대한 근전도 · 전기진단의학회지 1(1):105~115, 1999.

# 21-Aminosteroid와 Methylprednisolone이 압박 손상된 흰쥐 좌골신경의 신경재생에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 재활의학교실

송 대 헌 · 강 세 윤

# Effects of 21-Aminosteroid and Methylprednisolone on Nerve Regeneration after Sciatic Nerve Crush Injury in Rats

**Dae Heon Song, M.D., Sae Yoon Kang, M.D.**

*Department of Rehabilitation Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine*

**– Abstract –**

**Objectives** : To investigate the effect of 21-aminosteroid and methylprednisolone on the regeneration of peripheral nerves after a crush injury.

**Methods** : Eighty Wistar adult male rats were randomly divided into four groups of twenty. One group was normal control and the other three injured groups received a crush injury to the right sciatic nerve. Among the injured groups, the first group was given 21-aminosteroid (initially 10㎎/㎏, ip, afterwards 5㎎/㎏, ip ; AS group), second group was given methylprednisolone (initially 30㎎/㎏, ip, afterwards 15㎎/㎏, ip ; MP group), and the third group received no medication (no-treatment-group). Each medication was given 30 minutes before the injury, 30 minutes after the injury and then every 6 hours until 48 hours after the injury. A nerve conduction study was performed at the 2nd day, and at the 2nd, 4th, 8th, and 12th weeks after the crush injury while a histologic study was done at the 8th and the 12th week after the crush injury to all groups.

**Results** : 1) In the normal control group, the compound muscle action potential (CMAP) study revealed 1.03±0.15 msec in latency, 25.14±7.93㎷ in amplitude, and 28.44±8.46 msec · ㎷ in area. Total area of cut surface of myelinated fibers was 3319.76±118.69㎛² per unit area (4,800㎛²) in transverse sections of the sciatic nerve. Distribution of the diameter of myelinated fibers showed a bimodal peak pattern (3-4㎛ and 7-8㎛). 2) Two days after the injury, all the injured groups showed a decreased latency of CMAP, compared to the normal control group. This delay in the latency continued to increase until the 4th week after the injury and between the 8th and the 12th week, the latency began to decrease. Compared to the no-treatment-group, the AS group showed a significant decrease in the latency of CMAP. 3) Two days after the injury, all the injured groups showed a severe decrease in the amplitude and the area of CMAP, compared to the normal control group. The amplitude and the area of CMAP began to increase from four weeks after the injury, and the amplitude and the area of CMAP of the AS and the MP groups reached a statistically significant increase between the 8th and the 12th weeks after the injury, compared to the no-treatment-group. 4) After

가톨릭대학교 의과대학 재활의학교실

Address reprint requests to **Dae Heon Song, M.D.**

Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, #620-56 Jeonnong-dong, Dongdaemun-ku, Seoul, 130-709, Korea

Tel : 82-2-958-2222, 2202 Fax : 82-2-960-4568, e-mail : dhsong@sph.cuk.ac.kr

* 본 논문은 1998년도 가톨릭 중앙의료원 임상연구비로 조성되었음.

8 weeks after the injury, recovery of the conduction velocity and the amplitude of CMAP in all experimental groups correlated with a relative increase in the number of myelinated fibers greater than 5 ㎛ in diameter. These values may be good indicators of the nerve regeneration process.

**Conclusion** : From these experimental results, it is evident that the use of 21-aminosteroid and methyprednisolone can facilitate the nerve regeneration process after a crush injury of peripheral nerves.

**Key Words** : Nerve injury, 21-aminosteroid, Methylprednisolone, Axonal degeneration, Regeneration

## 서 론

말초신경은 축삭, 수초, 신경내 미세혈관, 기타 결합조직과 같은 여러 가지 구성 요소로 되어있기 때문에 말초신경의 압박성 병변의 병태생리는 복잡하다. 신경을 압박하면 신경섬유 뿐 아니라 미세혈관들과 결합조직도 압박을 받게 되는데, 신경압박시 20㎜Hg의 압력을 가하면 신경외막의 정맥 혈류 지연이 야기되며, 압력을 80㎜Hg까지 올리면 압박된 부분의 신경내 혈류가 완전히 정지된다.[1] 뿐만 아니라 압박으로 허혈된 조직에 혈류가 재관류되었을 때 생성된 산소유리기(oxygen free radical)가 지질과산화(lipid peroxidation)를 유발시켜 지질층이 손상되며 결국 세포 손상을 초래한다.[2] 이와 같이 말초신경의 급성 압박성 신경병증은 신경조직의 직접적인 손상에 의할 뿐 아니라 압박에 의한 이차적인 병태생리적 변화에 의해 야기된다.

말초신경 손상 후 신경재생을 위해 steroid,[3-8] ganglioside,[9] nimodipine[10] 등 여러 약제들이 투여되고 있는데, 이들 중 steroid는 항염작용과 면역억제작용이 있어 국소의 부종과 염증세포의 침윤을 완화함으로써 신경조직 내의 압력을 감소시키는 것으로 알려져 있으나,[11] 압박손상된 신경의 재생에 관한 효과는 확실히 밝혀져 있지 않다.

한편, 비당질코르티코이드(nonglucocorticoid)인 21-aminosteroid는 최근에 개발된 강력한 지질과산화 억제제로서 당질코르티코이드(glucocorticoid) 투여시 볼 수 있는 혈당증가, 전신적 면역기능저하, 감염, 위궤양 등과 같은 부작용이 나타나지 않으며, lipid hydroperoxide와 과산화지질유리기(lipid peroxyl radical)를 제거하고,[12] 산소유리기의 근거가 되는 arachidonic acid의 생성을 억제하고,[13] 허혈조직에서 허혈후 저관류를 개선시키며,[14] 조직의 산성화 및 이온과투과(hyperpermeability)를 억제시키는 작용이 있어 척수손상, 뇌손상, 뇌허혈의 실험적 모델에서 신경세포를 보호하는 것으로 알려져 있다.[15-22] 그러나 말초신경의 손상 및 재생에 대한 21-aminosteroid의 효과에 대해서는 아직 분명하게 밝혀지지 않았다.

이에 저자는 흰쥐의 좌골신경을 압박 손상시킨 후 21-aminosteroid와 methylprednisolone을 각각 투여한 군에서 일정 시기에 따라 신경전도검사 와 유수신경섬유의 수 및 직경을 측정하여 왈러변성 및 신경재생 여부를 객관적으로 평가하는 조직학적검사를 시행하여 이들 검사 지수들의 상관관계를 알아봄으로써 말초신경의 압박손상에서 21-aminosteroid와 methylprednisolone의 신경 재생에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

실험동물로는 체중 250~300g되는 Wistar계 건강한 수컷 흰쥐를 80마리를 대상으로 하였다. 실험기간 동안 실험실 온도(24-26℃) 및 습도(60-65%)는 일정하게 하고 실험동물은 표준사료로 사육하였다.

### 2. 연구대상의 구분

80마리의 동물을 좌골신경에 어떠한 처치도 가하지 않은 정상대조군(20마리)과 좌골신경 손상군(60마리)으로 크게 분류하고, 다시 손상군을 3군으로 나누어 좌골신경을 압박손상 후 21-aminosteroid를 투여한 군(AS군), methylprednisolone을 투여한 군(MP군), 그리고 좌골신경 압박손상 후 아무 약제도 투여하지 않은 군(비치료군)으로 나누고, 각군에 20마리씩을 배정하였다.

좌골신경을 압박 손상시킨 후 2일, 2, 4, 8, 12주에 각 손상군의 동물에서 신경전도검사를 실시하였고, 8, 12주에 조직학적 검사를 실시하였다. 정상대조군도 상기 일정 시기에 맞추어 신경전도검사의 정상치를 측정하였다. 이들 역시 우측 좌골신경에서 정상 신경조직 표본을 채취하여 조직학적 관찰을 하였다.

### 3. 연구방법

#### 1) 신경손상 및 약제 투여 방법

흰쥐의 좌측 둔부에 ketamine HCl(케타라 , 유한양행, 한국) 100㎎/㎏을 근주하여 마취시키고, 우측 둔부와 대퇴부를 탈모한 뒤 povidine으로 소독하고 둔부의 피부에서 대퇴부를 향하여 약 4㎝ 종절개를 가하여 좌골절흔 하방에서 우측 좌골신경을 노출시킨 후 직선 지혈감자(straight hemostat)를 사용하여 비골신경과 경골신경으로 분지되는 지점의 1㎝ 근

위부에 압박손상을 주었는데, 압박손상은 지혈감자의 문합부를 정맥주사 set의 비닐 튜브로 둘러싼 후, 2단의 일정한 압력으로 10초간 압박함으로써 유발하였다.

약제 투여는 좌골신경 압박 손상 30분전 AS군에서는 21-aminosteroid(Tirilazad mesylate, Upjohn Co., Kalamazoo, Michigan, U.S.A.) 10㎎/㎏을, MP군에서는 methylprednisolone(Solu-Medrol , Upjohn Co., Korea) 30㎎/㎏을 복강내로 투여하고, 압박 손상 후 30분, 그리고 6시간 간격으로 손상 후 48시간까지 약리작용이 유지되도록 AS군에서는 21-aminosteroid 5㎎/㎏을, MP군에서는 methylprednisolone 15㎎/㎏를 복강내로 투여하였다.

### 2) 신경전도검사 방법

신경전도검사는 근전도기(Neuroscreen, Toennies, Germany)를 이용하여 우측 좌골신경에서 실시하여 동측 비복근에서 기록된 복합근활동전위(compound muscle action potential: CMAP)의 잠복기, 진폭, 면적을 측정하였다. 이때 근전도기 증폭기의 여과 범위(bandpass), 소인 속도(sweep speed) 및 이득(gain)의 설정은 통상적인 운동신경 자극시와 같은 방법으로 설정하였고, 기록전극의 저항(impedance)은 5㏀ 이하가 되도록 하였다.[23] 모든 전극은 침전극(The Electrode Store, U.S.A.)을 사용하였다. 활동기록전극은 신경 자극 지점으로부터 4㎝ 하방의 비복근 힘살에, 그리고 대조전극은 비복근의 건에 삽입하며 접지전극은 동측 슬관절부의 피하에 두었다. 전기자극에는 직각의 사각파(rectangular square wave)를 사용하여 초당 1회, 지속시간 0.1msec로 초최대상(supramaximal) 자극하여 복합근활동전위의 출현 잠복기(msec), 신경전도속도, 음위상 진폭(㎷) 및 음위상 면적(msec · ㎷)을 측정하였다.

또한 압박 손상 후 5㎛ 직경 이상되는 유수신경섬유가 많이 감소되었다는 Gautron 등[24]과 Carlton 등[25]의 보고들에 따라 본 연구에서도 5㎛ 직경 이상되는 유수신경섬유의 수와 복합근활동전위의 신경전도속도 및 진폭과의 상관관계를 알아보았다.

### 3) 신경조직 표본의 채취와 검사 방법

실험동물을 복와위로 하여 우측 좌골신경을 노출시키고 미세수술용 현미경을 사용하여 10배로 확대한 시야에서 주변 조직으로 부터 조심스럽게 박리한 후 미세수술용 가위를 이용하여 압박 손상 부위로 부터 0.5㎝ 원위부의 신경을 0.5㎝ 길이로 절취하였다. 절취된 신경조직편은 2% paraformaldehyde와 2.5% glutaraldehyde를 혼합한 용액 및 2% osmium tetroxide로 고정한 후 완충용액을 이용한 세척과 알코올 탈수과정을 거쳐 Epon 812에 포매하였고, 초박절편기(ultramicrotome, Reichart Jung, Germany)로 1㎛ 두께의 횡단 박절편을 만들어 toluidine blue로 염색하였다.

광학현미경하에서 정상대조군, AS군, MP군 및 비치료군의 좌골신경 표본에서 신경섬유의 변화 특히, 신경의 변성 및 재생 양상을 관찰하였고, 정상대조군과 각 손상군의 동물에서 작성한 절편 표본을 이용하여 단위면적(4,800㎛²) 당 출현하는 유수신경섬유의 수와 각 신경섬유의 직경 및 면적을 영상분석장치(Image Analysis System, VIDAS 2.1, Kontron, Germany)를 사용하여 측정한 다음, 유수신경섬유의 면적의 총합 및 유수신경섬유의 수를 헤아릴 때는 현미경 사진의 해상도를 감안하여 뚜렷하게 식별되는 직경 2㎛ 이상 되는 것만을 계수하였다. 저자는 손상 8주와 12주에만 조직 소견의 정량적 분석을 시행하였는데, 이는 손상초기(손상 후 2일, 2주)의 변성이 현저하거나 신경재생 초기(4주)에 광학현미경상에서 신경섬유의 정확한 식별이 불가능하다고 판단하였기 때문이다.

정상대조군의 조직 표본과 손상 후 12주에 AS군, MP군 및 비치료군에서 얻은 조직 표본을 광학현미경으로 살펴 전자현미경으로 관찰할 부위를 정하고, 그 부위를 중심으로 다시 초박절편기로 약 70㎚ 두께의 초박절편을 만든 후 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하여 투과 전자현미경(JEM-1200EX, Jeol, Japan)으로 미세구조를 관찰하였다.

### 4) 통계적 검정

실험결과 모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고, 결과 분석은 PC 윈도우용 SAS 6.12 판 통계프로그램을 이용하였다. 정상대조군과 손상군들 간의 비교에는 일반 선형 모델에서의 반복측정 자료에 대한 분산분석과 Scheffe의 다중비교 분석을 시행하였으며, 신경전도검사 측정치들과 조직소견간의 상관관계에 대한 분석은 Pearson씨 상관분석과 선형회귀분석을 실시하였다. 모든 검정에서 통계적인 유의성은 5% 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 신경전도 검사

### 1) 복합근활동전위의 잠복기 및 전도속도

정상대조군의 평균 잠복기는 1.03±0.15msec이었다. 손상 후 2일의 잠복기는 AS군의 경우 1.42±0.42msec, MP군의 경우 1.44±0.24msec, 비치료군에서 1.53±0.26msec로 모두 정상대조군에 비해 유의하게 지연되었다($P<0.05$). AS군, MP군, 비치료군 모두 손상 후 4주에 잠복기가 가장 지연된 후 8주에는 잠복기 지연이 감소되는 양상을 보였다. 손상 후 8주 및 12주의 잠복기는 AS군에서는 각각 1.26±0.16 및 1.16±0.12msec, MP군에서는 1.31±0.20 및 1.27±0.11msec, 비치료군에서 1.45±0.23 및 1.38±0.13msec로서 정상대조군과 AS군에서 잠복기가 비치료군보다 유의하게 짧았으나($P<0.05$), AS군과 MP군간의 차이는 없었다(Fig. 1).

신경전도속도는 정상대조군에서 42.82±2.07m/sec였으며, 손상 후 8주에 신경전도속도는 AS군에서 32.17±3.48m/sec,

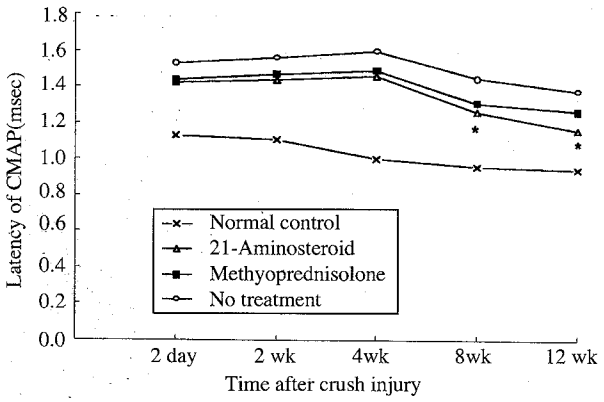


**Fig. 1.** Time course of mean latencies(msec) of CMAP.

* : P < 0.05 as compared with corresponding value of no treatment group.

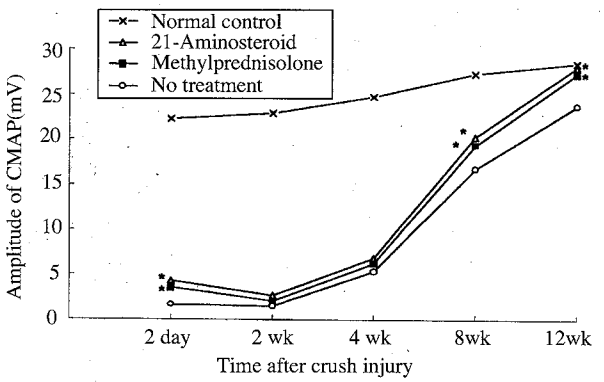


**Fig. 2.** Time course of mean amplitudes(mV) of CMAP.

* : P < 0.05 as compared with corresponding value of no treatment group.

정상대조군에 대한 백분율은 75.1%, MP군에서 31.26±5.11m/sec (73.0%), 비치료군에서 30.18±2.67m/sec (70.5%)이었다. 그리고 손상 후 12주에는 AS군에서 36.45±3.10m/sec(85.1%), MP군에서 34.80±3.56m/sec(81.3%), 비치료군에서 31.22±7.81m/sec(72.9%)로 손상 후 8주, 12주에서 AS군의 신경전도속도가 비치료군에 비해 유의하게 빨랐으나(P<0.05) AS군과 MP군간의 차이는 없었다.

### 2) 복합근활동전위의 진폭

본 실험에서 복합근활동전위의 음위상 진폭을 측정하였는데, 음위상 진폭은 기저선에서 음위상 전위의 최대치까지의 값으로 정상대조군의 평균 진폭은 25.14±7.93㎷였다. 손상 후 2일에 진폭은 AS군에서 4.32±1.43㎷, MP군에서 3.57±1.16㎷, 비치료군에서 1.63±1.57㎷로 모두 정상대조군에 비해 현저히 감소되었다. 각 손상군간의 비교시 AS군과 MP군에서 비치료군보다 진폭이 유의하게 컸다(P<0.05). 손상 후 8주와 12주에서 진폭은 AS군의 경우 각각 20.36±6.70㎷ 및 28.53±7.33㎷, MP군에서 19.43±7.69㎷ 및 27.31±6.28㎷로서 비치료군의 16.81±3.96㎷ 및 23.80±6.31㎷에 비해 유의한 증가를 보였다(P<0.05). 그러나 AS군과 MP군간에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

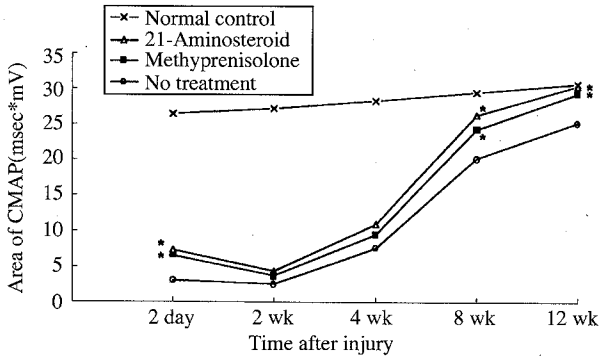


**Fig. 3.** Time course of mean areas(msec · mV) of CMAP.

* : P < 0.05 as compared with corresponding value of no treatment group.

### 3) 복합근활동전위의 면적

복합근활동전위의 음위상 면적을 측정하였는데 정상대조군의 복합근활동전위의 평균 면적은 28.44±8.46msec · ㎷였다. 손상 후 2일에서의 면적은 AS군에서 7.29±3.87msec · ㎷, MP군에서 6.49±2.42msec · ㎷, 비치료군에서 3.03±2.63msec · ㎷로 정상대조군에 비해 현저히 감소되었으며, 비치료군에 비해 AS군과 MP군에서 유의한 차이를 보였다(P<0.05). 8주와 12주에서의 면적은 AS군에서 각각 26.38±8.32 및 30.44±6.69msec · ㎷, MP군에서 24.35±8.10 및 29.37±4.36msec · ㎷, 비치료군에서 20.11±6.62 및 25.30±5.07msec · ㎷로, AS군과 MP군 모두 비치료군에 비해 유의한 증가를 나타내었다(P<0.05). 그러나 AS군과 MP군간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 3).

## 2. 신경조직 검사

### 1) 광학현미경 소견

정상대조군의 좌골신경 조직에서 다양한 크기와 모양의 유수신경섬유들이 관찰되고 있으나, 대부분 두꺼운 수초로 둘러싸인 직경이 큰 축삭들로 이루어져 있었다. 손상 후 8주에는 각 손상군에서 정상대조군에 비해 큰 직경의 축삭은 감소하였고, 직경이 작은 축삭들의 수가 증가되었다(Fig. 4).

### 2) 영상분석장치에 의한 조직 소견

① 단위면적(4,800㎛²) 당 유수신경섬유의 면적 총합

정상대조군의 유수신경섬유의 면적 총합은 3,319.76±118.69㎛²였다. 손상 후 8주에 면적 총합은 AS군에서 1,945.34±124.60㎛², MP군에서 1,815.60±113.29㎛², 비치료군에서 1,436.24±195.41㎛²로서 약제를 투여한 AS군과 MP군에서 비치료군에 비해 유의한 증가를 보였다(P<0.05). 손상 후 12주에는 AS군에서 2,553.31±194.94㎛², MP군에서 2,309.83±121.32㎛², 비치료군에서 1,947.38±157.26㎛²로서 AS군과 MP군에서 비치료군에

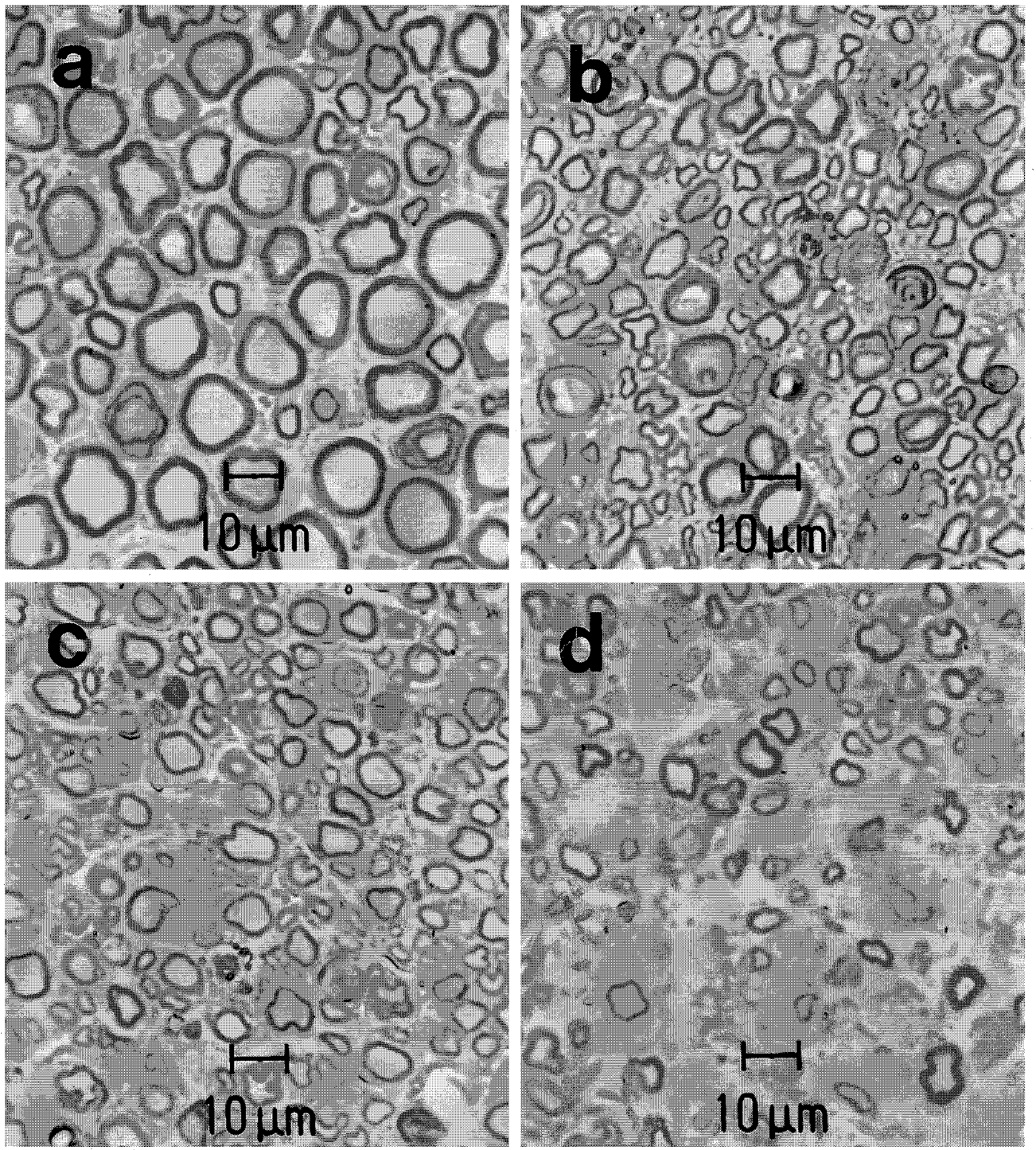


**Fig. 4.** Light photomicrograph of semithin transverse section of the rat sciatic nerve in normal control group(a), 21-aminosteroid treated group(b), methylprednisolone treated group(c), and no treatment group(d) at 8th week after crush injury. Note that myelinated fibers are various in size and shape. Note sizes and distribution patterns of nerve fibers in different experimental groups. Toluidine blue stain. ×800.

비해 유의한 증가를 보였으나(P<0.05), AS군과 MP군간에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Fig. 5).

② 유수신경섬유의 직경에 따른 분포와 수

단위면적당 출현하는 모든 유수신경섬유의 직경을 1㎛ 범위로 나누어 그린 분포도에서 보면 정상대조군에서 직경 3㎛ 이상 4㎛ 미만과 7㎛ 이상 8㎛ 미만 범위에서 정점을 갖는 이정점(bimodal) 분포도를 나타내었다(Fig. 6).

손상군에서는 손상 후 8주에는 4-5㎛ 범위에서 일정점을 보이는 분포도를 나타내었고(Fig. 7), 손상 후 12주에는 정상대조군에서와 같이 이정점을 갖는 분포도로 회복되었다

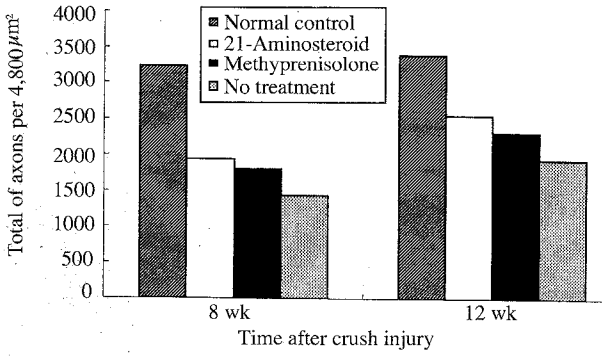


**Fig. 5.** Total area of myelinated nerve fibers distributed in the unit area(4,800㎛²) of the sciatic nerve at 8th and 12th week after the injury.
* : P < 0.05 as compared with corresponding value of no treatment group.

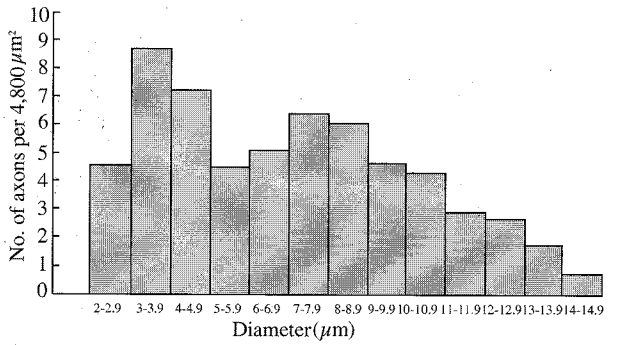


**Fig. 6.** Distribution of myelinated fibers in the unit area(4,800 ㎛²) of the normal rat sciatic nerve according to their diameters.

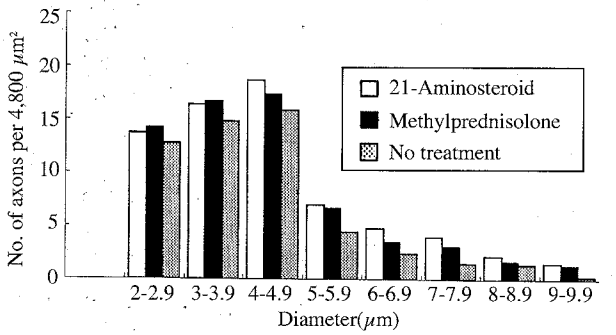


**Fig. 7.** Distribution of myelinated fibers in the unit area(4,800 ㎛²) of the rat sciatic nerves according to their diameters at 8th week following the crush injury.

(Fig. 8). 손상 후 8주와 12주 모두에서 5㎛ 이상의 유수신경섬유수는 정상대조군에 비해 모든 손상군에서 감소하였으나, 비치료군에 비해서는 AS군과 MP군에서 유의한 증가가 있었다(P<0.05).

### 3) 전자현미경 소견

정상대조군 좌골신경의 전자현미경 소견상 두꺼운 수초와

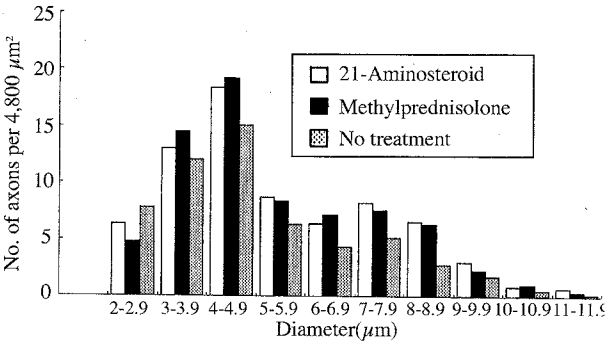


**Fig. 8.** Distribution of myelinated fibers in the unit area(4,800 ㎛²) of the rat sciatic nerves according to their diameters at 12th week following the crush injury.

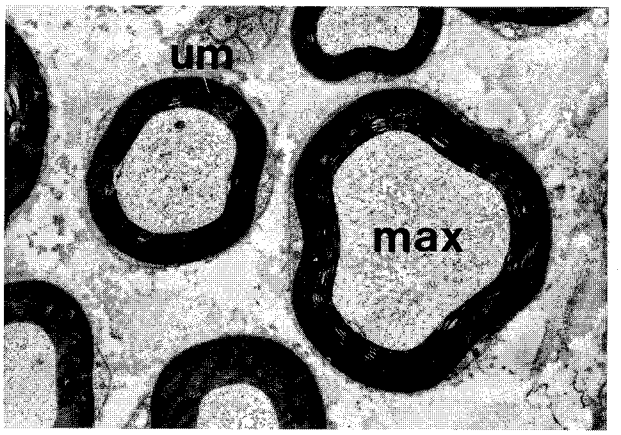


**Fig. 9.** Electron micrograph of transverse section of a normal rat sciatic nerve.
max, myelinated axon; um, unmyelinated nerve fibers. ×8,800.

큰 직경을 갖고 있는 많은 유수신경섬유와 여러 개의 축삭을 한 개의 슈반세포가 싸고 있는 무수신경섬유가 소수 관찰되었다(Fig. 9). 신경 압박 손상 후 12주된 동물의 좌골신경을 보면 정상대조군 것보다는 얇은 수초에 둘러싸인 소직경의 유수신경섬유들이 많이 관찰되었고(Fig. 10), 흔히 수초 형성이 온전히 일어나지 않아 층판 사이가 벌어져 있는 다층판 구조를 나타내는 신경섬유도 관찰되었다. 그리고 압박손상 후 약제를 투여한 군의 12주된 동물에서 보면 비치료군보다 큰 직경의 축삭과 두꺼운 수초를 보이는 유수신경섬유가 대다수로서 정상대조군과 거의 유사한 양상을 보였으며, 가끔 다층판 구조의 수초로 싸여 있는 신경섬유도 관찰되었다. 이런 양상은 AS군과 MP군에서 비슷하였다(Fig. 11,12).

## 2. 신경전도검사 소견과 조직검사 소견간의 상관관계

### 1) 신경전도속도와 직경 5㎛ 이상되는 유수신경섬유의 수

좌골신경을 손상시킨 후 8주 되는 모든 손상군에서 직경 5㎛ 이상의 유수신경섬유 수가 증가할수록 복합근활동전위의

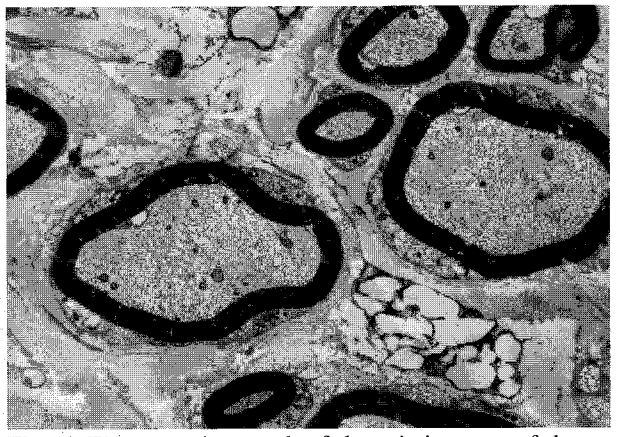

**Fig. 10.** Electron micrograph of the sciatic nerve of the no treatment group at 12th week after crush injury. Thin myelin sheath of nerve fibers is noticed. ×8,800.

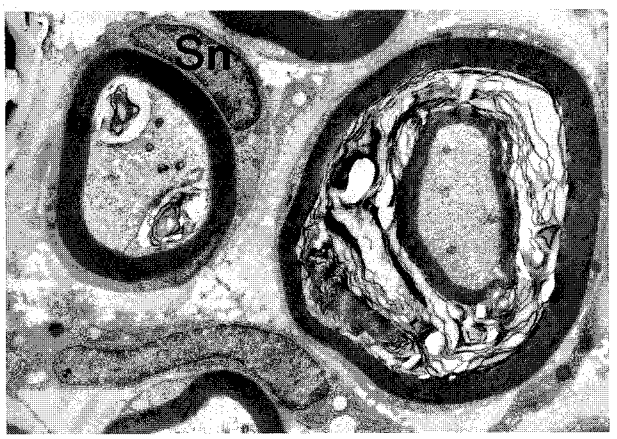


**Fig. 11.** Electron micrograph of the sciatic nerve of the methylprednisolone treated group at 12th week after crush injury. Note multilayered structures of the myeline sheath. Sn, Schwann cell nucleus. ×11,000.

전도속도가 빨라지는 유의한 상관관계를 보였다(P<0.001, Fig. 13)(AS군 r=0.8584, MP군 r=0.8652, 비치료군 r=0.8269).

### 2) 복합근활동전위의 진폭과 직경 5㎛ 이상되는 유수신경섬유의 수

좌골신경 손상 후 8주 되는 모든 손상군에서 직경 5㎛ 이상의 유수신경섬유 수가 증가할수록 복합근활동전위의 진폭이 커지는 유의한 상관관계를 보였다(P<0.01, Fig. 14)(AS군 r=0.6497, MP군 r= 0.6538, 비치료군 r=0.6134).

## 고 찰

압박손상된 말초신경의 재생에 관한 glucocorticoid의 효과를 관찰하기위해 여러 종류의 glucocorticoid 제제를 사용한 실험에서 glucocorticoid steroid는 운동신경의 초기 변성

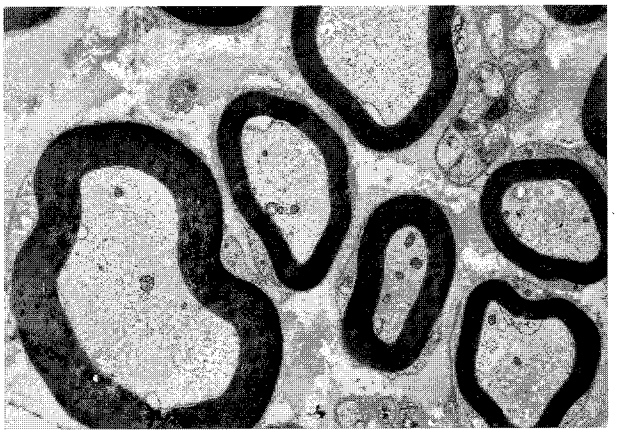

**Fig. 12.** Electron micrograph of the sciatic nerve of the 21-aminosteroid treated group at 12th week after crush injury. Myelinated nerve fibers show nearly similar appearance compared with those of the normal control group. ×8,800.

시기에 신경근전달(neuromuscular transmission)을 유지시키며, 고용량을 투여할때는 지질과산화를 억제한다고 보고되고 있다.[26-28] Becker 등[29]은 토끼의 복재신경(saphenous nerve)을 절단한 후 미세수술적 봉합을 하기전 glucocorticoid를 투여하면 신경외막과 신경내막이 새로이 생성될 때 섬유모세포가 감소하고, 신경주위세포에 대한 보호 효과로 반흔 조직과 신경종의 형성이 감소할 뿐 아니라 변성된 축삭과 수초의 분해를 촉진하고 슈반세포의 활성화로 새로운 수초의 생성을 가속화시킴으로써 신경회복에 도움을 준다고 하였다.

한편, 21-aminosteroid는 methylprednisolone보다 지질과산화 억제작용이 유의하게 큰 반면 당뇨, 감염, 창상의 회복지연, 위궤양 등 methylprednisolone에 의한 합병증의 발생이 없는 장점을 갖고 있고, 척수손상, 뇌손상, 뇌허혈의 실험적 모델에서 신경세포를 보호하는 것으로 밝혀졌다.[15-22] 그러나 말초신경의 압박손상 후 21-aminosteroid의 효과에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다.

Hall과 Yonkers[30]는 고양이에게 21-aminosteroid U74006F를 5일간 전처치를 한 후 좌골신경을 절단하고, 2일 후 신경 자극에 대한 비복근의 수축 장력을 측정하여 건전한 쪽과 비교하였을 때 초기 왈러변성 기간동안 통계적으로 의미있게 운동신경기능이 보존되었다고 보고하였다. 그러나, 이들의 연구는 왈러변성이 일어나기 전과 변성초기에 검사를 실시하였고, 또한 전기자극에 의한 신경근전달 유지 여부를 관찰하였기 때문에 신경재생 여부를 판정하기에는 미흡하였다.

본 연구결과 AS군과 MP군이 비치료군과 비교하여 전기생리학적 검사 및 조직학적 검사상 신경회복 정도에 유의한 차이를 보였다. 신경전도검사상 AS군이 MP군보다 복합근활동전위의 평균 잠복기가 짧았으며, 평균 진폭과 면적이 MP군보다 컸고, 조직 소견상 유수신경섬유의 총수와 면적의 총합, 직경 분포 및 큰 직경 섬유의 증가된 소견을 보여 이들 소견

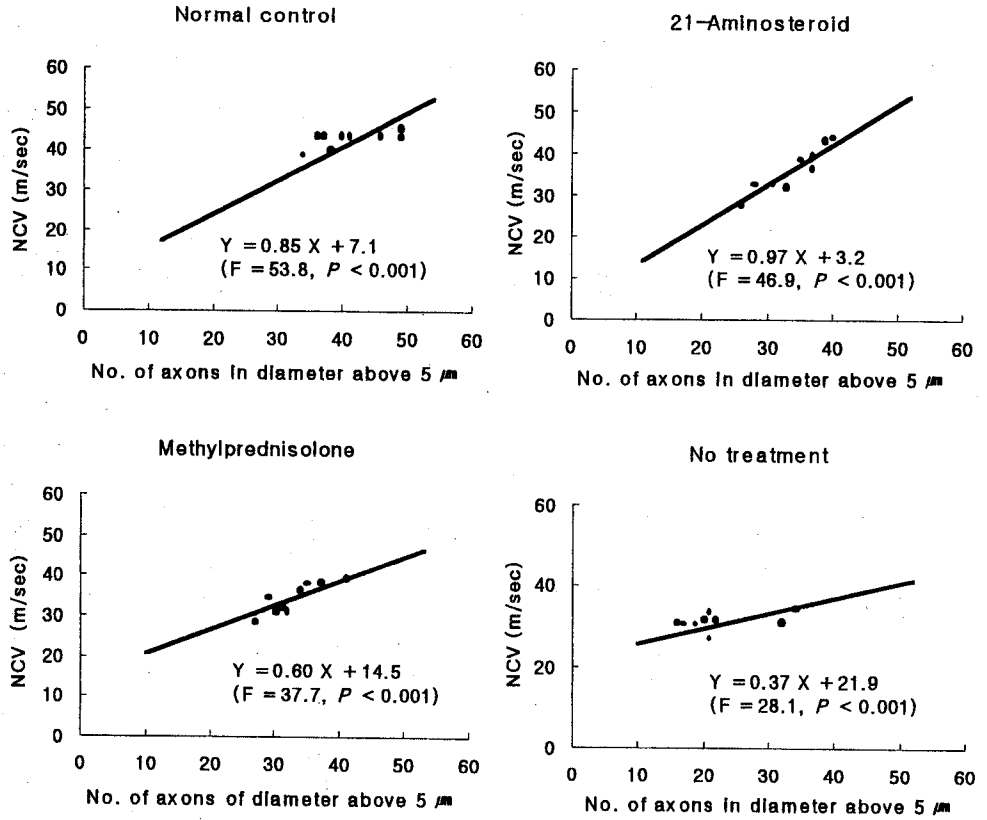


**Fig. 13.** Linear regression of nerve conduction velocities over number of myelinated nerve fibers above 5㎛ of diameter after 8 weeks following the injury in normal control, 21-aminosteroid, methylprednisolone, and no treatment groups.

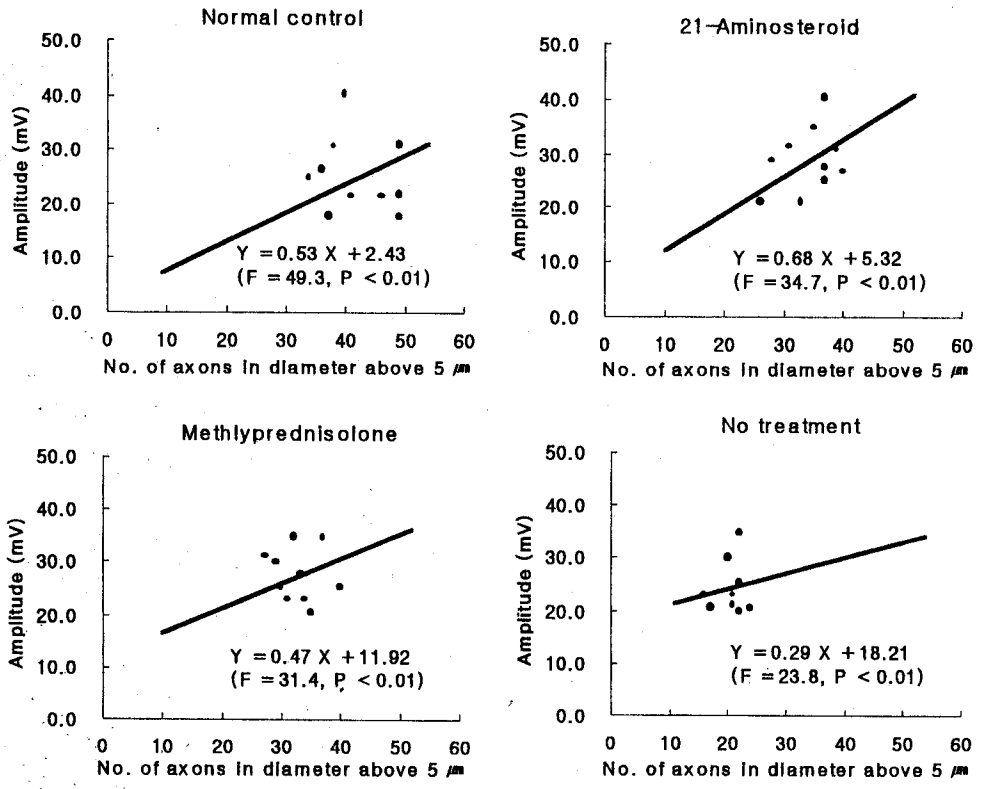


**Fig. 14.** Linear regression of amplitudes of CMAP over numbers of myelinated nerve fibers above 5㎛ of diameter after 8 weeks following the injury in normal control, 21-aminosteroid, methylprednisolone, and no treatement groups.

등을 미루어 볼 때 21-aminosteroid가 methylprednisolone보다 신경재생에 더 효과적일 것으로 판단되었으나, 통계적인 유의성은 관찰할 수 없었다.

본 연구에서는 압박손상 후 축삭변성의 정도를 관찰하기 위하여 복합근활동전위의 진폭과 면적을 측정하였다. 복합근활동전위의 진폭은 음위상 진폭을 측정하였는데 이는 총진폭보다 탈분극화된 축삭과 그것에 의해 지배받는 근육들의 총 숫자를 가장 정확하게 나타내기 때문이었다.[23] 복합근활동전위의 면적도 음위상의 면적을 측정하였는데 총면적은 빠른 신경섬유의 음위상의 면적과 느린 신경섬유의 양위상의 면적을 합한 것이므로 파형에 의해 위상 감소 효과가 나타나므로 축삭의 손상을 측정하는데 적당하지 않기 때문이었다.[23]

사람에서는 말초신경이 완전히 절단되어도 손상된 원위부의 흥분성은 3-5일까지는 유지되므로 이 기간에는 원위부의 신경을 전기자극할 경우 복합근활동전위의 진폭과 신경전도속도는 거의 변화를 보이지 않는다. 그러나 저자의 경우 손상 후 2일에 모든 손상군에서 정상대조군에 비해 복합근활동전위의 잠복기는 지연되었고, 진폭과 면적은 현저히 감소되어 사람의 경우와는 차이를 보이고 있는데 이는 절단된 원위부의 신경전도 소실 시기는 종에 따라 상당히 차이가 있기 때문으로 생각되며, 흰쥐를 대상으로 실험한 Miledi와 Slater[31]와 최은석과 강세윤[10]의 보고와 일치하였다.

손상 후 2일의 모든 손상군에서 정상대조군에 비해 복합근활동전위의 잠복기가 지연되었고, 복합근활동전위의 진폭이 현저히 감소되었으나, 비치료군에 비해 AS군과 MP군에서 진폭감소가 유의하게 적었다($P<0.05$). 이는 항산화제(antioxidant)의 약리작용을 갖고 있는 methylprednisolone, vitamin E, 21-aminosteroid 약제를 투여한 실험에서 신경변성을 지연시켜 변성 초기에 신경-근육 전달을 보존시켰다고 한 보고들과 일치하였다.[27,28,30,32]

손상 후 2, 4주에는 복합근활동전위의 잠복기 및 진폭과 면적에서 모든 손상군간에 유의한 차이가 없었는데 이 시기에는 신경 변성이 현저하게 진행되었고 신경 재생이 시작되는 시기였기 때문으로 생각되며,[33] 21-aminosteroid과 methylprednisolone이 왈러변성 초기 과정을 지연시킨다는 Hall[34]의 주장처럼 압박 손상 후 신경의 변성초기에 변성의 정도를 완화시키는 것으로 생각된다.

손상 후 8주와 12주에서 MP군의 복합근활동전위의 잠복기는 비치료군에 비해 유의한 차이가 없었다. 이는 신경의 압박부에 국소적으로 steroid를 투여하였을 때 복합근활동전위의 진폭이 유의하게 증가되어 신경전도 장애의 회복을 촉진시키나, 탈수초화 병변의 회복에는 효과가 없다고 한 Hong 등[35]의 보고와 일치하였다. 한편 AS군은 비치료군에 비해 유의하게 잠복기가 감소되었고, 진폭 및 면적이 증가되었다. 이는 직경이 큰 유수신경섬유의 증가에 기인하며, 이러한 유수신경섬유의 증가는 21-aminosteroid 투여가 신경변성 초기에 지질과산화를 억제하여 조직의 손상을 최소화시키기 때문에 신경 변성 및 탈수초화를 지연시켜 신경 조직을 정상적으로 유지시켰으리라 생각된다. 그러나 재수초화(remyelination)의 역할에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

유수신경섬유의 직경에 따른 분포도는 동물의 종(species)이나, 절취한 신경의 종류에 따라 다르며, 같은 신경이라도 부위에 따라 다르고 또한 손상 기전 및 정도에 따라 차이가 있기 때문에 유수신경섬유의 직경의 크기에 따른 분포는 연구자들에 따라 차이가 있을 수 있다.[36] 본 실험의 정상대조군에서는 3-4㎛, 7-8㎛에서 정점을 보이는 이정점 분포도를 나타냈고, 손상 후 8주에는 4-5㎛에서 일정점을 보이고 손상 후 12주에는 정상대조군과 유사한 이정점 분포를 보였다.

신경전도검사시 신경전도속도는 신경섬유 중 가장 빠른 신경섬유(Aα)의 최대 신경전도속도를 나타내며,[33] 신경의 압박손상시 주로 직경이 큰 섬유들이 먼저 손상을 받는 것으로 알려지고 있다.[1] 또한 압박 손상 후 5㎛ 직경 이상되는 유수신경섬유가 많이 감소되었다는 Gautron 등[24]과 Carlton 등[25]의 보고와 같이 본 연구에서도 5㎛ 직경 이상되는 유수신경섬유의 수가 감소되었고, 5㎛ 직경 이상되는 유수신경섬유의 수와 복합근활동전위의 신경전도속도 및 진폭이 유의한 상관관계를 보였다.

손상 후 8주의 신경전도속도는 Jacobson과 Guth[37]의 보고와 유사하였으며, 손상 후 12주에 더욱 증가하여 AS군이 비치료군보다 의미있게 증가하였는데, 이는 직경 5㎛ 이상의 유수신경섬유들이 증가하였기 때문이며, 직경이 큰 신경섬유의 수는 신경 회복의 정도를 나타내는 지표로 생각된다.

## 결 론

말초신경의 압박손상에서 21-aminosteroid와 methylprednisolone의 신경 재생에 미치는 영향을 객관적으로 평가하고자 Wistar계 수컷 흰쥐 80마리를 대상으로 무작위로 20마리씩 나누어 우측 좌골신경에 어떠한 압박 손상도 주지 않은 군(정상대조군), 압박손상 30분전, 압박 손상 후 30분, 그리고 6시간 간격으로 손상 후 48시간까지 약리작용이 유지되도록 복강내에 21-aminosteroid(1회 10㎎/㎏, 이후 5㎎/㎏)을 투여한 군(AS군), methylprednisolone (1회 30㎎/㎏, 이후 15㎎/㎏)을 투여한 군(MP군) 그리고 아무약제도 투여하지 않은 군(비치료군)으로 구분하였다. 손상 후 2일, 2, 4, 8, 12주에 각 군에서 신경전도검사와 손상 후 8, 12주에 조직학적 검사를 실시하였으며, 따로 20마리의 흰쥐(정상대조군)를 대상으로 상기 일정 시기에 맞추어 신경전도검사 및 조직학적 검사를 시행하여 정상치를 구한 후, 그 결과를 비교 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 정상대조군의 복합근활동전위의 잠복기는 1.03±0.15msec, 음위상 진폭은 25.14±7.93㎷, 음위상 면적은 28.44±8.46msec · ㎷였다. 단위면적(4,800㎛²)당 유수신경섬유 면적의 총합은 3319.76±118.69㎛²

였으며, 직경에 따른 분포도는 직경 3-4㎛와 7-8㎛ 범위에서 정점을 갖는 이 정점 양상을 보였다.

2. 손상 후 2일에 AS군, MP군 및 비치료군 모두에서 복합근활동전위의 잠복기는 정상대조군에 비해 지연되었다. 손상 후 4주까지 AS군, MP군 및 비치료군 모두에서 복합근활동전위의 잠복기가 지연되다가 8주와 12주에서 잠복기의 감소가 관찰되었고, 비치료군에 비해 AS군에서 유의하게 잠복기가 감소되었다.
3. 손상 후 2일에 AS군, MP군 및 비치료군 모두에서 복합근활동전위의 진폭과 면적이 정상대조군에 비해 현저한 감소를 보였다. 그러나 비치료군에 비해 AS군과 MP군에서 유의한 차이를 보였다. 손상 후 4주부터 진폭과 면적이 증가되기 시작하였고, 손상 후 8주와 12주에는 비치료군에 비해 AS군과 MP군에서 진폭과 면적이 유의하게 증가되었다.
4. 손상 8주 이후에 유수신경섬유의 직경에 따른 분포도는 AS군, MP군 및 비치료군 모두에서 5㎛ 직경 이상의 유수신경섬유의 수가 현저히 감소되었다.
5. 손상 8주 이후에 AS군, MP군 및 비치료군 모두에서 복합근활동전위의 전도속도와 진폭은 5㎛ 직경 이상의 유수신경섬유의 수가 증가할수록 빨라지는 유의한 상관관계를 나타내어 이들이 신경재생 과정을 나타내는 유용한 지수로 생각되었다.

이상의 실험 결과로 보아 말초신경의 압박 손상시 21-aminosteroid 치료군에서 methylprednisolone 치료군 보다 신경재생의 촉진이 더 뚜렷한 것으로 관찰되었으나 두 치료군 사이에 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다.

## REFERENCES


1. Lundborg G, Dahlin LB: The pathophysiology of nerve compression. Hand Clin 1992: 8: 215-227
2. Zimmerman BJ, Granger DN: Mechanism of referfusion injury. Am J Med Sci 1994: 307: 284-292
3. Adour KK, Wingerd J, Bell DN, Manning JJ, Hurley JP: Prednisone treatment for idiopathic facial paralysis(Bell's palsy). New Eng J Med 1972: 287: 1268-1272
4. Wolf SM, Wagner JH Jr, Davidson S, Forsythe A: Treatment of Bell pasly with prednisone : A prospective, randomized study. Neurology 1978: 28: 158-161
5. Phalen GS: The carpal-tunnel syndrome: clinical evaluation of 598 hands. Clin Orthop Relat Res 1972: 83: 29-40
6. Giannini F, Passero S, Cioni R, Paradiso C, Battistini N, Giordano N, et al: Electrophysiologic evaluation of local steroid injection in carpal tunnel syndrome. Arch Phys Med Rehabil 1991: 72: 738-742
7. Kay NR, Marshall PD: A safe, reliable method of carpal tunnel injection. J Hand Surg 1992: 17: 1160-1
8. Whitley JM, McDonnell DE: Carpal tunnel syndrome. A guide to prompt intervention. Postgraduate Medicine 1995: 97: 89-92
9. Seckel B: Enhancement of peripheral nerve regeneration. Muscle Nerve 1990: 13: 785-800
10. 최은석, 강세윤: 흰 쥐에서 절단 손상된 좌골신경에 투여된 Chlorpromazine과 Nimodipine의 신경 재생 효과. 가톨릭대학 의학부 논문집 1996: 49: 757-777
11. Meyer JS: Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. Physiol Rev 1985: 65: 353-359
12. Hall ED, McCall JM, Means ED: Therapeutic potential of the lazaroids(21-aminosteroids) in acute central nervous system trauma, ischemia, and subarachnoid hemorrhage. Adv. Pharmacol 1994: 28: 221-268
13. Hall ED, Travis M: Inhibition of arachidonic acid-induced vasogenic brain edema by the no-glucocorticoid 21-aminosteroid U74006F. Brain Res 1988: 451: 350-352
14. Hall ED, Yonkers PA: Attenuation of postischemic cerebral hypoperfusion by the 21-aminosteroid U74006F. Stroke 1988: 19: 340-344
15. Hall ED: Effects of the 21-aminosteroid U74006F on post-traumatic spinal cord ischemia in cats. J Neurosurg 1988: 68: 462-465
16. Vollmer DG, Kassell NF, Hongo K, Ogawa H, Tsukahara T: Effect of the nonglucocorticoid 21-aminosteroid U74006F on experimental cerebral vasospasm. Surg Neurol 1989: 31: 190-194
17. Zuccarello M, Marsch JT, Schmitt G, Woodward J, Anderson, DK: Effect of the 21-aminosteroid U74006F on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1989: 71: 98-104
18. Perkins WJ, Milde LN, Milde JH: Pretreatment with U74006F improves neurologic outcome following complete cerbral ischemia in dogs. Stroke 1991: 22: 902-909
19. Holtz A, Gerdin B. Efficacy of the 21-aminosteroid U74006F in improving neurological recovery after spinal cord injury in rats. Neurol Res 1992: 14: 49-52
20. Farooque M, Olsson Y, Holtz A: Effects of the 21-aminosteroid U74006F and methylprednisolone on motor function recovery and oedema after spinal cord compression in rats. Acta Neurol Scand 1994: 89: 36-41
21. Liu P, Vonderfecht SL, McGuire M, Fisher MA, Farhood A, Jaeschke H: The 21-aminosteroid tirilazad mesylate protects against endotoxin shock and acute liver failure in rats. J Pharmacol Exp Ther 1994: 271: 438-445
22. Smith S, Scherch HM, Hall ED: Protective effects of tirilazad mesylate and metabolite U-89678 against blood-

brain barrier damage after subarachnoid hemorrhage and lipid peroxidative neuronal injury. J Neurosurg 1996: 84: 229-233

23. Dumitru D: Nerve conduction studies. In: Dumitru D, editor. Electrodiagnositic Medicine, St. Louis: Mosby, 1995, pp111-175
24. Gautron M, Jazat F, Ratinahirana H, Hauw JJ, Guilbaud G: Alterations in myelinated fibres in the sciatic nerve of rats after constriction: possible relationships between the presence of abnormal samll myelinated fibres and pain-related behaviour. Neurosci Lett 1990: 111: 28-33
25. Carlton SM, Dougherty PM, Pover CM, Coggeshall RE: Neuroma formation and numbers of axons in a rat model of experimental peripheral neuropathy. Neurosci Lett 1991: 131: 88-92
26. Leeuwin RS, Wolters ECMJ: Effect of corticosteroids on sciatic nerve-tibialis anterior muscle of rats treated with hemicholinium-3: an experimental approach to a possible mechanism of action of corticosteroids in myasthenia gravis. Neurology 1977: 27: 171-177
27. Hall ED, Riker WF Jr, Baker T: Beneficial action of glucocorticoid treatment on neuromuscular transmission during early motor nerve degeneration. Exp Neurol 1983: 79: 488-496
28. Hall ED, Wolf DL: Methylprednisolone preservation of motor nerve function during early degeneration. Exp Neurol 1984: 84: 715-720
29. Becker KW, Kienecker EW, Andrae I: Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurotmesis and microsurgical suture. Neurochirurgia 1987: 30: 161-167
30. Hall ED, Yonkers PA: Preservation of motor nerve function during early degeneration by the 21-aminosteroid antioxidant U74006F. Brain Res 1990: 513: 244-247
31. Miledi R, Slater CR: On the degeneration of rat neuromuscular junctions after nerve section. J Physiol(Lond) 1970: 207: 507-528
32. Hall ED: Intensive anti-oxidant pretreatment retards motor nerve degeneration. Brain Res 1987: 413: 175-178
33. Oh SJ: Traumatic peripheral nerve injuries. In: Oh SJ, editor. Clinical electromyography: nerve conduction studies, 2nd ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 665-680
34. Hall ED: Neuroprotective actions of glucocorticoid and nonglucocorticoid steroids in acute neuronal injury. Cellular and Molecular Neurobiol 1993: 13: 415-432
35. Hong C-Z, Chen BB, Li AY, Yu J: Local steroid injection: Its effect on the recovery of nerve conduction in experimental neuropathy. Arch Phys Med Rehabil 1990: 71: 42-45
36. Dyck, PJ, Giannini C, Lais A: Pathologic alterations of nerves. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Podulslo JE, editors. Peripheral Neuropathy, 3rd ed, Philadelphia: WB Saunders, 1993, pp514-595
37. Jacobson S, Guth L: An electrophysiological study of the early stage of peripheral nerve regeneration. Exp Neurol 1965: 11: 48-60