

Kainic acid로 유발된 실험적 경련 증첩증에 대한 Propofol의 효과

The Effects of Propofol on Kainic Acid Induced Status Epilepticus in Rats

채수안¹ · 김용수¹ · 임인석¹ · 유병훈¹ · 김경용²Soo Ahn Chae, M.D.¹, Yong Soo Kim, M.D.¹, In Suk Lim, M.D.¹,
Byoung Hoon Yoo, M.D.¹ and Kyung Yong Kim, M.D.²

ABSTRACT

Purpose : Propofol is an intravenous short acting agent frequently used in neuroanesthesia and successfully used to abort status epilepticus (SE). But some cases of epileptic seizures follow propofol-induced anesthesia with suggestion that propofol may aggressive seizures in seizure-prone patients. The aim of this study is to assess the clinical and histological effects of propofol on experimental SE. **Methods** : SE was induced in 250-300 gm Sprague-Dawley rats with kainic acid (KA, 15 mg/kg/ip). To assess the effects of propofol on seizure-prone rats, propofol was given 15 min after the injection of KA before onset of seizures. To assess the effects of propofol as an anticonvulsant, it was given with 15 minutes of SE to other rats. Control rats were injected with saline in both groups. Histology was used to assess neuronal damage 2 weeks after SE. **Results** : Propofol broke SE in all group 1 rats. The difference of the mean seizure latency between group 2 rats and control group rats is statistically meaningful ($p < 0.01$) ; seizures of group 2 rats were severe ; 2 rats died. Seizure induced hippocampal neuronal damage was less in rats treated with propofol compared to controls. **Conclusions** : This study shows that propofol is a effective anticonvulsant and neuronal protector, but may be a proconvulsant in seizure-prone patients. (J Korean Epilep Soc 1 : 80-84, 1997)

KEY WORDS : Propofol · Status epilepticus · Anticonvulsant · Proconvulsant · Neuronal protection.

서론

경련 증첩증 (Status epilepticus)은 높은 이병률과 사망률을 초래하는 신경학적 응급 상황이므로 가능한 조기에 발작을 조절하는 것이 중요 하다. 그러나 때론 기존의 표준 치료법으로 반응을 보이지 않는 경우가 발생하기도 하여 약물을 사용한 혼수의 유도가 필수적인 경우가 있다.¹⁾

Propofol (2,6-diisopropylphenol)은 신경마취에 흔히 사용하는 경정맥용 마취제로 경련 증첩증을 조절 하는데도 뛰어난 효과를 나타내는 것으로 알려지고 있다. 그러나 propofol로 마취 시행후 간질 발작이 유발 된다는 보고들이

속속 발표되고 있어 propofol이 경련 발작 경향이 있는 환자에서 경련 발작을 더욱 악화 시킬 수 있는 경련유발제 (proconvulsant)일 수도 있음을 시사 하는 것이라 사료 된다. 따라서 본 연구자들은 실험적 경련 증첩증 상태에서의 propofol의 임상적 및 조직학적 효과를 알아보기 위하여 본 연구를 시행 하였다.

대상 및 방법

대 상 : 체중이 250~300 gm인 25마리의 수컷 Sprague-Dawley rats을 대상으로 하였다.

경련 증첩증 유발 : 실험쥐에 체중 1 kg 당 15 mg의 kainic acid를 복강내로 투여 하였다.

군 분류 (Grouping) : 대상 실험쥐를 항경련제로서의 propofol의 효과를 알아보기 위한 군 (group 1, 5마리), group 1의 대조군 (group 1-C, 5마리), 경련 발작 경향이 있는 실험쥐 (seizure prone rats)에 대한 propofol의 효과를 알

¹중앙대학교 의과대학 소아과학교실, ²해부학교실
Department of Pediatrics¹, and Anatomy², College of Medicine,
Chung-Ang University, Seoul, Korea
교신저자 : 채수안, 140-757 서울시 용산구 한강로3가 65-207
TEL : (02) 748-9847, 외래 : 748-9567 (8)
FAX : (02) 795-4698

아보기 위한 군 (group 2, 5마리), 그리고 group 2의 대조군 (group 2-C, 5마리)과 같이 4개 군으로 나누었다.

Kainic acid 투여로 인한 행태 변화 및 propofol의 임상적 효과의 관찰 (Monitoring KA-induced activities and clinical effects of propofol) : 항경련제로서의 propofol의 효과를 알아보기 위하여 group 1 (5마리)에게 kainic acid를 복강내로 투여하여 경련 중첩증을 유발 시킨 후 15분 내에 실험쥐의 꼬리 정맥을 통하여 propofol (15 mg/kg/iv)을 투여 하였다. 대조군 (5마리) 역시 kainic acid로 경련 중첩증을 유발 시킨 후 15분 내에 동일량의 생리 식염수를 투여 하였다. 경련 발작 경향이 있는 실험쥐에 대한 propofol의 효과를 알아보기 위하여 group 2 (5마리)에게 발작 유발 전인 kainic acid투여 후 15분 경과 후에 propofol을 투여 하였다. 대조군 (5마리) 역시 kainic acid투여 후 15분 경과 후에 동일량의 생리 식염수를 투여 하였다. 결과의 통계적 처리는 student t-test를 사용 하였다.

해마부위의 조직학적 변화 : 경련 중첩증 유발 후 1주일 경과 후 각 group별로 hematoxylin-eosin 염색법을 이용한 해마 부위의 조직학적 변화를 관찰 하였다. 방법은 다음과 같다.

실험쥐를 희생 시키기 10분 전에 체중 100 gm당 heparin (Sigma Chemical Co.) 75 usp.unit를 복강내에 주사하여 혈액의 응고를 방지 하였다. 실험군과 대조군은 ketamine마취 시킨 후 앞가슴을 열고 우심방을 절개하여 혈액의 유출구를 만들었다. 그 후 원심실을 절개하고 이곳을 통해 20 gauge cannula를 삽입하여 관류 용액이 뇌를 관류 하도록 한 후 우심방을 통해 바깥으로 흘러 나오도록 하였다. 먼저 생리 식염수로 2분간 관류 시켜 혈액을 제거한 후 고정액 (0.1 M phosphate buffered, 4% paraformaldehyde, pH 7.4)으로 15분간 관류 고정 시켰다. 관류 고정이 끝난 흰쥐의 머리에서 뇌를 적출하여 동일 고정액에 24시간 침적 고정 하였다. 조직을 차례로 70%, 80%, 90%, 95%, 100% 에탄올 용액에 각각 1시간 동안 탈수 시킨 다음, 투명제로 100% Xylene을 사용하여 3시간 동안 조직내의 에탄올을 제거 시켰다. 이어서 Xylene : 연질 파라핀 (1 : 1)에 2시간, 연질 파라핀에 2시간 그리고 경질 파라핀에 2시간 동안 차례로 침투 시켰다. 이상의 과정이 끝난 조직을 포매상자에 넣고 56 °C ~ 58 °C의 경질 파라핀을 부어 포매 시켰다. 10 µm 두께의 조직 절편을 제작하여 부착제인 poly-lysine으로 도포된 슬라이드에 얹은 후 xylene

(100%), xylene : 에탄올 (50 : 50), 100%, 90%, 80%, 70%, 60% 에탄올에 탈 파라핀하고 각각 hematoxylin-eosin 염색법으로 염색한 뒤 탈수와 침투의 과정을 거친 후 polymount와 gelatin으로 봉입 하여 광학 현미경을 이용하여 해마 부위의 조직학적 변화를 관찰 하였다.

결 과

1) 각 군별 kainic acid로 인한 발작 유발 시간 : Group 1은 28.4±4.2분, group 1 대조군은 28±3.1분, group 2는 42±9.1분, group 2 대조군은 25.6±3.6분 이었다 (Table 1).

2) Propofol의 경련 중첩증 조절 효과 : Group 1 5마리 모두에서 propofol의 경정맥 투여 즉시 경련 중첩증이 조절되었고 (100%) 모두 생존 하였지만, 9±3.4분만에 재발된 경련 발작의 양상은 대조군에 비해 심한 소견을 보였다. Group 1 대조군은 5마리 모두 경련 중첩증 양상의 변화가 없었다 (0%).

3) 경련 발작 경향이 있는 실험쥐에 대한 propofol의 효과 : Group 2의 kainic acid 투여 후 발작 발생 시간은 42±9.1분으로 25.6±3.6분인 group 2 대조군과 비교하여 의미 있는 발작 잠복기 (seizure latency)를 보였다 (p<0.01). 그러나 2마리가 사망 하였고, 1마리는 대조군 보다 빨리 경련 중첩증으로 진행 되었으며, 발작의 양상도 심한 소견을 보였다 (Table 1).

4) Propofol 투여군과 대조군의 발작 양상 : Propofol 투여군인 group 1, 2는 rearing, falling, forelimb clonus 소견을 보였고, 대조군인 group 1과 2의 각각의 대조군은 starring spells, head-nodding, wet-dog shakes 소견을 보여 propofol 투여군이 대조군이나 propofol 투여전에 비해 발작의 양상이 심한 소견을 보였다 (Table 3).

5) 각 군별 사망률 : group 2에서만 5마리 중 2마리가 사망 하였다.

Table 1. Seizure-onset times after injection of kainic acid

S/D* rat	Group 1	Group 1-C	Group 2	Group 2-C
1	25	28	30	30
2	30	25	35 death	20
3	27	25	50	26
4	35	30	50	27
5	25	32	45 death	25
Mean ± S.D.	28.4 ± 4.2	28 ± 3.1	42 ± 9.1	25.6 ± 3.6

*Sprague-Dawley rat time : minute

Table 2. Histologic change with a loss of pyramidal cells of the hippocampus

Group 1					Group 1-C					
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
CA1	-	-	-	-	CA1	+++	-	-	+++	+++
CA2	-	-	-	-	CA2	-	-	-	+	+
CA3	-	++	-	-	CA3	++	-	-	++	++
CA4	-	-	-	-	CA4	-	-	-	-	-

Group 2			Group 2-C						
1	2	3	1	2	3	4	5		
CA1	-	-	CA1	+++	-	+++	-	+++	
CA2	-	-	CA2	-	-	+	-	-	
CA3	+	+	+++	CA3	+++	-	++	-	++
CA4	++	-	-	CA4	-	-	-	-	-

* - : negative, + : mild, ++ : moderate, +++ : severe

Table 3. Behavioral syndrome observed following systemic injection of kainic acid of propofol-injected groups and control groups

Propofol-injected group (group 1, 2)	Control groups (group 1-C, 2-C)
Rearing	Staring spells
Falling	Head nodding
Forelimb clonus	Wet-dog shakes

6) 해마 부위의 조직학적 변화 : Group 1은 5마리 중 1마리가 CA3 부위에서, 대조군은 5마리중 3마리가 CA1과 CA3 부위에서 피라밋 신경원의 감소 소견이 관찰 되었으며, 감소의 정도는 대조군이 더 심하였다 (Table 2, Fig. 1). Group 2는 생존한 3마리 모두 CA3 부위에서, 그리고 이 중 1마리는 CA4 부위에서 피라밋 신경원의 감소가 관찰 되었고, 대조군은 5마리 중 3마리에서 CA1, CA3 부위의 피라밋 신경원의 감소가 관찰 되었으며, 감소의 정도는 대조군이 더 심하였다 (Table 2, Fig. 2).

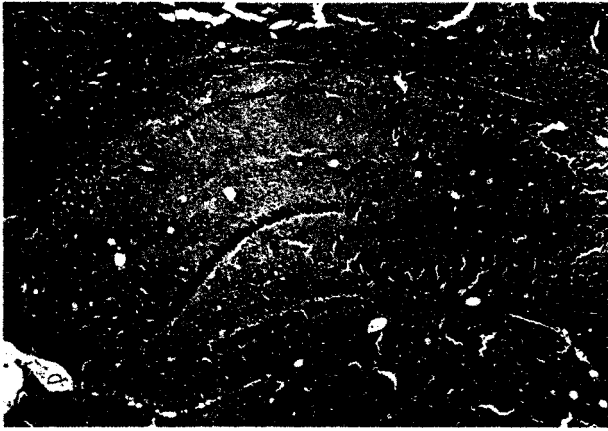
고 찰

경련 중첩증 (status epilepticus, SE)은 높은 이병률과 사망률을 초래하는 신경학적 응급 상황이므로 가능한 조기에 발작을 조절하는 것이 중요하다. 병원으로 전원되어 오는 대부분의 경련 중첩증은 상태의 정확한 진단과 잘 조직화된 집중 치료실에서 뇌파감시와 같은 환자 감시 장치 하에서 benzodiazepines, phenytoin, phenobarbital과 같은 기존의 표준 치료제를 사용하여 적절히 치료할 수 있다.¹¹ 그러나 일부 경련 중첩증 환자는 기존의 치료에 반응을 보

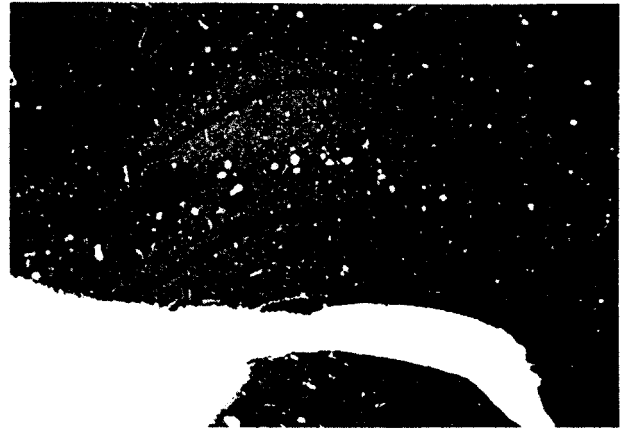
이지 않아 심각한 결과를 초래하는 경우가 있다. 따라서 이러한 환자의 치료를 위하여 새로운 약제의 개발 및 임상 적용에 많은 간질학자들이 노력을 경주하고 있다. 이러한 노력 가운데 최근 신경 마취 및 외래 수술의 마취에 사용되는 propofol이 경련 중첩증에 효과가 있음이 발견되면서 난치성 경련 중첩증 환자의 치료에 사용되기 시작 하였다.

1970년 Work에 의해 발견된 propofol은 Kay와 Rolley가 처음 임상에 마취유도제로 사용한 phenol 유도제 (2, 6-diisopropol)이다.²⁾ 임상에서 사용하는 propofol은 PH 7이며 1% (wt/vol) propofol, 10% soybean oil, 2.25% glycerol, 1.2%의 혼합물로 순수 egg phosphatide로 만들어진 흰 우윳빛을 띠는 물질로, 그 효과가 잘 알려져 마취 유도제 및 정맥 마취제로 사용되고 있다. 작용기전은 완전히 밝혀져 있지는 않으나 신경세포의 지질막에 작용하는 한편, gamma-aminobutyric acid (GABA)의 chloride channel 기능을 증강 시키므로써 중추 신경전달을 차단한다고 알려져 있다.³⁾

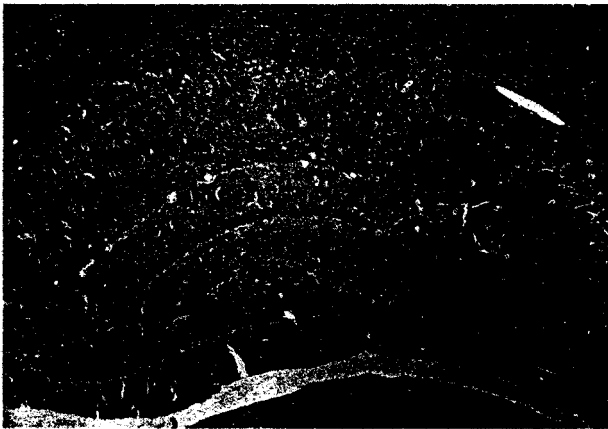
Prause 등은 임상 증상 발현 전과 응급 상황 하에서 이 약물의 적응 여부를 연구하였는데 대상 환자들 중 대부분이 병원으로 운송 중에 있는 환자들로 이들 중 두부 손상만 있는 환자와 치료 반응을 보이지 않는 천식 지속 상태로 인한 호흡 부전 환자에서 적절히 안정 시킬 수 있었고, 또한 다른 항경련제 치료에 반복적으로 실패한 11명의 경련 중첩증 환자들에서 propofol을 사용하여 경련을 멈추게 할 수 있었다고 보고 하였다.⁴⁾ Mazzarino 등은 만성 수술 후 간질 (chronic postoperative) 및 급만성 외상성 간질 (acute and chronic traumatic epilepsy)환자와 같은 다양한 원인의 경련 중첩증 환자들을 대상으로 뇌파 소견 분석을 통한 propofol의 효과를 연구 하였다. 이 연구에서 연구자들은 propofol이 뇌파 소견을 긍정적으로 변화 시키는 사실을 발견하였고 따라서 propofol이 간질 환자의 진정에 유용하다고 주장하였다.⁵⁾ Kuisma 등도 경련 중첩증 환자들의 병원의 (out-of-hospital) 치료로 투여된 propofol의 안정성 및 효과에 관한 연구에서 경련 중첩증 환자들의 평균 병원 집중 치료실 입원을 및 병원 치료 기간의 현저한 감소를 보고 하면서 propofol이 경정맥 diazepam에 반응하지 않는 경련 중첩증의 입원전 치료제로 유용한 약물임을 주장 하였다.⁶⁾ 또한 Merigan 등은 amoxapine 과량 사용으로 발생한, 기존의 통상적인 치료에 반응이 없는 경련 중첩증 환자를 대상으로 propofol을 사용하여 경련 발작을 성공적으로



Group 1 : No morphological change is found. Hematoxylin-Eosin staining, X35

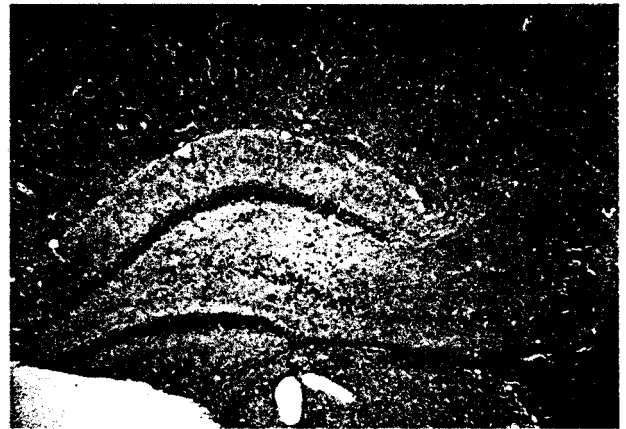


Group 2 : The pyramidal cell density mildly decreased in the region of CA3 and moderately CA4. Hematoxylin-Eosin staining, X35



Group 1-C : The pyramidal cell density greatly decreased in the regions of CA1 and CA3. Hematoxylin-Eosin staining, X35

Fig. 1. Histologic changes of the hippocampus in group 1 and group 1-C.



Group 2-C : The pyramidal cell density greatly decreased in the region of CA1, mildly CA2 and moderately CA3. Hematoxylin-Eosin staining, X35

Fig. 2. Histologic changes of the hippocampus in group 2 and group 2-C.

조절한 레를 보고하면서 propofol이 약제로 인한 난치성 경련 중첩증 (refractory drug-induced SE)에 효과적일 수 있음을 제시 하였다.⁷⁾ 이렇듯 propofol이 경련 중첩증에 효과적이라는 보고도 많이 있지만 이 약물의 사용으로 발작성 운동 현상 (paroxysmal motor phenomenon)이 발생한다는 보고도 상당 수 있어, 기존에 경련성 발작 장애가 있던 경련 중첩증 환자에게 propofol을 사용하는 것은 많은 논란이 되고 있다. Gil de Bernabe 등은 간질 수술 중 간질원 (epileptic focus)을 활성화 하기 위해서 propofol을 투여하였는데 수술 후 합병증으로 propofol투여 후 경련 중첩증이 발생한 레를 보고 하였고,⁸⁾ Norwack 등은 propofol 마취 후 뇌파상 비경련성 발작 (nonconvulsive seizure)와 전반적인 발작성 속파 (generalized paroxysmal fast activity)가 발생한 예를 보고 하였다.⁹⁾ Mkela 등은 propofol 마취 중이나 마취 후에 발생된 불수의 운동 (involuntary

movements)이나 간질 발작 (epileptic seizure)은 약 50레 정도 보고된 바 있으며, 이 중 1/3이 간질 환자였음을 분석 보고 하였고 그들도 propofol 마취와 연관되어 발작이 발생한 5명의 환자를 보고 하면서 이 중 1명에서 심한 경련 중첩증이 발생 하였고 기존에 간질이 없던 환자에서도 짧게 지속된 발작 (short-lasting seizure)이 발생 하였음을 보고하면서, 비록 propofol이 경련 중첩증 치료에 사용되고 있지만, 마취를 계획할 때, 특히 간질환자에서는, 간질 발작을 촉발할 위험성을 확실히 고려하여야 한다고 주장 하였다.¹⁰⁾

따라서 본 연구자들은 propofol이 항경련제인지 혹은 경련 촉발 가능성이 높은 약물인지 그 특성을 알아 보고자 실험쥐를 대상으로 전구경련 상태 (proconvulsant status) 및 경련 중첩증을 유발시킨 후 이 약물이 임상 및 조직학적으로 어떠한 결과를 보여 주는지 알아보아 기존에 발표되

있던 여러 논란들을 실험적 방법으로 규명하고자 하였다. 본 연구에서 항경련제로서의 propofol의 효과를 알아보기 위하여 kainic acid를 복강내로 투여하여 경련 증첩증을 유발시킨 후 15분 내에 실험쥐의 꼬리 정맥을 통하여 propofol을 투여한 group 1 5마리 모두에서 경정맥 투여 즉시 경련 증첩증이 조절 되었다 (100%). 또한 경련 발작 경향이 있는 실험쥐에 대한 propofol의 효과를 알아보기 위한 실험에서 발작 유발 전인 kainic acid 투여 후 15분 경과 후에 propofol을 투여한 group 2에서 kainic acid 투여 후 경련 발작 발생 시간은 42 ± 9.1 분으로 25.6 ± 3.6 분인 group 2 대조군과 비교하여 의미있는 발작 잠복기를 보였다 ($p < 0.01$, Table 1). 이런 결과들은 Prause, Mazzario, Kuisma, Merigan 등이 주장한 propofol이 경련 증첩증에 효과적인 약물임을 입증하는 소견으로 사료 된다. 그러나 경련 증첩증 조절 후 재발된 group 1에서 재발된 경련의 양상이 대조군에 비해 심한 소견을 보였고, 경련 발작 경향이 있는 상태에서 propofol은 group 2의 발작 잠복기를 의미 있게 연장 시켰지만 발생한 경련의 양상이 대조군에 비해 심한 소견을 보였으며, 그 중 2마리는 사망 하였다 (Table 1, 3). 따라서 경련 발작 경향이 있는 상태에서 propofol은 경련 양상을 심화 시키거나 경련을 유발시킬 수 있음을 입증하는 소견이라 사료 되고, 이것은 Gil de Bernabe, Norwack,

Mkela 등이 제시한 기존의 간질을 앓고 있던 환자에서 발생한 경련 증첩증의 치료에 propofol 사용은 신중히 고려 되어야 함을 뒷받침 하는 결과라고 할 수 있다. 해마부위의 조직학적 변화는 group 1과 group 2 모두에서 대조군에 비하여 CA1과 CA3 부위의 신경원의 감소가 심하지 않은 소견을 보여 비록 propofol이 경련 발작 경향이 있는 상태에서 심한 양상의 경련 유발과 관련이 있지만 아울러 경련으로 인한 신경원의 손상을 보호하는 작용도 있음을 시사하는 바로 사료 된다 (Table 2, Fig. 1, 2).

결론

Propofol은 경련 증첩증의 치료에 효과적이고 신경원의 보호에도 유용한 약물이지만 발작 경향이 있는 상태의 환자에서는 경련유발제의 가능성도 있다고 사료된다. 따라서 간질을 앓고 있던 환자나 경련성 질환의 소인이 있는 환자에서 기존의 약물에 반응을 보이지 않는 경련 증첩증 발생시 propofol의 사용은 신중을 기해야 할 것으로 사료된다.

중심 단어 : Propofol · 경련 증첩증 · 항경련제 · 전구경련제 · 신경원 보호.

- 논문접수일 : 1997년 9월 19일
- 심사통과일 : 1997년 10월 27일

REFERENCES

- 1) Walker MC, Howard RS, Smith SJ, et al. Diagnosis and treatment of status on a neurological intensive care unit. *QJM* 1994;89: 913-20.
- 2) Goodmann NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol sole anesthesia agent. *Br J Anesth* 1987;59:1497-503.
- 3) Tonner Ph, Poppers DM, Miller KW. The general anesthetic potency of propofol enhances the function of gamma-aminobutyric acid-coupled chloride channel in the rat cerebral cortex. *J Neurochem* 1990; 55:2135.
- 4) Prause G, Kaloud H, Ratzenhofer-Komenda B. Propofol in emergency care-areas of application and initial experiences. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1994;106(20): 645-8.
- 5) Mazzarino A, Demaria G, Candiani A. Effects of propofol in patients in status epilepticus of various origins -electroencephalographic analysis. *Minerva Anestesiologica* 1994;60:681-5.
- 6) Kuisma M, Roine RO. Propofol in prehospital treatment of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1995;36:1241-3.
- 7) Merigian KS, Browning RG, Leeper KV. Successful treatment of amoxapine-induced refractory status epilepticus with propofol (diprivan). *Academic Emergency Medicine* 1995;2:128-33.
- 8) Gil de Bernabe MA, Ferrandiz M, Oliver B, et al. Anesthesia in surgery for epilepsy. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion* 1993;40:273-8.
- 9) Norwack WJ, Jordan R. Propofol, seizures and generalized paroxysmal fast activity in the EEG. *Clinical Electroencephalography* 1994;25 (3):110-4.
- 10) Mkela JP, Iivanainen M, Pieninkeroinen IP, et al. Seizures associated with propofol anesthesia. *Epilepsia* 1993;34 (50):832-5.