

수막 자극 증상으로 내원한 환자에서 두통과 관련된 신경 펩타이드에 대한 연구

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아과

서보길 · 유명환 · 심재원 · 심정연 · 정혜림 · 박문수 · 김덕수

A study of neuropeptides related to headaches in children with meningeal irritation signs

Bo Gil Seo, M.D., Myung Hwan Yoo, M.D., Jae Won Shim, M.D., Jung Yeon Shim, M.D.
Hye Lim Jung, M.D., Moon Soo Park, M.D. and Deok-Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : The headache, one of the symptoms of meningitis, is related to abrupt elevation of intracranial pressure(ICP) or stimulation of intracranial nociceptive structure. However, in cases of mild elevation of ICP or normal findings of cerebrospinal fluid(CSF) analysis, patients sometimes complain of headaches. Therefore, other pathways may contribute to the occurrence of headaches in aseptic meningitis or meningismus. We intend to investigate the role of substance P(SP) and calcitonin gene-related peptide(CGRP) in aseptic meningitis or meningismus.

Methods : We measured leukocyte count, the concentration of protein and glucose in CSF and ICP of patients with meningeal irritation sign. We also measured SP and CGRP levels by using immunoassay. We analyzed the relationship between the presence of headache and the value of SP and CGRP.

Results : The concentrations of CGRP(18.8 ± 10.5 ng/mL) in CSF and ICP(14.8 ± 4.5 cmH₂O) in aseptic meningitis group were significantly higher than in those(14.1 ± 7.4 ng/mL and 12.0 ± 5.1 cmH₂O, respectively) of the meningismus group($P < 0.05$). There was no significant difference in the SP levels between the two groups. In the aseptic meningitis group, the concentrations of SP and CGRP were significantly higher in the normal ICP group than in the elevated ICP group($P < 0.05$).

Conclusion : Headaches in children with aseptic meningitis or meningismus is considered to be related to the elevation of the CSF levels of SP and CGRP. (Korean J Pediatr 2006;49:533-538)

Key Words : Aseptic meningitis, Meningismus, Headache, Substance P, Calcitonin gene-related peptide

서 론

무균성 수막염은 구토, 발열, 두통 등의 증상을 일으키며, 이때 발생하는 두통은 급격한 뇌압 상승이나 사이토카인 분비에 의한 염증반응 및 두개강 내 통증 연관 조직에 의한다고 알려져 왔다¹⁾. 하지만 뇌압상승이 현저하지 않거나 뇌척수액 소견이 정상인 상태에서도 두통을 호소하는 경우가 있으므로 이러한 기전

만으로는 두통 발생을 설명하기 어렵다. 따라서 수막자극증상 환자나 무균성 수막염 환자에서 다른 경로를 통하여서도 두통이 발생하리라 생각된다.

무균성 수막염에 있어 염증반응에 작용하는 사이토카인인 interleukin(IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, tumor necrosis factor- α , granulocyte colony-stimulating factor 등에 관한 연구^{2,3)}는 많이 있으나, 무균성 수막염이나 수막자극증상 환자에서의 두통 유발 경로 및 그 밖의 증상 유발 인자에 관한 연구는 아직 미미한 실정이다.

Substance P(SP)와 calcitonin gene-related peptide(CGRP)는 대표적인 감각 신경 펩타이드(sensory neuropeptides)로서 뇌구조물에 분포하는 삼차신경절 신경섬유에 주로 존재한다⁴⁾.

접수 : 2005년 12월 9일, 승인 : 2006년 2월 27일
책임저자 : 김덕수, 성균관대의대 강북삼성병원 소아과
Correspondence : Deok-Soo Kim, M.D.
Tel : 02)2001-2206 Fax : 02)2001-2199
E-mail : dskim2@skku.edu

이들은 만성 두통 및 편두통 등 각종 두통의 유발 인자로서 알려져 왔으며^{5,6)}, 혈관확장, 염증반응 촉진, 통각수용체 자극 등의 기전을 통해 두통에 관여한다^{7,8)}. 이에 저자들은 무균성 수막염 및 수막자극증상 환자에서의 두통 발생에 있어 SP와 CGRP가 연관되어 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 6월부터 7월까지 수막자극증상을 주소로 강북삼성병원 소아과에 입원한 환자 75명을 대상으로 하였고, 입원 1일째 일반혈액검사 및 뇌척수액 검사를 시행하였다. 수막자극증상은 발열과 함께 두통, 구토, 경부강직 등의 소견을 보이는 것으로 정의하였다. 대상 환자군 중 최소연령은 3세였고, 전체 환자를 무균성 수막염 환자군과 수막자극증상 환자군으로 구분하였다. 무균성 수막염 환자군은 뇌척수액의 백혈구 수가 $5/\text{mm}^3$ 이상이면서 세균 도말 및 배양 검사, 라텍스응집반응검사가 음성이고 뇌척수액의 당, 단백 농도가 정상인 경우로 하였다. 그리고 수막자극증상 환자군은 뇌척수액의 백혈구 수가 $5/\text{mm}^3$ 미만이면서 세균 배양 검사가 음성이고 뇌척수액의 당, 단백 농도가 정상인 경우로 하였다.

뇌압측정은 23계이지 천자바늘로 제 3 요추와 제 4 요추 사이 또는 제 4 요추와 제 5 요추 사이를 천자 후 수압계를 세방향 연결장치에 연결하여 수직으로 세워 측정하였고 협조가 안되는 환자는 보조자가 자세를 유지하도록 하였다. 수막염 환자군에서 뇌압이 $18 \text{ cmH}_2\text{O}$ 이하인 경우는 정상 압력군으로, 초과인 경우는 압력 상승군으로 분류하였다. 무균성 수막염 환자는 45명, 수막자극증상 환자는 30명이었고, 수막염 환자군에서 정상 압력군 환자는 28명, 압력 상승군 환자는 17명이었다.

2. 방법

환자들의 정맥혈을 채취하여 일반 혈액검사를 시행하고, 척수 천자를 시행하여 뇌압을 측정한 후 얻은 뇌척수액으로 백혈구 수와 단백 및 당의 농도를 측정하였다. 일부는 -20°C 로 보관하였다가 SP와 CGRP의 농도를 다음과 같은 방법으로 측정하였다.

1) Substance P의 측정

뇌척수액 SP의 농도는 SP 면역분석 키트(R&D Systems, Inc., USA)를 이용하여 측정하였다. 먼저 96 well microtiter plates에 환자의 뇌척수액을 $50 \mu\text{L}$ 씩 넣고, substance P 접합체 $50 \mu\text{L}$ 와 substance P 항체 용액 $50 \mu\text{L}$ 를 첨가하여 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 그 후 완충액 $200 \mu\text{L}$ 로 3번 세척한 후 pNPP 기질 $200 \mu\text{L}$ 를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 마지막으로 정지액 $50 \mu\text{L}$ 로 반응을 종료시키고, 450 nm 에서 ELISA 판독기로 흡광도(optical density) 값을 읽은 후 표준 곡선을 통하여 SP 농도를 구하였다. SP의 검출 한계치는 0 pg/mL 였으며 이 이하값은 존재하지 않았다.

2) Calcitonin gene-related peptide의 측정

뇌척수액의 CGRP의 농도는 CGRP 효소 면역분석 키트(Phoenix Pharmaceuticals, Inc., USA)를 이용하여 측정하였다. 먼저 96 well microtiter plates에 환자의 뇌척수액을 $50 \mu\text{L}$ 씩 넣고, 일차 항혈청 $25 \mu\text{L}$ 와 biotinylated peptide $25 \mu\text{L}$ 를 첨가하여 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 그 후 완충액 $300 \mu\text{L}$ 로 5번 세척한 후 streptavidin-horseradish peroxidase 용액 $100 \mu\text{L}$ 를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 다시 완충액 $300 \mu\text{L}$ 로 6번 세척한 후 실온에서 1시간 동안 방치하였다. 마지막으로 2N HCl $100 \mu\text{L}$ 로 반응을 종료시키고, 450 nm 에서 ELISA 판독기로 흡광도 값을 읽은 후 표준 곡선을 통해 CGRP 농도를 구하였다. CGRP의 검출 한계치는 0.01 ng/mL 였으며 이 이하값으로 나온 한 개의 데이터는 0으로 처리하였다.

3. 통계처리

모든 검사 결과는 평균치와 표준편차로 표기하였고, 통계 분석은 통계 프로그램인 SPSS version 12.0를 이용하였다. 무균성 뇌수막염 환자군과 수막자극증상 환자군간의 뇌척수액 SP, CGRP의 농도 비교 및 뇌수막염 환자군에서 정상 압력군과 압력 상승군의 뇌척수액 SP, CGRP의 농도 비교에는 Student's t-test를 이용하였다. 그리고 뇌압에 따른 뇌척수액 SP, CGRP의 농도 비교에는 Pearson 상관분석법을 사용하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결과

1. 연령 및 성별 분포

무균성 수막염 환자군의 연령은 7.5 ± 2.7 세였고, 남아 24명, 여아 21명으로 남녀비는 1.14:1이었다. 수막자극증상 환자군의 연령은 6.9 ± 2.0 세였고, 남아 15명, 여아 15명으로 남녀비는 1:1이었다.

2. 임상 증상

입원 당시 임상증상은 무균성 수막염 환자군의 경우 발열과 두통, 구토, 복통 순이었고 경부강직은 68.8%에서 보였다. 수막자극증상 환자군의 경우에는 발열, 두통, 구토, 복통 순이었으며 경부강직은 20%에서만 나타났다(Table 1). 수막자극증상 환자

Table 1. Clinical Manifestations of Study Population

Symptoms and signs	Number of patients(%)	
	Meningitis group	Meningismus group
Fever	45(100.0)	30(100.0)
Headache	45(100.0)	27(90.0)
Vomiting	38(84.4)	22(73.3)
Abdominal pain	4(8.9)	4(13.3)
Neck stiffness	31(68.8)	6(20.0)

Table 2. Laboratory Findings in Cerebrospinal Fluid and Serum in Patients

	Meningitis group	Meningismus group
Number of patients	45	30
Cerebrospinal fluid		
Leukocyte count(/mm ³)	106.2±199.5	1.1±1.1
Glucose level(mg/dL)	62.6±7.8	60.7±11.3
Protein level(mg/dL)	38.9±21.4	22.3±7.4
Blood		
Leukocyte count(/mm ³)	9,888.2±4,221.6	11,929.0±4,892.8

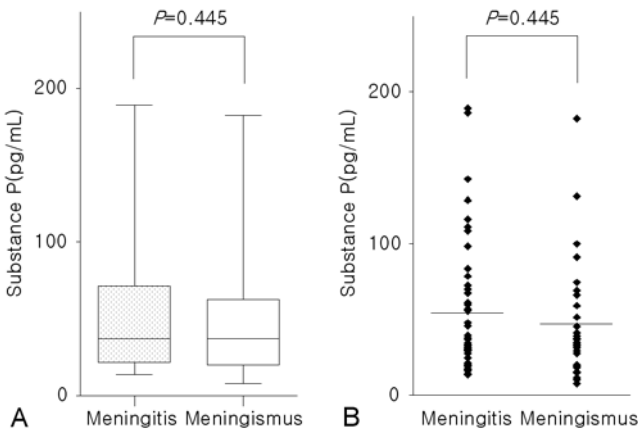


Fig. 1. There was no statistical significance in the concentration of substance P between meningitis group and meningismus group.

군의 질병 구성을 살펴보면 급성 인두편도염 24명(80.0%), 급성 부비동염 5명(16.7%), 로타 바이러스 감염 1명(3.3%)이었다.

3. 뇌척수액의 일반검사 소견

무균성 수막염 환자군의 척수천자시 압력은 14.8±4.5 cmH₂O 이었고, 뇌척수액의 백혈구 수는 106.2±199.5/mm³, 단백 농도는 38.9±21.4 mg/dL, 혈액 백혈구 수는 9,888.2±4,221.6/mm³ 이었다. 반면, 수막자극증상 환자군의 척수천자시 압력은 12.0±5.1 cmH₂O, 뇌척수액 백혈구 수는 1.1±1.1/mm³, 단백농도는 22.3±7.4 mg/dL, 혈액 백혈구 수는 11,929.0±4,892.8/mm³이었다(Table 2).

4. 수막염 환자군과 수막자극증상 환자군의 뇌척수액 SP와 CGRP의 비교

두 군에서의 SP의 농도는 뇌수막염 환자군에서 54.5±44.2 pg/mL이었고, 수막자극증상 환자군에서는 47.1±38.2 pg/mL이었다. 두 군간의 SP 농도는 통계적으로 차이는 없었다(Fig. 1). 하지만, 두 군에서의 CGRP의 농도는 뇌수막염 환자군에서 18.8±10.5 ng/mL으로 수막자극증상 환자군에서의 14.1±7.4 ng/mL보다 통계적으로 유의하게 높았다(P<0.05)(Fig. 2).

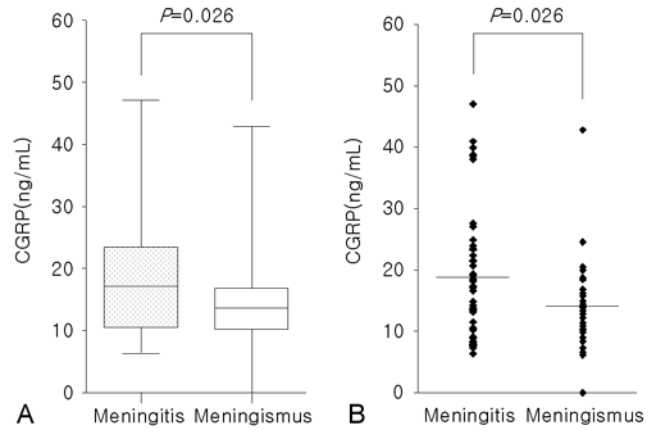


Fig. 2. The concentration of calcitonin gene-related peptide in meningitis group was significantly higher than in meningismus group.

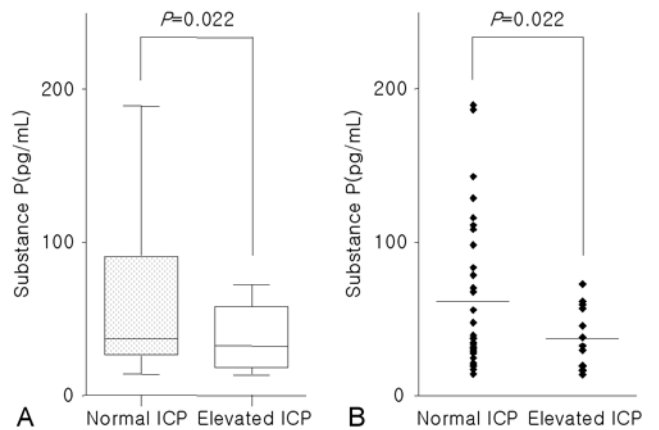


Fig. 3. The concentration of substance P in normal intracranial pressure group was significantly higher than in elevated intracranial pressure group. Normal ICP: intracranial pressure ≤18 cmH₂O, Elevated ICP: intracranial pressure >18 cmH₂O.

5. 수막염 환자군에서 뇌압에 따른 SP, CGRP의 비교

뇌수막염 환자군에서 정상 압력군과 압력 상승군의 SP 농도는 각각 61.6±49.3 pg/mL, 37.0±20.2 pg/mL였고, CGRP 농도는 각각 20.4±11.6 ng/mL, 14.9±5.7 ng/mL으로 정상 압력군에서 SP와 CGRP 농도가 유의하게 높았다(P<0.05)(Fig. 3, 4). 그러나 뇌압과 SP, CGRP 농도간의 유의한 양 또는 음의 상관관계는 보이지 않았다.

고 찰

무균성 수막염에서는 T림프구와 단핵구가 증가하고, 세균성 수막염에 비해 미약하지만 TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, INF-γ 등의 사이토카인과 monocyte inflammatory protein-1α, RANTES, growth-related oncogene-α, monocyte chemoat-

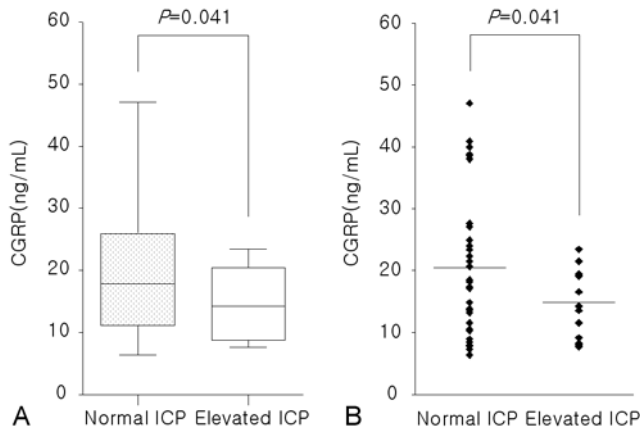


Fig. 4. The concentration of calcitonin gene-related peptide in normal intracranial pressure group was significantly higher than in elevated intracranial pressure group. Normal ICP: intracranial pressure ≤ 18 cmH₂O, Elevated ICP: intracranial pressure > 18 cmH₂O.

tractant protein-1, interferon-inducible cytokine-10과 같은 케모카인이 방출되어 염증반응이 생긴다고 알려져 왔다⁹. 그리고 최근에는 단백 배열 분석법(protein array analysis)의 발달에 힘입어 무균성 수막염에서 monocyte chemoattractant protein-8, thrombopoietin, vascular endothelial growth factor 등도 증가하는 것으로 밝혀졌다¹⁰. 이러한 여러 가지 사이토카인 및 케모카인에 의한 염증반응과 뇌압상승에 의해 두통 등의 수막염 증상이 유발된다¹¹. 그러나 염증반응에 의한 구체적인 통증 유발경로 및 그 밖의 증상 유발인자에 관한 연구는 아직 미미한 실정이다.

본 연구에서는 편두통 유발인자로 주로 연구되고 있는 감각신경 펩타이드인 SP와 CGRP가 수막염 및 수막자극증 환자에서의 두통과 어떤 상관관계가 있는지 알아보하고자 하였다. 두 물질에 대해 살펴보면 우선 SP는 11개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 신경 말단에서 혈관확장과 체액 혈관 외 유출 및 주화성을 촉진하여 대식세포, 단핵백혈구, 비만세포, 림프구, 혈소판 등을 활성화시킨다^{7, 11, 12}. 또한 미세 혈관 내피세포에 있는 내피 백혈구 세포유착분자의 발현을 유도하는 등 염증 유발 펩타이드로서 작용한다⁷. 말초에서는 직접 통각수용체에 작용하기도 하고 IL-1, IL-6, TNF- α 와 같은 매개체 방출을 자극하기도 한다¹³. SP와 함께 대표적인 감각신경 펩타이드인 CGRP는 37개의 아미노산으로 구성되어 있으며 SP를 방출하는 것과 동일한 capsaicin-sensitive sensory neuron에 위치하는 calcitonin gene의 대사과정 산물이다. CGRP는 강력한 혈관확장제로서 SP와 달리 IL-1의 부종 작용을 강화하고 백혈구를 활성화시켜 내피세포에 부착하는 것을 돕는다^{14, 15}. 감각 수용체에서 SP와 CGRP는 비슷한 부위에 공존하면서 상호작용을 하게 되는데, CGRP는 SP의 방출을 돕고 SP에 의한 통각을 더 예민하게 느끼도록 상승작용을 하며 SP 파괴를 막아 작용시간을 연장시킨다^{8, 16}. 따라서 SP와 CGRP의 역할은 크게 혈관확장, 염증반응 촉진, 통각 수용체

자극이라는 3가지로 나누어질 수 있으며 이 3가지 모두가 두통 유발과 관련이 있다.

편두통 환자에서 두통이 있을 때 두개 혈관과 경막에 분포하는 삼차신경계에서 SP, CGRP, vaso-inhibitory peptide가 방출되는데¹⁷, 이들에 의해 뇌혈관장벽이 파괴되고 혈관확장이 유발되며 나아가 삼차신경 말단을 자극하게 되는 신경유발성 염증(neurogenic inflammation)이 일어나게 된다. 그리고 이러한 신경유발성 염증에 의해 시상과 대뇌피질로 통증 신호가 전달되어 두통을 유발한다¹⁸. 여러 신경염증성 단백질 중에서 특히 CGRP가 의미있게 증가하는 것으로 알려져 있다⁵. 세균성 수막염에서도 수막의 신경 섬유에서 CGRP와 SP의 방출이 증가하게 되는데, 특히 CGRP 수치가 의미있게 상승한다. 이들은 직접 수막의 통각 수용체를 자극할 뿐 아니라 세균성 뇌수막염 초기에 일련의 염증반응을 촉발시킨다¹⁹.

수막염 의증으로 입원하는 환자들은 뇌척수액 검사 후 세균성 및 무균성 수막염 환자군과 수막자극증상 환자군으로 분류된다. 이 중 무균성 수막염 환자군에서 뇌압이 별로 높지 않거나 뇌척수액 소견이 거의 정상에 가까운 환자들과 수막자극증상 환자군에서 뇌압상승이 현저하지 않은데도 두통을 호소하는 경우가 흔히 있다. 따라서 저자들은 이들에서의 두통 발생에 관여하는 신경 펩타이드에 관한 연구를 수행하였다.

뇌척수액에서 SP와 CGRP의 정상 수치 값은 현재 정립되어 있지 않고, 본 연구에서는 정상 대조군 데이터를 확보하지 못하였다. 다른 논문에서 보고된 정상 대조군의 수치는 평균 연령 43.6세를 대상으로 한 한 연구에서 SP의 농도는 1.9 ± 0.37 pg/mL였고, CGRP의 농도는 11.35 ± 2.58 pg/mL였다²⁰. 평균 연령 51.4세를 대상으로 한 또 다른 연구에서는 SP 농도가 24.1 ± 7.2 pg/mL였다²¹. 실험 조건 및 대조군의 연령대에 차이가 있어 정확한 비교는 어려우나, 본 연구의 SP와 CGRP의 농도가 앞서 언급한 두 연구의 정상 대조군 수치에 비해서 높았다.

본 연구에서 무균성 수막염 환자군과 수막자극증상 환자군간의 SP 농도는 통계적으로 차이가 없었으나, CGRP 농도는 수막염 환자군에서 의미있게 높았다. SP 농도가 두 환자군에서 큰 차이가 없었고, 두통도 유사하게 호소하였던 점으로 보아 두 환자군에서 동일하게 상승된 SP가 통각 수용체에 직접 작용하여 두통을 유발했을 가능성이 있음을 생각해 볼 수 있다. 그러나 CGRP와 SP가 서로 상호작용을 하고 각각 두통에 어느 정도로 기여하는지 밝혀져 있지 않기 때문에 일반화하기는 어렵다. 또한, 수막염에서 두통을 일으키는 기전 중 뇌압 상승이 중요한 역할을 차지한다고 볼 때 정상 압력군에서는 두통 증상이 거의 없어야 하지만, 실제로는 정상 압력군에서도 두통을 호소하는 환자가 상당수 있었다. 그리고 수막염 환자군 중 정상 압력군과 압력 상승군의 SP와 CGRP의 농도를 비교했을 때, 정상 압력군에서 이들의 농도가 의미있게 올라가 있었다. 이것은 SP와 CGRP를 두통을 유발하는 인자의 하나로 유추할 수 있음을 의미한다. 즉, 편두통, 군집성 두통, 만성 반복성 두통 등 여러 두

통 환자군에서 SP와 CGRP의 농도가 상승하여 두통을 유발시키는 기전과 유사한 것으로 생각해 볼 수 있다.

종합해 보면, 본 연구에서 수막염 환자군의 SP와 CGRP 농도는 다른 연구에서의 정상 대조군 농도보다 의미있게 높았고, 수막염 환자군과 수막자극증상 환자군에서 SP 농도가 큰 차이가 없었다. 또한 수막염 환자군 중 정상 압력군에서 압력 상승군보다 SP와 CGRP의 농도가 의미있게 높았으며, SP와 CGRP는 일차성 두통 질환에서 중요한 두통 유발인자로 여겨지고 있다. 이로써 무균성 수막염 환자군이나 수막자극 증상군에서 발생하는 두통은 여러 다른 인자들과 함께 SP와 CGRP의 활성화와도 관련이 있으리라 판단된다.

하지만 본 연구에서 여러 가지 제한점이 있었는데, 두통의 정도나 기간에 대한 조사가 포함되지 않았고, 동일 연령대에서의 정상 대조군의 자료가 없었다. 대상군의 나이를 고려해 볼 때 객관성이 떨어질 수도 있으나 SP, CGRP 수치와 두통 정도의 비례관계를 알아보기 위해서는 두통이 거의 없는 경우에서 가장 심한 경우까지 수치화하여 설문조사 할 필요가 있었다. 또한 증상 소실 후 SP와 CGRP의 수치 변화를 볼 수 있는 자료를 확보하지 못한 것도 제한점이다.

현재까지 보고된 연구 중에 편두통, 긴장성 두통 등 여러 비감염성 원인의 두통에서 SP, CGRP의 역할에 대한 자료는 많이 발표되고 있다. 이에 반해 수막염, 감염성 열성 질환으로 인한 수막자극증 등 감염성 질환으로 인한 두통에서 이들의 역할에 대한 보고는 거의 없는 실정이다. 본 연구에서는 이러한 감염성 질환에 동반된 두통에서 신경 펩타이드의 역할 및 연관성에 대해 알아보고자 하였으며, 아직 뚜렷한 연관성이 있다는 결론을 내리기에는 미흡한 점이 많은 것으로 사료된다. 향후에는 이러한 여러 제한점을 해결하고 뇌내 혈관의 투과성 및 염증 기전에 관여하는 사이토카인이나 케모카인 등과의 상호 작용에 대해서도 함께 연구가 수행되면 좋을 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 무균성 수막염은 구토, 발열, 두통 등의 증상을 일으키며, 이때 발생하는 두통은 급격한 뇌압 상승이나 두개강 내 통증 연관 조직에 의한다고 한다. 하지만, 뇌압상승이 현저하지 않거나, 뇌척수액 조건이 정상인데도 두통을 호소하는 경우가 있어 수막염에서의 두통이 다른 경로를 통하여서도 발생하리라 생각된다. 이에 저자들은 두통 유발과 관련이 있는 SP와 CGRP의 뇌척수액 농도를 측정하여 무균성 수막염 및 수막자극증상에서의 역할 여부를 알아보려고 하였다.

방 법 : 2005년 6월부터 7월까지 수막자극증상이 있어 방문한 환자 75명을 대상으로 척수 천자를 시행하여 뇌압을 측정하고 얻은 뇌척수액 중 일부는 백혈구 수와 단백 및 당의 농도를 측정하고, 일부는 -20℃로 보관하였다가 SP 면역분석 키트(R&D Systems, Inc., USA)와 CGRP 효소 면역분석 키트(Phoenix

Pharmaceuticals, Inc., USA)를 이용하여 뇌척수액 농도를 측정하였다. 전체 환자를 뇌척수액의 백혈구 증가가 있었던 경우는 수막염 환자군으로, 정상 소견이었던 경우는 수막자극증상 환자군으로 구분하였고, 수막염 환자군에서 뇌압이 18 cmH₂O 이하인 경우는 정상 압력군으로, 초과인 경우는 압력 상승군으로 분류하였다. 통계 분석은 각 군에서의 비교를 위해서 Student's t-test, Pearson 상관분석법을 이용하였고 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과 : 수막염 환자군의 연령은 평균 7.5세였고, 척수천자시 압력은 14.8±4.5 cmH₂O, 뇌척수액 백혈구 수는 106.2±199.5/mm³, 단백농도는 38.9±21.4 mg/dL, 혈액 백혈구 수는 9,888.2±4,221.6/mm³이었다. 반면, 수막자극증상 환자군의 연령은 평균 6.9세였고, 척수천자시 압력은 12.0±5.1 cmH₂O, 뇌척수액 백혈구 수는 1.1±1.1/mm³, 단백농도는 22.3±7.4 mg/dL, 혈액 백혈구 수는 11,929.0±4,892.8/mm³이었다. 두 군에서의 SP와 CGRP의 농도는 수막염군에서 각각 54.5±44.2 pg/mL, 18.8±10.5 ng/mL이었고, 수막자극증상군에서는 47.1±38.2 pg/mL, 14.1±7.4 ng/mL이었다. 수막염과 수막자극증상 환자군에서의 SP 농도는 통계적으로 차이는 없었으나 CGRP 농도는 통계적으로 수막염군에서 높았다(P<0.05). 또한, 수막염 환자군에서 뇌압에 따라 비교했을 때 SP와 CGRP 농도가 정상 압력군에서 유의하게 높았다(P<0.05).

결 론 : 무균성 수막염이나 수막자극증에서 발생한 두통은 바이러스 감염으로 인한 SP와 CGRP의 활성화와 관련이 있으리라 판단된다. 하지만 본 연구에서는 정상 대조군 및 두통의 정도나 기간, 증상 회복 후 수치변화에 대한 자료가 포함되어 있지 않았고, 두통에 영향을 줄 수 있는 다른 케모카인이나 사이토카인이 고려되지 않았다. 따라서 향후에는 이런 제한점을 해결하고, 뇌내 혈관의 투과성과 관련이 있는 여러 물질에 대해서도 함께 연구가 수행되면 좋을 것으로 생각된다.

References

- 1) Peltrone F, Vitola AL. Intracranial infections. In: Guidetti V, Russell G, Sillanpää M, Winner P, editors. Headache and migraine in childhood and adolescence. 1st ed. London: Martin Dunitz Ltd, 2002:385-401.
- 2) Ju EJ, Ahn IC, Lee JH. The clinical significance of cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in viral meningitis. J Korean Pediatr Soc 2000;43:496-501.
- 3) Park BC, Shim JY, Lee JM, Park JY, Yoon MJ, Jung HR, et al. Changes of interleukin-10 and granulocyte colony-stimulating factor in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis. J Korean Pediatr Soc 1999;42:1676-82.
- 4) Edvinsson L. Sensory nerves in man and their role in primary headaches. Cephalalgia 2001;21:761-4.
- 5) Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in headache. Eur J Neurol 1998;5:329-41.
- 6) Trang T, Quirion R, Jhamandas K. The spinal basis of

- opioid tolerance and physical dependence: involvement of calcitonin gene-related peptide, substance P and arachidonic acid-derived metabolites. *Peptides* 2005;26:1346-55.
- 7) Vishwanath R, Mukherjee R. Substance P promotes lymphocyte-endothelial cell adhesion preferentially via LFA-1/ICAM-1 interactions. *J Neuroimmunol* 1996;71:163-71.
 - 8) Le Graves P, Nyberg F, Terenius L, Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide is a potent inhibitor of substance P degradation. *Eur J Pharmacol* 1985;115:309-11.
 - 9) Täuer MG, Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications. *Clin Infect Dis* 1999;28:1-12.
 - 10) Kastenbauer D, Angele B, Sporer B, Pfister HW, Koedel U. Patterns of protein expression in infectious meningitis: a cerebrospinal fluid protein array analysis. *J Neuroimmunol* 2005;164:134-9.
 - 11) Ruff MR, Wahl SM, Pert CB. Substance P receptor mediated chemotaxis of human monocytes. *Peptides* 1985;6:107-11.
 - 12) Graham GJ, Stevens JM, Page NM, Grant AD, Brain SD, Lowry PJ, et al. Tachykinins regulate the function of platelets. *Blood* 2004;104:1058-65.
 - 13) Schaible HG, Rosso AD, Marco MC. Neurogenic aspects of inflammation. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:77-101.
 - 14) Buckley TL, Brain SD, Collins PD, Williams TJ. Inflammatory edema induced by interactions between IL-1 and the neuropeptide calcitonin gene related peptide. *J Immunol* 1991;146:3424-30.
 - 15) Sung CP, Arleth AJ, Aiyar N, Bhatnagar PK, Lysko PG, Feuerstein G. CGRP stimulates the adhesion of leukocytes to vascular endothelial cells. *Peptides* 1992;13:429-34.
 - 16) Oku R, Satoh M, Fujii N, Otaka A, Yajima H, Takagi H. Calcitonin gene-related peptides promotes mechanical nociception by potentiating release of substance P from spinal dorsal horn in rats. *Brain Res* 1987;403:350-4.
 - 17) Schreiber CP. The pathophysiology of primary headache. *Prim Care Clin Office Pract* 2004;31:261-76.
 - 18) Hamon M, Bourgoin S. Role of serotonin and other neuroactive molecules in the physiopathogenesis of migraine: current hypotheses. *Pathol Biol* 2000;48:619-29.
 - 19) Hoffmann O, Keilwerth N, Bille MB, Reuter U, Angstwurm K, Schumann RR, et al. Triptans reduce the inflammatory response in bacterial meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:988-96.
 - 20) Paola S, Andrea A, Ardesio F, Virgilio G. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology* 2001;57:132-4.
 - 21) Michael D, Peter S, Inga H, Bernd LF, Isabella H, Klaus L. Substance P in serum and cerebrospinal fluid of depressed patients: no effect of antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 2005;136:1-6.