

허혈성 척수 손상의 동물실험모델에서 Trimetazidine의 척수 보호효과

최 주 원* · 김 미 혜* · 오 태 윤* · 한 진 수** · 김 종 성** · 이 수 윤*** · 장 운 하*

= Abstract =

Protective Effects of Trimetazidine in a Rabbit Model of Transient Spinal Cord Ischemia

Ju Won Choe, M.D.*, Mee Hea Kim, M.D.*, Tae Yun Oh, M.D.*, Jin Soo Han, D.V.M., Ph.D.**,
Jong Sung Kim, D.V.M., M.S.**, Su Yun Lee***, Woon Ha Chang, M.D.*

Background: Paraplegia remains unresolved as the most dreaded operative complication with surgical treatment of descending thoracic and thoracoabdominal aortic diseases. In this study, the neuroprotective effect of trimetazidine that has been used clinically for ischemic heart disease was investigated in a rabbit spinal cord ischemia model. **Material and Method:** Thirty-three New Zealand white rabbits were randomized as follows: control group undergoing abdominal aortic occlusion but receiving no pharmacologic intervention(Group 1, n=17); TMZ group(Group 2, n=16) receiving 3 mg/kg trimetazidine intravenously before the occlusion of the aorta. Ischemia was induced by clamping the abdominal aorta just distal to the left renal artery for 30 minutes. Neurologic status was assessed at 2, 24, and 48 hours after the operation according to the modified Tarlov scale, then the lumbosacral spinal cord was processed for histopathologic examinations 48 hours after the final assessment. **Result:** The average motor function score was significantly higher in the TMZ group(3.20 ± 0.77 vs 1.13 ± 1.25 at 2 hours, 3.50 ± 0.76 vs 1.45 ± 1.57 at 24 hours, and 3.91 ± 0.30 vs 1.86 ± 1.86 at 48 hours after operation; p value ≤ 0.05). Histologic observations were correlated with the motor scores. **Conclusion:** The results suggested that trimetazidine reduced spinal cord injury during aortic clamping and that it may have clinical utility for the thoracoabdominal aortic surgery:

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:255-60)

Key Words: 1. Trimetazidine
2. Spinal cord ischemia
3. Aorta, Thoracoabdominal

*성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 흉부외과

Department of Thoracic and cardiovascular surgery, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

**삼성생명과학연구소 실험동물연구실

Department of Laboratory Animal Research, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

***이화여자대학교 의과대학 의학과

Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

† 대한흉부외과학회 제33회 추계학술대회 포스터 발표 논문, 강북삼성병원 효석연구기금 일부 지원 논문

논문접수일 : 2002년 2월 6일 심사통과일 : 2002년 4월 3일

책임저자 : 장운하(110-746) 서울시 종로구 평동 108번지, 강북삼성병원 흉부외과. (Tel)02-2001-2151, (Fax)02-2001-2148

E-mail : WHChang123@hanmail.net

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

흉부 또는 흉복부 대동맥의 수술 시 발생하는 척수의 허혈성 손상은 양측 하지 마비와 같은 회복이 어렵고 환자에게 중증의 장애를 남기는 신경학적 결손을 유발할 수 있다. 이러한 하지의 신경학적 결손의 발생율은 보고자에 따라 다르지만, 3.8%~17.6%로 비교적 높다¹⁾. 흉복부 대동맥 수술시 척수의 허혈성 손상의 원인은 수술 중 척수 혈류에 관여하는 중요한 늑간동맥의 차단, 원위부 대동맥에 불충분한 혈액 공급, 대동맥 차단 시간의 연장, 수술 전후의 저혈압, 대동맥 차단 시 상부 대동맥의 고혈압, 뇌척수액압의 상승 등이며 재관류로 인한 이차적인 손상으로 비가역적이며 지속적인 손상이 일어날 수 있다²⁾.

이러한 손상의 정도를 줄이기 위해서 단락이나 보조 순환을 이용하여 혈액 공급이 차단된 부위에 혈액을 공급하거나, 뇌척수압을 줄이기 위한 배액술 등을 이용하기도 하고 척수의 허혈성 손상을 예방하기 위해 중요한 늑간동맥을 인조 혈관에 재이식하는 방법 등을 사용하기도 한다. 또한 척수의 허혈성 손상에 대하여 보호 효과를 가지는 여러 약제들에 대하여 연구가 진행되고 있는데, 이러한 약제로는 항간질약제인 Pentobarbital³⁾, Corticosteroids, 항산화효과가 있는 Vitamine C&E⁴⁾, recombinant Superoxide dismutase⁵⁾ 이외에도 Riluzole⁶⁾, Adenosine⁷⁾, Timetazidine⁸⁾ 등이 있다.

Trimetazidine[1-(2,3,4-trimethoxybenzyl) piperazine dihydrochloride](이하 TMZ)은 대사조절을 통한 허혈성 심근 질환의 치료제로 그 작용 기전은 지방산의 산화반응을 억제하고 포도당의 산화반응을 촉진하여 산소 소모의 효율성을 증가시키고, 인크레아틴의 분비를 감소시키어, 항산화효과를 나타내게 된다^{9~11)}. 이러한 약리학적 작용으로 허혈성 심근 질환에서 심근보호효과를 나타내며^{12,13)}, 미세혈액순환을 좋게하며¹⁴⁾, 관상동맥우회수술에서는 심근보호효과를 나타낸다^{15,19)}. 본 실험에서는 이러한 TMZ의 약리학적 작용기전을 이용하여 척수의 허혈성 손상에 대한 보호효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

실험동물 관리

본 연구는 삼성생명과학연구소 동물 실험실의 시설을 이용하였으며 실험 동물은 체중 2.5~3.5 kg 범위의 뉴질랜드 흰토끼를 사용하여 대조군 17마리(Group 1), 실험군 16마리(Group 2)로 나누어 시행하였다. 모든 동물은 실험 전후로 실험동물의 사용과 관리에 관한 NIH(National Institute of Health) 지침서(Guide for the care and use of Laboratory animals, published by the NIH)에 준해서 시행하였다.



Fig. 1. Cross clamp of the abdominal aorta

마취 및 수술 방법

마취는 ketamine(40 mg/kg)과 xylazine(5 mg/kg)을 근주하여 유도하였으며, 수술 중 각각 절반 용량을 추가 근주하여 마취를 유지하였다. 자가 호흡 상태에서 안면마스크를 통해 3 L/min로 산소를 공급하였고 심전도 모니터를 하였으며 이개동맥(ear artery)을 삽관하여 혈압을 관찰하였다. 수술 중 1~2회 동맥혈가스분석을 시행하여 동맥혈 산소농도와 호흡상태를 감시하였다. 수술 중 직장 내 체온을 측정하면서 보온램프를 이용하여 토끼의 정상체온(38~39°C)을 유지하였다. 수액은 생리식염수를 이개 정맥(ear vein)을 통하여 25 ml/hr로 정주하였다. 복부 절개 전 진통제인 butorphanol 0.1 mg/kg와 항생제인 cefazolin 50 mg/kg을 근주하였다. 대동맥 차단 전에 heparin 150 u/kg를 정주하였다. 또한 수술 도중 평균 동맥 혈압이 60 mmHg 이하인 경우 ephedrine 2 mg을 정주하였으며, 심실빈맥이 발생한 경우는 lidocaine 4 mg을 정주하여 안정적인 혈압과 맥박을 유지하고자 하였다.

수술은 정중개복을 하여 복부대동맥을 노출한 후 좌측 신동맥 기시 직하부에서 혈관 검자를 이용하여 복부 대동맥 혈류를 30 분간 차단하여 척수에 허혈성 손상을 유발하였다(Fig. 1). 대동맥 검자 전 실험군에서는 TMZ(한국 세르비에(株) Vastinan[®] 경구제제 순도 100% 원료)을 50 mg/ml 농도로 희석하여 3 mg/kg로 정주하였고 대조군에서는 동량의 생리식염수를 정주하였다. 30분간의 대동맥 혈류 차단 후 혈관 검자를 제거하고 복부 대동맥 혈류 재개와 복부 장기 손상 및 출혈 유무를 확인한 후에 복부 절개 부위를 봉합하였다. 수술이 끝난 후 1 시간 이상 감시장치를 통하여 관찰하고 수술 2시간 쯤 신경학적 검사 후 사육시설로 옮겨 관찰하였다.

운동능력의 평가

실험 후 토끼의 신경학적 검사는 Modified Talrov scale(Table

Table 1. Modified Tarlov Scale

0 : Spastic paraplegia and no movement of the lower limbs
1 : Spastic paraplegia and slight movement of the lower limbs (poor function, weak antigravity movement only)
2 : Good movement of the lower limbs but unable to stand (some function with good antigravity strength, but inability to draw legs under body or hope)
3 : Able to stand but unable to walk normally (ability to draw legs under body and hope, but not normally)
4 : Complete recovery (Normal movement)

1)을 기준으로 이루어졌으며, 수술 2시간 후, 24시간 후, 48시간 후에 각각 이루어졌다.

조직의 적출

수술 48시간이 경과하면 신경학적 검사 후 조직 적출을 시행하였다. 처음 수술과 동일한 방법으로 마취한 후 10% neutral formalin을 심장 내 주사하여 사망 유도한 후 척수를 요추 부위에서 적출하였다. 척수 조직은 약 2주간 formalin에서 고정하였으며 그 후 H-E 염색하여 관찰하였다. 조직에서의 평가는 운동신경원이 존재하는 척수의 전각(anterior horn)에서의 신경핵의 구조와 핵용해(karyolysis)와 염증세포의 침윤 정도에 의해 평가되었다.

통 계

실험에 의해 얻어진 자료는 SPSS for Window version 9.0을 이용하여 One-way analysis와 Independent-samples t-test를 통하여 분석하였으며, 유의수준 5%를 기준으로 유의성 여부를 검사하였다.

결 과

실험 동물은 수술 2시간 후, 24시간 후, 48시간 후에 각각의 Modified Talrov scale을 측정하였고(Table 1), 관찰된 Modified Talrov scale을 시간에 따라 정리하였다(Table 2).

실험의 결과를 One-way analysis 시행한 결과, 대조군의 Modified Talrov scale의 점수는 수술 직후 1.13±1.25, 24시간 후 1.45±1.57, 48시간 후 1.86±1.86이었으며, 실험군의 점수는 수술 직후 3.20±0.77, 24시간 후 3.50±0.76, 48시간 후 3.91±0.30으로 판정되었으며, 시간에 따른 Independent paired t-test 시행한 결과, p-value는 세 가지의 시간대 결과 모두에서 0.05이하로 판정되어 유의수준 5%에서 통계적 유의한 차이가 발견되었다. 대조군은 실험 도중 2마리, 수술 직후 4마리, 술후 1일째 4마리가 사망하여 58.8%의 사망률을 보였으며 총 7마리가 조직적출에 성공하였다. 실험군은 실험 도중

Table 2. Neurologic damage of control and TMZ groups 2, 24 and 48 h after ischemia

groups	n	Modified Talrov Scale					Average motor score
		0	1	2	3	4	
control group 17							
2 h	15	7	1	6		1	1.13 ± 1.25
24 h	11	4	3	1	1	2	1.45 ± 1.57
48 h	7	3		1	1	2	1.86 ± 1.86
TMZ group 16							
2 h	15			3	6	6	3.20 ± 0.77
24 h	14			2	3	9	3.50 ± 0.76
48 h	11				1	10	3.91 ± 0.30

1마리, 수술 직후 1마리, 술후 1일째 3마리가 사망하여 총 5마리로 31.3%의 사망률을 보였으며 총 11마리의 조직적출에 성공하였다. 수술 도중 사망하는 경우에는 각종의 감시장치에 의하여 토끼의 상태변화를 알 수가 있었는데 가장 많은 경우가 심실빈맥에 의한 심장마비와 수축기 혈압이 60 mmHg 이하로 유지되어, lidocaine, ephedrine 등의 약제를 주어서 응급소생술을 시행하였으나 성공하지 못하고 마취에서 회복되지 못한 채 사망한 경우이다. 하지만 수술 후 경과 관찰 중에 사망한 토끼들은 사망의 원인을 알 수 없었으나, 상대적으로 수술 후 Modified Talrov scale이 낮은 개체들이 더 많이 사망한 것으로 보였다. 그러나 실험자의 동물 실험에 대한 경험 부족과 실험적 조건이 충분하지 못한 점도 작용된 것으로 추정되어 사망률에 대하여 통계적 처리는 시행하지 않았다.

실험 종료까지 생존한 동물에서는 수술 후 48시간에 척수 조직을 채취하여 조직검사를 시행하였으며 H-E 염색하여 운동신경원(Motor neuron)이 존재하는 척수전각(anterior horn)을 중심으로 관찰하였다. 그러나, 최종 관찰 시간까지 생존한 개체의 수가 7마리와 11마리로 적었기에 조직의 비교는 Modified Talrov scale 상에서 최빈수를 나타내는 개체들을 위주로 하여 두 군을 비교하였다. 대조군에서 Modified Talrov scale 결과에서 최빈수 '0' (총 3마리)을 나타낸 조직(Fig. 2)에서는 신경세포의 핵용해(karyolysis)와 중증도 이상의 세포질의 변화가 관찰되었으며, 신경세포 주변에 더 많은 염증세포가 관찰되어 척수의 회백질에서 중증도 이상의 경색소견을 보여서 허혈성 손상이 더 심하게 일어난 것으로 관찰되었다. 반면에 TMZ군의 최빈수 '4' (총 10마리)를 나타낸 조직(Fig. 3)에서는 비교적 신경세포의 세포핵 구조가 잘 유지되었으며, 염증세포도 훨씬 적게 관찰되어 경미한 허혈성 손상만이 관찰되었다.

고 찰

수술 수기의 발달과 인공 심폐기의 적용, 그리고 다양한

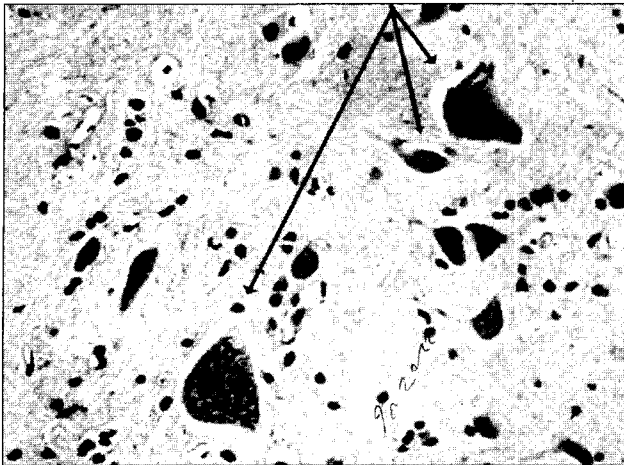


Fig. 2. Neuronal death characterized by blurred cytoplasmic border, karyolysis and pericellular vacuolization.(control group ; score 0 of motor neurologic function ; lumbosacral segment ; $\times 400$, H & E stain)

약물 연구를 통해 흉복부대동맥 수술에서의 척수 손상을 줄이기 위한 많은 시도가 있지만 아직도 3.8%~17.6%의 하지 마비가 보고되고 있다¹⁾. 척수의 허혈성 손상을 줄이는 약물에 대해서는 많은 약제가 그 가능성을 제시하고는 있으나 어느 한가지도 확실한 효과가 임상적으로 공인되어 사용되고 있지는 않다. 본 연구에서는 토끼 실험모델에서 TMZ를 처치 전 정주 함으로써 척수에 일과성 허혈성 손상에 대한 보호 효과를 알아보려 하였다. TMZ는 현재 심근의 허혈성 손상에 대한 대사성 보호효과가 입증되어 관상동맥질환에서 임상적으로 사용되고 있으며²⁰⁾, 심정지액에서의 적응에서도 그 효과가 긍정적으로 나온 적이 있으나^{15,19)}, 아직 신경조직의 보호효과에 대하여는 연구는 미비하다.

허혈성 손상 발생의 세포생리학적 기전을 살펴보면, 세포 내 허혈로 인한 에너지의 생산이 악화되고 세포내 항상성이 깨지게 되는데, 이러한 변화는 세포 내 산증의 발생과 나트륨과 칼슘의 축적, 그리고 free radicals의 축적을 통해 이루어진다. TMZ는 세포 내에서 지방산을 이용하여 일어나는 fatty acid β -oxidation을 부분적이지만 선택적인 억제를 하여 long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase 생성을 억제하며 이 물질에 의한 ATP 생성을 억제하고 대신 glucose를 이용한 ATP 생성을 주로 유지하도록 도와준다^{9,10)}. 이러한 변화는 세포 내 H^+ 와 Ca^{2+} 의 축적을 억제하여 세포 내 산증을 저하시키며¹⁰⁾, 재관류시에도 에너지 이용의 재조성을 가속화시켜주어 재관류에 의한 손상을 감소시켜줄 수 있다¹⁶⁾. 또한 정상적인 생리 상태에서는 심근세포의 세포형질막의 이온 펌프 또는 채널에 영향을 줄 수 없으나, 허혈성 손상 중에는 세포내 나트륨과 칼슘의 축적을 억제하여 간접적으로 세포내 산증의 억제에 기여한다^{17,18)}. TMZ의 다른 작용기전으로는 H_2O_2 생성의

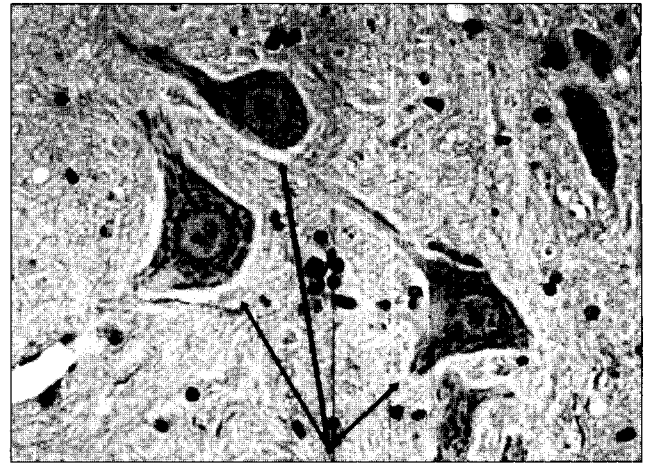


Fig. 3. The cells in the anterior horn of the spinal cord showing minimal histopathologic injury.(TMZ group ; score 4 of motor neurologic function ; lumbosacral segment ; $\times 400$, H & E stain)

억제를 통한 free radicals의 생성저하와 cyclooxygenase pathways의 억제를 통한 혈소판의 응집과 유착의 억제를 통한 심근의 미세혈류 개선효과도 보고된 바가 있다^{17,21~23)}.

TMZ의 약물역동학적 특성을 살펴보면, 경구제제는 장점막을 통해 흡수되어 생체이용률이 거의 90%에 가깝기 때문에 현재 경구제제의 형태가 주로 널리 이용되고 있으며, 국내에도 이러한 경구제제만이 사용되고 있다. 또한, 이 약은 2시간 이내에 혈장 내에 최고 농도에 도달되며, 반복투여에 의한 축적도 적으며, 약 6시간의 반감기를 가지게 된다. 하지만 본 실험에서는 토끼에게 정확한 양의 투여가 불가능하며, 장시간의 수술을 요하는 대동맥 수술에서는 환자에게 처치 전 경구투여만 아니라 수술 도중 인공심폐기 또는 정주로도 시행하여 일정한 혈중농도를 수술 시간동안 유지하는 방법이 사용될 수도 있다는 점이 보고된 적이 있었다^{19,23)}. 하지만, 국내에서 주사제는 수입이 되지 않고 있어서, 본 실험에서는 경구제제의 순도 100% 원료약제를 주사용 증류수에 50mg/ml로 희석하여 3 mg/kg의 용량으로 정맥주사를 하여 실험하였다.

본 연구에서는 대조군의 58.8%, 실험군의 31.3%가 수술 후 48시간까지 생존하지 못하고 사망하여 본 실험과 유사한 다른 실험들과 비교해 높은 사망률을 보였는데 이는 실험자의 동물 실험에 대한 경험미숙으로 인한 것으로 판단되며 향후에 다른 실험에서 더욱 개선되어야 할 것으로 여겨진다. 또한 실험 전 처치를 하지 않은 개체간에서도 다양한 범위의 Modified Talrov scale 결과를 보여주었는데, 이는 토끼의 복부대동맥을 결찰하여도 척수에 대해 완전한 허혈을 유발하기 어려운 해부학적인 특성이 있기 때문이다. 이는 토끼는 개체간에 큰 차이를 보이기는 하지만 우회혈류를 가지고 있

기 때문이며, Kazama 등의 연구에서는 이러한 특성 때문에 대동맥의 원위부인 총장골동맥 근위부에서 한번 더 결찰을 하는 방법을 시행하기도 하였으나³⁾, 본 실험에서는 신동맥 직하방에서 이중결찰만을 시행하였으며, 이는 수술적 부담을 줄이고 다른 장기의 손상을 줄이기 위함이었다. 하지만, 이러한 해부학적인 특성으로 인하여 실험 후 신경학적인 검사 결과뿐만 아니라, 조직학적 검사에서도 편차가 크게 나타나 일관된 결과를 보여주지 못하는 이 실험의 한계를 나타내었다.

본 실험과 유사한 조건에서 다른 약제 대한 실험을 살펴 보면, Kazama 등의 연구에서는 Pentobarbital을 이용한 정맥마취의 척수보호효과의 연구에서 저체온요법과의 병합요법을 통해 척수보호효과를 증가시킬 수 있다고 발표하였으며³⁾, Lang-Lazdunski 등은 riluzole을 이용하여⁶⁾, Tetik 등은 LR solution(Methylprednisolone, vitamins E&C)을 이용하여 약제에 의한 척수의 보호효과를 증가시킬 수 있다고 주장하였다⁴⁾. 본 연구에서는 저체온요법과 병합요법을 실험조건에 포함시키지 않았으나, 이는 이미 임상적으로 효과가 입증되어 있는 저체온요법의 영향을 줄이고 순수한 TMZ의 효과만을 논의하기 위함이었으며, 저체온요법과의 병합요법은 추후에 다시 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다. 또한, 앞에서 열거한 다른 약제들에 비하여 TMZ의 경우 이미 Fabiani 등과 Tunerir 등이 관상동맥우회수술에서 심정지역에 추가하여 임상 실험을 하여 허혈과 재관류에 대하여 심근보호효과와 심실 기능에 도움이 된다고 발표한 적이 있는 약제로^{15,16)}, 향후 근위부대동맥 수술에서도 이용이 가능하리라 사료되어 본 실험에서도 TMZ을 이용한 동물실험모델을 연구하였다.

결 론

본 연구에서 복부대동맥의 일과성 허혈성 손상을 유발한 후 재관류 시킨 동물실험모델에서 Trimetazidine은 척수의 허혈성 손상에 대하여 보호효과를 나타내었으며, Modified Tarlov scale의 측정결과 5% 유의수준에서 유의한 차이를 나타내는 척수의 항허혈성 보호효과를 나타내었다. 앞으로 임상적용을 위하여 저체온요법과 trimetazidine의 병합효과에 대한 연구와 용량에 따른 효과에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Crawford ES, Rubio PA. Reappraisal of adjuncts to avoid ischemia in the treatment of aneurysms of descending thoracic aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1973;33:693-704.
2. 최중범. 하행 대동맥류의 수술. 제13차 대한흉부외과학회 춘계학술대회 초록집 1997;17-22.
3. Shigeru K, Yutaka M, Masaki N. Protection of the spinal cord with pentobarbital and hypothermia. Ann Thorac Surg

- 2001;71:1591-5.
4. Tetik O, Islamoglu F, Yagdi T. An intraaortic solution trial to prevent spinal cord injury in a rabbit model. Eur J Vasc Endovasc Surg 2001;22(2):175-9.
5. Lim KH, Connolly M, Rose D. Prevention of reperfusion injury of the ischemic spinal cord: use of recombinant superoxide dismutase. Ann Thorac Surg 1986;42(3):282-6.
6. Lang-Lazdunski L, Heurteaux C, Mignon A. Ischemic spinal cord injury induced by aortic cross-clamping: prevention by riluzole. Eur J Cardiothorac Surg 2000;18(2):174-81.
7. Ross SD, Kern JA, Gangemi JJ. Hypothermic retrograde venous perfusion with adenosine cools the spinal cord and reduces the risk of paraplegia after thoracic aortic clamping. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119(3):588-95.
8. Baltalarli A, Coşkun E, Ortaç R, Önem G, Gökşin İ, Şirin BH. Protective effects of trimetazidine in transient spinal cord ischemia. Resp Exp Med 2000;200:43-51.
9. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The anti-anginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000;86(5):580-8.
10. Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by position emission tomography. Am J Cardiol 1998;82(5A):42-49.
11. Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, Grynberg A. Is the cytoprotective effect of trimetazidine associated with lipid metabolism?. Am J Cardiol 1998;82(5A):18-24.
12. Noble MI, Belcher PR, Drake-Holland AJ. Limitation of infarct size by trimetazidine in the rabbit. Am J Cardiol 1995;76(6):41-4.
13. Boucher FR, Hearse DJ, Opie LH. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts. J Cardiovasc Pharmacol 1994;24(1):45-9.
14. Di Girolamo E, Potere F, Sabatini P. A²⁰¹Ti scintigraphic evidence of Trimetazidine-mediated improvement of coronary microcirculation in patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 2000;(suppl A):409.
15. Tünerir B, Colak Ö, Alatas Ö, Besogul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1999;68:2173-6.
16. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. J Cardiovasc Surg 1992;32:486-91.
17. Libersa C, Honorè E, Adamantidis M, Rouet E, Dupuis B. Antiischemic effect of trimetazidine: enzymatic and electric response in a model of in-vitro myocardial ischemia. Cardiovasc Drugs Ther 2000;4:808-9.
18. El Banani H, Bernard M, Baetz D. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia. Cardiovasc Res 2000;47(4):688-696.
19. Clauser P, Harpey C. Antioxidant properties of and antitisch-

- emic agent; trimetazidine. Adv Exp Med Biol 1990;264:247-50.
20. Yanagisawa T, Satoh K, Taira N. Simultaneous assessment of the effects and trimetazidine on myocardium and coronary vasculature of the dog. Arch Int Pharmacodyn Ther 1979;237:316-28.
21. Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria JL, Poirier JP. Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent. Cardiovasc Drug Rev 1989;6:292-312.
22. Higuchi H, Hayachi M, Sano I. Effect of trimetazidine granules(Vastare 20mg) in platelet adhesiveness and aggregation in patients with ischemic heart disease. Response to exercise. J Nissei Hosp 1981;9:89-95.
23. Gharagozloo F, Larson J, Dausmann MJ, Neville RF Jr., Gomes MN. Spinal cord protection during surgical procedures on descending thoracic and throcoabdominal aorta: review of current techniques. Chest 1996;109:799-809.

=국문초록=

배경: 흉부 및 흉복부 대동맥 수술시에 발생하는 척수의 허혈성 손상에 의한 신경학적 합병증은 발병 전의 예측이 어려울 뿐만 아니라 중증의 장애를 남기게 된다. 본 연구에서는 허혈성 심근 질환 치료에 쓰이고 있는 Trimetazidine(이하 TMZ)의 척수의 허혈성 손상에 대한 보호 효과를 동물실험모델에서 실험하였다. **대상 및 방법:** 다 자란 New-Zealand White Rabbits 33마리를 대조군(Group 1, N=17)과 실험군(Group 2, N=16)으로 나누어 실험하였다. 수술은 대조군에서는 전신마취 후 정중개복하여 좌측 신동맥 기시 직하부위에서 복부대 동맥을 혈관 겸자로 30분간 폐쇄하여 척수 허혈을 유발하였으며, 실험군에서는 TMZ 3mg/kg을 대동맥 겸자 전 투여하였다. 수술 2시간 후, 24시간 후, 48시간 후에 Modified Talrov scale에 의한 운동능력을 평가하였으며 술 후 48시간에 요천추부 척수를 적출하여 조직검사를 시행하였다. **결과:** 대조군과 실험군에서 각각 7 마리(17마리 중 10마리 사망)와 11마리(16마리 중 5마리 사망)가 실험 종료까지 생존하여 척수 조직을 채취 하였다. Modified Talrov scale은 대조군과 실험군에서 각각 수술 2시간 후 1.13 ± 1.25 와 3.20 ± 0.77 , 24시간 후 1.45 ± 1.57 와 3.50 ± 0.76 , 48시간 후 1.86 ± 1.86 와 3.91 ± 0.30 이었다($p \leq 0.05$). 척수의 조직학적 검사에서는 신경학적 결손이 큰 대조군(Group 1)의 척수조직에서 허혈성 손상이 더 심하게 일어난 것이 관찰되었다. **결론:** TMZ은 동물실험에서 척수의 일과성 허혈성 손상에 대하여 통계적으로 유의한 척수 보호효과를 나타내었다.

- 중심 단어:** 1. 트리메타진
2. 척수허혈
3. 흉복부 대동맥