

## 상복강 대동맥 교차차단 및 재관류 시 Fenoldopam 투여가 허혈성 신 손상에 미치는 영향

\*한동대학교 의과대학 선린병원 마취통증의학과, 계명대학교 의과대학 마취통증의학교실

유진균\* · 박혜령 · 이용철 · 김진모 · 장영호 · 김애라 · 배정인 · 홍지희

### The Effect of Fenoldopam Administration Followed by Unclamping of Supraceliac Aortic Cross-Clamping on Renal Ischemic Injury

Jin Gyun Yoo, M.D.\*, Hye Ryoung Park, M.D., Yong Cheol Lee, M.D., JIn Mo Kim, M.D., Young Ho Jang, M.D., Ae Ra Kim, M.D., Jung In Bae, M.D., and Ji Hee Hong M.D.

\*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Sunlin Hospital, Handong University; Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

**Background:** The overall rate of renal complication after surgery on the suprarenal aorta remains high. In this study, the changes in renal blood flow (RBF), urinary oxygen tension ( $\text{PuO}_2$ ), renal vascular resistance (RVR), and urinary volume following fenoldopam administration were investigated in supraceliac aortic cross-clamping and unclamping animal model.

**Methods:** Twelve dogs were divided into two groups; control group ( $n = 6$ ), fenoldopam group ( $n = 6$ ). After brachial, femoral, and pulmonary arterial catheterization, midline abdominal incision was made. For the aortic cross-clamping the supraceliac aorta was exposed. A doppler flowmeter probe was placed around right renal artery. A ureteral catheter was positioned at the right renal pelvis to measure urine volume and urinary oxygen tension ( $\text{PuO}_2$ ). In fenoldopam group,  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  of fenoldopam was administered immediately before suprarenal aortic reperfusion. Systemic hemodynamics, renal blood flow, renal vascular resistance,  $\text{PuO}_2$ , and urine volume were compared between two groups.

**Results:** The systemic hemodynamics were not significantly different between the two groups throughout the experiment. After aortic reperfusion, the RVR significantly increased in control group, but the RVR in fenoldopam group remained to baseline level. The urine output, RBF, and  $\text{PuO}_2$  significantly increased in fenoldopam group compared to control group. BUN and serum creatinine were not different between the two groups.

**Conclusions:** High dose of fenoldopam administration reverse ischemic renal insufficiency after supraceliac aortic cross clamping. (Korean J Anesthesiol 2007; 52: 202 ~ 11)

**Key Words:** aortic cross clamping, fenoldopam, ischemic renal injury, reperfusion.

## 서 론

흉복부 대동맥 수술을 위한 대동맥 교차차단 및 재관류 후 신기능 장애, 간 허혈, 응고장애, 장 경색, 하지마비 등과 같은 치명적인 합병증이 발생할 수 있다.<sup>1)</sup> 특히 신동맥 상부의 대동맥 교차차단 시에는 신허혈로 인한 급성 허혈

성 세뇨관 괴사가 발생하여 조기 사망률과 이환율을 증가시킨다.<sup>2-4)</sup> 한편 상복강 대동맥 교차차단을 제거함으로 인한 신장 조직으로의 재관류 시에는 신기능 장애가 발생하기 전에 이미 세뇨관 세포 손상이 발생하여 요량이 감소하고 노폐물이 증가한다. 이러한 신허혈 손상은 신장의 국소적인 산소공급 및 요구량의 불균형으로 인하여 신장 세포 기능 손상을 받음으로써 발생하며, 특히 과대사가 일어나는 근위부 직세뇨관(proximal straight tubule)에서 주로 발생한다.<sup>5,6)</sup>

흉복부 대동맥 수술 후 발생하는 신기능 장애는 급성 세뇨관 괴사에 의하며, 허혈과 재관류에 의한 신혈관내 혈액량 감소, 동맥경화 파편의 색전화, 신동맥의 수술 중 자극 등이 주요 원인이 된다.<sup>7,8)</sup> 이외에도 신혈류 분포의 불균형<sup>9)</sup> 레닌-안지오텐신계 및 교감신경계의 활성화,<sup>10)</sup> endothelin 등과

논문접수일 : 2006년 8월 4일  
책임저자 : 김진모, 대구시 중구 동산동 194  
계명대학교 동산의료원 마취통증의학과, 우편번호: 700-712  
Tel: 053-250-7249, Fax: 053-250-7240  
E-mail: kimjin00@dsmc.or.kr  
박사학위 논문임.

같은 각종 매개물질의 생성 및 방출 등과<sup>11)</sup> 같은 원인들이 복합적으로 작용한다.

흉복부 대동맥 수술 시 발생하는 신기능 장애를 예방하기 위하여 mannitol,<sup>12)</sup> furosemide,<sup>12)</sup> dopamine,<sup>13)</sup> 안지오텐신 전환 효소 억제제,<sup>14)</sup> 베타차단제,<sup>15)</sup> 칼슘통로 차단제<sup>16)</sup> 등과 같은 다양한 약제들이 사용되어 왔으나 임상에서 이들 약제의 신기능 보호 효과에 관해서는 아직까지 논란이 많다.

선택적 후연접(postsynaptic) 도파민-1 수용체 작용제인 fenoldopam은 전신 및 신혈관을 확장시키며 신혈류를 증가시켜 이뇨를 증가시킨다. 특히 fenoldopam은 신장의 도파민 수용체에 선택적으로 작용하여 세포내 c-AMP (cyclic adenosine monophosphate) 농도를 증가시켜 강력한 신동맥 확장 효과를 가지며,<sup>17)</sup> 실험견 모델에서 fenoldopam에 의한 신동맥 확장 효과는 dopamine에 비하여 3배 이상이다.<sup>18)</sup> 또한 dopamine과 같은 비선택적 도파민 수용체 작용 약물에서 나타나는 알파, 베타-1 혹은 도파민-2 수용체 활성화가 발생되지 않으므로 부작용이 적은 장점이 있다.<sup>18)</sup>

Fenoldopam이 강력하고 선택적인 신동맥 확장효과를 나타내므로 fenoldopam의 지속적 점적 투여가 상복강 대동맥 교차차단 및 재관류 모델에서 신장 기능 저하를 예방할 수 있을 것으로 가정하고 본 연구를 시행하였다. 이에 본 실험에서는 상복강 대동맥 교차차단 및 재관류 시 fenoldopam을 지속 투여하여 혈액학적 변화와 함께 신기능 보호 유무를 관찰하였다. 한편 요 산소분압(PuO<sub>2</sub>, urinary oxygen partial pressure)이 신장의 산소화를 효과적으로 반영하고 특히 신수질 손상의 지표로 사용될 수 있으므로,<sup>19)</sup> 본 연구에서는 상복강 대동맥 교차차단 및 재관류 시 fenoldopam 투여에 따른 PuO<sub>2</sub>를 함께 측정하여 신장 손상의 정도를 관찰하였다.

### 대상 및 방법

동물실험 윤리위원회의 승인을 받은 후 안정된 결과치를 얻기 위하여 실험견을 실험 2-3일 전부터 동물 실험실에서 사육하였으며, 12시간의 금식 후 연구를 시행하였다. 암수 구별 없이 20-25 kg의 한국산 잡견 12마리를 대상으로 하여 좌측 전지 정맥을 확보하고 20-25 mg/kg의 thiopental sodium을 정주하였다. 하트만씨 용액을 확보된 정맥로를 통하여 6-8 ml/kg/min 용량으로 점적하였으며, 근이완제의 도움 없이 기관내삽관을 시행하였다. 비탈분극성 근이완제인 vecuronium bromide(베카론<sup>®</sup>, 이연제약, 한국) 4 mg을 정주하여 실험견의 자발호흡이 소실되도록 하였으며, 이후 60분 간격으로 2 mg씩 추가 정주하였다. 기관내튜브를 호흡기(Ventilog 2, Drager, Germany)에 연결하여 산소 1 L/min와 아산화질소 3 L/min로 흡입 산소농도가 25%가 되도록 흡입 유량을 조절하고 1-1.5 vol%의 isoflurane으로 마취를 유지하

였다. 1회호흡량을 15-20 ml/kg, 호흡수를 12-15 beats/min로 하여 호기말 이산화탄소 분압이 35-45 mmHg가 되도록 환기량을 조절하였다(Capnomac, Datex-Ohmeda, Finland). 피하조직에 바늘형 심전도 전극(lead II)을 부착하였고, 맥박산소계측기(NPB-190, Nellcor Puritan Bennett, Ireland)를 혀에 부착하여 지속적으로 산소포화도를 감시하였으며 동물의 등 밑에 가온매트를 깔아 체온을 37°C 내외로 유지하였다.

상지 동맥압 측정을 위하여 좌측 상완동맥을, 하지 동맥압의 측정을 위하여 좌측 대퇴동맥을 절개하여 20 게이지 중심정맥카테타(Viggo-Spectramed Hydrocath<sup>TM</sup>, Nederland)를 우측 신장동맥기시부에 거치하였다. 우측 하악부 정맥을 절개한 후 5 프렌치 폐동맥 카테타(SP5107H, Ohmeda, Singapore)를 거치하여 중심정맥압, 폐동맥압, 폐동맥차단압, 및 심박출량을 측정하였다(Spacelab patient monitor, 90623A Spacelab, USA). 심박출량은 5% 포도당액 5 ml를 폐동맥 카테타의 우심방 개구부를 통해 일정한 속도로 주입하여 열회석법으로 측정하였으며 3회 반복한 평균값을 대표값으로 인정하였다.

동맥 및 폐동맥 카테타의 거치가 완료된 다음 정중 개복을 시행하여 복강동맥 상방의 대동맥을 박리시킨 후 결찰 및 이완이 가능하도록 혈류차단용 겹자를 거치하였다. 우측 신경(renal pedicle)을 박리한 후 우측 신동맥에는 혈류 측정을 위한 2 mm 도플러 소식자를 거치하여 도플러 혈류측정기(HT107 medical volume flowmeter, Transonic system Inc. USA)에 연결하였다. 신혈관저항은 다음과 같은 공식에 의하여 산출하였다.

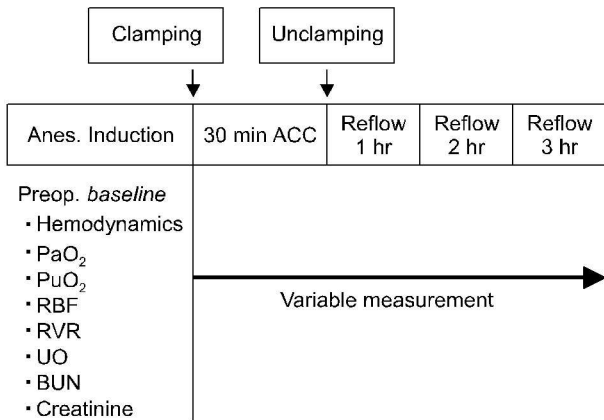
$$\text{신혈관저항} = [\text{평균 동맥압} - \text{중심정맥압}] \times 80 / \text{신동맥 혈류량}$$

요량 측정을 위하여 우측 요관을 박리한 후 분리한 요관중양부를 절단하여 5 프렌치 요로 카테타를 신우부(renal pelvis)에 거치하였다. 체혈을 위한 동맥 및 폐동맥 카테타의 폐쇄를 예방하기 위하여 실험 전 기간 동안 2,500 units의 헤파린을 함유된 생리식염수를 시간당 약 3 ml의 속도로 지속적으로 주입하였다.

총 12마리의 실험견을 대상으로 약물 투여 없이 상복강 대동맥을 교차차단 및 재관류 시킨 대조군(Control군, n = 6)과 상복강 대동맥의 교차차단 및 재관류 시 fenoldopam(Corlopam, Neurex Inc., USA)을 투여한 실험군(fenoldopam군, n = 6)으로 구분하였다(Fig. 1). 모든 실험적 준비가 완료된 다음 20-30분간의 혈액학적 안정기 후 심박동수, 상지 및 하지의 평균 동맥압, 중심정맥압, 평균 폐동맥압, 폐동맥 차단압 및 심박출량을 측정하였다. 상완동맥 카테타를 통하여 3 ml의 혈액을 채혈하여 동맥혈 산소분압(PaO<sub>2</sub>, arterial oxygen partial pressure), 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN) 및 혈청 크레아티닌 치를 측정하였다. 우측 요로 카테타를 통

하여 시간당 요량을 측정한 후 이중 1 ml 요를 채취하여 가스 분석기(Gem Premier 3000, Instrument Laboratory, USA)를 이용하여 PuO<sub>2</sub>를 3회 측정한 후 이의 평균값을 대표값으로 인정하였다.

기본값 측정이 완료된 다음 전신 항응고를 위하여 100 U/kg의 헤파린을 정주한 후 30분간 상복강 대동맥 혈류를 혈류차단용 검자를 이용하여 차단하였다. 실험견의 배출된



**Fig. 1.** Experimental protocol used to determine the effect of fenoldopam after supraceliac aortic cross-clamping and unclamping in dogs. PaO<sub>2</sub>: arterial oxygen partial pressure, PuO<sub>2</sub>: partial urinary oxygen pressure, RBF: renal blood flow, RVR: renal vascular resistance, UO: urine output.

요량을 보충하고 혈액량을 일정하게 유지하기 위하여 하트만씨 용액 및 10% pentastarch (Pentaspam<sup>®</sup>, 제일약품, 대한민국)를 정주하였다.

Fenoldopam군에서는 상복강 대동맥의 재관류 5분 전부터 주사기용 펌프(STC 524, Terumo, Japan)를 이용하여 fenoldopam을 0.5 μg/kg/min의 용량으로 연속 정주하였으며, 대조군에서는 fenoldopam군과 동일한 용량의 생리식염수를 투여하였다. 결과 측정에 관여하는 연구자에게는 투여되는 약물에 대한 정보가 제공되지 않도록 하였으며 fenoldopam은 실험 당일 생리식염수에 녹여 사용하였다. 대동맥 혈류차단 30분 후, 재관류 1, 2 및 3시간 후에 각각의 전신 혈액학, 신혈류, 시간당 요량을 측정하였으며, BUN, 혈청 크레아티닌, PaO<sub>2</sub> 및 PuO<sub>2</sub>는 재관류 1 및 3시간 후에 각각 측정하여 두 군간 차이를 비교하였다.

모든 실험이 종료된 후 우측 신장을 적출 및 절개한 다음 보관하였다. 병리학적 검사를 위하여 보관된 신장을 10분간 고정액에 담근 후 흐르는 물로 15분간 수세하고 periodic acid에 10분간 놓아둔 후 또 다시 흐르는 물로 5분간 세척하였다. 이후 Schiff reagent에 10분간 염색한 후 sulphurous acid에 10분간 놓아두었다. 다시 흐르는 물에 5분 정도 세척하고 Mayer hematoxylin에 30분간 대조 염색한 후 흐르는 물에 10분간 세척하고 공기 중에 말린 후 광학 현미경으로 검경하였다. 실험 종료 후 마취약제의 과량 투여 및 고농도 KCl의 정맥 내 주입으로 실험동물의 안락사를

**Table 1.** Hemodynamic Parameters with or without Fenoldopam Administration Followed by Unclamping of Supraceliac Aortic Cross Clamping in Dogs

Parameter	Group	Baseline	30 min of ACC	Time after reflow (hr)		
				1	2	3
MAP (brachial) (mmHg)	Control	98.7 ± 8.0	168.7 ± 15.8*	96.8 ± 10.4	94.7 ± 9.7	96.5 ± 8.2
	Fenoldopam	107.5 ± 22.5	183.7 ± 18.3*	99.5 ± 10.6	108.0 ± 13.1	102.0 ± 2.9
MAP (femoral) (mmHg)	Control	96.5 ± 7.3	9.7 ± 1.9*	96.3 ± 13.4	92.3 ± 10.6	96.7 ± 8.4
	Fenoldopam	109.2 ± 21.3	9.5 ± 1.9*	96.5 ± 9.7	105.2 ± 17.7	99.2 ± 5.8
HR (beat/min)	Control	135.0 ± 21.9	129.2 ± 21.3	146.3 ± 34.4	136.3 ± 25.1	148.7 ± 32.6
	Fenoldopam	142.0 ± 12.1	138.8 ± 17.4	148.0 ± 15.0	149.0 ± 16.0	150.5 ± 21.0
CVP (mmHg)	Control	4.5 ± 1.4	5.7 ± 2.0	3.8 ± 2.3	4.5 ± 1.0	3.8 ± 2.6
	Fenoldopam	4.7 ± 1.0	5.5 ± 1.4	4.2 ± 0.8	4.0 ± 0.9	5.0 ± 1.7
PAP (mmHg)	Control	15.8 ± 2.6	21.5 ± 4.5*	20.2 ± 3.2	19.5 ± 3.3	19.3 ± 6.3
	Fenoldopam	16.3 ± 1.0	20.5 ± 5.1*	19.8 ± 1.9	18.5 ± 2.1	18.3 ± 2.0
PAOP (mmHg)	Control	8.5 ± 1.8	15.5 ± 6.0*	8.7 ± 2.9	9.7 ± 2.8	10.2 ± 3.6
	Fenoldopam	8.8 ± 0.8	13.3 ± 4.9*	9.0 ± 1.4	9.3 ± 2.1	8.7 ± 0.8
CO (L/min)	Control	3.4 ± 1.2	2.5 ± 0.6*	3.4 ± 1.0	3.3 ± 1.1	3.3 ± 0.8
	Fenoldopam	3.2 ± 1.1	2.4 ± 0.8*	3.0 ± 1.9	3.1 ± 0.7	3.1 ± 0.8

Values are mean ± SD. ACC: aortic cross clamping, MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate, CVP: central venous pressure, PAP: pulmonary artery pressure, PAOP: pulmonary artery occlusion pressure, CO: cardiac output. \*: P < 0.05 compared to the baseline.

유도하였다.

모든 실험적 결과치를 구한 후 대조군 및 fenoldopam군을 비교 관찰하여 두 군 간의 차이를 비교하였다. 통계적 처리는 SPSS 프로그램(SPSS for Windows, SPSS Inc., USA)을 이용하였다. 군 내에서 일련의 시간 경과에 따른 결과치는 비모수 검정법 중 대응 2-표본 검정(two-related samples test)의 Wilcoxon test를 이용하였으며, 두 군 간의 차이는 비모수 검정법 중 독립 2 표본 검정(two-independent samples test)을 실시한 후 Mann-Whitney U 검정을 하여 P 값이 0.05 미만인 경우를 의미있는 것으로 판정하였다.

결 과

전신 혈역학 변화(Table 1)

심박동수는 대동맥 교차차단 및 재관류 전 기간에 걸쳐 두 군 모두에서 유의한 차이가 없었다. 대동맥 교차차단 및 재관류 후 상지의 평균 동맥압은 두 군 모두에서 대동맥 교차차단 30분 후 의미있게 증가하였고(P = 0.028, P = 0.028), 하지의 평균 동맥압은 대조군과 fenoldopam군에서 각각 9.7 ± 1.9 mmHg, 9.5 ± 1.9 mmHg로 감소하였다(P = 0.027, P = 0.027). 재관류 후 상지 및 하지의 평균 동맥압이 모두 기본값에 근접하였으며, 두 군 간 유의한 차이는 없었다.

중심정맥압은 대동맥 교차차단 및 재관류 전 기간에 걸

쳐 두 군 모두에서 유의한 차이가 없었다. 폐동맥압은 두 군 모두에서 대동맥 교차차단 30분 후에 유의하게 증가하였고(P = 0.043, P = 0.043), 폐동맥 차단압도 마찬가지로 유의하게 증가하였으며(P = 0.043, P = 0.027) 재관류 후 점차 기본값 수준으로 회복되었다.

심박출량은 두 군 모두에서 대동맥 교차차단 30분 후 유의하게 감소하였다(P = 0.047, P = 0.046) 재관류 후 기본

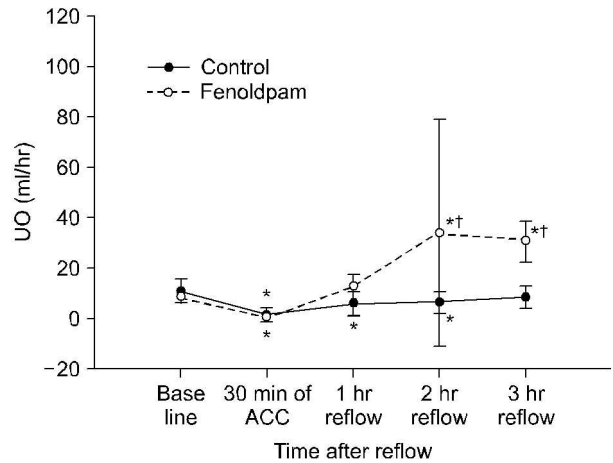


Fig. 2. Changes in urine output during the course of the experiment. UO: urine output, ACC: aortic cross clamping. \*: P < 0.05 compared to baseline, †: P < 0.05 between two groups.

Table 2. Parameters for Renal Function with or without Fenoldopam Administration Followed by Unclamping of Supraceliac Aortic Cross Clamping in Dogs

Parameter	Group	Baseline	30 min of ACC	Time after reflow (hr)		
				1	2	3
UO (ml/hr)	Control	10.8 ± 4.9	1.3 ± 2.8*	5.5 ± 4.8*	6.3 ± 4.4*	8.2 ± 4.7
	Fenoldopam	8.3 ± 2.4	0.2 ± 0.4*	12.4 ± 5.1	34.0 ± 44.9*†	30.6 ± 8.1*†
RBF (ml/min)	Control	155.7 ± 45.9	9.2 ± 5.1*	117.3 ± 54.6*	111.5 ± 53.6*	98.3 ± 50.9*
	Fenoldopam	158.8 ± 29.4	12.2 ± 7.4*	236.2 ± 21.5*†	209.8 ± 20.2*†	200.2 ± 16.4*†
RVR (dyne sec/cm <sup>5</sup> )	Control	52.5 ± 10.9	98.5 ± 15.5*	73.7 ± 25.3*	77.7 ± 35.0*	97.0 ± 49.6*
	Fenoldopam	46.3 ± 13.3	78.2 ± 19.3*	32.9 ± 3.6†	40.5 ± 8.4†	39.9 ± 4.3†
BUN (mg/dl)	Control	13.5 ± 1.38		14.2 ± 1.7		15.3 ± 2.2
	Fenoldopam	11.3 ± 1.5		12.3 ± 1.4		12.0 ± 1.1
Cr (mg/dl)	Control	0.8 ± 0.1		0.9 ± 0.2		0.9 ± 0.2
	Fenoldopam	0.8 ± 0.1		0.8 ± 0.1		0.8 ± 0.1
PuO <sub>2</sub> (mmHg)	Control	56.0 ± 16.1		39.5 ± 7.1		45.5 ± 10.0
	Fenoldopam	64.5 ± 5.2		97.7 ± 13.1*†		102.0 ± 6.3*†
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	Control	136.2 ± 18.0		129.0 ± 21.1		135.8 ± 16.9
	Fenoldopam	137.7 ± 11.7		138.8 ± 17.5		141.2 ± 24.7

Values are mean ± SD. UO: urine output, RBF: renal blood flow, RVR: renal vascular resistance, BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine, PuO<sub>2</sub>: urinary oxygen partial pressure, PaO<sub>2</sub>: arterial oxygen partial pressure. \*: P < 0.05 compared to the baseline, †: P < 0.05 between two groups.

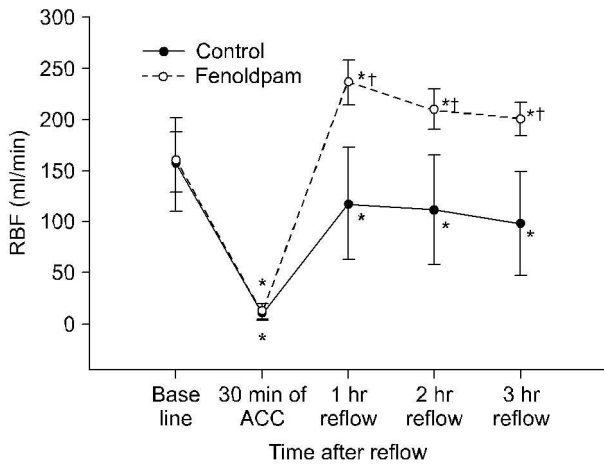
값 수준으로 회복하였다.

**요량, 신혈류량 및 신혈관저항**

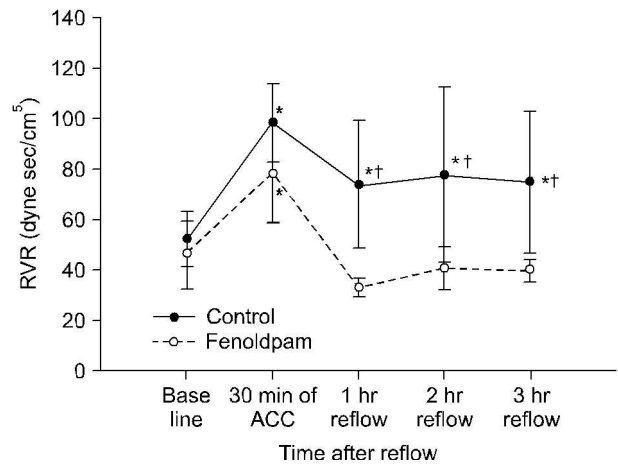
요량은 대조군과 fenoldopam군에서 기본값이 각각  $10.8 \pm 4.9$ ,  $8.3 \pm 2.4$  ml/h이었고, 교차차단 30분 후 각각  $1.3 \pm 2.8$ ,  $0.2 \pm 0.4$  ml/h로 급격히 감소하였다( $P = 0.043$ ,  $P = 0.027$ ). 대조군에서는 재관류 1 및 2시간 후 요량이 기본값에 비하여 감소 상태였으나 fenoldopam군에서는 재관류 2 및 3시간 후 기본값 이상으로 유의하게 증가하였고, 재관류 2 및 3 시간 후에는 두 군 간에도 유의한 차이가 있었다( $P = 0.004$ ,  $P = 0.002$ )(Fig. 2, Table 2).

신혈류량은 대조군과 fenoldopam군에서 기본값이 각각  $155.7 \pm 45.9$ ,  $158.8 \pm 29.4$  ml/min이었고, 교차차단 30분 후 각각  $9.2 \pm 5.1$ ,  $12.2 \pm 7.4$  ml/min로 급격히 감소하였다( $P = 0.028$ ,  $P = 0.028$ ). 재관류 후 신혈류량은 대조군에서는 기본값 수준으로 회복되지 못하였으나 fenoldopam군에서는 재관류 1, 2, 및 3시간 후에 각각  $236.2 \pm 21.5$ ,  $209.8 \pm 20.2$ ,  $200.2 \pm 16.4$  ml/min로 유의하게 기본값 이상으로 증가되었다( $P = 0.028$ ,  $P = 0.028$ ,  $P = 0.046$ ). 재관류 1, 2 및 3 시간 후에는 두 군 간에도 유의한 차이가 있었다( $P = 0.009$ ,  $P = 0.026$ ,  $P = 0.009$ )(Fig. 3, Table 2).

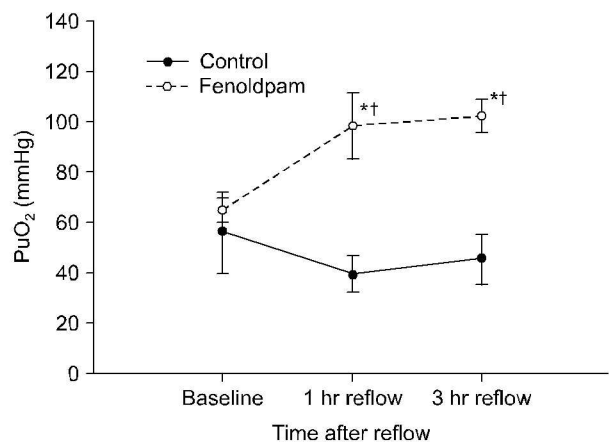
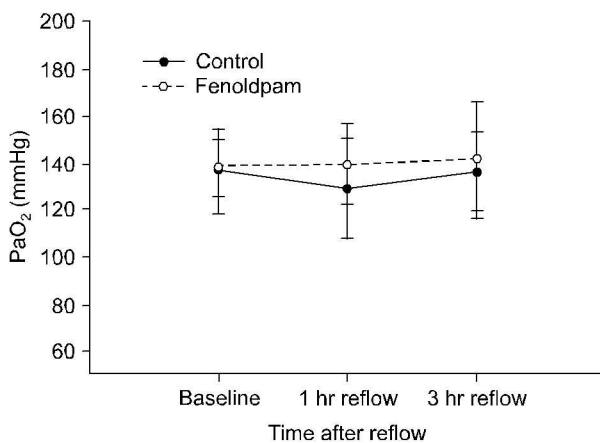
신혈관저항은 두 군 모두에서 대동맥 교차차단 30분 후



**Fig. 3.** Changes in renal blood flow during the course of the experiment. RBF: renal blood flow, ACC: aortic cross clamping. \*:  $P < 0.05$  compared to baseline. †:  $P < 0.05$  between two groups.



**Fig. 4.** Changes in renal vascular resistance during the course of the experiment. RVR: renal vascular resistance, ACC: aortic cross clamping. \*:  $P < 0.05$  compared to baseline, †:  $P < 0.05$  between two groups.



**Fig. 5.** Changes in arterial and urinary oxygen partial pressure during the course of the experiment. PaO<sub>2</sub>: arterial oxygen partial pressure, PuO<sub>2</sub>: urinary oxygen partial pressure. \*:  $P < 0.05$  compared to baseline, †:  $P < 0.05$  between two groups.

유의하게 증가하였으며( $P = 0.028$ ,  $P = 0.046$ ), 대조군에서는 재관류 후 전 시간대에서 유의하게 증가 상태를 유지하였으나 fenoldopam군에서는 기본값 수준으로 회복되었다. 재관류 후 전 시간대에서 두 군 간에도 유의한 차이가 있었다( $P = 0.002$ ,  $P = 0.009$ ,  $P = 0.002$ )(Fig. 4, Table 2).

**PaO<sub>2</sub> 및 PuO<sub>2</sub> (Fig. 5, Table 2)**

PaO<sub>2</sub>는 실험 전 기간 동안 두 군에서 유의한 차이가 없었다. PuO<sub>2</sub>는 대조군과 fenoldopam군에서 기본값이 각각  $56.0 \pm 16.1$ ,  $64.5 \pm 5.2$  mmHg이었으나, 재관류 1 및 3시간 후에 대조군에서는 각각  $39.5 \pm 7.1$ ,  $45.5 \pm 10.0$  mmHg로 감소하였고, fenoldopam군에서는 각각  $97.7 \pm$

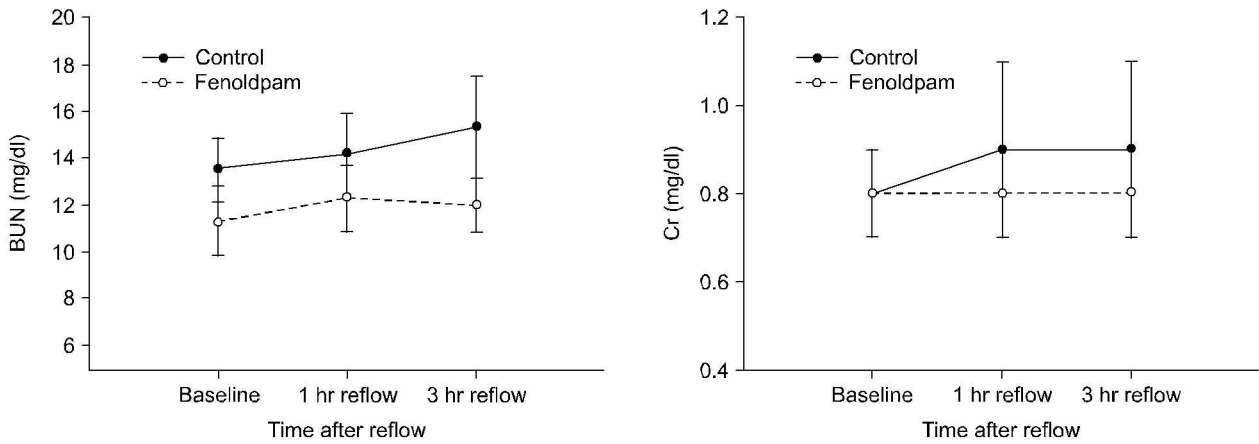
$13.1$ ,  $102.0 \pm 6.3$  mmHg로 유의하게 증가하였으며( $P = 0.028$ ,  $P = 0.028$ ), 두 군 간에도 유의한 차이가 있었다( $P = 0.002$ ,  $P = 0.002$ ).

**BUN 및 혈청 크레아티닌(Fig. 6, Table 2)**

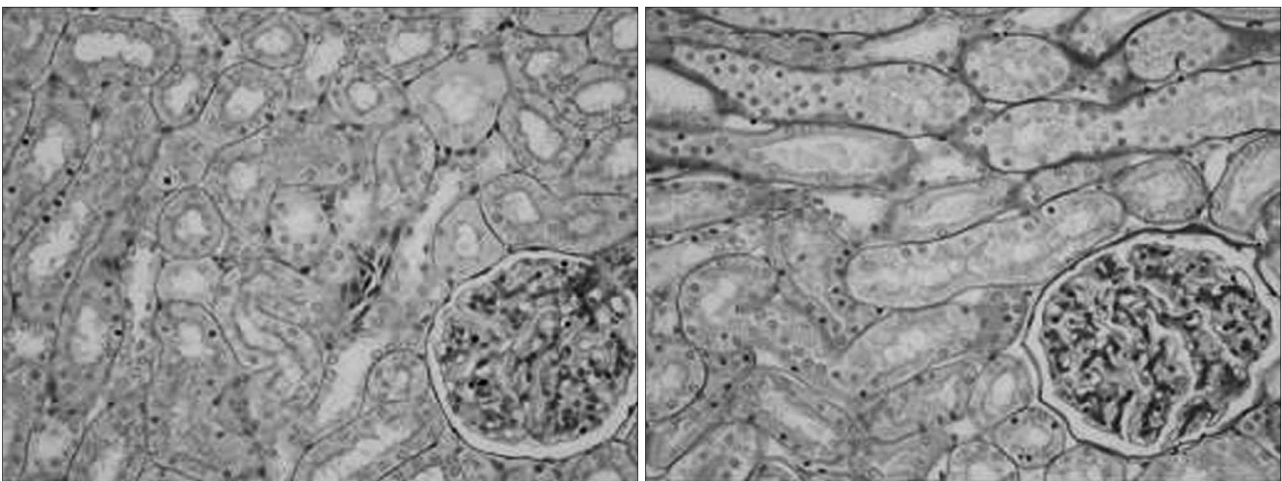
재관류 1 및 3시간 후 측정된 BUN과 혈청 크레아티닌은 두 군 모두에서 유의한 변화가 없었다.

**조직학적 소견(Fig. 7)**

대조군과 fenoldopam군 모두 세뇨관 내 솔가장자리(brush border)의 부분 소실이 보였으며, fenoldopam군에서 세뇨관 내 솔가장자리의 보호 효과는 나타나지 않았다. 또한 두 군



**Fig. 6.** Changes in blood urea nitrogen and serum creatinine during the course of the experiment. BUN: blood urea nitrogen, Cr: serum creatinine.



**Fig. 7.** Light microscopic findings in kidney after 30 minutes of supraceliac aortic cross-clamping followed by 3 hours of unclamping. There are partial losses of brush border in the both groups. The glomeruli are unremarkable (PAS,  $\times 400$ ). Left: Control group, Right: Fenoldopam group.

모두 사구체 내 특이 소견은 보이지 않았다.

고 찰

대동맥 수술 시 대동맥 교차차단 부위와 기간이 술 후 신기능 변화에 결정적인 영향을 미치는데 신허혈 기간에 대한 기준은 아직 논란이 많으나 임상에서 임계 허혈시간은 25-45분으로 보고되어 있다.<sup>20,21)</sup> 본 연구에서는 신장의 산소화 정도 및 신수질 손상 지표 중의 하나인  $PuO_2$ 를 이용하여 신장 손상 정도를 알아보려고 하였는데 교차차단을 각각 30분과 60분을 시행한 예비실험에서 교차차단을 30분간 시행한 동물에서는 재관류 후 요를 채취할 수 있었으나 교차차단을 60분간 시행한 동물에서는 재관류 3시간 후 까지도 요 채취가 불가능하였다. 또한 예비실험의 병리 조직학적 검사상 교차차단을 60분간 시행한 신장 조직에서는 근위세뇨관 상피세포의 둔마(flattening)와 솔가장자리(brush border)의 심한 소실이 보였고(Fig. 8), 교차차단을 30분간 시행한 신장에서는 상피세포의 둔마 없이 솔가장자리의 부분 소실만이 관찰되어 저자들은 교차차단 기간을 30분으로 설정하였다. 솔가장자리는 근위세뇨관의 표면에 잘 발달되어 있는데 수많은 미세융모(microvilli)로 구성되어 있다. 급성 신허혈 시 액틴 핵심 다발(actin core bundle)의 구조가 깨지며 미세융모가 세뇨관 안으로 떨어져 나가서 충돌하고 부풀어 세뇨관 폐쇄를 유발한다. 연구 결과 실험견을 이용한 상복강 대동맥 교차차단 및 재관류 모델에서 재관류 시 투여한 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 fenoldopam은 혈액학적 변화 없이 신혈관저항을 감소시켜 신혈류를 향상시키고 요량 및  $PuO_2$ 를 증가시켰다.

$PuO_2$ 는 신수질의 산소 공급 정도를 나타내기 때문에 신수질 관류 상태를 간접적으로 반영하는 지표로 사용될 수 있다.<sup>22,24)</sup> 신기능 장애를 유발하는 인자들은  $PuO_2$  감소와 관련이 있으며,  $PuO_2$  측정은 신장 기능을 반영하는 지표인 inulin, p-aminohippuric acid 및 크레아티닌 청소율보다 단순하고 신속하게 측정할 수 있는 장점이 있다.<sup>3,5)</sup> 혼합정맥혈 산소포화도가 말초조직의 산소 요구량을 반영하여 부적절한 조직의 산소화를 예측할 수 있듯이<sup>25)</sup>  $PuO_2$ 는 신장의 대사 요구량을 반영하는 간접적이지만 예민한 지표가 될 수 있다.  $PuO_2$ 는 신우부에서 방광으로 지남에 따라 감소할 수 있으므로 본 연구에서는 신우부에 직접 카테타를 거치하여  $PuO_2$ 를 측정하였다. 또한 본 연구에서는 실험 전 기간 동안 흡입 산소농도를 25%로 유지하였는데 이는 동맥혈 산소분압이 130-150 mmHg 이상에서는  $PuO_2$ 가 더 이상 증가하지 않고 일정하게 유지되기 때문이다.<sup>22)</sup> 본 실험에서 25%의 흡입 산소농도하에서  $PaO_2$ 는 상복강 대동맥 교차차단 및 재관류 후 대조군과 fenoldopam군에서 큰 차이가 없었으나

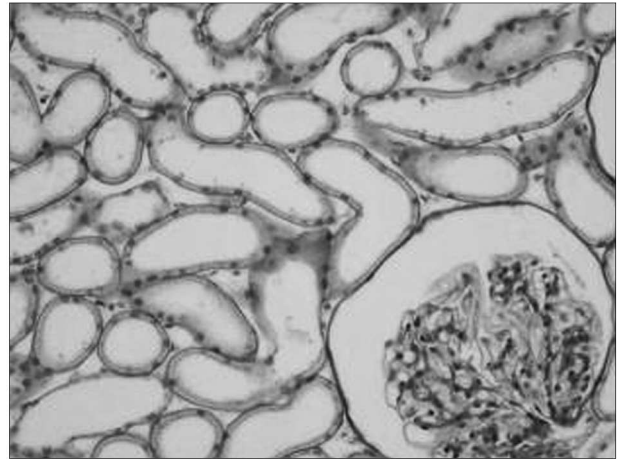


Fig. 8. Light microscopic findings in kidney after 60 minutes of supraceliac aortic cross-clamping followed by 2 hours of unclamping. There is simplification of proximal tubules with flattening of epithelial cells and marked loss of brush borders (PAS,  $\times 400$ ).

신우부의  $PuO_2$ 는 fenoldopam을 투여한 군에서 재관류 1 및 3시간 후 기본값에 비하여 유의하게 증가하여 fenoldopam의 투여가 상복강 대동맥 재관류 시 신장의 산소화를 증가시킬 수 있음을 나타내었다. 이처럼 fenoldopam 투여 후 재관류 시  $PuO_2$ 가 증가한 것은 신장 조직 말단부로의 산소 공급이 증가하였거나 산소요구량이 감소한 것으로 추측할 수 있다.

신장 상부에서의 대동맥 교차차단 및 재관류 후 신부전 발생 빈도는 2-47%로 다양하게 보고되어 있다.<sup>26,29)</sup> 대동맥 수술 후 발생하는 신부전은 치명적인 합병증이나 신기능 감소 정도가 평균 동맥압 및 심박출량의 변화와 일치하지 않고,<sup>30,31)</sup> 요량 감소 역시 사구체 여과율 감소 정도와 일치하지 않으므로,<sup>32)</sup> 술 후 신부전 발생을 미리 예측하기는 어렵다. 또한 전신 혈액학적 변화가 없는 경우에도 대동맥 재관류 후 신혈류 분포의 불균형 등에 의하여 신혈류가 감소되어 사구체 여과율이 감소될 수도 있다.<sup>32)</sup> 따라서 대동맥 수술의 마취 시 신기능 보호는 마취관리 중 중요한 부분으로 대동맥 교차차단 및 재관류에 의한 술 후 신기능 감소를 예방하기 위하여 교차차단 중 국소 신장 저체온 유도 혹은 신혈류를 증가시킬 수 있는 다양한 약물들의 투여가 시도되고 있으나 아직까지 확실한 효과를 나타내는 약물은 없다.

Fenoldopam은 선택적 도파민-1 수용체 작용 약물로 신혈관을 확장시키는데 이는 fenoldopam이 혈관 평활근 세포질 내의 칼슘 농도를 감소시키고 c-AMP를 증가시킴으로써 혈관 평활근을 이완시키는 기전에 의한다.<sup>33)</sup> 또한 fenoldopam은 endothelin-1과 안지오텐신 II에 의한 혈관 수축을 역전시

키는 효과를 가진다.<sup>34)</sup> Fenoldopam은 정상 혈압에서 투여 용량에 비례하여 신혈류량을 증가시키는데 0.03–0.1  $\mu$ g/kg/min의 용량에서 혈압과 심박동수의 변화 없이 신혈류량과 요량이 증가된다. 또한 fenoldopam은 dopamine과 달리 고용량에서도 신혈관을 수축시키지 않으며 용량이 증가함에 따라 신혈관 확장 효과가 더욱 증가되고 수축기 혈압의 변화 없이 이완기 혈압만이 약간 감소한다.<sup>35,36)</sup> 그러나 본 실험에서 0.5  $\mu$ g/kg/min의 고용량 fenoldopam을 대동맥 재관류 시 지속적으로 정주한 결과 심박동수, 평균 동맥압 및 심박출량 등과 같은 혈액역학치가 대조군에 비하여 차이가 나타나지 않았다. 이는 fenoldopam에 의한 혈관 확장, 실험을 위한 개복, 교차차단 및 재관류로 인한 탈수, 실험 및 간질세포내로의 체액유출 등과 같은 혈액량 결핍을 대동맥 재관류 후 충분히 보충함으로써 전부하를 적절히 유지한 결과라고 생각한다.

상복강 대동맥 교차차단 후 강력한 혈관수축제 중의 하나인 endothelin-1 (ET-1)이 혈장에서 증가하는데 이것이 신혈류량 및 사구체 여과율 감소에 기여하는 주요 인자 중의 하나이다.<sup>37,38)</sup> Stingo 등과<sup>37)</sup> Sandok 등은<sup>38)</sup> 실험견에서 신장 상부에서의 대동맥 교차차단 60분 후에 혈장 ET-1치가 2배 이상 증가한다고 하였으며, Takenaka 등은<sup>39)</sup> 도파민-1 수용체 작용 약물의 하나인 YM435가 ET-1에 의한 신혈관 수축을 역전시킴과 동시에 구심성 및 원심성 신세동맥에 작용하여 신혈관을 이완시킨다고 하였다. 본 연구에서 신혈류량은 대조군의 경우 재관류 전 기간에 걸쳐 감소하였으나 fenoldopam군에서는 기본값 이상으로 증가하였다. 또한 신혈관저항의 경우에도 대조군에서는 재관류 전 기간에 걸쳐 증가하였으나 fenoldopam을 투여함으로써 재관류 후 신혈관저항의 증가를 예방할 수 있었다. 그러나 본 연구에서 fenoldopam을 투여함으로써 신혈류량이 증가하고 신혈관저항이 감소한 것이 ET-1과 직접적인 관련이 있는지는 차후 밝혀져야 하겠다.

급성 신부전의 원인이 되는 허혈성 신손상은 부적절한 신관류 저하로 인하여 발생된다. 이러한 신관류 저하를 예방하기 위하여 최근까지 산소 공급을 증가시키는 방법과 비록 신 보호 효과에 대한 상반된 연구 결과들이 보고되고 있기는 하나 저용량 dopamine 투여에 의한 신혈류량을 증가시키는 방법이 임상에서 가장 많이 사용되어 왔다. 그러나 저용량 dopamine의 경우 도파민-1 수용체만 활성화되는 것이 아니라 알파 및 베타 아드레날린 수용체가 함께 활성화하여 말초혈관 수축과 괴저, 부정 빈맥, 심장 및 장 허혈과 같은 부작용이 나타날 수도 있다.<sup>39,41)</sup> 이러한 점에서 본 연구에서 선택한 fenoldopam은 말초 혹은 신장의 도파민-1 수용체에만 선택적으로 작용하므로 비록 가격이 비싸기는 하지만 신장 보호를 위하여 저용량 dopamine에 비하여 더욱

효과적이고 안전한 약물로 사용될 수 있을 것이다.

재관류 후 신기능 평가를 위하여 BUN과 혈청 크레아티닌 치를 측정하였으나 재관류 1 및 3시간 후 두 군 간 유의한 차이는 없었다. 이는 실험견에서 대동맥 교차차단 30분 후 재관류 5분과 24시간 후 BUN과 혈청 크레아티닌 치의 변화가 없었다는 Piccinato 등의<sup>42)</sup> 결과와 유사하다. 본 교실에서 시행한 최근 연구에서도 재관류 6시간 후의 경우에서도 BUN과 혈청 크레아티닌 치의 유의한 차이를 볼 수 없었다.<sup>16)</sup> 이는 아마도 대동맥 재관류 후 BUN과 혈청 크레아티닌 변화가 있을지라도 재관류 후 즉시 증가되지 않고 재관류 24시간 이후 증가될 것으로 생각하며 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 상복강 대동맥 교차차단과 재관류 모델을 이용한 실험에서 재관류 시 정주한 0.5  $\mu$ g/kg/min의 fenoldopam은 전신 혈액역학의 의미있는 변화 없이 요량 및 신혈류량을 증가시키고 신혈관저항을 감소시키며  $\text{PuO}_2$ 를 증가시켰다. 재관류 3시간 후 실험이 종료되었기 때문에 BUN 및 혈청 크레아티닌 측정치에는 유의한 차이가 없었지만 신혈관저항의 감소와 요량, 신혈류 및  $\text{PuO}_2$ 의 증가를 통해서 fenoldopam이 대동맥 교차차단 및 재관류 시 안정적인 전신 혈액역학을 유지하면서 신기능 손상을 예방하는 데 도움이 되리라 생각한다. 그러나 fenoldopam에 의한 재관류 시  $\text{PuO}_2$ 의 증가가 신장 조직으로의 산소 공급 증가에 의한 것인지 신장 조직에서의 산소 소모량 감소에 의한 것인지, 또 신기능 평가에 중요한 BUN, 크레아티닌 치가 재관류 후 좀 더 오랜 시간이 지나면 어떤 변화를 보이는지에 대한 규명이 추가적으로 필요할 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Gelman S: The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995; 82: 1026-60.
2. Bicknell CD, Cowan AR, Kerle MI, Mansfield AO, Cheshire NJ, Wolfe JH: Renal dysfunction and prolonged visceral ischaemia increase mortality rate after suprarenal aneurysm repair. *Br J Surg* 2003; 90: 1142-6.
3. Komori K, Kuma S, Eguchi D, Okazaki J, Kawasaki K, Onohara T, et al: Surgical strategy of abdominal aortic aneurysm with preoperative renal failure. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 105-8.
4. Sasaki T, Ohsawa S, Ogawa M, Mukaida M, Nakajima T, Komoda K, et al: Postoperative renal function after an abdominal aortic aneurysm repair requiring a suprarenal aortic cross-clamp. *Surg Today* 2000; 30: 33-6.
5. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH: Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 1984; 73: 182-90.
6. Mason J, Torhorst J, Welsch J: Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. *Kidney Int*



- 1984; 26: 283-93.
7. Abbott WM, Austen WG: The reversal of renal cortical ischemia during aortic occlusion by mannitol. *J Surg Res* 1974; 16: 482-9.
  8. Green RM, Ricotta JJ, Ouriel K, DeWeese JA: Results of supraceliac aortic clamping in the difficult elective resection of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1989; 9: 124-34.
  9. Pfluger H, Maier M, Wagner M, Binder BR, Marberger M: Renal blood flow alterations after temporary ischemia. An experimental model in the rabbit. *Eur Urol* 1983; 9: 113-8.
  10. Gamulin Z, Forster A, Simonet F, Aymon E, Favre H: Effects of renal sympathetic blockade on renal hemodynamics in patients undergoing major aortic abdominal surgery. *Anesthesiology* 1986; 65: 688-92.
  11. Antonucci F, Bertolissi M, Calo L: Plasma endothelin and renal function during infrarenal aortic crossclamping and nifedipine infusion. *Lancet* 1990; 336: 1449.
  12. Hanley MJ, Davidson K: Prior mannitol and furosemide infusion in a model of ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 1981; 241: F556-64.
  13. Pass LJ, Eberhart RC, Brown JC, Rohn GN, Estrera AS: The effect of mannitol and dopamine on the renal response to thoracic aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 608-12.
  14. Joob AW, Harman PK, Kaiser DL, Kron IL: The effect of renin-angiotensin system blockade on visceral blood flow during and after thoracic aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 411-8.
  15. Stein M, James PM Jr, Kelly J, Brown D, Shircliffe AC, Patterson WE: Renal protection during aortic cross-clamping. *Am Surg* 1972; 38: 681-9.
  16. Hong JH, Choe US, Bae JI, Kim JM, Kim AR, Jang YH: The systemic hemodynamic and renal effects of nicardipine administration followed by supraceliac aortic cross clamping and unclamping in experimental dogs. *Korean J Anesthesiol* 2004; 46: 467-74.
  17. Felder CC, Albrecht F, Eisner GM, Jose PA: The signal transducer for the dopamine-1 regulated sodium transport in renal cortical brush border membrane vesicles. *Am J Hypertens* 1990; 3: S47-50.
  18. Hahn RA, Wardell JR Jr, Sarau HM, Ridley PT: Characterization of the peripheral and central effects of SK&F 82526, a novel dopamine receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 223: 305-13.
  19. Morelli A, Rocco M, Conti G, Orecchioni A, Alberto De Blasi R, Coluzzi F, et al: Monitoring renal oxygen supply in critically-ill patients using urinary oxygen tension. *Anesth Analg* 2003; 97: 1764-8.
  20. Hollier LH, Moore WM: Surgical management of juxtarenal and suprarenal aortic aneurysms. *Acta Chir Scand* 1990; 555: 117-22.
  21. Allen BT, Anderson CB, Rubin BG, Flye MW, Baumann DS, Sicard GA: Preservation of renal function in juxtarenal and suprarenal abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1993; 17: 948-58.
  22. Kainuma M, Kimura N, Shimada Y: Effect of acute changes in renal arterial blood flow on urine oxygen tension in dogs. *Crit Care Med* 1990; 18: 309-12.
  23. Aperia AC, Liebow AA: Implications of urine PO<sub>2</sub> for renal medullary blood flow. *Am J Physiol* 1964; 206: 499-504.
  24. Kitashiro S, Sugiura T, Takayama Y, Tamura T, Izuoka T, Inada M, et al: Clinical significance of the urinary oxygen tension in patients with ischemic heart disease. *Cardiology* 1997; 88: 540-3.
  25. Sumimoto T, Takayama Y, Iwasaka T, Sugiura T, Takeuchi M, Hasegawa T, et al: Mixed venous oxygen saturation as a guide to tissue oxygenation and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122: 27-33.
  26. Giulini SM, Bonardelli S, Portolani N, Giovanetti M, Galvani G, Maffei R, et al: Suprarenal aortic cross-clamping in elective abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 286-9.
  27. Faggioli G, Stella A, Freyrie A, Gargiulo M, Tarantini S, Rodio M, et al: Early and long-term results in the surgical treatment of juxtarenal and pararenal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 205-11.
  28. Hines GL, Chorost M: Supraceliac aortic occlusion: a safe approach to pararenal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 335-40.
  29. Jean-Claude JM, Reilly LM, Stoney RJ, Messina LM: Pararenal aortic aneurysms: the future of open aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1999; 29: 902-12.
  30. Colson P, Capdevilla X, Cuchet D, Saussine M, Seguin JR, Marty-Ane C, et al: Does choice of the anesthetic influence renal function during infrarenal aortic surgery? *Anesth Analg* 1992; 74: 481-5.
  31. Colson P, Ribstein J, Seguin JR, Marty-Ane C, Roquefeuil B: Mechanisms of renal hemodynamic impairment during infrarenal aortic cross-clamping. *Anesth Analg* 1992; 75: 18-23.
  32. Paul MD, Mazer CD, Byrick RJ, Rose DK, Goldstein MB: Influence of mannitol and dopamine on renal function during elective infrarenal aortic clamping in man. *Am J Nephrol* 1986; 6: 427-34.
  33. Takenaka T, Forster H, Epstein M: Characterization of the renal microvascular actions of a new dopaminergic (DA1) agonist, YM435. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 1154-9.
  34. Boppana VK, Dolce KM, Cyronak MJ, Ziemniak JA: Simplified procedures for the determination of fenoldopam and its metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection: comparison of manual and robotic sample preparation methods. *J Chromatogr* 1989; 487: 385-99.
  35. Panacek EA, Bednarczyk EM, Dunbar LM, Foulke GE, Holclaw TL: Randomized, prospective trial of fenoldopam vs sodiumnitroprusside in the treatment of acute severe hypertension. *Fenoldopam Study Group. Acad Emerg Med* 1995; 2: 959-65.
  36. Pilmer BL, Green JA, Panacek EA, Elliot WJ, Murphy MB, Rutherford W, et al: Fenoldopam mesylate versus sodium nitroprusside in the acute management of severe systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 549-53.
  37. Stingo AJ, Clavell AL, Aarhus LL, Burnett JC Jr.: Biological role for the endothelin-A receptor in aortic cross-clamping. *Hypertension*

- 
- 1993; 22: 62-6.
38. Sandok EK, Lerman A, Stingo AJ, Perrella MA, Gloviczki P, Burnett JC Jr.: Endothelin in a model of acute ischemic renal dysfunction: modulating action of atrial natriuretic factor. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 196-202.
39. Greene SI, Smith JW: Letter: Dopamine gangrene. *N Engl J Med* 1976; 294: 114.
40. Chiolerio R, Borgeat A, Fisher A: Postoperative arrhythmias and risk factors after open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39: 81-4.
41. Thompson BT, Cockrill BA: Renal-dose dopamine: a siren song? *Lancet* 1994; 344: 7-8.
42. Piccinato CE, Gomes UA, Piccinato MA, Souza ME, Franco CF, Cherri J: Supraceliac clamping in the surgical treatment of abdominal aortic aneurysm. An experimental study in dogs. *Sao Paulo Med J* 1994; 112: 555-60.
-