

뇌수막염에서 발생한 뇌부종 치료에서 고장성 식염수 비교

부산의료원 소아과

김형수·김희라

Comparison of hypertonic saline treatment in meningitis with cerebral edema

Hyung Su Kim, M.D. and Hee Ra Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Busan Medical Center

Purpose : Cerebral edema in meningitis is a potentially complication. Hypertonic saline of various concentrations are frequently used to treat cerebral edemas in meningitis. We analyzed the safety and efficacy of osmotic therapy in cerebral edema by comparison of various hypertonic saline concentrations and mannitol.

Methods : The medical records of 42 patients, who were followed up in the Department of Pediatrics, Busan Medical Center, from Jan. 2002 to Oct. 2005, were analyzed retrospectively. We measured intracranial pressure, mean flow velocity, and various laboratory parameters.

Results : In cerebral edema developed in meningitis, intracranial pressure and symptoms were improved in treatment of hypertonic saline and mannitol. Serial bolus infusion of 3 percent hypertonic saline resulted in the best outcome. There was not a statistically considerable difference on the mean values of the intracranial pressure gap. On transcranial doppler, mean flow velocity was increased and pulsatility index was decreased. Laboratory findings (osmolality, Na, Cl, pH, lactic acid, Ca) were different during the treatment period as opposed to K, Hb, bicarbonate, base excess. There was not a specific form of hypertonic saline used in meningitis treatment with cerebral edema.

Conclusion : The therapy for cerebral edema in meningitis remains largely empirical. Serial bolus infusion of 3 percent hypertonic saline is better than other hypertonic salines. Various concentrations and different infusion methods of hypertonic saline statistically does not influence the result of treatment. More research aimed at improving cerebral edema treatment is needed to identify new, effective forms of treatment. (*Korean J Pediatr* 2006;49:1275-1281)

Key Words : Meningitis, Cerebral Edema, Hypertonic Saline

서론

뇌수막염은 뇌와 척수를 둘러싸는 막의 염증으로 바이러스, 세균, 진균, 기생충 등이 그 원인이다. 바이러스 뇌수막염의 경우 *enterovirus*가 주 원인 바이러스이다¹⁾. 세균성 뇌수막염의 경우는 연령에 따라 그 원인균이 달라지는데, 신생아의 경우 가장 흔한 원인균은 group B *streptococci*와 *gram negative enteric bacilli* 등이 있다^{2,3)}. 영아와 어린 소아의 경우 *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, 그리고 *Haemophilus*

influenzae b형이 가장 흔한 원인균이다. 5세 이상의 소아에 있어서는 *S. pneumoniae* 그리고 *N.meningitidis*가 주된 원인균이다. 미국의 경우 바이러스 뇌수막염은 매년 30,000-50,000명 정도가 발생하는 것으로 추정되고 있으며, 세균성 뇌수막염은 미국에서 매년 3,000명 정도 이환되고 있다⁴⁾. 10만명당 1-2명을 발생률로 볼 때 우리나라도 매년 약 500명 정도의 이환이 있을 것으로 추정된다.

뇌수막염은 염증과정의 결과로 발생하는 뇌부종으로 인한 뇌압상승이 주된 특징이다.

뇌부종은 뇌용적의 상승의 결과로 초래되는 전체 뇌 수분양의 병리적 증가로 정의 되어지고 환자의 임상양상에 기초하여 뇌부종의 정도를 알기는 어렵다. 뇌 영상 검사로 뇌부종을 진단할 수 있고 뇌부종의 발달과 진행은 뇌압상승을 초래하여 의식의 저하를 초래한다.

접수 : 2006년 8월 10일, 승인 : 2006년 10월 2일

책임저자 : 김형수, 부산의료원 소아과

Correspondence : Hyung Su Kim, M.D.

Tel : 051)607-2216 Fax : 051)507-3000

E-mail : h660216@chol.com

이러한 뇌압상승은 혈액, 뇌척수액 용적을 포함하여 뇌부종을 줄임으로써 조절할 수 있다. 이러한 환자는 뇌관류 압력 조절, 진정, 삼투성 이뇨로 치료된다^{5, 6)}.

현재 뇌수막염의 뇌부종 치료는 mannitol과 고장성 식염수가 많이 사용되고 있다. 고장성 식염수는 여러 가지 농도와 다양한 투입방법이 있을 수 있는데 아직 가장 이상적인 투여형태가 밝혀져 있지 않다. 본 연구에서는 만 3년 10개월 동안 부산의료원 소아과에 내원한 뇌수막염 환자 중 뇌부종이 발생하였던 환자 42명을 대상으로 다양한 고장성 식염수의 가장 효과적인 투여 형태에 대하여 후향적으로 조사하였다. 그리고 뇌압, 뇌의 혈류 속도, 다양한 실험실 소견 및 증상과 징후에 대하여도 함께 분석하였다

대상 및 방법

1. 대상

2002년 1월부터 2005년 10월까지 46개월 동안 부산의료원 소아과에 발열, 두통, 구토를 주소로 내원한 15세 미만의 소아에서 뇌수막염으로 진단된 283명 중에서 뇌부종의 발생으로 입원치료를 받았던 42례를 대상으로 하였다. 대상환자 중 남아가 22명(52.4%)이고 여아는 20명(47.6%)이었다. 평균 연령은 5.35±3.29세이었다(Table 1).

2. 방법

뇌수막염의 정의는 발열, 두통, 구토와 같은 임상증상이 있으면서 뇌척수액 검사소견상 세포증다증이 관찰된 경우 또는 세포배양검사와 real time PCR(polymerase chain reaction)에서 원인이 발견된 경우를 뇌수막염이라 진단하였다.

유두부종 및 경련등의 국소적인 신경학적 이상이나 심혈관계의 불안정 증상이 있을 경우 뇌농양이나 전반적인 뇌부종을 배제하기 위해 뇌척수액 검사전에 컴퓨터단층 촬영 혹은 자기공명영상 촬영을 시행하였으며, 뇌부종은 컴퓨터단층 촬영상 비정상적 저밀도 신호 혹은 자기공명영상 촬영후 T1 강조영상에서 고신호강도와 T2 강조영상에서 저신호강도로 하였으며 방사선과 전문의에 의해 판독된 경우로 하였다. 뇌압상승은 신생아 및 영아의 경우 1.32 kPa 이상일때, 소아에서는 1.98 kPa 이상일 경우로 하였다. 뇌척수액의 세포증다증은 0-1세인 경우 10/μL 이

상일때, 1-3세인 경우 0-8/μL 이상일때, 3세이상인 경우 5/μL 이상일때로 정의하였다. 뇌압은 치료 첫날과 치료 4일째 각각 2번 측정하였고 뇌척수액 manometer를 이용하였다. 대상환자 전원이 뇌압측정에서 뇌압이 상승된 것으로 나타났고 뇌압상승의 임상증상을 가지고 있었다.

대상 환자의 선정에 있어서 임상증상 및 뇌 영상 소견이 최대의 유사한 환자가 선정되도록 노력하였다. 고장성 식염수 치료군과 20% mannitol 치료군의 구분은 혈청 osmolarity를 측정하여 285 mosm/L 이상은 고장성 식염수를 투여하였고 그 미만은 20% mannitol을 사용하였다⁷⁾. 3% 고장성 식염수 농축괴(bolus), 3% 고장성 식염수 연속적 농축괴(serial bolus), 7.5% 고장성 식염수 농축괴, 7.5% 고장성 식염수 연속적 농축괴 각각의 치료의 분류기준은 혈청 sodium 농도 140 mEq를 기준으로 그 이상은 3%로 하고 미만은 7.5%로 하였다. 투여방법에서 농축괴에서는 mannitol과 3% 고장성 식염수의 경우 하루 투여양(9.33 mL/kg)을 30분에 걸쳐 투여하였고 7.5% 고장성 식염수는 4 mL/kg를 30분에 걸쳐 투여하였다. 연속적 농축괴의 경우 하루 투여양을 4-6시간 간격으로 나누어 투여하였으며, 여러 임상증상 및 징후를 참조하여 투여방법을 결정하였다.

임상증상 및 징후의 호전유무를 양호한 결과군과 불량한 결과군으로 나누었으며, 내원시 대표적 임상증상 및 징후 11가지 중 50%를 기준으로 증상 및 징후 호전유무를 치료 4일째 판단하였다⁸⁾.

Transcranial doppler(TCD)를 시행하여 2 MHz의 탐식자(TC 22, SciMed, Bristol, United Kingdom)로 환자를 가능한 한 반양와위 자세를 취한 후 측두부창을 통해 중뇌동맥의 평균 혈류 속도(mean flow velocity, MFV)와 pulsatility index(PI)를 측정된 결과를 분석하였다.

모든 자료의 정리와 분석은 SPSS(version 12.0; Chicago, Illinois, USA)로 하였으며 paired t-test, one-way ANOVA를 이용하여 자료를 분석하였을 때 P값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

뇌수막염환자 283명중 뇌부종으로 판독된 신생아, 영유아, 소아 42명 중 남아가 22명(52.4%)이고 여아 20명(47.6%)이었다. 연령분포는 1개월부터 14세까지 다양하였다. 평균연령은 5.35±3.29세이었다. 임상증상으로 발열 41례(97%), 두통 39례(92%), 구토 30례(71%), 경련 20례(47%), 기면 15례(35%), 경부강직 15례(35%), 복통 15례(35%), 기침 15례(35%), 보챔 12례(28%), 수두증 5례(11%)가 있었다. 상기환자 모두 컴퓨터단층촬영 혹은 자기공명영상 상에서 뇌부종으로 판독되었으며 뇌압상승의 임상소견을 가지고 있었다.

Table 1. Gender and Age of Patients

	20% Mannitol (n=8)	3% HSB (n=8)	3% HSSB (n=9)	7.5% HSB (n=8)	7.5%HSSB (n=9)
Age	5.3±3.2	5.4±3.6	5.1±2.9	5.8±3.8	5.1±3.3
Gender (M/F)	4:4	4:4	5:4	4:4	5:4

Abbreviations: HSB, Hypertonic saline bolus; HSSB, Hypertonic saline serial bolus

2. 다양한 고장성 식염수 치료에 따른 증상 및 징후의 변화

대상환아 42례를 치료 4일째 증상 및 징후로 분석한 결과는 5가지 치료방법중 3% 고장성 식염수 농축과 치료법과 3% 고장성 식염수 연속적 농축과 그리고 7.5% 고장성 식염수 연속적 농축과 주입 치료법이 양호한 결과군이 더 많았으며 통계학적으로 유의한 결과를 보여주었다($P<0.05$, Fig. 1).

3. 다양한 고장성 식염수 치료에서 뇌압상승 치료 효과

대상환아 42례를 치료 첫날과 4일의 뇌압 측정치로 분석한 결과는 20% mannitol 치료군에서 뇌압하강 차이는 약 1.59 kPa, 3% 고장성 식염수 농축과 주입군에서 약 1.61 kPa, 3% 고장성 식염수 연속적 농축과 주입군에서 약 1.86 kPa, 7.5% 고장성 식염수 농축과 주입군에서 약 1.59 kPa, 7.5% 고장성 식염수 연속적 농축과 주입군에서 약 1.85 kPa의 뇌압하강수치의 차이를 보였다. 3% 고장성 식염수를 연속적으로 주입한 군에서 뇌압이 가장 많이 하강하였다. 20% mannitol과 고장성 식염수를 이용한 뇌부종 치료가 뇌압 강하에 효과적이었다($P<0.05$). 3% 고장성 식염수 연속적 농축과 주입 방법이 가장 우수한 결과를 보여주었으며 그 다음으로 7.5% 고장성 식염수 농축과 주입방법이 좋은 결과를 보여주었다. 하지만 5가지 치료방법에서 통계학적인 의미는 없었다($P=0.31$, Fig. 2).

4. 다양한 고장성 식염수 치료에서 Transcranial doppler 에 의한 MFV와 PI

모든 대상환아에서 삼투성 치료로 인해 뇌압이 떨어짐으로 인한 뇌관류압력의 증가로 Transcranial doppler에 의한 MFV는 상승된 결과를 보여주었으나($P<0.05$) 5가지 치료방법에 있어 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.99$). P.I.는 수축기와 이완기속도의 차이를 평균속도로 나눈 것으로 뇌압하강시 그 수치가 떨어진다. 이번 연구에서 5가지 방법 모두 떨어진 수치를 보여주었으며($P<0.05$), 5가지 방법사이의 떨어진 값의 평균의 비교에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.59$, Table 2).

5. 다양한 고장성 식염수 치료에서 치료기간 동안 검사결과치 비교

모든 대상환아에서 치료 첫날과 4일의 혈청 검사결과치를 비교 분석하였다. 나트륨, 칼륨, 염소, 수소이온농도, 혈색소, 젖산, 몰삼투압농도, 칼슘, 중탄산염, 염기 과다를 측정하였으며, 나트륨, 염소, 수소이온농도, 젖산, 몰삼투압농도, 칼슘이 측정치 차이가 있었고($P<0.05$), 칼륨, 혈색소, 중탄산염, 염기 과다는 측정치의 차이가 없었다($P=ns$, Table 3).

고 찰

뇌수막염의 임상증상은 영아와 신생아에서는 구토, 보챔, 섭식감소, 발진 등이 있을 수 있고, 소아에서는 오심, 구토, 두통, 근육통, 호흡기 및 소화기증상이 동반된다. 중추신경계 증상으로는

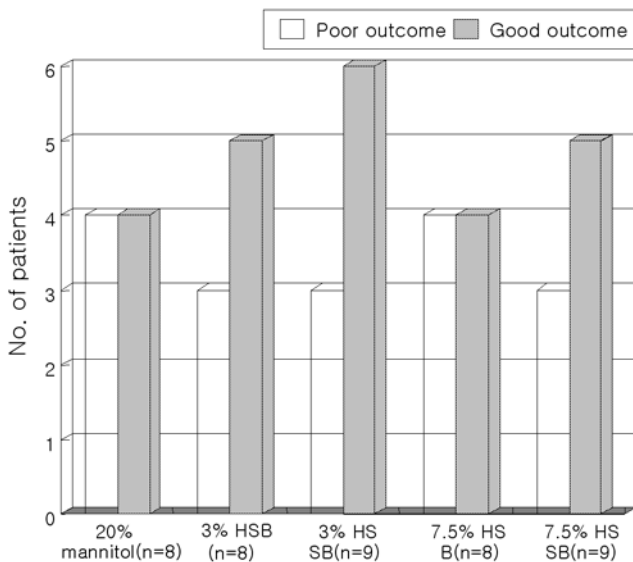


Fig. 1. Outcomes of symptoms and signs after infusion of 20% mannitol and various hypertonic saline. Good outcomes: Groups that symptoms and signs on admission were improved more than 50%. Poor outcomes: Groups that symptoms and signs on admission were improved less than 50%. Significantly different after infusion of 20% Mannitol and Various Hypertonic Saline $P<0.05$. Abbreviations: HSB, Hypertonic saline bolus; HSSB, Hypertonic saline serial bolus,

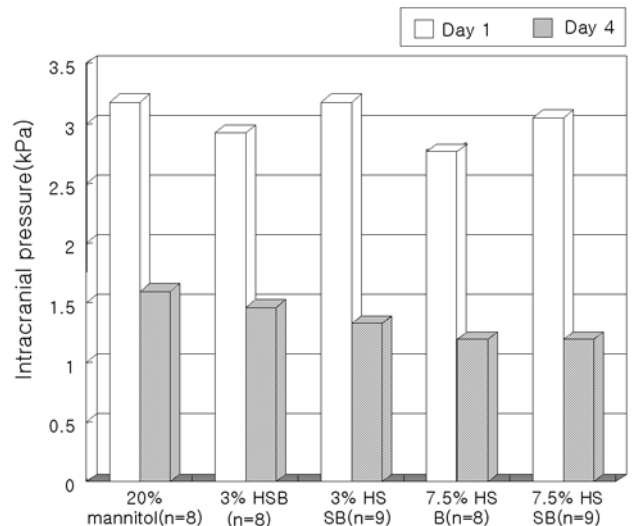


Fig. 2. Values of intracranial pressure in cerebral edema treatment. Significantly different between Day 1 and Day 4 $P<0.05$. No significant difference within 5 Infusion methods $P=0.31$. Abbreviations: HS, Hypertonic saline; B, Bolus; SB, Serial bolus.

보편, 기면, 천문 용기, 경부강직이 있을 수 있고, 합병증으로 경련, 뇌부종, 뇌압상승, 수명, 유두부종 등이 있다. 유두부종은 맹점이 커지고 시야제한이 함께 오는 흔한 소견이다. 뇌압상승의 결과로 제 6뇌신경의 손상은 긴급치료를 요하는 신호이기도 하다⁹⁾. 진단은 뇌척수액검사인데 바이러스성에서는 백혈구 수치가 세포가 없는 것에서부터 수천개까지 다양하고 보통은 1,000개 미만으로 나오며 주로 단핵구가 많다^{10, 11)}. 세균성에서는 백혈구 수치가 보통 1,000개 이상이 나오고 다형핵구가 주로 보인다.

Table 2. Mean Flow Velocity and Pulsatility Index by Transcranial Doppler

	Mean Flow Velocity (cm/sec)		Pulsatility Index	
	Day 1	Day 4	Day 1	Day 4
20% Mannitol (n=8)	76.26±25.91	78.74±28.44	1.21±0.42	1.04±0.33
3% HSB (n=8)	74.28±24.34	76.25±26.34	1.18±0.39	1.02±0.29
3% HSSB (n=9)	77.34±69.78	79.78±22.34	1.19±0.41	1.05±0.30
7.5% HSB (n=8)	75.34±22.34	7.28±21.22	1.17±0.41	1.03±0.31
7.5% HSSB (n=9)	75.35±21.34	72.34±21.22	1.20±0.48	1.02±0.29

Significantly different between Day1 and Day4(P<0.05)
 No significant difference within 5 Infusion methods on mean flow velocity(P=0.99)
 No significant difference within 5 Infusion methods on pulsatility index(P=0.59)
 Abbreviations: HS, hypertonic solution; B, bolus; SB, serial bolus

뇌수막염의 합병증으로 뇌부종이 올 수 있는데 뇌부종이 오는 기전은 세포독성, 혈관성, 간질성 3가지가 있다. 대개 뇌수막염의 뇌부종은 세포독성과 혈관성의 2가지 형태가 같이 존재하게 되고 그 치료는 삼투성인자, 스테로이드, 과호흡, 진정, 신경근육계 마비, 저체온 유발, 외과적 치료 등이 있을 수 있다¹²⁾.

본 연구에서는 기존의 mannitol과 고장성 식염수 치료를 비교하고 고장성 식염수의 가장 이상적인 형태를 찾는 데 목적이 있다. 비교의 방법으로 증상 및 징후의 비교, 뇌압하강 정도의 관찰, MFV의 상승과 PI의 하강 정도를 분석하는 것이다.

Diringer와 Zazulia⁷⁾는 mannitol은 40년에 걸쳐 광범위하게 사용되어 왔음에도 그 정확한 기전은 완전하게 정의 되어있지 않다고 하였다. 고장성 식염수는 신부전이 덜하기 때문에 신부전이 있는 환아에서는 좋은 선택이 될 수 있으며, 쉽게 구할 수 있다는 점에 비용대비 효과면에서도 mannitol보다 우위에 있다¹³⁾.

본 연구의 결과는 증상 및 징후, 뇌압하강, MFV, PI의 비교에서 3% 고장성 식염수연속적 농축과 투여방법이 비교적 우수한 것으로 나타났다. 하지만 뚜렷히 우수하다고 말하기에는 통계적으로 무리가 있었다. 기존의 밝혀진 연구와 같이 mannitol보다는 뇌압하강에 더 효과적인 것으로 보이고 고장성 식염수 농도차이는 뇌압상승 치료에 큰 차이는 없었다. 또한 투여방법에서도 연속적 농축과 주입법이 농축과 주입법보다 조금 나아 보이거나 큰 차이는 없었다. 본 연구에서 여러 혈청검사를 실시하여 고장성 식염수 치료의 효과와 안정성을 검토하였다. 보고에 의하면 나트륨, 염소, 물삼투압농도는 약간 상승 할 수 있는 것으로 되어있고, 칼륨, 수소이온농도, 중탄산염, 젖산, 혈색소, 염기과다는 이뇨효과에 의해 감소하는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 본 연구에서 치료과정 동안 혈청검사 결과는 정상 범위 였고 나트륨, 염

Table 3. Laboratory Finding during Hypertonic Saline and Mannitol Infusion

	20% Mannitol		3% HSB		3% HSSB		7.5% HSB		7.5% HSSB	
	Day 1	Day 4	Day 1	Day 4	Day 1	Day 4	Day 1	Day 4	Day 1	Day 4
Na(mmol/L)	141.8±6.9	142.1±3.03	144.5±7.5	146.0±7.0	141.5±7.4	148.8±9.4	135.3±9.0	139.3±6.5	139.2±8.8	139.0±4.8
K(mmol/L)	3.8±0.3	3.7±0.2	3.7±0.2	4.0±0.4	3.6±0.4	4.0±0.3	3.7±0.5	3.9±0.3	3.4±0.5	3.6±0.3
Cl(mmol/L)	117.7±9.2	109.9±5.6	117.7±10.7	114.2±3.9	114.3±3.3	108.7±8.2	111.4±6.0	109.7±5.7	118.7±5.9	114.5±9.6
pH	7.51±0.04	7.51±0.04	7.5±0.02	7.49±0.02	7.48±0.03	7.5±0.03	7.48±0.02	7.52±0.03	7.51±0.03	7.49±0.03
Hb(g/dL)	10.1±1.3	10.2±2.0	9.8±2.2	10.4±2.2	10.1±1.2	10.5±1.3	9.8±1.0	10.2±1.4	10.3±1.3	10.4±1.7
Lactic acid (mmol/L)	1.7±1.1	1.9±0.4	1.0±0.9	1.6±1.2	1.4±0.7	1.4±0.7	1.6±0.6	1.5±0.6	1.9±0.9	1.5±0.8
Osm. (mmol/L)	284.9±7.7	91.9±17.8	293.0±9.5	284.3±8.0	286.1±14.6	282.5±11.5	288.1±16.0	283.9±15.9	287.2±12.3	283.8±13
Ca(mmol/L)	0.99±0.1	0.98±0.17	1.01±0.12	0.94±0.2	0.91±0.19	0.90±0.1	0.91±0.15	0.94±0.15	1.0±0.15	1.00±0.11
HCO ₃ (mmol/L)	24.5±3.5	1.7±2.3	23.1±2.4	24.1±2.8	23.2±4.6	24.1±3.5	23.1±3.37	23.2±1.4	23.3±3.18	22.9±1.2
B.E.	0.5±2.7	-0.4±2.2	-0.9±2.2	2.7±3.3	-1.04±2.34	0.6±2.6	0.33±3.4	0.7±2.7	0.9±2.8	0.05±3.1

*Na, Cl, pH, Lactic acid, Osm, Ca are significant between day1 and day4 on 20% mannitol and various hypertonic saline. P<0.05
 K, Hb, HCO₃, B.E. are not significant.
 The values are mean±standard deviation
 Abbreviations: HS, Hypertonic saline; B, Bolus; SB, serial bolus; Na, Sodium; K, Potassium; Cl, Chloride; Hb, Hemoglobin; Osm., Osmolarity; Ca, calcium; HCO₃, Bicarbonate; B.E., Base excess

소, 몰삼투압농도는 약간 상승 하였고 수소이온농도, 젖산, 칼슘은 약간 하강 하였으나 큰 변화 없이 안정적인 것으로 나타났다. 특히 젖산의 감소는 순환이 호전되어 오는 현상으로 좋은 예후를 나타낸다고 알려져 있고 본 연구도 동일한 결과를 보여주었다.

Mannitol의 대표적인 2가지 기전은 삼투효과와 혈액학적 효과이다. Mannitol은 세포막을 통과하지 않고 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않는다. 그러나 혈관내 장력을 증가시키고 혈액-뇌 장벽 사이의 농도차이를 야기시켜 수분을 뇌실질에서 혈관내 공간으로 이동시킨다. 이에 따라 mannitol과 수분의 빠른 신장배설이 따른다. 혈액학적 효과는 뇌혈액 흐름을 증가시키는 혈액장력의 감소와 연이은 수동적 혈관수축으로 뇌혈액량의 감소를 초래한다^{15, 16)}. 이런 유동적인 변화가 혈액을 희석시키고 적혈구의 변형을 증가시켜 뇌수분량이 감소하고 증가된 뇌압의 빠른 감소가 오게 된다^{17, 18)}. 또한 McManus 등¹⁹⁾, Kaufmann 등²⁰⁾은 mannitol은 손상된 뇌조직으로 누출이 있어 뇌압의 반동현상을 초래할 수 있다고 보고하였다. 실제 배수의 mannitol용량은 뇌 백질의 축적을 초래한 보고도 있다. 이를 막기위해 뇌압상승시 연속적 농축피의 투여가 필요하다.

고장성 식염수는 다양한 임상적 상황에서 mannitol의 차선으로 최근 관심을 끌고 있다. 나트륨은 높은 반응율을 가지며 mannitol, glycerol, urea 등과 비교해볼 때 낮은 혈액-뇌장벽 투과력을 가진다²¹⁾. 혈액-뇌 장벽이 유지되는 지역에서 고장성 식염수의 투여는 수분을 뇌의 세포내와 간질 공간에서 혈관내로 이동시킨다. 신장, 심혈관, 폐, 혈액 쪽에 영향을 미쳐 신순환을 증가시키고, 사구체여과와 나트륨 재흡수를 촉진하여 이뇨를 야기시킨다. 이 이뇨작용은 고장성 식염수투여에 기인하는 고 나트륨혈증과 저 칼륨혈증의 대부분을 교정시킨다. 또한 혈관내 용적과 심박출량을 증가시켜 평균 동맥압을 증가시킨다. 폐외 수분량을 감소시켜 가스교환을 호전시키며, 혈관내 직경의 증가를 통해 저관류와 혈관경련을 해소한다^{22, 23)}. 3% 고장성 식염수의 삼투질농도는 2 ml/kg로 투여하였을 때 1,026 mosm/L이며 이는 20% mannitol과 유사하다. 7.5% 고장성 식염수의 삼투질농도는 2 ml/kg로 투여하였을 때 2,565 mosm/L에 해당된다²⁴⁾. 따라서 mannitol처럼 다양한 상호적인 기전으로 뇌부종과 뇌압을 감소시킨다. 뇌의 삼투성 탈수, 혈액 장력 감소, 국소적 뇌관류량 증가, 심박출량 증가 등이 주된 기전이고 평균동맥압과 염증반응호전, 혈관외 폐 용적 감소, 가스교환과 산소화 촉진 등이 보조적 기전이다^{16, 25)}.

최근 보고에 의하면 3% 고장성 식염수 300 mL를 20분에 걸쳐 900 mL/h 속도로 주입하면 뇌압이 하강하고 평균동맥압은 변화 없으며 뇌관류압은 상승한다고 하였다²⁶⁾.

Vialet 등²⁷⁾의 2003년 전향적 무작위방법의 연구 보고에 의하면 불응성 뇌압상승 치료에서 2 ml/kg 7.5% 식염수와 2 ml/kg 20% mannitol을 비교투여 하였으며, 투여한 삼투성 인자의 횟수와 치료기간 중 뇌압상승의 빈도와 기간을 측정하여 평가하였

다. 2 ml/kg 7.5% 식염수가 치료 실패율이 낮고 초기에 안정적인 것으로 나타났다. 본 연구에서도 전반적으로 고장성 식염수가 20% mannitol 보다는 더 효과적인 것으로 나타나고 있다.

Peterson 등²⁸⁾은 소아에서 뇌부종의 치료에 고장성 식염수가 유망한 치료라 하였으며 보편적인 사용이 권장되어지기 전에 치료의 적절한 기간에 대한 연구가 필요하다고 하였다. 본 연구도 고장성 식염수의 농도와 투여방법에 대한 연구이고 투여기간은 환아의 증상에 맞추어 조절하였으므로 향후 치료기간에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다. 또한 Battison 등²⁹⁾은 7.5% 고장성 식염수와 dextran 용액의 혼합액과 20% mannitol 용액을 뇌압상승 치료에 무작위 비교대조 실험하였으며, 7.5% 고장성 식염수와 dextran 용액의 혼합액이 더 효과적이라 하였다. 상기 연구는 전향적인 조사로서 고장성 식염수가 mannitol보다 뇌압하강에 더 효과적이라는 것을 뚜렷히 보여주고 있으며, 본 연구도 증상호전의 측면에서 비슷한 결과를 보여주고 있고 상기 연구와 차이점은 본 연구에서는 3% 고장성 식염수가 조금 나은 결과를 보여주는 점이다.

고장성 식염수는 초기 뇌압하강의 효과에 많은 각광을 받았지만 신경학적 호전에는 별 도움이 안되는 것으로 밝혀지고 있다. 현재 다양한 농도의 고장성 식염수(3-23.4%)가 임상에서 사용되고 있고 dextran, hydroxyethyl starch, acetate 등과의 조합이 시험되어지고 있다. 또한 지속적 주입과 연속적 농축피 주입이 평가되어지고 있지만 아직까지 가장 이상적인 형태에 대해 명확하게 정의되어 있지 않고 있다. 또한 많은 가능한 부작용들이 언급되어지고 있다. Qureshi 등³⁰⁾은 지속적 주입의 경우 부종의 반동현상이 관찰되었고, 기존의 심질환을 가진 경우에 울혈성심부전이 올 수 있다고 하였다. 만성 저 나트륨혈증을 급속히 교정하면 탈수질의 뇌병변을 보이기도 하였다³¹⁾. 또한 Reed 등³²⁾은 혈소판 응집이 감소되고 응고시간의 지연을 초래할 수 있으며 국소적 정맥염, 고 염소성 대사성 산증이 올 수 있다고 하였다. 드물게는 중증의 고 나트륨혈증이 올 수 있지만 신부전의 빈도는 낮다고 하였다. 정맥염은 굵은 혈관으로 접근하면 해결될 수 있고 고 염소성 대사성 산증은 초산염과 조합함으로써 피할 수 있을 것이라 보고 되고있다.

본 연구는 2002년 1월부터 3년 10개월간 뇌수막염환아의 뇌부종 치료에 있어서 고장성 식염수의 가장 적절한 치료형태가 무엇인지에 대한 연구로 고장성 식염수가 뇌압하강에 효과적이었고 연속적 농축피 주입방법이 더 효과적이었다. 뇌압하강치, 증상 및 징후, mean flow velocity, P.I.를 보면 7.5%가 우수하다는 여러보고에도 불구하고 3% 고장성 식염수 연속적 농축피 주입방법이 조금 더 우수한 것으로 나왔다. 따라서 뚜렷하게 어떤 특정 농도와 특정 주입방법에서 우수한 결과를 보인다고 결론 내리기에는 무리가 있었다. 이번 연구에서 몇가지 한계가 있었다. 첫째는 대상집단의 동질성이다. 뇌수막염의 뇌부종은 임상적 중증도와 진행과정이 다양할 수밖에 없다. 최대한의 검사와 임상적 판단과 뇌의 영상 연구로 동질성을 확보하려 하였다. 들

제는 대상집단의 크기이고 대상 집단이 무작위 추출이 아니라는 점이다. 앞으로 더 많은 무작위의 대규모의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 뇌수막염은 뇌와 척수를 둘러싸는 막의 염증으로 여름과 가을에 소아들에 호발하여 합병증이 발생하면 신경학적 후유증을 야기할 수 있는 질환이다. 뇌수막염의 합병증으로 뇌부종이 발생한 경우 증상치료로서 mannitol과 고장성 식염수가 삼투성 이뇨치료로 이용되어진다. 고장성 식염수는 다양한 농도와 투여방법이 있을 수 있는데 본 연구는 고장성 식염수의 가장 효과적이고 안전한 투여 형태에 대해 고찰하였다.

방법 : 2002년 1월부터 2005년 10월까지 부산의료원 소아과에 입원하였던 뇌수막염환아 283명중 뇌부종이 발생했던 42명의 환아를 대상으로 하였다. 20% mannitol과 4가지 형태의 고장성 식염수로 치료하였던 5가지 투여군을 분석하였다. 증상과 징후의 호전유무, 뇌압측정치, 뇌혈류속도 측정치, 검사소견으로 효과적인 투여형태에 대해 통계적 분석을 하였다.

결과 : 1) 환자의 평균연령은 5.34세이었으며 남녀 비율은 남아가 22명이고 여아는 20명이었다. 주된 임상양상은 발열(97%), 두통(92%), 구토(71%), 경련(47%), 기면(35%), 경부강직(35%), 복통(35%), 기침(35%), 유두부종(35%), 보챔(28%), 수두증(11%) 순으로 나타났다. 2) 증상 및 징후의 호전유무는 치료 4일째 24명이 상기증상 및 징후의 50%이상의 호전을 나타내었다. 3% 고장성 식염수 농축피와 3% 고장성 식염수 연속적 농축피 그리고 7.5% 고장성 식염수 연속적 농축피의 방법이 효과적인 것으로 분석되었다($P<0.05$). 3) 뇌압측정치는 5가지 방법모두 뇌압하강효과가 있는 것으로 나타났다. 3% 고장성 식염수 연속적 농축피 주입이 뇌압하강치가 1.86 kPa로서 가장 좋은 기록이었지만 통계학적 의미는 없었다($P=0.31$). 4) Transcranial doppler에 의한 MFV와 PI 측정에서는 5가지 방법 모두 MFV도의 상승과 PI 하강을 보여주었다. PI와 MFV 상에서는 5가지 방법에서 치료효과의 차이가 없는 것으로 분석할 수 있었다($P=0.59$, $P=0.99$). 5) 치료기간동안 다양한 검사소견을 비교할 수 있는데 나트륨, 염소, 수소이온농도, 젖산, 몰삼투압농도, 칼슘은 차이가 날 수 있는 것으로 관찰되었고($P<0.05$), 칼륨, 혈색소, 중탄산염, 염기 과다는 차이가 없는 것으로 분석되었다. 나트륨, 염소, 몰삼투압농도는 약간 상승되었고 수소이온농도, 젖산, 칼슘은 약간 하강하였으나 큰 변화는 없었다.

결론 : 뇌수막염에서 뇌압상승, 뇌부종이 발생한 환자의 증상 치료로서 고장성 식염수가 다양한 농도와 투여방법이 고려되어질 수 있다. 본 연구의 결과로는 3% 고장성 식염수 연속적 농축피의 투여방법이 가장 우수해 보이나 무작위 추출이 아니며 여러 가지 결과를 종합할 때 가장 우수하다고 하기에는 무리가 있었다. 향후 보다 더 많은 집단을 대상으로 한 무작위 추출의

다양하고 종합적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus Surverillance United States. MMWR 2002;51:1047.
- 2) Moreno MT, Vargas D, Poveda R, Saez-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:516-20.
- 3) Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:217-24.
- 4) Wenghr JD, Hightower AW, Facklam RR. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990;162:1316-23.
- 5) Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I: the significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 1979;50:20-5.
- 6) Brain Trauma Foundation. American Association of Neurological Surgeons Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe head injury. *J Neurotrauma* 2000;17:507-11.
- 7) Diringer MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact or fiction? *Neurocrit Care* 2004;1:219-34.
- 8) Neuman HB, Wald ER. Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh. *Clin Pediatr* 2001;40: 595-600.
- 9) Gordon NS. Idiopathic intracranial hypertension. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:1-4.
- 10) Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Editors. Enteroviruses: Coxsackieviruses, enteroviruses, and polioviruses. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1988:1787-839.
- 11) Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000;20:277-92.
- 12) Boeve BF, Wijdicks EF, Benarroch EE. Paroxysmal sympathetic storms("diencephalic seizure") after severe diffuse axonal head injury. *Mayo Clin Proc* 1998;73:148-52.
- 13) Alejandro A, Rabinstein AA. Treatment of cerebral edema. *Neurology* 2006;12:59-73.
- 14) Khanna S, Davis D, Peterson B. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000;28:1144-51.
- 15) Muizelaar JP, Lutz HA III, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1984;61:700-6.
- 16) Rosner MJ, Coley I. Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of mannitol and the postmannitol hemoqram. *Neurosurgery* 1987;21:147-56.
- 17) Burke AM, Quest DO, Chien S. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg* 1981;55:550-53.
- 18) Ravussin P, Archer DP, Tyler JL. Effects of rapid mannitol infusion on cerebral blood volume: a position emission tomographic study in dogs and man. *J Neurosurg* 1986;64 :104-13.
- 19) McManus ML, Soriano SG. Rebound swelling of astroglial

- cells exposed to hypertonic mannitol. *Anesthesiology* 1998; 88:1586-91.
- 20) Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992; 77:584-89.
 - 21) Fraser PA, Dallas AD. Measurement of filtration coefficient in single cerebral microvessels of the frog. *J Physiol* 1990; 423:343-61.
 - 22) Jose IS. Hypertonic saline for cerebral edema and elevated intracranial pressure. *Cleve Clin J Med* 2004;71:9S-13S.
 - 23) Knapp JP. Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children: mannitol and hypertonic saline. *AACN Clin Issues* 2005;16:199-211.
 - 24) Suarez JI, Quershi AI, Bhardwaj A. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med* 1998;26:1118-22.
 - 25) Gemma M, Cozzi S, Tommasino C. 7.5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997;9:329-34.
 - 26) Hartl R, Ghajar J, Hochleuthner H. Hypertonic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl* 1997;70:126-29.
 - 27) Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgooin A, Alliez B, et al. Isovolume hypertonic solutes(sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31:1683-7.
 - 28) Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000;28:1136-43.
 - 29) Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med* 2005 ;33:257-8.
 - 30) Quershi AI, Suarez JI, Bhardwaj A. Malignant cerebral edema in patients with hypertensive intracranial hemorrhage associated with hypertonic saline infusion: a rebound phenomenon? *J Neurosurg Anesthesiol* 1998;10:188-92.
 - 31) Bleck TP. Neurologic consequences of fulminant hepatic failure. *Mayo Clin Proc* 1995;70:195-96.
 - 32) Reed RL, Johnston TD, Chen Y. Hypertonic saline alters plasma clotting times and platelet aggregation. *J Trauma* 1991;31:8-14.