

Gliotoxin에 의한 척수 뉴런의 손상이 운동유발전위에 미치는 영향

이경희 · 이배환

연세대학교 의과대학 임상의학연구센터 · 뇌연구소 · BK21 의과학사업단

Effects of the spinal injury induced by gliotoxin on motor evoked potentials

Kyung Hee Lee · Bae Hwan Lee

Medical Research Center, Brain Research Institute,
BK21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine

Abstract: Demyelinating lesions induced by intraspinal injection of gliotoxin have been studied in order to gain insights into reasons for failure of remyelination and to improve understanding of the axonal conduction disorders such as multiple sclerosis. The present study was conducted to determine whether there is any change in central conduction during demyelination and subsequent remyelination of the dorsal funiculus of the rat spinal cord after injection of gliotoxin, and furthermore, whether intraperitoneal administration of mexiletine, an antiarrhythmic and Na⁺ channel blocker, has any effect on recovery from demyelination. Male Sprague-Dawley rats were anesthetized with pentobarbital. Ethidium bromide was injected into the dorsal funiculus of the thoracic spinal cord (at the level of the 3rd thoracic vertebra; T3) of the rats to induce demyelination. Some of these rats received intraperitoneal injection of mexiletine every day after surgery. After 14 postoperative (p.o.) days, the rats were reanesthetized and subjected to motor evoked potential (MEP) recording. MEPs were recorded from the bipolar disk electrode placed upon the surface of the spinal cord at the level of the 6th thoracic vertebra (T6), while the contralateral motor cortex was stimulated by another disk electrode. There were two distinctively different negative and positive peaks in MEPs. Demyelination produced by gliotoxin resulted in conduction delay in MEPs. The rats received injection of mexiletine showed shortened MEP latencies compared to the rats which did not receive mexiletine. These results suggest that demyelination delays central conduction measured by MEPs and that systemic mexiletine may play a role in protecting neural tissues from demyelination.

Key words: neural injury, motor evoked potentials, gliotoxin, conduction

요약: 본 연구는 gliotoxin으로 손상된 쥐의 배측 삭의 신경전도 특성을 알아보기 위해 뇌 운동 피질을 자극하고 척수에서 운동 유발전위를 기록함으로써 탈수초화에 의한 손상이 운동 유발전위의 전도에 어떠한 영향을 미치는가를 확인하고자 하였다. 또한 sodium channel 차단제의 일종인 mexiletine은 뇌나 척수 손상에 대해 보호 작용을 하므로 이 약물이 탈수초화로 인한 운동유발전위의 변화에 어떠한 영향을 미치는가를 규명하고자 하였다. 실험 동물로는 Sprague-Dawley 수컷 흰쥐를 사용하였으며, pentobarbital을 복강 내에 주사하여 마취한 뒤 제 3 흉추 수준의 척수에 0.1%의 ethidium bromide를 주입하여 탈수초화를 유발시켰다. 이들 동물 중 일부에는 수술 후 매일 mexiletine을 복강 내 주사하였다. 한편 척수의 탈수초화로 유발된 손상으로 인한 전도성의 변화를 알아보기 위해 수술 후 14일에 운동유발전위를 기록하였다. 운동유발전위는 양극 원관 전극을 반대쪽 대뇌 운동 피질에 삽입하여 자극하면서 다른 원관 전극을 제 6 흉추 수준의 척수에 삽입하여 측정하였다. 운동유발전위는 초기 미약한 음극 편위(negative deflection)와 연이은 현저한 진폭의 음극파(negative peak)와 양극파(positive peak)로 구성되어 있었다. Gliotoxin을 주입한 집단에서는 운동유발전위의 잠복기가 대조집단에 비해 유의미하게 길어졌다.

교신저자: 이배환

연세대학교 의과대학 임상의학연구센터 및 뇌연구소, 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지

Tel: 02-361-8316

Fax: 02-365-5861

E-mail: bhlee@yumc.yonsei.ac.kr

탈수초화를 유발시킨 후 mexiletine을 주입한 동물에서는 운동유발전위의 잠복기가 그렇지 않은 집단에 비해 짧아지는 것을 관찰하였다. 이러한 결과로 보아 탈수초화는 운동유발전위의 잠복기를 느리게 할 뿐만 아니라 전신계로 주입된 mexiletine은 아마도 탈수초화로부터 신경조직을 보호하는 작용을 하리라 사료된다.

주요어: 신경손상, 운동유발전위, gliotoxin, 신경전도

서론

다발성 경화(multiple sclerosis)는 중추신경계 뉴런 축색의 수초가 없어지는 질환이다. 그렇지만 손상받은 축색은 끊어진 것이 아니며, 질환이 진행될수록 변성(degeneration)의 정도는 더 심해진다. 이 질환은 마비, 시맹(blindness), 무감각(numbsness) 등과 같은 증상을 수반하는데, 이는 관련된 신경전도 통로에서 전도의 차단(conduction block)으로 설명할 수 있다¹.

Gliotoxin을 척수 내에 주입하면 탈수초화(demyelination)로 인한 손상이 유발된다. 이는 다발성 경화와 같은 축색의 전도 이상 기전을 이해하기 위한 모델로 많이 사용되어 왔다. 탈수초화가 일어나는 국소 부위의 기능을 알아보는 데에는 전기생리학적인 방법이 이용될 수 있다. 고양이에 있어서 lysolecithin으로 유발된 탈수초화와 뒤이은 재수초화(remyelination)가 발생하는 동안 중추신경계에서의 전도성(conduction)을 전기생리학적으로 측정해보면 탈수초화 동안에는 전도성 차단이 나타나고, 자발적인 재수초화 동안에는 전도성이 회복된다^{2,3}.

쥐에 있어서 척수의 배측 삭(dorsal funiculus)은 국소적인 탈수초화를 연구하는데 널리 이용되고 있는데, 이는 약물 주입이 쉽고 재수초화의 억제⁴나 조직이식⁵과 같은 이차적인 조작이 용이하기 때문이다. 따라서 배측 삭의 백질 부위는 손상 부위를 잘 측정할 수 있고 손상 부위를 행동 장애의 정도와 관련시킬 수 있는 잇점도 있다. 하지만 설치류에서 백질의 기능은 잘 규명되어 있지 못하다. 대체로 쥐의 배측 삭은 대부분 상행성 구심 섬유(감각 섬유)로 구성되어 있다. 그러나 많은 종에서 이들 섬유의 손상에 따른 정확한 기능 장애는 잘 알려져 있지 않다^{6,9}. 어떤 의미에서 이들 상행성 섬유는 운동 피질을 사전프로그램(pre-program)시키는 체계의 일부를 구성할 가능성도 있다¹⁰⁻¹². 쥐에서 배측 삭의 나머지는 피질 척수(corticospinal tract)로서 이는 정교한 앞발가락 운동의 통제에 관여하는 것으로 생각된다. 따라서 이 섬유로가 손상되면 앞발을 제대로 사용하지

못하게 된다¹³⁻¹⁶. 그러므로 배측 삭은 감각정보만 전달한다고 생각하기 쉬우나 운동 성분도 많이 포함되어 있는 것이다. 이와 관련하여, Jeffery와 Blakemore¹⁷는 ethidium bromide(EB)를 척수에 주입한 후 발생한 보행장애의 장애가 자발적인 재수초화로 점차 사라져 감을 관찰하였다. 그러므로 배측 삭은 감각정보뿐만 아니라 운동정보도 전달하는 것으로 생각된다. 그렇지만 지금까지는 감각적 성분에 관한 전기생리학적 연구는 다소 수행되어 왔으나 운동 성분에 관한 것은 아직 잘 알려져 있지 않다.

따라서 본 연구에서는 gliotoxin으로 쥐의 배측 삭을 손상시키고 뇌 운동 피질을 자극하여 유발된 운동 유발전위(motor evoked potential: MEP)를 기록함으로써 탈수초화가 운동유발전위의 전도성에 어떠한 영향을 미치는가를 알아보고자 한다. 한편 sodium channel 차단제로서 중추신경계의 백질 부위의 손상에 대해 보호적인 작용을 하는 것으로 알려져 있는 mexiletine이¹⁸, 본 연구에서는 탈수초화로 인한 운동유발전위의 변화에 어떠한 영향을 미치는가를 알아보고자 한다.

방법

실험동물

실험동물로는 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐(300~350 g) 24마리를 사용하였으며, pentobarbital(45 mg/kg)을 복강 내에 주사하여 전신 마취한 후 atropine (0.8mg/kg)을 근육 주사하여 기도 분비물을 억제하였다. 수술현미경하에서 제 3 흉추 수준에서 척추후궁절제술(dorsal laminectomy)을 실시하고, 노출된 경막(dura)은 절단하였다. 탈수초화를 발생시키기 위해 0.1%의 ethidium bromide(EB; Sigma) 1 μ l를 Hamilton syringe에 연결된 미세 유리관을 이용하여 배측 삭 속으로 0.8 mm 깊이로 주입하였고(n=16), 대조군 동물에게는 1 μ l의 생리식염수를 주입하였다(n=8). 수술이 끝난 쥐는 마취에서 회복시켜 쥐장으로 돌려보냈다.

Sodium channel 차단제인 mexiletine이 탈수초화로 인한 운동유발전위의 변화에 미치는 효과를 알아보기 위해 실험군 중 일부의 동물은 수술 후 매일 mexiletine (80 mg/kg, i.p.)을 주사하였다(n=8).

운동유발전위(MEP)의 기록

척수의 탈수초화로 유발된 손상으로 인한 전도성의 변화를 알아보기 위해 수술 후 14일에 MEP를 기록하였다. 모든 동물에게 다시 pentobarbital(45 mg/kg)을 복강 내에 주사하여 전신 마취한 후 atropine(0.8 mg/kg)을 근육 주사하여 기도 분비물을 억제하였다. 우측 대뇌동맥과 정맥에 삽관하여 동맥 혈압 및 맥박을 측정·감시하였으며, 기관절개술로 기관내 삽관하고 pancuronium bromide(Unaclone, 1.0 mg/kg)를 정맥 주사하여 근육을 충분히 이완시킨 후 인공호흡기(Model, 683, Harvard Apparatus, South Natick, MA, U.S.A.)로 호흡을 일정하게 유지시키면서, CO₂ 측정기(Normocap 200, Datex, Finland)로 호기중 CO₂ 농도를 측정·감시하였다. 실험을 진행하는 동안 항문 체온을 36~37°C로 유지하였다. 기록 자극의 강도에 따른 MEP의 파형 변화를 알아보기 위해서, 각 피험 동물을 정위 수술대(stereotaxic frame)에 고정시킨 후, 자극 대측의 전두 두정부(frontoparietal) 영역을 두개절제(craniectomy)하였다. 두개절제의 범위는 전정(bregma)에서 외측으로 4 mm, 후측으로 7 mm이었다. 즉, 가로(bregma에서 외측으로)가 4 mm이고 세로(bregma에서 후측으로)가 7 mm인 직사각형 범위 안의 전두 두정부 영역을 두개절제하였다. 대조(cisterna magna)를 개방하여 뇌척수액을 방출시켰다.

대뇌 운동피질 자극 시 특수한 전극(NE-120, Rhodes Medical Instruments, U.S.A)을 사용하였다. 이 전극은 대뇌피질에 1.4 mm 직경의 원판을 접촉시켜서 기준 전극(reference electrode)으로 하고, 이 원판의 중심부에는 0.2 mm의 두께와 1.0 mm 길이의 절연된 심이 돌출되어 있어 이를 대뇌 피질에 삽입하게 제작되었다. 이 전극을 전류의 방향이 추체 세포의 배열방향과 같게 하여 원판을 양극으로 경막 외에 접촉시키고 중심 부위에 돌출된 심의 첨단을 0.5 mm 벗겨서 음극으로 뇌 내에 삽입하여 자극 전극으로 사용하였으며, 자극 절연기(A365D stimulus isolator, World Precision Instruments Inc, New Haven, Connecticut, U.S.A.)에 연결시켜 자

극 전류의 크기를 결정하고, 맥과 발생기(Pulsemaster A300, World Precision Instruments, Inc, New Haven, Connecticut, U.S.A.)로 단일 정방형 맥파를 1~4 Hz의 빈도로 0.1 msec 동안 자극하였다. 자극용량은 0.4 mA에서 시작하여 점차 증가시켜 가면서 그 자극 용량의 변화에 따른 파형의 변화를 관찰하였다.

MEP의 측정은 먼저 수술현미경하에서 제 6 흉추 부위를 노출시키고 자극전극과 동일한 특수 전극(NE-120, Rhodes Medical Instruments, U.S.A.)을 사용하였다. 배측 삭의 위치가 척수의 배측 정중 부위로부터 0.7~0.8 mm 아래에 위치하므로 원판의 중심부에 있는 0.2 mm의 두께와 1.0 mm 길이의 절연된 심을 활성전극으로 쓸 수 있게 제작되었다. 따라서 이 전극을 제 6 흉추 부위의 척수에 삽입한 후 운동피질을 자극하여 유발된 전위를 기록하였다. 유발된 전위는 CED에 연결된 IBM-compatible 586 computer에서 spike2 프로그램을 이용하여 기록하였다. 여파(filter)는 30~3,000 Hz, 증폭(amplification)은 5~10만 배 하였으며, 평균(averaging)은 30~300회로 하였다.

조직검사

MEP를 기록한 후 실험동물을 pentobarbital로 다시 마취한 뒤 심장의 상대동맥을 통해 0.9 %의 생리식염수와 4 % glutaraldehyde가 포함된 PBS 용액(pH 7.4)을 주입하여 환류시켰다. 환류 후 gliotoxin을 주입한 부위의 척수를 적출하여 동결시킨 뒤, cryotome(Micron, Germany)을 이용하여 4~5µm씩 절편을 내었다. 절편은 Luxol Fast Blue로 염색하여 관찰하였다.

통계분석

모든 계측치는 평균±표준오차로 기록하였으며, 각 그룹간의 MEP 잠복기(latency)와 정점(peak)값은 one-way ANOVA 검사를 실시한 후 사후분석으로 Tukey의 HSD 검사를 사용하여 각 실험군사이의 차이를 분석하였다.

결 과

대뇌의 운동 피질을 자극하고 반대쪽 제 6 흉추 수준의 척수에서 유발된 MEP를 측정하여 분석한 결과, 초

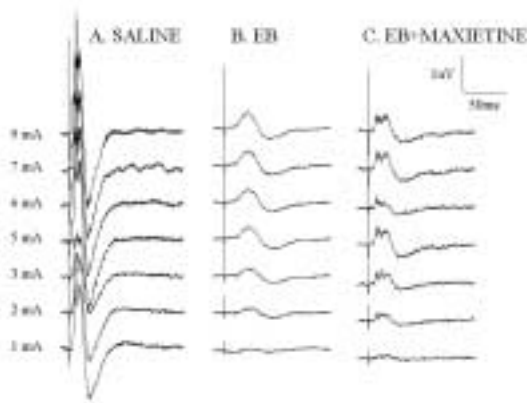


그림 1. Gliotoxin에 의한 척수 손상 및 mexiletine 주입에 따른 운동유발전위(MEP) 파형의 변화. MEP는 대측 운동피질을 자극하고 제 6 흉추 수준에서 포착하였다. 자극의 강도에 따른 파형의 변화를 나타내며 잠복기와 진폭의 차이를 확인할 수 있었다.

기 미약한 초기파(negative deflection)와 연이어 나타나는 큰 진폭의 N1(negative peak)과 P1(positive peak)으로 구성되어 있었다. 각 집단 8마리씩 MEP를 측정할 결과 모든 실험 군에서 MEP의 파형이 구분 가능할 정도로 차별화 되는 것을 관찰할 수 있었다(그림 1). 이 중에서 운동 피질 자극시 일정한 파형을 보이는 6mA의 자극 강도에서 잠복기와 진폭의 평균값을 구하고 그룹간의 측정치들을 비교하였다.

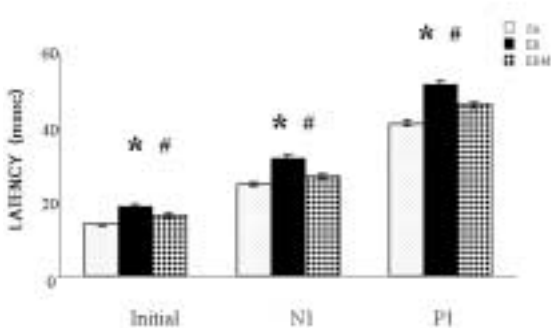


그림 2. 운동유발전위(MEP) 잠복기의 비교. 척수손상 후 운동유발전위 측정시 나타나는 초기파, N1, P1의 잠복기를 비교한 그래프로 EB 주입군(EB)은 생리식염수를 주입한 대조군(SA)에 비해 느려졌지만, EB 주입 후 mexiletine 투여군(EBM)의 경우 모든 파에서 잠복기가 유의미하게 짧아지는 것을 확인할 수 있었다. (* ; EB와 SA 사이의 통계적 유의한 차, # ; EB와 EBM 사이의 통계적 유의한 차를 나타냄).

표 1. Gliotoxin에 의한 척수 손상 및 mexiletine주입에 따른 전도속도의 비교. 대조군에 비하여 [EB 투여군]과 [EB+mexiletine 투여군]은 전도속도가 현저히 감소됨을 확인하였으나, [EB+mexiletine 투여군]은 [EB 투여군] 보다 전도속도가 회복됨을 관찰할 수 있었다.

전도속도	Saline 투여군	EB 투여군	EB+mexiletine 투여군
초기파	17.09 ± 2.07(m/sec)	7.49 ± 1.14(m/sec)	9.74 ± 1.22(m/sec)

운동유발전위(MEP)

잠복기(latency): 수술 후 14일째 생리식염수(saline) 투여군의 MEP 잠복기는 초기파 3.92 ± 0.38 msec, N1 14.74 ± 1.26 msec, P1 31.47 ± 2.07 msec이었고, EB 투여군의 경우 초기파 8.69 ± 2.19 msec, N1 21.90 ± 2.88 msec, P1 41.73 ± 3.53 msec로 식염수 투여군에 비해 gliotoxin 약물로 야기된 탈수초화로 인해 전도도가 느려짐을 관찰할 수 있었다. 반면 EB 주입 후 mexiletine을 투여한 [EB+mexiletine]집단의 경우 초기파 6.58 ± 1.37 msec, N1 17.12 ± 1.93 msec, P1 36.22 ± 3.20 msec로 잠복기가 EB 집단에 비해 통계적으로 유의미하게 짧아짐을 관찰할 수 있었다. 따라서 식염수 투여군 보다는 잠복기가 길지만 [EB+mexiletine]집단의 경우 EB 투여군과 비교 시 초기파뿐만 아니라 N1, P1 모두에서 잠복기가 유의미하게 짧아짐을 확인할 수 있었다(그림 2). 이를 전도속도로 환산하여 나타내면 식염수를 주입한 대조군은 17.2 ± 2.07 m/sec였고, EB 투여군의 경우 7.49 ± 1.14 m/sec로 현저한 전도속도 감소가 일어났으나, mexiletine을 처치한 [EB+mexiletine]집단은 9.74 ± 1.22 m/sec로 전도속도가 어느 정도 회복이 되는 것을 관찰할 수 있었다(표 1).

진폭(amplitude): 대조군인 식염수 투여군에서 MEP의 진폭은 N1 3.11 ± 0.7 uV, P1 5.92 ± 0.15 uV로 높았다. 그러나 EB 투여군의 경우 N1 0.78 ± 0.26 uV, P1 1.49 ± 0.49 uV로 현저히 진폭이 줄어들음을 확인하였으며, 또한 [EB+mexiletine]집단에서는 N1 0.63 ± 0.3 uV, P1 1.16 ± 0.57 uV로 EB그룹과 비슷한 양상으로 여전히 진폭이 줄어들음을 확인하였다. 따라서 잠복기와는 달리 진폭에 있어서는 EB군과 [EB+mexiletine]군이 대조군과는 차이를 보이며 현저하게 줄어들음을 관찰할 수 있었으나, 이들 두 그룹간에는 별다른 진폭의 차이를 관찰할 수 없었다(그림 3).

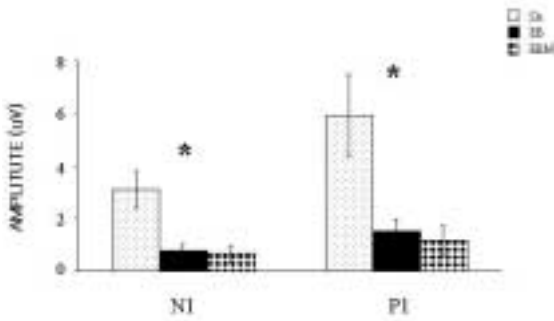


그림 3. 운동유발전위(MEP) 진폭의 비교. 운동유발 측정시 나타나는 N1, P1의 진폭은 EB주입 집단(EB)과 EB주입 후 mexiletine투여 집단(EBM) 모두에서 대조군(SA)과 비교시 현저하게 낮아짐을 확인할 수 있었고, EB주입 집단과 EB주입 후 mexiletine투여 집단간의 차이를 관찰할 수 없었다. (* ; SA와 EB, SA와 EBM 사이의 통계적 유의한 차를 나타냄).

조직검사

조직검사 결과 많은 수의 debris로 가득 찬

macrophage들이 손상의 중심부임을 나타내었으며, 식염수 투여군에서는 약물 투여과정에서 일어나는 물리적 손상으로 생각되는 세포의 매우 미약한 소실만을 관찰할 수 있는 반면에 EB 투여군의 경우 배측 삭의 백질 부위 세포들이 탈수초화되어 있음을 관찰할 수 있었다. [EB+mexiletine] 투여군은 EB 투여군에 비해 탈수초화 부위가 훨씬 줄어들었다(그림 4).

논 의

탈수초화는 일반적인 중추신경계의 조직상 변화를 일으키는 현상으로, 이런 변화 중 하나인 수초의 소실은 영향을 받은 축색을 따라 전도성이 붕괴되어 일반적인 전도성 차단 현상을 일으켜 운동장애를 유발할 수 있다. 본 연구의 결과 EB를 척수의 백질 부위에 주입하였을 때 MEP의 잠복기가 느려진 것으로 나타난 바와 같이 신경 전도가 감소한다는 것을 입증하였다.

EB는 특히 축색으로 둘러싸인 세포의 세포막을 녹이는 lysoclecin과는 달리 DNA intercalating agent로서 일

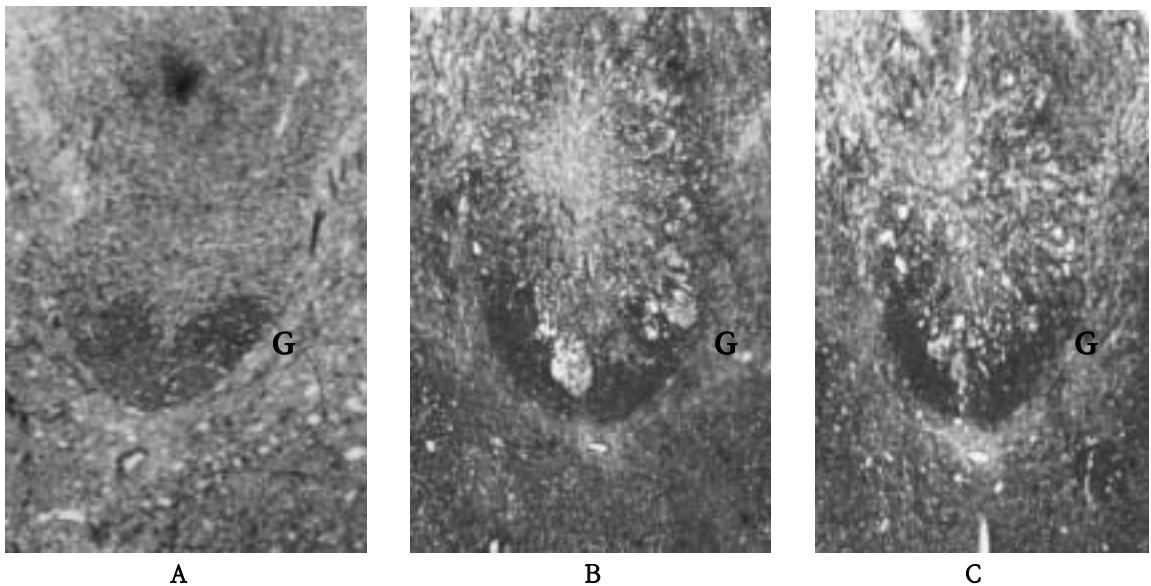


그림 4. Luxol Fast Blue를 이용한 척수 백질 부위의 탈수초화 정도의 비교. A. 생리식염수 주입 후 14일째 제 3 흉추 수준에서 Luxol Fast Blue 염색을 한 척수 조직. 일반적인 탈수초화 염색법인 Luxol Fast Blue 염색의 경우 수초는 청색으로 신경세포의 경우 분홍색으로 염색된다. 백질 부위에 적은 세포 손상은 보이나 탈수초화는 일어나지 않음을 관찰할 수 있었다. B. EB를 주입한 후 14일째 Luxol Fast Blue 염색을 한 척수 조직. 등쪽 백질 부위에 debris로 가득찬 macrophage가 손상부위에 많이 존재하며 세포가 조밀하게 채워져 있으나 탈수초화가 일어난 부위가 넓게 존재함을 관찰할 수 있었다. C. EB를 주입한 후 매일 mexiletine을 복강 주사한 다음 14일째에 Luxol Fast Blue 염색을 한 척수 조직. 매일 mexiletine을 복강내 주사한 그룹으로 EB만을 투여한 그룹보다는 그 범위가 좁게 나타나 탈수초화가 적게 일어났거나 재수초화가 진행 중인 것으로 사료된다. (G는 척수의 gray matter를 나타냄).

차적으로 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)를 죽임으로써 탈수초화를 유도하는 작용을 하여 점차적으로 축색 및 Schwann cell의 퇴행을 유발시키는 gliotoxin 약물 중 하나이다¹⁹. 따라서 EB는 척수 내에 주입하면 허혈과 축색의 손상을 야기시키는데, 그 예로 실험동물의 백질에 EB를 주입하면 거의 대부분 퇴행화된 축색들이 관찰된다^{20, 21}. 많은 gliotoxin 중에서 EB는 약물에 의해 야기되는 탈수초화 효과가 주입 후 시간이 어느 정도 경과한 후부터 나타나며, 따라서 결과적으로는 주입과정에서 일어날 수 있는 손상의 효과로부터 탈수초화의 효과를 명확히 구분할 수 있다. 이러한 gliotoxin의 효과에 의해 일어난 탈수초화는 많은 섬유유에서 전도속도 차단을 야기하게 되고, 이러한 양상은 척수 손상 후 역행성 기록(antidromic recording)법을 이용한 연구에 의해서 많이 관찰되었다²². 또한 이들 약물에 의해 유도된 탈수초화의 결과들은 손상부위의 섬유유이 조밀하게 남아 있으나 수초가 다소 많이 손상된 것을 조직검사를 통하여 확인함으로써 더욱 확실시된다³. 따라서 탈수초화 동안의 전도속도 차단은 손상부위의 축색에서 야기된 반복적으로 일어나는 전도성의 붕괴와 관계가 있으리라 생각된다²³.

퇴행성 섬유유의 전도성 회복은 말초신경계와 중추신경계에서 전기생리학적 측면에 의해서 많은 연구가 이루어져 왔는데, 이에 따르면 내인성 Schwann 세포나 희소돌기아교세포들의 재수초화가 전도속도를 증가시키는데 관련이 있음을 지지하였다²⁴. 또한 본 연구의 전기생리학적 측면에서 EB를 주입한 집단에서 전도속도가 더 느려져 대조군과는 다른 양상을 보였으며, 이 집단에서는 또한 많은 섬유유에서 퇴행과정이 일어났으며 잠복기 역시 길어지는 현상을 나타내었다²⁰. 그러나 EB를 주입한 후 mexiletine을 매일 복강 주사한 집단에서는 잠복기가 EB만을 주입한 집단보다 짧아지는 것으로 보아 EB의 독성으로부터 신경세포들이 보호되어졌거나 빠른 재수초화가 일어난 것으로 사료된다. 행동적 연구에 따르면, EB를 주입한지 14일 정도가 지나면 탈수초화의 효과가 최고치에 달하여 운동기능장애가 극심해지고 그 후 시간이 경과함에 따라 자연적인 회복이 발생하여 기능적 측면에서 의미있게 재수초화 현상이 일어남을 지지하였다¹⁷.

한편, 본 연구결과에 의하면 EB를 주입하였을 때 진폭이 감소하였으며, 잠복기와는 달리 mexiletine을 주입

하여도 감소된 진폭은 더 이상 회복되지 않았다. 현재까지 이러한 현상에 대한 만족할 만한 설명은 없다. 다만 추정할 수 있는 것은 척수의 백질 내에 gliotoxin을 주입함으로써 인해 세포의 탈수초화뿐만 아니라 사멸도 어느 정도 일어나 진폭이 감소되는 것으로 생각된다. 또한 mexiletine의 주입으로 사멸된 신경세포의 축색 자체가 재생되는 것이 아니라 수초가 재생되는 것이기 때문에 감소한 진폭이 더 이상 회복되지 않은 것으로 생각된다.

Mexiletine이 탈수초화된 축색의 전도성을 증진시키는 기전은 불분명하다. 그렇지만 만성적 퇴행성 척수의 축색에는 점차적으로 sodium channel의 농도가 감소되어가고²⁵, 탈수초화된 세포에 있어서 척수와 말초신경의 내인성 수초를 형성하는 세포에 의하여 sodium channel은 새로이 형성되는 랑비에르 결절(Ranvier node)에 축적된다는 것이 알려져 있다^{26, 27}. 이때 mexiletine은 sodium channel 차단제로서 sodium-calcium exchanger의 상반작용을 감소시켜 세포의 calcium 유입을 막는 작용을 함으로써²⁸ 세포의 손상으로부터 중추신경계의 백질을 보호하는 작용을 하는 것으로 추정된다. 본 연구에서는 다른 항 부정맥(antiarrhythmic) 약물들과 함께 중추신경계와 말초신경계 모두에 영향을 미쳐 보호작용을 하는 것으로 알려져 있는²⁹ mexiletine을 국소적 탈수초화를 야기시키는 만성적 척수 손상 모델에 주입하였는데, mexiletine을 주입하지 않은 모델과 비교 시 전기생리학적 측면에서 잠복기가 짧아져 전도속도가 빨라지는 현상을 확인함으로써 mexiletine의 효과가 전도성 회복을 증진시키는데 관여함을 확인하였다. 따라서 EB와 mexiletine 약물을 주입한 집단에서는 EB만을 주입한 집단보다 탈수초화와 뒤이은 재수초화가 빠르게 일어나는 것으로 보아 mexiletine이 중추신경계의 보호적 작용을 하는 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 연세대학교 의과대학 1998년도 교수연구비에 의하여 이루어졌다(과제번호: 1998-05호).

참고문헌

1. McDonald, W. I. & Halliday, A. M., Diagnosis and classification of multiple sclerosis, *British Medical Bulletin*, 33, 4-9 (1977).
2. Smith, K. J., Blakemore, W. F., & McDonald, W. I. Central remyelination restores secure conduction. *Nature*, 280, 395-396 (1979).
3. Smith, K. J., Blakemore, W. F., & McDonald, W.I. The restoration of conduction by central remyelination. *Brain*, 104, 383-404 (1981).
4. Blakemore, W. F. & Patterson, R. C. Suppression of remyelination in the CNS by X-irradiation. *Acta Neuropathologica (Berl)*, 42, 105-113 (1978).
5. Blakemore, W. F., Crang, A. J., & Franklin, R. J. M. Transplantation of glial cells. In: Kettenmann, H. & Ranson, B.R., editors. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press, pp. 869-882 (1995).
6. Wall, P. D. The sensory and motor role of impulses travelling in the dorsal columns towards cerebral cortex. *Brain*, 93, 505-524 (1970).
7. Eidelberg, E., Woolf, B., Kreinick, C. J., & Davis, F. Role of the dorsal funiculi in movement control. *Brain Research*, 114, 427-438 (1976).
8. Davidoff, R. A. The dorsal columns. *Neurology*, 39, 1377-1385 (1989).
9. Glendinning, D. S. & Vierck, C. J. Jr. Lack of a proprioceptive deficit after dorsal column lesions in monkeys. *Neurology*, 43, 363-366 (1993).
10. Dubrovsky, B., Davelaar, E., & Garcia-Rill, E. The role of dorsal columns in serial order acts. *Experimental Neurology*, 33, 93-102 (1971).
11. Melzack, R. & Bridges, J. A. Dorsal column contributions to motor behavior. *Experimental Neurology*, 33, 53-68 (1971).
12. Melzack, R. & Southmayd, S. E. Dorsal column contributions to anticipatory motor behavior. *Experimental Neurology*, 42, 274-281 (1974).
13. Castro, A. J. Motor performance in rats. The effects of pyramidal tract section. *Brain Research*, 44, 313-323 (1972).
14. Kalil, K., & Schneider, G. E. Motor performance following unilateral pyramidal tract lesions in the hamster. *Brain Research*, 100, 170-174 (1975).
15. Reh, T. & Kalil, K. Functional role of regrowing pyramidal tract fibers. *Journal of Comparative Neurology*, 211, 276-283 (1982).
16. Schrimsher, G. W., & Reier, P. J. Forelimb motor performance following dorsal column, dorsolateral funiculi or ventrolateral funiculi lesions of the cervical spinal cord in the rat. *Experimental Neurology*, 120, 246-276 (1993).
17. Jeffery, N. D. & Blakemore, W. F. Locomotor deficits induced by experimental spinal cord demyelination are abolished by spontaneous remyelination. *Brain*, 120, 27-37 (1997).
18. Stys, P. K. & Lesiuk, H. Correlation between electrophysiological effects of mexiletine and ischemic protection in central nervous system white matter. *Neuroscience*, 71(1), 27-36 (1996).
19. Woodruff, R. H. & Franklin, R. J. M. Demyelination and remyelination of the caudal cerebellar peduncle of adult rats following stereotaxic injections of lysolecithin, ethidium bromide, and complement/anti-galactocerebroside: a comparative study. *Glia*, 25, 216-228 (1999).
20. Blakemore, W. F. Ethidium bromide induced demyelination in the spinal cord of the cat. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 8, 365-375 (1982).
21. Graca, D. L., & Blakemore, W. F. Delayed remyelination in rat spinal cord following ethidium bromide injection. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 12, 593-605 (1986).
22. Felts, P. A., & Smith, K. J. Conduction properties of central nerve fibers remyelinated by Schwann cells. *Brain Research*, 574, 178-192 (1992).
23. McDonald, W. I. & Sears, T. A. The effects of experimental demyelination on conduction in the central nervous system. *Brain*, 93, 583-598 (1970).
24. Utzschneider, D. A, Archer, D. R., Kocsis, J. D. Waxman, S. G. Transplantation of glial cells enhances action potential conduction of amyelinated spinal cord axons in the myelin-deficient rat. *Neurobiology*, 91, 53-57 (1994).
25. Black, J. A., Felts, P., Smith, K. J., Kocsis, J. D., & Waxman, S. G. Distribution of sodium channels in chronically demyelinated spinal cord axons: Immunoultrastructural localization and electrophysiological observations. *Brain Research*, 544(1), 59-70 (1991).
26. Ritchie, J. M., Rang, H. P., & Pellegrino, R. Sodium and potassium channels in demyelinated and remyelinated mammalian nerve. *Nature*, 294, 257-259 (1981).
27. Weiner, L. P., Waxman, S. G., Stohman, S. A., & Kwan, A. Remyelination following viral-induced

- demyelination: Ferric ion-ferrocyanide staining of nodes of Ranvier within the CNS. *Annals of Neurology*, 8(6), 580-583 (1980).
28. Demirpence, E., Caner, H., Bavbek, M., & Kilinc, K. Antioxidant action of the antiarrhythmic drug mexiletine in brain membranes. *Japanese Journal of Pharmacology*, 81(1), 7-11 (1999)
29. Jett, M. F., McGuirk, J., Waligora, D., & Hunter, J. C. The effects of mexiletine, desipramine and fluoxetine in rat models involving central sensitization. *Pain*, 69(1-2), 161-169 (1997).