

흰쥐의 실험적 뇌지주막하 출혈에서 Nimodipine 투여 및 Urokinase 대조세척이 대뇌조직의 Leukotriene C₄ 함량에 미치는 영향*

계명대학교 의과대학 신경외과학교실, 내과학교실**

이선희 · 임만빈 · 김상열 · 이장철 · 손은익 · 김동원 · 김인홍 · 이인규**

= Abstract =

The Effects of Nimodipine and Intracisternal Urokinase on the Content of Leukotriene C₄ in the Brain Tissue after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats

Sun Hee Lee, M.D., Man Bin Yim, M.D., Sang Youl Kim, M.D.,
Jang Chull Lee, 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*

To find out whether early lysis of subarachnoid blood clot with intracisternal urokinase as well as intraperitoneal nimodipine prevents or decreases the breakdown of arachidonic acid (AA) of the brain after subarachnoid hemorrhage(SAH), we have investigated the levels of leukotriene(LT) C₄, the metabolite of the lipoxygenase pathway of the AA metabolism, in the brain tissue after experimental SAH in rats.

The experimental SAH was induced by an intracisternal autologous blood injection through the catheter which was inserted into the cisterna magna. Experimental animals were assigned to one of four groups as follows. The control group(I) was that intracisternal saline irrigation was done after SAH induction. The second group(II) was treated with an injection of nimodipine(4 times per a day of 1.2mg/Kg until sacrificed) intraperitoneally after SAH induction, the third group(III) was treated with an intracisternal urokinase irrigation(3 times per a day of 0.1ml, 1ml : 20,000 unit urokinase, until sacrificed) and the fourth group(IV) was treated with intraperitoneal nimodipine and intracisternal urokinase(same regimen as above). Average levels of LT C₄ in each group was determined at 24 hours(subgroup a), 48 hours(subgroup b), 72 hours(subgroup c) after the induction of SAH by the radioimmunoassay method.

The results showed that the average levels of LT C₄ was significantly enhanced in the brain tissue at 48 hours after SAH induction in control group(group Ia vs. Ib vs. Ic : 43.85±15.62

*본 논문의 요지는 1993년 춘계 뇌혈관 질환 연구회 학술대회에서 발표 하였음.
본 논문은 1993년 동산의료원 조사연구비 및 을종연구비의 보조로 이루어졌음.

vs. 184.32 ± 27.46 vs. 39.29 ± 12.79 pg/ml, respectively. group Ia vs. Ib vs. Ic ; $p < 0.01$) and was decreased by intraperitoneal nimodipine, intracisternal urokinase or combination of both at 48 hours after SAH induction(group Ib vs. IIb vs. IIIb vs. IVb : 184.32 ± 27.46 vs. 41.99 ± 5.94 vs. 37.68 ± 10.4 vs. 37.38 ± 9.27 pg/ml, respectively group Ib vs. IIb, IIIb, and IVb ; $p < 0.05$). However, there was no significant differences among the second, the third and the fourth group(group IIa vs. IIIa vs. IVa, group IIb vs. IIIb vs. IVb and group IIc vs. IIIc vs. IVc : 41.07 ± 7.06 vs. 37.97 ± 4.48 vs. 31.84 ± 6.07 pg/ml, 41.99 ± 5.94 vs. 37.68 ± 10.43 vs. 37.38 ± 9.27 pg/ml and 36.41 ± 6.76 vs. 37.98 ± 3.45 vs. 35.59 ± 8.37 pg/ml, respectively).

We concluded that the early lysis of subarachnoid blood clot with intracisternal urokinase had some benefits against the damage of neurons in the early period after SAH as much as intraperitoneal injection of nimodipine. However, the benefit of the combined treatment with intraperitoneal nimodipine and intracisternal urokinase, compared to intraperitoneal nimodipine or intracisternal urokinase alone, has not been clearly established.

KEY WORDS : Brain · Leukotriene C₄ · Nimodipine · Rat · Subarachnoid hemorrhage · Urokinase.

서 론

뇌지주막하 출혈후 발생하는 뇌혈관 연축에 기인한 허혈성 뇌손상은 뇌동맥류 환자를 치료하는 과정에서 발생하는 가장 중요한 합병증중의 하나이다. 뇌혈관 연축의 기전과 치료에 대해서는 과거에 많은 연구가 있었고 또한 현재까지 진행되고 있으나 아직 완전한 해답은 찾지 못하고 있는 상태이다¹³⁾³⁹⁾. 이러한 연구에 있어서 공통적으로 인식되고 있는 점은 혈관연축의 발생 빈도나 그 정도가 뇌조내의 출혈양과 연관성이 있다는 것이다⁵⁾⁷⁾⁹⁾. 이러한 사실에 기초하여 조기수술 및 뇌척수액 세척등과 같은 물리적인 방법³⁰⁾⁴²⁾ 혹은 섬유소용해제(fibrinolytic agent)를 지주막하강에 주입하는 화학적인 방법 등¹⁾⁸⁾²⁴⁾²⁷⁾³⁴⁾⁴¹⁾⁴⁴⁾으로 뇌지주막하 혈종 자체를 제거하여 뇌혈관 연축에 기인한 허혈성 뇌손상을 방지 혹은 경감시키려는 실험적 또는 임상적인 시도가 보고되고 있다.

한편 뇌지주막하 출혈 또는 허혈성 상태로 인한 뇌손상은 세포외 칼슘 이온이 세포내로 이동하여 뇌세포 손상이 야기된다고 보고되고 있다³⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾. 이의 기전은 증가된 칼슘이온이 사립체의 손상을 초래하고 손상된 사립체의 phospholipase A, C등이 활성화되어 이들이 세포막의 인지질을 파괴하고, arachidonic acid(이하 AA라 칭함)의 대사를 항진시켜 이들의 대사 산물인 prostaglandins, free oxygen

radicals, thromboxan 및 leukotrienes(이하 LT라 칭함)등이 증가하게 되어 뇌세포 손상을 항진시킨다고 알려져 있다¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾²²⁾. 이를 근거로 하여 칼슘 이온의 세포내 유입을 억제하는 칼슘길항제를 사용하여 뇌혈관 연축으로 인한 허혈성 뇌손상을 예방하거나 개선시키려는 노력이 보고되고 있으며²⁾¹¹⁾²¹⁾²⁶⁾²⁸⁾³⁰⁾³⁶⁾³⁹⁾, 본 교실에서도 흰쥐의 실험적 뇌지주막하 출혈에서 nimodipine의 투여가 뇌조직 내 LT C₄의 증가를 억제한다는 사실을 보고한 바 있다³¹⁾.

이에 저자들은 urokinase를 이용하여 뇌지주막하 혈종을 조기에 용해시킴으로써 세포막의 AA대사를 억제하여 뇌조직의 손상을 경감시킬 수 있는지 여부와, nimodipine과 함께 병용하였을 때 상승효과가 있는지 여부에 대해 알아 보고자 본 실험을 시행하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

체중 280~380 g의 흰쥐를 사용하여 실험적 뇌지주막하 혈종을 유발시킨 후 생리 식염수로 대조(cisterna magna) 세척을 시행한 대조군, nimodipine 투여군, urokinase 대조 세척군, 그리고 nimodipine 투여 및 urokinase 대조 세척을 병행하여 시행한 군등으로 나눈 후, 대뇌 조직내 LT C₄를 측정하는

시기에 따라서 각각 24시간군, 48시간군, 72시간군 등으로 다시 세분하여 urokinase 대조 세척군중의 48시간군은 4마리, 그외 나머지 각군은 5마리씩 총 59마리에 대해서 실험하였다(Table 1).

2. 실험방법

먼저 sodium penicillin 30,000 unit/Kg를 흰쥐의 둔부에 주입한 후 nembutal 0.05 mg/g을 복강내 주입하여 마취를 하고, 수술용 현미경(Topcon. OMS-80, Japan) 하에서 대퇴동맥을 확보하여 25 gauge 도관을 삽입하여 이 도관을 통해 실험기간중 심폐기능을 측정하였다. 뇌지주막하 출혈을 유도하는 방법은 박 등³¹⁾이 보고한 방법과 동일하였다. 즉 흰쥐를 복와위로 다시 고정하고 제모후 두부를 무균소독한 다음 두개 정중선을 따라서 약 2 cm 정도 두피를 절개하고 치과용 천공기를 이용하여

Table 1. Experimental groups[#]

Groups	No of cases
I SAH with intracisternal saline(control group)	15
Subgroup a(Ia)	5
Subgroup b(Ib)	5
Subgroup c(Ic)	5
II SAH with intraperitoneal nimodipine	15
Subgroup a(IIa)	5
Subgroup b(IIb)	5
Subgroup c(IIc)	5
III SAH with intracisternal urokinase	14
Subgroup a(IIIa)	5
Subgroup b(IIIb)	4
Subgroup c(IIIc)	5
IV SAH with intraperitoneal nimodipine and intracisternal urokinase	15
Subgroup a(IVa)	5
Subgroup b(IVb)	5
Subgroup c(IVc)	5

Each group was separated into the following three subgroups, subgroup a : assay of LT C₄ at 24 hours after subarachnoid hemorrhage ; subgroup b : assay of LT C₄ at 48 hours after subarachnoid hemorrhage ; subgroup c : assay of LT C₄ at 72 hours after subarachnoid hemorrhage.

[#]Abbreviation : LT=leukotriene ; SAH=subarachnoid hemorrhage.

두정골간-후두골 봉합선이 만나는 지점에 약 3 mm 정도의 크기로 구멍을 만들어서 뇌경막을 제거한 후 25 gauge 도관을 막은 뇌척수액이 나올 때까지 대조를 향하여 조심스럽게 삽입하여 두피에 단단히 고정하였다. 이 도관을 통하여 0.01~0.03 ml의 뇌척수액을 흡입제거한 후 대퇴동맥에서 채취한 자가 동맥혈 0.2 ml를 대조에 주입하고 약 1 시간 정도 둔부를 높인자세로 유지시키고 마취에서 완전히 회복되면 한정된 공간속에 흰쥐를 수용하였다.

뇌지주막하 출혈을 유도한 후 nimodipine 투여군은 nimodipine을 하루에 네번씩 1.2 mg/Kg(약 1.8 ml)의 용량으로 복강내 투여를 하였고, urokinase 대조 세척군은 urokinase 20,000 unit를 주사용 증류수 1 ml에 용해시킨후 약 0.1 ml씩 하루에 세번씩 이미 설치되어 있는 도관을 통해 주입하였으며 생리 식염수 대조세척군은 0.1 ml의 주사용 생리 식염수를 사용하여 urokinase 대조 세척과 같은 방법으로 시행하였다.

혈압, PaO₂, PaCO₂ 및 동맥혈의 pH 측정은, 뇌지주막하 출혈을 유도하기 전, 후와 뇌조직 채취를 위하여 흰쥐를 희생시키기 직전에 각각 시행하였으며, Instrumentation Laboratory(U.S.A)사의 혈액 가스분석기(IL813)를 사용하여 측정하였다.

3. LT C₄의 측정 및 통계처리

실험 동물들에게 각기 정해진 실험 조작 후, 24 시간, 48시간 및 72시간 후 nembutal 0.05 mg/g을 복강내 주입하여 마취한 다음 측두엽의 대뇌피질부에서 약 10~15 mg의 뇌조직을 채취하였으며, 특히 24시간군에서는 전뇌를 적출하여 뇌지주막하 혈종의 형성여부를 육안으로 확인하였다(Fig. 1). 채취한 대뇌피질부 조직은 즉시 1 ml의 Krebs 용액 (NaCl 118 mM : KCl 4.7 mM : MgSO₄ 7 mM : KH₂ PO₄ 1.2 mM : NaHCO₃ 25 mM : glucose 1 gm/L)에 넣고 37°C에서 1시간 동안 중탕하였다. 이 후 이 용액을 다른 시험관에 옮겨 3,000 rpm으로 1분간 원심분리 후, 상층액을 취하여 LT C₄ 함량을 측정할 때까지 -80°C에 보관하였다. 뇌조직내 LT C₄ 함량을 측정시에는, 저온에 보관하였던 용액을 다시 녹인후 Amersham 사의 pH 100 column에 통과시키고 methylformate로 추출하였다. 추출한 용액을 nitrogen gas로 완전히 건조시킨 후, 이를 다시 assay

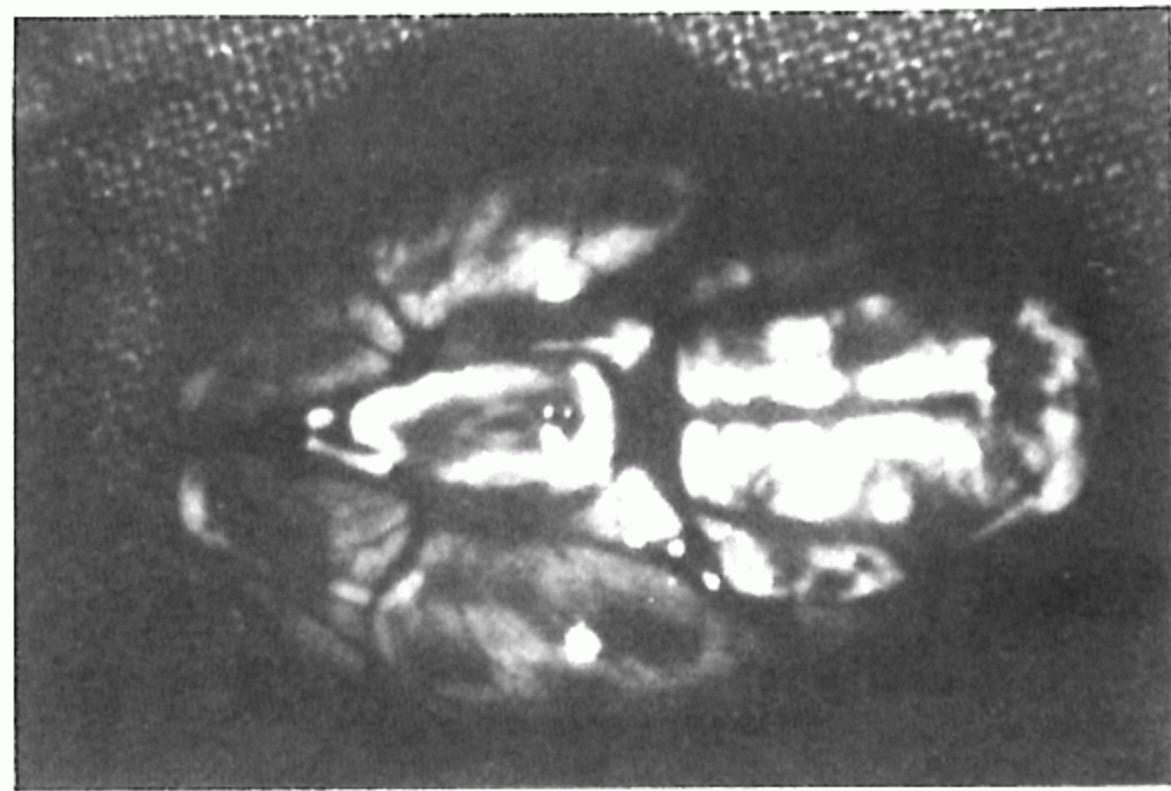


Fig. 1. Basal view of rat brain showing diffuse subarachnoid hemorrhage in the basal cisterns 24 hours after experimental subarachnoid hemorrhage induction.

buffer에 용해시켜 Amersham 사의 LT C₄ kit를 사용하여 방사선면역측정법으로 LT C₄를 측정하였다. 각 군간의 측정치의 차이에 대한 유의성 검증은 Kruskal-Wallis 1-Way ANOVA 및 Mann Whitney U Test로 하였으며 p값이 0.05미만은 통계학적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 심폐기능 측정치

실험조작전, 실험조작후 및 대뇌조직 채취직전에

측정한 혈압, PaO₂, PaCO₂ 및 pH의 측정치는 각 실험군에서 모두 정상 범위를 보였으며 각 군간의 비교에서 유의한 차이는 없었다(Table 2, 3).

2. 뇌지주막하 혈종의 형성여부

24시간군에 대해서 전뇌를 적출한 다음 뇌기저부의 뇌지주막하 혈종 형성여부를 확인한 결과 모든 예들에서 뇌기저동맥 및 Willis환을 중심으로 혈종이 형성된 것이 육안으로 확인되었다(Fig. 1).

3. 대조군의 LT C₄ 측정치

대조군(I)의 LT C₄ 측정치는 24시간군(Ia)이 43.85±15.62 pg/ml, 48시간군(Ib)이 184.32±27.46 pg/ml, 72시간군(Ic)이 39.29±12.79 pg/ml였으며, 48시간군에서 유의성이 있는 높은 수치를 보였다 (Table 4, Fig. 2).

4. 실험군의 LT C₄ 측정치

실험군 중에서 nimodipine군(II)의 LT C₄ 측정치는 24시간군(IIa), 48시간군(IIb), 72시간군(IIc)이 각각 41.07±7.60 pg/ml, 41.99±5.94 pg/ml, 36.41±6.76 pg/ml였으며 이 세 군간에 유의한 차이는 없었다. Urokinase 대조세척군(III)은 24시간군(IIIa), 48시간군(IIIb), 72시간군(IIIc)이 각각 37.97±4.48 pg/ml, 37.68±10.43 pg/ml, 37.98±3.45 pg/ml였으며 서로간의 유의한 차이는 없었다. Nimo-

Table 2. The results of the mean arterial blood pressure in experimental animals[#]

Groups	Pre-EXP	Post-EXP	Pre-BX
MABP(mmHg)			
Ia	98.00±10.37	100.20±4.55	99.00±4.18
Ib	100.80±7.26	99.40±3.58	98.60±9.21
Ic	103.00±3.08	100.00±7.21	97.40±6.15
IIa	99.40±7.67	99.20±7.05	100.00±7.04
IIb	97.20±9.07	99.40±2.97	96.20±3.90
IIc	96.60±5.27	99.40±9.40	98.40±4.22
IIIa	99.40±2.61	101.20±1.30	99.60±3.21
IIIb	98.75±3.95	98.25±1.50	101.50±3.11
IIIc	100.40±6.19	98.60±10.60	99.40±3.78
IVa	100.60±3.44	99.60±11.33	98.60±10.95
IVb	100.40±3.65	98.80±9.34	99.40±6.02
IVc	98.80±9.99	97.80±7.19	98.80±3.90

[#]Values are expressed as means±SD.

Abbreviation : Pre-EXP=preinduction of subarachnoid hemorrhage ; Post-EXP=postinduction of subarachnoid hemorrhage ; Pre-BX=before taking the tissue specimen for the assay of leukotriene C₄ ; MABP=mean arterial blood pressure.

Table 3. The results of the gas analysis in experimental animals[#]

	Pre-EXP	Post-EXP	Pre-BX
pH			
Ia	7.41± 0.03	7.42± 0.02	7.41± 0.05
Ib	7.41± 0.06	7.43± 0.05	7.40± 0.07
Ic	7.41± 0.05	7.44± 0.07	7.40± 0.06
IIa	7.42± 0.05	7.44± 0.02	7.42± 0.05
IIb	7.42± 0.02	7.42± 0.04	7.40± 0.06
IIc	7.43± 0.02	7.44± 0.05	7.41± 0.07
IIIa	7.43± 0.03	7.43± 0.02	7.40± 0.07
IIIb	7.40± 0.04	7.41± 0.03	7.42± 0.05
IIIc	7.43± 0.04	7.42± 0.04	7.43± 0.04
IVa	7.42± 0.09	7.43± 0.04	7.43± 0.10
IVb	7.42± 0.05	7.40± 0.02	7.40± 0.07
IVc	7.42± 0.02	7.41± 0.07	7.42± 0.05
PaO ₂ (mmHg)			
Ia	92.52± 5.55	89.38± 6.80	90.54± 7.24
Ib	81.70± 11.55	79.56± 13.44	81.88± 9.27
Ic	93.02± 16.29	86.16± 9.12	82.46± 9.32
IIa	89.76± 11.91	86.16± 6.59	81.00± 12.82
IIb	88.28± 13.54	86.92± 11.03	81.06± 7.31
IIc	86.04± 11.33	80.54± 4.87	82.46± 10.29
IIIa	88.20± 10.14	79.82± 13.93	83.42± 9.38
IIIb	83.68± 6.49	82.63± 12.47	80.28± 3.74
IIIc	87.28± 6.96	82.84± 6.97	83.40± 4.47
IVa	84.86± 8.18	79.90± 10.71	81.96± 6.38
IVb	86.28± 7.92	80.86± 3.61	79.00± 6.90
IVc	85.70± 6.62	82.46± 6.16	79.34± 9.01
PaCO ₂ (mmHg)			
Ia	39.06± 4.30	39.14± 2.67	39.66± 3.93
Ib	40.16± 5.55	39.58± 5.81	39.84± 4.44
Ic	39.52± 3.82	38.02± 4.05	40.20± 2.93
IIa	39.62± 3.30	39.90± 2.62	39.38± 6.55
IIb	38.02± 1.03	39.20± 1.91	40.58± 3.99
IIc	39.26± 4.07	38.96± 4.18	39.78± 3.58
IIIa	39.90± 0.89	40.08± 4.97	40.76± 6.05
IIIb	39.88± 4.62	39.84± 3.68	39.23± 3.62
IIIc	38.36± 4.10	40.28± 3.52	38.56± 3.81
IVa	40.44± 2.87	39.56± 4.16	40.04± 2.58
IVb	38.54± 2.71	37.98± 3.56	39.89± 3.80
IVc	38.80± 1.24	38.60± 7.09	38.80± 4.23

#Values are expressed as means± SD.

Abbreviation : Pre-EXP=preinduction of subarachnoid hemorrhage ; Post-EXP=postinduction of subarachnoid hemorrhage ; Pre-BX=before taking the tissue specimen for the assay of leukotriene C₄.

Table 4. The average levels of leukotriene C₄ in each group[#]

Groups	I	II	III	IV
Subgroups*				
a	43.85±15.62	41.07±7.60	37.97±4.48	31.84±6.07
b	184.32±27.46	41.99±5.94	37.68±10.43	37.38±9.27
c	39.29±12.79	36.41±6.76	37.98±3.45	35.59±8.37

#Values are expressed as means±SD(pg/ml).

*a=assay of leukotriene C₄ at 24 hours after subarachnoid hemorrhage; b=assay of leukotriene C₄ at 48 hours after subarachnoid hemorrhage; c=assay of leukotriene C₄ at 72 hours after subarachnoid hemorrhage.

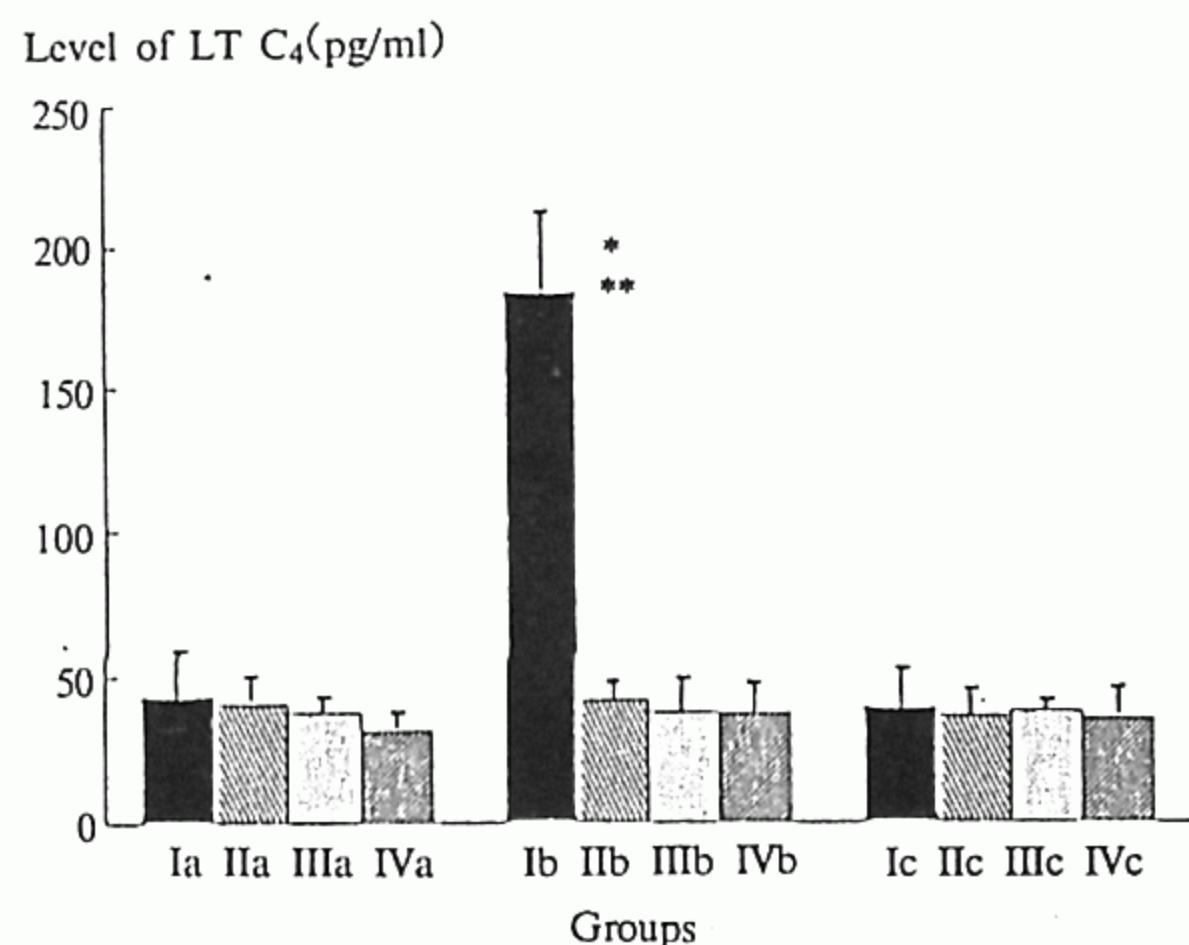


Fig. 2. The comparision of the average levels of leukotriene C₄ among the groups according to assay time following subarachnoid hemorrhage. The average levels of leukotriene C₄ was significantly enhanced in the brain tissue at 48 hours after subarachnoid hemorrhage induction in control group. Each average levels of leukotriene C₄ in the treatment group IIb, IIIb and IVb was less than that of control group Ib.

* : Kruskal-Wallis 1-Way ANOVA ; Group Ia vs. Ib vs. Ic ; p<0.01.

** : Mann Whitney test ; Group Ib vs. IIb, IIIb, and IVb ; p<0.05.

dipine의 복강내 투여와 urokinase 대조세척을 병행하여 시행한 군(IV)에서도 24시간군(IVa), 48시간군(IVb), 72시간군(IVc)이 각각 31.84±6.07 pg/ml, 37.38±9.27 pg/ml, 35.59±8.37 pg/ml로써 세군간의 유의한 차이는 없었다(Table 4, Fig. 2).

험군의 측정치가 대조군의 측정치보다 의의있게 낮게 나타났다(Table 4, Fig. 2).

6. LT C₄ 측정치의 경시적 변동

대조군에서는 48시간군에서 통계학적 유의성 있는 최대치를 보였다가 72시간군에서 다시 24시간군과 비슷한 수준으로 감소하였고, 실험군 중에서 nimodipine군과 urokinase 대조세척군 그리고 두 가지를 병행하여 시행한 군에서도 약간의 차이는 있었지만 통계학적 유의성 있는 경시적 변동은 없었다(Table 4, Fig. 2).

고 칠

1985년 Solomon 등⁴⁰⁾에 의해 흰쥐를 이용하여 실험적 뇌지주막하 혈종 유발 model이 발표되면서부터 흰쥐가 뇌지주막하 출혈에 대한 병리를 연구하는 실험동물로 이용되기 시작하였다. Delgado 등⁶⁾은 흰쥐를 이용하여 뇌지주막하 출혈유도후 뇌혈관 활영을 시행하여 뇌혈관 연축이 발생됨을 보고하였고, Baena 등³⁾은 흰쥐를 이용하여 뇌지주막하 출혈을 유발시킨 후의 LT C₄를 포함한 AA대사산물들이 유리되는 정도를 측정하여 발표하였다. 따라서 본 저자들도 흰쥐를 사용하여 뇌지주막하 출혈을 유도하고 이 실험을 시행하였다. 뇌지주막하 출혈 환자에서 뇌척수액내 AA의 대사산물들이 증가하며 특히 뇌혈관 연축의 환자에서 높은 측정치를 보임으로써 뇌혈관 연축과 이들이 관계가 있을 것으로 보고한 문헌들이 많으며³⁾⁽⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁹⁾⁽³⁵⁾, 이들 중 LT C₄는 AA의 lipoxygenase 대사 산물이다¹⁶⁾⁽²⁰⁾⁽²⁵⁾⁽²⁹⁾. 뇌세포 손상시 LT C₄가 증가하는 시기는, 뇌경색 동물실험에서는 뇌경색 유발후 즉시 증가하여 조기에 정상 수준으로 회복한다는 보고가

5. 대조군과 실험군간의 LT C₄ 평균 측정치의 차이

24시간군과 72시간군에서는 대조군보다 각 실험군의 LT C₄ 평균 측정치들이 모두 낮게 나왔으나 통계학적 유의성은 없었고, 48시간군에서는 각 실

있으며¹⁶⁾²³⁾²⁵⁾ 뇌지주막하 출혈 동물실험에서는 이보다 긴 48시간군에서 가장 높은 수치를 보인다는 보고가 있다³¹⁾.

저자들의 실험에서도 대조군에서의 LT C₄ 측정치의 변동은 뇌지주막하 출혈 유발후 48시간에 최고치를 나타냈으며 이는 뇌경색 실험에서는 뇌혈류 공급 차단에 의한 뇌경색이 바로 유도되기 때문에 뇌세포 손상이 즉시 유발되고 따라서 AA의 대사가 조기에 항진되는 반면, 뇌지주막하 출혈 실험에서는 뇌지주막하 출혈시의 뇌혈류량 감소와 이에 속발하는 뇌혈관 연축에 의해 뇌세포의 손상이 초래되어 좀 더 늦은 시간에 이러한 AA의 대사산물이 증가되는 것이 아닌가 추측 되어지고 있다³¹⁾.

뇌혈관 연축에 기인한 뇌세포 손상의 과정에서 칼슘이온의 이동이 중요한 역할을 한다는 사실은 잘 알려져 있다³⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾. 세포외 칼슘이온이 세포내로 이동하고 세포내 칼슘이온 농도가 증가되면 세포내 사립체가 파괴되고 phospholipase A와 C가 활성화되며 이들이 뇌세포막의 인지질을 파괴하여 AA대사를 항진시켜 prostaglandins, free oxygen radicals, thromboxanes 및 LT등이 증가하면서 뇌세포의 손상을 초래하게 된다¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾²²⁾.

이러한 배경을 근거로 세포외 칼슘이온이 세포내로 유입되는 과정을 차단하여 뇌세포손상을 억제하려는 시도가 많이 보고되고 있으며²⁾¹¹⁾¹⁸⁾²¹⁾²⁶⁾²⁸⁾³²⁾³³⁾³⁷⁾³⁸⁾⁴³⁾, 본 교실에서도 이러한 시도가 효과가 있음을 보고한 바 있다³⁰⁾³¹⁾. 저자들의 이번 실험에서도 칼슘길항제인 nimodipine을 투여한 군(제 2군과 제 4군)에서 뇌지주막하 출혈후 48시간의 LT C₄측정치는 대조군보다 유의한 낮은 측정치를 보임으로써 뇌지주막하 출혈 후 칼슘길항제인 nimodipine의 투여가 뇌세포 손상을 억제한다는 사실을 다시 한번 확인한 결과였다.

한편 뇌혈관 연축의 발생빈도와 그 정도는 뇌지주막하 출혈양과 깊은 관계가 있다⁵⁾⁷⁾⁹⁾³⁴⁾. 이러한 근거를 바탕으로 조기 수술로 혹은 뇌척수액 세척등의 방법으로 뇌지주막하 혈종을 조기에 제거함으로써 뇌혈관 연축을 예방해 보려는 시도들이 보고되었다³⁰⁾⁴²⁾. 이러한 임상적 시도는 뇌지주막하 혈종을 조기에 제거함으로써 뇌지주막하 출혈후 야기되는 뇌혈관의 병적 변화가 감소한다는 실험적

결과에도 일부 근거를 둔다. Alksne등¹⁾은 plasmin을 직접 뇌조내에 주입 하였을때, 내막증식과 중막괴사등의 형태학적인 변화가 감소한다고 보고하였고 국내에서도 박 등³⁴⁾은 Three hemorrhage canine model을 사용한 실험에서 대조내 urokinase로 뇌지주막하 혈종을 조기에 용해시킴으로써 혈관연축 및 형태학적 병적 변화가 의의있게 감소한다고 보고하였다. 또한 최근에는 임상에서 뇌지주막하 출혈후 조기수술로 혈종을 제거하고 대조내에 직접 recombinant tissue plasminogen activator(rt-PA)를 주입한바 지주막하 혈종양의 감소가 뇌전산화단층촬영상 확인되고 또한 혈관연축 및 이에 기인한 신경학적 장애가 감소하였다는 보고들이 있다⁸⁾²⁷⁾⁴¹⁾⁴⁴⁾. 그러나 임상에서 조기수술후 urokinase로 대조세척을 시행하여 혈관연축을 예방하고자 시도한 보고는 드물다¹⁷⁾. 이는 아마도 tissue type plasminogen activator가 섬유소에 특이적인 반면 urokinase는 전신적인 섬유소원 용해를 초래할 가능성이 있어 부작용이 우려되기 때문으로 추정되나 뇌지주막하강이 비교적 제한된 지역이고 urokinase 자체의 반감기가 짧기 때문에 이를 적당한 희석용액으로 사용한다면 전신적인 부작용을 줄여 임상적으로 사용이 가능하지 않은가 생각된다. 저자들의 실험에서 뇌지주막하 출혈 유도 48시간후 대조내 urokinase를 사용한 군(제 3군과 제 4군)에서의 LT C₄측정치가 대조군의 그것보다 현저히 낮다. 이러한 결과는 뇌지주막하 혈종을 urokinase대조세척으로 용해시켜 제거하는 것이 뇌지주막하 출혈후 야기되는 뇌조직의 손상에 대해 방어적 효과가 있음을 추측하게 한다.

한편 저자들은 뇌지주막하 출혈에서 야기되는 뇌세포 손상을 예방하기 위한 nimodipine사용과 urokinase대조세척 방법은 그 작용기전이 각각 다르므로 이들을 병행하여 투여한다면 상승 효과가 나타날 것으로 추측 하였다. 그러나 이 실험에서 nimodipine투여와 urokinase로 대조세척을 병행한 군에서 이들을 각각 한가지만 시행한 군에 비해서 상승효과는 나타나지 않았다. 이는 아마도, 이 실험에서 유발한 뇌지주막하 출혈의 양으로 인한 LT C₄유리의 증가는 nimodipine단독투여나 혹은 urokinase대조세척만으로도 충분히 억제되는 것이 아닌가 생각되고 향후 이러한 상승효과의 정도를 좀

더 잘 알기 위하여서는 본 실험에서 유발한 뇌지주막하 출혈양보다 더 많은 양으로 뇌지주막하 출혈을 유발한 실험에서 그 상승효과를 추적 연구하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

뇌지주막하 출혈 후 야기되는 뇌조직의 손상에 대해서, nimodipine의 투여와 대조내 urokinase로 혈종을 조기에 용해시키는 방법이 뇌조직의 손상에 예방적 효과가 있는지 여부와 그리고 이를 방법을 병행시 상승효과가 있는지 여부를 알아 보기 위하여 흰쥐에 실험적 뇌지주막하 출혈을 야기시키고 AA대사 산물인 LT C₄를 대뇌 조직에서 측정한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

대조군의 LT C₄ 측정치와 비교하여 볼 때, nimodipine 투여군과 대조내 urokinase 투여군 모두에서 뇌지주막하 출혈유도후 48시간군에서 LT C₄의 측정치가 의의있게 감소하였다. 그러나 이들의 방법을 병행시 각각의 단독방법을 시행시 보다 더 우월한 효과는 나타나지 않았다. 따라서 urokinase 대조 세척도 뇌지주막하 출혈후 야기되는 뇌세포 손상을 방지하는데 nimodipine의 투여 만큼 효과가 있음을 알았으나 두 방법을 병행시 상승 효과가 나타나지 않은 이유와, 실제 임상에서 urokinase로 대조 세척시 예상되는 합병증에 관하여 보다 더 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

References

- 1) Alksne JF, Branson PJ, Bailey M : *Modification of experimental postsubarachnoid hemorrhage vasculopathy with intracisternal plasmin*. Neurosurgery 19 : 20-25, 1986
- 2) Auer LM : *Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms*. Neurosurgery 15 : 57-66, 1984
- 3) Baena RR, 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
- 4) Baena RR, Gaetani P, Paoletti P : *A study on cisternal CSF levels of arachidonic acid metabolites after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurol Sci 84 : 329-335, 1988
- 5) Davis JM, Davis KR, Crowell RM : *Subarachnoid hemorrhage secondary to ruptured intracranial aneurysm : prognostic significance of cranial CT*. AJR 134 : 711-715, 1980
- 6) Delgado TJ, Brismar J, Svendgaard NA : *Subarachnoid haemorrhage in the rat : angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries*. Stroke 16 : 595-600, 1985
- 7) Espinosa F, Weir B, Boisvert D, et al : *Chronic cerebral vasospasm after large subarachnoid hemorrhage in monkeys*. J Neurosurg 57 : 224-232, 1982
- 8) Findlay JM, Weir BKA, Kassell NF, et al : *Intracisternal recombinant tissue plasminogen activator after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg 75 : 181-188, 1991
- 9) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM : *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. Neurosurgery 6 : 1-9, 1980
- 10) Grotta J, Spydell J, Pettigrew C, et al : *The effect of nicardipine on neuronal function following ischemia*. Stroke 17 : 213-219, 1986
- 11) Han DH, Chung YS, Lee SH : *Nimodipine treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and operation*. J Kor Neurosurg Soc 20 : 28-35, 1991
- 12) Hubschmann OR, Nathanson DC : *The role of calcium and cellular membrane dysfunction in experimental trauma and subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg 62 : 698-703, 1985
- 13) Kassell NF, Sasaki T, Colohan ART, et al : *Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke 16 : 562-572, 1985
- 14) 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
- 15) Kim SY, Yim MB, Son EI, et al : *Evaluation of cerebral fluid levels of thromboxane B₂ and 6-ketoprostaglandin F_{1a} in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Kor Neurosurg Soc 18 : 671-679, 1989
- 16) Kiwak KJ, Moskowitz MA, Levine L : *Leukotriene production in gerbil brain after ischemic insult, subarachnoid hemorrhage, and concussive injury*. J Neurosurg 62 : 865-869, 1985
- 17) Kodama N, Sato M, Yamanobe K, et al : *Cisternal*

- irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid. Book of abstracts : The 2nd international workshop on intracranial aneurysms. Nagoya, p91, 1989
- 18) Lee HK, Park K, Lee SH, et al : An experimental study on the changes of regional cerebral blood flow and the effect of calcium antagonist in acute subarachnoid hemorrhage. *J Kor Neurosurg Soc* 17 : 293-312, 1988
 - 19) Lee JS, Yim MB, Son EI, et al : The cerebrospinal fluid levels of leukotriene C₄ in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Kor Neurosurg Soc* 19 : 197-206, 1990
 - 20) Leslie JB, Watkins WD : Eicosanoids in the central nervous system. *J Neurosurg* 63 : 659-668, 1985
 - 21) Ljunggren B, Brandt L, Sveland H, et al : Outcome in 60 consecutive patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine. *J Neurosurg* 61 : 864-873, 1984
 - 22) Marzatico F, Gaetani P, Baena RRY, et al : Bioenergetics of different brain areas after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 19 : 378-384, 1988
 - 23) Minamisawa H, Terashi A, Katayama Y, et al : Brain eicosanoid levels in spontaneously hypertensive rats after ischemia with reperfusion : Leukotriene C₄ as a possible cause of cerebral edema. *Stroke* 19 : 372-377, 1988
 - 24) Mizoi K, Yoshimoto T, Fujiwara S, et al : Prevention of vasospasm by clot removal and intrathecal bolus injection of tissue-type plasminogen activator : preliminary report. *Neurosurgery* 28 : 807-813, 1991
 - 25) Moskowitz MA, Kiwak KJ, Hekimian K, et al : Synthesis of compounds with properties of leukotrienes C₄ and D₄ in gerbil brains after ischemia and reperfusion. *Science* 224 : 886-889, 1984
 - 26) Ohman J, Heiskanen O : Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg* 69 : 683-686, 1988
 - 27) Ohman J, Servo A, Heiskanen O : Effect of intrathecal fibrinolytic therapy on clot lysis and vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 75 : 197-201, 1991
 - 28) Ohman 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
 - 29) Paoletti P, Gaetani P, Grignani G, et al : CSF leukotriene C₄ following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 69 : 488-493, 1988
 - 30) Park BK, Yim MB, Son EI, et al : Early surgery, extraventricular drainage, cisternal drainage with nimodipine irrigation, and intravenous nimodipine for ruptured intracranial aneurysms. *J Kor Neurosurg Soc* 19 : 1276-1284, 1990
 - 31) Park IW, Yim MB, Lee JC, et al : The effect of nimodipine on the content of leukotriene C₄ in brain tissue after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Kor Neurosurg Soc* 21 : 1138-1146, 1992
 - 32) Park JY, Lee KC, Chu JW : Effect of calcium antagonist(nicardipine) on CBF, CMRO₂ and CMRG in experimental cerebral vasospasm. *J Kor Neurosurg* 18 : 661-670, 1989
 - 33) Park KS, Kim SH, Shin KM : Effect of pretreatment with nimodipine on the mitochondria in the ischemic cerebral edema. *J Kor Neurosurg Soc* 17 : 497-508, 1988
 - 34) Park YK, Chong YK, Chung HS, et al : A study of the effects of systemic heparin and intrathecal urokinase on experimental cerebral vasospasm. *Kor Univ Med J* 26 : 169-179, 1989
 - 35) 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_{1a} and thromboxane B₂ in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 27 : 243-252, 1987
 - 36) Seiler RW, Grolimund P, Zurbruegg HR : Evaluation of the calcium-antagonist nimodipine for the prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 85 : 7-16, 1987
 - 37) Shin KM, Kim SH : The effect of the calcium antagonist and steroid on the cat model of experimental cerebral ischemia. *J Kor Neurosurg Soc* 18 : 226-234, 1989
 - 38) Shim SI, Shin KM : Effect of nimodipine on experimental cerebral vasospasm : electron microscopic studies. *J Kor Neurosurg Soc* 19 : 1179-1183, 1990
 - 39) Solomon RA : Management of symptomatic cerebral vasospasm. *Contem Neurosurg* 13(1) : 1-6, 1991
 - 40) 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 : 58-63, 1985

- 41) Stolke D, Seifert V : *Single intracisternal bolus of recombinant tissue plasminogen activator in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage : preliminary assessment of efficacy and safety in an open clinical study.* *Neurosurgery 30 : 877-881, 1992*
- 42) Taneda M : *Effect of early operation for ruptured aneurysms on prevention of delayed ischemic symp-*

- toms.* *J Neurosurg 57 : 622-628, 1982*
- 43) Yoo KH, Park YK, Chong YK, et al : *The effect of systemic nicardipine and intracisternal nicardipine on the experimental cerebral vasospasm.* *J Kor Neurosurg Soc 19 : 1169-1178, 1990*
- 44) Zabramski JM, Spetzler RFS, Lee KS, et al : *Phase I trial of tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* *J Neurosurg 75 : 189-196, 1991*