

## Naloxone 이 실험적 척수손상후 병리학적 변화에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

김 성 학 · 신 규 만

= ABSTRACT =

### The Effect of Naloxone on Pathological Changes in the Experimental Spinal Cord Injury

Sung Hak Kim, M.D., Kyu Man Shin, M.D.

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

The pathological lesion in spinal injury is usually more severe in the central gray matter and spreads centrifugally to surrounding white matter. Opiate antagonists, naloxone, by blocking the pathophysiologic effect of endorphins, should increase both mean arterial pressure and spinal cord blood flow and limit neurologic injury. Naloxone produce increase of lateral column blood flow and ameliorate the central gray matter ischemia. We have investigated the effects of naloxone on histopathological change in cats subjected to thoracic cord contusion. The spinal cord of naloxone-treated cats has less tissue damage than would be observed in time-matched standards.

KEY WORDS : Naloxone · Endorphin · Ischemia.

### 서 론

척수의상후 발생하는 신경학적 장애는 첫째, 신경전달로의 직접적인 장애에 의한 것과 둘째, 점차적인 신경조직의 허혈현상에 의한 척수손상에 기인된다<sup>1)2)</sup>.

척수의상후 척수의 병리학적 변화는 대개 1~2 시간 내에 발생되며 척수의 중심부인 회백질에서부터 시작하여 시간의 경과에 따라 점차적으로 주위 백질로 파급되어간다. 이러한 척수손상을 감소시키기 위하여 저온치료법, 부신피질호르몬제 및 고장액투여와 척수절개술 등의 방법이 많은 학자들에 의하여 보고되었으며 최근 아

편길항제인 Naloxone 을 사용하므로써 척수손상시 분비가 증가되는  $\beta$ -endorphin 의 작용을 억제하고 Dopamine 의 분비를 촉진시켜 전신혈압을 증가시키고 국소혈류량을 유지시킴으로써 척수의 허혈현상에 의한 신경학적 손상을 방지할 수 있다는 실험보고들이 나오고 있다<sup>1)3)~4)</sup>. 저자들은 Naloxone 의 척수손상에 대한 효과를 증명하기 위하여 고양이들의 제 9 흉추부의 척수를 400gm-cm 크기의 힘으로 충격손상을 유발시킨 후 급성기에 대한 병리학적 변화를 관찰하였으며 생리식염수 및 Naloxone 을 투여한 군과 비교 관찰하였다.

## 실험재료 및 방법

실험동물로는 체중 2.0~3.5kg의 성숙한 잠중고양이 24 마리를 사용하였으며 고양이 체중 kg당 10mg의 Ketamine hydrochloride를 근육주하여 전신마취하에서 고양이를 실험대 위에 고정시킨후 제 7흉추부에서 제 11흉추부까지 배부를 정중선으로 절개하여 제 8흉추부에서 제 10흉추부까지 척수손상없이 조심스럽게 척수후궁절제술을 시행하고 척수를 노출시켰다. 척수손상은 유리관을 통하여 20gm의 추를 20cm상방에서 고양이의 제 9흉수의 경막위에 알맞게 올려놓은 받침대 (impounder)에 직하로 낙하시키는 방법을 이용하여 400gm-cm 크기의 힘으로 충격손상을 유발시켰다 (Fig. 1).

실험중 필요에 따라 Ketamine hydrochloride 5mg/kg을 추가근주 하였다. 수술부위는 척수손상 직후 즉시 봉합하였으며 전 실험동물에서 척수손상 직후 완전 하반신마비를 보였다. 실험동물은 다음과 같이 4군으로

분류하여 연구하였다 (Table 1).

### 1) 비의상군 (No impact control)

척수손상없이 조심스럽게 척추후궁절제술만 시행한 군

### 2) 비처치군 (Impact control)

척추후궁절제술후 척수손상을 유발시켰으나 치료하지 않은 군.

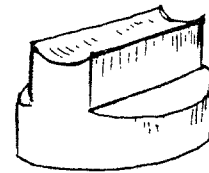
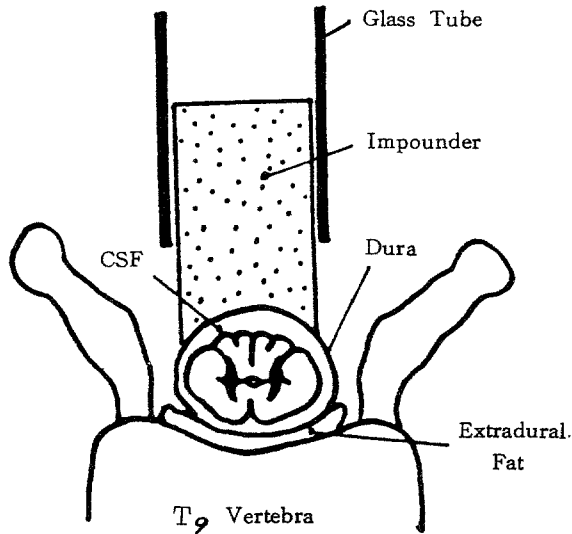
### 3) 식염수 투여군 (Saline group)

척수손상을 유발시킨후 45분 및 3시간에 체중 kg당 20ml (Naloxone 투여량과 동일한 부피의 양)의 생리 식염수를 정주하여 치료한 군.

### 4) Naloxone 투여군 (Naloxone group)

척수손상을 유발시킨 후 45분 및 3시간에 체중 kg당 10mg의 naloxone을 정주하여 치료한 군.

각군은 6마리 씩의 고양이를 사용하였으며 척추후궁절제술후 또는 척수손상후 5시간만에 고양이를 희생시켜 즉시 손상된 척수를 적출하고 10% 포르말린액에 약 3일간 고정시킨후 파라핀에 포매하고 5μm의 두께



Schematic drawing of impounder

Fig. 1. Schematic drawing showing the weight dropping technique.

Table 1. Division of experimental groups

Group	No. of cats	Treatment and time after injury	Time of sacrifice
1) No-impact controls	6	No treatment and no injury	5hr
2) Impact controls	6	No treatment	5hr
3) Saline group	6	Saline ( 20ml/kg intravenously ) at 45 and 180 min.	5hr
4) Naloxone group	6	Naloxone ( 10mg/ kg intravenously ) at 45 and 180 min.	5hr

로 박절하여 hematoxylin-eosin염색을 시행하였으며 광학현미경으로 그 병리학적 변화를 관찰하였다.

### 실험 성적

손상된 척수의 부종, 적혈구 누출, 점상출혈, 신경세포의 팽윤 및 피사등의 병리학적 소견을 등급으로 나누어 0 을 정상 (absent), 1 을 경도손상 (mild), 2 를 중등도손상 (moderate), 3 을 중도손상 (Severe) 으로 하고 각군의 변화소견을 비교하였다 (Table 2). 각군에서의 척수의 병리학적 변화는 비외상군에서는 전예에서 병리학적 변화를 볼 수 없었으며 (Fig. 2). 비처치군 및 식염수 투여군에선 대부분 중등도 이상의 부종과 적혈구누출을 동반하였으며 점상출혈 및 신경세포의 팽윤과 피사등에서도 경도에서 중도까지의 비교적 심한

소견을 나타내고 있었으나 (Fig. 3, 4). Naloxone투여군에서는 상기 병리학적 변화들이 비교적 경하게 나타났다 (Fig. 5).

이상과 같은 소견을 종합하여볼때 각군의 급성기 병리학적 변화는 시간에 따른 표준소견을 전형적인 소견으로 하였을때 비치료군에선 6예중 5예, 식염수투여군에선 전예에서 전형적인 소견을 보인반면 Naloxone 투여군에선 6예중 4예에서 보다 호전된 소견을 보였다 (Table 3).

### 고 안

척수의상후 척수의 병리학적 변화는 척수중심부 즉 중앙회백질부에서 시작하고 이곳에서 좀 더 심한 변화를 보였다.

Table 2. Pathological result of spinal cord

Acute pathology	Normal control	Impact control						Saline group						Naloxone group					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Edema	0	2	3	1	2	2	3	2	3	2	2	3	2	1	1	0	2	1	1
Diapedesis	0	1	3	1	1	2	3	2	3	1	1	2	2	1	2	1	2	1	1
Petecheal hemorrhage	0	0	2	0	0	1	2	1	2	0	1	2	1	0	1	0	1	0	0
Flame hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PMN in vessel wall	0	1	1	0	1	1	2	1	2	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
PMN in pia-arachnoid	0	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1
Necrosis	0	0	2	0	0	1	2	1	2	1	1	2	1	1	1	0	1	0	0
Neuronal swelling	0	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1
Neuronal necrosis	0	2	3	0	1	2	3	0	3	1	1	2	1	1	2	0	2	0	0

Grading of pathology: 0=absent, 1=mild, 2=moderate, 3=severe.

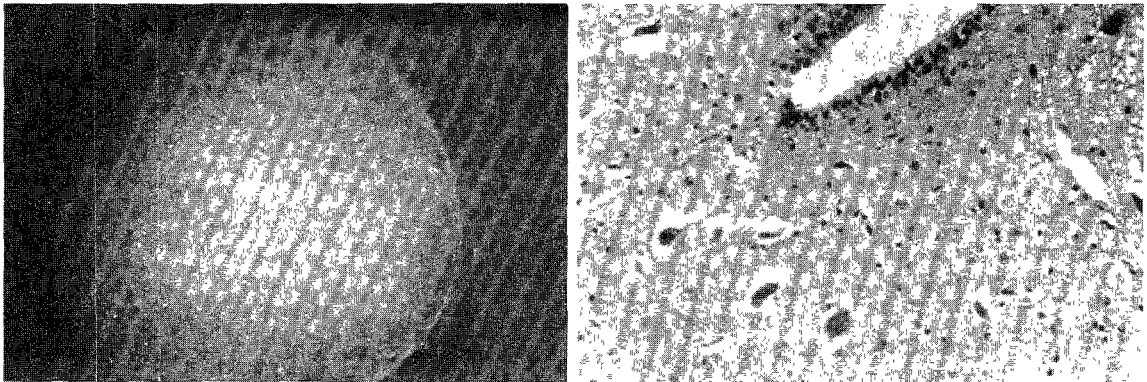


Fig. 2. a & b. Gross and histopathological appearance of the control spinal cord. Note no hemorrhage and edema (nearly normal finding).

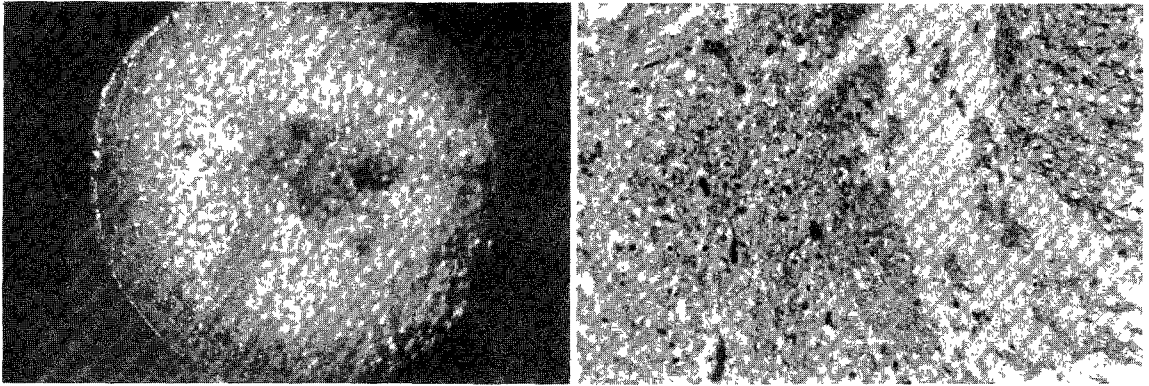


Fig. 3. a & b. Gross and histopathological appearance of the injured cord without treatment  
Note the multiple gray matter hemorrhage, minimal central necrosis, extensive edema, and degeneration of ganglion cells.

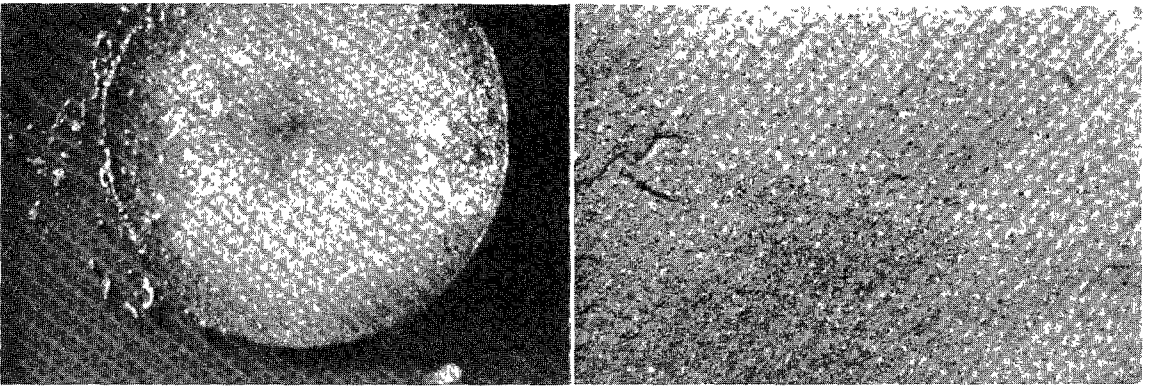


Fig. 4. a & b. Gross and histopathological appearance of the injured cord in a saline-treated cat  
Note the multiple gray matter hemorrhage, extensive edema, and swelling and necrosis of ganglion cells.

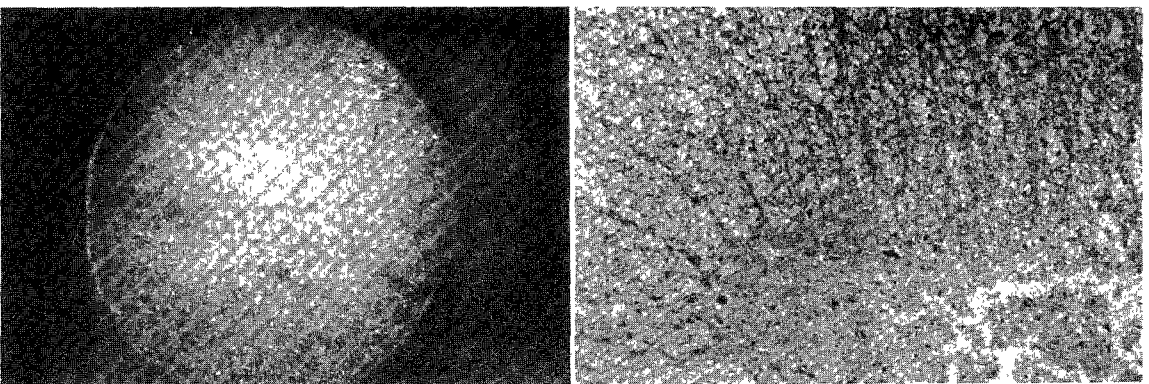


Fig. 5. a & b. Gross and histopathological appearance of the injured cord in a naloxone-treated cat.  
Note the several small gray matter hemorrhage and moderate edema.

처음 중앙회백질부에서 점상출혈과 부종이 발생한후 급속히 진행하여 융합성 출혈로 나타나며 심한 부종과 더불어 신경세포들의 용해 및 괴사와 종국에 가서

는 중앙회백질의 대부분과 주위백질의 액화뿐만 아니라 병소의 원적부위의 백질까지 파괴 및 수초탈락상태가 파급된다<sup>2)18)-20)</sup>. 회백질부가 백질에 비하

Table 3.

Groups	Typical	Better
Impact control	5	1
Saline group	6	0
Naloxone group	2	4

The spinal cords were scored into two categories: better than or typical of timematched standards.

여 좀더 손상받기 쉬운 이유는 첫째, 회백질의 신경세포가 백질에 비하여 좀더 짧은 축색돌기와 수지상돌기를 가지고 있으며 좀더 느슨한 주위 결합조직을 보이고 있어 쉽게 분리될 수 있고 둘째, 척수에 외력이 가해질 경우 비탄력성인 척수연막에 미치는 압력은 중심부에서 최대압력을 받게 되기 때문이라고 한다<sup>2)21)</sup>. 이러한 병리학적 변화는 외상후 대개 1~2시간내에 발생하며 4시간 이후에는 불가역적인 손상을 입게 되고 손상된 척수의 변화는 약 1주까지 점차적으로 증가된다고 한다<sup>18)22)-28)</sup>.

본 실험에서도 전기한 소견을 볼수 있었으며 Naloxone을 투여한 6예중 4예에서 비치치군과 식염수투여군에서 볼수 있었던 신경조직의 손상보다 더 경한 손상소견을 관찰할수 있었다. 척수의상에 의한 척수손상의 발생경로는 아직 명확히 밝혀져있지 않으나 첫째, 외상에 의한 직접적인 신경전달로의 장애와 둘째, 외상부위 척수조직의 혈류량감소에 따른 점차적인 신경조직의 허혈상태에 의한다고 한다<sup>1)22)</sup>. 또한 최근 척수혈류에대한 많은 연구결과 척수의상후 불가역적인 손상은 손상된 척수부위의 허혈상태에 기인한다고 알려져 있다<sup>1)22)18)-20)30)-32)</sup>. 따라서 불가역적인 손상이 오기전에 손상된 척수부위의 혈류량을 증가시키므로써 신경손상에 의한 증상 및 병리학적 변화를 개선시킬수 있을 것으로 생각된다. 현재까지 척수손상의 치료에 대한 많은 연구보고가 있었으며 최근 척수의상시  $\beta$ -endorphin의 분비증가에 의하여 척수손상이 초래된다는 점에 착안하여 아편길항제인 Naloxone을 투여함으로써 불가역적인 척수손상을 방지할 수 있다는 연구보고들이 있다<sup>1)3)-17)</sup>. 아편수용체의 존재가 밝혀짐에 따라 endorphins 및 그들의 여러 종속기관이 인체내의생체 조절기구를 조절하는 기능을 가지고 있다고 알려졌고 신경조절계의 체액성분인 endorphin stress system이 소개되었다<sup>1)18)</sup>. 이러한 endorphin stress system은 중추신경계병소, 심한 외과적 스트레스, 저혈량성 속, 심인성 속 또는 패혈성 속등 스트레스상황에서 활성화

된다고 한다. Endorphin stress system이 활성화되면 시상하부유리인자에 의하여 뇌하수체전엽으로부터 pro-opiocortin의 분비가 촉진되고 이 pro-opiocortin으로부터 ACTH 및  $\beta$ -endorphin이 생성분비된다. 이 endorphin은, 순환계통에서 심박출량을 증가시키고 말초혈관의 저항을 감소시키는 prostaglandin (특히 PGE<sub>1</sub>)과 Catecholamine의 작용을 억제하므로써 미세순환계통의 기능을 저하시키고 허혈상태를 초래하므로써 신경학적 손상을 일으킨다고 한다. 아편길항제인 Naloxone은 이러한  $\beta$ -endorphin의 효과를 차단하므로써 미세순환장애를 교정하고 신경학적 손상을 치료할수 있다고 한다. 1981년 Faden<sup>1)</sup> 등에 의하여실험적 척수손상후 Naloxone의 효과에 대한 연구보고가 있었으며 그후 많은 보고가 뒤따랐으니<sup>1)8)29)32)-34)</sup>. 아직도 정확한 작용기전, 용량 및 투여시기에 대한 논란이 많은 상태이다. Naloxone의 작용기전은 아직 정확히 밝혀지지 않았으나 첫째  $\beta$ -endorphin에 의하여 Catecholamine의 생성과 분비가 억제되는것을 방지하여 혈중 Dopamine치를 증가시키므로써 허혈상태를 회복시켜 신경손상을 막으며<sup>1)18)29)32)34)</sup>, 둘째 심한 척수손상시 2~3시간 이내에 조직내 비타민 C의 현저한 감소로 조직내 산화반응의 전위차변화 (tissue redox potential change)를 일으켜 아편수용체를 활성화시키므로 허혈현상을 가중시키는데 Naloxone의 투여시이 아편수용체에 길항적으로 작용하며<sup>18)34)-36)</sup>, 셋째, lysosomal membrane의 안정을 유지하여 Cardiotoxic peptide를 형성하는 단백질분해의 방지에도 작용한다고 한다<sup>6)29)34)</sup>. Naloxone의 투여시기는 일반적으로 실험적 척수손상후 2~3시간 이내에 허혈성 변화가 발생하므로 불가역성 병리학적 변화가 초래되기 전인 2시간 이내가 적당하다고 하니<sup>18)-20)30)31)</sup>, Faden<sup>1)</sup>등은 조기투여와 상당시간 경과후 투여한 경우에서 큰 효과의 차이를 발견할 수 없었다고 보고하였다. 또한 실험적 척수손상후 Naloxone의 투여용량에 대하여서도 아직 정설은 없으며 Young<sup>18)</sup> 등은 체중 kg 당 10mg의 Naloxone을 정맥내로 지속 주입하는 것이 좋다고 하였으나 Flamm<sup>29)</sup> 등은 정맥또는 복강내로 급속 대량투여하는 것이 외상후 허혈상태의 회복에 가장 효과가 좋은 것으로 보고하였다. 본 실험의 결과 Naloxone을 투여한 군에서 비치치군이나 식염수투여군보다 손상된 척수의 조직파괴가 비교적 적은 것으로 보아 Naloxone이 척수손상후 발생하는 허혈상태에 효과가 있는것으로 생각된다. 물론 본 실험은 급성기 병리학적 변화만을 비교연구 하였으므로 후후 아급성 및 만성기의 병리학적 변화에대한 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각되며 그의 임상증상의 진행과 더불어 국소혈류량의 변화,

유발전압연구 및 endorphin 치의 면역측정등이 병행되어야 할 것이며, 이 약제의 정확한 작용기전, 용량, 투여시기 및 부작용에 대해서도 계속적인 조사가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW: Opiate antagonist improves neurologic recovery after spinal injury. *Science* 1981, 211: 493-494.
- 2) Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG: Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurgery* 1971, 35: 700.
- 3) Dirksen R, Wood GJ and Nijhuis GMM: Mechanism of naloxone therapy in the treatment of shock: a hypothesis. *Lancet* 1981, 607-608.
- 4) Finck AD: Alleviation of prolonged postoperative central nervous system depression after treatment with naloxone. *Anesthesiology* 1977, 47: 392-394.
- 5) Vargish T, Reynolds DG, Gurall NJ, Lechner RB, Holaday JW, Faden AI: Naloxone reversal of hypovolemic shock in dogs. *Circul Shock* 1980, 7: 31-38.
- 6) Dirksen R, Otten MH, Wood GJ, Verbaan CJ, Haalebos MMP, Verdouw PV, Nijhuis GMM: Naloxone in shock. *Lancet* ii: 1980, 1360-1361
- 7) Tiengo M: Naloxone in irreversible shock. *Lancet* ii: 1980, 690.
- 8) Reynolds DG, Gurll NJ, Vargish T, Lechner RB, Faden AI, Holaday JW: Blockade of opiate receptors with naloxone improves survival and cardiac performance in canine endotoxic shock. *Circul Shock* 1980, 7: 39-48.
- 9) Rossier J, French E, Gros C, Minick S, Guillemin R, Bloom FE: Adrenalectomy, dexamethasone or stress alters opioid peptides levels in rat anterior pituitary but not intermediate lobe or brain. *Life Sci* 1979, 25: 2105-2112.
- 10) Lemaire I, Tseng R, Lemaire S: Systemic administration of  $\beta$ -endorphin: potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978, 75: 6240-6242.
- 11) Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW: Comparison of early and late naloxone treatment in experimental spinal injury. *Neurology* 1982, 32: 677-681.
- 12) Faden AI, Jacobs TP, Mougey E, Holaday JW: Endorphins in experimental spinal injury therapeutic effect of naloxone. *Ann Neurol* 1981, 10: 326-332.
- 13) Faden AI, Holaday JW: Endorphins in traumatic spinal injury pathophysiologic studies and clinical implications In: Emrich HM, ed. *The role of endorphins in neuropsychiatry* Basel: Karger 1981, 158-174.
- 14) Peters, WP, Johnson, MW, Friedman, PA and Mitch, WE: Pressor effect of naloxone in septic shock. *Lancet* I 1981, 529-532.
- 15) Wiesen M, Liotta AS, Krieger DT: Basal and stimulated release of immunoreactive ACTH,  $\beta$ -lipotropin, and  $\beta$ -endorphin from human anterior pituitary cells in vitro. *Clin Res* 1980, 28: 270A.
- 16) Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minick S, Ling N, Rivier C, Vale W, Bloom F:  $\beta$ -endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 1977, 197: 1367-1369.
- 17) Mains RE, Eipper BA, Ling N: Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977, 74: 3014-3018
- 18) Young, W, Flamm, ES, Demopoulos, HB, Tomasula, JJ, Decrescito, V: Effect of naloxone on posttraumatic ischemia in experimental spinal contusion. *J Neurosurg* 1981, 55: 209-219.
- 19) Ducker TB, Salcman M, Perot PL, Ballantine D: Experimental spinal cord trauma: I. Correlation of blood flow, tissue oxygen and neurologic status in the dog. *Surg Neurol* 1978, 10: 60-64.
- 20) Ducker TB, Salcman M, Perot PL Jr, et al: Experimental spinal cord trauma, I: Correlation of blood flow tissue oxygen and neurologic status in the dog. *Surg Neurol* 1978, 10: 60-63.
- 21) McVeigh JF: Experimental cord crushes: With especial reference to the mechanical factors involved and subsequent changes in

- the areas of the cord affected. Arch Surg (Chicago) 1923, 7: 573-600.
- 22) Allen AR: Remarks on histopathological changes in spinal cord due to impact. An experimental study. J Nerv Ment Dis 1914, 14: 141-147.
  - 23) Balentine JD: Pathology of experimental spinal cord trauma. I. The necrotic lesion as a function of vascular injury. Lab Invest 1978, 39: 236-253.
  - 24) Goodkin R, Campbell JB: Development of hematomyelia—an experimental study, in: Fourth International Congress of Neurological Surgery. International Congress Series 193. Amsterdam: Excerpta Medica, 1969, 20-27.
  - 25) Goodkin R, Campbell JB: Sequential pathological changes in spinal cord injury: a preliminary report. Surg Forum 1969, 20: 430-432
  - 26) Goodkin R, DeCrescito V, Tomasula JJ, et al: A survey of the management of experimental spinal cord trauma. Proc Veterans Adm Spinal Cord Inj Conf 1969, 17: 12-16.
  - 27) Nelson E, Gertz D, Rennels ML, et al Spinal cord injury. The role of vascular damage in the pathogenesis of central hemorrhagic necrosis. Arch Neurol 1977, 34: 332-333.
  - 28) Wagner FC Jr, Dohrmann GJ, Bucy PC: Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. J Neurosurg 1971, 35: 272-276.
  - 29) Flamm ES, Young W, Demopoulos HB, DeCrescito V, Tomasula JJ: Experimental spinal cord injury: Treatment with naloxone. Neurosurgery 1982, 10: 227-231.
  - 30) Senter HJ, Venes JL: Loss of autoregulation and posttraumatic ischemia following experimental spinal cord trauma. J Neurosurg 1979, 50: 198-206.
  - 31) Senter HJ, Venes JL: Altered blood flow and secondary injury in experimental spinal cord trauma. J Neurosurg 1978, 49: 569-578.
  - 32) Young Soo Kim, Sun Ho Kim, Jung Uhn Choi, et al: The effect of naloxone for the CNS lesion. Journal of Korean neurosurgical society 1983, 12: 641-647.
  - 33) Baskin, DS, Hosobuchi Y: Naloxone reversed of ischemic neurological deficits in man. Lancet 1981, 272-275.
  - 34) Curtis MT, Lefer AM: Protective actions of naloxone in hemorrhagic shock. Am Jphysiol 1980, 239: H416-H421.
  - 35) Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, et al: Membrane perturbations in central nervous system injury: theoretical basis for free radical damage and a review of the experimental data, in Popp AJ, Bourke RS, Nelson of the LR, et al (eds): Neural Trauma. New York: Raven Press 1979, 63-78.
  - 36) Flamm ES, Demopoulos HB, Seligman ML, et al: Barbiturates and free radicals, in Popp AJ Bourke RS, Nelson LR, et al (eds): Neural Trauma. New York: Raven Press 1979, 289-296.