

## 백서의 실험적 뇌지주막하 출혈에서 Nimodipine○ 대뇌조직의 Leukotriene C<sub>4</sub> 함량에 미치는 영향\*

계명대학교 의과대학 신경외과학교실 · 내과학교실\*\*

박인우 · 임만빈 · 이장철 · 박병규 · 손은익 · 김동원 · 김인홍 · 이인규\*\*

### = Abstract =

The Effect of Nimodipine on the Content of Leukotriene C<sub>4</sub> in Brain  
Tissue after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats

In Woo Park, M.D., Man Bin Yim, M.D., Jang Chull Lee, M.D.,  
Byung Kyu Park, 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

In order to find out whether a calcium entry blocker, nimodipine, prevents or decreases the arachnoid acid(AA) metabolism of the brain cell membrane after a subarachnoid hemorrhage(SAH), in a series of 35 adult rats, we injected through a catheter autologus blood(0.3ml) into the cisterna magna in 30 rats of the SAH group and saline in 5 rats in the control group. Half of the SAH group was treated with an injection of nimodipine(4 times per day of 1.2mg/kg until sacrifice) intraperitoneally after inducing the SAH. Each SAH group of 10 animals(5 : non-treatment with nimodipine=group a, 5 : treatment with nimodipine=group b) were sacrificed at 24 hours(group Ia & Ib), 48 hours(group IIa & IIb) and 7 days(group IIIa & IIIb) after the induction of the SAH and brain tissue was obtained from the temporal lobe. Levels of leukotriene(LT) C<sub>4</sub> in the specimens were determined by the radioimmunoassay method.

We observed the change of the average levels of LT C<sub>4</sub> after SAH in the nontreated groups with nimodipine, and we also compaired the average levels of LT C<sub>4</sub> among the control group, the non-treatment groups and the treatment groups with nimodipine after the SAH. The results showed that the content of LT C<sub>4</sub> in the brain tissue increased after experimental SAH. The degree of increase content of LT C<sub>4</sub>( $\pm$  standard deviation) in the non-treatment groups was the most prominent at 48 hours after the SAH(group Ia vs. IIa vs. IIIa :  $61.31 \pm 22.28$  vs.  $120.38 \pm 24.18$  vs.  $66.84 \pm 28$ , respectively. Group Ia vs. IIa, and IIa vs. IIIa ;  $p < 0.05$ ). However, in the treatment groups with nimodipine, no significant difference was noted(group Ib vs. IIb

\*본 논문의 요지는 1992년 춘계 신경외과학술대회에 발표되었음.

\*본 논문은 1992년 동산의료원 조사연구비 및 을종연구비의 일부보조로 이루어졌음.

vs. IIIb :  $49.19 \pm 8.19$  vs.  $42.04 \pm 14.66$  vs.  $47.19 \pm 17.84$ , respectively). Levels of LT C<sub>4</sub> in the treatment groups were lower than those of the non-treatment groups, especially at 48 hours after the SAH(group IIa vs. IIb :  $120.38 \pm 24.18$  vs.  $42.04 \pm 14.66$ , respectively. p<0.05).

This study showed that nimodipine suppressed the release of LT C<sub>4</sub> in brain tissue after the SAH and its protective effect was the most prominent at 48 hours after the SAH. We conclude that nimodipine, aside from its vascular effect, may exert a protective role against the damage of neurons after the SAH with a decrease in the release of the lipoxygenase pathway metabolites of AA.

**KEY WORDS :** Subarachnoid hemorrhage · Nimodipine · Leukotriene · Rat · Brain.

## 서 론

뇌지주막하 출혈 후 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈은 뇌동맥류 파열 환자의 치료에 주요 관심사가 되어 왔으나 아직도 뇌혈관 연축의 원인물질 및 그 기전은 밝혀지지 않은 상태이다<sup>22)44)</sup>. 과거에는 뇌혈관 연축을 야기시키는 원인적 물질을 밝혀 치료에 도움을 얻으려 노력하였으나, 근래에는 뇌혈관 연축의 발생과 밀접한 관계가 있는 뇌지주막하 혈종을 출혈후 초기에 제거하거나<sup>35)45)</sup>, 또는 칼슘의 뇌혈관세포내 혹은 뇌세포내 유입을 방지하는 칼슘길항제(calcium entry blocker)를 사용하여, 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈을 예방하고 치료하는 방법에 관심을 두고 있다<sup>3)10)11)12)28)33)34)42)44)</sup>. Nimodipine은 뇌혈관에 주로 작용하는 칼슘길항제의 하나로 써<sup>2)4)6)11)12)18)28)33)42)46)</sup>, 뇌지주막하 출혈 환자에 투여한 바 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상의 발현 빈도 및 그 정도를 경감시키고, 예후를 향상시킨다는 보고들이 많다<sup>3)10)11)12)28)33)34)42)</sup>. 이러한 고무적인 사실에도 불구하고 nimodipine이 뇌혈관 활영상 뇌혈관 연축의 발생 빈도 및 그 정도에는 영향을 주지 않는다는 사실이 밝혀지므로<sup>18)32)44)46)</sup>, nimodipine은 뇌혈관 활영상 보이지 않는 작은 혈관들을 확장시켜, 혹은 뇌세포의 뇌허혈에 대한 저항성을 향상시켜 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상을 호전시키는 것으로 추정하고 있다<sup>5)9)20)24)40)44)</sup>.

Leukotriene(이하 LT라 칭함) C<sub>4</sub>는 arachidonic acid(이하 AA라 칭함)의 lipoxygenase 대사를 통하여 생긴 산물로 써<sup>25)26)31)36)</sup>, 뇌지주막하 출혈 후<sup>8)13)25)36)</sup>, 뇌경색 후<sup>14)23)25)30)31)</sup>에 그 대사가 항

진되며, 혈관수축<sup>13)15)17)25)26)30)31)36)38)39)47)</sup>, 뇌부 종<sup>13)19)25)26)30)31)37)38)</sup> 및 뇌허혈 상태 시 뇌세포의 손상에<sup>31)36)</sup> 관여한다고 알려져 있다.

뇌지주막하 출혈 혹은 뇌허혈 시 뇌세포의 손상은 결국 뇌세포의 칼슘 이온이 뇌세포내로 이동되므로 이루워 진다는 사실은 잘 알려져 있다<sup>13)20)21)24)</sup>. 뇌세포내 칼슘이온이 증가되면 사립체 손상이 야기되고 사립체의 phospholipase A와 C가 활성화되고 이들은 세포막의 인지질을 파괴하여 AA의 대사를 항진시키고 따라서 AA의 대사산물인 prostaglandins, free oxygen radicals, thromboxan 및 LT들이 증가되고 이들 대사산물들은 세포막을 더욱 손상시켜 뇌세포자체의 손상을 항진시키게 된다<sup>20)21)24)29)</sup>.

따라서 저자들은 nimodipine이 뇌지주막하 출혈 후 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상을 호전시키는 기전으로, 미세 뇌혈관들을 확장시켜 뇌혈류를 증가시키는 기전이외에, 칼슘이온의 뇌세포내 이동을 차단시켜 뇌세포막의 AA 대사를 저하시킴으로 뇌세포손상을 방지하여 뇌허혈 증상을 호전시키는지 여부를 알아보고자, 본 실험을 시행하고 결과를 얻었기에 보고한다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험 동물 및 재료

체중 190~270g의 건강한 백서 35마리를 암수 구별없이 사용하였고 실험군 30마리, 대조군 5마리였다. 실험군은 뇌지주막하 출혈을 유도한 후 LT C<sub>4</sub>를 측정하기 위하여 대뇌조직을 채취하는 시기에 따라 24시간군, 48시간군 및 7일군으로 분류하여

각각 10마리씩을 사용하였고, 각군에서 공히 5마리는 nimodipine을 복강내 주입한 치료군으로 하였다(Table 1).

LT C<sub>4</sub>의 측정은 LT C<sub>4</sub> assay kit(Amersham, U.S.A)를 사용하였다.

## 2. 실험 조작 및 심폐 기능 측정

실험 조작전에 sodium penicillin 30,000 unit/kg를 백서의 체중에 따라 계산하여 둔부에 주입후, nembutal 0.05mg/g을 복강내에 주입하여 마취를 시행하였다. 수술용 현미경(Topcon OMS-80, Japan)하에서 서혜부에 피부 절개를 가하고 대퇴동맥을 노출시켜 25 gauge도관을 삽입하고 이 도관을 통하여 실험기간중 심폐 기능을 측정하였다. 이후 백서의 체위를 복와위로 고정시킨후 두부를 무균 소독한 다음 두개 정중선을 따라 약 2cm정도 두 피절개를 가한후 치과용 천공기를 사용하여 두정골간-후두골 통합선이 만나는 지점에 약 3mm 크기의 구멍을 만들고 뇌경막을 절개한 후 25gauge 도관을 막은 뇌척수액이 나올때까지 대조(cisterna magna)를 향하여 조심스럽게 삽입하였다. 이 도관을 통하여 0.01에서 0.03cc의 뇌척수액을 흡입 제거한 후 대퇴동맥에서 채취한 자가동맥혈 0.3cc를 대조에 주입후 1시간 정도 둔부를 높인 자세를 취하고 마취가 완전히 회복된 후 동물사육실에 각각 수용하였다(Fig. 1). Nimodipine을 주입한 치료군은

뇌지주막하 출혈을 유도한 후 복강내에 하루 네번씩 1.2mg/kg의 용량으로, 체중에 따라 계산하여 실험 동물을 희생시킬 때까지 주입하였고, 대조군은 자가동맥혈 대신 생리식염수를 대조에 주입하였다.

PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> 및 pH는 뇌지주막하 출혈 유도 직전, 직후 및 뇌조직 채취를 위하여 희생시키기 직전에 Instrumentation Laboratory(U.S.A)사의 혈액가스분석기(IL813)로 측정하였다.

## 3. Leukotriene C<sub>4</sub>의 측정 및 통계 처리

실험 동물들은 분류한 군에 따라 실험조작후 24시간, 48시간 및 7일에, 대조군은 24시간 및 48시간에 nembutal 0.05mg/g을 복강내에 주입하여 다시 마취를 시행하고, 24시간군에서는 전뇌를 적출하여 뇌지주막하 혈종의 형성여부를 관찰한 후 측두엽의 대뇌피질부에서 약 10~15mg의 뇌조직을 채취하였고, 48시간 및 7일군에서는 측두골만 제거후 같은 부위에서 뇌조직을 채취하였다(Fig. 1). 이 뇌조직들은 채취한 즉시 1ml의 Krebs용액(NaCl 118mM; KCl 4.7mM; MgSO<sub>4</sub> 7mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM; NaHCO<sub>3</sub> 25mM; glucose 1gm/L)에 넣은 후 37°C에서 1시간 중탕하였다. 이 용액을 다른

Table 1. Experimental groups<sup>#</sup>

Group	No. of cases
Control	5
I	10
a	5
b	5
II	10
a	5
b	5
III	10
a	5
b	5

# Abbreviation : No=number, LT=leukotriene, hr = hour, SAH=subarachnoid hemorrhage, TX=treatment

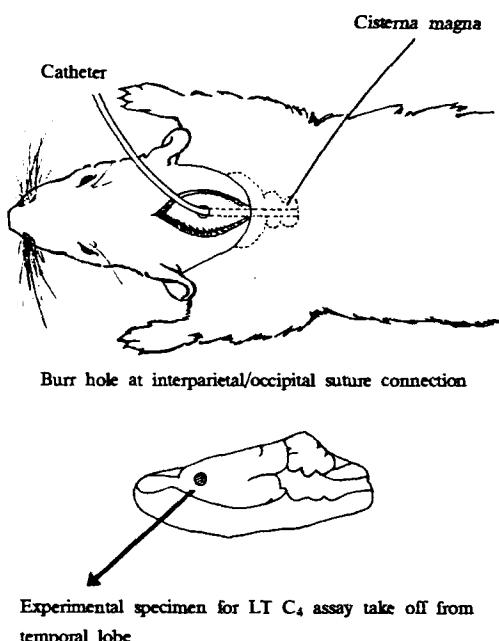


Fig. 1. Schematic drawing of SAH induction, and the site of the experimental specimen for LT C<sub>4</sub> assay.

시험관에 옮긴 후 3000rpm으로 1분간 원심분리후 상층액을 취하여 검사당일까지 -80°C에 보관하였다. 측정일에 보관하였던 용액을 녹인후 Amersham사의 pH 100 column에 methylformate를 통과시켜 추출하고 이 용액을 nitrogen gas로 완전히 건조시켰다. 이를 다시 assay buffer에 용해시켜 Amersham사의 leukotriene C<sub>4</sub> kit를 사용하여 방사선 면역측정법으로 측정하였다.

각 군간의 차이에 대한 유의성 검증은 Mann Whitney test로 하였고 p 값이 0.05 이하는 통계학적 유의성이 있는 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 심폐 기능 측정치

실험 조작전, 실험 조작 직후 및 대뇌 조직 채취 직전에 측정한 PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> 및 pH의 측정치는 대조군 및 실험군의 각 군에서 공히 정상 범위를 보였으며, 대조군 및 각 군간의 비교에서도 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. The results of gas analysis in experimental animals\*

	Pre EXPE.	Post EXPE.	Pre BX.
Arterial pH			
Control	7.32± 0.09	7.29± 0.07	7.32± 0.09
Group Ia	7.27± 0.03	7.27± 0.04	7.28± 0.03
Ib	7.26± 0.04	7.25± 0.46	7.32± 0.04
Group IIa	7.26± 0.07	7.24± 0.12	7.27± 0.08
IIb	7.24± 0.05	7.24± 0.02	7.18± 0.12
Group IIIa	7.16± 0.16	7.17± 0.12	7.29± 0.07
IIIb	7.23± 0.08	7.31± 0.06	7.23± 0.11
Arterial pCO <sub>2</sub> (mmHg)			
Control	46.60± 8.77	48.46± 8.29	49.70± 7.17
Group Ia	50.22± 5.55	48.20± 4.94	44.22± 9.98
Ib	53.08± 7.18	53.08± 4.05	40.80± 1.88
Group IIa	47.70± 6.69	52.88± 11.16	46.10± 8.68
IIb	53.62± 10.96	51.76± 7.84	49.92± 15.42
Group IIIa	56.20± 26.24	59.36± 15.15	49.46± 7.46
IIIb	54.54± 9.45	49.32± 8.08	48.72± 9.19
Arterial pO <sub>2</sub> (mmHg)			
Control	86.56± 6.65	79.38± 11.97	74.74± 15.20
Group Ia	76.92± 10.57	78.20± 10.56	84.16± 17.37
Ib	83.28± 5.88	81.18± 6.08	76.16± 11.81
Group IIa	83.74± 12.88	78.64± 9.70	81.42± 13.56
IIb	85.46± 9.79	87.60± 8.41	65.54± 18.85
Group IIIa	77.62± 25.62	86.24± 16.09	85.92± 10.70
IIIb	77.20± 20.96	80.78± 17.76	72.28± 5.83

Value are mean± SD \*Abbreviation : EXPE.=experiment : BX.=biopsy

### 2. 뇌지주막하 혈종 형성 여부

24시간군에서 조사한 뇌지주막하 혈종 형성 여부는 모든 예들에서 뇌 기저부에 뇌지주막하 혈종이 형성되어 있었고, 이들 혈종들은 뇌기저동맥 및 Willis환을 중심으로 뇌표면에 부착되어 있었다(Fig. 2).

### 3. 대조군의 leukotriene C<sub>4</sub> 측정치

대조군에서 LT C<sub>4</sub> 측정치는 16.88pg/ml에서 57.75pg/ml의 범주였고 평균 측정치는 36.44± 17.59 pg였다(Table 3).

### 4. 뇌지주막하 출혈후 평균 leukotriene C<sub>4</sub> 측정치의 경시적 변동

뇌지주막하 출혈을 유도후 nimodipine을 사용하지 않은 실험군들에서 LT C<sub>4</sub> 측정치의 경시적 변동을 조사한 바 48시간군에서 가장 높은 측정치를 보였고 이는 24시간군 및 7일군의 측정치보다 유의한 차이를 보이는 높은 수치였다(Table 4).



Fig. 2. A diffuse subarachnoid hemorrhage is noted in the subarachnoid space 24 hours after an injection of blood. Basal view of rat brain.

### 5. 대조군, 실험군중 nimodipine을 사용하지 않은 군과 사용한 군간의 평균 leukotriene C<sub>4</sub> 측정치의 차이

대조군의 평균 LT C<sub>4</sub> 측정치는  $36.44 \pm 17.59$  pg/ml, nimodipine을 사용하지 않은 실험군에서는 24시간군  $62.30 \pm 22.28$  pg/ml, 48시간군  $120.37 \pm 24.18$  pg/ml, 7일군  $66.84 \pm 32.28$  pg/ml였고, nimodipine을 사용한 실험군에서는 24시간군  $49.19 \pm 8.19$  pg/ml, 48시간군  $42.04 \pm 14.66$  pg/ml, 7일군  $47.19 \pm 17.84$  pg/ml로써, 대조군과 비교하여 뇌주막하 출혈을 유도하였던 실험군, 즉 nimodipine을 사용하였던 군 및 사용하지 않았던 군 모두에서 평균 LT C<sub>4</sub>

Table 3. Average levels of leukotriene C<sub>4</sub>(LT C<sub>4</sub>) in the control group\*

Number	Levels of LT C <sub>4</sub> (pg/ml)
1	52.20
2	27.68
3	57.75
4	29.70
5	16.88
Mean $\pm$ S.D.	$36.44 \pm 17.59$

\* : S.D.=standard deviation

측정치는 높았고, 특히 nimodipine을 사용하지 않았던 48시간군에서는 유의한 차이를 보였다. 실험군중 nimodipine을 사용한 군과 사용하지 않은 군 간의 비교에서 24시간군, 48시간군 및 7일군 모두에서 nimodipine을 사용하였던 군에서 LT C<sub>4</sub> 측정치가 낮았고, 특히 48시간 군에서 유의한 차이를 보였다. 또한 nimodipine을 사용하였던 실험군에서 평균 LT C<sub>4</sub> 측정치의 경시적 변동은 24시간군, 48시간군 및 7일군에서 별다른 차이가 없었다(Table 5. Fig. 3).

## 고 찰

뇌주막하 출혈에 대한 병리생리학적 연구를 위하여 주로 이용되었던 실험 동물들은 개<sup>5)7)40)</sup>, 고양이<sup>9)21)</sup>, 원숭이<sup>18)32)</sup> 등과 같은 비교적 큰 동물들이 자주 이용되었으나, 다루기가 힘들고 경비가 많이드는 단점이 있다. 1985년 Solomon 등<sup>43)</sup>은 백서를 실험동물로 하여 두정골간-후두골 봉합선이 만나는 지점에 천공을 하고 도관을 삽입후 자가혈을 주입한 바, 뇌혈류가 저하되고 충분한 양의 뇌주막하 혈종이 형성된 결과를 발표하면서, 뇌주막하 출혈에 대한 실험동물 model로써 백서의 타당성을 제시하였다. 또한 Delgado 등<sup>16)</sup>은 백서에서

Table 4. Average levels of LT C<sub>4</sub> in each group of non-treatment with nimodipine(group a).

No.—Group <sup>#</sup>	Ia(pg/ml)	IIa(pg/ml)	IIIa(pg/ml)
1	48.84	120.38	123.98
2	50.24	109.88	45.07
3	60.12	92.40	57.75
4	101.12	120.83	54.75
5	47.21	158.40	52.65
Mean $\pm$ S.D.	$62.31 \pm 22.28$	$120.38 \pm 24.18^*$	$66.84 \pm 32.28$

# I=24 hours group, II=48 hours group, III=7 days group

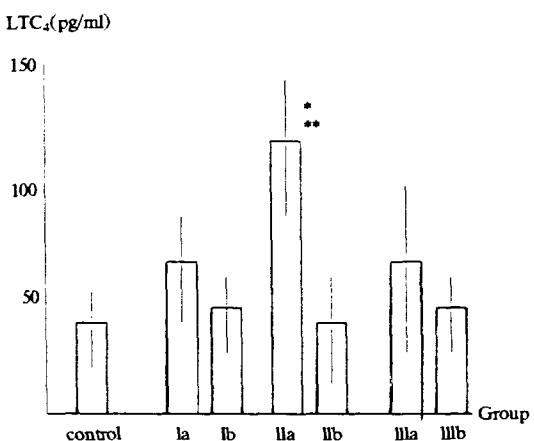
\* : Mann Whitney test ; group Ia vs. IIa, and IIa vs. IIIa ; p<0.05

**Table 5.** Comparision of average levels of leukotriene C<sub>4</sub> among the control group, the non-treatment groups with nimodipine and the treatment groups with nimodipine after SAH.

	Group a*	Group b*
Control	36.44±17.59	
Group I	62.30±22.28	49.19±8.19
Group II	120.37±24.18	42.04±14.66
Group III	66.84±32.28	47.19±17.84

\* : a=non-treatment groups with nimodipine, b=treatment groups with nimodipine.

Mann-Whitney test : control group vs. group IIa : p<0.05 group IIa vs. IIb : p<0.05



**Fig. 3.** Comparision of average levels of leukotriene C<sub>4</sub> among control group, non-treatment and treatment with nimodipine after SAH.

Mann-Whitney test :

\* = p<0.05 : control group vs. group IIa

\*\* = p<0.05 : group IIa vs. group IIb

상기한 저자들의 방법으로 뇌지주막하 출혈을 유도하고 뇌혈관 활영을 시행한 바, 자연성 뇌혈관 연축이 발생하고 이들은 출혈의 정도와 상관 관계가 있었다는 실험 결과를 발표하므로써, 다른 저자들<sup>13)29)</sup>도 백서를 실험 동물로 하여 뇌지주막하 출혈에 대한 연구를 시행하였다.

따라서 저자들도 백서를 실험 동물로 사용하였고, 뇌지주막하 출혈을 유도한 방법은 Solomon 등<sup>13)</sup>의 방법과 동일하였으며, 실험 후 24시간 후에 뇌조직 절편을 얻으면서 조사한 뇌지주막하 혈종형성 여부는, 전례에서 충분한 양이 형성되어 있었다.

뇌동맥류 파열에 기인한 뇌지주막하 출혈 환자

에서 뇌척수액내 AA의 lipoxygenase 대사 산물 및 cyclooxygenase 대사 산물들은 증가되며 특히 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상을 보이는 환자들에서 높은 측정치를 보이므로써, 뇌혈관 연축을 야기시키는 원인적 물질중의 하나가 될 것이라고 추정한 문헌들이 많다<sup>1)8)13)36)41)</sup>. 이들중 LT C<sub>4</sub>는 AA의 lipoxygenase 대사 과정을 거쳐 생성된 산물로써<sup>25)</sup> 26)31)36) 대뇌조직에서 주로 생성되고 일부는 뇌혈관 조직에서도 생성된다고 알려져 있다<sup>25)27)31)37)39)</sup>. 뇌세포 손상시 증가하는 시기는 뇌경색 동물 실험에서는 뇌경색 유발후 즉시 증가하여 2시간후<sup>30)31)</sup> 혹은 24시간후<sup>25)</sup>에 정상 수준으로 돌아온다는 보고들이 있으나, 뇌지주막하 출혈 동물실험에서는 이 보다 긴 48시간까지도 높은 수치를 보인다는 보고가 있다<sup>13)</sup>. 본 실험에서는 nimodipine을 사용하지 않은 뇌지주막하 출혈군에서 LT C<sub>4</sub>의 경시적 변동을 조사한 바 48시간군에서 가장 높은 측정치를 보였다. 이는 아마도 뇌경색의 실험에서는 뇌혈류가 급작히 저하되므로 뇌세포의 손상이 즉시 유발되고 손상된 뇌세포막의 AA는 즉시 대사가 되어서 24시간까지는 모든 손상된 뇌세포막의 AA대사가 끝나므로써, LT C<sub>4</sub> 측정치가 정상으로 돌아오지 않나 추정한다. 한편 뇌지주막하 출혈에서는 출혈시 뇌혈류량의 감소와 함께 속발하는 뇌혈관 연축이 뇌세포 손상에 관여되므로 뇌허혈 실험에서보다 장시간 LT C<sub>4</sub> 측정치가 높지 않나 추정된다. 실제로 Delgado 등<sup>16)</sup>은 백서에서 뇌지주막하 출혈을 유도하고 뇌혈관 활영을 시행한 바 지연성 뇌혈관 연축이 뇌지주막하 출혈후 2일에 야기되더라는 연구 결과를 발표하였다. 따라서 본 실험의 결과는 24시간군에서 LT C<sub>4</sub> 측정치가 높은 것은 뇌지주막하 출혈을 유도시 뇌혈류량의 감소가 주요 기전이 된 것으로 생각되고, 48시간군에서 가장 높은 것은 뇌혈류량의 감소와 함께 속발한 뇌혈관 연축에 기인한 뇌세포의 손상이 상승되어 그러하지 않은가 추측한다.

Nimodipine을 포함한 칼슘拮抗제들을 뇌동맥류 파열에 기인한 뇌지주막하 출혈 환자에 투여한 바 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상을 완화하고 예후를 호전시킨다는 사실은 인정되는 것 같다<sup>3)10)11)12)28)33)34)42)44)</sup>. 그 기전으로 뇌혈관 확장에 의한 뇌혈류량의 증가 혹은 뇌세포의 뇌허혈에 대한

저항성 증가 등으로 알려져 있다<sup>5)(9)(20)(24)(40)(44)</sup>. 국내에서도 개를 실험동물로 한 뇌지주막하 출혈에서 이등<sup>9</sup>은 nifedipine을 정맥주사한 바 뇌혈류를 개선시켰다는 연구 결과를 발표하였고, 심등<sup>7</sup>은 nimodipine을 사용후 기저동맥을 전자현미경적으로 조사한 바 혈관 자체의 기질적 변화도 호전시켰다는 보고를 하였다.

뇌지주막하 출혈이나 뇌경색시 뇌세포의 손상은 결국 뇌세포외 칼슘 이온이 뇌세포내로 이동되므로 시작된다<sup>(3)(20)(21)(24)</sup>. 세포외 칼슘 이온이 세포내로 이동되고 세포내의 K<sup>+</sup> 이온이 세포외로 이동되면서 세포외의 Na<sup>+</sup> 이온, Cl<sup>-</sup> 이온 및 물이 세포내로 이동된다. 세포내에 칼슘 이온이 증가되면 사립체가 파괴되고 phospholipase A와 C가 활성화 되게 된다. 이들은 뇌세포막의 인지질을 파괴하여 AA 대사를 항진시키고 따라서 AA 대사산물인 prostaglandins, free oxygen radicals, thromboxane 및 LT들이 증가하게 되고 이들은 더욱 세포막을 파괴하여 뇌세포 손상을 증폭하게 된다<sup>(20)(21)(24)(29)</sup>. 따라서 저자들의 실험은 뇌세포 손상의 초기 단계인 칼슘 이온의 뇌세포내 유입을 nimodipine으로 차단하므로써 상기한 세포내 반응을 억제하여 세포막의 AA대사를 저하시키므로써 뇌세포에 유해한 AA대사산물의 생성을 억제하는지에 대한 실험이였다. 본실험의 결과는 24시간군, 48시간군 및 7일군 모두에서 nimodipine을 사용한 군들에서 LT C<sub>4</sub> 측정치가 낮았고 특히 48시간군에서 그려하였다. 이는 뇌동맥류성 뇌지주막하 출혈 환자에서 nimodipine이 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상을 호전시키는 기전으로써 AA 대사를 저하시키므로써 뇌세포의 손상을 방지하는 것도 하나의 기전이 된다는 것을 의미하며, 또한 48시간 군에서 그 효과가 가장 현저하였으므로 nimodipine은 뇌지주막하 출혈후 초기에 사용하는 것이 좋다는 것도 의미하는 것으로 생각한다.

백서를 실험 동물로하여 칼슘길항제에 대한 실험을 시행시 칼슘길항제를 투여하는 방법은 주로 복강내로 주입하는 방법을 사용하는 것 같다<sup>(3)(24)</sup>. 이는 칼슘 길항제를 직접 정맥내 주입하면 저혈압이 발생할 수 있고 이러한 부작용은 실험결과에 영향을 미칠 수 있기 때문으로 생각되고 특히 Grotta등<sup>(20)</sup>은 백서에서 nicardipine을 피하로 주사한 바, 4시간

후에 혈중에 나타나고 20시간이 지나면 충분한 혈중농도가 유지된다고 하였다.

따라서 본 실험에서도 nimodipine을 복강내로 주입하였으며 nimodipine을 투여한 모든 군들에서 20시간 이상 사용했으므로 충분한 혈중농도가 유지되었을 것으로 생각한다.

## 요 약

본 교실에서는 뇌동맥류 파열에 기인한 뇌지주막하 출혈 환자에서 nimodipine이 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 상태를 호전시키는 기전의 하나로서, 뇌세포외 칼슘이온의 뇌세포내 이동을 차단시켜 뇌세포막의 AA 대사를 저하시키므로써 뇌세포 손상에 관여하는 AA 대사산물들의 생성을 억제하여 뇌허혈 상태를 호전시키는지 여부를 알아보고자 실험을 시행하였다. 실험 동물은 백서를 사용하였고 뇌지주막하 출혈은 대조에 도관을 삽입하여 자가 혈로 유도하였다. AA 대사산물은 측두엽에서 채취한 대뇌조직에서 방사선면역측정법으로 LT C<sub>4</sub>를 측정하였고, nimodipine은 복강내로 주입하여 치료하였다. 결과는 뇌지주막하 출혈후 대뇌조직에서도 AA의 lipoxygenase 대사산물, 즉 LT C<sub>4</sub>는 증가되었으며, 특히 조기인 48시간에 가장 현저하였다. Nimodipine치료는 전 실험기간을 통하여 AA의 lipoxygenase 대사산물인 LT C<sub>4</sub>의 생성을 억제하였고 특히 48시간군에서 현저하였다. 따라서 nimodipine은 뇌지주막하 출혈에서 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상을 호전시키는 기전으로 미세뇌혈관을 확장시켜 뇌혈류를 개선시키는 것이외에 뇌세포막의 AA 대사를 억제하여 뇌세포의 손상을 방지하는 것도 하나의 기전이 될 것으로 추정하며, 아울러 nimodipine의 LT C<sub>4</sub>생성에 대한 억제효과는 48시간군에서 가장 현저하였으므로 뇌지주막하 출혈환자에서 nimodipine을 사용시 출혈후 초기에 사용하는 것이 좋다는 사실도 뒷받침한다 하겠다.

## References

- 1) 김상열 · 임만빈 · 손은익 · 김인홍 · 이인규 : 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에서 뇌척수액의 6-

- keto-prostaglandin F<sub>1</sub>a 및 thromboxane B<sub>2</sub>*의 변동. 대한신경외과학회지 18 : 671-679, 1989
- 2) 박관선 · 김성학 · 신규만 : 실험적 급성 허혈성 뇌부종이 뇌 사립체에 미치는 영향과 이에 대한 *Nimodipine*의 효과. 대한신경외과학회지 17 : 497-508, 1988
  - 3) 박병규 · 임만빈 · 손은익 · 김동원 · 이정교 · 김인홍 : 파열성 뇌동맥류에 대한 조기수술, 뇌실 외배액, 뇌조배액, *Nimodipine*뇌조세척 및 정맥내 사용. 대한신경외과학회지 19 : 1276-1285, 1990
  - 4) 박세혁 · 이규호 · 이규창 : 실험적 뇌경색후 신경학적 및 병리학적 소견에 대한 *Nimodipine*의 효과. 대한신경외과학회지 19 : 5-13, 1990
  - 5) 박정율 · 이기찬 · 주정화 : 실험적 뇌혈관 연축후 뇌혈류, 뇌산소소비량, 뇌포도당 대사의 변화에 대한 칼슘길항제(*Nimodipine*)의 효과. 대한신경외과학회지 18 : 661-670, 1989
  - 6) 신규만 · 김성학 : 실험적 급성 뇌허혈상태에 대한 Calcium 길항제와 Steroid의 효과. 대한신경외과학회지 18 : 226-234, 1989
  - 7) 심상일 · 신규만 : 실험적 뇌혈관 연축에 대한 *Nimodipine*의 효과. 전자현미경학적고찰. 대한신경외과학회지 19 : 1179-1183, 1990
  - 8) 이준성 · 임만빈 · 손은익 · 김동원 · 김인홍 · 이인규 : 뇌동맥류성 뇌지주막하 출혈 환자에서 뇌척수액내의 Leukotriene C<sub>4</sub>. 대한신경외과학회지 19 : 197-206, 1990
  - 9) 이현구 · 박관 · 이선호 · 김현집 · 한대희 · 심보성 · 최길수 : 실험적 지주막하 출혈에서 국소뇌혈류의 변화 및 칼슘길항제의 효과에 대한 연구. 대한신경외과학회지 17 : 293-312, 1988
  - 10) 한대희 · 정영섭 · 이선호 : 뇌동맥류 파열에 의한 지주막하 출혈 환자에서 *Nimodipine*치료. 대한신경외과학회지 20 : 28-35, 1991
  - 11) Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al : *Cerebral arterial spasm-A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage.* N Engl J Med 308 : 619-624, 1983
  - 12) Auer LM : *Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms.* Neurosurgery 15 : 57-66, 1984
  - 13) Baena RRY, Gaetani P, Marzatico F, et al : *Effects of nicardipine on the ex vivo release of eicosanoids after experimental subarachnoid hemorrhage.* J Neurosurg 71 : 903-908, 1989
  - 14) Bhakoo KK, Crockard HA, Lascelles PC, et al : *Prostaglandin synthesis and oedema formation during reperfusion following experimental brain ischaemia in the gerbil.* Stroke 15 : 891-895, 1984
  - 15) Dahlen S, Bjork J, Hedqvist P, 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 78 : 3887-3891, 1981
  - 16) Delgado TJ, Brismar J, Svendgaard NA : *Subarachnoid haemorrhage in the rat : Angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries.* Stroke 16 : 595-602, 1985
  - 17) Dembinska-Kiec A, Simmet T, Peskar BA : *Formation of leukotriene C<sub>4</sub>-like material by rat brain tissue.* European Journal of Pharmacology 99 : 57-62, 1984
  - 18) Espinosa F, Weir B, Overton T, et al : *A randomized placebo-controlled double-blind trial of nimodipine after SAH in monkeys. Part I : clinical and radiological findings.* J Neurosurg 60 : 1167-1175, 1984
  - 19) Gaetani P, Baena RRY, Marzatico F, et al : "Ex vivo" release of eicosanoid from human brain tissue : Its relevance in the development of brain edema. Neurosurgery 28 : 853-858, 1991
  - 20) Grotta J, Spydell J, Pettigrew C, et al : *The effect of nicardipine on neuronal function following ischemia.* Stroke 17 : 213-219, 1986
  - 21) Hubschmann OR, Nathanson DC : *The role of calcium and cellular membrane dysfunction in experimental trauma and subarachnoid hemorrhage.* J Neurosurg 62 : 698-703, 1985
  - 22) Kassell NF, Sasaki T, Colohan ART, et al : *Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Stroke 16 : 562-572, 1985
  - 23) Kempinski O, Shohami E, von Lubitz D, et al : *Postischemic production of eicosanoids in gerbil brain.* Stroke 18 : 111-119, 1987
  - 24) Kidooka M, Matsuda M, Handa J : *Effect of calcium antagonist and agonist on free fatty acid liberation in the ischemic brain of rats.* Surg Neurol 28 : 41-45, 1987
  - 25) Kiwak KJ, Moskowitz MA, Levien L : *Leukotriene production in gerbil brain after ischemic insult, subarachnoid hemorrhage, and concussive injury.* J Neurosurg 62 : 865-869, 1985

- 26) Leslie JB, Watkins WD : *Eicosanoids in the central nervous system*. *J Neurosurg* 63 : 659-668, 1985
- 27) Lindgren JA, Hökfelt T, Dahlén S, et al : *Leukotrienes in the rat central nervous system*. *Proc Natl Acad Sci* 81 : 6212-6216, 1984
- 28) Ljunggren B, Brandt L, Säveland H, et al : *Outcome in 60 consecutive patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine*. *J Neurosurg* 61 : 864-873, 1984
- 29) Marzatico F, Gaetani P, Baena RRY, et al : *Bioenergetics of different brain areas after experimental subarachnoid hemorrhage in rats*. *Stroke* 19 : 378-384, 1988
- 30) Minamisawa H, Terashi A, Katayama Y, et al : *Brain eicosanoid levels in spontaneously hypertensive rats after ischemia with reperfusion : leukotriene C<sub>4</sub> as a possible cause of cerebral edema*. *Stroke* 19 : 372-377, 1988
- 31) Moskowitz MA, Kiwak KJ, Hekimian K : *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
- 32) Nosko M, Weir B, Krueger C, et al : *Nimodipine and chronic vasospasm in monkeys : Part I Clinical and radiological findings*. *Neurosurgery* 16 : 129-136, 1985
- 33) Öhman J, Heiskanen O : *Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery*. *J Neurosurg* 69 : 683-686, 1988
- 34) Öhman J, Servo A, Heiskanen O : *Long-term effects of nimodipine on cerebral infarcts and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery*. *J Neurosurg* 74 : 8-13, 1991
- 35) Ohta H, Ito Z, Yasui N, Suzuki A : *Extensive evacuation of subarachnoid clot for prevention of vasospasm-effective or not?* *Acta Neurochirurgica* 63 : 111-116, 1982
- 36) Paoletti P, Gaetani P, Grignani G, et al : *CSF leukotriene C<sub>4</sub> following subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg* 69 : 488-493, 1988
- 37) Papadopoulos SM, Black KL, Hoff JT : *Cerebral edema induced by arachidonic acid : Role of leukocytes and 5-lipoxygenase products*. *Neurosurgery* 25 : 369-372, 1989
- 38) Piper PJ : *Pharmacology of leukotrienes*. *British Medical Bulletin* 39 : 255-259, 1983
- 39) Rosenblum WI : *Constricting effect of leukotrienes on cerebral arterioles of mice*. *Stroke* 16 : 262-263, 1985
- 40) Sakaki T, Tsunoda S, Morimoto T : *The influence of the calcium antagonist nimodipine and induced hypertension on the behavior of the cerebral pial arteries, the blood-brain barrier, cerebral edema, and cerebral infarction in cats with one-hour occlusion of the middle cerebral artery*. *Neurosurgery* 28 : 267-272, 1991
- 41) Seifert V, Stolke D, Kaever V, et al : *Arachidonic acid metabolism following aneurysm rupture. Evaluation of cerebrospinal fluid and serum concentration of 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> and thromboxane B<sub>2</sub> in patients with subarachnoid hemorrhage*. *Surg Neurol* 27 : 243-252, 1987
- 42) Seiler RW, Grolimund P, Zurbruegg HR : *Evaluation of the calcium-antagonist nimodipine for the prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. A prospective transcranial doppler ultrasound study*. *Acta Neurochir(Wien)* 85 : 7-16, 1987
- 43) Solomon RA, Antunes JL, Chen RYZ, et al : *Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage : A new animal model*. *Stroke* 16 : 58-64, 1985
- 44) Solomon RA : *Management of symptomatic cerebral vasospasm*. *Contemp Neurosurgery* 13(1) : 1-5, 1991
- 45) Taneda M : *Effect of early operation for ruptured aneurysms on prevention of delayed ischemic symptoms*. *J Neurosurg* 57 : 622-628, 1982
- 46) Wilkins RH : *Attempts at prevention or treatment of intracranial arterial spasm : An update*. *Neurosurgery* 18 : 808-825, 1986
- 47) Yokota M, Tani E, Maeda Y, et al : *Effect of 5-lipoxygenase inhibitor on experimental delayed cerebral vasospasm*. *Stroke* 18 : 512-518, 1987