

실험적 척수손상후 뇌척수액의 유산염의 변화에 대한 연구

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

김재오 · 박동빈 · 신규만

= ABSTRACT =

Cerebrospinal Fluid Lactate Level Following Experimental Spinal Cord Injury

Jae O Kim, M.D., Dong Been Park, M.D., Kyu Man Shin, M.D.

Department of Neurosurgery, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

For the purpose of ascertaining the role and magnitude of ischemia of the spinal cord following trauma the authors determine the lactate concentrations in cerebrospinal fluid (CSF). Laminectomies were performed at L2 under general anesthesia with aseptic techniques. Paraplegia was produced by 400 gm-cm impact injury with impounder. Significant increases in CSF lactate levels were observed on the first through ninth days post injury with peak levels occurring at Day 5. The prolonged elevation of CSF lactate indicates that tissue hypoxia plays a role in spinal cord damage and that there is a continuing hypoxia of metabolically active spinal cord tissue for several days post injury.

KEY WORDS : Spinal cord injury · CSF · Lactate

서 론

현재까지 척수손상에 대한 병태생리학적 변화에 많은 실험적 연구들이 발표¹⁾²⁾⁷⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁸⁾¹⁵⁾²⁶⁾ 되고 있으나 아직도 척수의 상에 의한 척수손상의 발생기전은 명확히 밝혀져 있지않은 실정이다.

1974년 Osterholm 등²⁰⁾ 은 실험적 척수손상후 일차적으로 중심회백질의 출혈성경색이 발생되고 이차적으로 측방백질의 점차적인 허혈상태가 발생됨을 관찰하

고 이는 척수손상부위의 norepinephrine 양의 증가에 기인된 현상으로 보고하였으며, 1975년 Kobrine 등¹²⁾ 은 실험적 척수손상후 1시간 이내에 척수중양부위의 혈류량이 감소하여 4시간까지 지속되며, 척수의 측방백질의 혈류량은 손상후 4시간내에 정상혈류량의 두배로 증가되나 그후 8시간까지 정상혈류량으로 유지됨을 관찰하고 척수손상후 백질의 허혈상태의 발생은 norepinephrine 양의 증가에 기인한다는 Osterholm 등²⁰⁾의 설을 부정한다 있다.

또한 Naftchi 등⁴⁰⁾ 은 척수손상후 척수의 허혈상태는

dopamine 및 serotonin 방출량의 증가에 기인된다고 보고하였으며, Kobrine 등¹³⁾ 은 이러한 현상은 histamine 방출량의 증가에 기인된 것이라고 보고하였다.

또 Locke 등¹⁶⁾ 은 척수의 손상부위에서 유산염 (lactate) 농도의 증가를 관찰하고 이는 척수의 허혈상태의 파급현상이라고 보고한바 있다.

그러나 현재까지도 척수손상후 척수의 허혈상태를 증명하기 위하여 척수내의 회백질 및 백질부위의 혈류량의 변화를 정확히 측정하기는 기술적으로 많은 어려움이 존재하는바¹²⁾ 저자들은 실험적으로 척수손상을 유발시킨후 뇌척수액내의 유산염의 농도의 변화를 관찰하여 향후 척수손상환자의 치료지침의 설정에 기여하고자 본 실험을 계획하였다.

실험방법 및 재료

체중 2.0~3.0 kg의 잡종고양이 16마리를 실험동물로 사용하였다.

실험군에 사용한 7마리의 고양이는 Pentotal sodium 40mg/kg 를 복강내 주사하여 진신마취하였으며, 기관지절개술을 시행 기도를 유지하였고, polyethylene 배관을 경동맥에 삽입하여 혈압을 측정하였으며, 대퇴정맥에 삽관법을 시행하여 필요한 마취제나 약제를 투입할수 있게 하였다.

체온은 항문에 체온계를 삽입하여 측정하였으며 가열패드로서 체온을 36~38°C로 유지하였다.

고양이를 실험대위에 고정후 제 1요추부에서 제 3요추부위까지 배부를 정중선으로 무균적으로 절개한 후 제 2요추의 척추후궁을 척수손상없이 조심스럽게 완전히 제거하여 척수를 노출시켰으며 척수배부의 경막외지방조직을 완전히 제거하였다.

척수손상은 유리대롱을 통하여 20gm의 20cm 상방에서 직하로 고양이 척수위에 알맞게 올려놓은 추받침대 (impounder)에 낙하시킴으로서 400 gm-cm 크기 힘으로 충격손상 (impact injury) 을 유발시켰다(Fig.1)

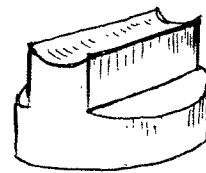
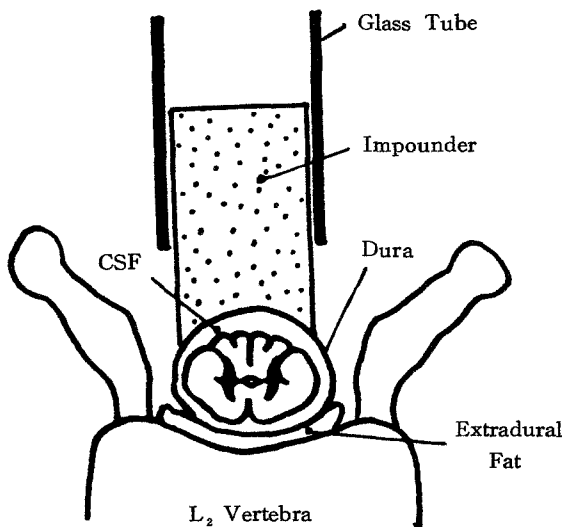
수술부위는 즉시봉합한후 crystal penicillin 20,000 unit/kg으로 근육주사한후 격일로 반복주사하였고 고양이는 사육장에서 관찰하였다.

모든 실험동물은 척추후궁절제술전에 척수지주막하로부터 뇌척수액을 채취하였으며 그후 24시간부터 48시간 간격으로 실험후 17일까지 뇌척수액을 채취하였다.

척추후궁절제술후 채취에는 Kedamine hydrochloride (10mg/kg) 를 근육주사하여 가볍게 마취시킨후 No.21 척수바늘 (spinal needle)을 사용, 제 6, 7 요추간에서 천자를 시행하였다.

천자하여 얻은 뇌척수액이 육안적으로 투명하지 않을 경우에는 즉시 원심분리 (centrifuge) 하여 혈액성분을 제거하였다.

채취한 척수액들은 4°C로 보관 하였다가 정량



Schematic drawing of impounder

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

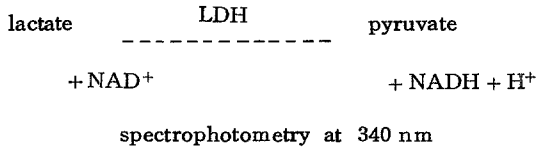


Fig. 2. Determination of lactate

분석하였다.

뇌척수액의 균등액에 NAD⁺(Nicotinamide adenine dinucleotide)와 유산탈수소효소(Lactate dehydrogenase)를 첨가 NADH(Reduced form of nicotinamide dinucleotide)를 만들어 이 NADH의 흡광도를 분광 측정기로 340nm에서 측정 유산염의 농도를 측정하였다(Fig. 2).

그리고 유산염의 함량은 뇌척수액 1ℓ에 함유된 유산염의 mmole 수로서 표시하였다.

한편 대조군의 고양이들에서는 척수에 충격손상을 가하는것을 제외하고 실험군과 같은 실험을 실시하였다.

(실험과정중 사망한 실험군 3마리와 대조군 1마리는 실험결과작성에서 제외하였다.)

실험 성적

본 연구의 각 실험군 및 대조군의 유산염의 농도는 제 1표와 같다(Table 1).

정상고양이의 뇌척수액의 유산염의 농도는 1.81 ± 0.35 mmol/ℓ이었다.

실험군에 있어서 유산염의 농도는 실험 제 1일에 2.15 ± 0.38 mmol/ℓ, 제 3일에 2.49 ± 0.43 mmol/ℓ, 제 5일에 2.75 ± 0.29 mmol/ℓ, 제 7일에 2.53 ± 0.67 mmol/ℓ, 제 9일에 2.27 ± 0.5 mmol/ℓ로서 실험 제 1일부터 9일까지 의미있는 증가를 보였으며 제 5일에 최대치를 보였으며 정상치보다 52.6%의 의미있는 증가를 보였고 대조군에 비하여 1.9 배 이상의 농도를 보였다.

실험 제 11일부터 17일까지의 유산염의 농도는 정상치에 대한 증가폭이 시간의 경과에 따라 감소하였고 통제처리상 유의성은 없었으나 정상치보다 5.3~20.7%의 꾸준한 유산염농도의 증가를 보였다.

대조군에서의 유산염의 농도는 실험 제 9일까지 의미있는 저하를 보였으며, 실험 제 1일에는 1.48 ± 0.82 mmol/ℓ로서 정상치에 비해서 -17.6%의 급격한 감소를 초래하여 실험 제 17일까지 지속적인 저하를 보였다.

모든 뇌척수액의 채취분석에서 실험군과 대조군은 의미있는 유산염농도의 차이가 존재하였다(Fig. 3).

고찰

뇌척수액은 중추신경계의 세포외액의 구성물질들과 직접적인 반응 및 평형관계를 유지하고 있음이 발표

Table 1. Normal and post injury CSF lactate values(mmol/ℓ)

Days Post. O.P	Experimental(injured) N =7			Control (non-injured) N =9		
	Mean ± S. D.	% change from normal	P - Value	Mean ± S. D.	% change from normal	P - Value
1	2.15 ± 0.38	19.3	0.01	1.48 ± 0.82	-17.6	0.01
3	2.49 ± 0.43	38.2	0.01	1.51 ± 0.44	-15.9	0.01
5	2.75 ± 0.29	52.6	0.001	1.44 ± 0.39	-20.2	0.001
7	2.53 ± 0.67	40.3	0.01	1.55 ± 0.53	-13.7	0.05
9	2.27 ± 0.54	26.2	0.01	1.38 ± 0.76	-23.4	0.01
11	2.17 ± 0.43	20.7	-	1.57 ± 0.91	-12.6	-
13	2.04 ± 0.57	13.2	-	1.67 ± 0.52	- 7.3	-
15	1.97 ± 0.43	9.4	-	1.63 ± 0.61	- 9.2	-
17	1.90 ± 0.71	5.3	-	1.52 ± 0.51	-15.4	-

All Values are means ± Standard errors of the mean (SEM).

N = Number of animals.

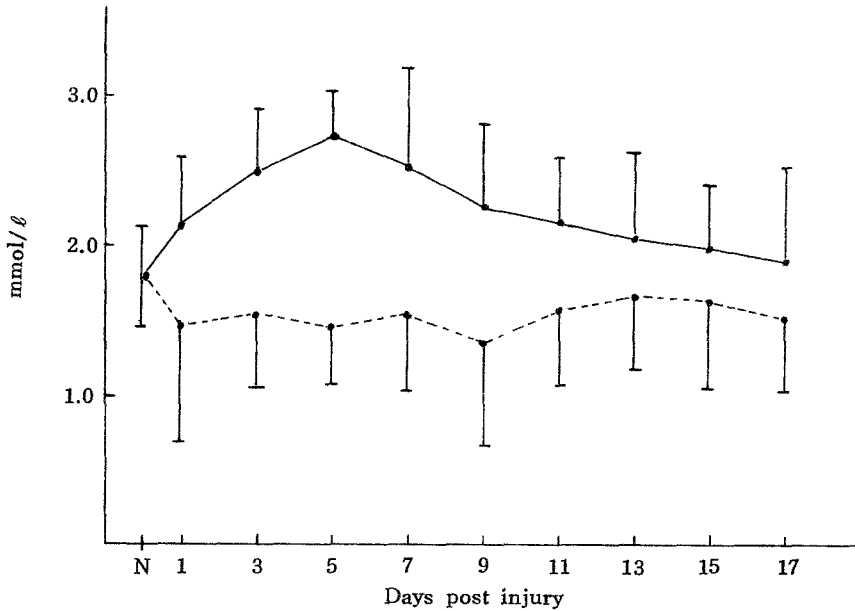


Fig. 3. Lactate (mmol/l) concentration in CSF plotted as a function of days(abcissa) following spinal cord injury(solid line) or laminectomy (broken line) All values are means and vertical bars indicate standard error of the mean (SEM). N =normal (prelaminectomy) or injury CSF lactate concentrations.

4) 6) 8) 9) 된 이후, 중추신경계의 대사장애를 알기위하여 뇌척수액을 이용한 임상적 및 실험적 연구가 이루어졌으며, 또 뇌척수액의 여성성분의 검사는 많은 두뇌질환의 진단, 치료 및 예후의 지침으로서 임상에 응용되어 오고있다.^{5) 14) 18) 22) 24)}

그러나 현재까지 척수손상에 대한 뇌척수액의 연구로는 1974년 Bulat 등³⁾의 고양이 척수손상실험에서 뇌척수액내의 5-hydroxyindol acetic acid의 감소에 대한 보고와, 1976년 Anderson 등¹⁾의 고양이척수의 압박손상실험에서 뇌척수액내의 유산염 및 전해질대사의 변화에 관한 보고정도가 있을 뿐이다.

현재까지 학자들의 연구결과, 척수외상으로 인한 척수의 비가역적인 손상은 척수내의 허혈상태의 발생에 기인한다는 것으로 인정되고 있다.

그러므로 외상에 의한 척수의 손상정도를 알기위하여는 손상부위 척수의 백질 및 회백질 각각의 혈류량을 지속적으로 정확히 측정할수 있다면 더욱 바람직할것으로 사료된다.

그러나 현실적으로 척수의 각 부위별혈류량을 지속적으로 정확하게 측정하기에는 기술적으로 많은 어려움이 존재하는바, 훨씬 간편한 방법인 뇌척수액의 채취를 통한 뇌척수액의 생화학적 분석으로 척수손상의 정

도 및 향후 치료지침의 설정등에 기여할수 있을것으로 사료되어 실험을 수행하였다.

유산염은 중추신경계를 포함한 많은 생체조직들의 허혈상태에서 축적된다¹⁷⁾.

따라서 유산염의 축적량의 변화는 호기성대사를 혐기성대사로 바뀌게하는 조직의 저산소증의 정도와 축적된 유산염을 조직밖으로 제거하는 조직내의 환류(perfusion)의 정도를 나타내어 준다^{17) 25)}.

뇌척수액내의 유산염은 뇌-혈류간 및 혈류-뇌척수액간의 장벽(blood brain & blood-CSF barrier)을 통과하지 못하며^{6) 21) 24)} 뇌척수액의 생성은 혈액이 아닌 신경조직으로부터 생성되므로²⁴⁾ 뇌척수액의 유산염의 농도는 중추신경계의 세포외용액의 유산염의 농도를 나타내는것으로 사료된다^{11) 28)}.

저자들의 실험에서 척수외상가한 실험동물들의 뇌척수액내의 유산염의 농도는 척수손상후 제 1일부터 9일까지 지속적으로 의외있게 증가되었으며 제 5일에 최대치에 도달함이 관찰되었는데, 이러한 뇌척수액내의 유산염농도의 지속적인 증가는 척수손상후 수일까지 척수중양부위의 혈류량감소⁷⁾와 이에따른 산소량의 감소^{7) 10)}에 의한 저산소증하에서 대사작용의 활성이 유지된 신

경조직의 대사가 호기성대사에서 혐기성대사로 전이된 결과로 풀이된다.

저자들은 척수의 혈류량의 변화를 측정하지 못하였으므로 척수손상후 척수혈류량의 감소에 따른 뇌척수액내의 유산염농도의 차이를 비교판찰하지는 못하였다.

그러나 저자들의 실험에서 척수손상후 뇌척수액내의 유산염농도가 의의있게 지속적으로 실험 제 9일까지 증가한 결과로 미루어보아 손상된 척수부위의 혈류량의 심한 감소로인한 척수의 허혈상태가 지속되었음을 알 수 있었다.

Yashon 등²⁶⁾은 원숭이의 척수에 외상을 가한 실험에서 손상된 조직의 부종은 외상후 5분 이내에 발생되기 시작하여 외상후 5일에 극치에 달하였으며, 15일까지 지속되었음을 보고한바 있고, 또 Anderson 등¹⁾은 고양이의 척수에 외상을 가한 실험에서 외상후 3~6일에 척수의 부종이 극치에 달하였고 9일부터 감소되었다고 보고한바 있다.

본 실험에서 제 5일에 뇌척수액내의 유산염의 농도가 최대치에 달한결과와 Yashon²⁶⁾ 및 Anderson¹⁾ 등의 보고에서 척수외상후 5일에 부종이 극치에 달한 현상은 뇌척수액내의 유산염의 증가가 척수부종에 의하여 더욱 심화된것인지, 또는 척수의 부종의 심화가 손상된 척수조직내의 유산염의 축적에 뒤따른 현상인지는 본 실험의 결과만으로는 충족히 설명될수 없었다.

척수는 비교적 비탄력성인 척수연막(spinal cord pia mater)에 싸여있기때문에 척수외상후 발생한 조직의 부종에 의하여 척수의 혈관이 압박당하여 이차적으로 지속적인 저산소증상태가 유발되는 요소²⁶⁾도 고려될수있으나 척수외상후 부종의 발생이 미치는 물리적 영향에 대하여는 향후 더 세밀하고 지속적인 연구가 필요할것으로 사료된다.

척추후궁절제술만을 시행한 대조군에서 유산염농도의 지속적인 감소의 경향에대한 명확한 기전은 설명하기 어려우나 문헌고찰^{1) 2)}에 의하면 척추후궁절제술후 척수혈류량의 감소가 초래될지라도 이는 척수의 에너지대사에 악영향을 유발시킬 정도는 아니며, 척수조직내의 환류의 증가가 유발되어 조직의 대사가 호기성 대사로 진행하고 척수내에 축적되었던 유산염의 청정효과(wash-out effect)의 증가에 기인된 것이라고 한다.

결 론

저자들은 고양이 척수에 400 gm-cm 크기의 충격외상을 가한후 뇌척수액을 반복 채취하여 유산염의 농도를 측정한후 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 정상고양이의 뇌척수액의 유산염의 농도는 $1.81 \pm 0.35 \text{ mmol/l}$ 이었다.

2) 400 gm-cm 충격외상후 고양이 뇌척수액의 유산염의 농도는 지속적으로 정상치보다 증가된 상태였으며 외상후 제 1일부터 9일까지 의의있게 증가되었고 특히 제 5일에 최대치에 달하였다.

이상의 결과로보아 척수외상후 대사적으로 활발한 척수세포에 저산소증이 지속적으로 존재하며 호기성대사는 외상후 1주여가 지나야 호전되는 것으로 사료되며, 지속적인 척추천자를 통하여 뇌척수액내의 유산염의 농도를 측정하는것은 척수손상의 정도, 예후판정 및 치료 지침을 설정하는데 많은 도움을 줄수 있을것으로 사료된다.

- References -

- 1) Anderson DK : Cerebro Spinal Fluid lactate and electrolyte levels following experimental spinal cord injury. J. Neurosurg. Vol. 44. 715 - 722, 1976.
- 2) Anderson DK, Means E. D : Spinal cord energy metabolism in normal and postlaminectomy cats. J. Neurosurg. Vol. 52 : 387 - 391, 1980.
- 3) Bulat M, Lackovic Z, Jakupcevic M : 5 - hydroxyindoleacetic acid in the lumbar fluid : a specific indicator of spinal cord injury. Science 185 : 527 - 528, 1974.
- 4) Carpenter MB : Core Text of Neuroanatomy. 2nd Edition. William and Wilkins Co. 7 - 14, 1978.
- 5) Crockard HA, Taylor AR : Serial CSF lactate / pyruvate values as a guide to prognosis in head injury coma, in Fieschi C (ed) : Cerebral Blood Flow and Intracranial Pressure. New York : S Karger, 1972, pp. 533 - 539.
- 6) Davson H : Physiology of the Cerebrospinal Fluid. Boston : Little, Brown, 1967.
- 7) Ducker TB, Lucas J : Recovery from spinal cord injury in Seeman P, Brown GM (eds) : Frontiers in Neurology and Neuroscience Research. Toronto : University of Toronto Press, 1974, pp. 142 - 154.
- 8) Fencel V, Miller TB, Pappenheimer JR : Studies on the respiratory response to disturban-

- ces of acid-base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. *Am. J. Physiol* 210 : 459-472, 1966.
- 9) Katzman R, Pappius HM : Brain Electrolytes and Fluid Metabolism. Baltimore : Williams & Wilkins, 1973.
 - 10) Kelly DL Jr, Lassiter KRL, Calogero JA, et al : Effects of local hypothermia and tissue oxygen studies in experimental paraplegia. *J. Neurosurg* 33 : 554-563, 1970.
 - 11) King LR, McLaurin RL, Knowles HC Jr : Acid-base balance and arterial and CSF lactate levels following human head injury. *J. Neurosurg* 40 : 617-625, 1974.
 - 12) Kobrine AI, Doyle TF, Martins AN : Local spinal cord blood flow in experimental traumatic myelopathy. *J. Neurosurg* 42 : 144-149, 1975.
 - 13) Kobrine AI, Doyle TF : Role of histamine in posttraumatic spinal cord hyperemia and the luxury perfusion syndrome. *J. Neurosurg* 44 : 16-20, 1976.
 - 14) Kurze T, Tranquada RE, Benedict K : Spinal fluid lactic acid levels in acute cerebral injury in Caveness WS, Walker AE (eds) : Head Injury. Philadelphia : JB Lippincott, 1966, pp. 254-259.
 - 15) Lewin MG, Hansebout RR, Pappius HM : Chemical characteristics of traumatic spinal cord edema in cats. Effect of steroids on potassium depletion. *J. Neurosurg* 40 : 65-75, 1974.
 - 16) Locke GE, Yashon D, Feldman RA, et al : Ischemia in primate spinal cord injury. *J. Neurosurg* 34 : 614-617, 1971.
 - 17) Lowry OH, Passonneau JV Hasselberber FX, et al : Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain. *J. Biol Chem* 239 : 18-30, 1964.
 - 18) Moir ATB, Ashcraft GW, Crawford TBB, et al : Cerebral metabolites in cerebrospinal fluid as a biochemical approach to the brain. *Brain* 93 : 357-363, 1970.
 - 19) Naftchi NE, Demeny M, DeCrescito V, et al : Biogenic amine concentrations in traumatized spinal cords of cats. Effect of drug therapy. *J. Neurosurg* 40 : 52-57, 1974.
 - 20) Osterholm JL, Mathews GJ : Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. Part 1 : Relationship to hemorrhagic necrosis and postwounding neurological deficits. *J. Neurosurg* 36 : 386-394, 1972.
 - 21) Plum F, Posner JB : Blood and cerebrospinal fluid lactate during hyperventilation. *Am J Physiol* 212 : 864-870, 1967.
 - 22) Posner JB, Plum F : Spinal fluid PH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *N Engl J Med* 277 : 605-613, 1967.
 - 23) Prockop LD : Cerebrospinal fluid lactic acid. Clearance and effect on facilitated diffusion of a glucose analogue. *Neurology* 18 : 189-196, 1968.
 - 24) Prockop LD : Disorders of cerebrospinal fluid and brain extracellular fluid, in Gaull GE(ed) : Biology of Brain Dysfunction. New York : Plenum Press, 1973, pp. 229-264.
 - 25) Robinson JS : Hypotension without hypoxia. *Int Anesth Clin* 5 : 467-480, 1967.
 - 26) Yashon D, Bingham WG Jr, Faddoul EM, et al : Edema of the spinal cord following experimental impact trauma. *J. Neurosurg* 38 : 693-697, 1973.