrinogen degradation products in cerebrospinal fluid. *J*

*Clin Pathol* 29 : 341-344, 1976

- 8) Buluk K, Malofiejew M : *The pharmacological properties of fibrinogen degradation products.* *Br J Pharmacol* 35 : 79-89, 1969
- 9) Chimowitz MI, Pessin MS : *Is there a role for heparin in the management of complications of subarachnoid hemorrhage?* *Stroke* 18 : 1169-1172, 1987
- 10) Filizzolo F, D'Angelo V, Collice M, et al : *Fibrinolytic activity in blood and cerebrospinal fluid in subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial saccular aneurysm before and during EACA treatment.* *Eur Neurol* 17 : 43-47, 1978
- 11) Fisher CM, Kistler JP, et al : *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning.* *Neurosurgery* 6 : 1-9, 1980
- 12) Fodstad H, Nilsson IM : *Coagulation and fibrinolysis in blood and cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid haemorrhage : Effect of tranexamatic acid(AMCA).* *Acta Neurochir* 56 : 25-38, 1981
- 13) Forster C, Mohan J, Whalley ET : *Interaction of fibrin degradation products and 5-hydroxytryptamine on various vascular smooth muscle preparations : Possible role in cerebral vasospasm : Cerebral arterial spasm.* Edited by RH Wilkins. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp186-189
- 14) Guggiari M, Dagreou F, et al : *Prediction of cerebral vasospasm : Value of fibrinogen degradation products(FDP) in the cerebrospinal fluid(CSF) for prediction of vasospasm following subarachnoid haemorrhage due to a ruptured aneurysm.* *Acta Neurochir* 73 : 25-33, 1984
- 15) Heros RC, Zervas NT, Negoro M : *Cerebral vasospasm.* *Surg Neurol* 6 : 354-362, 1976
- 16) Hunt WE, Hess RM : *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms.* *J Neurosurg* 28 : 14-20, 1968
- 17) Hunter R, Thomson T, Reynolds CM, et al : *Fibrin/fibrinogen degradation products in cerebrospinal fluid of patients admitted to a psychiatric unit.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37 : 249-251, 1974
- 18) Ishii S, Ito M, Miyaoka M, Nonaka T : *The causative factors of vasospasm and its treatment : Cerebral arterial spasm.* Edited by RH Wilkins. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp556-565
- 19) Kassell NF, Boarini DJ : *Cerebral ischemia in the aneurysm patient.* *Clin Neurosurg* 29 : 657-665, 1982
- 20) Kassell NF, Sasaki T, et al : *Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* *Stroke* 16 : 562-572, 1985
- 21) Lye RH, Paul KS, et al : *Effect of fibrin-fibrinogen degradation products on human basilar artery preparations. Possible role in the etiology of cerebral arterial spasm.* *J Neurosurg* 56 : 339-343, 1982
- 22) Marder V, Shulman NR, Carroll WR : *High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin.* *J Biol Chem* 244 : 2111-2119, 1969
- 23) Maurice-Williams RS, Gordon YB, Sykes A : *Monitoring fibrinolytic activity in the cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a guide to the risk of rebleeding ?* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43 : 175-181, 1980
- 24) Nazar GB, Kassell NF, et al : *Subarachnoid hemorrhage cause adherence of white blood cells to the cerebral arterial luminal surface : Cerebral vasospasm.* Edited by RH Wilkins, New York, Raven Press, 1988, pp343-356
- 25) Ohmoto T, Irie K, Yoshioka J, Iwasa K : *Role of eicosanoids in experimental cerebral vasospasm : Cerebral vasospasm.* Edited by RH Wilkins, New York, Raven Press, 1988, pp265-274
- 26) Sawaya R, Sonnino V, et al : *Monitoring of antifibrinolytic therapy following subarachnoid hemorrhage. The importance of CSF fibrin/fibrinogen degradation products.* *J Neurosurg* 58 : 699-707, 1983
- 27) Tovi D, Nilsson IM, et al : *Fibrinolytic activity of the cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage.* *Acta Neurol Scand* 49 : 1-9, 1973
- 28) Vollmer DG, Hongo K, et al : *Effect of intracisternal antithrombin III on subarachnoid hemorrhage-induced arterial narrowing.* *J Neurosurg* 70 : 599-604, 1989
- 29) White RP, Robertson JT : *Role of plasmin, thrombin, and antithrombin III as etiological factors in delayed cerebral vasospasm.* *Neurosurgery* 16 : 27-35, 1985

- 30) White RP : *Vasodilator proteins : role in delayed cerebral vasospasm*. *Stroke* 17 : 207-213, 1986
- 31) White RP : *Comparison of the inhibitory effects of antithrombin III,  $\alpha_2$ -macroglobulin, and thrombin in human basilar arteries : Relevance to cerebral vasospasm*. *J Cerebral Blood Flow and Metabolism* 7 : 68-73, 1987
- 32) Wilkins RH : *Pathogenesis of the so-called vasospasm* : Book of abstracts. 9th international congress of neurological surgery, New Delhi, 1989, p563