

# 脊椎 神經의 虛血性 損傷 豫防을 위한 虛血性 前處治의 效果

홍 증 면\* · 차 성 일\* · 송 우 익\* · 홍 장 수\*  
임 승 운\*\* · 이 건 국\*\*\* · 임 승 평\*\*\*\*

= Abstract =

## Effect of Ischemic Preconditioning for Preventing Ischemic Injury of the Spinal Cord

Jong Myeon Hong, M.D.\*, Che Cheng Ri, M.D.\*, Woo Ik Song, Jang Soo Hong, M.D.\*,  
Seung Woon Lim, M.D.\*\*\*, Geon Kook Lee, M.D.\*\*\*, Seung Pyung Lim, M.D.\*\*\*\*

**Background:** Paraplegia is a serious complication of thoracic or thoracoabdominal aortic operations, which is related to ischemic injury of the spinal cord induced by low perfusion pressure during cross clamping of the aorta. Ischemic preconditioning of heart or brain with reversible sublethal ischemic injury induces resistance to subsequent lethal ischemia. The aim of this study is to investigate whether ischemic tolerance could be induced by the preconditioning of the spinal cord using swine model. **Material and Method:** The animals were randomly assigned to three groups: sham group(n=3), control group(n=6) and preconditioning group(n=8). In the sham group, we performed the left thoracotomy only without any ischemic injury. In the preconditioning group, the swine received reversible spinal cord ischemic injury by aortic clamping for 20 minutes, whereas control group had no previous aortic cross-clamping. Forty-eight hours later, the aorta was clamped for 30 minutes in both groups. Neurological examination was done 24 hours later, then the animals were euthanized for histopathology and malonaldehyde(MDA) spectrophotometry assay of the spinal cord. **Result:** Statistically significant difference in neurological outcome was observed between the control and preconditioning groups at 24 hours after ischemic injury. The incidence of paraplegia and severe paresis was 100% in the control group, and 62.5% in the preconditioning group(p=0.028). There was no statistically significant difference in histopathology and MDA assay of the ischemic spinal cord between these two groups with borderline statistical difference in MDA assay(p=0.0745). **Conclusion:** In the present swine study, ischemic

---

\*충북대학교 의과대학 흉부외과

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Chungbuk National University,

\*\*충북대학교 의과대학 마취과

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Chungbuk National University,

\*\*\*충북대학교 의과대학 해부병리과

Department of Pathology, College of Medicine, Chungbuk National University,

\*\*\*\*충남대학교 의과대학 흉부외과

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Chungnam National University

논문접수일 : 2001년 9월 11일 심사통과일 : 2001년 10월 16일

책임저자 : 홍증면(361-240) 충북 청주시 흥덕구 개신동 62, 충북대학교 의과대학 흉부외과학교실. (Tel) 043-269-6062, (Fax) 043-269-6069

E-mail : jmhong@med.chungbuk.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

preconditioning could induce tolerance against 30 minute ischemic insult of the spinal cord, although the animals did not completely recover(stand-up or walk). We expect that combining this preconditioning with other currently existing protection methods might lead to a synergistic effect, which warrants further investigation.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:823-30)

**Key words:** 1. Spinal cord ischemia  
2. Paraplegia  
3. Ischemic preconditioning

### 序 論

胸部 大動脈 및 胸腹部 大動脈의 動脈瘤나 大動脈 剝離症은 手術的인 治療가 가장 좋은 방법으로 알려져 있지만, 이러한 手術에 있어서는 大動脈의 遮斷에 의한 주요 臟器들의 虛血性 損傷이 불가피해진다. 신장이나 간, 소장, 대장 및 脊椎 神經 등에 虛血性 技能 障礙가 올 수 있으며, 그 중에서 가장 심각한 것은 脊椎 神經 損傷에 의한 下半身 痲痺이다. 문헌상 대동맥 수술후 합병증으로 발생하는 脊椎神經 損傷은 3.8%에서 40%까지 보고되고 있으며, 특히 下行 胸部 大動脈 및 胸腹部 大動脈이 포함된 질환에서 높은 비율의 下半身 痲痺 합병증이 보고되고 있다<sup>1)</sup>. 이러한 심각한 합병증을 예방하기 위해 단락이나 보조 순환을 통해 혈액 공급이 차단된 부위에 혈액을 공급하거나<sup>2)</sup>, 體性感覺 誘發電位 (somatosensory evoked potential)등을 이용하여 중요한 늑간 동맥을 빨리 인조 혈관에 재이식하는 방법과<sup>3)</sup>, 腦脊髓液을 배액시켜 脊椎神經의 혈액 공급압을 증가시키는 방법, 그리고 스테로이드나 항산화제등의 약물 투여 방법<sup>4)</sup> 등의 여러 가지 노력들이 시도되어져 왔으나 脊椎 神經 損傷의 합병증을 완전히 해결할 수는 없었다.

1986년 “虛血性 前處置 (Ischemic preconditioning, IPC)”를 통해 致命的인 심장의 虛血性 損傷을 줄일 수 있었다는 Murry 등<sup>5)</sup>의 보고 이후로 이에 관한 研究들이 많이 발표되고 있으며, 임상적으로도 이용되고 있다.

신경조직인 뇌에서도 虛血性 損傷을 줄이는 방법으로 Kitagawa 등<sup>6)</sup>이 1990년 gerbil 모델을 이용한 실험에서 虛血性 耐性을 입증한 이래 많은 실험들이 긍정적인 보호 효과들을 발표하고 있다<sup>7)</sup>.

脊椎神經의 虛血性 損傷을 줄이기 위해 虛血性 前處置를 이용한 실험은 1997년 Matsuyama 등<sup>8)</sup>이 개를 이용한 모델에서 보호 효과가 있음을 처음으로 보고하였다. 그 후 쥐나 토끼 등의 小動物을 이용하여 虛血性 損傷을 줄일 수 있었다는 보고들<sup>9,10)</sup>이 있었으나, 정확한 기전이 밝혀지지 않았고 熱衝擊蛋白質(heat shock protein)이 관여하리라고 推定하였다.

그러나 Haan 등<sup>11)</sup>은 토끼를 이용한 실험에서 이 熱衝擊蛋白質이 발현되었음에도 불구하고 같은 기간동안 虛血性 損傷을 받은 對照群과의 비교에서 유의한 차이가 없다는 否定的인 結果를 발표하였다.

본 연구에서는 이미 심장과 뇌기능에 있어서 장시간의 致命的인 虛血性 損傷이 예상되는 경우 미리 그보다 짧은 시간의 虛血性 刺戟을 통해 致命的인 虛血性 損傷에 저항력이 생길 수 있다는 虛血性 前處置의 保護 效果를 사람의 心血管 構造와 가장 유사한 동물인 돼지를 이용하여 脊椎 神經 損傷에도 같은 保護 效果를 나타낼 수 있는 지의 與否를 確認하고자 하였다.

### 對相 및 實驗方法

체중 15 kg 内外(12-22 Kg)의 암돼지만을 이용하여 無作爲로 다음의 세 群으로 나누어 시행하였다.

- 1군 (3마리) : sham群
- 2군 (6마리) : 對照群
- 3군 (8마리) : 虛血性 前處置群

1) 痲醉 : ketamine(케타라, 유한양행) 20 mg/kg을 근육 주사하여 돼지를 진정시킨 다음 귀의 연변정맥을 통해, atropine(황산 아트로핀, 제일약품) 0.5 mg, Succinylcholine(콜리신, 명문제약) 50 mg과 sodium penthobarbital(펜토탈 소디움, 중외제약) 25 mg/kg을 靜注하였다. 자체 제작한 돼지용 마스크를 통해 호흡을 유지시킨 후 4.5 내지 5.0 mm 기관 튜브로 기관 삽관하였으며 pancuronium(판슬란, 이연제약) 4.0 mg을 다시 靜注하고 enflurane(Gerolan, 중외제약, 0.5~2.0%)으로 痲醉를 유지하였고, 인공 호흡기(volume-type ventilator, Royal 88, Korea)를 이용하여 일 회 호흡량을 15~20 ml/kg, 호흡 횟수를 분당 12~15 회로 조절하여 PaO<sub>2</sub>를 100 mmHg이상, PaCO<sub>2</sub>는 35-45 mmHg로 유지하였다.

2) 手術 : 左側 開胸術로 네 번째 肋間을 통하여 下行 胸部

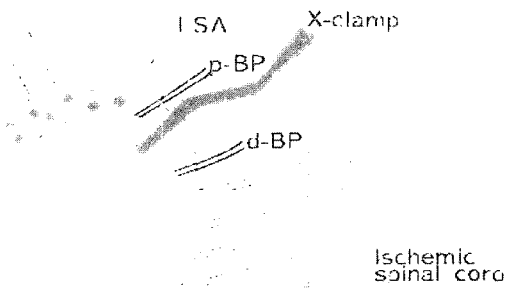


Fig. 1. Spinal cord ischemia is induced by cross clamping of aorta just beneath the left subclavian artery.

大動脈을 노출시켰으며 좌 쇄골하동맥 직하부를 박리하여 겸자로 차단할 준비를 한 후(Fig. 1.) 이의 위아래 대동맥에 23G needle로 近位部 및 遠位部의 동맥압을 동시에 측정하였으며 半奇靜脈 (hemiazygos vein)을 통하여 20G medicut으로 靜脈路를 확보하였다.

3) 大動脈 遮斷 : 실험 돼지의 心臟 活力 微候가 안정된 후, 헤파린(헤파린 나트륨, 녹십자) 100 unit/kg과 대동맥 차단 시 유발되는 고혈압을 조절하기 위해 혈압 강하제(Sodium nitroprusside, USP, Elkins-Sinn, Inc)를 지속적으로 靜注하면서 (4 cc/hr in 25 mg/100 ml) 좌 쇄골하동맥 직하부에서 겸자로 대동맥을 차단했다.

Sham群의 경우 개흉술 자체에 의한 영향을 배제하기 위하여 개흉술 후에 대동맥 차단 부위를 박리한 후 대동맥 차단은 시행하지 않고 30 분을 기다린 후 수술 부위를 봉합하였다.

3군의 虛血性 前處置군에서는 虛血性 前處置를 위해 20분간 胸部 大動脈을 차단한 후 수술 부위를 縫합하였다. 48 시간이 지난 다음 30 분간 같은 부위에서 대동맥 차단을 시행하였다(Fig. 2). 혈류 차단시 유발되는 고혈압은 혈액백으로 200 ml 정도의 피를 뽑아내면서(최대 300 ml) 혈압강하제를 靜注하여 정상 범위의 두 배 내에서 혈압을 유지하였으며, 겸자를 풀기 10분 전부터 혈압 강하제를 끊고 혈액백의 피를 주입하고 이노제(후릭스, 일양약품) 20 mg을 靜注하고 머리를 낮춘 자세에서(Trendelenburg position) 서서히 겸자를 풀어

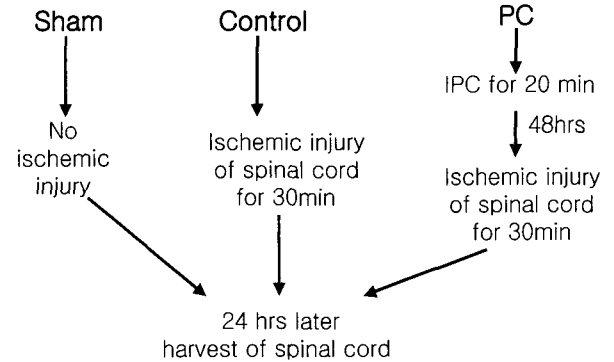


Fig. 2. Experimental protocol.

PC, preconditioning; IPC, ischemic preconditioning

정상적인 혈류 순환으로 회복시켰다. 돼지의 혈압등 活力微候가 안정된 후 수술 부위에 흉관을 삽입하여 폐를 완전히 퍼지게 한 후 수술 부위를 봉합한 후 흉관을 제거하였다.

Atropine 0.5 mg과 neostigmine (매칠 황산 네오스티그민, 한서제약) 0.5 mg을 靜注하여 돼지를 마취에서 깨우고 충분한 자기 호흡이 가능하다고 판단했을 때 인공호흡기를 제거하고 우리로 옮겨 다음날까지 관찰하였다.

4) 監視裝置(monitring) : 수술 전 과정을 통하여 心電圖, 大動脈 遮斷 近位部 및 遠位部의 혈압을 측정하였다. 수술 중 체온은 直腸 온도로 섭씨 37 도를 유지하였다.

5) 實驗의 終結 : 30분간 대동맥 차단 실험이 끝난 후 돼지가 癡醉에서 완전히 깨어난 직후와 24시간 후의 Tarlov의 신경학적 소견을 비교 기록하였다. 이후 pentobarbital을 過用量 靜注하여 安樂死시키고 腹臥位 자세에서 後方 脊椎弓 切除術을 통해 頸椎 및 近位部 胸椎 神經(병변 부위와의 비교를 위해)과 遠位部 胸椎 및 腰椎 神經 組織을 취하여 조직 병리 검사 및 malonedialdehyde(MDA) spectrophotometry검사를 위해 각각 10% formalin과 액체 질소 탱크로 운반된 냉동 조직들은 초저온 냉동고(DLT-13V-85D14, USA)에 영하 70 도에서 보관하였다.

6) 實驗 結果의 評價 :

- 신경학적 검사
- 조직병리학적 검사
- malonedialdehyde (MDA) spectrophotometry

7) 神經학적 検査

Tarlov의 신경학 검사 방법<sup>12)</sup>을 이용하여 대동맥 차단술 직후와 24시간 후 두차례에 걸쳐 시행하였다(Table 1).

**Table 1.** Tarlov criteria for neurologic evaluation of the hind limb motor function

Grade 0 : no voluntary function (complete paralysis)
Grade 1 : movement of joints perceptible
Grade 2 : active movement of joints (inability to stand)
Grade 3 : able to stand (inability to walk)
Grade 4 : complete recovery (able to stand, walk, run)

ㄴ) 조직병리학적 검사

모든 실험 동물에서 8번 胸椎에서 2번 腰椎에 해당하는 부위의 脊椎 神經을 박리하여 얻은 조직은 일부 MDA 검사를 위해 액체 질소 탱크 안에 담아 초저온 냉동고로 옮겨 보관하고 나머지 조직은 10% 포르말데하이드 용액에서 고정시킨 다음 파라핀을 입혀 5 μm 두께로 잘라 hematoxylin and eosin(H&E) 염색하에 光學 顯微鏡으로 관찰하였다.

ㄷ) malonedialdehyde(MDA) spectrophotometry

脊椎 神經 組織의 MDA 양의 측정은 Wasowicz 등<sup>13)</sup>의 방법을 따랐다. 간단히 요약하면 약 1 gm의 조직을 취하여 polytron을 이용하여 조직 균질액을 만든 후 thiobarbituric acid와 혼합하여 섭씨 95~100도에서 한 시간 동안 보온 보존하였다. 이후 표준 용액과의 비교를 통해 532 nm에서 吸光度를 측정하였으며(Kontron Uvicon 860, Switzerland), 검사 결과는 nmol/gm 單位로 나타내었다.

7) 統計的 分析; 각 數値는 平均 ± 標準 偏差로 표기되었다. 각 군 간의 비교는 실험 결과들을 PC-SAS 패키지를 통한 비모수 검정법인 Wilcoxon rank sum test를 이용하였으며, p value가 0.05 이하일 때 유의하다고 판정하였다.

**結 果**

1. 혈액학적 측정

실험 동물의 성별, 체중, 직장 온도 등에서 각 群간의 차이는 없었다.

虛血性 前處置群에서의 20 분간의 前處置를 위해 開胸했을 때의 血壓과 心搏動數는 大動脈 遮斷前에 95.3±11.8 mmHg/135.17±23.4회/min(평균±표준편차), 大動脈 遮斷中 차단 근위부 및 원위부의 혈압이 각각 147.7±13.6 mmHg/23±5 mmHg, 맥박수 210.08±35.7회/min였으며 재관류시에는 81.8±17.0 mmHg/200.5±47.2회/min를 나타내었다. 30분간의 虛血性 損傷 實驗에서 虛血前(Baseline)과 虛血後의 재관류시의 평균 혈압과 심박동수에 있어서 대조군과 虛血性 前處置 군 간의 통계적 유의한 차이는 없었다(Table 2). 그러나 대동

**Table 2.** Mean arterial pressure(MAP) & heart rate(HR) at 30 minutes of the aortic cross-clamping

	MAP(mmHg)	HR(rate/min)	p-value*
<b>Baseline</b>			
Control	75.3 ± 27.3	145.5 ± 21.9	>0.05
PC	87.2 ± 9.5	159.7 ± 44.2	
<b>During X-clamp(Proximal/Distal)</b>			
Control	154.5 ± 13.0/24 ± 4	210 ± 42.4	<0.05
PC	132.7 ± 13.5/26 ± 3	182 ± 25.8	
<b>Reperfusion</b>			
Control	66.5 ± 29.5	170.8 ± 57.2	>0.05
PC	68.3 ± 12.4	172.2 ± 30.8	

\*This value means the difference of MAP between control and PC group

X-clamp, cross clamp; PC, preconditioning

동맥 차단을 통한 虛血중의 평균 동맥압에는 유의한 차이가 있었다(p<0.05).

2. 신경학적 검사

Sham群에서는 세마리 모두 정상적인 운동 능력을 보여주었으며, 對照群의 경우 여섯 마리 모두에서 30분간의 虛血性 損傷을 가한 후 수술 직후와 24시간 후 모두 下半身 癱瘓(Tarlov score, TS 0)를 초래하였다.

3군인 虛血性 前處置群에서는 20분간의 前處置 후 6마리 모두 정상적인 下肢의 움직임 보였다. 이후 48시간이 지난후에 가해진 30분간의 대동맥 차단 후에는 手術 直後와 24시간 후의 神經學的 檢査上 下肢癱瘓(TS 0)와 下肢의 움직임이 약간 있는(TS 1) 경우가 각각 세 마리와 두 마리였으며, 세 마리에서 활발한 下肢의 움직임을 보인 Tarlov 점수 2가 기록되어 두 군간의 유의한 차이가 있었다(p=0.0279). 그러나 Tarlov 점수 3이상인 일어서거나 걸을 수 있는 實驗 動物은 없었다.

3. 조직병리학적 검사

對照群과 前處置群 모두에서 분명한 脫髓鞘化(demyelination)의 증거는 H&E 염색에서 관찰되지 않으며, 대조군인 2군의 경우 sham군에서 보이는 정상적인 神經細胞들과는 다르게 주로 灰質내에 특히 前角에서 細胞質의 萎縮 및 好酸性증가, 小空洞化, Nissl 물질 감소등과 함께 핵의 농축과 핵염색상의 저하등 급성 신경 손상시의 전형적인 변화가 관찰되고 혈관 주변과 灰質내에 림프구 및 形質 細胞 등의 單

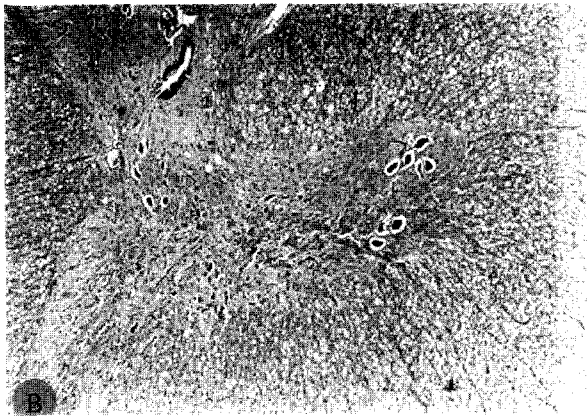
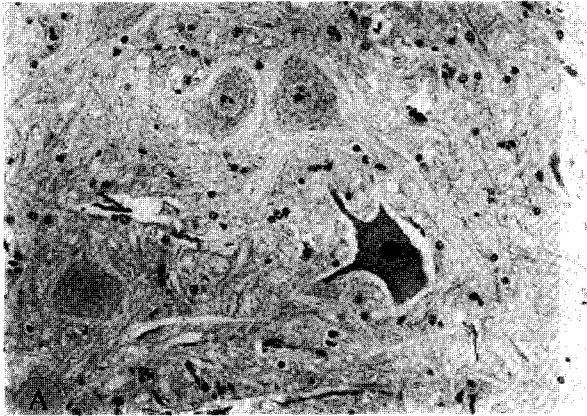


Fig. 3. Ventral horns of the lower thoracic spinal cord. A, Normal motor neurons in sham group. B, Abnormal motor neurons with shrunken and eosinophilic cytoplasm & condensed nuclei in control group. C, less damaged neurons in preconditioning group(Hematoxylin and eosin staining, under x100 magnification).

核細胞 浸潤이 현저한 부분이 特徴적으로 관찰되었다(Fig. 3). 前處置군의 경우 전반적으로 손상 정도가 약하게 관찰되며 객관적인 數値로 나타낼 수는 없으나 대조군과는 손상

정도에 있어서 차이를 나타내었다.

#### 4. Malondialdehyde(MDA) spectrophotometry

유리 산소 라디칼(oxygen free radical)에 의한 lipid peroxidation의 여부를 알아볼 수 있는 검사법 중의 하나인 이 방법은 최종 副産物 중의 하나인 malondialdehyde의 양을 간접적으로 532 nm 하에서의 吸光度로 나타내었다.

MDA 분석 결과는 sham군/對照군/前處置군 순으로 57.3 ± 10.3/91.5 ± 18.70/61.4 ± 19.17(nmole/gm protein)으로 대조군에서 높은 수치를 보였으나 통계적으로는 의미있는 차이를 얻을 수 없었다(p value >0.05).

### 考 察

1986년 Murry 등<sup>5)</sup>에 의해 처음 발표된 “虛血性 前處置”는 심장과 뇌의 虛血性 損傷을 줄이는 방법으로 효과가 있다는 많은 보고들이 있었으며 이미 臨床에서 이용되고 있다.

虛血性 前處置를 이용하여 大動脈 血流 遮斷에 의한 脊椎神經 損傷을 줄이고자하는 동물 실험은 최근 쥐나 gerbil, 토끼 등의 小動物을 이용한 몇 개의 실험들<sup>9,10)</sup>과 큰 동물 모델로는 1997년 Matsuyama 등<sup>8)</sup>이 개를 이용하여 脊椎神經 麻痺의 합병증을 줄일 수 있었다고 보고하였다. 그러나 이들이 제시한 熱衝擊蛋白質의 발현에 의한 보호 효과에 대하여 否定的인 결과도 발표되고 있다. 또한 이들이 이용한 이러한 소동물과 개의 모델은 사람의 心血管系와는 해부학적으로나 심혈관의 기능을 조절하는 酵素에 있어 차이가 많아 실험의 결과를 그대로 사람에게 반영하기에는 어려운 점이 있다.

이번 연구에서 돼지를 선택한 데에는 몇 가지 이유가 있다. 우선 나이, 체중, 성을 선택적으로 정하기가 쉽고 그에 따라 신뢰성과 반복성을 높일 수 있으며, 비교적 온순하여 다루기 쉽고, 또한 해부학적 구조면에서는 물론 酵素 技能면에서도 가장 인체와 유사한 동물로 인정되고 있기 때문이다<sup>14,15,16)</sup>.

虛血性 前處置를 통한 保護 効果의 중요 요소는 虛血性 前處置의 期間과 前處置와 虛血性 損傷과의 시간 간격, 그리고 얼마나 긴 시간의 虛血性 損傷을 받느냐 하는 것이다. 먼저 虛血性 前處置의 時間이 너무 길었거나 짧았을 가능성이 있다. 그러나 본 연구에서 20분 이상의 虛血性 損傷은 마비 장애를 유발시키기에 배재할 수 있었으나, 짧은 경우 그 이하의 시간대에서 몇 분이 가장 높은 보호 효과를 거둘 수 있을 것인가 결정하기가 쉽지 않았다. 긍정적인 보호 효과를 발표한 논문들에서도 설정시간이 차이가 많았다. 小動物에서는 10분 이내가 대부분이었고 개의 모델에서는 20분간의 虛血性 前處置를 시행한 것으로 발표하였다. 본 연구에서도 비록 적은 數였으나 5~20 분까지 시행한 先行 實驗을 통하여

최대한의 보호 효과를 얻을 수 있는 20분의 시간을 선택하였다.

虛血性 前處置의 효과를 최대로 얻을 수 있는 虛血性 前處置와 以後의 虛血性 損傷과의 시간 간격은 본 연구에서도 커다란 문제 중의 하나였다. Kato 등<sup>17)</sup>은 gerbil을 이용한 뇌의 虛血性 모델에서 2분간의 虛血性 前處置 후 1, 2, 4 일 그리고 7일이 지난 후 시행한 장시간의 虛血 處置에 의미있는 보호 효과가 있는 것을 확인하였으나, 前處置 후 5분, 1시간, 6시간, 그리고 14일이 지난 후에는 이러한 虛血性 前處置의 효과가 사라진다는 사실을 발표하였다. 최근의 小動物 모델을 이용한 실험에서 脊椎神經의 虛血性 保護 効果는 虛血性 前處置 후 24시간이 지나야 부분적으로 나타나며 48시간이 지나면 최대의 효과를 얻을 수 있다고 발표하고 있으며, Matsuyama 등이 개를 이용한 실험에서 虛血性 前處置 후 48시간이 지난 후에 가장 좋은 효과를 얻을 수 있었다고 발표하였다. 본 연구에서도 이러한 보고들과 저자의 先行 實驗을 근거로 하여 虛血性 前處置 시행 후 48시간의 간격을 두었다.

致命의 大動脈 遮斷 시간 설정에 있어서 30분은 중요한 의미를 갖는다.胸部 및 胸腹部 大動脈 手術에 있어 피할 수 없는 대동맥 차단 시간은 이미 임상적으로 20분간의 차단은 안전한 것으로 밝혀져 있다. 25분을 차단시에는 脊椎神經의 損傷 여부가 다양한 결과를 보이며, 30분을 초과했을 때에는 분명한 下半身 麻痺 症狀이 나타나는 것으로 보고되고 있으며, 본 실험에서도 對照群에 있어서 30분간의 대동맥 차단을 시행한 여섯 마리 모두에서 Tarlov 점수 0의 下半身 麻痺를 나타내어 대조군의 대동맥 차단 시간을 30분으로 하였다. 그러나 대부분의 유사한 실험들에서 대조군의 경우에서도 Tarlov 점수가 1~4까지도 기록되는 것을 볼 때, 이번 실험에서의 30분간의 허혈 시간이 너무 길었던 것이 아닌가 판단된다. 하지만 임상에서의 상황을 고려할 때 輕度の 麻痺 증상은 대부분 회복될 수 있으며, 中症度 이상의 麻痺가 올 수 있는 손상에서 보호 효과를 얻을 수 있어야 진정한 의미가 있으리라 판단된다.

기존의 발표된 보고들 중 큰 동물을 이용한 것은 Matsuyama 등이 발표한 개를 이용한 실험 뿐이었다. 이들은 20분간의 虛血性 前處置 후 48시간을 기다린 후 60분간 대동맥 차단을 시행하여, 前處置 없이 한번의 60분간 虛血性 損傷을 가한 대조군과 비교하였다. 이 실험에서 이들은 통계적으로 유의한 결과를 얻었다고 보고하고 있으나, 앞서 언급된 바와 같이 우선 심혈관 실험의 모델 결정에 있어서 특히 急性 虛血性 條件의 실험의 경우 개의 심혈관계는 側部 血管이 잘 발달되어 있어 진정한 의미의 虛血性 條件을 充足시킬 수 없는 경우가 많은 것으로 보고되어 있다. 이들의 보고

에서도 일시적으로 下行 胸部 大動脈을 차단시의 혈역학적 변화가 혈압 강하제의 도움 없이 혈압을 조절할 수 있었다고 보고하였지만 돼지를 이용한 본 실험에서는 혈압 강하제의 도움과 혈액백으로 피를 채혈하지 않고는 적정 혈압을 유지할 수 없었다. 그리고 이들의 대조군에서 60분간의 대동맥 차단에도 불구하고 여섯 마리중 절반인 세마리에서 탈로프 점수 3과 4의 거의 정상에 가까운 기능 회복을 보인 것 등이 본 연구와의 차이를 보여주고 있다.

脊椎神經의 虛血性 損傷의 기전에 대하여는 여러 논문들에서 oxygen free radical의 발생이 관여하리라 보고하고 있다. superoxide anion이나 hydrogen peroxide, 그리고 hydroxyl radicals 등에 의한 lipid peroxidation으로 조직 손상의 기전을 설명하고 있으며, 이들의 생성을 억제하는 항산화제 약물의 투여 등으로 효과가 있었다고 발표하고 있다. 이번 실험에서 lipid peroxidation의 程度를 간접적으로 측정할 수 있는 malonedialdehyde 분석의 결과는 대조군에서 높은 數値를 나타냈으나 두군간의 의미 있는 차이는 발견할 수 없었다.

虛血性 前處置를 통한 虛血性 耐性의 기전으로는 아직까지 정확하게 밝혀진 사실은 없으나, 熱衝擊蛋白質의 發顯이 관여하리라 보고되고 있다<sup>18)</sup>. 하지만 Haan 등<sup>11)</sup>은 토끼를 이용한 연구에서 이러한 熱衝擊蛋白質이 虛血性 前處置를 통하여 발현되었음에도 불구하고 대조군과의 의미 있는 차이의 보호 효과를 얻을 수 없었다고 보고하였다.

이번 연구 결과를 통해 脊椎神經 損傷을 줄이는 방법으로 虛血性 前處置를 이용한 군에서 대조군에 비해 의미 있는 차이를 얻을 수 있었다. 그러나 신경학적 검사 결과에서 나타났듯이 서거나 걸을 수 있을 정도로 회복된 동물은 없었기에 이 방법만으로는 임상에 적용되기는 부족하리라 판단된다. 하지만 기존의 大動脈 遮斷 遠位部의 혈액 공급이나 低溫療法, 抗酸化劑 등의 다른 방법들과 함께 사용하여 상승효과를 기대할 수 있을 것이나 실험적인 뒷받침이 필요하다.

그밖에 본 연구는 여러 문제점을 안고 있다. 우선 본 연구의 가장 취약점은 각 군의 개체 수가 부족하다는 것이다. 小動物의 실험과 비교할 때 통계적인 유의성을 얻기 위한 충분한 數의 實驗이 뒷받침되어야 할 것이다. 그리고 방법 면에서도 임상에 적용하기에는 어려움이 있다. 虛血性 耐性을 얻기 위해 두 번의 전신 마취와 수술을 받아야 하기 때문에 환자에게 적용하기가 어렵다는 것이다. 대동맥 내에 풍선을 삽입하여 虛血性 前處置를 시행하는 것도 생각할 수 있으나 이 방법 역시 아직은 적용하기 힘들리라 판단된다. 또한 이러한 보호 효과의 기전에 대해 뚜렷한 것이 밝혀지지 못한 채 여러 假說들로 설명하고 있기 때문에 이에 대한 연구들이 더욱 보강되어야 하리라 생각된다.

## 結 論

돼지를 이용하여 20분간 허혈성 전처치를 시행하고 48시간 후 다시 30분간의 허혈성 손상을 가한 모델에서의脊樞神經의 허혈성 손상 보호 효과는 허혈성 전처치없이 허혈성 손상을 가한 對照群과의 比較에서 神經學的 檢査에서 統計的으로 有의한 差異가 있었다. 하지만 허혈성 전처치 만의 單獨 使用보다는 既存의 遠位部 血流을 높이는 方法이나 低體溫 療法, 脊髓液 排液 方法이나 抗酸化製 등의 다른 方法들과 並行하여 上乘 保護 效果를 얻을 수 있으리라 期待된다.

## 參 考 文 獻

1. Crawford ES, Rubio PA. Reappraisal of adjuncts to avoid ischemia in the treatment of aneurysm of descending thoracic aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1973;66:693-704.
2. Von Oppell UO, Dunne TT, De Groot KM, Zilla P. Spinal cord protection in the absence of collateral circulation: meta-analysis of mortality and paraplegia. J Cardiol Surg 1994;9:685-91.
3. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Influence of segmental arteries, extent, and aortofemoral bypass on postoperative paraplegia after thoracoabdominal aortic operations. J Vasc Surg 1994;20:255-62.
4. Bower GT, Murray MJ, Glovicki P. Effects of thoracic occlusion and CSF drainage on regional spinal cord blood flow in dogs: correlation of neurologic outcome. J Vasc Surg 1989;9:135-44.
5. Murry CE, Jennings RM, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124-36.
6. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. Brain Res 1990;528:21-4.
7. Ohtuki T, Matsumoto M, Kitagawa K. Induced resistance and susceptibility to cerebral ischemia in gerbil hippocampal neurons by prolonged but mild hypoperfusion. Brain Res 1993;614:279-84.
8. Matsuyama K, Chiba Y, Ihaya A, Kimura T, Tanigawa N, Muraoka R. Effect of spinal cord preconditioning on paraplegia during cross-clamping of the thoracic aorta. Ann Thorac Surg 1997;63:1315-20.
9. Sakurai M, Hayashi T, Abe K, Aoki M, Sadahiro M, Tabayashi K. Enhancement of heat shock protein expression after transient ischemia in the preconditioned spinal cord of rabbits. J Vasc Surg 1998;27:720-5.
10. Abraham VS, Swain JA, Forgash AJ, Williams BL, Musulin MM. Ischemic preconditioning protects against paraplegia after transient aortic occlusion in the rat. Ann Thorac Surg 2000;69:475-9.
11. Haan P, Vanicky I, Jacobs MJHM, Bakker O, Lips J, Meylaerts SAG, Kalkman C. Effect of ischemic pretreatment on heat shock protein 72, neurologic outcome, and histopathologic outcome in a rabbit model of spinal cord ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:513-9.
12. Tarlov IM. Spinal cord compression: mechanism of paralysis and treatment. 147, IL, Springfield, 1957.
13. Wasowicz W, Neve S, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. Clin Chem 1993;39:2522-6.
14. Qayumi AK, Janusz MT, Jamieson WRE, Lyster DM. Pharmacological intervention of spinal cord injury covered by aortic crossclamping. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:253-61.
15. Qayumi AK, Janusz MT, Dorovini-Zis K. Additive effect of allopurinol and deferoxamine in the prevention of spinal cord injury caused by aortic crossclamping. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:1203-9.
16. Qayumi Ak, Janusz MT, Lyster DM, Gillespie KD. Animal model for investigation of spinal cord injury caused by aortic cross-clamping. J Invest Surg 1997; 10:47-52.
17. Kato H, Liu Y, Araki T, Kogure K. Temporal profile of the effects of pretreatment with brief cerebral ischemia on the neuronal damage following secondary ischemic insult in the gerbil: cumulative damage and protective effects. Brain Res 1991;553:238-42.
18. Kato H, Kogure K, Nakata N, Araki T, Itoyama Y. Facilitated recovery from postischemic suppression of protein synthesis in the gerbil with ischemic tolerance. Brain Res Bull 1995;36:205-8.
19. Voellmy R, Ahmed A, Schiller P, Bromley P, Rungger D. Isolation and functional analysis of a human 70,000-dalton heat shock protein gene segment. Proc Natl Acad USA 1985;82:4949-53.

**=국문초록=**

**배경:** 흉부나 흉복부 대동맥 수술중 대동맥 혈류의 일시적 차단에 의해 유발되는 낮은 혈류압으로 인한 척추신경의 허혈성 손상에 의한 하지마비는 심각한 수술 합병증으로 남아 있다. 심장이나 뇌에 있어서 잠깐 동안의 허혈성 자극을 주는 허혈성 전처치는 이어지는 장기간의 허혈성 손상을 이길 수 있는 내성을 유발하는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 돼지 모델을 이용하여 이러한 허혈성 내성이 척추신경의 허혈성 전처치를 통하여도 생길 수 있는지의 여부를 알아보려고 하였다. **대상 및 방법:** 실험은 세 군으로 나뉘어 시행되었다: sham 군(n=3), 대조군(n=6)과 허혈성 전처치군(n=8). Sham 군에서는 척추 신경의 허혈성 손상 없이 좌측 개흉술 만을 시행하였다. 대조군과 허혈성 전처치군은 30분간의 대동맥 차단을 통한 척추신경의 허혈성 손상이 가해졌다. 하지만 허혈성 전처치군은 48시간전에 20분간의 허혈성 자극이 선행되었다. 24시간 후에 신경학적 검사를 시행하였으며, 조직 병리와 MDA (malonedialdehyde) spectrophotometry 검사를 위하여 척추신경을 취득하였다. **결과:** 허혈성 손상 24시간 후에 행하여진 신경학적 검사에서 대조군과 허혈성 전처치군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.028). 조직병리와 MDA 검사에서는 통계적으로 유의한 차이를 얻을 수 없었으나, MDA 검사상 경계선상의 통계적 유의성은 보이고 있었다. **결론:** 본 돼지 실험 연구를 통해 비록 실험 동물들이 걷거나 설 수 있을 정도의 완전한 척추신경의 회복을 보이지는 못했으나, 허혈성 전처치가 척추신경의 30분간의 허혈성 손상에 대하여 견딜 수 있는 내성을 유발시키는 것을 알 수 있었다. 허혈성 전처치가 기존의 척추신경의 허혈성 손상을 보호하기 위한 방법들과 병행될 때 상승 보호 효과를 얻을 수 있으리라 기대되며, 이에 대한 실험들이 뒷받침되어야 할 것이다.

- 중심 단어:** 1. 허혈성 손상  
2. 하지마비  
3. 허혈성 전처치