

## 실험적 척수손상후 유산염 대사에 대한 Methylprednisolone 의 효과

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

신 규 만

=ABSTRACT=

### Effect of Methylprednisolone on the Lactate Metabolism in Experimental Spinal Cord Injury

Kyu Man Shin, M.D.

*Department of Neurosurgery, Ewha Womans University, College of Medicine*

This study was undertaken in order to define the beneficial action of methylprednisolone sodium succinate on the lactate metabolism in injured spinal cord.

The spinal cord was exposed by dorsal laminectomy from L2 to L5 under the operating microscope. A 400gm-cm injury was produced at the L2 vertebral level of the cord. The lactate content peaked at 2 hours of the injury, and remained significantly elevated for 8 hours compared to uninjured normal cord.

The changes of tissue lactate in the spinal cord following injury are consistent with marked reduction in blood flow in the injured spinal cord tissue following blunt contusion trauma. The elevation in lactate observed at 1 hour, 2 hour and 4 hour after the injury were prevented by intravenous administration of single 30mg/kg dose of methylprednisolone at 30 minutes after the injury. The results suggest that the beneficial effect of the intravenous administration of a 30 mg/kg dose of methylprednisolone may improve blood flow to the injured tissue of spinal cord.

KEY WORDS : Spinal cord injury · Ischemia · Lactate Methylprednisolone

#### 서 론

척수외상후 일차적으로 손상된 척수부위의 혈류량의 심한 감소<sup>1)2)3)</sup> 즉 허혈상태가 발생되고, 이로 인하

여 이차적으로 손상된 척수조직내의 고-energy 화합물의 감소<sup>4)</sup>, 저산소증으로 인한 유산화<sup>4)5)6)</sup> 및 조직내의 부종등<sup>7)8)</sup>이 발생하여 불가역적인 척수조직의 손상이 초래된다. 또 최근 Demopoulos등<sup>9)</sup> 및 Hall 등<sup>10)</sup> 등은 실험적 척수손상실험에서 손상된 척수부

위의 혈류감소로 저산소증이 발생되어 산소분자와 전자 (electron)와의 결합이 붕괴되어 손상된 척수조직의 세포막내외 세포의 기능질내에 산소유리기 (oxygen-free radical) 반응이 발생됨과 더불어 세포막내외 불포화지방산의 과잉산화 (peroxidative) 현상에 의하여 척수조직이 자가파괴 됨을 보고한바 있다.

이상과같이 척수의상후 척수조직의 불가역적 손상은 손상된 부위의 허혈상태에 기인한다. 따라서 척수의상후 손상된 척수부위의 혈류를 개선하기위한 연구들이<sup>11)12)13)14)</sup> 최근에 활발히 이루어지고 있다. 특히 척수외상 30분후 methylprednisolone sodium succinate 30mg/kg 를 투여한 일련의 실험적연구에서 척수조직내의 고-energy 화합물의 증가<sup>12)</sup>, (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-ATPase 활성의 증가<sup>12)13)14)15)16)</sup>, 지방 과잉산화작용의 감소<sup>16)</sup> 및 척수조직의 전기생리학적 기능의 개선등<sup>17)18)</sup>이 관찰되었다. 이와같이 실험적 척수의상후 고통 (30 mg/kg)의 methylprednisolone sodium succinate 투여에 의한 척수손상의 방어효과는 손상된 척수조직내의 미세혈류를 개선시키는 기전에 의한 것으로 시사되었다.

이에 저자는 고양이의 제2요추부위의 척수에 400 gm-cm 크기의 힘으로 충격손상을 유발시킨후 30 분에 methylprednisolone sodium succinate 30 mg/kg를 투여한후 척수내의 유산염함량의 변화를 관찰함으로써 향후 척수손상환자에 대한 치료의 지침을 삼고자 본실험을 계획하였다.

### 실험재료 및 방법

체중 2.7~3.5 kg의 성숙된 잡종고양이 45마리를 실험동물로 사용하였으며, 고양이 체중 kg 당 10 mg의 ketamine Hydrochloride를 근육주사하여 전신마취하에서 제1요추부에서 제3요추부까지 배부를 정중선상으로 무균적으로 절개한후 수술현미경하에서 척추손상없이 제2요추의 척추후궁절제술을 시행하여 척수를 노출시켰다. 20cm상방의 높이에서 유리관을 통하여 20 gm의 추를 제2

요추 경막위에 올려놓은 추받침대에 낙하시킴으로써 400 gm-cm 크기의 힘으로 충격손상을 유발시켰으며, 이와같은 방법으로 척수손상을 받은 모든 실험동물은 완전 하반신 마비를 보였다.

척수손상을 받은 실험동물중 20마리는 외상후 1시간, 2시간, 4시간 및 8시간에 각각 손상부위의 척수에 액체질소를 분무하여 급속히 냉각 고정시킨후 조심스럽게 적출하여 -30℃ 상태로 보관하였다가 유산염을 측정하였다.

한편 나머지 20마리는 외상후 30분에 체중 kg 당 30 mg의 methylprednisolone sodium succinate를 척추피경맥에 정주한후 상기의 시간별로 5마리씩 상기와 같은 방법으로 실험하였다.

척수조직균등액에 NAD<sup>+</sup> (Nicotinamide Adenine Dinucleotide)와 유산탈수소효소 (lactate dehydrogenase)를 만든후 분광측정기 340nm에서 이 NADH의 흡광도를 측정함으로써 유산염의 양을 측정하였다. 유산염의 함량은 척수의 습조직 1kg이 함유하고있는 화합의 mmole 수로서 표시하였다.

한편 정상 5마리의 고양이에서는 척수에 외상을 가하지 않았고, 또 methylprednisolone sodium succinate도 투여하지 않는 상태로 전신마취하에서 제2요추부위의 척수를 적출하여 유산염의 함량을 측정하여 실험군과 비교검토했었다.

### 실험 성적

본 연구의 각 실험군 및 대조군의 유산염함량의 수치들의 변화는 Table 1 및 Fig. 1과 같다.

400gm-cm 크기의 힘으로 척수의 충격손상을 받은 후 1시간군에서의 척수조직내 유산염은 1.0647±0.413 mmole/kg 으로서 정상고양이의 제2요추부 척수조직의 유산염양인 5.642±0.514 mmole/kg에 비해 89% 증가했으며, 수상후 2시간군은 11.457±0.413 mmole/kg 으로서 정상대조군의 그것에 비해 103%나 증가되었다. 또 수상후 4시간군의 유산염양은 9.841±

Table 1. Concentration of lactate (mmole/kg wet tissue)

condition	untreated	1 hour P. I.		2 hour P. I.		4 hour P. I.		8 hour P. I.	
		untreated	treated	untreated	treated	untreated	treated	untreated	treated
of card	uninjured								
lactate	5.642 ±0.413	10.647* ±0.413	6.021* ±0.418	11.457* ±0.413	5.91** ±0.214	9.841* ±0.562	7.264* ±0.524	8.391* ±0.613	7.872 ±0.035

Values are means ± SEM.

\*:Significantly different from untreated normal values (P < 0.05)

\*\* :Significantly different from injured untreated values (P < 0.05)

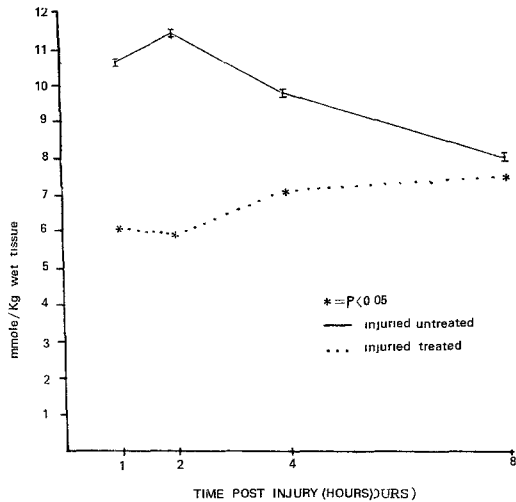


Fig. 1. Concentration of Lactate. Values are means and vertical bars denote the standard error of the mean.

0.562 *m mole/kg*으로 정상대조군의 그것에 비해 74.4% 증가를 보였고, 수상후 8시간군의 유산염양은  $8.931 \pm 0.613 \text{ m mole/kg}$ 으로 정상대조군의 그것에 비해 48.7%의 증가를 보였다. 즉 수상후 2시간에 손상된 척수조직의 유산염양이 최고로 증가되었으며, 수상후 4시간부터 8시간 사이에는 정상대조군의 양보다는 월등히 높게 유지되나, 수상후 2시간에 비해 점차 감소하는 경향을 보였다. 400 gm-cm 크기의 힘으로 척수손상후 30분에 체중 *kg* 당 30mg methylprednisolone sodium succinate를 투여한 치료군들의 결과는 다음과 같다. 수상후 1시간에서의 치료군의 유산염양은 비치료군 1시간의 그것에 비해 43.5%의 의의있는 감소를 보였다. 또 외상후 2시간에서의 치료군은 같은 시간의 비치료군에 비해 48.4%의 의의있는 감소를, 외상후 4시간에서의 치료군은 비치료군에 비해 21.2%의 의의있는 감소를 보였다. 그러나 수상후 8시간에서의 치료군은 같은시간의 비치료군에 비해 단지 6.2%의 의의없는 감소를 보였다.

## 고 찰

척추외상후 척수조직손상의 제일 중요원인인 손상된 척수조직의 혈류량의 감소로 인한 허혈상태 때문이다. 최근 척추외상후 허혈상태를 방지하여 척수조직의 손상을 방어하기 위한 연구들이 활발히 진행되고 있다.

Locke<sup>19</sup>등은 영장동물의 실험적 척수손상 실험에서 척수손상후 수분내에 손상된 척수조직내의 유산염양이

의의있게 증가하여, 외상후 12~18시간까지 척수조직내 유산염의 상승이 지속됨을 관찰하고 척수외상후 척수의 혈류감소에 따른 척수조직의 생화학적 변화를 처음 보고한 이래, 척수외상후 손상된 척수조직의 유산염과 초성포도산염의 대사변화를 외상후 척수의 혈류감소의 크기 및 허혈상태의 정도에 대한 지표로 인정할 수 있게 되었다.

본 연구에서 400gm-cm 크기의 힘으로 척수에 충격손상을 받은후 1시간에 손상된 척수조직의 유산염양은  $1.0647 \pm 0.41 \text{ m mole/kg}$ 으로 정상대조군의 유산염양  $5.642 \pm 0.514 \text{ m mole/kg}$ 에 비해 89% 증가, 수상후 2시간에는  $11.457 \pm 0.413 \text{ m mole/kg}$ 으로 대조군의 양에 비해 103% 증가로 최고치에 도달했으며, 수상후 4시간에는 대조군치보다 74.4%의 증가, 그리고 수상후 8시간에는 대조군치보다 48.7%의 증가가 관찰된 결과로 미루어보아 수상후 1~2시간에 척수의 혈류가 제일 저하되는 것으로 사료되었다. 이러한 사실은 1978년 Senter<sup>20,21</sup>등의 실험적 척수손상후 수소청정방법을 이용하여 척수혈류의 변화를 측정 한 결과 외상후 1~2시간후에 허혈상태가 발생하였던 것과 부합되었다.

또 1983년 Braugher<sup>14</sup>등은 고양이 척수에 400 gm-cm 크기의 힘으로 실험적손상을 유발시킨후 첫 한시간내에 유리기 반응과 지방의 과잉산화작용이 발생되어 유산염의 탈수소효소를 불활성화시켜 유산염량이 증가되고 초성포도산염량이 감소된다고 설명하였다. 그러므로 척수외상후 2시간이내에 척수의 허혈상태를 개선시켜 불가역적인 척수손상을 방지하기 위한 실험적 연구가 시행되고 있다. 특히 척수손상 30분에 methylprednisolone sodium succinate를 체중 *kg* 당 30mg을 투여한 실험적연구에서 손상된 척수조직의 ATP 함량의 증가<sup>12</sup>, (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-ATPase 활성의 증가<sup>15,16</sup> 및 지방의 과잉산화작용의 감소<sup>22</sup> 등의 효과가 밝혀졌고, 또 손상된 척수조직의 세포외의 Ca<sup>2+</sup> 농도를 더욱 정상으로 빨리 유지시켜, 체감각 유발전위의 회복을 촉진됨이<sup>23</sup>이 관찰되었다.

본 연구에서 methylprednisolone sodium succinate 30 mg/kg을 투여한 실험군들에서 외상후 1시간군의 유산염량은  $6.021 \pm 0.418 \text{ m mole/kg}$ 으로 외상후 비치료군의 동일시간의 그것에 비해 약 43.5%의 의의있는 감소를, 또 외상후 2시간의 유산염량은  $5.91 \pm 0.214 \text{ m mole/kg}$ 으로 외상후 비치료군의 2시간군의 그것에 비해 약 48.4%의 의의있는 감소로서 정상대조군의 유산염량과 유사치를 보였다. 반면 외상후 4시간 및 8시간에서의 치료군들의 유산염량들은 비치료군들의 동일 시간군들에 비해 각각 26.2%와 6.2%의 감소를 보였으나, 정상대조군의 유산염양보다는 높은 수치를 유

지하였다. 이상의 결과를 미루어보아 methylprednisolone sodium succinate는 손상된 척수조직의 혈류량을 증가시키므로써, 척수조직내의 포도당의 혐기성 당분해를 호기성 당분해로 전환시키에 의한 것으로 사료되었다. 그러나 methylprednisolone sodium succinate의 작용시간은 투여후 약 2시간~4시간내 까지만 유지되는 것으로 사료되는 바<sup>24)</sup>, 척수조직내의 methylprednisolone sodium succinate의 적정량을 유지시키기 위한 연구가 향후 더 수행되어야 할 것으로 고려되었다. 현재까지도 손상된 척수조직에 대해 methylprednisolone sodium succinate의 혈류량을 증가시키는 기전은 명확히 밝혀져 있지 않은 실정이다. 그간의 연구와 문헌을 종합하면, methylprednisolone sodium succinate는 steroid의 직접적인 혈관확장작용<sup>14)</sup>, 지방의 과잉산화작용의 감소<sup>18)</sup>, arachidon산 대사의 억제<sup>14)16)</sup>, 그리고 혈관수축에 관여하는 amine의 alpha수축제감도의 억제작용<sup>25)</sup>의 기전등에 의한 것으로 요약되고있다.

## 결 론

저자는 실험적으로 400gm-*cm* 크기의 힘으로 고양이 척수에 충격손상을 유발시킨후 30분에 체중 *kg* 당 methylprednisolone sodium succinate 30*mg*을 정주하였고, 외상후 1시간, 2시간, 4시간 및 8시간에 손상된 척수조직을 적출하여 유산염함량의 변화를 외상후 비치료군 및 정상대조군과 비교관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 400 gm-*cm* 힘크기의 외상후 1시간 및 2시간의 손상된 제2요추부위의 척수조직의 유산염함량은 정상대조군에 비해 각각 89% 및 103%로 급격히 의의있게 상승되었고, 외상후 4시간 및 8시간에는 정상대조군에 비해 74.4% 및 48.7%의 의의있는 증가를 보였다.

이상의 결과는 척수의 타박성외상후 손상된 척수조직의 혈류량은 수상후 첫 2시간내에 급속히 감소되어 허혈상태가 발생하는 것으로 시사되었다.

2) 체중 *kg* 당 30*mg*의 methylprednisolone sodium succinate를 투여한 치료군들중 외상후 1시간군 및 2시간군에서의 유산염량은 외상후 비치료군들의 동일 시간군들의 그것들에 비해 각각 43.5% 및 48.4% 가 의의있게 감소되었으며, 외상후 4시간의 치료군의 유산염량은 비치료군에 비해 26.8%의 의의있는 감소, 그리고 외상후 8시간의 치료군은 비치료군에 비해 약 61.9%의 의의없는 감소만을 보였다.

이상의 결과로 미루어보아 실험적 척수손상후 30 분

에 methylprednisolone sodium succinate 30 *mg/kg*을 투여한 치료효과는 척수의상후 약 4시간동안 척수의상으로 인한 허혈상태를 개선하여 손상된 척수조직내의 혐기성 당분해를 호기성 당분해로 전환시키는 것으로 시사되었다.

## REFERENCES

- 1) Means ED, Anderson DK, Nicolosi G, et al: Microvascular perfusion: Experimental spinal cord injury. *Surg Neurol* 1978; 9: 353-360.
- 2) Rivlin AS, Tator CH: Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. *J Neurosurg* 1978; 49: 844-853.
- 3) Sandler AN, Tator CH: Effect of acute spinal cord compression injury on regional spinal cord blood flow in primates. *J Neurosurg* 1976; 45: 660-676.
- 4) Shin KM: Experimental study of Energy Metabolism in the acute phase of spinal cord injury. *J Kor Neurosurgical Society* 1982; 11: 4.
- 5) Walker JG, Yates RR, O'Neill JJ, et al: Canine spinal cord energy state experimental trauma. *J Neurochem* 1977; 29: 929-932.
- 6) Walker JG, Yates RR, Yashon D: Regional canine spinal cord energy state after experimental trauma. *J Neurochem* 1979; 33: 397-401.
- 7) Lewin MG, Hansebout RR, Pappius HM: Chemical characteristics of traumatic spinal cord edema in cats. Effects of steroids on potassium depletion. *J Neurosurg* 1974; 40: 65-75.
- 8) Yashon D, Bingham WG Jr, Faddoul EM, et al: Edema of the spinal cord following experimental impact trauma. *J Neurosurg* 1973; 38: 639-697.
- 9) Demopoulous HB, Flamm ES, Pietronigro DD, et al: The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980; 49: 91-119.
- 10) Hall ED, Braughler JM: Glucocorticoid mechanisms in acute spinal cord injury: A review and therapeutic rationale. *Surg Neurol* 1982; 18: 320-327.
- 11) Young W, Flamm ES, Demopoulous HB, Tomassula JJ, Desrestico VD: Effect of naloxone on

- posttraumatic ischemia in experimental spinal contusion. *J Neurosurg* 1981 ;55 :209-219.
- 12) Kim DW, Shin KM: Acute effect of methylprednisolone in the experimental spinal cord injury. *J KNS* 1983 ;4 :12,4.
  - 13) Anderson DK, Means ED, Wates TR, Green ES :Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg* 1982 ;56 :106-113
  - 14) Braughler JM, Hall ED :Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone. *J Neurosurg* 1983 ;59 : 256 -261.
  - 15) Braughler JM, Hall ED :Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{ATPase}$ , lipid peroxidation, and motor neuron function. *J Neurosurg* 1982 ;56 :838-844.
  - 16) Hall ED, Braughler JM :Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{ATPase}$  activity. Dose-response analysis during the 1st hour after contusion injury in the cat. *J Neurosurg* 1982 ; 57 :247-253.
  - 17) Hall ED :Acute effects of intravenous glucocorticoid on cat spinal motor neuron electrical properties. *Brain Res* 1982 ;240 :186-190.
  - 18) Hall ED, Baker T : Acute effects of intravenous methylprednisolone sodium succinate on spinal reflexes. *Exp Neurol* 1979 ;63 :476-484.
  - 19) Locke GE, Yashon D, Felman RA, et al : Ischemia in primate spinal cord injury. *J Neurosurg* 1971 ;34 :614-617.
  - 20) Senter HJ, Venes JL :Altered blood flow and secondary injury in experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1978 ;49 :569-578.
  - 21) Senter HJ, Venes JL :Loss of autoregulation and posttraumatic ischemia following experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1979 ; 50 :198-206.
  - 22) Braughler JM, Hall ED :Acute enhancement of spinal cord synaptosomal  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{ATPase}$  activity in cats following intravenous methylprednisolone. *Brain Res* 1981 ;219 :464-469.
  - 23) Young W, Flamm ES :Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J Neurosurg* 1982 ;57 :667-673.
  - 24) Means ED, Anderson DK, Waters TR, et al : Effect of methylprednisolone in compression trauma to the feline spinal cord *J Neurosurg* 1981 ;55 :200-208.
  - 25) Hall ED, Braughler JM :Glucocorticoid mechanisms in acute spinal cord injury. A review and therapeutic rationale. *Surg Neurol* 1982 ; 18 :320-327.