

뇌동맥류의 조기수술 전 재출혈 방지를 위한 항섬유소용해제 투여의 효과

계명대학교 의과대학 신경외과학교실

이창영 · 임만빈 · 이장철 · 손은익 · 김동원 · 김인홍

= Abstract =

The Effect of Antifibrinolytic Therapy in Prevention of Rebleeding before Early Aneurysm Surgery

Chang Young Lee, M.D., Man Bin Yim, 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

Object : This study was conducted to evaluate whether short - term intravenous infusion of tranexamic acid (AMCA) was able to improve the management outcome by preventing rebleeding without increasing vasospasm and hydrocephalus associated with the long - term administration of this agent in the patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage(SAH) who were planned for the early surgery.

Methods : During the period from June, 1996 to May, 1998, 137 patients admitted within 3 days of their SAH and planned for early surgical intervention were subject to study population. Of these, 60 patients who had been treated with AMCA were classified as AMCA treated group and 77 patients without AMCA treatment as AMCA untreated group. Initially, prognostic factors for rebleeding, vasospasm, hydrocephalus and outcome following SAH including age, sex, clinical grade, CT grade, site of ruptured aneurysms, admission day after SAH, surgery day after SAH, number of aneurysms and hypertension history, were analyzed and compared between AMCA treated group and untreated group. Secondly, the incidence of rebleeding, symptomatic vasospasm and hydrocephalus were compared between the two groups. Also, the management outcome of the patients was compared between the two groups.

Results : There were no significant differences in prognostic factors between the two groups. The rebleeding rate was 0% in the AMCA treated group whereas the rate was 7.8% in the untreated group. This difference was statistically significant. The incidences of symptomatic vasospasm and hydrocephalus were found not to be significantly different between the two groups. Of the treated group, 31.7% of patients developed hydrocephalus compared to 32.5% of those at the untreated group. Fourteen(23.3%) patients in treated group developed symptomatic vasospasm and 6 of them(10%) suffered stroke whereas incidences of these in untreated group were 25.9% and 11.7%, respectively. The AMCA treated group showed more favorable outcome than that of untreated group. There was no case of death by rebleeding in the AMCA treated group while one of the main causes of death in the untreated group was rebleeding.

Conclusion : Short - term high - dose AMCA administration is considered beneficial in improving outcome and diminishing the risk of rebleeding in the patients who suffer from an aneurysmal SAH prior to early surgical intervention.

KEY WORDS : Aneurysm · Early surgery · Rebleeding · Antifibrinolytic therapy.

서 론

뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에서 재출혈은 이환율 및

사망률에 가장 큰 영향을 미치는 중요한 요인이며¹⁷⁾²⁸⁾ 그 발생빈도는 출혈후 첫 48시간 이내에 최고조를 보이며 2주 이내에는 총 약 20%에 달한다¹⁹⁾²⁸⁾.

특히 재출혈시 사망률은 70~90%에 이르는 것으로 알려져 있어²³⁾²⁸⁾ 재출혈 방지는 뇌동맥류파열 환자의 치료에 매우 중요하며 이를 위한 여러가지 치료방법이 과거에 제시되어 적용되었으나 만족할 만한 효과를 얻지는 못하였다²⁴⁾. 특히 항섬유소용해제 치료는 재출혈 감소에는 효과가 있었으나 장기투여로 인한 수두증 및 지연성 뇌허혈증의 발생을 증가시켜 전체적인 치료결과를 향상시키지 못함으로써 그 사용이 감소하였다²⁰⁾. 최근들어 미세수술기법과 마취술의 발달로 조기수술이 일반화 되면서 과거에 비해 재출혈의 빈도는 감소하였다¹⁷⁾. 그러나 실제적으로 뇌동맥류 파열후 즉시 수술이 시행되기는 어려워 수술전까지 재출혈에 대한 위험은 여전히 내포되어 있으며 1990년 International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery(IC-STAS)에서도 조기수술 환자군에서 재출혈이 5.7% 발생하였음을 보고하였다²¹⁾. 따라서 조기수술이 계획된 환자에서 수술 대기 기간동안 재출혈 방지를 위하여 단기간, 고용량의 항섬유소용해제 사용이 제시되었다²²⁾. 저자들은 뇌동맥류의 조기수술이 계획된 환자에서 tranexamic acid(trans-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid, AMCA)의 단기간 투여가 뇌수두증, 혈관연축의 발생빈도를 증가시키지 않고 출혈후부터 수술전까지의 기간동안 재출혈을 감소시켜 치료결과를 향상시킬 수 있는지를 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

1997년 6월부터 1998년 3월까지 9개월간 뇌동맥류성 지주막하출혈로 본원 신경외과에 입원한 환자 96례중 지주막하출혈후 3일 이내에 입원하고 조기수술이 계획되었으며 AMCA를 투여받은 60례를 연구 대상으로 하였다. 대조군은 1996년 6월부터 1997년 5월까지 1년간 뇌동맥류성 지주막하출혈로 본원에 입원한 환자중 출혈후 3일 이내에 입원하고 4일 이내에 조기수술을 받았거나 계획되었던 환자 77례로 하였다. AMCA를 투여받은 60례는 투여군으로, AMCA를 투여받지 않은 77례는 AMCA 비 투여군으로 분류하였다. AMCA는 transamin(제일약품, 한국)을 사용하였고 투여 방법은 응급실에서 2g을 일시로 정맥내주사하고 연속해서 일일 4g을 수술전까지 지속적으로 정주하였다. 모든 환자들에 충분한 수분 공급, 칼슘길항제, 항간질제 및 코르티코스테로이드가 사용되었고 고혈압 환자에서는 항고혈압제가 투여되었다. 양군에서 수술후 환자들에 대한 치료방침은 동일하였다.

2. 연구 방법

재출혈, 증상적 혈관연축, 뇌수두증 및 치료결과등에 영향을 미칠 수 있는 예후 인자들, 즉 연령, 성별, 고혈압 과거력, 입원시 임상등급, 뇌전산화단층촬영(이하 CT라 칭함) 등급, 출혈후 입원까지의 시간, 출혈후 수술시기, 파열된 동맥류의 위치 및 다발성 동맥류의 유무 등²⁰⁾³⁰⁾을 분석하여 AMCA 투여군과 비투여군간에 차이가 있는지를 먼저 조사하였다. 다음에 양군간 재출혈, 증상적 혈관연축 및 뇌수두증의 발생빈도와 치료성적을 비교 분석하였다. 모든 통계적인 분석은 Statistical Analysis System(SAS)을 이용하여 Chi-square test나 Fisher's exact test를 시행하고 통계적인 유의수준은 0.05이하로 하였다. 인자중 고혈압 과거력은 과거력상 고혈압으로 진단받았거나 혈압강화제를 투여받았던 병력이 있는 예로 하였고, 뇌지주막하 출혈일은 출혈이 발생한 날을 뇌지주막하출혈 0일로 하였으며, 입원시 임상등급은 Hunt & Hess¹³⁾의 분류에 따랐고, CT등급은 Fisher⁸⁾의 분류를 기준으로 삼았다. 치료결과는 Jennett 등¹⁶⁾의 예후 분류에 따라 완전히 회복된 예 및 경한 장애를 남긴 예들은 결과가 양호한 군으로, 사망, 식물상태 및 심한 장애를 남긴 예는 결과가 불량한 군으로 분류하였다. 환자의 추적조사는 AMCA 투여군에서는 추적가능한 59례를 평균 10개월 조사하였고(추적기간 : 7개월 13개월), 비투여군에서는 추적가능한 72례를 평균 19개월 조사하였다(추적기간 : 13개월 25개월). 추적중 소실되었던 예들에서는 퇴원당시의 기록을 기준으로 하였다. 재출혈과 수두증의 판정은 이들의 임상적 증상 및 징후가 관찰된 예들에서 시행된 CT의 소견으로 이루어졌고, 증상적 혈관연축의 기준은 CT 및 검사실 소견상 재출혈, 수두증 혹은 전해질 이상 소견없이 의식이 저하되거나 초점성 징후 등이 치료중에 발생된 예로 하였다¹⁸⁾.

결 과

1. AMCA 투여군과 비 투여군에서 예후에 영향을 미칠 수 있는 인자들에 대한 양군간 비교분석

AMCA 투여군과 비 투여군에서 성별은 각각 여자가 73.3%, 70.1%, 평균연령은 56.2세, 56.1세였으며, 고혈압의 과거력을 가진 예는 31.7%, 29.9%, 다발성 동맥류를 가진 예는 25.0%, 16.9%였다.

입원시 임상등급은 AMCA 투여군에서 II가 48.0%, III과 IV는 52.2%였고 비 투여군에서는 II가 54.5%, III과 IV는 45.5%였다. CT등급은 AMCA 투여군에서 등급 II는 6.7%, III은 88.3%였고, 비 투여군에서는 각각 3.9%, 91.0%

였다. 입원시기는 양군 모두에서 출혈 당일 입원한 경우가 가장 많아 AMCA 투여군에서는 75.0%, 비 투여군에서는 66.2%였다. 수술시기는 양군 모두에서 대부분이 출혈 당

Table 1. Comparison of prognostic factors between tranexamic acid treated group and untreated group

Factors	No. of patients(%)	
	AMCA treated group(N=60)	AMCA untreated group(N=77)
Age(mean years)	28 - 75(56.2)	36 - 82(56.1)
Less than 40	3(5.0)	5(6.5)
41 - 50	20(33.3)	20(26.0)
51 - 60	17(28.4)	23(29.9)
More than 61	20(33.3)	29(37.6)
Sex		
Male	16(26.7)	23(29.9)
Female	44(73.3)	54(70.1)
No.of aneurysms		
Single	45(75.0)	64(83.1)
Multiple	15(25.0)	13(16.9)
Hypertension history		
Yes	19(31.7)	23(29.9)
No	41(68.3)	54(70.1)
Clinical grade*		
II	29(48.0)	42(54.5)
III	24(40.0)	27(35.1)
IV	7(12.0)	8(10.4)
CT grade**		
II	4(6.7)	3(3.9)
III	53(88.3)	70(91.0)
IV	3(5.0)	4(5.1)
Sites of ruptured aneurysms		
ACA	22(36.7)	34(44.2)
ICA	19(31.7)	24(31.2)
MCA	16(26.7)	15(19.5)
VBA	3(4.9)	4(5.1)
Admission day after SAH		
0	45(75.0)	51(66.2)
1	12(20.0)	21(27.3)
2	2(3.3)	4(5.2)
3	1(1.7)	1(1.3)
4		
Surgery day after SAH		
0	2(3.4)	5(6.4)
1	16(26.7)	26(33.8)
2	17(28.3)	18(23.4)
3	17(28.3)	20(26.0)
4	8(13.3)	7(9.1)

* : Hunt & Hess grade on admission ** : Fisher's grade
 AMCA treated group vs. untreated group : $p > 0.05$
 Abbreviation : SAH=subarachnoid hemorrhage ; ACA=anterior cerebral artery ; ICA=internal carotid artery ; MCA=middle cerebral artery ; No=number ; AMCA=tranexamic acid

일 이후에 수술이 시행되었으며 출혈 당일 시행된 경우는 AMCA 투여군에서는 3.4%, 비 투여군에서는 6.4%에 불과하였다.

뇌동맥류의 위치는 AMCA 투여군에서 전방 순환계 동맥류가 95.1%, 후방 순환계 동맥류가 4.9%였고 비 투여군에서는 각각 94.9%, 5.1%였다. 따라서 재출혈, 증상적 혈관연축, 뇌수두증 및 치료결과 등에 영향을 미칠 수 있는 인자들을 분석하여 비교해 본 바, 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 재출혈의 발생률

재출혈은 AMCA 비 투여군 77례중 6례(7.8%)에서 발생한 반면, 투여군에서는 단 1례도 발생하지 않아 AMCA 투여군에서 재출혈이 통계학적으로 유의하게 낮게 나타났다($p=0.035$)(Table 2).

3. 증상적 혈관연축의 발생률

AMCA 비 투여군에서는 77례중 20례(25.9%)에서 증상적 혈관연축이 발생하였고 이들중 뇌경색으로 진행된 예는 9례(11.6%)였다. 투여군에서는 60례중 14례(23.3%)에서 증상적 혈관연축을, 이들중 뇌경색으로 진행된 예는 6례(10%)로 나타나 양군간에 의미있는 차이는 발견되지 않았다(Table 2).

4. 뇌수두증의 발생률

AMCA 비 투여군에서는 77례중 25례(32.5%)에서 일시적 뇌수두증이 관찰되었으며 영구적인 뇌척수액 단락 수술을 요했던 예는 14례(18.2%)였다. 투여군에서는 60례중 19례(31.7%)에서 일시적 뇌수두증이 관찰되었으며 이들중 14례(23.3%)에서는 영구적인 뇌척수액 단락 수술을 요한 것으로 나타나, AMCA 투여군에서 영구적인 뇌척수액 단락 수술을 요하는 뇌수두증이 비 투여군에 비해 다소 높게 발생하였으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 2).

Table 2. The incidence of complications

Complications	No. of patients(%)		Significance (p value)
	AMCA treated group(N=60)	AMCA untreated group(N=77)	
Rebleeding	0(0.0)	6(7.8)	0.035
Symptomatic vasospasm	14(23.3)	20(25.9)	NS
Infarction	6(10.0)	9(11.7)	NS
Hydrocephalus	19(31.7)	25(32.5)	NS
Transient	5(8.4)	11(14.3)	NS
Permanent	14(23.3)	14(18.2)	NS

Abbreviation : NS=no significance ; AMCA=tranexamic acid

Table 3. The results of outcome

Outcome	No. of patients(%)	
	AMCA treated group(N=60)	AMCA untreated group(N=77)
Favorable*	54(90.0)	59(76.6)
Unfavorable**	8(10.0)	18(23.4)

* : Favorable outcome includes good recovery and moderate disability

** : Unfavorable outcome includes severe disability, vegetative state and death

AMCA treated group vs. untreated group : $p < 0.05$

Abbreviation : AMCA=tranexamic acid

Table 4. Causes of unfavorable outcome

Causes	AMCA treated group(N=60)			AMCA untreated group(N=77)		
	Poor	Dead	Total	Poor	Dead	Total
Direct effect of bleeding	1	0	1	3	2	5
Rebleeding	0	0	0	0	3	3
Vasospasm	2	2	4	3	3	6
Hydrocephalus	0	0	0	1	0	1
Surgical complication	0	0	0	0	1	1
Medical complication	0	1	1	0	2	2
Total	3	3	6	7	11	18

Abbreviation : AMCA=tranexamic acid

5. 양 군의 치료결과

치료결과를 보면 AMCA 투여군 60례중 결과가 양호한 군에 속하는 예가 54례(90%), 불량한 예가 8례(10%)였고, 비 투여군에서는 77례중 양호한 예가 59례(76.6%), 불량한 예가 18례(23.4%)로 나타나 AMCA 투여군에서 비 투여군에 비해 통계학적으로 유의하게 양호한 결과를 보였다 (Table 3).

6. 치료결과가 불량한 예 및 사망한 예들의 원인

양군에서 불량한 치료결과를 보인 예들을 원인별로 분석한 바, AMCA 투여군에서는 혈관연축에 기인한 뇌경색이 4례(66.7%)로 가장 많았고 그 외 출혈에 의한 직접적인 뇌손상 및 내과적 합병증이 각각 1례였으나 재출혈에 기인된 예는 없었다. 비 투여군에서는 혈관연축에 기인한 뇌경색이 6례(33.3%), 출혈에 의한 직접적인 뇌손상이 5례(27.8%), 재출혈이 3례(16.7%)로 나타나 재출혈이 AMCA 투여군에 비해 상당히 높은 비율을 차지하였다. 또한 사망의 원인을 분석한 바, AMCA 투여군에서는 혈관연축에 기인한 뇌경색이 2례(66.7%)로 가장 많았고 재출혈은 없었던 반면, 비 투여군에서는 혈관연축에 기인한 뇌경색과 재출혈이 각각 3례(27.3%)로 재출혈이 사망의 주된 원인중의 하나로 나타났다(Table 4).

고 찰

뇌동맥류 파열후 재출혈은 파열 직후 동맥류 주위에 형성된 혈괴가 용해되어 일어나는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾³²⁾³⁴⁾. Tovi 등³⁴⁾은 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자의 뇌척수액에서 섬유소분해산물을 측정하고 섬유소용해 활성도가 증가된 것을 관찰한 후 출혈후 지주막하강내로 들어온 혈액내 plasminogen으로부터 활성화된 plasmin에 의해 파열된 동맥류 주위의 혈괴에 국소 섬유소용해 작용이 일어나 재출혈이 발생하는 것으로 설명하고 항섬유소용해제가 재출혈의 방지에 유용하리라 하였다. 항섬유소용해제는 plasminogen이 plasmin으로 전환되는 과정을 차단하여 파열된 동맥류 내 및 주위에 형성된 지혈성 혈괴의 용해를 지연시키는 작용을 가진다⁵⁾. 대표적인 약제들로는 epsilon aminocaproic acid(EACA)와 1962년 Okamoto 등이 소개한 tranexamic acid(AMCA) 등이 있다⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾.

Patterson 등²⁷⁾은 동물실험을 통하여 항섬유소용해제가 동맥류 주위에 형성된 지혈성 혈괴의 강도와 크기를 보존시키는데 효과가 있음을 보고하였다.

Tovi 등³²⁾은 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에 AMCA를 투여하고 뇌척수액내에서 AMCA의 농도와 섬유소분해산물을 측정한 후 AMCA가 혈뇌장벽을 통과하여 섬유소용해 작용을 억제하는데 효과가 있음을 보고하였다. Norlen 등²⁵⁾은 14명의 뇌동맥류파열 환자에게 AMCA를 투여한 결과 재출혈이 발생한 예는 없었다고 하였고, Gibbs 등¹²⁾도 AMCA가 뇌동맥류파열 환자에서 초기 재출혈을 억제하는데 효과가 있음을 보고하였다. 이후 여러 보고자들²⁾⁶⁾¹⁰⁾¹⁹⁾³⁵⁾에 의해 항섬유소용해제 치료가 급성시기의 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에 있어서 약 50%정도의 재출혈 발생빈도를 감소시킨 것으로 보고되었다. 그러나 7일 이상의 지속적 투여시 뇌수두증 및 지연성 뇌허혈증의 발생빈도가 증가하여 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자의 전체 치료결과를 향상시키지는 못하는 것으로 나타났다¹⁾⁹⁾²⁰⁾³⁵⁾³⁶⁾. Fodstad 등⁹⁾은 항섬유소용해제를 투여받은 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자군에서 투여받지 않은 군에 비해 재출혈의 발생빈도는 낮았으나 뇌경색이 더 많이 발생하여 오히려 사망률이 높게 나타났음을 보고하였다. Kassell 등²⁰⁾도 항섬유소용해제를 투여받은 군과 투여받지 않은 군간에 사망률에서 차이가 없었던 것은 항섬유소용해제를 투여받은 군에서 재출혈의 발생빈도가 낮았으나 혈관연축과 뇌수두증의 발생률이 높았기 때문이라 보고하였다. 이후 이러한 보고들은 뇌동맥류 파열 환자에 대한 항섬유소용해제의 사용에 회의

를 불러 일어켰고 그 사용은 격감하여 왔다.

한편, 재출혈은 조기 수술이 보편화 되면서 그 빈도가 많이 감소하였다¹⁴⁾¹⁷⁾. 그러나 실제적으로 뇌동맥류 파열 직후 즉시 수술이 시행되기는 어려우며 또한 조기 수술은 뇌동맥류 파열 후 응급으로 수술하는 것이 아니라 출혈 후 2내지 3일 이내에 가급적 초기에 시행하는 것이다¹⁷⁾. Leipzig 등²²⁾은 조기수술이 계획되어진 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자중 출혈 당일 수술이 시행된 경우는 단지 8%에 불과하다 하였다.

본 연구에서도 연구대상자중 출혈 당일 수술이 시행된 경우는 5.1%에 불과하였고, 대부분이 출혈 당일 이후 수술이 시행되었다. 따라서 현실적으로 수술전까지 다소의 대기 기간이 존재하며 이 기간동안 재출혈의 위험은 여전히 내포되어 있다 하겠다.

1990년 ICSTAS에서 조사한 바에 따르면 출혈 후 3일 이내 입원하고 조기수술이 계획되어진 예들중 5.7%에서 재출혈이 발생한 것으로 보고되었다²¹⁾. 본 연구에서도 AMCA 비 투여군 77례 중 6례(7.6%)에서 재출혈이 발생하여 ICSTAS의 보고와 비슷한 발생율을 보였다.

조기수술이 계획된 뇌동맥류 파열 환자에서 항섬유소용해제를 투여하여 재출혈율을 감소시키고자 시도한 문헌은 거의 없다²²⁾. 1974년 Corkill⁷⁾은 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자의 치료에 조기수술과 더불어 항섬유소용해제 투여를 추천하였고 이후 1997년 Leipzig 등²²⁾이 307례의 조기수술이 계획된 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자들에게 EACA를 부하용량으로 5내지 10g을 일시로 정맥내주사하고 연속해서 일일 36내지 48g을 수술전까지 지속적으로 정주한 결과, 1.3%의 낮은 재출혈율을 나타내었다고 보고하였다.

AMCA는 EACA에 비해 8~20배 더 높은 항섬유소용해 작용력을 지녔으며 부작용 또한 낮은 것으로 알려져 있다³⁾⁴⁾²⁹⁾. 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에서 재출혈 방지를 위한 AMCA의 투여량에 대해서는 여러 이견이 있다²⁾¹²⁾²⁸⁾³³⁾. Tovi³¹⁾와 Tovi 등³³⁾은 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에 있어서 뇌척수액내의 국소 섬유소용해 작용의 완전한 억제를 위해 요구되는 AMCA의 투여량을 알기위해 첫 1주간은 하루에 1g을 6회, 그 다음 2주간은 하루에 1g을 4회 정맥내주사하고 뇌척수액내의 AMCA농도와 섬유소분해산물을 측정한 바, 뇌척수액내의 AMCA농도가 약 2mg/l일때 뇌척수액내의 국소 섬유소용해 작용이 완전히 억제되는 것을 관찰하고 재출혈을 방지하기위해 서는 하루에 15~20mg/kg를 6회 정맥내주사하여 투여할 것을 주장하였다. 그러나 Schisano²⁹⁾는 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에서 AMCA를 7명에게는 일일 2~4g을, 28명에게는 Trasylol과 병용하여 일일 2~3g을, 20명에서는 일일 1g의 저용량을 정맥

주사하여 추적관찰한 바, 단지 한명에서만 최초 파열 후 21일째 재출혈이 야기되었음을 보고하고 저용량으로도 급성 기간동안 재출혈을 억제할 수 있음을 주장하였다.

Fodstad 등¹¹⁾은 AMCA의 가장 적합한 투여방법으로 반복 정맥내주사보다 연속적 정주를 권유하였다.

Tovi³¹⁾와 Fodstad 등¹¹⁾의 연구에서 뇌척수액내 AMCA의 농도는 투여 후 약 8시간내지 24시간 이내에 국소 섬유소용해 작용의 효과적인 억제 농도에 도달하였고 이후 계속 증가하여 일정 농도에 도달한 후로는 하루 4g에도 뇌척수액내 AMCA의 농도는 일정하게 유지되었다.

본 연구에서는 Fodstad 등¹¹⁾의 연구에서 본 바와 같이 연속적 정주시 뇌척수액내에서 AMCA의 농도가 치료치에 도달하기까지는 약 24시간 정도가 걸리는 점을 보완하고자 2g의 부하용량을 정맥내로 일시주사하고 Tovi³¹⁾와 Fodstad 등¹¹⁾의 연구내용을 참고하여 연속해서 일일 4g을 조기 수술전까지 지속적으로 정주하였다. 그 결과 AMCA 비 투여군에서의 재출혈 발생빈도가 7.8%인 반면, 투여군에서는 재출혈이 발생하지 않아 조기 수술전 부하용량을 포함한 AMCA의 단기간 투여가 재출혈 방지에 효과가 있는 것으로 나타났다.

항섬유소용해제의 장기간 투여시 발생하는 주된 합병증으로 혈관연축 및 뇌수두증의 발생빈도 증가 등이 알려져 있으며 이는 항섬유소용해제에 의해 뇌조내나 지주막하강내 혈관의 용해가 지연됨으로써 야기되는 연축성 물질의 유리 기간의 연장과 지주막염의 증진에 의한 것으로 추정되고 있다⁹⁾²⁰⁾²⁶⁾³⁵⁾.

본 연구에서는 AMCA 비 투여군에서는 25.9%, 투여군에서는 23.3%의 증상적 혈관연축 발생빈도를 보였고 이중 뇌경색으로 진행된 예는 각각 11.6%, 10%로 나타나 조기 수술이 계획된 환자에서 수술전 AMCA의 단기간 투여가 혈관연축 발생에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이는 투여된 AMCA의 전체용량이 혈관연축의 발생빈도를 증가시킬만한 용량에 이르지 않았기 때문이거나, 조기 수술시 시행된 뇌조내 혈관의 제거와 수술 후 충분한 수분공급, 칼슘길항제의 사용 및 필요시 유도성 고혈압의 사용 등에 기인된 것으로 추정된다.

뇌수두증인 경우, 본 연구에서는 AMCA 비 투여군에서는 32.5%에서 일시적 뇌수두증이 관찰되었으며 이중 영구적인 뇌척수액 단락 수술을 요했던 예는 18.2%였다. 투여군에서는 31.7%에서 일시적 뇌수두증이 관찰되었으며 이중 23.3%에서 영구적인 뇌척수액 단락 수술을 요한 것으로 나타나 AMCA 투여군에서 영구적인 뇌척수액 단락 수술을 요한 뇌수두증이 비 투여군에 비해 통계학적 유의성은

없었으나 다소 높게 발생하여 이에 대한 대비가 요구된다.

본 연구에서 나타난 전체적인 치료성적을 보면 AMCA 투여군에서 양호한 군에 속하는 예가 90%를 보인 반면, 비 투여군에서는 76.6%로 나타나 AMCA 투여군에서 향상된 치료 결과를 보였다. 사망의 원인을 분석한 결과, AMCA 투여군에서는 혈관연축에 의한 뇌경색이 66.7%로 가장 많았고 재출혈은 없었던 반면, 비 투여군에서는 혈관연축에 의한 뇌경색과 재출혈이 각각 27.3%로 가장 많아 재출혈이 사망의 주된 원인중의 하나로 나타났다. AMCA 투여군에서 비 투여군에 비해 뇌수두증의 발생빈도가 다소 높게 나타났으나 이로 인해 심한 장애나 사망한 예는 없었다. 따라서 조기수술이 계획된 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에서 AMCA의 부하용량을 포함한 단기간 투여가 뇌수두증 및 혈관연축 발생빈도에 큰 영향을 미치지 않고 재출혈을 감소시켜 전체적인 치료결과를 향상시키는데 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

파열된 뇌동맥류의 조기수술이 계획된 환자에서 수술전까지 단기간에 걸친 항섬유소용해제 투여의 효과를 알아보기 위해 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자 137례에 대하여 60례를 AMCA 투여군으로, 77례를 비 투여군으로 분류하여 재출혈, 증상적 혈관연축, 뇌수두증의 발생빈도 및 전체적인 치료성적을 비교, 분석하였다.

재출혈의 발생빈도는 AMCA 비 투여군에 비해 투여군에서 통계학적으로 유의하게 낮게 나타났고 AMCA의 장기투여에서 증가를 보인 증상적 혈관연축과 뇌수두증의 발생빈도는 양군에서 유의한 차이를 보이지 않았으며 전체적인 치료성적은 AMCA 투여군에서 비 투여군에 비해 보다 양호한 결과를 보였다. 따라서 조기수술이 계획된 뇌동맥류성 지주막하출혈 환자에서 AMCA의 단기간 투여는 재출혈을 감소시켜 전체적인 치료결과를 향상시키는데 도움이 될 것으로 생각된다.

- 논문접수일 : 1999년 11월 15일
- 심사완료일 : 2001년 8월 17일
- 책임저자 : 이 창 영
700 - 712 대구광역시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 신경외과학교실
전화 : (053) 250 - 7332, 전송 : (053) 250 - 7356
E - mail : nslcy@hanmail.net

References

1) Adams HP Jr : *Antifibrinolytics in aneurysmal subarachnoid*

hemorrhage. Do they have a role ? Maybe. Arch Neurol 44 : 114-115, 1987

2) Adams HP Jr, Nibbelink DW, Torner JC, Sahs AL : *Anti-fibrinolytic therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. Arch Neurol* 38 : 25-29, 1981

3) Andersson L, Nilsson IM : *AMCA, a potent haemostatic agent in urinary tract bleeding. Scand J Urol Nephrol* 3 : 169-176, 1969

4) Andersson L, Nilsson IM, Colleen S, Granstrand B, Melander B : *Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. Ann NY Acad Sci* 146 : 642-658, 1968

5) Bergin JJ : *The complications of therapy with epsilon-aminocaproic acid. Med Clin North Am* 50 : 1669-1678, 1966

6) Chandra B : *Treatment of subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysm with tranexamic acid : A double-blind clinical trial. Ann Neurol* 3 : 502-504, 1978

7) Corkill G : *Earlier operation and antifibrinolytic therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Review of recent experience in Tasmania. Med J Aust* 1 : 468-470, 1974

8) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM : *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery* 6 : 1-8, 1980

9) Fodstad H, Forssell A, Liliequist B, Schannong M : *Antifibrinolysis with tranexamic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a consecutive controlled clinical trial. Neurosurgery* 8 : 158-165, 1981

10) Fodstad H, Liliequist B, Schannong M, Thulin CA : *Tranexamic acid in the preoperative management of ruptured intracranial aneurysms. Surg Neurol* 10 : 9-15, 1978

11) Fodstad H, Pilbrant A, Schannong M, Stromberg S : *Determination of tranexamic acid (AMCA) and fibrin/fibrinogen degradation products in cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir* 58 : 1-13, 1981

12) Gibbs JR, Corkill G : *Use of an anti-fibrinolytic agent (tranexamic acid) in the management of ruptured intracranial aneurysms. Postgrad Med J* 47 : 199-200, 1971

13) Hunt WE, Hess RM : *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg* 28 : 14-20, 1968

14) Hunt WE, Miller CA : *The results of early operation for aneurysm. Clin Neurosurg* 24 : 208-215, 1977

15) Imanaga H, Osugi T, Kagawa M, Kita-Mura K : *Fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid in subarachnoid hemorrhage. Neurol Surg (Tokyo)* 5 : 51-58, 1977

16) Jennett B, Bond M : *Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. Lancet* 1 : 480-484, 1975

17) Kassell NF, Drake CG : *Timing of aneurysm surgery. Neurosurgery* 10 : 514-519, 1982

18) Kassell NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G : *Cerebral va-*

- sospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke* 16 : 562-572, 1985
- 19) Kassell NF, Torner JC : *Aneurysmal rebleeding : a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. Neurosurgery* 13 : 479-481, 1983
 - 20) Kassell NF, Torner JC, Adams HP Jr : *Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. J Neurosurg* 61 : 225-230, 1984
 - 21) Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP : *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2 : Surgical results. J Neurosurg* 73 : 37-47, 1990
 - 22) Leipzig TJ, Redelman K, Horner TG : *Reducing the risk of rebleeding before early aneurysm surgery : a possible role for antifibrinolytic therapy. J Neurosurg* 86 : 220-225, 1997
 - 23) Maurice-Williams RS : *Ruptured intracranial aneurysms : has the incidence of early rebleeding been over-estimated ? J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45 : 774-779, 1982
 - 24) Nibbelink DW, Henderson WG, Torner JC : *Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage : Report on a randomized treatment study : IV-A. Regulated bed rest. Stroke* 8 : 202-218, 1977
 - 25) Norlen G, Thulin CA : *The use of antifibrinolytic substances in ruptured intracranial aneurysms. Neurochirurgia (Stuttg)* 12 : 100-102, 1969
 - 26) Park BE : *Spontaneous subarachnoid hemorrhage complicated by communicating hydrocephalus : epsilon-amino-caproic acid as a possible predisposing factor. Surg Neurol* 11 : 73-80, 1979
 - 27) Patterson RH, Harpel P : *The effect of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid on thrombus size and strength in a simulated arterial aneurysm. J Neurosurg* 34 : 365-371, 1971
 - 28) Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F : *The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg* 67 : 329-332, 1987
 - 29) Schisano G : *The use of antifibrinolytic drugs in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol* 10 : 217-222, 1978
 - 30) Torner JC, Kassell NF, Wallace RB, Adams HP Jr : *Pre-operative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy : report of the Cooperative Aneurysm Study. Neurosurgery* 9 : 506-513, 1981
 - 31) Tovi D : *The use of antifibrinolytic drugs to prevent early recurrent aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Acta Neurol Scand* 49 : 163-175, 1973
 - 32) Tovi D, Nilsson IM : *Increased fibrinolytic activity and fibrin degradation products after experimental intracerebral hemorrhage. Acta Neurol Scand* 48 : 403-415, 1972
 - 33) Tovi D, Nilsson IM, Thulin CA : *Fibrinolysis and subarachnoid hemorrhage. Inhibitory effect tranexamic acid : A clinical study. Acta Neurol Scand* 48 : 393-402, 1972
 - 34) Tovi D, Nilsson IM, Thulin CA : *Fibrinolytic activity of the cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. Acta Neurol Scand* 49 : 1-9, 1973
 - 35) Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, Cheah F, Hijdra A, Muizelaar JP, et al : *Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med* 311 : 432-437, 1984
 - 36) Weir B : *Antifibrinolytics in subarachnoid hemorrhage. Do they have a role ? No. Arch Neurol* 44 : 116-118, 1987