

쥐의 호르너 증후군 모델에서 외안근의 변화

송지혜¹ · 유웅선¹ · 정인영¹ · 서성욱^{1,2}

경상대학교 의과대학 안과학교실¹, 경상대학교 건강과학연구원²

목적: 호르너 증후군에서 나타나는 안구함몰이 안와 내에서의 어떠한 변화에 의해 유발되는지를 알아보고자 한다.

대상과 방법: 생후 8주 된 10마리 쥐에게 우측 경부 교감절제술을 시행하였으며 시술 8주 후 10마리 쥐의 양측 안구를 적출하여 각각의 외안근 및 안와내 지방을 채취하여 조직광학검사 및 전자현미경검사를 시행하였다.

결과: 우측 경부 교감절제술을 시행 한 8주 후 10마리 모두 우측 눈에 안검하수 및 안구함몰 소견을 보였으며, 양측의 근섬유의 직경 및 근섬유간의 간격거리를 측정해 본 결과 교감신경절제술을 시행한 우측이 평균 근섬유의 직경이 좌측에 비해 유의하게 감소하였으며 근섬유간의 간격거리도 좌측에 비해 유의하게 증가하였다. 조직 전자현미경을 시행해 본 결과 경부 교감절제술을 시행한 우측 안와 근육이 좌측 근육에 비해 미토콘드리아의 크기 위축 및 수의 감소된 소견을 보였다.

결론: 본 연구에서 호르너 증후군에서의 안구함몰은 교감신경손상으로 인한 외안근의 위축이 하나의 요인으로 작용할 것으로 생각되며 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2009;50(10):1576-1581〉

호르너 증후군은 교감 신경손상에 의해 나타나는 증후군으로 일반적으로 알려진 증상으로는 안검하수, 축동, 안구함몰 등을 보이는 것으로 알려져 있다.¹⁻³

위의 증상에 대해 알려진 기전으로는 흥채 및 외안근이 경부 교감신경절에서 교감신경섬유의 지배를 받고 있어 이러한 교감신경의 손상으로 인해 교감신경 지배를 받는 산동근이 마비가 되어 축동이 유발되며,⁴ 안검하수는 상안검에서의 교감신경 지배를 받는 윗눈꺼풀이 마비가 되어 안검하수가 오고,⁵ 하안검에서는 교감신경을 받는 근육이 마비되어 하안검이 위로 올라가서 안와틈새가 좁아지는 소견을 보인다고 알려져 있다.^{6,7}

하지만 호르너 증후군의 안구함몰에 대해서는 대부분 안구함몰이 일어난다고는 알려져 있으나 다른 원인들에 의한 안구함몰에 대한 기전들은 잘 알려져 있는데 비해 호르너 증후군의 안구함몰이 발생하는 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

최근에는 Daroffe⁸가 호르너 증후군에서는 실제적인 안구함몰은 일어나지 않는다는 견해를 제시하기도 하였다.

이에 본 연구에서는 호르너 증후군에서 안구함몰이 실제로

일어나는지, 일어난다면 어떠한 안와 조직의 변화로 인해 일어나는지를 알아보기 위해 경부교감신경절제술을 시행하여 유발시킨 호르너 증후군에서 외안근의 변화를 알아보았다.

대상과 방법

12시간 간격의 명암주기환경에서 사육해 온 생후 8주 체중 200~300 g의 수컷 Sprague-Dawley 흰쥐 10마리에게 우측 경부 교감신경절제술을 시행하였다. 본 실험에서의 경부 교감신경절제술은 흰쥐를 Ketamine 100 mg/kg과 Xylazine 10 mg/kg으로 근육주사로 마취를 시킨 후 배쪽 경부를 절개하여 시행하였다. 우측 공통경동맥을 따라 미주신경과 나란히 주행하는 교감신경의 주행을 찾아낸 뒤 경동맥의 분기점 부근에서 상경부교감신경절을 찾아내어 신경절전신경섬유(preganglionic nerve fiber)와 신경절을 함께 제거하였으며(Fig. 1) 피부봉합을 한 후 상처부위에 Ocuflax[®] 연고를 도포하였다. 경부 교감신경절제술을 시행 후 12시간 간격의 명암주기환경에서 사육하였으며 사육장내의 빛의 강도는 명주기 동안은 300 lux, 암주기 동안은 3~5 lux였으며, 내부온도와 습도는 각각 22~23℃, 70%로 유지하였다.

시술 전, 쥐의 앞모습과 옆모습에 대한 사진 촬영을 시행하였으며, 안검을 눌러 발생하는 안구돌출의 정도를 관찰 및 기록하였다. 시술 8주 후, 시술 전과 동일한 방향에서 사진 촬영을 시행하였으며 안구돌출의 정도를 동일한 방법으로 관찰하였다. 이 후 10마리 쥐에게 Ketamine 100 mg/kg과 Xylazine 10 mg/kg으로 근육 주사하여 마취한 후 양측의

■ 접 수 일: 2009년 1월 14일 ■ 심사통과일: 2009년 4월 14일

■ 책임저자: 서 성 욱

경남 진주시 칠암동
경상대학교병원 7층 안과
Tel: 055-750-8170, Fax: 055-758-4158
E-mail: Stramast@naver.com

* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제100회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.



Figure 1. Right cervical sympathectomy was done in the rats.

내직근, 외직근, 상직근, 하직근을 채취하였으며 외안근 주위에 분포되어 있는 안와 지방을 채취하여 4% 포르말린에 고정된 후 각각의 파라핀 블록을 만들어 총 우측 외안근에서는 40개, 좌측 외안근 40개, 우측 안와내 지방 10개, 좌측 안와내 지방 10개의 파라핀 블록을 얻었으며, 각각의 절편에 대하여 헤마톡실린-에오신으로 염색을 한 후 조직광학현미경검사를 시행하였고 파라핀 블록을 만든 외안근 조직은 LKB 초박 절편기로 1 μ m 절편을 얻어 톨루이딘 블루 염색을 시행한 후 관찰하고자 하는 부위를 정하여 50~60 nm 절편을 만들어 전자현미경검사를 시행하였다.

외안근의 변화를 알아보기로 하여 외안근 섬유의 직경 및 근섬유간의 거리를 측정하였으며 측정방법은 각 근육에서 부착부위에서 후방으로 2~3 mm 떨어진 근육의 가장 두꺼운 부위에서 직각으로 절단하여 우측 외안근 40개의 절편과 좌측 외안근 40개의 절편을 제작하여 각각의 절편을 컴퓨터를 이용하여 영상을 포착한 뒤 NIH (National Institute of Health) 영상분석 프로그램(version 1.60)을 이용하여 250배의 배율 하에서 화면에 나오는 근섬유 중 무작위로 5개를 취하여 근섬유의 직경을 측정하였으며 근섬유간의 간격도 무작위로 5군데를 취하여 측정하였다. 각각의 절편은 좌우구분을 가린 채 측정하였으며 측정 후좌우를 확인하였다.

근섬유 직경 및 근섬유간의 거리에 대한 측정치는 통계분석은 SPSS 14.0 프로그램을 사용하여 모든 값들은 평균치와 표준편차를 이용하여 나타내었으며 양측의 근섬유 직경 및 근섬유간의 거리에 대해서는 Wilcoxon's signed ranks sum test를 시행하여 통계적 유의성을 검증하였다. 모든 검증의 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

우측 경부 교감신경절제술을 시행 한 8주 후 10마리 모두에서 우측 눈에 안검하수 소견 관찰되었으며 안검을 눌러 안구돌출이 쉽게 되지 않는 것을 육안적으로 확인할 수 있었다(Fig. 2). 조직을 채취하여 시행한 조직광학검사에서 좌측 근육에 비해 우측 근육에서 근섬유간의 간격이 넓어

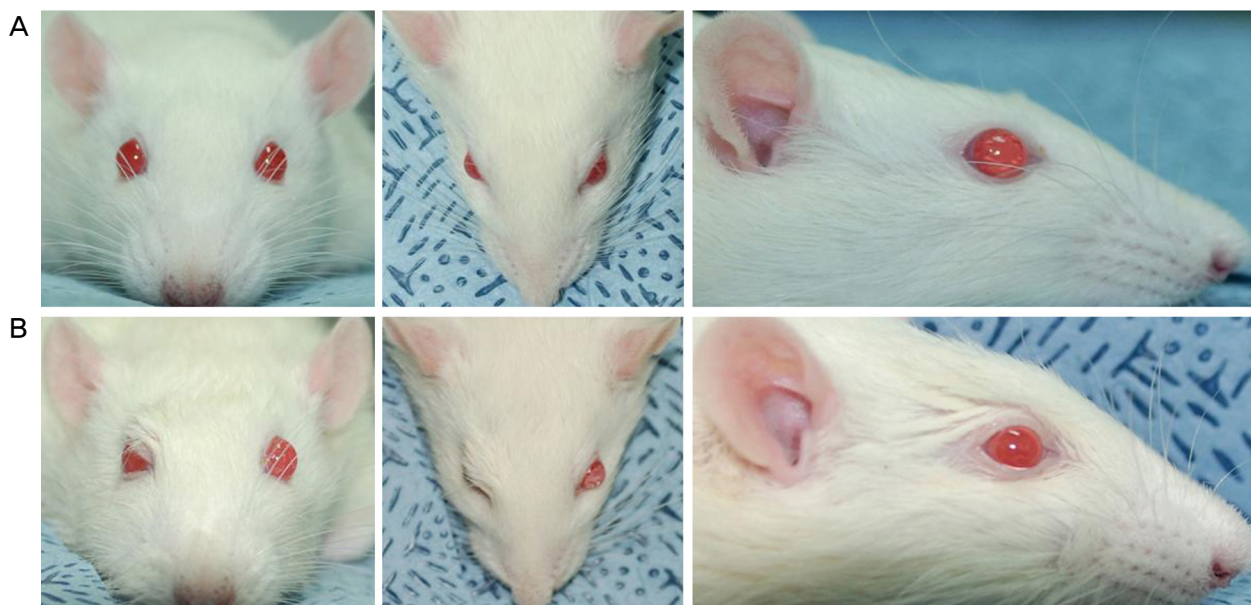


Figure 2. Pre-operative (A) and post-operative 8 weeks (B) of case 1 showed drooping of the upper lid and enophthalmos in the right eye.

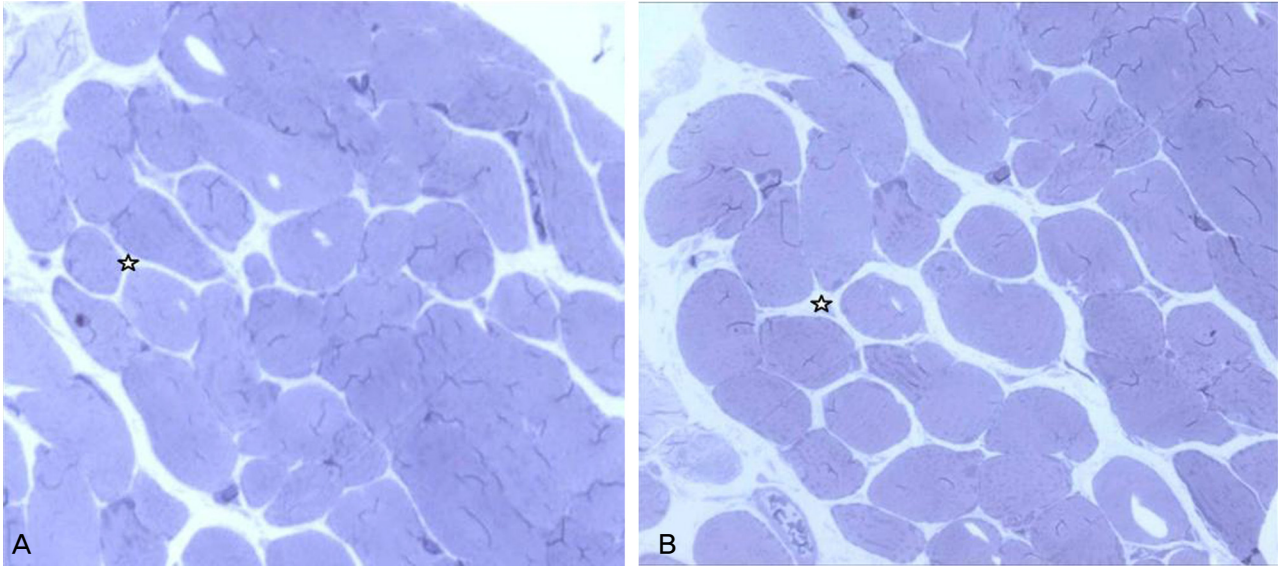


Figure 3. Light microscopy of the left rectus muscle (A) and right rectus muscle (B) at postoperative 8 weeks. It found that right extraocular muscle fibers had smaller diameter and wider interval than left. (Toluidine blue $\times 200$) (☆ : intermuscular distance)

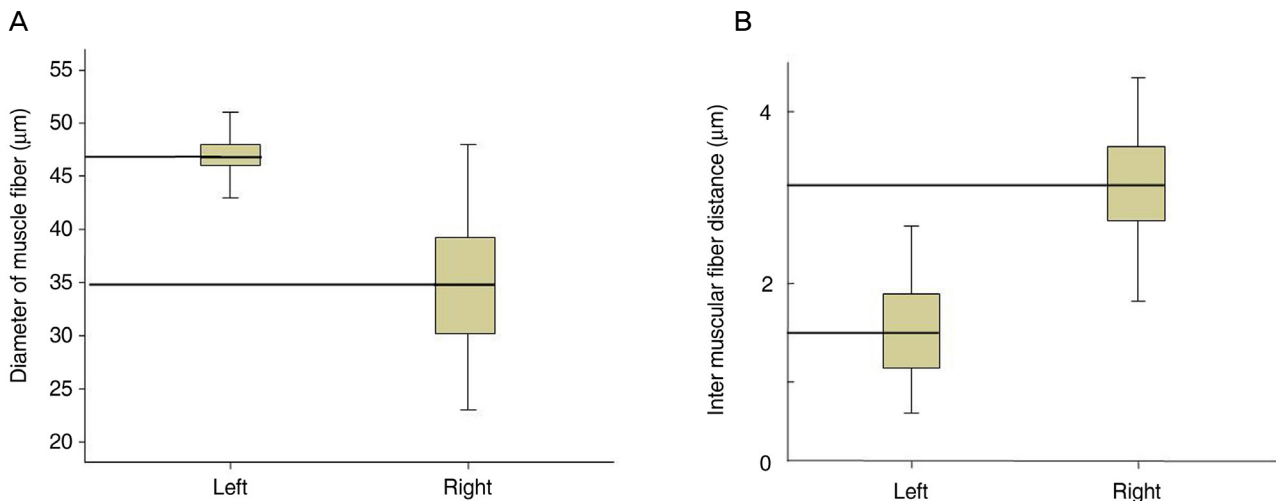


Figure 4. Difference of the right and left muscle fiber diameters (A) and of the right and left intermuscular fiber distance (B).

졌으며 근섬유 직경이 감소되는 소견을 보였다(Fig. 3). 정확한 차이를 알아보기 위해 근섬유의 직경 및 근섬유간의 거리를 측정해 본 결과 좌측 근섬유 직경은 평균 $46.93 \pm 1.85 \mu\text{m}$, 우측 근섬유 직경은 평균 $34.23 \pm 6.57 \mu\text{m}$ 측정되어 우측의 근섬유 직경이 좌측에 비해 유의하게 감소된 소견을 보였으며(Table 1, Fig. 4A), 근섬유 간의 간격에 있어서는 좌측의 근섬유간의 거리는 $1.41 \pm 0.58 \mu\text{m}$, 우측의 근섬유간의 거리는 $3.23 \pm 0.85 \mu\text{m}$ 측정되어 우측의 평균이 좌측에 비해 유의하게 증가된 소견을 보였다(Table 1, Fig. 4B).

외안근의 조직 전자현미경검사상에서는 경부 교감신경

절제술을 시행한 우측 안와 근육이 좌측 근육에 비해 미토콘드리아의 크기의 위축 및 수의 감소를 보였다(Fig. 5).

하지만 외안근 주위에서 채취한 지방을 헤마톡실린-에 오신으로 염색하여 광학현미경으로 관찰하였으나 조직 변화를 볼 수 없었다.

고 찰

교감신경은 시상하부에서 시작되어 흉부 척수로 내려온 뒤 다시 경부 교감신경절로 따라 올라온 후 삼차신경을 통해 안와로 들어와 홍채 및 안와근육에 지배하게 된다.

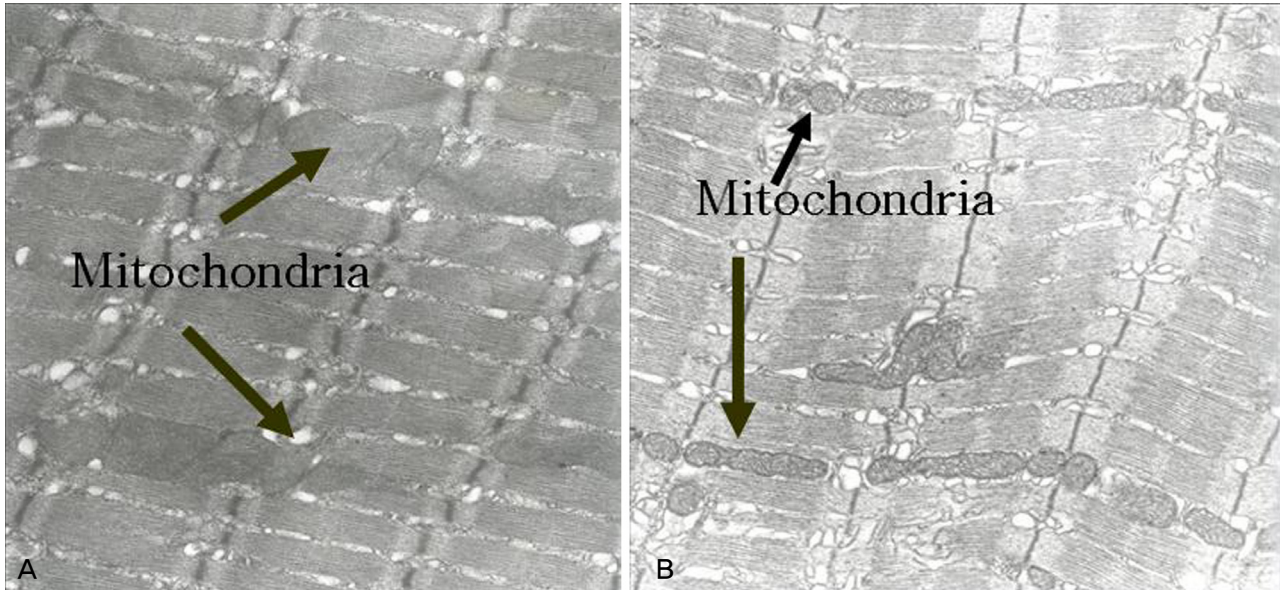


Figure 5. Transmission electron-microscopy of the left rectus muscle (A) and right rectus muscle (B) at post-operative 8 weeks, the right rectus muscle (B) showing smaller mitochondria size and less mitochondria number. ($\times 12,000$).

이러한 교감신경 경로의 어느 부위에서라도 손상이 일어날 경우 호르너 증후군이 발생하며 중양, 외상이나 수술 후 발생할 수 있다.¹⁰⁻¹³

호르너 증후군의 안검 하수 및 축동에 관한 기전들은 잘 알려져 있는데 비해 안구함몰에 대한 기전으로는 1975년 Jones and Studdert⁴는 개나 고양이에서 생긴 호르너 증후군에서는 교감신경 손상에 의한 안와근의 안구정렬의 변화가 유발되어 안구함몰이 발생한다고 보고한 적이 있으나 그 이후에 정확한 안구함몰의 기전을 제시한 저자가 없었고 다른 원인들에 의한 안구함몰에 대한 기전들로는 안와골절에 의한 안구함몰은 안와내 공간의 증가 및 지방 탈출 등의 이유로 일어나며,¹⁴⁻¹⁶ 무안구증에서의 안구함몰은 지방의 위축 및 탈출, 안와내 부피의 변화, 눈꺼풀 올림근의 늘어짐 등의 원인들에 의해 발생되어진다고,¹⁷⁻¹⁹ 잘 알려져 있는데 비해 호르너 증후군에서의 안구함몰의 기전은 잘 알려져 있지 않다.

최근에는 호르너 증후군에서 안구함몰은 발생하지 않는다는 여러 논문들이 보고되었다. 2005년 Daroffe⁸는 사람에서의 호르너 증후군에서 실제적인 안구함몰은 발생하지 않으며 이는 좁아진 안검열에 의해 안구함몰이 일어난 것

으로 보일 뿐 안와내 안구위치의 변화는 생기지 않는다는 견해를 제시하였으며, Van der Wiel and van Gijn⁹도 호르너 증후군 환자에서 안구돌출계로 13명의 환자를 측정하여 0.5~1.0 mm의 안구함몰은 3명의 환자에서만 관찰되어 안구함몰이 더 이상 호르너 증후군의 증상이 아니라는 견해를 제시하였다.

이에 본 연구에서는 호르너 증후군에서의 안구함몰이 실제로 발생하는지, 그리고 안구 함몰이 발생된다면 어떠한 기전으로 일어나는지에 대해 알아보고자 하였으며, 교감 신경손상에 따른 안압의 일차변동에 관한 연구 보고는 있었으나,²⁰ 실험을 통해 교감 신경손상을 유발한 후에 발생한 호르너 증후군에서의 외안근 및 안와내 지방의 변화에 대해서는 아직 정확한 연구가 없어 저자들은 쥐에서 우측 경부 교감신경절제술을 시행하여 호르너 증후군을 유발한 쥐의 우안에서 안검하수 소견을 보이며 안검을 눌러 안구돌출을 유발시키는데 어려움이 있다는 소견은 안구함몰이 생겼다고 생각되지만 객관적으로 정량화하기에 어려워 쥐의 외안근 및 안와내 지방의 변화를 조직학적으로 관찰해 보았다.

본 연구에서 안와내 지방에서의 변화는 관찰할 수 없었다. 하지만 경부 교감신경절제술을 시행한 우측 외안근에서는

Table 1. Difference of right and left muscle fiber diameters and intermuscular fiber distance

	Mean \pm SD (μ m)		p-value
	Right (n=40)	Left (n=40)	
Diameter of muscle fiber	34.23 \pm 6.57	46.93 \pm 1.85	0.000*
Intermuscular fiber distance	3.23 \pm 0.85	1.41 \pm 0.58	0.000*

* $p < 0.05$ by Wilcoxon's signed rank test.

교감신경절제술을 시행하지 않은 좌측에 비해 조직 광학현미경검사상 근육다발간의 간격의 증가 및 근육다발의 직경의 감소를 보였다. 하지만 광학현미경검사 및 조직 계측에 있어 객관성이 낮을 것이라 생각하여 조직 전자현미경 분석을 시도하였으며 전자현미경검사상에서 미토콘드리아의 수의 감소와 크기의 위축을 확인하였고 이는 광학현미경에서 관찰한 근육 위축을 뒷받침하는 소견이라 생각된다.

Brecher and Mitchell²¹은 고양이에서 교감신경 자극을 주었을 때 외안근의 변화가 없었다고 보고하였고, Blodi and Van Allan²²은 사람에서의 교감신경을 차단시켜 보았을 때 눈꺼풀 올림근과 외안근의 전기근육전위도의 변화는 보이지 않는다고 보고하였다. 하지만 조직학적인 변화를 관찰하지 않았으며 연구대상도 본 연구와 차이를 보이고 있다.

본 연구에서 실제로 외안근의 변화가 일어났으며 이러한 연구결과로 저자들은 쥐에서 호르너 증후군이 발생되면 교감신경의 지배를 받는 외안근의 활성도 감소가 유발되며 같은 면적내의 근섬유간의 거리가 증가 및 근섬유 직경의 감소되어 이로 인해 전체적인 근육부피의 감소되고 이는 안구함몰의 하나의 요인으로 작용할 수 있을 것이라 생각한다.

또한 안와내 지방에서의 변화는 없었으나 안와 골절 및 안와 질환에 동반되는 안구함몰에서 지방 조직의 위축이 하나의 요인이 된다는 보고가 있었기에 호르너 증후군에서의 안구함몰에서 지방 조직의 역할에 대해 좀 더 자세한 연구가 있어야 될 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 쥐에서 유발된 호르너 증후군에서 교감신경손상으로 인한 외안근의 위축이 안구함몰을 유발하는 하나의 요인으로 작용할 수 있을 것으로 생각할 수 있었으며 호르너 증후군에서의 실질적인 안구함몰에 대해 다른 요인에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Simoens P, Lauwers H, De Muelenare C, et al. Horner's syndrome in the horse: a clinical, experimental and morphological study. *Equine Vet J Suppl* 1990;10:62-5.
- 2) Lepore FE. Enophthalmos and Horner's syndrome. *Arch Neurol* 1983;40:460.
- 3) Firth EC. Horner's syndrome in the horse: experimental induction and a case report. *Equine Vet J* 1978;10:9-13.
- 4) Jones BR, Studdert VP. Horner's syndrome in the dog and cat as an aid to diagnosis. *Aust Vet J* 1975;51:329-32.
- 5) Bang YH, Park SH, Kim JH, et al. The role of Müller's muscle reconsidered. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:1788-91.
- 6) Rubin LF. *Diagnosis and treatment. Canine neurology*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1971;502.
- 7) Lembo TM, Wright KC, Cromeens DM, et al. Iatrogenic Horner's syndrome in an experimental pig. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2001;40:33-5.
- 8) Daroff R. Enophthalmos is not present in Horner syndrome. *PLoS Med* 2005;2:120.
- 9) Van der Wiel HL, van Gijn J. No enophthalmos in Horner's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:498-9.
- 10) Cavazza S, Bocciolini C, Gasparrini E, Tassinari G. Iatrogenic Horner's syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:504-6.
- 11) Ozel SK, Kazez A. Horner's syndrome secondary to tube thoracostomy. *Turk J Pediatr* 2004;46:189-90.
- 12) Cozzaglio L, Coladonato M, Doci R, et al. Horner's syndrome as a complication of thyroidectomy: Report of a case. *Surg Today* 2008;38:1114-6.
- 13) Weinreb I, Goldstein D, Perez-Ordoñez B. Primary extraskeletal Ewing family tumor with complex epithelial differentiation: a unique case arising in the lateral neck presenting with Horner syndrome. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1742-8.
- 14) Clauser L, Galiè M, Pagliaro F, et al. Posttraumatic enophthalmos: etiology, principles of reconstruction, and correction. *J Craniofac Surg* 2008;19:351-9.
- 15) Manson PN, Clifford CM, Su CT, et al. Mechanisms of global support and posttraumatic enophthalmos: The Anatomy of the ligament sling and its relation to intramuscular cone orbital fat. *Plast Reconstr Surg* 1986;77:193-202.
- 16) Kim YK, Park CS, Kim HK, et al. Correlation between changes of medial rectus muscle section and enophthalmos in patients with medial orbital wall fracture. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008 Oct 17.
- 17) Devoe AG. Experiences with the surgery of the anophthalmic orbit. *Am J Ophthalmol* 1945;28:1346-51.
- 18) Bello VM, Levine MR. Superior sulcus deformity. *Arch Ophthalmol* 1980;98:2215-6.
- 19) Kronish JW, Gonnering RS, Dortzbach RK, et al. The pathophysiology of the anophthalmic socket. Part II. Analysis of orbital fat. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1990;6:88-95.
- 20) Lim NK, Kim TH, Song JK, Yoo JM. The effect of Sympathectomy on Circadian Rhythm of Intraocular Pressure in Rat. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1839-44.
- 21) Brecher GA, Mitchell WG. Studies on the role of sympathetic nervous stimulation in extraocular muscle movements. *Am J Ophthalmol* 1957;44:144-9.
- 22) Blodi FC, Van allen MW. The effect of paralysis of the cervical sympathetic system on the electromyogram of extraocular muscles in the human. With particular reference to the straited levator in Horner's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1960;49:679-83.

=ABSTRACT=

The Changes in Extraocular Muscles in Horner's Syndrome of Rats

Ji Hye Song, MD¹, Woong Sun You, MD¹, In Young Chung, MD¹, Seong Wook Seo, MD, PhD^{1,2}

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Gyeongsang National University¹, Jinju, Korea
Gyeongsang Institute of Health Science, Gyeongsang National University², Jinju, Korea

Purpose: The aim of this study was to understand the pathogenesis of the enophthalmos of Horner's syndrome.

Methods: We performed right cervical sympathectomy in 10 Sprague-Dawley rats weighing 200~300 grams at 8 weeks of age. We obtained bilateral extraocular muscle and fat from all 10 rats. These tissues were observed under light and electron microscopy.

Results: After 8 weeks, ptosis and enophthalmos were seen in the right eye in all rats. We found no change bilateral fat, but the right extraocular muscle fibers had smaller diameters than the left. The right intermuscular distance was longer than the left upon light microscopy and the right extraocular muscle contained fewer and smaller mitochondria than the left extraocular muscle upon electron microscopy.

Conclusions: Based on these results, it is believed that enophthalmos resulted from extraocular muscle atrophy that resulted from decreasing metabolism of mitochondria in Horner's syndrome. However, enophthalmos in Horner's syndrome requires more intensive study.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(10):1576-1581

Key Words: Cervical sympathectomy, Enophthalmos, Horner's syndrome

Address reprint requests to **Seong Wook Seo, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Gyeongsang National University
#92 Chiram-dong, Jinju 660-702, Korea

Tel: 82-55-750-8170, Fax: 82-55-758-4158, E-mail: Stramast@naver.com