

뇌동맥류성 뇌지주막하 출혈 환자의 가료에서 칼슘길항제*

계명대학교 의과대학 신경외과학교실

김원기 · 임만빈 · 박병규 · 이장철 · 손은익 · 김동원 · 김인홍

=Abstract=

Calcium Antagonist in the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patient

Won Ki Kim, M.D., Man Bin Yim, M.D., Byung Kyu Park, M.D.,
Jang Chull Lee, M.D., Eun Ik Son, M.D.,
Dong Won Kim, M.D., In Hong Kim, M.D.

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

To evaluate the effectiveness and to find out which grade(clinical and computed tomography) of subarachnoid hemorrhage(SAH) patients are most effected with the medication of the calcium antagonist, we did this study. We selected 339 cases(study cases) among a total of 603 cases of SAH who were admitted to our hospital from Sept. 1982 to April 1991. The criteria of study cases are patients who were admitted and who had a brain computed tomography(CT) taken within 3 days after the SAH and who had a clinical grade(Hung & Hess) on admission between I-IV.

We divided study cases into 3 groups. Group I : surgery was done more than 7 days after the SAH and together with non-surgical patients, no medication was used(N=126). Group II : surgery was done more than 7 days after the SAH and together with non-surgical patients, medication of the calcium antagonist was given orally(N=120). Group III : surgery was done more than 7 days after the SAH and together with non-surgical patients, medication of nimodipine intravenously was given, and also patients, medication of nimodipine intravenously was given, and also patients who received surgery did within 3 days after the SAH were given intravenous injection and cisternal irrigation of nimodipine(N=93).

We compared the overall management outcome and the incidence of delayed ischemic deficit (DID) and unfavorable outcome due to DID in each group. We also analyzed the causes of unfavorable outcome according to the clinical grade on admission and the amount of blood in the cistern seen on the brain CT in each group.

* 본 논문의 요지는 1991년도 춘계 뇌혈관질환연구회 학술대회 및 1992년 The 3rd international workshop on cerebrovascular surgery(Tokyo)에서 발표되었음.

* 본 논문은 1992년 동산의료원 조사연구비 및 윤종연구비의 보조로 이루어졌음.

The results of this study showed that overall management outcome was improved by using the calcium antagonist. The calcium antagonist reduced the incidence of DID as well as the unfavorable outcome related to DID.

In clinical grade III patients on admission, the unfavorable outcome due to DID was significantly lower in group II and III than in I(group I vs. II : $p < 0.05$, group I vs. III : $p < 0.01$). In cases with a large amount of blood in the cistern seen on the brain CT, the unfavorable outcome was significantly lower in groups II and III than in I(group I vs. II : $p < 0.01$, group I vs. III : $p < 0.05$).

We conclude that the overall management outcome of aneurysmal SAH patients may be improved by using a calcium antagonist and the effect of the calcium antagonist is prominent in clinical grade III patients on admission and patients with a large amounts of blood in the cistern seen on the brain CT.

KEY WORDS : Aneurysm · Subarachnoid hemorrhage · Vasospasm · Calcium antagonist · Management outcome.

서 론

뇌동맥류 파열에 기인한 뇌지주막하 출혈 환자의 가료에 있어서 예후를 결정하는 주요 요인은, 출혈후 환자의 상태, 재출혈 및 속발하는 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 상태일 것이다²⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾²¹⁾²⁴⁾²⁷⁾²⁹⁾. Kassell 등¹⁵⁾이 뇌동맥류 파열 환자들에 대하여 international cooperative study를 시행하고, 결론적으로 경고 출혈(warning leak)의 중요성의 인식, 조기 수술로써의 재출혈 방지 및 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 상태를 개선시키는 치료 방법이 정립되면 전체 환자의 가료 성적은 많이 향상될 것이라고 지적하였다. 따라서 과거에 논란의 대상이 되었던 수술시기는 조기수술의 타당성이 인정되는 것 같으며, 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 상태의 개선 방법으로는 과혈량(hypervolemic)과 함께 유도성 고혈압⁷⁾³⁰⁾ 및 칼슘길항제인 nimodipine의 투여 방법이 인정되는 것 같다¹⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾²³⁾²⁴⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾.

특히 근래에는 nimodipine을 투여한 바 수술적 가료성적 뿐만 아니라²⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁷⁾²⁶⁾. 전체 환자들의 예후도 향상시켰다는 보고들이 많으며¹⁾²³⁾²⁴⁾²⁹⁾, 이러한 예후의 향상은 뇌혈관 연축에 기인한 유병율 및 사망율의 저하에 기인되었다고 주장되고 있다⁴⁾⁵⁾⁹⁾²⁰⁾²⁸⁾.

한편 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 상태의 발생

빈도 및 그 정도는 뇌전산화단층촬영상(이하 CT라 칭함) 뇌지주막하 출혈의 정도와 상당한 상관관계를 가진다고 알려져 있다⁸⁾. 또한 뇌지주막하 출혈이 심한 환자들은 대부분 임상상태도 불량하므로, nimodipine은 이론적으로 임상상태가 불량한 예들에서 더욱 효과가 있을 것으로 기대된다. 그리고 뇌혈관 연축은 대부분 지주막하 출혈후 4일후에 유발되고 nimodipine은 뇌혈관 연축이 유발된 후의 치료 효과보다는 예방효과가 크다고 알려져 있으므로²⁴⁾ 뇌지주막하 출혈후 72시간내에 nimodipine이 투여된 예들만을 분석 대상으로 하면 nimodipine의 효과를 관찰하는데 더욱 정확성을 기할 것으로 생각된다. 아울러 수술적 가료를 시행한 예들만을 분석시 분석 대상 예들이 선택될 수 있기 때문에¹⁹⁾, 수술예뿐만 아니라 수술적 가료를 시행하지 못한 예들도 포함하여 전체 환자들을 대상으로 하여 분석하는 것이 타당할 것으로 생각된다.

따라서 저자들은 과거 약 9년간 본원에서 뇌지주막하 출혈로 가료한 환자중, 뇌지주막하 출혈후 3일까지 입원하고 CT를 시행받은 환자들을 대상으로 하여, nimodipine의 사용이 전체 환자의 가료 성적을 향상시키는지의 여부, 어느 임상 및 CT등급의 환자에서 가장 효과가 있는지, 또한 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상의 발현 빈도 및 그 정도를 경감시키는지에 대하여 알아 보고자 본 연구를 시행하였고 결과를 얻었기에 보고한다.

대상 및 방법

1. 분석 대상의 기준 및 칼슘길항제의 사용방법

1982년 9월부터 1991년 4월까지 본원에 입원한 자발성 뇌지주막하 출혈 환자는 603례였다. 이중 뇌지주막하 출혈후 72시간내에 입원하고 CT촬영을 시행한 예들중 입원시 임상등급¹²⁾이 I에서 IV인 예들을 대상으로 하였으며, 수술적 가료를 시행한 예들에서는 상기한 조건을 충족하며 칼슘길항제를 투여하지 않은 예, 경구 투여한 예 및 정맥내로만 사용한 예들에서는 지주막하 출혈 후 7일 이후에 수술한 예들만 포함하였고, 정맥내 사용 및 뇌조세척을 동시에 시행한 예들에서는 3일내 수술한 예들만 포함하였다. CT상 뇌동맥류 파열에 기인한 뇌지주막하 출혈로 인정되나 뇌혈관촬영을 시행하지 못한 예들도 상기한 조건을 충족시키면 분석 대상에 포함하였다.

따라서 전체 환자중 339례가 분석대상이 되었고, 264례는 제외되었으며 제외된 예들중 가장 많은 예들이 뇌지주막하 출혈 후 72시간 이후에 입원되었거나 CT촬영을 시행한 예들이었다.

칼슘길항제를 경구투여한 예들은 nimodipine을 하루 360mg씩 투여한 예들이 대부분이고 일부는 nicardipine을 하루 60mg씩 투여한 예들도 포함되었다. Nimodipine을 정맥내 투여한 예들은 시간당 2mg속도로 계속 주입하였고, 뇌조세척은 nimodipine 0.4mg으로 하루 네번 시행하였다.

한편 칼슘길항제를 사용하지 않은 예들 및 경구투여한 예들중 대부분은 항섬유소용해제를 사용한 예들이었다(Table 1).

2. 분석 대상의 분류

분석 대상은 칼슘길항제를 사용하지 않았던 126례를 1군으로, 칼슘길항제를 경구투여한 120례를 2군으로, nimodipine을 정맥내 주입하였거나 뇌조세척을 시행하였던 93례를 3군으로 하였다(Table 2). 치료 시기는 1군은 1982년부터 1986년까지, 2군은 1987년부터 1989년까지, 3군은 1990년 이후에 주로 치료하였던 예들이고 2군의 많은 예들은 본원의 신경과에 입원하였다가 본과에 전원된 예들이었다. 통계학적 유의성은 chi-square 검정을 하였고 p 값이 0.05이하는 유의성이 있는 것으로 하

였다.

3. 각 군간의 임상 소견 및 CT상 뇌지주막하 출혈 정도의 비교

각 군에서 성별, 연령에는 차이가 없었고, 입원시 임상등급은 1, 2, 3군에서 각각 I과 II가 54.8, 69.2, 61.3%, III이 26.2, 24.2, 22.6%, IV가 19.1, 6.7, 16.1%로써 2군에서 임상상태가 좋은 예들이 많았다 (임상등급 I & II : 1군 대 2군 : p<0.01). 과거력상 고혈압의 병력은 2군에서 많았고 수술율은 3군에서 높았다 (Table 3).

뇌동맥류의 발생 부위는 각 군간에 차이가 없었고 뇌혈관 촬영을 시행하지 못하므로써 뇌동맥류의 발생 부위가 확인되지 않은 예들은 1군 25례, 2군 35례, 3군 2례였다. CT상 뇌지주막하 출혈의 정도는 Fisher등의 등급 분류⁸⁾를 변형하여 등급 I은 범발성 뇌지주막하 출혈이 있는 예들로써 이중 뇌내 혈종이나 뇌실내 출혈이 동반되지 않은 예들은 Ia, 동반된 예들을 Ib로 하였고, 뇌지주막하 출혈의 두께가 1mm 이상인 예들을 등급 II로 하였으며 이중 뇌내혈종이나 뇌실내 출혈이 동반되지 않은

Table 1. Criteria of study group[#] (339 cases)

1. Admission and CT < 4 days post-SAH
 2. Hunt & Hess clinical grade on admission I-IV
 3. Surgical cases :
 - a. Calcium antagonist :
None, oral* or I.V (2mg/hr) only > 7 days post-SAH
I.V with cisternal irrigation (0.4mg) < 4 days post-SAH
 4. Conservative treatment without angiography
- * : abbreviation : CT=computed tomography
SAH=subarachnoid hemorrhage,
I.V=intravenous injection
* : nimodipine (360mg/day) or nicardipine (60mg/day)

Table 2. Groups in study cases*

Group	Cases
I No medication of calcium antagonists	126
II Oral medication of calcium antagonists*	120
III I.V or I.V with cisternal irrigation of nimodipine	93

* : abbreviation : I.V=intravenous injection

* : nimodipine or nicardipine

예들을 IIa, 동반된 예들을 IIb로 한 바 1, 2, 3군에서 각각 Ia는 42.9, 59.2, 43.0%, Ib는 13.5, 10.0, 12.9%, IIa는 30.2, 23.3, 34.4%, IIb는 13.5, 7.5, 9.7%로써, 역시 2군에 출혈이 경한 환자들이 많았으나 유의성은 없었다(Table 4).

결 과

1. 각 군에서 전체 환자의 가료 성적

수술적 가료를 시행하지 못한 예들은 퇴원시,

수술적 가료를 시행한 예들은 3개월후 Glasgow Outcome Scale(GOS)¹⁴⁾을 이용하여 분류한 바 예후가 좋았던 예들은 1, 2, 3군에서 각각 59.5, 71.5, 74.2 %였고, 식물인간 상태, 회복가능성이 없이 퇴원한 예 및 사망예들은 25.4, 20.0, 15.1%로써 1군에 비하여 2 및 3군에서 가료 성적이 향상되었다(Table 5).

2. 가료 성적이 불량했던 예들의 원인 분석

GOS상 중등도 이상의 장애를 남겼거나 사망한

Table 3. Clinical characteristics of the each group

Characteristics	Group	I (N=126)		II (N=120)		III (N=93)	
		No.	%	No.	%	No.	%
Age(yrs)		50.7		53.9		52.6	
Sex							
male		44	34.9	35	29.2	32	34.4
female		82	65.1	85	70.8	61	65.6
Clinical grade* on admission							
I & II		69	54.8	83	69.2	57	61.3
III		33	26.2	29	24.2	21	22.6
IV		24	19.1	8	6.7	15	16.1
Hypertension		41	32.5	51	42.5	36	38.7
Surgery		65	51.6	69	57.7	86	92.5

*According to the Hunt & Hess classification

Statistical analysis

In the clinical grade I & II

p<0.01 : between group I and group II

Table 4. Locations of aneurysm and amount of blood on CT scan in each group*

Characteristics	Group	I (N=126)		II (N=120)		III (N=93)	
		No.	%	No.	%	No.	%
Location*							
ICA		40	32.3	30	30.3	36	32.1
ACA		47	37.9	38	38.0	39	34.8
MCA		29	23.4	23	23.0	34	30.4
Posterior circulation		8	6.5	9	9.0	3	2.7
Total		124		100		112	
Others or not verified		25		35		2	
CT grade**							
Ia		54	42.9	71	59.2	40	43.0
Ib		17	13.5	12	10.0	12	12.9
IIa		38	30.2	28	23.3	32	34.4
IIb		17	13.5	9	7.5	9	9.7

*Abbreviation : CT=computed tomography,

 ACA=anterior cerebral artery,

 ICA=internal cerebral artery

 MCA=middle cerebral artery

** : No.=number of aneurysms

*** : No.=number of cases

예들의 원인을 분석한 바 뇌동맥류 파열시 출혈이 원인으로 추정되었던 예들의 빈도는 각 군간 차이가 없었고, 입원기간중 재출혈에 기인된 예들의 빈도는 3군에서 가장 낮았다. 뇌혈관 연축에 기인된 것으로 추정되는 예들의 빈도는 1군 20.6%, 2군 14.2%, 3군 9.7%로써 2군 및 3군에서 빈도가 낮았으며

수술 및 다른 합병증에 기인된 것은 2군에서 낮았다 (Table 6).

3. 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상의 발현 빈도 및 이에 기인한 장애의 발생 빈도 치료기간중 재출혈, 전해질 이상, 수두증 및 다른 특별한 원인없이 신경학적 장애가 발생하거나 의

Table 5. Overall management outcome in each group*

Outcome	Group	I (N=126)		II (N=120)		III (N=93)	
		Op. (N=65) ＼ Non-op (N=61)	Total (%)	Op. (N=69) ＼ Non-op (N=61)	Total (%)	Op. (N=86) ＼ Non-op (N=7)	Total (%)
		49	64	86(71.7)	68	69(74.2)	
good		＼ 26	75(59.5) 22	＼ 8	86(71.7) 1	＼ 6	69(74.2) 7(7.5)
MD		＼ 4	10(7.9) 0	＼ 8	8(6.7) 1	＼ 2	
SD		＼ 6	1	＼ 1	2(1.7) 1	＼ 1	3(3.2)
vegetative, hopeless discharge or dead		＼ 5	9(7.1) 4(5.8)	＼ 24	2(1.7) 10(11.6)	＼ 14	14(15.1)
		＼ 7(10.8) 32(25.4) 25(41.0)	32(25.4) 20(32.8)	＼ 24(20.0) 4(57.14)			

*Abbreviation : OP=operation, MD=moderate disability, SD=severe disability

* Glasgow Outcome Scale classification

Table 6. Causes of unfavorable outcome*

Causes	Group	I		II		III	
		(N=126)	%	(N=120)	%	(N=93)	%
Initial bleeding		8	(6.3)	6	(5.0)	4	(4.3)
Rebleeding		8	(6.3)	8	(6.7)	1	(1.1)
DID**		26	(20.6)	17	(14.2)	9	(9.7)
Surgery		4	(3.2)	2	(1.7)	4	(4.3)
Others		5	(4.0)	1	(0.8)	5	(5.4)

* : moderate disability, severe disability, vegetative or hopeless discharge or death

** : delayed ischemic deficit

Table 7. Incidence of delayed ischemic deficit(DID) and unfavorable outcome due to DID in each group

Group	I		II		III	
	(N=126)	%	(N=120)	%	(N=93)	%
Incidence	43	(34.1)	36	(30.0)	22	(23.6)
Unfavorable outcome due to DID	26	(20.6)	17	(14.2)	9	(9.7)

식이 저하된 예들을 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 중상군으로 분류한 바^{10,23)} 1군, 2군 및 3군에서 발생 빈도는 각각 34.1, 30.1, 23.6%였고, 이에 기인하여 사망하거나 장애가 남은 예들의 빈도는 20.6, 14.2, 9.7%로써 1, 2, 3군의 순서였다(Table 7).

4. 각군에서 입원시 임상등급에 따른 가로 성적 이 불량했던 예들의 원인 분석

임상등급 I & II에서 중등도 이상의 장애를 남겼거나 사망한 예들의 빈도는 1, 2, 3군에서 각각 18.4, 16.9, 17.5%였고, 이중 뇌혈관 연축에 기인된 것으로 추정되는 빈도는 8.7, 8.4, 8.8%로써 유의한 차이가 없었다. 임상등급 III에서는 69.7, 44.8, 23.8%였고 이중 뇌혈관 연축에 기인된 것으로 추정되는 빈도는 42.4, 20.7, 9.5%로써 1군에 비하여 2군 및 3군에서 유의하게 낮았다(1군 대 2군 : $p<0.05$, 1군 대 3군 : $p<0.01$). 임상등급 IV에서는 62.5, 87.5,

60.0%였고 뇌혈관연축에 기인된 것으로 추정되는 빈도는 25.0, 50.0, 13.3%로써 2군에서 높았으나 전체 예수의 차이 때문에 유의하지는 않았다(Fig. 1).

5. 각군에서 CT상 뇌지주막하 출혈의 정도에 따른 가로 성적이 불량했던 예들의 원인 분석

CT상 뇌내 혈종 혹은 뇌실내 출혈의 존재와 상관없이 뇌지주막하 출혈이 범발성으로 있었던 예들을 CT등급 I, 1mm 이상의 두께를 가진 예들을 CT등급 II로 하였을 때, CT등급 I에서 중등도 이상의 장애를 남겼거나 사망한 예들의 빈도는 1, 2, 3군에서 각각 21.1, 26.5, 15.4%였고, 이중 뇌혈관 연축에 기인한 것으로 추정되는 빈도는 9.9, 12.1, 1.9%였으나 각군간 유의성은 없었다. CT등급 II에서는 각각 65.5, 85.1, 39.0%로써 1군에 비하여

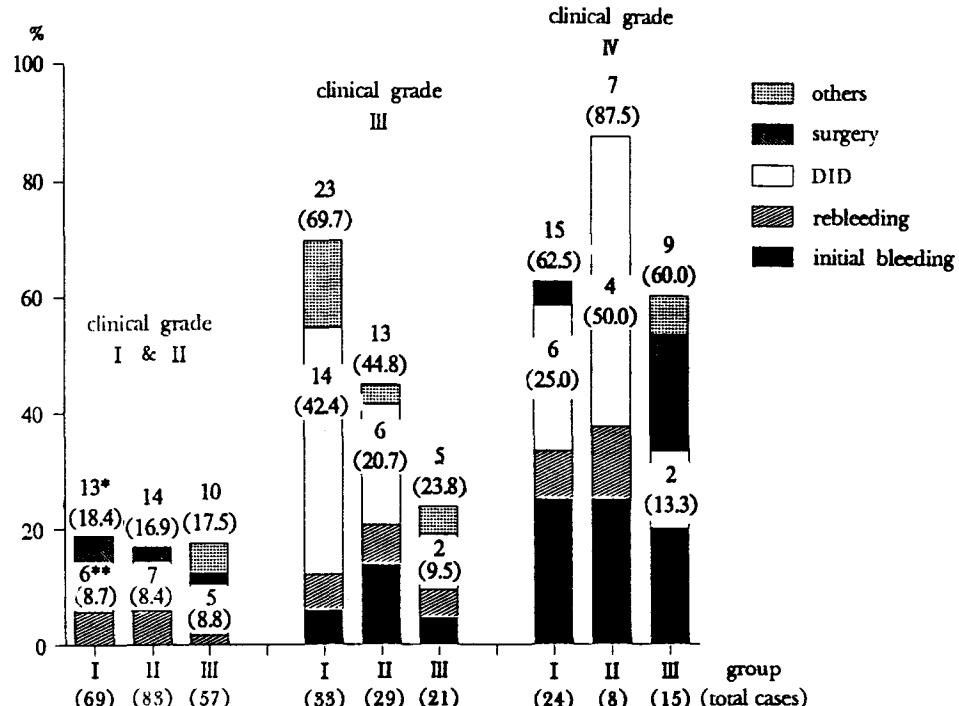


Fig. 1. The incidence and causes of unfavorable outcome according to clinical grade on admission in each group. In clinical grade III patients, unfavorable outcome due to delayed ischemic deficit(DID) was significantly lower in group II and group III than group I(group I vs. group II : $p<0.05$, group I vs. group III : $p<0.01$).

* : number of cases of unfavorable outcome

** : number of cases of unfavorable outcome due to DID

() : %

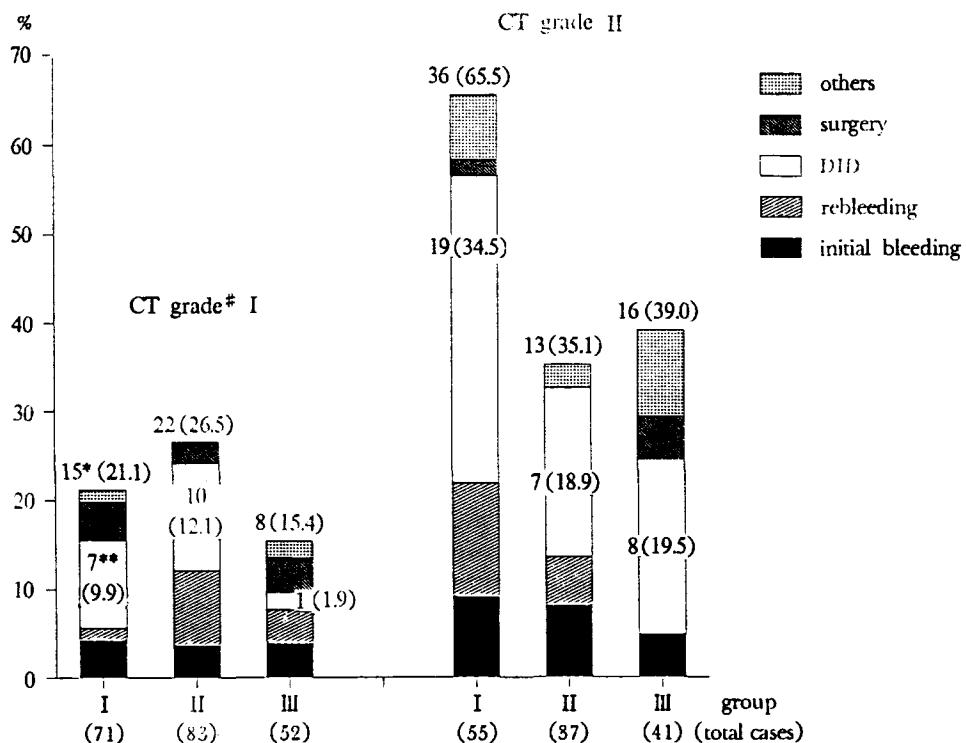


Fig. 2. The incidence and causes of unfavorable outcome according to CT grade in each group.

CT grade I : diffuse SAH with or without ICH and/or IVH

CT grade II : thick SAH more than 1mm thickness with or without ICH and/or IVH
in CT grade II patients, unfavorable outcome was significantly lower in group II and group III than group I (group I vs. group II : $p < 0.01$, group I vs. group III : $p < 0.05$).

* : number of cases of unfavorable outcome

** : number of cases of unfavorable outcome due to DID

() : %

2군 및 3군에서 유의하게 낮았다(1군 대 2군 : $p < 0.01$, 1군 대 3군 : $p < 0.05$). 또한 이중 뇌혈관 연축에 기인한 것으로 추정되는 빈도는 각각 34.5, 18.9, 19.5%로써 1군에 비하여 2군 및 3군에서 낮았다 (Fig. 2).

고 칠

뇌동맥류성 지주막하 출혈 환자의 치료 방법에 대한 성적을 비교할 때는 수술적 가勁한 예들 뿐만 아니라 수술적 가勁을 시행하지 못한 예들도 포함하여 전체 환자들의 가勁 성적을 비교하는 것이 타당할 것으로 생각되고¹⁸⁾²⁸⁾, 또한 뇌지주막하 출혈 후 입원일, CT를 시행한 날짜 및 소견, 입원시 환자의 상태 및 연령 등이 고려되어야 할 것이다¹⁹⁾

²⁹⁾. Seiler 등²⁹⁾은 수술적으로 가勁한 예들만 분석 하게 되면 분석 대상이 선택될 수 있기 때문에, Marsh 등¹⁹⁾은 늦게 전원된 예들도 분석 대상에 포함 하게 되면 늦게 전원된 예들의 가勁성적이 양호하기 때문에 가勁 성적에 영향을 줄 수 있는 위험성이 있다고 하였다.

Nimodipine은 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈에 대한 치료 효과보다는 예방 효과가 크므로⁵⁾²⁸⁾, 적어도 뇌지주막하 출혈 후 뇌혈관 연축이 시작되기 전인 96시간전에 투여된 예들만 분석 대상으로 하는 것이 타당할 것으로 생각되고²⁴⁾, 임상등급 V에서는 뇌동맥류의 파열시에 미친 영향이 환자의 예후에 결정적 역할을 하므로 분석대상에서 제외하는 것이 타당할 것으로 생각한다. 따라서 본 연구에서는 뇌지주막하 출혈 후 3일내에 입원하고

CT를 시행하였으며 입원시 임상등급이 I-IV인 예들만 대상으로 하였고, 수술적 가勁을 시행하지 않은 예들도 포함하였다. 수술적 가勁을 시행한 예들에서 칼슘길항체를 경구 및 정맥내로만 투여한 예들에서는 뇌혈관 연축이 가장 심하다고 알려진 뇌지주막하 출혈후 7일이상 사용하고 수술한 예들만 포함하였고, 정맥내 주입과 뇌조세척을 동시에 시행한 예들에서는 3일내 수술하고 상기한 치료를 시행한 예들만 포함하였다.

한편 본 연구에서 문제가 된점은 각 군간의 임상상태의 비교에서 2군에서 입원시 임상상태가 가장 양호하였고, 뇌전산화단층촬영상 뇌지주막하 출혈의 양이 비교적 적은 예들이 많았으며 이군에서 칼슘길항체중 nicardipine을 사용한 예들이 포함되었다는 점이다. 그러나 이군에서 예후 및 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈에 위험인자로 인정되는²¹⁾ 고혈압 환자들이 1군 및 3군보다 많았으며 또한 각 임상등급간 및 CT상 뇌지주막하 출혈의 정도를 분류하여 비교한 결과에는 영향이 없었을 것으로 생각된다.

뇌동맥류 파열에 기인한 뇌지주막하 출혈 환자들의 전체 가勁 성적은 수술을 시행한 환자들의 예후는 수술수기의 발달로 많은 향상을 보였음에도 불구하고 불량한 것으로 알려져 있다¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁸⁾²⁵⁾. Hydra 등¹¹⁾은 병원에 입원한 뇌동맥류성 지주막하 출혈 환자에서 26%만이 좋은 회복을 보였고 52%에서 사망하였다는 보고를 하였으며, Ljunggren 등¹⁶⁾은 양호한 결과를 보였던 예는 50%, 사망한 예는 31%, Kassell 등¹⁵⁾은 international cooperative study에서 양호한 결과를 보였던 예들은 58%, 사망한 예는 25%였다고 보고하였다.

본 연구의 1군은 대부분 1982년부터 1985년까지 가勁하였던 환자들로써 전체 환자들의 회복율이 59.5%, 사망율이 25.4%라는 결과는 상기한 저자들이 연구한 시기의 가勁 성적에 상응하는 것으로 생각된다.

Allen 등⁴⁾이 임상상태가 양호한 뇌지주막하 출혈 환자 125명을 대상으로 nimodipine을 경구 투여하여 사망 및 이환율을 저하시켰다고 보고한 아래 많은 저자들이 nimodipine을 경구 투여⁴⁾²³⁾²⁴⁾ 혹은 조기 수술후 정맥내로 사용하여⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾¹⁷⁾ 전체 가勁 성적¹⁾⁹⁾²⁴⁾ 및 수술적 가勁 성적⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾¹⁷⁾을 향상시

켰다는 보고들을 하였다.

수술적 가勁을 시행한 환자들만 대상으로 nimodipine의 효과를 주장한 문헌중 Auer 등⁵⁾은 65명을 뇌지주막하 출혈후 72시간내에 수술하고 nimodipine을 정맥내 주입 및 뇌조세척을 시행한 바 임상등급 I-II에서는 96%, III-IV에서는 86%의 좋은 결과를 얻었다고 보고하였고, Savelard 등²⁶⁾은 100명을 조기수술하고 nimodipine을 정맥주사한 바 좋은 결과가 71%, 사망율이 7%였다는 보고를 하여으며, Ljunggren 등¹⁷⁾도 60명을 조기수술하고 nimodipine을 정맥주사한 바 77%가 좋은 결과, 사망율이 1%였다는 놀라운 결과를 발표하였다. 또한 Gilsbach 등⁹⁾도 116명을 조기수술하고 nimodipine을 정맥내 주입한 바 좋은 결과가 등급 I-III에서는 94%, IV-V에서는 53%, 사망율은 10.34%였다고 발표하였다.

한편 수술적 가勁을 시행하지 못한 환자들도 포함하여 전체 환자들을 대상으로 nimodipine의 효과를 관찰한 문헌에서, Seiler 등²⁹⁾은 153명에 nimodipine을 주입하고 치료 결과를 분석한 바 59%에서만 완전히 회복하였고 14%에서는 장애를 남겼으며 27%가 사망하였다고 보고하였고, Ljunggren 등¹⁸⁾도 251명을 조사한 바 42%에서만 좋은 결과를 보였고 19%가 장애를 남겼으며 39%가 사망하였다고 발표하였다. 최근에 Säveland 등²⁷⁾은 325명의 환자들을 가능한 조기에 전원받고 조기 수술하고 nimodipine을 사용한 바 56%에서만 좋은 결과, 23%에 장애를 남기고 21%가 사망하였다는 보고를 하였다.

이와같이 수술 환자들만 대상으로 연구한 문헌과 수술적 가勁을 시행하지 못한 환자들을 포함한 전체 환자들을 대상으로 연구한 문헌에서 치료 결과의 차이는 수술적 가勁을 시행한 환자들만 분석 대상으로 시행하면 관찰 대상이 선택될 수 있다는 점이다²⁹⁾. 따라서 nimodipine의 치료 효과를 관찰하기 위하여서는 전체 환자들을 대상으로 하여 nimodipine을 사용한 군과 사용하지 않은 군간의 가勁 성적을 비교하는 것이 타당할 것으로 생각한다. Pickard 등²⁴⁾은 뇌지주막하 출혈후 96시간내에 입원하고 약 55%의 수술적 가勁율을 보인 554명을 대상으로 nimodipine을 사용한 군과 placebo를 사용한 군간의 가勁 성적을 비교한 바 좋은 결과를

보인율은 nimodipine군 71.58%, placebo군 61%였으며 사망율은 nimodipine군 15.47%, placebo군 21.74%였다고 보고하면서 nimodipine은 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 상태의 예방 및 개선에 효과가 있다고 하였다.

본 연구의 1군 및 3군에서 좋은 결과를 보인 율이 각각 59.5%, 74.2%, 사망율이 25.4%, 15.1%는, 좋은 환자들을 대상으로 분석한 상기한 저자들²⁴⁾²⁷⁾²⁸⁾의 결과와 비슷하며 조기 수술 및 nimodipine의 사용은 전체 환자들의 가료성적을 향상시켰다.

Nimodipine은 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 상태를 예방 및 치료하는데 효과가 있으므로⁵⁾²⁴⁾²⁸⁾ 뇌지주막하 출혈이 심한 환자 및 임상 상태가 불량한 예들에서 더욱 효과가 있을 것으로 기대된다²²⁾. Pellettier 등²²⁾은 임상등급이 I-II인 환자들에서 nimodipine을 투여한 군과 투여하지 않은 군간의 전체 환자의 가료성적 및 뇌혈관 연축에 기인한 장애를 조사한 바 차이가 없었다는 보고를 하였으며, 국내의 한 등²⁾도 수술한 환자들을 대상으로 조사한 연구에서 임상상태가 좋은 군에서는 nimodipine을 사용한 군과 사용하지 않은 군간에 차이가 없었다고 하였다.

본 연구에서도 임상 상태가 I-II인 환자들에서는 nimodipine의 사용이 전체 가료 성적을 의미있게 향상시키지 못하였으며 또한 뇌혈관 연축에 기인한 장애의 발생 빈도도 낮추지 못하였다. 임상등급 III에서는 전체 가료 성적뿐만 아니라 뇌혈관 연축에 기인한 장애의 빈도도 유의하게 낮추었다. 따라서 nimodipine을 사용하였던 3군에서 전체 환자의 가료성적이 향상된 것은 임상등급 III인 환자들의 가료성적이 향상되므로 그려하지 않은가 사료되고 이는 뇌혈관 연축에 기인한 장애의 감소에 기인된 것으로 사료된다.

한편 Seiler 등²⁸⁾는 CT상 뇌지주막하 출혈의 정도를 분류하여 nimodipine의 효과를 조사한 바 뇌지주막하 출혈이 경한 예들에서는 효과가 없었고 심한 예들에서 뇌허혈 증상의 빈도를 줄임과 함께 예후를 향진시켰다고 보고하였다.

본 연구의 결과도 nimodipine은 뇌지주막하 출혈이 심한 예들에서 전체 가료성적을 향진시켰을 뿐만 아니라 뇌혈관 연축에 기인한 장애의 빈도도 낮추었다.

본 연구에서 뇌혈관 연축에 기인한 중상의 발현 빈도는 칼슘길항제를 사용하지 않았던 1군에서 34.1%, nimodipine을 정맥내 사용한 3군에서 23%였으며 이에 기인한 장애의 빈도는 1군에서 20.6%, 3군에서 9.7%였다. 1군의 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상의 발현 빈도는 Adams 등³⁾ 및 Awad 등⁷⁾의 빈도와 비슷하나 이에 기인한 장애의 발생 빈도는 Kassell 등¹⁵⁾의 13.5%, 한 등²⁾의 16%보다는 높다. 3군에서 뇌혈관 연축에 기인한 장애의 빈도는 다른 저자들⁹⁾¹⁰⁾²⁷⁾²⁹⁾의 연구 결과보다 높다. Ohman 등²¹⁾은 nimodipine을 사용한 군에서 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈이 14.3%의 장애를 남겼다고 보고하였으나 Seiler 등²⁸⁾은 6%, Säveland 등²⁷⁾은 5.9%, Auer 등⁵⁾은 1.5% 등으로 발표하였고 Gilsbach 등⁹⁾은 뇌혈관 연축 단독으로 유병 및 사망을 초래한 예는 없었고 단지 수술시의 합병증이 첨가되어 문제를 야기시킨 예가 2%였다고 하였다. 이와 같이 뇌혈관 연축에 기인한 장애 및 사망율의 차이는 아마도 장애가 발생시 실재로 이들이 뇌혈관 연축에 기인되었는지 혹은 다른 원인에 기인되었느냐 하는데 있는것 같다. 본 연구에서는 재출혈, 전해질 이상, 수두증 및 수술적 합병증이 없이 환자의 상태가 악화시 뇌혈관 연축에 기인한 장애로 정의하였으나²³⁾ 다른 저자들 특히 뇌혈관 연축에 기인한 장애율을 낮게 보고한 저자들은 다른 원인이 모두 배제된 상태에서만 뇌혈관 연축에 기인한 장애 및 사망으로 정의하였다¹⁰⁾. 실제로 Petruk 등²³⁾은 지연성 뇌허혈 장애가 발생시 뇌혈관 연축에 기인된 것, 뇌혈관 연축과 함께 다른 여러 요인들이 관여된 것, 전혀 뇌혈관 연축과 관계없이 지연성 장애를 보인 예들로 분류하였고 Gilsbach 등¹⁰⁾은 transcranial doppler로 뇌지주막하 출혈 환자를 조사한 바 7일 이전에는 뇌혈관 연축이 발생하지 않으므로 이 안에 장애의 발생시는 뇌부종, 수술 합병증 및 출혈에 기인한 영향이라고 하면서 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈은 장애 및 사망의 원인에서 제외시켜야 한다고 주장하였다.

또한 Auer 등⁵⁾은 수술시에 뇌의 견인에 기인한 뇌부종이 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상의 발현으로 진단될 수 있다고 하였다.

따라서 본 연구의 뇌혈관 연축에 기인한 장애율이 9.7%인 것은 수술시의 여러 합병증 즉, 과도한

뇌경인 및 흡입기로의 뇌혈관 손상에 기인한 예들도 포함되어 그려하지 않은가 사료된다.

요 약

저자들은 과거 9년간 본원에 뇌동맥류성 지주막하 출혈로 입원 가료한 603례 중 389례를 선택하여 칼슘길항체가 전체환자의 가료 성격을 향상 시키는지의 여부, 임상적 및 CT상 어떤 소견을 보이는 예들에서 그 효과가 현저한지, 또한 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상의 발현 빈도 및 이에 기인한 중등도 이상의 장애 및 사망예들의 빈도를 감소시키는지에 대하여 조사하였다. 결과는 칼슘길항체를 사용하므로써 전체환자의 가료 성격, 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 증상의 발현 빈도 및 이에 기인한 중등도 이상의 장애 및 사망예들의 빈도를 감소시키는 경향을 보였고 특히 임상등급 III 및 CT상 뇌지주막하 출혈이 심한 예들에서 유의하게 그려하였다. 따라서 뇌동맥류성 지주막하 출혈 환자의 가료에서 nimodipine의 사용은 의의가 있을 것으로 사료되고 특히 임상상태가 중한 환자 및 CT상 뇌지주막하 출혈이 심한 환자들에서 그 효과가 클것으로 사료된다.

References

- 1) 박병규 · 임만빈 · 손은익 · 김동원 · 이정교 · 김인홍 : 파열성 뇌동맥류에 대한 조기수술, 뇌실외배액, 뇌조배액, nimodipine 뇌조세척 및 정맥내 사용. 대한신경외과학회지 19 : 1276-1285, 1990
- 2) 한대희 · 정영섭 · 이선호 : 뇌동맥류 파열에 의한 지주막하 출혈 환자에서 nimodipine 치료. 대한신경외과학회지 20 : 28-35, 1991
- 3) Adams HP, Kassell NF, Kongable GA, Torner JC : Intracranial operation within seven days of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Results in 150 patients. Arch Neurol 45 : 1065-1069, 1988
- 4) 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
- 5) Auer LM : Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. Neurosurgery 15 : 57-66, 1984
- 6) Auer LM, Mokry M : Disturbed cerebrospinal fluid circulation after subarachnoid hemorrhage and acute aneurysm surgery. Neurosurgery 26 : 804-809, 1990
- 7) Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, et al : Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage : Response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. Stroke 18 : 365-372, 1987
- 8) Fisher CM, Kistler JP, David JM : Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery 6 : 1-9, 1980
- 9) Gilsbach JM, Harder AG : Morbidity and mortality after early aneurysm surgery-a prospective study with nimodipine prevention. Acta Neurochir(Wien) 96 : 1-7, 1989
- 10) Gilsbach JM, Reulen HJ, Ljunggren B, et al : Early aneurysm surgery and preventive therapy with intravenously administered nimodipine : A multicenter, double-blind, dose-comparison study. Neurosurgery 26 : 458-464, 1990
- 11) Hijdra A, Braakman R, van Gijn, et al : Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. Stroke 18 : 1061-1067, 1987
- 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) Inagawa T, Takahashi M, Aoki H, et al : Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo city and Shimane prefecture of Japan. Outcome Stroke 19 : 176-180, 1987
- 14) Jennett B, Bond M : Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. Lancet 1 : 480-484, 1975
- 15) Kassell NF, Torner JC, Haley EC, et al : The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1 : overall management results. J Neurosurg 73 : 18-36, 1990
- 16) Ljunggren B, Brandt L, Sundbarg G, et al : Early management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 11 : 412-418, 1982
- 17) Ljunggren B, Brandt L, Saveland H, et al : Outcome in 60 consecutive patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine. J Neurosurg 61 : 864-873, 1984

- 18) Ljunggren B, Saveland H, Brandt L, Zygmunt S : *Early operation and overall outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg* 62 : 547-551, 1985
- 19) Marsh H, Maurice-Williams RS, Lindsay KW : *Differences in the management of ruptured intracranial aneurysms : a survey of practice amongst British neurosurgeons*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50 : 965-970, 1987
- 20) 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
- 21) Öhman J, Servo A, Heiskanen O : *Risks factors for cerebral infarction in good-grade patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery : a prospective study*. *J Neurosurg* 74 : 14-20, 1991
- 22) Pellettieri L, Bolander H, Carlsson H, Sjolander U : *Nimodipine treatment of selected good-risk patients with subarachnoid hemorrhage : No significant difference between present and historical results*. *Surg Neurol* 30 : 180-186, 1988
- 23) Petruk KC, West M, Mohr G, et al : *Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial*. *J Neurosurg* 68 : 505-517, 1988
- 24) Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al : *Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage : British aneurysm nimodipine trial*. *Br Med J* 298 : 636-642, 1989
- 25) Ropper AH, Zervas NT : *Outcome 1 year after SAH from cerebral aneurysm. Management morbidity, mortality, and functional status in 112 consecutive good-risk patients*. *J Neurosurg* 60 : 909-915, 1984
- 26) Saveland H, Ljunggren B, Brandt L, et al : *Delayed ischemic deterioration in patients with early aneurysm operation and intravenous nimodipine*. *Neurosurgery* 18 : 146-150, 1986
- 27) Saveland H, Hillman J, Brandt L, et al : *Overall outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A prospective study from neurosurgical units in Sweden during a 1 year period*. *J Neurosurg* 76 : 729-734, 1992
- 28) Seiler RW, Grolimund P, Zurbruegg : *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
- 29) Seiler RW, Reulen HJ, Huber P, et al : *Outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a hospital population : A prospective study including early operation, intravenous nimodipine, and transcranial doppler ultrasound*. *Neurosurgery* 23 : 598-604, 1988
- 30) Solomon RA, Fink ME, Lennihan L : *Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery* 23 : 699-704, 1988