

## 실험적 뇌경색에 대한 Mannitol 및 Methylprednisolone의 효과

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

신 규 만 · 김 성 학

= ABSTRACT =

### A Study of Effect of Mannitol and Methylprednisolone in Experimental Cerebral Infarction

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

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

The object of this investigation was to study the effects of mannitol and high dose of methylprednisolone (MP) upon evolution of cerebral infarction in cats after acute left middle cerebral artery (MCA) occlusion and following reperfusion.

The acute occlusion of left proximal MCA of thirty cats for 2, 4 and 6 hours respectively were accomplished by applying the Heifetz clip through the retro-orbital extradural approach and followed by 2 hours of recirculation. Fifteen cats were untreated as a control group and the fifteen cats were given a combination of mannitol (2g/kg) and MP (15mg/kg) at 30 minutes after occlusion initially and then every one and a half hour.

Results of morphologic examination of the brain demonstrated that intreated cats undergoing 2-hour or 4-hour occlusion mannitol and MP improved the ischemic edema and infarction, but in treated cats undergoing 6-hour occlusion they had little protective effect in ischemic brain injury (swelling, neuronal damage and hemorrhagic infarction). Electroencephalography (EEG) in cats undergoing 2- or 4-hour occlusion showed more increasing activities and voltage than in untreated groups, but in cats undergoing 6-hour occlusion low voltage and slowwaves with poor activity, i.e, generally suppressed pattern, were observed and were not significantly different between treated and untreated groups.

Our experimental studies of the therapeutic beneficial effects of mannitol and MP

---

\* 본 논문의 요지는 1985년 신경외과 춘계학술대회에 발표하였음.

were observed in cats of 2- or 4-hour occlusion of MCA with 2 hour recirculation. Therefore, it was suggested that mannitol and MP will prolong the period of potential reversibility of cerebral ischemia following reperfusion within 4 hours of ischemia.

## 서 론

뇌동맥이 폐쇄되면 뇌조직은 수분내부터 수시간에 걸쳐 세포독성 부종 (cytotoxic edema)이 발생되고, 이후 수일까지 혈관인성 부종 (vasogenic edema)이 진행되어 비가역적인 뇌경색이 발생한다. 이와같이 뇌허혈상태시 세포독성 부종의 발생에 이어 혈관인성 부종이 발생하는 것을 허혈성 뇌부종 (ischemic cerebral edema)이라고 한다<sup>1)2)</sup>. 사람에서 허혈성 뇌부종이 초래될수있는 뇌허혈 상태의 최저시간은 아직 밝혀져 있지않다. Fujimoto 등<sup>3)</sup>은 Gerbil에서 뇌허혈상태 5분내에 뇌부종의 발생을, O'Brien<sup>4)</sup>등은 고양이에서 뇌허혈상태가 4시간 지속후 뇌부종이 발생한다고 보고하였으나 Schuier와 Hossman<sup>5)</sup>은 고양이에서 뇌허혈상태 1시간후에 처음 뇌부종을 관찰하였다 한다. 최근 Bell등<sup>6)</sup>은 비비의 중대뇌동맥을 폐쇄한 실험적 연구결과에서 허혈성 뇌부종이 발생할 수 있는 뇌혈류의 한계치는 정상 뇌혈류량의 40% 이하이며, 이 한계치의 혈류량이 30분이상 지속될때 허혈성 뇌부종이 발생한다고 보고하였다. 경동맥 폐쇄로 인한 허혈성 뇌졸중 환자에서 허혈성 뇌부종 발생 시기후 경동맥의 복구술을 시행하면 약 50%의 사망율을 보이는 것으로<sup>7)</sup> 미루어 뇌허혈상태에서 뇌부종이 이미 형성된후 재관류가 이루어지면 뇌부종은 더욱 심하여지고 허혈부위의 모세혈관들은 협착, 분리되어 신경세포의 손상이 더욱 가속됨을 알수 있다. Little<sup>8)9)</sup>과 Suzuki등<sup>10)</sup>은 mannitol이 뇌허혈시 뇌부종을 억제시켜 뇌의 경색을 방지하는 뇌방어효과가 있음을 보고하였으며, Laha 등<sup>11)</sup>과 Bremer등<sup>12)</sup>은 중대뇌동맥을 인공색전술로 폐쇄시킨후 methylprednisolone을 정주시킨 실험적 연구에서 뇌경색이 방지됨을 관찰하고 methylprednisolone의 뇌허혈상태에 대한 방어효과를 보고바 있다. 그러나 뇌허혈상태에 대한 mannitol과 methylprednisolone의 병용투여에 의한 치료효과에 대한 실험적 연구는 미미하다. 저자들은 고양이를 수술현미경하에서 경두개골 접근법으로 중대뇌동맥 기시부를 노출시켜 Heifetz 협자로 2시간, 4시간 및 6시간동안 폐쇄시킨후 2시간동안 재관류시키고 혈관폐쇄후 부터 mannitol과 methylprednisolone을 정주하였으며 뇌파 및 병리조직학적 변화를 관찰함으로써 뇌허혈상태후 재

관류 및 mannitol과 methylprednisolone에 의한 뇌부종 및 뇌경색 발생의 억제효과를 규명할 목적으로 본 실험을 수행하였다.

## 실험재료 및 방법

체중 3.5~4.5 kg의 성숙한 잡종 고양이 30마리를 실험재료로하여 ketamine hydrochloride 체중당 10 mg으로 전신마취한 뒤에 기관지절개술을 시행하여 정상 호흡을 유지하였고 대퇴정맥에 polyethylene tube를 삽입하여 필요한 약제를 정주할 수 있게 하였으며 가열 패드를 사용하여 고양이의 체온을 36°C~38°C로 유지시켰다. 고양이는 실험대위에 고정시킨후 전두부 중양선 상에서 좌측 협골궁까지 두피를 절개한 뒤에 측두근 (temporalis)의 천근막부위에서 천측두동맥을 전기소작한후 상안와융기부 부터 후관골부까지 측두근을 절단절류로 분리하였고, 접형골대익후상부 (pterion) 부위에 작은 천공을 만든후 직경 약 1 cm 크기의 원형으로 두개골을 절개하였다. 접형골은 수술현미경하에서 아래쪽 경막에 손상을 가하지 않도록 조심스럽게 시신경 교차부까지 제거하고 뇌신경은 시신경 교차부까지 약 1 cm 크기로 절개하였으며 이때 유출되는 뇌척수액은 조심스럽게 유입기로 흡입 제거하며 뇌지주막을 박리하였고 중앙부위에서 내경동맥으로부터 분리되는 중대뇌동맥을 관찰하고 기시부를 5×1.75 mm 크기의 Heifetz 협자로 폐쇄시켰다. 그리고 난후 두개골 절제술부위는 생리식염수로 뇌조직에 손상이 가지않도록 세심히 세척한후 근육층, 근막 및 두피별로 3층으로 봉합하였다.

중대뇌동맥을 폐쇄한후 30분에 mannitol 체중당 2g, methylprednisolone은 체중당 15 mg을 이미 대퇴정맥에 삽입되어있는 polyethylene tube를 통하여 1회 정주한후 1시간 30분 간격으로 상기 약제들을 동일량 재투여한 것을 치료군으로, 약제를 전혀 투여치 않은 것을 비치료군으로하여 (Table 1) 이 두군에서의 뇌파활동의 변화, 두개골 결손부를 통한 뇌부종의 크기 및 적출된 뇌조직을 시신경 교차부 후방 3 mm에서 관찰절단후 절단된 조직면의 육안적 및 현미경적 소견을 비교 관찰하였다.

실험군은 3군으로 나누었으며 첫번째군은 중대뇌동맥을 2시간동안 폐쇄한후에 2시간동안 재관류 시킨

**Table 1.** Period of occlusion and treatment schedule

1) 2hrs occlusion :	
Control G.	0 1 2 3 4
Treatment G.	0 1 2 3 4
	↑    ↑    ↑
2) 4 hrs occlusion :	
Control G.	0 1 2 3 4 5 6
Treatment G.	0 1 2 3 4 5 6
	↑    ↑    ↑    ↑
3) 6 hrs occlusion :	
Control G.	0 1 2 3 4 5 6 7 8
Treatment G.	0 1 2 3 4 5 6 7 8
	↑    ↑    ↑    ↑    ↑

mannitol (2 gm/kg) and methylprednisolone (15 mg/kg) administration (arrows) for the canine model of cerebral hemisphere infarction. **////** = period of occlusion; **□** = period of recirculation after occlusion)

군, 두번째군은 4시간동안 폐쇄하고 2시간동안 재판류 시킨군, 세번째군은 6시간 폐쇄, 2시간 재판류한 군으로 이를 각각 2시간군, 4시간군 및 6시간군으로 지칭하였다. 이들 3군은 각기 고양이 10마리씩으로 하고 이를 다시 치료군 5마리, 비치료군 5마리로 하였다. 뇌파변화의 측정은 중뇌대동맥의 폐쇄 및 재판류 후 측정하였고 양측전측두부와 후전두부에 전압 50  $\mu$ V로, calibration 7mm로 측정하고 이를 쌍극유도에 기록하였다.

그리고 각군은 사망시키키전에 봉합부위를 개방하여 두개골 절제술부위에서 두개골의 창 (window) 사이로 절개된 뇌경막을 통해 뇌조직이 돌출된 정도에 따라 부종의 심도를 측정하였다. 약간의 부종은 있으나 뇌경막과 두개골사이에서 공간이 유지될 정도로 거의 정상소견을 보이는 것을 grade 0라 하였고 뇌부종으로 인해

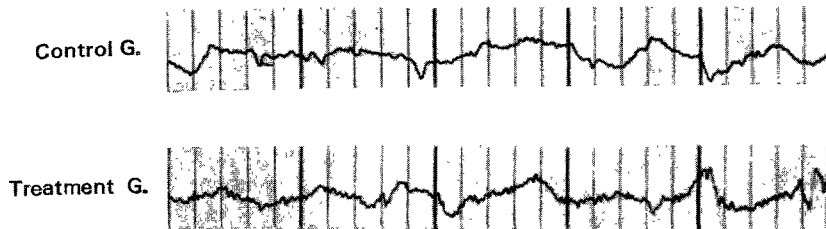
뇌경막과 두개골사이에서 뇌조직이 차있는 것을 grade 1, 두개골창을 통하여 두개골 근접부 (margin)까지 뇌가 돌출된 것을 grade 2, 두개골 근접부 밖으로 뇌조직이 부종된 것을 grade 3이라 하였으며 grade 3보다 더 심한 뇌부종을 grade 4라 하였다. 또 뇌부종의 심도를 측정후 고양이는 양측 경동맥을 노출시킨뒤 10% formalin과 0.1% methylene blue을 주사하여 급사시킨뒤에 뇌조직에 손상이 없도록 조심스럽게 뇌조직을 추출하여 10% formalin으로 채워진 용기에 10일간 고정시킨뒤 시신경 교차부 후방 3mm에서 절단한 면의 육안적 및 현미경적 소견을 각군의 치료군과 비치료군에서 비교관찰하였다. 육안적 소견은 4단계로하여 출혈소견이 없고 약간의 부종은 있으나 거의 정상소견을 grade 0, 뇌조직이 중등도의 부종소견이 있을때 grade 1, 뇌부종과 소량의 출혈을 보이는 경우 grade 2, 부종, 다량의 출혈성 괴사와 공동형성을 보이는 경우 grade 3으로 하였다.

### 실험 결과

뇌파변화는 2시간 치료군, 비치료군 모두에서 거의 정상범위였으나 치료군에서 뇌파활동도가 다소 증가된 소견을 보였으며 (Fig. 1), 4시간군에서는 치료군과 비치료군 둘다 서파가 전반적으로 증가된 소견을 보였으나 치료군에서 활동도가 비치료군에 비해 다소 증가된 소견을 보였고 (Fig. 2), 6시간군에서는 두군 모두에서 저진폭과 서파를 보여 불량한 뇌파활동도를 보였다 (Fig. 3). 이를 대조하면 Table 2와 같다.

뇌부종에 있어서 2시간 비치료군은 비교적 grade 1, 2에 해당되는 소견을 보였고 치료군은 비치료군에 비하여 grade 0,1 정도로 호전된 소견을 보였으며, 4시간 비치료군은 grade 2, 3 정도에 해당되었으나 치료군은 대부분 grade 2 정도에 해당되어 약간 호전된 소견

#### 2 hours occlusion Group :



**Fig. 1.** Electroencephalographic results

4 hours occlusion Group :

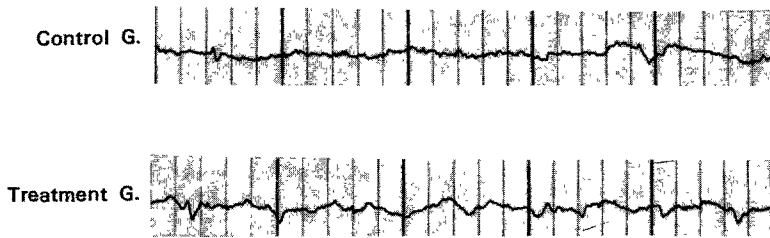


Fig. 2. Electroencephalographic results

6 hours occlusion Group :

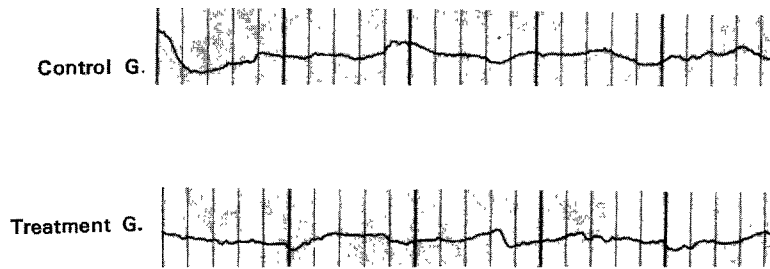


Fig. 3. Electroencephalographic results

Table 2. Electroencephalographic Results

1) 2 hrs occlusion group	
a. Control G.	: nearly normal pattern on the lesion side.
b. Treatment G.	: similar to above finding, but slightly increased activity.
2) 4 hrs occlusion group	
a. Control G.	: increased slow wave
b. Treatment G.	: similar to just above pattern, but slightly increased activity.
3) 6 hrs occlusion group	
a. Control G.	: low voltage, poor activity with slow wave, generally suppressed pattern.
b. Treatment G.	: similar to just above pattern.

을 보였다. 6시간군은 비치료군이 대부분 grade 4에 해당되었고 치료군은 대부분 grade 3, 4을 보여 두군

에서는 부종소견은 큰차이를 보이지 않았다 (Table 3).

실험 고양이의 뇌조직을 고정하여 시신경교차부 후방 3 mm에서 절단한 면의 육안적 소견에서 2시간 비치료군은 grade 0, 1 소견을 보였으나 치료군에서는 대부분 grade 0로 호전된 소견을 보였다. 4시간군의 치료군과 비치료군은 대개 grade 1, 2의 소견을 보였으나 비치료군보다 치료군에서 다소 호전된 소견을 보였다. 그러나 6시간군에서는 치료군과 비치료군이 대부분 grade 2, 3로 두군사이에 육안적으로 큰 변화를 확인 할 수 없었다 (Table 4).

육안적 검사후 현미경적 소견을 관찰하였으며 그 결과 2시간 비치료군은 중등도의 세포주위 및 혈관주위 부종, 축색손상의 초기단계로써 정상세포 탐식을 보였으나 치료군에서는 상당한 호전을 보였고 4시간 비치료군은 심한 세포주위 및 혈관주위 부종, 중등도의 출혈성 괴사, 축색의 세포질막 손상등을 보였으며 치료군은 출혈성 괴사, 세포주위 및 혈관주위 부종은 매우 호전되었으나 축색손상은 별다른 차이를 보이지 않았다. 6시간 비치료군은 심한 축색의 손상, 출혈성 괴사, 세포주위 및 혈관주위 부종등을 보였으며 치료군에서도 별다른 변화를 보이지 않았다 (Table 5).

**Table 3.** Degree of swelling observed through the window in the bone and dura

Degree of swelling	Groups		2 hrs occlusion		4 hrs occlusion		6 hrs occlusion	
	C (No.)	T (No.)	C	T	C	T	C	T
Grade 0	1	2						
Grade 1	2	2						
Grade 2	2	1	2	3	1	1		
Grade 3			2	1	1	2		
Grade 4			1	1	3	2		

Grade 0 : Space between the dura mater and the brain  
 Grade 1 : No space between the dura mater and brain  
 Grade 2 : Slight brain swelling through the bone window  
 Grade 3 : Moderate brain swelling through the bone window  
 Grade 4 : Marked brain swelling through the bone window.

**Table 4.** Macroscopic findings of sectional surface

Pathology	Groups		2 hrs occlusion		4 hrs occlusion		6 hrs occlusion	
	C (No.)	T (No.)	C	T	C	T	C	T
Grade 0	2	4		1				
Grade I	3	1	2	2				1
Grade II			3	2	2	1		
Grade III					3	3		

Grade 0 : Nearly normal findings with mild swelling  
 Grade I : Only moderate swelling of cerebral tissue  
 Grade II : Swelling + small hemorrhage  
 Grade III : Swelling + large hemorrhagic necrosis with cavitation.

**Table 5.** Microscopic findings

Pathology	Groups		2 hrs occlusion		4 hrs occlusion		6 hrs occlusion	
	C	T	C	T	C	T	C	T
Neuronal damage	+	±	+	+	##	##		
Gliosis	±	-	+	+	+	+		
Pericellular swelling	+	+	##	+	##	+		
Pericapillary swelling	+	+	##	+	##	##		
Infarct (Necrosis)	-	-	+	+	##	##		
Congestion	+	±	+	+	+	+		

Grading of pathology : - = normal, ± = equivocal, + = mild, ++ = moderate, ## = severe.

**총괄 및 고안**

뇌허혈상태 처음 30분동안 정상세포들의 사립체들은

비교적 정상기능을 유지하나<sup>13)</sup> 뇌허혈기간의 한계시간인 30분이 지나면 조직내 수분이 축적, 즉 뇌부종이 발생되며 뇌허혈상태가 더 지속되면 저산소증상태로 혐기성대사가 우세하고 항산화제의 공급부족으로 유리기

들(free radicals)이 방출되어 주로 불포화지방산의 과산화작용이 손상되고 자가촉매작용(autocatalysis)으로 사립체와 세포질막 그리고 혈관내피의 손상과 더불어 혈액-뇌관문(blood-brain barrier)이 파괴되어 혈관내로부터 단백질과 수분이 유출되어 허혈상태후 3시간부터 6시간까지 혈관인성 부종이 지속되어<sup>14)15)</sup> 더 광범위한 뇌조직손상을 초래시킨다.

중대뇌동맥을 2시간동안 폐쇄후 2시간 재관류시킨 비치료군 5마리중 3마리는 뇌부종이 육안적으로 관찰되지 않았으나, 2마리에서는 경도정도의 뇌부종이 두개골의 절제술부위에서 관찰되었고, 종합적인 현미경적 조직조건상 세포 및 모세혈관의 주위에 중등도의 부종과 미약한 초기정도의 신경세포손상이 있었으나, 뇌경색 및 괴사는 없었다. 이상의 소견은 중대뇌동맥이 폐쇄되면 허혈성 부종이 발생된후 신경세포가 손상된다는 Symon<sup>16)</sup>의 보고와 같은 견해로 풀이되며 세포주위 및 혈관주위의 부종이 발현된 소견은 허혈상태후 2시간에는 세포독성부종에서 혈관인성부종으로 진행된 것으로 생각되며 중대뇌동맥 4시간 폐쇄후 혈액-뇌문합의 투과성이 증가된다는 O'Brien 등<sup>17)</sup>의 보고보다는 Schuier와 Hossmann<sup>5)</sup>이 허혈상태 1시간후부터 허혈성뇌부종이 발생한다는 주장이 더 합당할 것으로 사료되었다. 중대뇌동맥을 4시간동안 폐쇄후 2시간동안 재관류 시킨군에서 뇌파의 활성도는 2시간에 비해 저하되고 서파등이 관찰되었으며 두개골 절제술부위의 뇌부종정도도 중등도로 관찰되었으며 그리고 조직조건에서 심한 세포주위 및 모세혈관주위의 부종과 신경세포의 중등도의 손상과 출혈성경색이 관찰되었다. 1976년 Dujovny 등<sup>18)</sup>은 색전술에 의한 개의 중대뇌동맥을 폐쇄시킨후 2시간, 3시간 그리고 5시간에 색전제거술 효과는 유효하였으나, 5시간후 색전제거술을 시행한 실험군에서는 사망하거나 심한 신경손상 증세에 의한 후유증을 보였다고 보고하였다. 반면 최근 Latchaw<sup>19)</sup>은 고양이의 중대뇌동맥 폐쇄직전  $\beta$ -차단약제인  $\alpha$ -propranolol 2mg/kg을 경동맥에 주사후 중대뇌동맥을 협자로 3시간 폐쇄시킨후 2시간 재관류시킨 급성 뇌허혈상태에 대한  $\alpha$ -propranolol의 실험연구결과 3시간동안 폐쇄후 2시간 재관류시킨 실험<sup>20)</sup>에 비해 유익한 효과를 관찰하지 못하였다. 따라서 고양이의 뇌허혈상태후 재관류에 대한 잠재적 가역성의 시간을 3시간과 4시간 사이라고 보고하고 있다. 저자의 실험적 연구성적에서도 수술적 또는 약물적 치료로 뇌허혈의 재관류에 대한 가역시간의 한계는 4시간이전인 것으로 후자들의 연구결과에 더 부합되었다. 중대뇌동맥폐쇄 6시간후 2시간 재관류시킨 군에서 육안적으로도 심한 뇌부종을 동반한 출혈성경색이 관찰되었으며, 현미경적 조직조건상 심한 세포 및 모

세혈관주위의 부종, 신경세포손상 그리고 출혈성 경색 및 괴사가 관찰되었으며 mannitol 2g/kg 및 methylprednisolone 10mg/kg를 6시간 중대뇌동맥 폐쇄한 30분에 정주한후 1시간 30분마다 반복 투여한 치료군에서도 호전이 없었으며 뇌파활동도의 변화에서도 전혀 호전이 관찰되지 않았다. 이 실험결과는 원숭이를 실험동물로 한 Sundt 등<sup>21)</sup>의 실험결과 및 개를 실험동물로하여 뇌허혈상태후 재관류에 의한 mannitol의 뇌부종 억제효과를 관찰한 Suzuki 등<sup>10)</sup>의 연구성과가 같았다. Little<sup>9)</sup>는 최근 중대뇌동맥을 12시간동안 폐쇄에 대한 고양이 실험에서 mannitol 1gm/kg를 1회 정주하였을 때는 신경학적 및 병리학적으로 허혈상태의 개선은 유효하지 못하였으나 0.5gm/kg의 적은 양으로 동맥폐쇄직후 및 그후 3시간 간격으로 반복 정주 투여한 결과 뇌허혈상태로 인한 손상을 의의있게 호전시켰음을 보고하고 mannitol을 적은양으로 반복투여시 더 뇌방어작용이 유효하다고 주장하였다. 저자의 견해로는 이는 중대뇌동맥 폐쇄시킨 상태에서만의 결과이므로 동맥폐쇄후 재관류에 대해서 이 약제의 효과와 용량과의 관계에 따른 방어효과에 대해서는 더 추구되어야 할 것으로 사료된다. 중대뇌동맥을 30분 폐쇄후 20% mannitol 2g/kg와 methylprednisolone 15mg/kg를 정주하고 이후 1시간 30분마다 반복투여한 중대뇌동맥폐쇄 4시간후 2시간 재관류시킨 치료군에서 뇌파는 활동도가 증가되었으며 비치료군에 비해 뇌부종 및 출혈성 뇌경색조건등이 월등히 호전되었으나 이미 손상되었던 신경세포손상정도는 호전이 없었다. 또 mannitol 및 methylprednisolone을 정주한 중대뇌동맥 2시간 폐쇄후 2시간 재관류시킨 치료군은 비치료군에 비하여 세포 및 모세혈관주위의 부종이 호전되어 전체적으로 거의 정상소견을 보였으며 뇌파의 활동도도 매우 호전된 소견을 보였다. Laha 등<sup>11)</sup>은 개의 중대뇌동맥 색전을 유발시킨후 dimethylsulfoxide 2gm/kg 및 methylprednisolone 2mg/kg을 투여하고 색전술후 6시간에 뇌경색없이 호전됨을 보고하였고 또 Suzuki 등<sup>10)</sup>은 개의 허혈상태후 20% mannitol 2gm/kg을 30분 간격으로 정주한 실험에서 6시간 동안 동맥을 폐쇄후 재관류시킨군에서는 유효하지 못하였으나 2시간동안 폐쇄후 재관류시킨군에서는 mannitol의 부종억제작용이 유효함을 보고하였다. 문헌을 종합하면 mannitol은 삼투성의 탈수<sup>22)</sup> 혈장의 팽창 및 혈액희석결과<sup>23)</sup>에 의한 뇌혈류량의 증가<sup>24)</sup> 미세혈류개존<sup>22)</sup> 뇌부종의 감소<sup>25)</sup> 및 항산화작용<sup>26)</sup>이 복합적으로 작용하여 뇌허혈에 대한 유효한 효과를 나타낸다고 한다. Marshall 등<sup>27)</sup>은 mannitol의 통상용보다 적은양인 0.25gm/kg을 뇌손상환자에 반복투여함으로써 효과적으로 두개강내압을 감소시켰으며 또 이 약제에 의한 심한 탈수 및 체내의 전해질의 불균형등을 피할수 있었

고 혈장내 삼투도도 이 약제 1.2 gm/kg 정주할때와 같이 정주후 3시간까지 유지되었다고 보고하고 만성 뇌압상승환자에 정기적으로 mannitol 투여시 0.25 gm/kg정도는 적은 양은 반복투여함으로써 이 약제의 반동현상(rebound phenomenon)과 이에따라 다음사용시 mannitol의 보다 많은양이 필요하게되어 이로인한 혈액의 고삼투도에 의한 신장손상등을 방지할 수 있다고 하였다. 본 실험에서 저자는 최장 6시간까지의 단기 투여 기간이고 또 1 gm/kg의 mannitol을 10분간에 걸쳐 정주시 52%의 두개강내압감소와 최대효과는 투여 90분에 관찰되므로 평소의 통상양인 체중당 2 gm을 투여 하였다.

Methylprednisolone은 K<sup>+</sup>의 소실방지 유산염농도를 감소시키고 허혈상태의 세포에 산소를 공급하므로써 특히 심장, 신장 및 간허혈상태에 매우 유효한 약제로 인정되고 있다<sup>28)</sup>. 또 methylprednisolone은 적혈구내의 2·3 diphosphoglyceric acid (DPG)를 증가시켜 산소-헤모글로빈 해리곡선상 우측이동을 일으켜 조직내 산소의 관류를 시키며<sup>29)</sup> 더우기 2,3-DPG는 혈소판의 응집을 방지한다. Motamura 등<sup>30)</sup>은 쥐의 한랭병소에 의한 뇌부종 발생실험에서 methylprednisolone은 유리기 반응의 억제작용이 있음이 밝혀진 이래 특히 부종의 치료에 유용되고 있다. Laha 등<sup>11)</sup>의 개의 중대뇌동맥영역에 색전을 유발하고 30 mg/kg의 다량 methylprednisolone 투여한 후 뇌색전제거술을 실시한 결과 저혈압이 발생되고 뇌경색이 더 악화되었다고 보고하고 오히려 2 mg/kg의 소량투여시 뇌경색방지에 유효하다고 발표하고 또 Donaly와 Sundt<sup>31)</sup> 및 일부 학자들은<sup>32)33)</sup> 이 약제의 효과에 대해 부정적 견해를 보이고 있다.

그러나 1980년 Bremer 등<sup>12)</sup>은 Macaca mulatta의 중대뇌동맥폐쇄후 methylprednisolone 15 mg/kg를 8시간마다 투여하여 뇌경색이 감소됨과 이에 따른 신경학적인 증상의 호전을 보고하였으며 그의 다른학자들은<sup>34)~37)</sup> 합성스테로이드의 허혈성조직에 대한 방어효과가 가장 중요한 약리학적, 생화학적작용이라고 보고하고 있다. 본 저자들의 실험연구에서는 methylprednisolone 투여로 저혈압상태로 전환되지 않았으며 중대뇌동맥을 2시간, 4시간동안 폐쇄시킨후 2시간 재관류시킨 치료군들에서 매우 유효한 효과가 관찰되었다. 본 저자들의 mannitol과 methylprednisolone의 병용치료법이 중대뇌동맥 2시간 및 4시간 동안 폐쇄로 뇌허혈후 뇌혈류를 재관류시킨뒤 발생하는 뇌부종 및 출혈성 뇌경색을 억제시키고 뇌파활성도를 증가시키는 결과로 판명되었으나 향후 mannitol, methylprednisolone 등을 각각 단독투여에 의한 뇌부종, 뇌경색발생억제에 대한 실험을 수행하고 아울러 생화학적인 뇌조직의 분석을 통하여 mannitol과 methylprednisolone의 뇌허

혈에 대한 각각의 약리작용에 대한 연구검토가 이루어져야 할것으로 사료된다.

## 결 론

상기 결과를 종합하여 볼때 첫째 조직학적 조건에서는 일반적으로 폐쇄시간이 길어짐에따라 조직변화가 심해져갔으며 2시간 및 4시간 치료군에서는 비치료군에 비하여 뇌부종 및 뇌경색등의 조건이 호전되었으나 6시간군에서는 이미 뇌조직의 비가역적 손상이 야기되어 심한 뇌부종, 신경세포의 손상 및 출혈성 뇌경색등의 조건을 보였으며 mannitol 및 methylprednisolone의 치료효과도 관찰되지 않았다.

둘째 뇌파활성도의 변화조건에서 6시간군에서 저진폭의 서파가 점차 증가되는 즉 뇌파활동의 저하된 양상을 보이나, 2시간, 4시간 치료군에서는 비치료군에 비하여 조금씩 뇌파활동이 증가된 양상을 보였다. 그러나 6시간군에서는 치료군과 비치료군에서 별차이가 없는것으로 보아 mannitol 및 methylprednisolone의 치료효과가 없는것으로 사료된다. 이상의 결과를 미루어볼때 mannitol 및 methylprednisolone의 치료효과는 고양이의 중대뇌동맥을 2시간 및 4시간 폐쇄후 2시간 재관류시킨군들에서는 유효하였으나 6시간 폐쇄후 2시간 재관류 시킨군에서는 치료효과를 관찰할 수 없었다.

향후 뇌허혈상태의 재관류후 뇌부종과 뇌경색의 발생에 대하여 뇌혈류량의 감소치와 이에대한 시간과의 관계 그리고 측부순환정도의 변화의 영향에 대해서도 더 연구되어야 할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Klato I: Neuropathological aspect of brain edema. J Neuropathol Exp Neurol, 1967; 26: 1-14.
- 2) Fishman RA: Brain edema and disorders of intracranial pressure. Rowland Merrit's textbook of Neurology. LEA & Febriger, 1985; 7th edition: pp 206-215.
- 3) Fuzimoto T, Walk JT Jr, Spatz M, et al: Pathophysiologic aspects of ischemic edema, in Pappius HM, Feindel W (eds): Dynamics of Brain Edema. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag, 1976; pp 171-180.
- 4) O'Brien MD, Waltz AG, Jordan M: Ischemic cerebral edema and the blood-brain barrier, Distributions of pertechnetate, albumin, sodium and antipyrine in brains of cats after occlusion

- of the middle cerebral artery. *Arch Neurol* 1974 ; 30 : 461 -465.
- 5) Schuier FJ, Hossman KA: Experimental brain infarcts in cats. I. Ischemic brain edema *Stroke* 1980 ; 11 : 593 -601.
  - 6) Bell BA, Symon L, Branston NM: CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in baboons. *J Neurosurg*, 1985 ; 62 : 31 -41.
  - 7) Fields WS: Selection of stroke patients for arterial reconstructive surgery. *Am J Surg* 1973 ; 125 : 527 -529.
  - 8) Little JR: Modification of acute focal ischemia by treatment with mannitol and high-dose dexamethasone. *J Neurosurg*, 1978 ; 49 : 517 -524.
  - 9) Little JR: Treatment of acute focal cerebral ischemia with intermittent, low-dose mannitol *Neurosurgery*, 1979 ; 5 ( 6 ) : 687 -691.
  - 10) Suzuki J, Tanaka S, Yoshimoto T: Recirculation in the acute period of cerebral infarction: Brain swelling and its suppression using mannitol *Surg. Neurol*, 1980 ; 14 : 467 -472.
  - 11) Laha PK, Dujovny M, Barrionuevo PJ, DeCastro SC, Hellstrom HR, and Maroon JC. Protective effects of methylprednisolone and dimethylsulfoxide in experimental middle cerebral artery embolectomy. *J Neurosurg* 1978 ; 49 : 508 -516.
  - 12) Bremer AM, Yamada K, West CR : Ischemic cerebral edema in primates: Effects of acetazolamide, phenytoin, sorbitol, dexamethasone and methylprednisolone on brain water and electrolytes. *Neurosurgery*, 1980 ; 6 ( 2 ) : 149 -154.
  - 13) Ginsberg MD, Mela L, Wrobel-Kuhl K, et al: Mitochondrial metabolism following bilateral cerebral ischemia in the gerbil. *Ann Neurol*, 1977 ; 1 : 519 -527
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) Symon L, Branston NM, and Chikovani O : Ischemic brain edema following middle cerebral artery occlusion in baboons: Relationship between regional cerebral water content and blood flow at 1 to 2 hours. *Stroke*, 1979 ; 10 : 184 -191.
  - 17) O'Brien MD, Waltz AG, Jordan MM: Ischemic cerebral edema. Distribution of water in brains of cats after occlusion of the middle cerebral artery. *Arch Neurol*, 1974 ; 30 : 456 -460.
  - 18) Dujovny M, Osgood CP, Barrionuevo PJ, et al : Middle cerebral artery microneurosurgical embolectomy. *Surgery*, 1976 ; 80 : 336 -339.
  - 19) 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.
  - 20) Little JR, Latchaw JP, Slugg RM, Lesser RP, Stowe NT: Treatment of acute focal cerebral ischemia with propranolol. *Stroke*, 1982 13 : 302 -307.
  - 21) Sundt TM Jr, Grant WC, Garcia JH: Restoration of middle cerebral artery flow in experimental infarction. *J Neurosurg*, 1969 ; 31 : 311 -322.
  - 22) Cantu RC, Ames A III : Experimental prevention of cerebral vasculature obstruction by ischemia *J Neurosurg*, 1969 ; 30 : 50 -54.
  - 23) Fischer EG, Ames A III : Studies on mechanisms of impairment of cerebral circulation following ischemia. effect of hemodilution and perfusion pressure. *Stroke*, 1972 ; 3 : 538 -542.
  - 24) Meyer JS, Fukuuchi Y, Shimazu K, et al: abnormal hemispheric blood flow and metabolism in cerebrovascular disease. II. Therapeutic trials with 5% CO<sub>2</sub> inhalation, hyperventilation, and intravenous infusion of THAM and mannitol. *Stroke*, 1972 ; 3 : 157 -167.
  - 25) Crowell RM, Olsson Y: Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in the monkey. Modification by treatment. *Neurology* 1972 22 : 500 -504.
  - 26) Chefurka W: Oxidative phosphorylation in vitro aged mitochondria. I. Factors controlling the loss of the dinitrophenol-stimulated adenosine triphosphatase activity and respiratory control



- in mouse liver mitochondria. *Biochemistry* 1966 ; 5 : 3887-3903.
- 27) Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, and Shapiro HM: Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg*, 1978; 48: 169-172.
- 28) Schumer W, Nyhus LM: Corticosteroid effect on biochemical parameters of human oligemic shock. *Arch Surg*, 1970; 100: 405-408.
- 29) McConn R: The oxyhemoglobin dissociation curve in acute disease. *Surg Clin North Am*, 1975; 55 ( 3 ): 627-658.
- 30) Donley RF, Sundt TM Jr: The effect of dexamethasone on the edema of focal cerebral ischemia. *Stroke*, 1973; 4: 148-155.
- 31) Mitamura J, Seligman ML, Ioppolo A, et al: Loss of cerebral cholesterol in CNS injury and modulation by corticosteroid Presented at the Meeting of American Association of Neurological Surgeons, Toronto, April 1977; 25:24-28
- 32) Bauer RB, Tellez H: Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 2. A controlled study in acute cerebral infarction. *Stroke*, 1973 ; 4: 547-555.
- 33) Candelise L, Colombo A, Spinnter H: Therapy against brain swelling in stroke patients A retrospective clinical study on 227 patients. *Stroke*, 1975; 6: 353-356.
- 34) Busuttil RW, George WJ and Hewitt RL: Protective effect of methylprednisolone on the heart during ischemic arrest. *J Thorac. Cardiovasc. Surg*, 1975; 70: 955-965.
- 35) Figueroa I and Santiago-Delpin EA: Steroid protection of the liver during experimental ischemia. *Surg. Gynecol. Obstet* 1975; 140: 368-370.
- 36) McConn R: The oxyhemoglobin dissociation curve in acute disease. *Surg. Clin North Am* 1975; 55: 627-658.
- 37) Wilson JW: Treatment of prevention of pulmonary cellular damage with pharmacologic doses of corticosteroid. *Surg Gynecol. Obstet*, 1972 ; 134: 675-681.
-