

## 급성 척수 손상에서 Polyethylene Glycol과 황산 마그네슘 병합투여의 신경 보호 효과

이준영 · 유재원 · 손홍문 · 이상준 · Brian K Kwon\*

조선대학교 의과대학 정형외과학교실, \*Department of Orthopaedics, University of British Columbia

### The Neuroprotective Effect of Combination Therapy of Polyethylene Glycol and Magnesium Sulfate in Acute Spinal Cord Injury

Jun-Young Lee, M.D., Jae-Won You, M.D., Hong-Moon Sohn, M.D.,  
Sang-Jun Lee, M.D., and Brian K Kwon, M.D.\*

Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea,

\*Combined Neurosurgical and Orthopaedic Spine Program, Department of Orthopaedics,  
University of British Columbia, Vancouver General Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada

**Purpose:** To evaluate the neuroprotective effect of combination therapy of polyethylene glycol (PEG) and magnesium sulfate ( $MgSO_4$ ) after a spinal cord injury.

**Materials and Methods:** Twenty Sprague Dawley male rats (300-350 gm) had a spinal cord injury after T9/T10 laminectomy using an Ohio State University (OSU) impactor under intraperitoneal anesthesia. The animals were randomized to receive either PEG (1 g/kg)+ $MgSO_4$  (300 mg/kg) or saline (2 ml) via carotid vein after 2 hours of injury and then every 6 hours for 5 times. The behavioral outcome assessments were performed on days 2, 4 and 7, and then every week using the Basso, Bresnahan, and Beattie (BBB) score and subscore. The animals also underwent sensory threshold testing using a von Frey monofilament device and gait analysis with Catwalk program before and 6 weeks after cord injury. The animals were sacrificed at the end of 6 weeks and histologic assessment was performed to measure the areas of white and gray matter.

**Results:** For the animals treated with PEG+ $MgSO_4$  and saline, the mean BBB scores at 6 weeks post-injury were  $13.3 \pm 0.3$ ,  $11.4 \pm 0.2$  and the BBB subscores were  $9.1 \pm 1.1$ ,  $4.4 \pm 1.2$  respectively ( $p < 0.05$ ). No significant differences were found in sensory testing and gait analysis between the two groups. Histologic assessment revealed no significant difference in gray matter sparing but the areas of white matter at the lesion epicenter were  $0.68 \pm 0.2$ ,  $0.41 \pm 0.04 \text{ mm}^2$  in the PEG+ $MgSO_4$  and saline groups respectively, which indicated significant sparing of white matter in PEG+ $MgSO_4$  group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The combination therapy of polyethylene glycol and magnesium sulfate improved the motor function and showed significant histological sparing of the spinal cord after an acute spinal cord injury in rats.

**Key Words:** Acute spinal cord injury, Polyethylen glycol, Magnesium sulfate

## 서 론

척수 손상에 의한 마비는 척추외과 영역에서 가장 심각한 합병증 중의 하나이지만 의학이 발전한 현재에도 특

별한 치료방법이 없다. 환자 발생이나 유병률에 대한 우리나라의 통계는 아직 없지만 북미에서만 매년 만 명 이상의 환자가 새로 발생하며 병원에 도착하기 전에 사망한

접수일 : 2009년 2월 10일, 게재확정일 : 2009년 5월 19일

교신저자 : 손 홍 문

광주시 동구 서석동 588

조선대학교병원 정형외과

TEL: 062-220-3147 · FAX: 062-226-3379

E-mail: hmsohn@chosun.ac.kr

Correspondence to

Hong-Moon Sohn, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Chosun University Hospital, 588

Seosuk-dong, Dong-gu, Gwangju 501-717, Korea

Tel: +82-62-220-3147, Fax: +82-62-226-3379

E-mail: hmsohn@chosun.ac.kr

환자를 포함한다면 이보다 많은 발생률을 보일 것이다.<sup>1)</sup> 기원전 3000년경에 기술된 Edwin Smith papyrus에 보면 척수 손상은 치료될 수 없는 질병이라는 기록이 남아 있으며, 이러한 개념은 19세기까지 계속되었고 현재에 이르기까지 획기적인 치료 방법이 나와있지는 않다. 최근의 실험적인 연구에서 척수손상의 병태생리가 밝혀지면서 손상 받은 척수를 보호하거나 재생시킬 수 있는 약물들이 보고되고 있으며, 난치병에 대한 줄기세포 연구가 활발해지면서 척수 손상이 의학 분야에서 새로운 조명을 받게 되었다.<sup>2-7)</sup> 척수 손상에 대한 동물 실험 및 임상 실험에서 가장 많이 연구된 약물은 스테로이드이고, 현재 임상에서 유일하게 승인된 약물이지만 그 효용성에 대해서는 아직까지 의문을 제기하는 저자들이 많으며 고용량을 사용해야 되기 때문에 스테로이드와 연관된 심각한 합병증의 가능성은 항상 존재하여 좀더 안전하고 효과가 큰 약물을 찾는 연구가 계속 진행 중이다.<sup>8-13)</sup> 척수 손상 후 2차 손상을 줄이고 신경학적인 기능을 회복시키기 위한 연구로 많은 약물들이 소개되고 있는데 minocycline이나 erythropoietin, statins 등의 약물은 임상에서 척수 손상이 아닌 다른 질환에서 오랫동안 사용되어 왔으며 최근의 보고에서 척수 손상에서도 신경 보호기능이 있는 것으로 보고되어 관심의 대상이 되고 있으나 아직까지 체계적인 임상 실험에서의 결과는 없는 실정이며 동물 실험에서도 스테로이드보다 효과가 좋다는 보고는 없다.<sup>2,3,6,14,15)</sup>

척수 손상 후 신경원의 보호와 재생에 관여하는 것으로 알려진 polyethylene glycol (PEG)과 황산 마그네슘은 각각 동물 실험에서 신경보호 효과가 보고되었으며,<sup>16-19)</sup> 임상에서 단일 약물 보다 다 약제 병합투여가 서로 상승 효과를 보여 좀 더 우수한 결과를 보이는 예가 많으므로 척수 손상에서도 다 약제 투여시 척수 손상을 일으키는 여러 가지 경로를 차단해서 신경 재생이나 보호 기능이 단일 약제 투여보다 더 효과적일 것이라는 가정하에서 저자들은 두 약물의 병합투여 효과를 알아보려고 하였다.

저자들은 급성 척수 손상 쥐를 이용하여 신경보호 작용이 있는 것으로 보고되고 있는 PEG와 황산 마그네슘을 병합 투여하여 행동평가 및 감각 평가, 보행분석, 조직학적 검사를 통해서 신경보호 효과가 있는 지 확인하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 척수 손상 및 관리

흰쥐 수컷 Sprague-Dawley 24마리(300-350 gm)에 ketamine hydrochloride (72 mg/kg; Bimeda-MTC, Cambridge, ON)과 xylazine hydrochloride (9 mg/kg; Bayer Inc, Etobicoke, ON)을 20 mM Phosphate Buffered Solution (PBS)에 희석시켜 복강내 마취를 하고 후방 정중 절개를 이용해 흉추에 도달 한 후 제 9-10 흉추 사이에 후궁 절제술을 하고, Ohio State University (OSU) impactor를 이용하여 척수 손상을 시켰다(1.5 mm displacement, 300 m/s). 비교적 동일한 손상 조건을 맞추기 위해 손상력이 200-260 kdyn에 바깥범위에 있는 동물들은 실험대상에서 제외하여 이 조건에 맞는 20마리를 사용하였다. 복강내 마취된 상태에서 쥐의 목 전방부에 피부절개를 하고 외경정맥을 찾아 절단한 후 근위부는 결찰하고 원위부에는 카테터(3 Fr.)를 연결시킨 후 피하 박리를 하여 카테터를 목 후방부로 빼낸 후 포트(Plastic soloPort, Instech Solomon, San Antonio, Tx)에 연결하고 포트는 목 후방의 피하층에 심고 피부봉합을 하였다. 저 체온증에 의한 신경보호 효과를 차단시키기 위하여 모든 실험동물은 척수 손상 후 37°C의 동물 보육기(incubator)에서 마취가 깰 때까지 관찰하였고, 그 후 무작위로 2군으로 나누고 척수 손상 2시간 후에 제1군(n=10)은 PEG (1 g/kg, AAI Pharma Inc., Wilmington, NC)과 MgSO<sub>4</sub> (300 mg/kg, American Regent Laboratories, Inc., Shirley, NY)를, 제2군(n=10)은 대조군으로 생리식염수 2 ml를 먼저 삽입된 포트를 통해서 수상 후 2시간, 그 후로는 매 6시간 간격으로 동일용량을 총 5회 주입하였다(Fig. 1).

통증 관리를 위하여 소염 진통제인 buprenorphine (0.02 mg/kg, Temgesic®, Reckitt Benkiser Healthcare Ltd., UK)을 수술 직전과 수술 후 2일까지 피하 주입하였고, 정상적으로 소변을 볼 수 있을 때까지 하루에 2회씩 배뇨를 인위적으로 시켰으며, 동물 사육장에서 먹이와 물을 제한 없이 공급하여 사육하였다. 수술 후 6주만에 동물을 희생시키고 척수조직을 채취하여 조직학적 평가를 하였다.

### 2. 행동 평가 및 감각 평가

모든 행동 평가는 척수 손상과 약물 투여에 관여하지

않은 독립된 2사람의 관찰자에 의하여 기록된 후 평균 점수를 이용하였다. 행동 평가를 위하여 모든 실험 쥐는 척수 손상 전에 Basso, Bresnahan, and Beattie (BBB) score<sup>20)</sup>와 BBB subscore<sup>21)</sup>를 측정하였고, 척수 손상 후 각각 2, 4, 7일째 그 후로는 매주, 수술 후 6주 말까지 BBB score와 BBB subscore를 측정하여 수상 전과 비교하였다. 감각 평가를 위하여 von Frey monofilament device (Semmes-Weinstein monofilament, Stoelting Co., Wood Dale, IL)를 이용한 뒷다리의 핀찌르기(pinprick) 감각 검사를 시행하였다. 검사 방법으로 실험 쥐를 철망 위에 올려 눈 후 유리 커버를 씌우고 3-4분간 자유롭게 놔두고 뒷발이 철망에 닿아있는 상태에서 monofilament로 뒷발에 압력을 가할 때 뒷발을 드는 순간의 압력을 측정하였으며 척수 손상 전과 손상 6주 말에 각각 측정하여 비교하였다.



Fig. 1. Administration of PEG+MgSO<sub>4</sub> using port system. Injected pharmacologic agent is administrated to blood via external carotid vein.

### 3. 보행 분석

보행 분석은 Catwalk 7.0 (Noldus information technology, Wageningen, Netherlands)을 이용하여 발 움직임의 조화를 보는 regularity index (RI)와 뒷발의 보폭(Base of support), 각 뒷발의 유각 시간(duration of swing)과 활 보장(stride length)을 수상 전과 수상 후 6주말에 각각 5회씩 측정하여 평균값을 비교하였다(Fig. 2).

### 4. 조직학적 평가

수상 후 6주말에 실험동물들에게 pentobarbital sodium (107 mg/kg, Bimeda-MTC Animal Health Inc., Cambridge, Ontario, Canada)을 복강내 주입하여 마취시킨 후 왼쪽 심실을 통하여 phosphate buffered saline을 관류시켜 혈액을 제거한 다음 0.1 M phosphate buffer saline (PBS, pH 7.4)용액에 녹인 4% paraformaldehyde로 관류 고정시킨 후 척수 손상 부위(epicenter)를 중심으로 위, 아래 약 15 mm 정도의 척수를 채취하여 4°C에서 같은 고정액에 3-5시간 더 고정하였다. 그 후 조직은 0.1 M PBS용액에 30% sucrose (Sigma)를 희석하여 4°C에서 24시간 침적시킨 다음 드라이아이스를 이용하여 급속 냉동시키고 -80°C의 냉동고에 조직을 보관하였다. 조직학적인 평가를 위해서 냉동 보관된 척수를 냉동절편기(microtome)를 이용하여 20 μm 두께로 축방향(axial) 절편을 만들고 eriochrome cyanine (EC)염색과 neutral red 역 염색(counter-stain)을 한 후 5배율의 Zeiss (Oberkochen, Germany) Axioplan2 microscope과 이에 연계된 소프트웨어 (Northern Eclipse; Empix, Mississauga, ON, Ca-

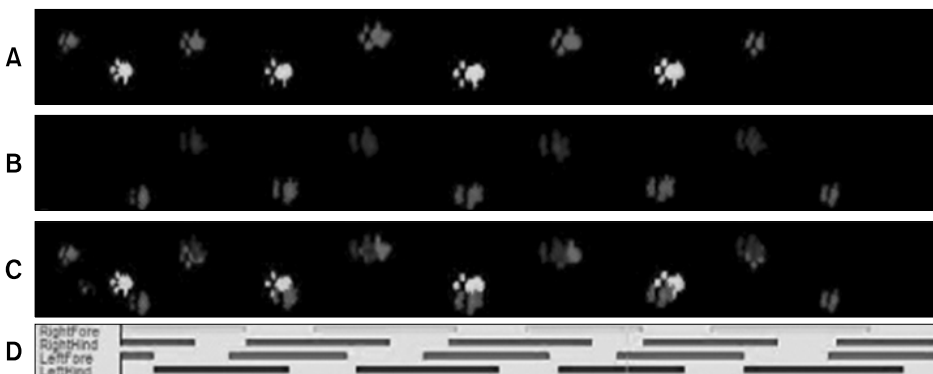


Fig. 2. Foot prints (A-C) and gait diagram (D) using Catwalk program. (A) Forepaws only, (B) Hindpaws only, (C) All four paws combined. Regularity index, base of support, swing duration and stride length were measured.

nada)를 이용하여 이미지를 저장하였다. 저장된 이미지에서 보존된 회색질과 백색질의 면적은 SigmaScan Pro version 5.0.0 (Systat Software Inc.)을 이용하여 측정하여 투여된 약물에 의하여 회색질과 백색질이 얼마나 더 보존되었는지를 확인하였다.

## 5. 통계처리

모든 통계처리는 윈도우용 SPSS 10.0을 이용하였다. 치료군 간의 차이는 Student's t-test를 이용하였으며, p값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의가 있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

각 군 간의 OSU impactor 최대 충격력은 큰 차이가 없어 흉수 좌상의 생역학적 효과는 비슷했을 것으로 판단된다(Table 1).

Table 1. Biomechanical Parameters of the Contusion Injury

Groups	Force (kdynes)	Displacement (mm)	n
Control	226±6.32	1.46±0.03	10
PEG+MgSO <sub>4</sub>	226±6.74	1.46±0.03	10

There were no significant differences between the two groups with respect to the peak force of the injury and the displacement of the impactor tip.

## 1. 행동평가 및 감각 평가

모든 실험동물에서 수상 후 2일째 BBB score가 0이었으며 시간이 지날수록 호전되면서 수상 후 7일째 가장 많은 호전을 보였다. 6주째 평균 BBB score는 PEG+MgSO<sub>4</sub>군이 13.3±0.3, 생리식염수군이 11.4±0.2이었고, 수상 4주째부터 PEG+MgSO<sub>4</sub>군이 생리식염수군보다 유의 있는 BBB score의 호전을 보였다( $p<0.05$ )(Fig. 3A). 6주째 평균 BBB subscore는 PEG+MgSO<sub>4</sub>군이 9.1±1.1, 생리식염수군이 4.4±1.2이었고, 역시 PEG+MgSO<sub>4</sub>군에서 수상 4주째부터 유의있는 호전을 보였다( $p<0.05$ )(Fig. 3B).

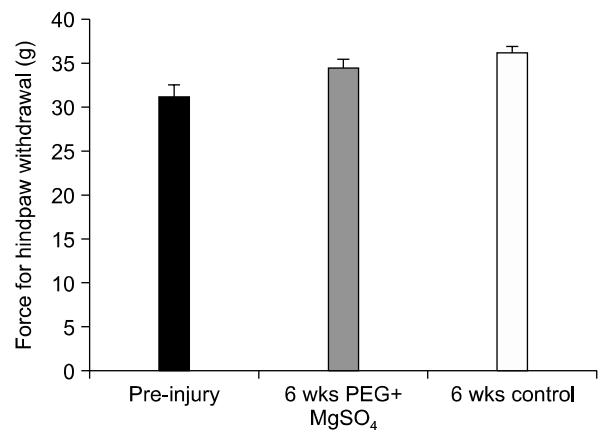


Fig. 4. Pinprick sensory test. There was no significant difference between the two groups after 6 weeks post-injury ( $p>0.05$ ).

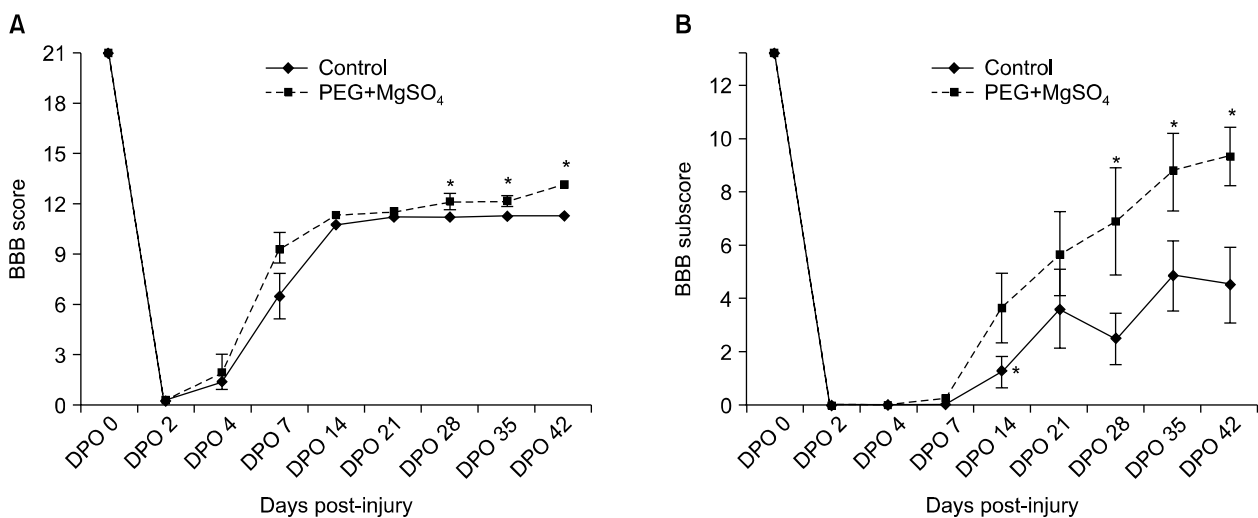


Fig. 3. (A) BBB score. The PEG+MgSO<sub>4</sub>-treated animals showed improved open-field locomotor (BBB) scores compared with the control animals (\*,  $p<0.05$ ). (B) BBB subscore. The PEG+MgSO<sub>4</sub>-treated animals showed improved BBB subscores compared with the control animals (\*,  $p<0.05$ ).

감각검사에서는 수상 전에 PEG+MgSO<sub>4</sub>군 30.6±0.2 g, 생리식염수군 32.3±0.1 g이었으며, 6주말 측정치는 PEG+MgSO<sub>4</sub>군 34.6±0.1 g, 생리식염수군 36.3±0.2 g이었으며 각 군 간의 유의 있는 차이는 없었다( $p>0.05$ )(Fig. 4).

## 2. 보행 분석

수상 전과 수상 후 6주째 시행한 보행 분석에서는 보행

의 조화를 보는 regularity index, 뒷발의 보폭, 각 뒷발의 유각 시간과 활 보장 모두 양 군 간에 통계적으로 차이가 없었다( $p>0.05$ )(Table 2).

## 3. 조직학적 평가

수상 후 6주말에 채취한 척수조직에 대한 조직학적 평가에서 회색질의 면적을 비교한 결과 두 군 간의 차이가 없었지만 백색질의 면적은 수상 중심부에서 PEG+

Table 2. The Results of Gait Analysis

Groups	RI* (%)	BOS <sup>†</sup> (mm)	Rt.		Lt.	
			Swing duration (sec)	Stride length (mm)	Swing duration (sec)	Stride length (mm)
Pre-injury	99	29	0.12	115	0.11	116
Post-injury Control	90	41	0.12	104	0.12	103
Post-injury PEG+MgSO <sub>4</sub>	91	40	0.11	106	0.12	104

All parameters of gait analysis showed no significant differences between the two groups ( $p>0.05$ ). \*RI, Regularity index; <sup>†</sup>BOS, Base of support.

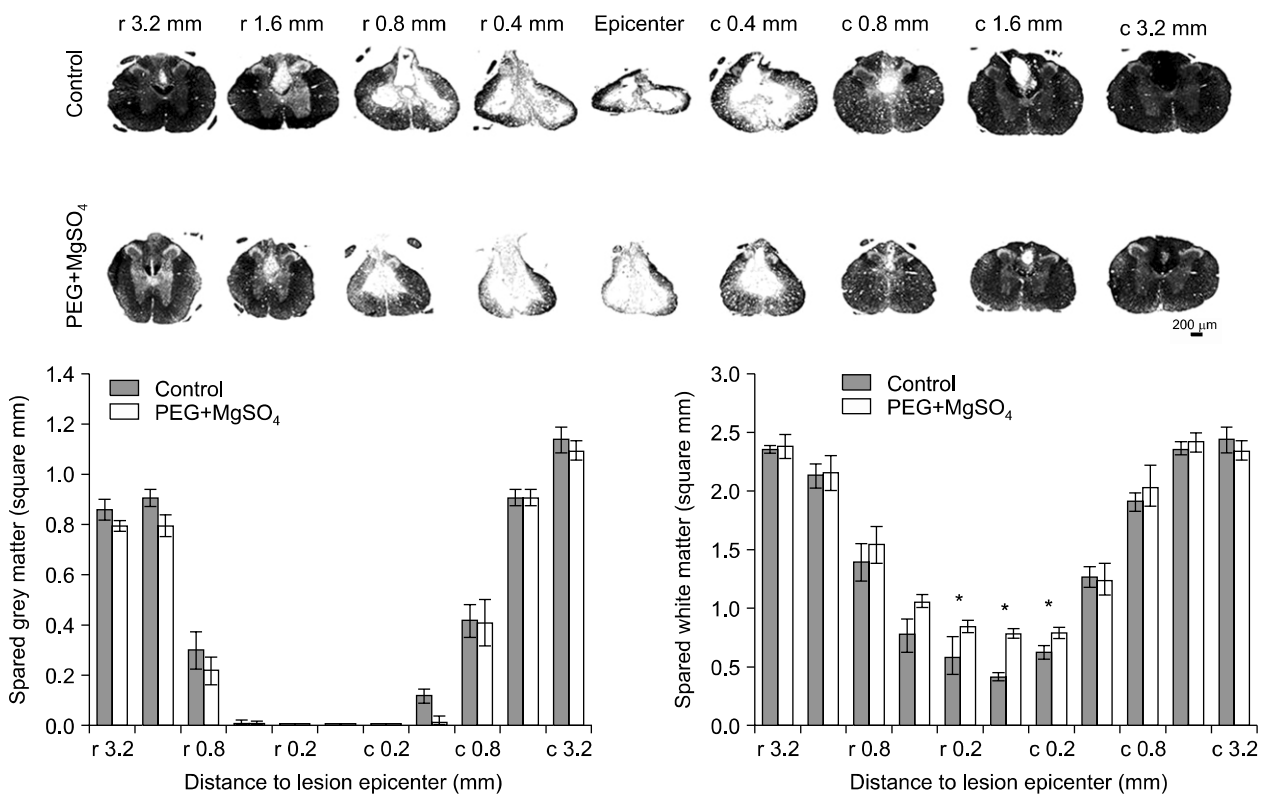


Fig. 5. Histology assessment. There was no significant difference of grey matter sparing between the two groups. The PEG+MgSO<sub>4</sub>-treated animals showed increased sparing of the white matter at the injury epicenter and at 0.2 mm rostral and 0.2 mm caudal (\*,  $p<0.05$ ).

MgSO<sub>4</sub>군 0.68±0.2 mm<sup>2</sup>, 생리식염수군 0.41±0.04 mm<sup>2</sup>으로 PEG+MgSO<sub>4</sub> 군에서 유의 하게 백색질의 보존이 많았다(p<0.05)(Fig. 5).

## 고 찰

말초 신경계는 신경이 손상된 경우 손상 부위의 원위부에서는 왈러변성(Wallerian degeneration)이 발생하여 손상 원위부의 기능이 소실되지만 신경 재생을 위하여 신경세포가 비대해지고, 수상 후 수일째부터는 수상 근위부에서 원위부로 축삭의 재생이 이루어져서 궁극적으로는 신경의 회복을 기대할 수 있다.<sup>22)</sup> 그러나 척수를 포함하는 중추신경계 신경원 자체는 말초신경계와는 달리 축삭(axon) 재생의 내재적 능력이 떨어지고, 손상받은 척수의 외재적 주변 환경은 myelin inhibitors나 glial scar inhibitors 같은 요소들로 척수 재생에 불리한 환경이 조성되어 축삭이 재생되지 않는 것으로 보고되고 있다.<sup>8,23)</sup> 척수 손상 후에 발생하는 여러 가지 병태생리적 변화가 밝혀지면서 일차 손상 후에 이차 손상이 발생하여 척수 손상의 범위가 증가하는 것으로 알려져 있다. 사고 당시에 일차 손상은 결정되므로 치료자가 관여할 수 없으므로 척수 손상 치료의 목표는 약물이나 세포 또는 유전자 치료 등을 이용하여 이차손상을 줄이는 방법을 알아내는 것이 되었다.<sup>5,24)</sup> 그러나 이차 손상이 여러 가지 복잡한 경로에 의하여 발생하고 아직까지는 절대적인 역할을 하는 요소가 밝혀져 있지 않은 상태에서 한 가지 경로를 차단한다고 충분한 신경 보호의 효과를 기대하기는 어렵기 때문에 약물의 병용 요법으로 척수 손상을 일으키는 여러 가지 경로를 차단하는 것은 단일 약물 치료보다 효과가 클 것으로 기대된다. PEG는 친수성 계면활성제/ 중합체(hydrophilic surfactant/polymer)로 N-methyl-D-aspartate (NMDA)수용체를 생리적으로 차단하며, caspase-3 억제 작용으로 척수손상 후 신경원을 복구하거나 보호하는 기능이 있는 것으로 보고되었으며 최근에는 기니픽(guinea pig)에서 체성 감각 유발전위를 강화시키고 척수 백색질에 의해서 매개되는 반사를 회복시켰다는 보고가 있어 인체에서 신경조직을 복구하고 신경전도성을 회복시킬 가능성이 많은 약물이다.<sup>17,25,26)</sup> 황산 마그네슘은 NMDA 수용체를 통한 칼슘이동을 차단하고 caspase-3의 활성화를 억제하여 신경원 세포의 자멸사를 억제할 수 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>27)</sup> 또한 척수손

상 후 즉시 투입한 경우 혈액-척수관문(blood-spinal cord barrier)을 보호하고 지질 과산화(lipid peroxidation)와 미세구조의 손상을 약화시킨다.<sup>19,27,28)</sup> 저자들은 신경보호 효과가 있는 상기의 약제들을 병합 투여할 경우 단일 약제 투여보다 더 나은 효과가 있으리라는 가정하에 본 연구를 하게 되었다. 척수 손상에 대한 스테로이드 연구에서 보여주듯이 같은 약물이어도 투여 시간이나 용량에 따라서 그 결과가 달라질 수 있으며 수상 후부터 이차 손상이 시작된다는 점을 감안하여 수상 후 2시간째부터 약물을 주입하여 매 6시간마다 추가적인 약물 투여로 수상 후 이틀째까지 혈액 내 약물 농도를 일정하게 유지하려고 하였다. 또한 약물 투여 방법도 정맥 투여 방식이 가장 신뢰성이 높은 방법이라 생각하여 경정맥과 카테터를 연결하고 카테터의 다른 끝에는 포트를 연결한 후 약물을 포트에 주입함으로써 약물의 손실 없이 일정량이 혈액으로 주입되게 하려고 노력하였다. 대부분의 급성 척수 손상에 대한 연구가 수상 일주일 이내의 초기 결과를 보고하는 것과 달리 초기에 완전 손상을 유발 시키고 6주 동안 충분히 뒷발의 운동 능력이 회복되는 것을 관찰하여 급성기 이후의 변화까지 관찰하였다. 실제 임상에서 척수 마비 환자는 운동 능력의 회복이 주요 관심사이므로 본 연구에서도 운동 능력의 회복에 중점을 주어 관찰하였고 추가적으로 척수 손상 후 약물의 효과로 보존된 회색질과 백색질의 단면적을 비교하여 약물이 척수 보존 효과가 있는 지를 확인하였다.

본 연구에서는 좌상에 의한 척수 손상 모델을 사용하여 PEG와 황산 마그네슘을 경정맥을 통해서 병합투여하여서 행동평가 및 조직학적인 평가에서 대조군과 비교하여 유의 있는 신경 보호 작용을 확인할 수 있었다. 이차 손상을 줄여 최대한 척수 조직을 보존시키고 궁극적으로는 운동 기능을 호전시키는 것이 척수손상에 대한 약물치료의 목표이므로 PEG와 황산 마그네슘의 병합 투여는 이러한 목표를 충족시킬 수 있을 것으로 보인다.

본 연구에서는 밝혀내지 않았지만 이용된 두 가지 약제의 상호 작용이나 인체에서의 약물 대사나 약동학에 대해서는 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

## 결 론

쥐의 척수 손상 후 경정맥을 통하여 polyethylene glycol과 황산 마그네슘을 병합 투여한 결과 보행 분석

및 감각 검사에서는 의의있는 호전이 없었지만 행동평가 및 조직학적인 평가에서는 의의있는 호전을 보였다. 연구에 이용된 두 가지 약제가 인체에서 비교적 안정성이 확보되어 있는 약물들이므로 인간에서도 신경 보호 효과가 있는지에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

### 감사의 글

이 논문은 2008년도 조선대학교병원 임상연구비에 의하여 연구되었습니다.

### 참고문헌

1. Nobunaga AI, Go BK, Karunas RB. Recent demographic and injury trends in people served by the Model Spinal Cord Injury Care Systems. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80:1372-82.
2. Celik M, Gökmen N, Erbayraktar S, et al. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:2258-63.
3. Gorio A, Gokmen N, Erbayraktar S, et al. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:9450-5.
4. Holmberg E, Nordstrom T, Gross M, Kluge B, Zhang SX, Doolen S. Simvastatin promotes neurite outgrowth in the presence of inhibitory molecules found in central nervous system injury. *J Neurotrauma.* 2006;23:1366-78.
5. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J.* 2004;4:451-64.
6. Li WW, Setzu A, Zhao C, Franklin RJ. Minocycline-mediated inhibition of microglia activation impairs oligodendrocyte progenitor cell responses and remyelination in a non-immune model of demyelination. *J Neuroimmunol.* 2005;158:58-66.
7. Xu J, Kim GM, Ahmed SH, Yan P, Xu XM, Hsu CY. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of activator protein-1 activation and matrix metalloproteinase expression after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2001;21:92-7.
8. Fournier AE, Strittmatter SM. Repulsive factors and axon regeneration in the CNS. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11:89-94.
9. Pannu R, Barbosa E, Singh AK, Singh I. Attenuation of acute inflammatory response by atorvastatin after spinal cord injury in rats. *J Neurosci Res.* 2005;79:340-50.
10. Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx.* 2004;1:80-100.
11. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA.* 1984;251:45-52.
12. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1405-11.
13. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA.* 1997;277:1597-604.
14. Wells JE, Hurlbert RJ, Fehlings MG, Yong VW. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain.* 2003;126:1628-37.
15. Stepien K, Tomaszewski M, Czuczwar SJ. Neuroprotective properties of statins. *Pharmacol Rep.* 2005;57:561-9.
16. Duerstock BS, Borgens RB. Three-dimensional morphometry of spinal cord injury following polyethylene glycol treatment. *J Exp Biol.* 2002;205(Pt 1):13-24.
17. Borgens RB, Shi R, Bohnert D. Behavioral recovery from spinal cord injury following delayed application of polyethylene glycol. *J Exp Biol.* 2002;205(Pt 1):1-12.
18. Muir KW, Lees KR. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke. *Stroke.* 1995;26:1183-8.
19. Solaroglu I, Kaptanoglu E, Okutan O, Beskonakli E, Attar A, Kilinc K. Magnesium sulfate treatment decreases caspase-3 activity after experimental spinal cord injury in rats. *Surg Neurol.* 2005;64 Suppl 2:17-21.
20. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J*

- Neurotrauma*. 1995;12:1-21.
21. **Popovich PG, Guan Z, Wei P, Huitinga I, van Rooijen N, Stokes BT.** Depletion of hematogenous macrophages promotes partial hindlimb recovery and neuroanatomical repair after experimental spinal cord injury. *Exp Neurol*. 1999;158: 351-65.
  22. **Campbell WW.** Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:1951-65.
  23. **Davies SJ, Goucher DR, Doller C, Silver J.** Robust regeneration of adult sensory axons in degenerating white matter of the adult rat spinal cord. *J Neurosci*. 1999;19:5810-22.
  24. **Kwon BK, Fisher CG, Dvorak MF, Tetzlaff W.** Strategies to promote neural repair and regeneration after spinal cord injury. *Spine*. 2005;30 Suppl 17:3-13.
  25. **Borgens RB, Bohnert D.** Rapid recovery from spinal cord injury after subcutaneously administered polyethylene glycol. *J Neurosci Res*. 2001;66:1179-86.
  26. **Borgens RB, Shi R.** Immediate recovery from spinal cord injury through molecular repair of nerve membranes with polyethylene glycol. *FASEB J*. 2000;14:27-35.
  27. **Kaptanoglu E, Beskonakli E, Okutan O, Selcuk Surucu H, Taskin Y.** Effect of magnesium sulphate in experimental spinal cord injury: evaluation with ultrastructural findings and early clinical results. *J Clin Neurosci*. 2003;10:329-34.
  28. **Kaptanoglu E, Beskonakli E, Solaroglu I, Kilinc A, Taskin Y.** Magnesium sulfate treatment in experimental spinal cord injury: emphasis on vascular changes and early clinical results. *Neurosurg Rev*. 2003;26:283-7.

#### = 국문초록 =

**목 적:** 급성 척수 손상에서 polyethylene glycol (PEG)과 황산 마그네슘(MgSO<sub>4</sub>)을 병합 투여하여 신경 보호 효과가 있는 지 알아보려고 하였다.

**대상 및 방법:** 흰쥐 수컷 Sprague Dawley 20마리(300-350 gm)를 사용하여 복강 내 마취 하에서 제 9-10 흉추 사이에 후궁 절제술을 한 후 Ohio State University (OSU) impactor를 이용하여 척수 손상을 시킨 후, 무작위로 10마리씩 2군으로 나누고 제1군은 PEG (1 g/kg)+MgSO<sub>4</sub> (300 mg/kg)을, 제2군은 대조군으로 생리식염수(2 ml)를 쥐의 경정맥을 통하여 수상 후 2시간, 그 후로는 매 6시간 마다 동일 용량을 총 5회 주입하였다. 행동평가는 수술 후 각각 2, 4, 7일 및 매주에 Basso, Bresnahan, and Beattie (BBB) score와 BBB subscore를 이용하였다. 감각 평가는 Von Frey hair monofilament를 이용하였고, Catwalk 프로그램을 이용한 보행분석을 시행하였으며 수상 후 6주째 결과와 수상 전의 검사결과를 비교하였다. 조직학적 평가는 수상 후 6주째 쥐를 희생시켜 척수 조직을 채취하여 Eriochrome Cyanine 염색으로 회색질과 백색질의 면적을 구하여 보존된 척수 조직을 정량화 하고 두 군에서 얼마나 척수 조직이 보존되었나를 알아보았다.

**결 과:** 6주째 평균 BBB score는 PEG+MgSO<sub>4</sub> 군 13.3±0.3, 생리식염수 군 11.4±0.2이었고, BBB subscore는 각각 9.1±1.1, 4.4±1.2이었다(p<0.05). 6주말에 시행한 감각 검사 및 보행 분석에서 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 조직학적 평가 결과 회색질의 면적은 두 군 간에 차이가 없었으나 백색질의 면적은 수상 중심부에서 각각 0.68±0.2, 0.41±0.04 mm<sup>2</sup>으로 PEG+MgSO<sub>4</sub> 군에서 유의 하게 백색질의 보존이 많았다(p<0.05).

**결 론:** 급성 척수 손상 후 PEG와 황산 마그네슘의 병합투여는 운동 능력의 향상과 손상된 척수 신경의 보존이 확인되어 신경보호 효과가 있는 것으로 판단된다.

**색인 단어:** 급성 척수 손상, Polyethylen glycol, 황산 마그네슘