

실험적 급성 뇌경색의 병리학적 변화에 미치는 Methylprednisolone의 효과*

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

김 성 학

=ABSTRACT=

The Effect of Methylprednisolone on Pathology in Acute Experimental Cerebral Ischemia

Sung Hak Kim

Department of Neurosurgery, College of Medicine, Ewha Womans University

The object of this investigation was to study the effects of methylprednisolone (M.P.) on the pathological change in the acute focal ischemic cerebral edema in cats. Forty cats were divided 4 groups : The first group was sham control group (4 cats). The second group was induced acute experimental ischemia for 1 hour by occlusion of left middle cerebral artery (M.C.A.) applying the Heifetz clip through the transorbital approach under the operating microscope (12 cats). The third and the fourth groups were induced acute experimental ischemia for 3 hours and 5 hours respectively by the same method (respectively each 12 cats). Each group except sham control group was also divided 3 subgroups : The first, untreated group (4 cats) was recirculated for 2 hours after the acute ischemia. The third, treatment group (4 cats) was recirculated for 2 hours and injected M.P. (15mg/kg) at 30 minutes after occlusion initially and then injected at 90 minute interval, respectively.

The experimental results are as follows :

In cats undergoing 1 or 3 hours of occlusion, treatment with methylprednisolone and recirculation show suppressive effects for subsequent edema and ischemia, but after 5 hours of occlusion, those have little positive or no effect. The effect of treatment with methylprednisolone and recirculation is dependent upon the degree of the ischemic insult and duration of ischemia. The present experimental results suggest that early medical treatment and recirculation within at least 4 hours protect the cerebral tissue from the injurious effect of ischemia. It would be considered that M.P. is used practically in the treatment of acute thromboembolism preventing the irreversible ischemic cerebral edema.

*본 논문의 요지는 1986년 춘계 신경외과 학술대회에서 발표되었음.

서 론

뇌졸중은 중요한 성인병중의 하나로 높은 사망률과 이환률을 보이고 있다. 이러한 뇌졸중의 주원인인 혈전 색전증은 대부분 심장이나 두개의 경동맥병변으로부터 초래되며, 이때 흔히 중대뇌동맥이 막히게 된다¹⁾.

급성뇌혈전증 및 색전증등으로 국소뇌혈류량이 감소되면 허혈성뇌부종이 발생되고, 신경세포들의 기능저하증상이 나타나며, 이 허혈상태가 더욱 진행시 뇌조직의 비가역적인 경색이 초래되어 환자는 치료를 하여도 회복되지 못하고 사망하거나 심한 후유증을 남기게 된다. 현재 뇌허혈증의 치료에 여러종류의 약물들이 소개되고 있으나 그 약물들의 약리기전이나 효과에 대해서는 아직도 많은 논란이 있다. 뇌허혈증의 치료에 사용되는 수술요법으로는 미세색전절제술 및 두개의내혈관문합술등의 뇌혈관재관류술등이 있다. 이러한 외과적 치료의 목적은 허혈상태의 뇌조직에 공급되는 혈류량을 증가시켜 저하된 신경세포의 기능을 회복시키므로서 내경색에 의한 신경학적 손상을 최소한으로 줄이는데 있다.

실험동물을 이용한 뇌동맥폐쇄에 따른 급성 뇌허혈증시, 뇌경색으로의 진행 및 그 정도는 기존 측부순환의 발달정도와 뇌허혈부위의 국소뇌혈류량이 뇌경색을 초래할 수 있는 관계혈류치 이하로 감소하느냐의 여부²⁾³⁾ 그리고 뇌허혈상태가 어느 정도 오래 지속되었느냐에 따라 좌우된다⁴⁾⁵⁾⁶⁾고 하겠다. 일반적으로 실험동물에서 중대뇌동맥폐쇄로 급성뇌허혈상태를 유도한 후 3~4 시간이 경과하면 뇌부종이 발생되며 재관류를 시킬 경우 뇌부종이 더 악화되어 뇌조직의 손상이 더욱 커질 수 있다고 한다⁷⁾⁸⁾. 따라서 국소뇌허혈부위의 뇌혈류량의 감소를 막고 뇌경색으로의 진행을 지연시킬 수 있는 약물투여시 재관류의 효과를 높일 수 있을 것으로 생각된다. 뇌허혈증의 치료약중 Methylprednisolone (M.P.)은 부신피질호르몬합성제로서 그 작용기전은 Lysosomal의 막을 안정화시켜 Lysosomal Enzyme의 유리를 억제하고⁹⁾¹⁰⁾ 세포내로 Ca^{++} 의 과다한 유입을 막으며¹¹⁾ 이온펌프기능의 활성화를 통

한 부종의 감소¹²⁾¹³⁾ 혈관확장 및 부종감소효과의 결과로 인한 조직내의 혈류개선, 그리고 뇌허혈시 혈류감소로 인하여 발생하는 유리기 반응을 억제하여 다불포화 지방산의 과산화작용을 감소시키므로서¹⁴⁾¹⁵⁾ 중추신경계손상을 방지 및 치유시킬 수 있다고 보고되고 있다(Table 1). 저자는 실험적으로 유도한 급성뇌허혈증에 Methylprednisolone 투여 및 재관류를 시켜 동맥폐쇄시간에 따른 뇌손상에 대한 M.P.의 방어효과 및 치료효과를 관찰함으로써 향후 임상에서 허혈성뇌졸중 환자의 조기치료 및 수술적치료에 공헌한 목적으로 본 실험을 시행하였다.

대상 및 방법

체중 3.0~4.5kg의 건강하고 성숙한 잡종고양이 40마리를 암수구별없이 실험동물로 사용하였으며 Ketamine Chloride 10mg/kg과 Atropine 0.025mg/kg을 근주한 전신마취상태에서, 고양이를 실험대위에 고정시킨후 인공호흡기로 분당 30회씩 호흡을 유지시켰고 필요에 따라 Ketamine Chloride 5mg/kg씩을 추가근주하였다. 그리고 대퇴정맥에 Polyethylene 도관을 삽입하여 필요한 약제를 투입할 수 있는 주입경로로 이용하였으며 체온은 모포와 백열등을 사용하며 항문내 온도를 37~38℃ 사이로 유지하였다.

실험동물의 두부를 두개골 고정기에 고정시킨후 Penicillin 30만 단위/kg를 근주하였다. 좌측안와부를 넓게 소독하고 좌측 안검렬을 외측으로 0.5~1.0cm 절개하여 상하안검을 넓게 벌린 후 미주신경반사를 감소시킬 목적으로 2% Lidocaine 용액 2~3 ml를 안와내에 주입하였다.

Table 1. Mode of action of methylprednisolone

1. Antiedema
2. Increases O_2 delivery
3. Increases 2,3 diphosphoglyceric acid (DPG)
4. Improves penetration of fat cells
5. Stabilizes lysosomal membrane
6. Reverses K^+ loss
7. Decreases systemic lactic acid
8. Protective effect on organ ischemia

Table 2. Experimental groups

Groups	Occlusion and treatment schedule	No. of assays
Sham Control		4
1hr. Occlusion	0 1 2 3 4 5 6 7hrs	
No Treatment		4
Recirculation		4
Recirculation + Steroid		4
3hrs. Occlusion		
No Treatment		4
Recirculation		4
Recirculation + Steroid		4
5hrs. Occlusion		
No Treatment		4
Recirculation		4
Recirculation + Steroid		4
Total		40

: occlusion time

: recirculation time

↑ : methylprednisolone (15mg/kg)

수술현미경 (Konan-280)하에서 안와내용물을 완전 적출하고 전등드릴로 시신경공의 측상방에 직경 약 5mm 크기의 구멍을 만들어 뇌경막을 노출시켰다. 뇌경막을 미세수술가위로 절개한후 뇌지주막을 조심스럽게 박리하여 중대뇌동맥을 노출시킨후 5×1.75mm 크기의 Heifetz 소협자로 중대뇌동맥기시부를 폐쇄시켰다. 뇌경막절개부는 Gelfoam으로 막고 두개골결손부위는 밀랍으로 막아 뇌척수액의 유출을 방지하였다. 실험군은 수술대조군과 중대뇌동맥 1시간, 3시간, 5시간폐쇄군으로 나누었으며 각 폐쇄군은 전혀 치료를 하지않은 비치료군, 뇌혈관폐쇄후 2시간동안 재관류를 시행한 재관류군과 재관류군에 중대뇌동맥폐쇄 30분후 M-P 15mg/kg를 정주하고 1시간 30분 간격으로 동량을 반복정주한 치료군으로 세분하였다(Table 2).

수술대조군 및 폐쇄군의 아군들은 각기 4마리씩의 고양이를 사용하였다. 신경학적 손상소견에

대한 관찰은 실험동물을 희생시키기 직전의 의식장애와 우측앞다리의 운동 기능에 따라 의식장애 및 운동약화가 전혀 없는 상태를 Grade 0, 의식이 기면상태이거나 약간의 운동약화만을 보여 보행이 가능한 상태를 Grade I, 의식이 혼미하거나 중등도의 운동약화를 보여 자극시 겨우 보행이 가능한 상태를 Grade II, 의식이 반혼수상태이거나 운동약화가 매우심하여 자극시 겨우 다리를 움직일 수 있는 상태를 Grade III, 그리고 의식이 혼수상태이거나 자극에도 전혀반응이 없는 상태를 Grade IV로 분류하여 비교하였다.

또한 실험동물들을 양측총 경동맥내에 10% Formalin 용액을 주사하여 급사시킨뒤 즉시 2% TTC (Triphenyl tetrazolium chloride) 용액을 50ml씩 양측 총경동맥에 주입하고 뇌조직에 손상이 없도록 조심스럽게 대뇌를 적출하여 10% Buffered formalin 용액에 담아 약 2주간 고정하였다. 고정된 대뇌를 시신경교차부 후방 3mm에서 관상부합면에

Table 3. Neurological deficits

Group	Grade				
	0	I	II	III	IV
Sham Control	4				
1hr. Occlusion					
No Treatment		2	1	1	
Recirculation		2	2		
Recirculation + Steroid	1	2	1		
3hrs. Occlusion					
No Treatment,			1	3	
Recirculation		1	1	2	
Recirculation + Steroid		2	2		
5hrs. Occlusion					
No Treatment			1	1	2
Recirculation				2	2
Recirculation + Steroid			1	1	2
Total	5	9	10	10	6

According to limb function

Grade 0 : absent weakness

Grade I: mild weakness

Grade II: moderate weakness

Grade III: severe weakness, but respond to stimuli

Grade IV: no respond to stimuli and consciousness disturbance

평행으로 절단하여 육안적 및 현미경적 소견을 비교관찰하였다.

대뇌반구부종에 대한 관찰은 관상절편에서 뇌정중선전위의 정도에 따라 전위가 없는것을 Grade 0.5mm 이하를 Grade I, 0.5mm-1.0mm까지를 Grade II, 1.0mm-1.5mm까지를 Grade III, 1.5mm이상의 전위를 Grade IV로 구분하여 각 실험동물군의 평균 Grade를 산출하여 비교하였다. 평균 Grade는 각 실험군에서 Grade와 그 Grade에서의 실험동물수를 곱한 합계를 그군의 실험동물 총수로 나누어 산출하였다.

뇌경색에 대한 관찰은 수술측 대뇌반구의 관상절편에서 TTC에 염색안된 부위의 면적백분율을 구하여 경색부위의 크기로 정하였다. 전부 염색되

어 육안적으로 경색부위가 없는 경우를 Grade 0, 10%이하를 Grade I, 10~30%까지를 Grade II, 30~50%까지를 Grade III, 50% 이상을 Grade IV로 구분하여 각 실험동물군의 평균 Grade를 산출하여 비교하였다. 뇌부종, 뇌경색에 대한 관찰을 한 후 경색된 중대뇌동맥영역을 파라핀에 포매하고 5 μ -m의 두께로 박절하여 Hematoxylin-eosin염색을 시행하였으며 광학현미경으로 그 병리현미경적 소견을 관찰하였다.

실험 성적

1) 신경학적 손상소견

수술대조군을 제외한 전실험동물은 중대뇌동맥 폐쇄후 수분에 반대측 부전마비를 보이는 보행장애를 보였으며 두경부는 동측으로 편위되었다. 각 실험군의 희생직전 신경학적손상소견을 비교한 결과 1시간폐쇄 비치료군 및 재관류군은 주로 Grade I-II소견을 보였으나, 치료군에서는 Grade I 상태로 호전된 상태를 보였고 3시간 폐쇄군에서는 재관류후 다소 호전되었으며 치료 군에서는 더욱 호전된 소견을 보였다. 그러나 5시간 폐쇄 비치료군 및 재관류군에서 주로 Grade III-IV소견을 보였고, 치료군에서는 약간의 호전된 소견만을 보여 임상적인 의의가 없었다(Table 3).

2) 대뇌반구부종에 대한 관찰

폐쇄 비치료군에서는 폐쇄시간이 길수록 뇌정중선전위가 심해져 1,3,5시간 폐쇄 비치료군의 각각의 평균 Grade는 2.25, 3.25, 4.00으로 나타났다.

1시간 폐쇄 실험군중 비치료군의 평균 Grade가 2.25를 나타남에 반하여 재관류 및 치료군은 1.50 및 0.75로서 의의있는 호전소견을 보이고 있으며, 3시간 폐쇄실험군에서는 비치료군이 3.25인데 반하여 재관류 및 치료군은 2.75 및 1.25를 나타내 호전된 소견을 보이고 있으나, 5시간 폐쇄 실험군에서는 비치료군 4.00 재관류군 4.00 및 치료군 3.75로 치료효과를 관찰할 수 없었다(Table 4).

3) 뇌경색 크기에 대한 관찰

폐쇄치료군들의 평균 Grade는 1, 3, 5 시간폐쇄시 각각 0.75, 3.0, 3.75로 뇌동맥폐쇄시간의 증가에

Table 4. Grades of hemispheric swelling

Group	Grade					Average grade
	0	I	II	III	IV	
Sham Control	4					
1hr. Occlusion						
No Treatment			3	1		2.25
Recirculation		2	2			1.50
Recirculation + Steroid	1	3				0.75
3hrs. Occlusion						
No Treatment			1	1	2	3.25
Recirculation			1	3		2.75
Recirculation + Steroid		3	1			1.25
5hrs. Occlusion						
No Treatment					4	4.00
Recirculation					4	4.00
Recirculation + Steroid				1	3	3.75
Total	5	8	8	6	13	3.75

According to midline shift

Grade 0 : No shift, grossly

Grade I : shift between 0 and 0.5mm

Grade II : shift between 0.5 and 1.0mm

Grade III : shift between 1.0 and 1.5mm

Grade IV : shift beyond 1.5mm

따라 뇌경색의 크기가 증가하는 경향을 보였다. 1시간 폐쇄실험군중 비치료, 재관류 및 치료군의 평균 Grade는 각각 0.75, 0.50, 0.25로서 재관류 및 치료군에서 점차 호전된 소견을 보이고 있으며, 3시간 폐쇄 실험군에서도 비치료군(평균 Grade 3.0)에 비하여 재관류군(평균 Grade 2.0)과 치료군(평균 Grade 1.0)에 좀더 호전된 소견을 보이고 있다. 그러나 5시간 폐쇄군에서는 비치료, 재관류 및 치료군의 평균 Grade가 각각 3.75 및 3.50으로 유의있는 치료효과를 관찰할 수 없었다(Table 5).

4) 병리조직학적 변화에 대한 관찰

병리조직학적 검사의 판정은 신경세포의 손상, 신경교증식증, 경색증, 세포주위부종, 모세혈관 주위부종 및 울혈소견들을 중심으로 관찰하여 정상

에서 중증까지 5등급으로 평가 비교분석하였다. 신경세포손상, 신경교증식증 및 경색증은 일반적으로 저산소로 인한 뇌손상이 클수록 잘 연관되어 보이는 소견들로 폐쇄 비치료군에서 뇌동맥폐쇄 시간이 길수록 점점 심해지는 경향을 보였으며, 1,3시간 폐쇄군에서 재관류 및 치료군이 비치료군보다 호전된 소견을 보였으나 5시간 폐쇄군에서는 유의있는 호전소견을 관찰할 수 없었다.

세포주위부종, 모세혈관주위부종 및 울혈소견은 뇌저산소증시 기본적으로 볼 수 있는 변화로서 각 실험군간의 차이는 약간 있었으나 전반적으로 각 시간 폐쇄군내의 비치료, 재관류, 및 치료군간의 차이는 미세하여 의미가 없는 것으로 관찰되었다(Table 6).

Table 5. Grades of infarction detected by perfusion of 2% TTC solution

Grade	0	I	II	III	IV	Average grade
Group						
Sham Control	4					0
1hr. Occlusion						
No Treatment	1	3				0.75
Recirculation	2	2				0.50
Recirculation + Steroid	3	1				0.25
3hrs. Occlusion						
No Treatment			1	2	1	3.0
Recirculation		1	2	1		2.0
Recirculation + Steroid	1	2	1			1.0
5hrs. Occlusion						
No Treatment				1	3	3.75
Recirculation				1	3	3.75
Recirculation + Steroid				2	2	3.50
Total	11	9	4	7	9	

Grade 0 : No infarction, grossly

Grade I \leq 10%(infarcted area/left cerebral hemisphere)

10% < Grade II \leq 30%

30% < Grade III \leq 50%

50% < Grade IV

고 안

뇌졸중은 현재 중추신경계 질환중 가장 높은 이환률을 보이는 질환으로, 뇌졸중의 주원인인 혈전색전증은 흔히 중대뇌동맥에서 병변을 일으켜 중대뇌동맥분포영역에 급성뇌허혈증을 초래한다. 이러한 뇌허혈시 국소내혈류량이 감소되며 뇌허혈상태 첫 30분간은 정상세포들의 사립체들은 비교적 정상기능을 유지하나¹⁶⁾30분이 지나면 조직내 수분이 축적되어 뇌부종이 발생되며, 뇌허혈상태가 더욱 진행시 저산소증상태에서 혐기성대사가 일어나고 항산화제의 공급부족으로 유리기들이 방출되어, 다불포화지방산의 과잉산화작용이 발생되고 이로인한 자가촉매작용으로 뇌세포의 사립체

및 세포막과 혈관내피가 손상된다. 또한 혈액-뇌관문이 파괴되어 혈관내로부터 단백질과 수분이 유출되며 허혈상태후 3시간부터 6시간까지 혈관인성 부종이 지속되면 더 광범위한 뇌조직의 손상을 초래하는 비가역적 뇌경색증이 발생된다¹⁷⁾¹⁸⁾.

뇌의 혈류장애로 인하여 뇌부종이 발생할 수 있는 허혈시간의 임계치는 아직도 명백히 밝혀져 있지 않으나 Fujimoto⁴⁾등은 Gerbil에서 뇌허혈상태 5분내에 뇌부종이 발생함을 보고하였고, Hossmann¹⁹⁾등과 Schuier²⁰⁾등은 고양이에서 중대뇌동맥을 폐쇄하여 국소뇌혈류가 뇌100gm당 1분에10~15ml로 저하시 뚜렷한 뇌부종을 동반한 뇌경색이 진행되나 그 이상의 국소내혈류량을 유지시에는 폐쇄후 약 4시간이 경과하여도 뇌경색의 소견은 경미함이 관찰되었다고 보고하였으며 O'Brien⁵⁾등

Table 6. Microscopic findings

Group	Pathologic finding	Neuronal damage	Gliosis	Pericellular swelling	Pericapillary swelling	Infarct	Congestion
Sham Control		-	-	-	-	-	-
1hr. Occlusion							
No Treatment		++	++	+	++	-	±
Recirculation		+	++	+	++	-	±
Recirculation + Steroid		+	++	+	++	-	±
3hrs. Occlusion							
No Treatment		+++	+++	++	++	±	++
Recirculation		+++	++	++	++	±	++
Recirculation + Steroid		++	++	+	++	-	+
5hrs. Occlusion							
No Treatment		+++	+++	++	++	+	++
Recirculation		+++	+++	+++	+++	+	++
Recirculation + Steroid		+++	++	++	++	+	++

Grading of Pathology
 - : normal
 ± : equivocal
 + : mild
 ++ : moderate
 +++ : severe

은 고양이에서 중대뇌동맥폐쇄 4시간후부터 뇌부종이 발생되기 시작한다고 주장하였다. 최근 Bell²⁾ 등은 비비의 중대뇌동맥을 폐쇄한 실험에서 적어도 정상뇌혈류량의 40% 이상 감소상태가 30분이상 지속시 허혈성뇌부종이 발생되며, 이때 30분 이내에 재관류를 시행할 경우 뇌기능이 정상으로 회복된다고 보고하였다.

뇌동맥폐쇄후 초래되는 뇌경색의 진행은 동맥폐쇄시간외에도 폐쇄된 뇌동맥분포영역의 국소뇌혈류량에 의해서도 큰 영향을 받고 있다. 인체의 정상 뇌혈류량은 뇌 100gm당 1분에 45~60ml이나 국소뇌혈류량이 뇌 100gm당 1분에 20ml 이하일때 뇌기능장애가 나타나기 시작하며³⁾ 국소뇌혈류량이 뇌 100gm당 1분에 15ml이하로 저하되면 세포독성부종이 발생되어 국소신경세포의 기능장애가 초래되고⁶⁾²¹⁾ 수시간후에는 혈관인성부종으로 진행되며, 혈류량이 뇌 100gm당 1분에 10ml이

하로 저하되면 비가역적인 뇌경색상태로 된다²⁾²³⁾ Astrup²⁴⁾은 세포막부전과 경색사이에는 어떠한 세포손상과정이 초래하며, 이 뇌경색 진행을 방지할 수 있는 방법으로는 세포막부전자체를 지연 또는 방지하거나 경색진행으로의 세포손상과정을 지연 또는 방지하고, 이 과정에 미치는 시간적 요소에 의한 효과를 이용하는 것이 있다하였다. 따라서 국소뇌허혈에서 국소뇌혈류량이 뇌100gm당 1분에 20ml이하로 감소하여 신경세포기능이 일시적으로 급격히 저하되더라도 세포막부전을 초래하는 한계혈류치이상으로만 국소뇌혈류량을 유지하여준다면 뇌경색의 발생을 예방할수있다고 한다. 또한 경부 경동맥폐쇄로 인한 허혈성 뇌졸중환자에서 허혈성뇌부종이 발생된 후 경동맥복원술을 시행했을 경우 약 50%의 사망률을 나타냈다는 보고가 있으며²⁵⁾ 이것은 뇌허혈 상태에서 뇌부종이 이미 발생된 후 재관류가 이루어지면 뇌부종이 급격히

심하여지고 허혈부위의 미세혈관들은 협착, 분리되어 신경세포의 손상이 더욱 가속되기 때문이다.

저자의 실험에서도 1,3시간폐쇄군에서는 재관류군과 치료군에서 임상소견 및 병리학적변화가 호전되는 소견을 보였으나 5시간 폐쇄군에서는 각 아군간의 차이가 미세하거나 거의없어 임상적 의의를 발견 할 수 없었다.

뇌허혈증을 수술적으로 치료하기위하여 미세색전절개술이나 두개외내혈관문합술등의 뇌혈관계관류술등이 있으나 아직도 그 성적 및 예후는 보존적치료보다 월등하지 못하며 폐쇄된 뇌혈관에 대한 응급재관류술의 시행여부도 의견이 일치되고 있지않은 실정이다.

최근의 경향은 급격한 중대뇌동맥폐쇄로 인한 급성국소성허혈시 발생 6시간내에 색전제거술 또는 천측두동맥 (Superficial temporal artery)과 중대뇌동맥간의 문합술을 시행하면 비가역적 뇌손상을 방지할 수 있다고 한다. 따라서 급성 뇌허혈 발생후 국소뇌허혈부위의 뇌혈류량의 감소를 막고 뇌경색으로의 진행을 지연시키므로서 적기수술시간 즉 Golden period를 연장시키려는 보존적치료가 연구되고 있다. 이러한 보존적치료제로서 현재 알려진 약물로는 뇌부종을 감소시켜 뇌혈류를 증가시키는 Mannitol, glycerol과 같은 고장성용액, 뇌허혈부위의 미세혈액순환을 돕는 저분자량의 Dextran, 그의 barbiturate, 항지혈제, Perfluorochemical, 부신피질호르몬, Calcium 길항제등의 약제가 있다. 뇌허혈증의 치료약중 Methylprednisolone은 부신피질호르몬합성 제로 그 작용기전은 뇌척수액의 생산을 감소시키고²⁶⁾Lysosome의 막을 안정화시켜 가수효소의 유리를 억제하며⁹⁾¹⁰⁾세포내 Ca^{++} 의 과다한 유입을 방지하고¹¹⁾뇌허혈시 발생하는 유리기반응을 억제하여 다불포화지방산의 과잉산화작용을 감소시키므로서¹⁴⁾¹⁵⁾중추신경계손상을 방지 및 치유시키며, 2,3 Diphosphoglyceric acid (DPG)를 증가시켜²⁷⁾산소-헤모글로빈 해리곡선을 우측으로 이동시켜 산소전달을 증가시키는 것으로 보고되고있다. Latchaw²⁰⁾등은 고양이의 중대뇌동맥 3시간 폐쇄후 재관류시킨 실험군에 비해,β차단 약제인 α-Propranolol 2mg/kg을 혈관폐쇄직전에 투여

한군에서 유익한 효과를 관찰하지 못하였다. 따라서 고양이의 뇌허혈상태후 재관류에 대한 잠재적 가역성의 시간을 3시간과 4시간사이로 보고하고 있다. 저자의 본 실험성적에서도 수술적 또는 약물적치료를 시행한 뇌허혈의 재관류에 대한 가역 시간의 한계는 4시간 이전인 것으로 관찰되었다. 중대뇌동맥 5시간 폐쇄군에 있어서는 신경학적 및 병리학적 소견상 재관류 및 M-P의 치료효과를 관찰할 수 없었다. Laha²⁷⁾등과 Bremer등은²⁹⁾실험동물의 중대뇌동맥을 인공 색적술로 폐쇄시킨후 M-P를 정주하여 뇌경색이 방지되었다고 보고하였으며 Motamura³⁰⁾등은 쥐의 뇌에 한냉병소를 유발하여 뇌부종을 발생시킨 실험에서 M-P의 유리기반응을 억제시키는 작용을 증명하는등 뇌허혈에 대한 방어효과를 보고하였다.

일반적으로 뇌동맥폐쇄에 따른 급성뇌허혈시 뇌경색으로의 진행과 그 정도는 기존측부순환의 발달정도와, 뇌허혈부위의 국소뇌혈류량이 뇌경색을 초래할 수 있는 한계혈류치이하로 감소하느냐의 여부²⁾³⁾그리고 뇌허혈상태가 어느정도 지속되었느냐⁴⁾⁵⁾⁶⁾에 따라 좌우된다하겠다. 급성 허혈성 뇌졸중환자의 치료에 있어서 뇌경색을 초래하는 한계혈류치의 개념은 매우 중요하며 이 한계혈류치 이상으로 뇌혈류량을 유지시키고 경색으로의 진행을 지연 또는 방지하기위하여 Barbiturate, Mannitol, Dextran, Perfluorochemical, Steroid, 및 Calcium 길항제등의 약제투여와 저체온법 및 수술적 뇌혈관계관류법등에 대한 많은 연구가 뒤따라야 할 것으로 사료된다. 또한 본 실험만으로 M-P의 뇌허혈방어기전을 단일적으로 밝힐 수는 없으므로 향후 국소뇌혈류량의 측정과 뇌세포의 Cytochrome Oxidase 측정 및 지질의 과잉산화작용치의 측정등 생화학적인연구와 더불어 사람의 전자현미경적 소견등의 병리학적 연구가 더 병행되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

저자는 고양이의 중대뇌동맥을 1,3,5시간 폐쇄시킨후 전허치료를 하지않은 비치료군, 재관류를 시

행한 재관류군과 M-P (15mg/kg)를 투여한 치료군으로 나누어 신경학적 손상 및 병리학적 변화에 관한 관찰로 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 신경학적손상소견은 1,3시간 폐쇄군에서 재관류군과 치료군이 비치료군에 비하여 점차적으로 호전된 상태를 보였으나 5시간 폐쇄군에서는 대부분 Grade III이상의 소견을 보여 재관류군이나 치료군에서의 치료효과는 관찰할 수 없었다.

2) 대뇌반구부종, 뇌경색 및 병리조직학적 변화에 대한 관찰에서 폐쇄비치료군에서는 뇌동맥의 폐쇄시간이 길수록 점점 심해지는 경향을 보였으며 1,3시간 폐쇄군에서는 재관류 및 치료군이 비치료군보다 호전된 소견을 보였으나 5시간폐쇄군에서는 유의있는 호전소견을 관찰할 수 없었다.

상기결과를 종합하여볼때 일반적으로 폐쇄시간이 길어짐에따라 신경학적손상 및 병리학적변화는 심해져갔으며 1,3시간 폐쇄군중 재관류 및 치료군은 비치료군에 비하여 신경학적손상, 뇌부종 및 뇌경색등의 소견이 호전되었으나 5시간군에서는 이미 뇌조직의 비가역적손상이 야기되어 심한 뇌부종, 신경세포의 손상 및 출혈성 뇌경색등의 소견을 보여 M-P의 치료효과도 관찰되지 않았다. 향후 뇌허혈시 뇌경색을 초래하는 한계혈류치와 뇌허혈 지속시간과의 관계 및 여러 약제들의 투여에 의한 한계혈류치 및 뇌허혈 지속시간의 개선관계등에 대한 연구가 이루어져야할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Kurtzke JF : *Epidemiology of cerebrovascular disease*, in : *Cerebrovascular Survey Report, Joint Council Subcommittee on Cerebrovascular Disease, NHLI. Rochester, Minn : Whithing Press, 1976, 213~242*
- 2) Bell BA Symon L, and Branston NM : *CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in J Neurosurg 1985, 62 : 31~41*
- 3) Symon L Lassen NA, Astrup J, et al : *Threshol-*

- ds of ischemia in brain cortex*, in Silver IA, Ereincinska M, Bicher HI (eds) : *Oxygen Transport to Tissue-III. New York : Plenum Press 1978, 775~782*
- 4) Fujimoto T, Walker JT Jr, Spatz M, et al : *Pathophysiologic aspects of ischemic edema*, in Pappius HM, Feindel W (eds) : *Dinamics of Brain Edema. Berlin/Heidelberg/New York Springer-Verlag, 1976, 171~180*
- 5) O'Brien MD, Waltz AG, Jordan M : *Ischemic cerebral edema and the blood-brain barrier. Distributions of pertechenetate, albumin, sodium, and atipyrene in brains of cats after occlusion of the middle cerebral artery. Arch Neurol 1974, 30 : 461~465*
- 6) Schuier FJ, Hossmann KA : *Experimentalbrain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. Stroke 1980, 11 : 593~601*
- 7) Flamm ES, Demopoulos HB, Seligman ML, et al : *Free radicals in cerebral ischemia. Stroke, Diaz FG, Mastro AR, Ausman JI, et al : Acute cerebral revascularization after regional cerebral ischemia in the dog. Part 2 : Clinicopathological correlation. J Neurosurg 1979, 51 : 644~653*
- 8) Fein JM, Molinari G : *Hemodynamic evaluation of superficial temporal cortical artery microanastomosis in the dog in Austin GM (ed) : Microneurosurgical Anastomoses for Cerebral Ischemia Springfield, III : Charles C Thomas, 1976, 5~14*
- 9) Busuttill RW, George WJ, Hewitt RL : *Protective effect of methylprednisolone on the heart during ischemic arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 1975, 70 : 955~965*
- 10) Santiago Delpin EA, Figueroa I, Lopez R, et al : *Protective effect of steroids on liver ischemia. Am Surg 1975, 41 : 683~695*
- 11) Bangham AD, Standish MM, Weissman G : *The section of steroids and streptolysin S on the permeability of phospholipid structures to catio-*

- ns. *J Mol Biol* 1965, 13 : 253~259
- 12) Emerson TE Jr, Bryan WJ : *Regional cerebral blood flow in endotoxin shock with methylprednisolone treatment. Proc Soc Exp Biol Med*, 1977, 156 : " 378~381
 - 13) Emerson TE Jr, Raymond RM : *Methylprednisolone in the prevention of cerebral hemodynamic and metabolic disorders during endotoxin shock in the dog. Sug Gynecol Obstet* 1979, 148 : 361~366
 - 14) Demopoulos HB, Flamm E, Ransohoff J : *Molecular pathology and CNS membranes. In Jobsis FF ed. Oxygen and physiological Function. 60th FASEB Annual Meeting. Dallas, professional Information Library* 1977
 - 15) Demopoulos HB, Milvy P, Kakari S et al : *Molecular aspects of membrane structure in cerebral edema, in Reulen HJ, Schurmann K (eds). Steroids and Brain Edema. Berlin Heidelberg/New York, Springer-Verlag* 1972, 29~39
 - 16) Ginsberg MD, Mela L, Wrobel-Kuhl K, et al : *Mitochondrial metabolism following bilateral cerebral ischemia in the gerbil, Ann neurol* 1977, 1 : 519~529
 - 17) Kamijyo Y, Garcia JH, Cooper J : *Temporary regional cerebral ischemia in the cat. A model of hemorrhagic and subcortical infarction. J Neuropathol Exp Neurol* 1977, 36 : 338~350
 - 18) Olsson Y, Crowell RM, Klato I : *The blood-brain barrier to protein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion in the middle cerebral artery. Acta Neuropathol* 1971, 18 : 89~102
 - 19) Hossmann KA, Schuier FJ : *Experimental brain infarcts in cats. I. Pathophysiological observations. Stroke* 1980, 11 : 583~592
 - 20) Schuier FJ, Hossmann KA : *Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. Stroke* 1980, 11 : 593~601
 - 21) Sutton LN, Bruce DA, Welsh F : *The effects of cold-induced brain edema and whitematter ischemia in the somatosensory evoked response. J Neurosurg*, 1980, 53 : 180~184
 - 22) Morawetz RB, DeGirolami U, Ojemann RG, et al : *Cerebral blood flow determined by hydrogen clearance during middle cerebral artery occlusion in unanesthetized monkeys. Stroke* 1978, 9 : 143~149
 - 23) Symon I Brierley J : *Morphological changes in cerebral blood vessels in chronic ischemic infarction : flow correlation obtained by the hydrogen clearance method, in Cervos-Navarro J, Betz E Matakas F, et al (eds) : The Cerebral Vessel Wall. New York : Raven Press, 1976, 165~174*
 - 24) Astrup J : *Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. J Neurosurg* 1982, 482~497
 - 25) Fielde WS : *Selection of stroke patients for arterial reconstructive surgery. Am J Surg* 1973, 125 : 527~529
 - 26) Maxwell RE, Long DM, French LA *The effects of glucosteroids on experimental cold induced brain edema. Gross morphological alterations and vascular permeability changes. J Neurosurg* 1971, 34 : 477~487
 - 27) Laha PK, Dujovny M, Barrionuevo PJ, Decastro SC, Hellstrom HR, and Marron JC : *Protective effects of methylprednisolone and dimethylsulfoxide in experimental middle cerebral artery embolotomy. J Neurosurg* 1978, 49 : 508~516
 - 28) Latchaw JP, Little JR, Slugg RM, Lesser RP, Stowe N : *Treatment of acute focal cerebral ischemia and recirculation with-propranolol. Neurosurg* 1985, 16(1) : 18~22
 - 29) Bremer AM, Yamada K, West CR : *Ischemic cerebral edema in primates : Effects of acetazolamide, phenytion, sorbitol, dexamethasone and methylprednisolone of brain water and electrolytes. neurosurgery* 1980, 6 : 2 : 149~154
 - 30) Donley RF, Sundt TM Jr : *The effect of dexamethasone on the edema of focal cerebral ischemia. Stroke* 1973, 4 : 148~155