

급성 척수 손상에서 Statins의 신경보호 효과 - Simvastatin과 Atorvastatin의 비교 -

이준영 · 손흥문 · 유재원 · 양경호 · 남기영 · Brian K Kwon*

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

Neuroprotection for Acute Spinal Cord Injury - Comparison of Simvastatin and Atorvastatin -

Jun-Young Lee, M.D., Hong-Moon Sohn, M.D., Jae-Won You, M.D.,
Kyung-Ho Yang, M.D., Ki-Young Nam, 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 statins after a spinal cord injury.

Materials and Methods: Twenty four Sprague Dawley rats had a spinal cord injury at T9/10 using an Ohio State University (OSU) impactor. The animals were randomized to receive either simvastatin, atorvastatin, or saline with oral gavage everyday for 7 days. A behavioral outcome assessment was 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. The animals were sacrificed at the end of 6 weeks and a spinal cord specimen was harvested. Histology and immunohistochemistry were performed to measure the areas of white and gray matter, and the sparing of oligodendrocytes.

Results: For the animals treated with simvastatin, atorvastatin and saline, the mean BBB scores at 6 weeks post-injury was 13.2 ± 0.1 , 11.8 ± 0.5 , and 11.3 ± 0.2 and the BBB subscores were 9.2 ± 1.1 , 4.8 ± 1.8 and 4.4 ± 1.4 respectively ($p < 0.05$). The areas of white matter at the lesion epicenter were 0.78 ± 0.05 , 0.5 ± 0.18 and 0.41 ± 0.03 mm² in the simvastatin, atorvastatin and saline groups respectively, and the number of spared oligodendrocytes was significantly higher in the simvastatin treated animals ($p < 0.05$).

Conclusion: The simvastatin treatment improved the behavior and histological sparing of the spinal cord after an acute spinal cord injury in rats.

Key Words: Acute spinal cord injury, Neuroprotection, Simvastatin, Atorvastatin

서 론

척수 손상은 여러 가지 사고 후 생존한 환자의 가장 심각한 후유증의 하나로 특히, 대부분의 환자가 활동성이 많은 30대 이하에서 발생하기 때문에 의학적 관점에서뿐만 아니라 사회경제적 관점에서도 많은 관심의 대상이 되고 있다¹⁴⁾.

최근 의학의 발전으로 척수 손상 후 생존율은 현저히 증가했지만 신경 증상의 회복은 이에 못 미치고 있다. 아직까지 척수 손상 후 발생하는 2차적 손상의 병태생리는 완전히 이해되지 못하고 있고 척수 재생이나 보호를 위한 적절한 치료방법 또한 없어서, 척수 손상에 대

통신저자 : 손 흥 문
광주광역시 동구 서석동 588
조선대학교병원 정형외과
TEL: 062-220-3147 • FAX: 062-226-3379
E-mail: hmsohn@chosun.ac.kr

Address reprint requests 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

*이 논문은 2006년도 조선대학교 연구비의 지원을 받아 연구되었음.

한 치료보다는 타 장기의 합병증에 대한 치료나 재활치료에 의존하는 실정이다. 척수를 포함하는 중추신경계 신경원 자체는 말초신경계와는 달리 축삭(axon) 재생의 내재적 능력이 떨어지고, 손상 받은 척수의 외재적 주변 환경은 myelin inhibitors 나 glia scar inhibitors 같은 요소들로 척수 재생에 불리한 환경이 조성되어 척수 손상 후 축삭의 재생은 되지 않는 것으로 보고되고 있다^{2,4}. 이렇게 척수 재생에 불리한 내재적 및 외재적 환경을 개선하기 위해 많은 동물 실험 연구가 되어왔고 그 결과 효과가 있다고 판정된 약물들도 있지만 인체에 대한 안전성이 입증되지 않아 임상연구가 지연되거나 불가능한 경우도 많아 아직까지는 척수 손상 환자에 대한 치료 약물 중 임상적으로 허용된 약물은 고용량 스테로이드 치료가 유일하다^{4,6,15}. 그러나 고용량 스테로이드 요법은 임상 실험에서 척수 손상에 효과가 있는 것으로 보고되었지만 스테로이드와 연관된 심각한 합병증 발생의 가능성이 항상 존재하기 때문에 임상의사들에게는 효과와 위험성 사이에서 주의 깊은 관찰이 필요한 양날의 칼(two-edged sword)로 여겨진다⁵. 그러므로 타 질환에서 실지로 임상에 투약되고 있어 그 안정성이 입증된 약물 중 부가 기능으로 신경보호 또는 재생 기능이 있다고 알려진 약물들은 심각한 부작용 없이 임상에 빨리 적용할 수 있다는 장점이 있어 최근에는 이러한 약물들에 대한 관심이 고조되고 있다¹¹.

콜레스테롤과 지방의 혈중 농도를 낮춰주는 statins는 협심증이나 뇌졸중, 심장발작 등의 내과적 질환에 흔히 이용되는 약물인데 중추신경계 질환인 다발성 경화증, 알츠하이머병, 뇌졸중 등에서 효과를 나타낸다고 보고되고 있으며 최근에는 쥐의 척수 손상에서도 신경보호 효과가 있는 것으로 보고되고 있다^{3,4,7,8,13,15,16,18,20-22}.

저자들은 중추신경계 질환에서 효과를 보이고 있는 약물인 statins가 척수 손상 후에도 신경 보호 작용이 있을 것이라는 가정 하에 흔히 처방되는 simvastatin과 atorvastatin을 척수 손상을 입힌 쥐에 경구 투여하여 척수 손상에 대한 보호 기능이 있는지에 대해서 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 척수 손상 및 관리

흰쥐 수컷 Sprague-Dawley 30마리(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 복강 내 마취를 하고 후방 정중 절개를 이용해 흉추에 도달 한 후 흉추 T9/10에 후궁 절제술을 하고, Ohio State University (OSU) impactor를 이용하여 척수 손상을 시켰다(1.5 mm displacement, 300 m/s)(Fig. 1). 비교적 동일한 손상 조건을 맞추기 위해 손상력이 200-260 kdyne 바깥범위에 있는 동물들은 실험대상에서 제외하여 이 조건에 맞는 24마리를 사용하였다. 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 3군으로 나누고 척수 손상 2시간 후에 제 1군(n=8)은 simvastatin (Zorcor[®], 20 mg/kg), 제 2군(n=8)은 atorvastatin (Lipitor[®], 5 mg/kg), 그리고 제 3군(n=8)은 생리식염수를 위관 영양법(oral gavage)으로 투여하고 동일 용량을 하루에 한차례 각각 7일간 투여하였다.

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 6주 만에 동물을 희생시키고 척수조직을 채취하였다.

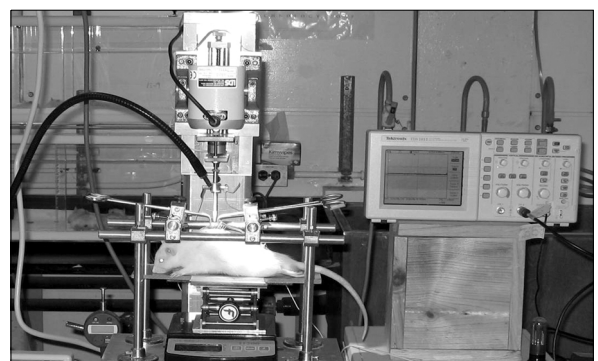


Fig. 1. Ohio State University (OSU) Impactor. A laminectomy (T9-10) was performed, and the bases of the adjacent spinous processes were secured with modified Allis clamps. The impactor was then triggered to deliver a 1.5 mm displacement injury at 300 m/s.

2. 행동 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) score¹⁾와 BBB subscore¹⁷⁾를 측정하였고, 감각 평가를 위하여 von Frey monofilament device (Semmes-Weinstein monofilament, Stoelting Co., Wood Dale, IL)를 이용한 뒷다리의 pinprick 감각 검사를 시행하였다. 척수 손상 후 각각 2, 4, 7일째 그 후로는 매주, 수술 후 6주 말까지 BBB score와 BBB subscore를 측정하였다. 가로대가 불규칙 적으로(1-3 cm 간격) 놓여진 수평 사다리를 건너가게 해서 뒷발이 가로대를 밟지 못하고 빠지는 횟수를 측정하는(foot fall) 사다리 건너기 검사 및 감각 평가를 척수 손상 전과 손상 6주 말에 각각 측정하였다.

3. 조직학적 평가

수술 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 software (Northern Eclipse; Empix, Mississauga, ON, Canada)를 이용하여 이미지를 저장하였다. 보존된 회색질과 백색질의 면적은 SigmaScan Pro version 5.0.0 (Systat Software Inc.)을 이용하여 측정하였다.

4. 면역조직화학 염색

척수 손상 후 지연된 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)의 세포 자멸사(apoptosis)를 확인하기 위하여 활성 caspase-3 (rabbit monoclonal antibody for active caspase-3 (1 : 500; PharMigen, San Diego, CA))와 Hoechst 33258 (1 µm/ml; Sigma, Oakville, ON, Canada) 면역조직화학 염색으로 손상 원위 및 근위부 cuneate와 gracile funiculi를 염색하였고, 희소돌기아교세포체를 확인하기 위해 CC1 (mouse primary antibody: adenomatous polyposis coli (CC1 clone) (antibody7, 1 : 200; Oncogen Research Products, Boston, MA) 염색을 추가하였다. 독립된 관찰자가 세포수를 Zeiss (Oberkochen, Germany) Axioplan2 microscope으로 측정하였다.

5. 통계처리

모든 통계처리는 윈도우용 SPSS 10.0을 이용하였다. 치료군 간의 차이는 분산분석법(one or two way analysis of variance, ANOVA)을 이용하였고, 감각 검사와 사다리 검사는 Student's t-test를 이용하였으며, p값이 0.05 이하일 때 통계적으로 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

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

1. 행동평가

모든 실험동물에서 수상 후 2일째 BBB score가 0이었으며 시간이 지날수록 호전되면서 수상 후 7일째 가장 많은 호전을 보였다. 6주째 평균 BBB score는 sim-

Table 1. Biomechanical Parameters of the Contusion Injury. There were No Significant Differences between the Three Groups with Respect to the Peak Force of the Injury and the Displacement of the Impactor Tip

Groups	Force (kdynes)	Displacement (mm)	n
Control	226±6.32	1.46±0.03	8
Simvastatin	226±6.74	1.46±0.03	8
Atorvastatin	224±6.11	1.46±0.03	8

vastatin 13.2 ± 0.1 , atorvastatin 11.8 ± 0.5 , 생리식염수 11.3 ± 0.2 이었고, 수상 4주째부터 simvastatin 군에서 다른 군보다 유의 있는 BBB score의 호전을 보였다(p

<0.05)(Fig. 2-A). BBB subscore는 6주째 각각 9.2 ± 1.1 , 4.8 ± 1.8 , 4.4 ± 1.4 이었고, 역시 simvastatin 치료 군에서 수상 4주째부터 유의 있는 호전을 보였다(p

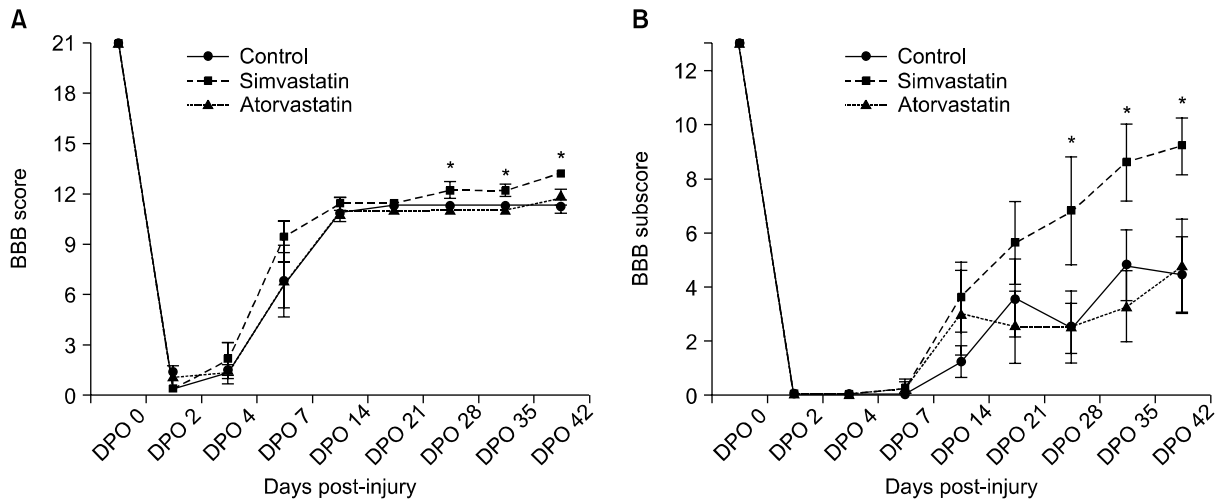


Fig. 2. (A) BBB score. The simvastatin-treated animals showed improved open-field locomotor (BBB) scores compared with the control or atorvastatin-treated animals ($*p < 0.05$). (B) BBB subscore. The simvastatin-treated animals showed improved BBB subscores compared with the control or atorvastatin-treated animals ($*p < 0.05$).

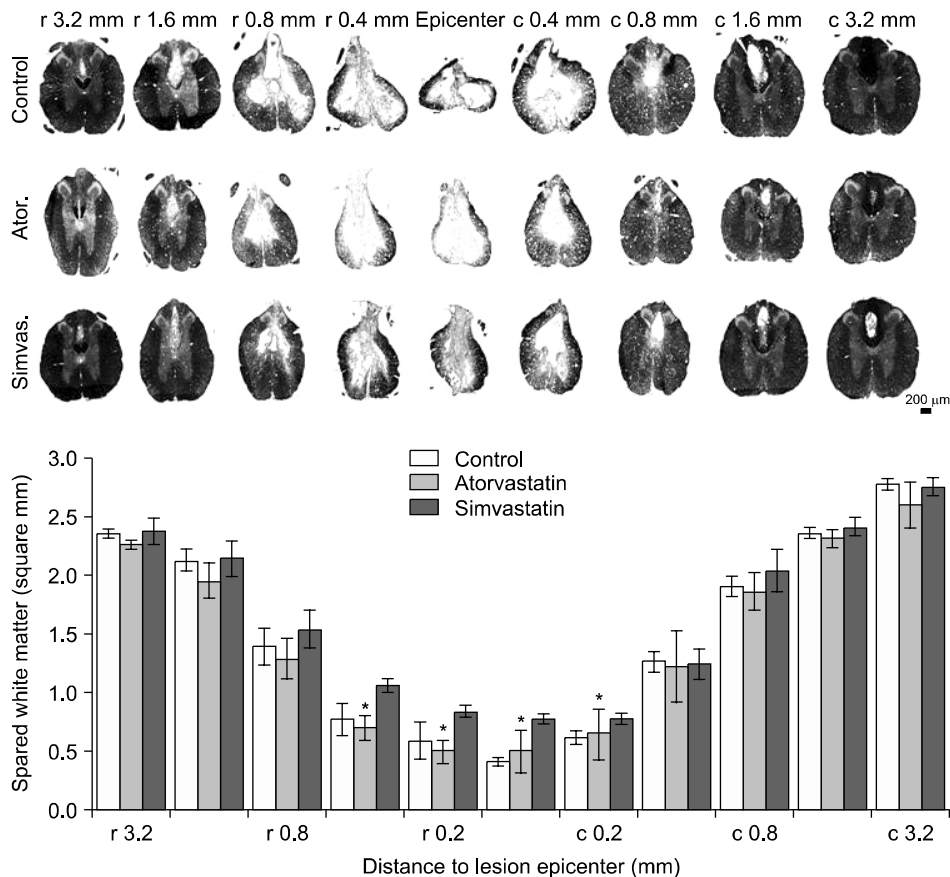


Fig. 3. Histology assessment. The simvastatin-treated animals showed increased sparing of the white matter at the injury epicenter and at 0.4 mm rostral and 0.2 mm caudal ($*p < 0.05$).

0.05)(Fig. 2-B).

6주말에 시행한 사다리 건너기 검사에서는 총 뒷발자국에 대한 가로대를 밟지 못한 뒷발(missed step)의 백분율을 구하였는데 생리식염수 $30.1 \pm 4.1\%$, simvastatin $28.0 \pm 3.9\%$, atorvastatin $27.2 \pm 7.8\%$ 로 atorvastatin 군에서 가장 좋은 결과를 보였지만 통계적인 유의성은 없었다. 6주말에 시행한 감각검사에서는 monofilament가 뒷발을 찌를 때 뒷발을 드는 시점에서의 압력을 측정하였는데 생리식염수 38.6 ± 1.9 g, simvastatin 32.1 ± 2.5 g, atorvastatin 37.1 ± 2.8 g이었으며 각 군 간의 유의 있는 차이는 없었다.

2. 조직학적 평가

회색질의 보존은 각 군 간의 차이가 없었지만 백색질의

면적은 수상 중심부에서 각각 simvastatin 0.78 ± 0.05 mm², atorvastatin 0.5 ± 0.18 mm², 생리식염수 0.41 ± 0.03 mm²으로 simvastatin 군에서 유의 있게 보존되어 있는 소견을 보였다($p < 0.05$)(Fig. 3).

3. 면역조직학적 평가

Hoechst 33258과 CC1 염색에서 회소돌기아교세포의 수를 측정한 결과 simvastatin 36.4 ± 5.6 , atorvastatin 19.4 ± 3.1 , 생리식염수 19.2 ± 3.8 으로 simvastatin 군에서 유의 있게 많은 회소돌기아교세포가 관찰되었다($p < 0.05$)(Fig. 4). 또한 전체 CC1+ 세포에 대한 CC1/Caspase+ 세포의 백분율에서도 simvastatin $37.8 \pm 4\%$, atorvastatin $60.7 \pm 7.8\%$, 생리식염수 $60 \pm 8\%$ 으로 simvastatin 군에서 유의 있게 적은 수치를 보

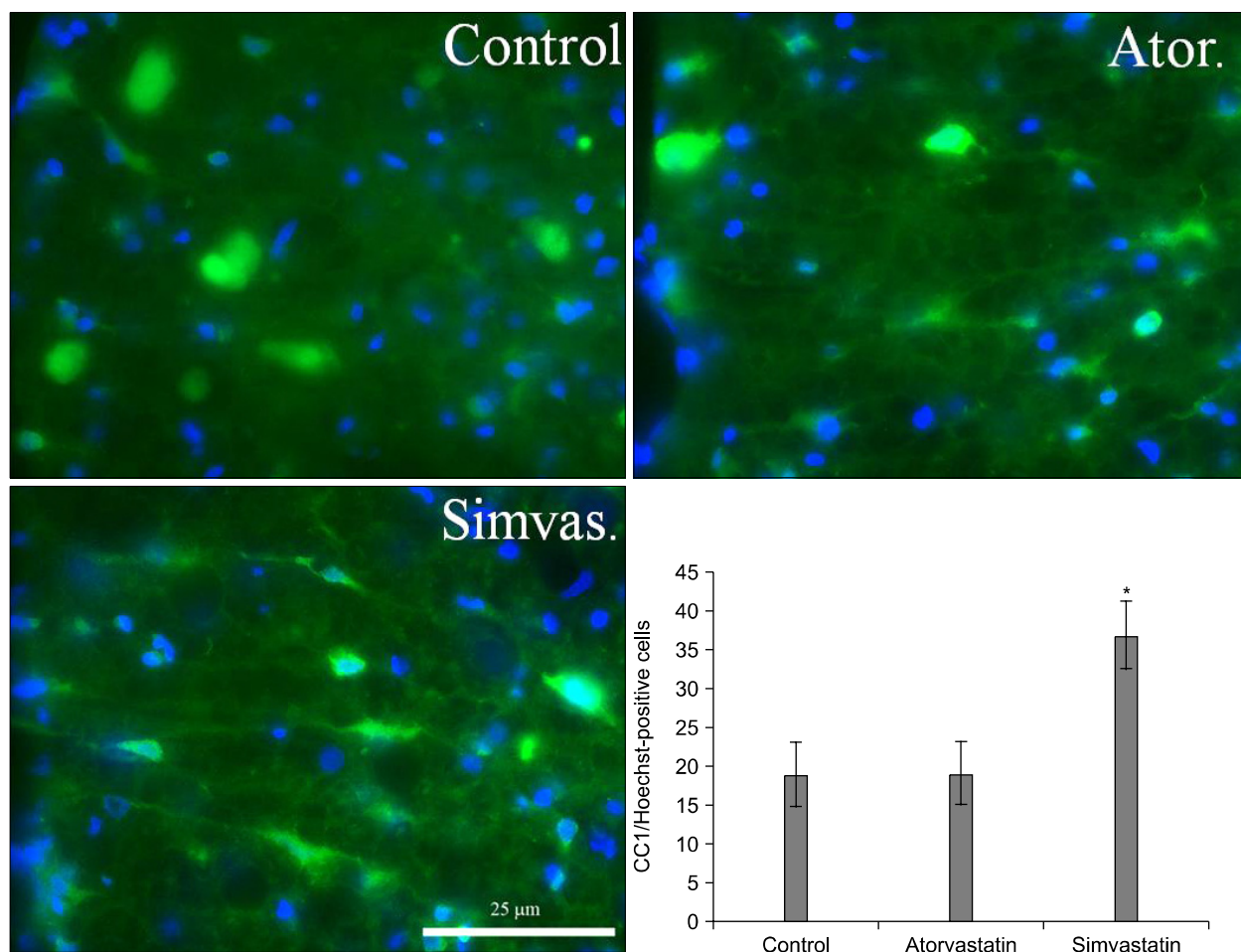


Fig. 4. Immunohistochemistry staining. The simvastatin-treated animals showed significantly higher numbers of oligodendrocytes (as stained by Hoechst 33258 and CC1 immunohistochemistry, blue) compared with both the atorvastatin and control animals (* $p < 0.05$).

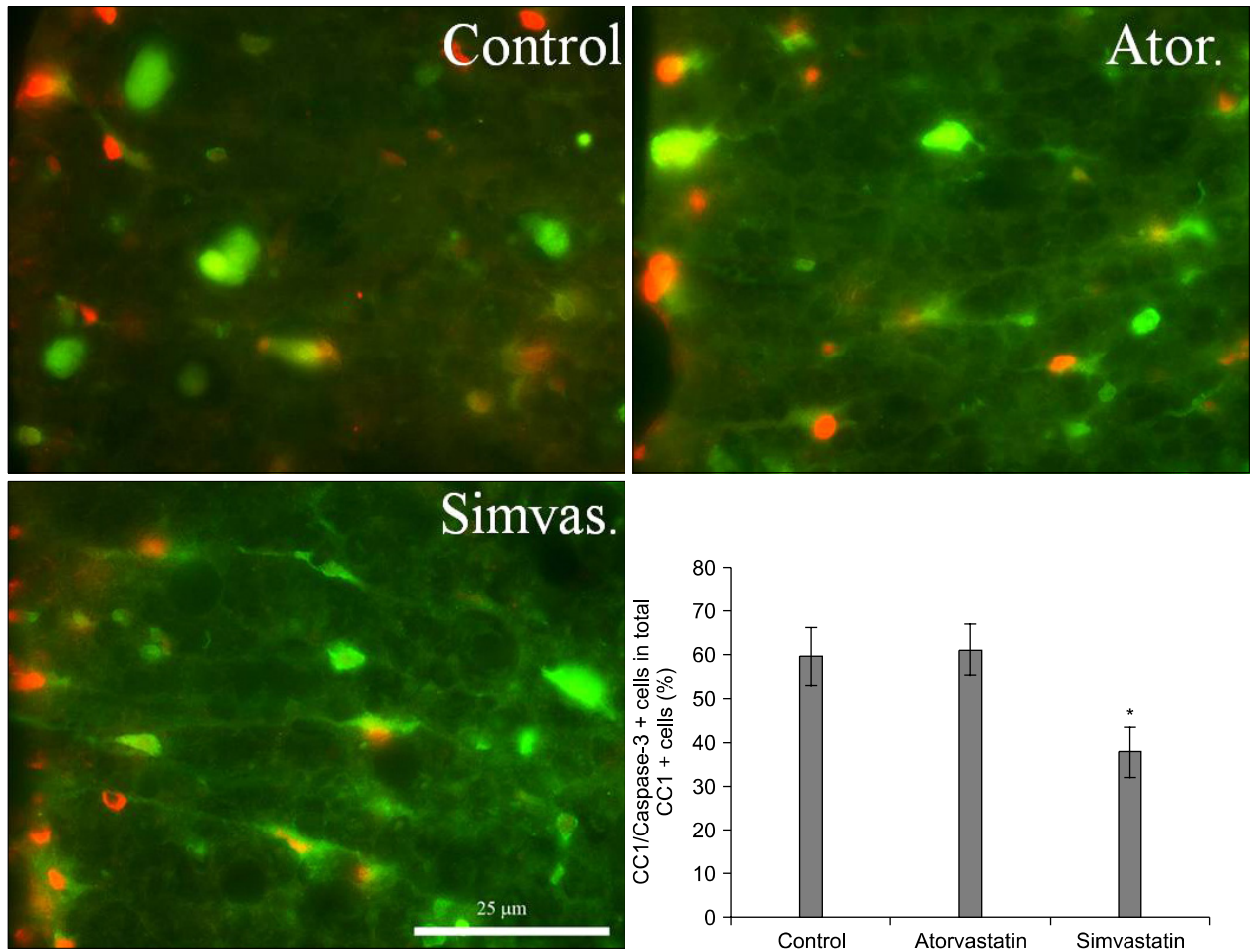


Fig. 5. Immunohistochemistry staining. The ratio of caspase-3 positive oligodendrocytes (green) was significantly lower in the simvastatin-treated animals compared with both the atorvastatin and control animals, which is indicative of reduced apoptotic death (* $p < 0.05$).

여 세포 자멸사가 더 적었음을 알 수 있었다($p < 0.05$) (Fig. 5).

고 찰

기원 전 3000년경에 기술된 Edwin Smith papyrus에 보면 척수 손상은 치료될 수 없는 질병이라는 기록이 남아있으며, 그 이후로도 근대에 이르기까지 척수 손상에 의한 마비에 대한 치료에는 특별한 발전이 없었다. 최근, 많은 연구자들에 의하여 동물 실험에서 척수 재생이나 보호에 효과가 있는 치료 방법으로 줄기세포, 신경보호 약물, neurotrophic factors 등이 보고되고 있지만 실제 환자에 적용하기 위한 임상 실험이 되기까지는 배아줄기 세포는 윤리적인 문제를 해결해야 되고, 유전자 치료와 실험 약물들은 엄격한 인체 안정성 실험 등이 필요하여

연구가 계속되지 못하고 동물 실험 자체에서만 끝나 척수 재생에 대한 병태생리를 이해하는데 이용되는 경우가 대부분이다⁹⁻¹¹⁾.

이러한 이유 때문에 임상에서 여러 가지 질환에 실제로 사용되고 있는 약물 중에 그 부가작용으로 신경 보호 기능이 있는 스테로이드, minocycline, erythropoietins 같은 약물들에 많은 관심이 집중되고 있으며 실제로 임상 실험이 행하여 졌거나 진행 중이다^{11,19)}. 최근에는 statins라는 약물이 뇌 허혈, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 뇌 손상 등 뇌신경 질환에 효과가 있는 것으로 보고되면서^{3,4,8,13,18,20-22)}, 저자들은 이 약물이 중추 신경계 손상 특히 척수 손상 후에도 효과가 있을 것이라는 가정하에 동물실험을 통해서 이 가설을 입증하려고 하였다.

Statins는 HMA-CoA reductase inhibitor로 체내

콜레스테롤 합성 효소를 억제하여 저 밀도 지단백(low density lipoprotein, LDL) 수용체의 수와 활성도를 감소시켜 결과적으로 혈장내 콜레스테롤을 감소시키는 기능을 한다. 이러한 이유로 비만 환자에 대한 보조 약제로 사용되거나, 순환기 내과 영역에서 심장병, 협심증, 뇌졸중 및 심장 발작 환자에서 흔히 이용되는 약물이다. 또한 혈관내피세포에서 일산화질소(nitric oxide)의 농도를 증가시키고, 산화적 스트레스(oxidative stress)를 줄이며, 항 염증 효과를 나타내어 뇌신경 질환에서 효과를 나타내는 것으로 추정된다¹⁸⁾.

본 연구에서는 statins 중 흔히 임상에서 사용되고 있는 simvastatin과 atorvastatin을 인간에 사용하는 용량을 쥐의 체중으로 환산하여 주입하였으며 정확한 양을 투입하기 위하여 위관 영양법을 이용하였다. 약물의 주입 양이나 주입 횟수 등에 대해서는 추가적인 연구가 필요하겠지만 경구 투여 약이므로 척수 손상 후에 오는 2차적인 손상을 줄일 수 있는 정도의 기간으로 일주일간 투여하였다.

척수 손상 모델을 만들기 위해서는 척수를 완전 혹은 부분 절단 하거나 여러 가지 impactor나 balloon, clip 등을 이용하여 척수 손상을 유발 시킬 수 있는데 실제로 임상에서 발생하는 척수 손상은 완전 절단 보다는 blunt injury에 의한 척수 압박이 대부분이므로 본 연구에서는 OSU impactor를 이용한 blunt injury로 척수 손상을 유발 시켰으며¹²⁾, 일정한 정도의 손상을 유지하기 위하여 손상력이 200–260 kdyne 이내의 실험 쥐만을 연구 대상으로 삼았고, 이 동물 들은 모두 수상 후 2일째 BBB score가 0으로 완전 하지 마비를 보였다. 행동 평가에서 gross locomotion의 회복은 BBB score로 확인되지만 뒷발과 앞발의 조화(coordination)가 회복되지 않은 상태에서 뒷발의 위치나 뒷발 들기(paw positioning or toe clearance) 등의 fine locomotion은 BBB score만으로는 측정하기 어려우므로 BBB subscore를 같이 사용하였다. 비록 사다리 건너기 검사와 감각 검사에서는 세 군간에 유의한 차이는 없었지만 BBB score와 subscore가 수상 후 4주째부터 simvastatin 치료 군에서 다른 군에 비해 유의 있는 호전을 보였다.

조직학적 평가에서 수상의 중심부에서 3 mm 정도 상하 부위내의 척수 조직은 손상되어 있었으며 cystic cavity나 glial scar tissue로 채워져 있어서 척수 손상을

확인할 수 있었으며, 백색질과 회색질에 대한 남아있는 면적을 구하여서 조직학적인 신경 보호 기능을 평가하였는데, 회색질의 보존은 세 군간에 차이가 없었지만 백색질의 보존은 중심부에서 두부(cranial) 0.4 mm, 미부(caudal) 0.2 mm까지는 simvastatin군에서 유의 있게 백색질이 많이 보존되어 있었다.

Simvastatin과 atorvastatin은 statins 계열의 약물 중에서 척수 손상 후 척수의 보호나 재생에 효과가 있다고 최근 보고되고 있다. Simvastatin은 중추신경계 손상에서 흔히 발견되는 growth-inhibitory molecules이 존재하는 곳에서 신경돌기(neurite)가 자라나는 것을 향상시켰으며⁷⁾, atorvastatin은 혈액 척수관문(blood-spinal cord barrier)을 보호하고 염증성 조직파괴, 신경원의 세포 자멸사 및 말이집탈락(demyelination)을 감소시켜 척수 신경 보호 효과가 있는 것으로 추정된다^{15,16)}.

본 연구 결과가 보여주듯이 simvastatin 투여 군에서 행동 평가 및 조직학적, 면역 조직학적 결과가 atorvastatin이나 대조군에 비해 유의 있게 척수 손상 후 신경 보호 효과가 있는 것으로 나타났으며, 같은 statins 계열의 약물에서 atorvastatin의 신경 보호 효과를 확인할 수 없었던 것은 본 연구에서는 밝혀낼 수 없었으나 같은 계열의 약물이어도 약물의 성분의 차이에 따라 뇌신경 질환에서 효과가 달리 나타나는 것으로 보고되고 있고 투약 시기나 기간, 용량 등 많은 변수가 실험 결과에 영향을 미치므로 이에 대한 연구는 계속되어야 할 것으로 생각된다.

결론

쥐의 척수 손상 후, 임상에서 흔히 사용되는 2종의 statins을 손상 후 일주일 동안 위관 영양법으로 투여한 결과, simvastatin 투여 군에서 행동평가 및 조직학적, 면역 조직학적 평가에서 대조군에 비해 유의 있는 소견을 보여 simvastatin은 척수 손상 후 신경보호 작용이 있는 것으로 판단된다. 그러나 atorvastatin은 같은 statins 이지만 대조 군에 비해 특별히 나은 결과를 보이지 않았으며 서로 다른 약리작용이나 투여 용량의 차이 등에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC: A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. J

- Neurotrauma*, 12: 1-21, 1995.
2. **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*, 19: 5810-5822, 1999.
 3. **Di Napoli P, Taccardi AA, Oliver M, De Caterina R:** Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. *Eur Heart J*, 23: 1908-1921, 2002.
 4. **Fournier AE, Strittmatter SM:** Repulsive factors and axon regeneration in the CNS. *Curr Opin Neurobiol*, 11: 89-94, 2001.
 5. **Galandiuk S, Raque G, Appel S, Polk HC Jr:** The two-edged sword of large-dose steroids for spinal cord trauma. *Ann Surg*, 218: 419-425, 1993.
 6. **Hall ED, Springer JE:** Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx*, 1: 80-100, 2004.
 7. **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*, 23: 1366-1378, 2006.
 8. **Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA:** Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 356: 1627-1631, 2000.
 9. **Kim DH, Sohn HM, Kim JJ, et al:** Human umbilical cord blood infusion in paralyzed rats: histologic and behavioral alterations. *J Korean Soc Spine Surg*, 14: 8-16, 2007.
 10. **Kwon BK, Borisoff JF, Tetzlaff W:** Molecular targets for therapeutic intervention after spinal cord injury. *Mol Interv*, 2: 244-258, 2002.
 11. **Kwon BK, Fisher CG, Dvorak MF, Tetzlaff W:** Strategies to promote neural repair and regeneration after spinal cord injury. *Spine*, 30(Suppl 17): S3-S13, 2005.
 12. **Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W:** Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*, 27: 1504-1510, 2002.
 13. **Neuhaus O, Stuve O, Zamvil SS, Hartung HP:** Are statins a treatment option for multiple sclerosis? *Lancet Neurol*, 3: 369-371, 2004.
 14. **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*, 80: 1372-1382, 1999.
 15. **Pannu R, Barbosa E, Singh AK, Singh I:** Attenuation of acute inflammatory response by atorvastatin after spinal cord injury in rats. *J Neurosci Res*, 79: 340-350, 2005.
 16. **Pannu R, Christie DK, Barbosa E, Singh I, Singh AK:** Post-trauma Lipitor treatment prevents endothelial dysfunction, facilitates neuroprotection, and promotes locomotor recovery following spinal cord injury. *J Neurochem*, 101: 182-200, 2007.
 17. **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*, 158: 351-365, 1999.
 18. **Stepień K, Tomaszewski M, Czuczwar SJ:** Neuroprotective properties of statins. *Pharmacol Rep*, 57: 561-569, 2005.
 19. **Stirling DP, Khodarahmi K, Liu J, et al:** Minocycline treatment reduces delayed oligodendrocyte death, attenuates axonal dieback, and improves functional outcome after spinal cord injury. *J Neurosci*, 24: 2182-2190, 2004.
 20. **Thal SC, Engelhard K, Werner C:** New cerebral protection strategies. *Curr Opin Anaesthesiol*, 18: 490-495, 2005.
 21. **Vaughan CJ:** Prevention of stroke and dementia with statins: effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol*, 91: 23B-29B, 2003.
 22. **Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G:** Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*, 57: 1439-1443, 2000.

= 국문초록 =

목 적: Statins가 척수 손상 후 신경보호 작용이 있는지 확인하고자 하였다.

대상 및 방법: Sprague-Dawley 흰쥐 24마리의 흉추 T9/10에 Ohio State University (OSU) impactor를 이용하여 척수 손상을 시킨 후, 3군으로 나누어 제 1군은 simvastatin, 제 2군은 atorvastatin, 그리고 제 3군은 생리식염수를 위관 영양법(oral gavage)으로 각각 7일간 투여하였다. 행동평가는 수술 후 각각 2, 4, 7일 및 매주에 Basso, Bresnahan, and Beattie(BBB) score와 subscore를 이용하였으며, 감각 평가는 von Frey monofilament를 이용하였다. 수술 후 6주째 희생시킨 후 척수 조직을 채취하여 백색질과 회색질의 면적을 구하였으며, 회소돌기아교세포의 보존은 면역조직화학적 방법으로 알아보았다.

결 과: 6주째 평균 BBB score는 simvastatin 13.2 ± 0.1 , atorvastatin 11.8 ± 0.5 , 생리식염수 11.3 ± 0.2 이었고, BBB subscore는 각각 9.2 ± 1.1 , 4.8 ± 1.8 , 4.4 ± 1.4 이었다($p < 0.05$). 회색질의 보존은 각 군 간의 차이는 없었지만 백색질의 면적은 수상 중심부에서 각각 0.78 ± 0.05 , 0.5 ± 0.18 , $0.41 \pm 0.03 \text{ mm}^2$ 이었으며($p < 0.05$), simvastatin 치료 군에서 보존된 회소돌기아교세포의 수가 유의 있게 많이 관찰되었다($p < 0.05$).

결 론: 쥐의 척수 손상 후 simvastatin 투여 군에서 행동평가 및 조직학적으로 호전된 소견을 보여 simvastatin은 척수 손상 후 신경보호 효과가 있는 것으로 판단된다.

색인 단어: 급성 척수 손상, 신경보호, Simvastatin, Atorvastatin