

생체 신이식후 조기에 발생한 무뇨증에 대한 Dopamine-furosemide의 병용치료

제명대학교 의과대학 의과학교실, 내과학교실*, 비뇨기과학교실**

조 원 현·박 영 관·박 성 배*

김 현 철*·박 철 회**·김 천 일**

= Abstract =

Combination Treatment with Dopamine-furosemide in Early Post-Renal Transplant Anuria

Won Hyun Cho, M.D., Young Kwan Park, M.D., Sung Bae Park, M.D.*
Hyun Chul Kim, M.D.* , Chul Hee Park, M.D.** and Chun Il Kim, M.D.**

Department of Surgery, Internal Medicine, and Urology** School of Medicine,
Keimyung University, Taegu, Korea*

Five patients with abrupt onset of anuria developed at the early period of post-renal transplantation were treated with cocktail solution of large dose of furosemide (100 mg every 6 hours) and low dose dopamine (1-2 ug/Kg/min). These patients had no obstructive lesions at urinary tract and renal vessels and no abnormal mass around grafted kidney and bladder. Clinical manifestations were similar to acute renal failure but findings of ultrasonography and renal scan could eliminate the possibility of rejection. Two of them had anomalous double renal arteries and another two were developed anuria immediately after renal scan. Restorations of urine flow were started 4 to 30 hours after dopamine-furosemide cocktail therapy. This cocktail therapy could be used in post-transplant anuria as well as acute renal failure.

서 론

신장이식의 목표는 이식된 신장으로부터 뇌의 분출을 보는 것이다. 특히 사체로부터의 이식이 현실적으로 불 가능한 우리의 경우는 생체 특히 가족으로부터의 장기공급이 대부분이므로 수술장에서 혈관의 연결이 끝나고 혈관감자를 제거하면 수분이내로 뇌도로부터 뇌의 분출을 쉽게 볼 수 있다. 그러나 이와 같은 생체간 이식일지라도 여러가지 기술적인 요인⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽²²⁾이나 면역학적인 원인⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁵⁾으로 인해 이식수술후 조기에 무뇨증을 경험하

는 경우가 있다. 이중에는 연결된 혈관의 일시적인 수축⁽⁵⁾⁽¹⁵⁾⁽²³⁾으로 인해 거의 소변배출이 않되고 수시간에서 수일간을 술자들을 애태우는 경우도 있으나 혈관수축에 의한 일시적인 현상이란 확증을 잡기가 힘들며, 잘못하여 치료시기를 놓치면 영구히 비가역적인 경과를 취해 이식장기가 기능을 잃는 경우도 있다. 다행히 급성신부전환자의 치료로서 시도된 dopamine과 대량의 furosemide 병용투여요법이 특별한 원인인자를 찾지못한 이식후 무뇨증환자에게 좋은 결과를 나타내었기 때문에 문헌고찰과 아울러 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

1982년 11월부터 1989년 7월 까지 시행했던 100례의

*본 논문의 요지는 1989년 추계 대한이식학회 석상에서 구연되었음.

신장이식환자 중에서 이식후 잘 나오던 소변이 갑자기 심한 핍뇨증 또는 무뇨증 증세를 나타낸 환자들 가운데 혈관이나 뇨관의 폐쇄가 없고 면역학적으로 거부반응의 소견이 없으며 체내 수액부족의 소견이 없어서 dopamine과 furosemide 대량요법을 시행했던 5예를 병력지 및 여러 검사소견을 분석하여 보고하였다. 환자들은 모두 중심정맥압을 측정하고 있었고 매일 체중을 측정하고 있었으며 foley관을 검사하여 폐쇄가 없었으며 신 scan 및 초음파를 이용해서 이식신으로의 혈액의 유입과 이식 신으로부터 혈액의 배출에 이상이 없었고 거부반응의 소견도 없었다. 이상의 이상소견이 발견되지 아니하는 경우 500 cc의 5% 포도당액에 dopamine (1-2 ug/Kg/min)과 furosemide (100 mg every 6 hour)을 혼합하여 편복했다(Table 1). 이 기간동안 수액의 보충은 소량의 유지용량으로 했다.

Table 1. Dosage

Dopamine	: 1 - 2 ug/kg/min
Furosemide	: 100mg every 6 - 12 hours
Mixed in 500 ccy5% Dextrose sol.	

결 과

각 환자에서 dopamine과 furosemide 병용투여후 짧게는 4시간 길게는 30시간후 부터 시간당 뇨량이 100~150 cc 이상의 이뇨가 재개되었으며 이를 환자의 소견은 표 1과 같다(Table 2).

고 칠

신이식후 오는 무뇨증의 원인으로는 요로의 폐쇄, 신혈관의 폐쇄, 체내의 수액공급 부족으로 인한 저 불魯혈증, 혈종이나 임파종으로 인한 이식신 또는 뇨도의 압박, 공여장기의 획득 및 이식술 중에 발생한 핍혈성 신손상(ischemic renal damage) 및 세뇨관 괴사, 그리고 거부반응등을 들수 있다. 그외에도 사구체 모세혈관을 포함한 신혈관의 혈전을 야기시킬 수 있는 상태, 즉 재발성 용혈성 뇨독증후군(hemolytic uremic syndrome)¹¹⁾, Cyclosporin¹⁹⁾이나 ALG¹⁸⁾의 사용으로 인한 부작용 및 cold reacting IgM²⁵⁾에 대한 반응등으로 인해 신기능이 저하되어 생기기도 한다. 또 공여신의 관류나 보관과정에서 발생한 내막의 핍혈손상으로 인해서도 발생한다^{5,15,23)}(Table 3). 그러나 이런 원인들을 실제

Table 2. Cases analysis

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Age / Sex	35/m	22/m	24/m	35/m	27/m
Donor	LURD*	LURD	LRD ⁺⁺	LRD	LRD
Renal a.	Single	Double	Double	Single	Single
Onset of anuria	4 hrs after TPX	24 hrs	23 hrs	1 hrs	1 hrs
Duration of anuria	4 hrs	26 hrs	10 hrs	42 hrs	4 hrs
Post-transplant course	OK	AR 7th Mo.* Rec	AR 13th Mo. Rec	AR 12th Mo. Rec	CR 20th Mo. Renal art. thrombosis

* AR (7th Mo. rec) : acute rejection (onset on 7th post-transplant month and is recovered)

+ LURD : living unrelated donor

++ LRD : living related donor

Table 3. Causes of anuria after renal transplantation

1. Obstruction of urinary tract
2. Obstruction of renal vessels
3. Hypovolemia
4. Ischemic renal damage
5. Perinephric hematoma, urimona, lymphocele (extrinsic compression of kidney, ureter, bladder)
6. Rejection

Table 5. Renal vascular spasm

1. Prolonged manipulation of renal artery during donor nephrectomy
 - a. Multiple renal vessels
 - b. Technical factor
2. Inadequate manipulation of kidney during perfusion
3. Vascular clamp
4. Durgs

Table 4. Diagnosis of renal failure after renal transplantation

1. Check the circulating volume of body fluid
2. Check the patency of renal blood flow
3. Check the patency of urinary tract
4. DDx with rejection (clinical and lab.)
5. Renal biopsy
6. Exploration

임상례에서 어떻게 찾아서 치료로 연결시킬 것인가 하는 것이 어려운 문제이다. 수액 부족과 같은 신 전성 신부전(pre-renal failure)은 병력이나 이학적소견, 중심정맥압, 수액이나 수혈에 대한 신장의 반응등을 보고 진단 할 수 있으며, 요로 및 혈관의 이상유무는 우선 foley관의 폐쇄여부 확인과 초음파사진이나 renal scan 및 혈관조영술을 통해서 혈관의 폐쇄, 뇌의 생성 및 배설, 뇌도나 이식 신을 압박할 만한 원인등의 감별이 가능하다. 공여자에 따라서는 생체간 이식보다는 사체신 이식시에 훨씬 많은 급성 세뇨관 괴사의 빈도를 보이고 있으므로 원인분석에 도움이 될 수 있다. 따라서 이식후 조기에 오는 핍뇨 또는 무뇨증때에는 바로 거부반응에 대한 치료를 시작하지 말고 앞에서 이야기한 여러 방법을 동원해서 정확한 원인을 찾아서 이에 대한 치료를 하여야만 한다. Flanigan⁸⁾ 등은 이식후 신부전에 대한 진단을 위해 ① 체내 혈액 및 수액의 공급상태, ② 신혈류의 개통유무, ③ 요로의 개통유무, ④ 거부반응에 대한 임상소견이나 검사소견의 획득, ⑤ 신 생검, ⑥ 이식부위 재개복을 통한 진단 등의 순서를 제시하고 있다(Table 4). 이중 거부반응에 대한 감별은 신생검을 실시하더라도 이식조직에 대한 경험이 많은 병리의사가 아니면 어려운 경우가 있어서 이와 같은 획일적인 진단만으로 모든 거부반응을 진단하고 적극적인 치료를 시작하기는 힘들

다. Codd⁹⁾는 이식후의 신장기능을 확인하기 위해 99m Tc pertechnetate, 131 I hippuran, 99m Tc sulfur colloid accumulation을 이용하여 혈관개통상태, 신기능상태, 거부반응 유무등을 특이하게 진단할 수 있다고 하였고 특별히 99m Tc sulfur colloid는 거부반응시 특이적으로 나타나는 혈관염(vasculitis)과 섬유질 혈전(fibrin thrombosis)이 있는 부위에 선택적으로 집합되게 되므로 거부반응 진단에 결정적인 도움을 준다고 하였다. 또 최근에는 자기공명영상(NMR)을 이용해서 급성거부반응을 급성세뇨관괴사나 Cyclosporin에 의한 신독성 등과 구별하고 있고^{10,20)}, 초음파나 신 scan^{14,24)} 등을 이용해서 급성거부반응과 감별진단하기도 한다. 그러나 이런 모든 방법으로도 진단이 모호하면 모든 임상적인 요소와 검사소견을 종합해서 치료를 결정하고 예후를 추적해야 할 것이다.

만일 앞의 검사로 뚜렷한 원인이 없고 거부반응의 가능성이 적을 경우는 일시적인 신 혈관의 수축으로 인한 핍뇨 또는 무뇨의 상태도 한번쯤 생각해야 한다. 신 혈관의 수축은 공여자의 수술시 필요이상의 많은 조작을 가하거나, 혈관 이상으로 인해 여러개의 혈관을 갖는 경우 어쩔수 없이 많은 시간이 걸리고 또 혈관 특히 동맥에 많은 손상을 주어 수축이 오게 된다. 또 공여신의 관류과정이나 보관시에 물리적인 자극을 통해서도 오고 이식장기의 혈관문합을 위해 장치한 혈관감자에 의한 혈관손상으로도 온다. 그외에도 약제에 의한 혈관의 수축이 있을수가 있어서 renal scan이나 renogram시 일부 전신 투여 약물이 신동맥을 수축시켜 결과적으로 핍혈상태와 같은 결과를 만들게 된다(Table 5). 대체로 이식후 수시간내의 조기에 생긴 것은 수술술기상의 문제나 혹은 기계적 인자에 의해 발생하고, 발생 시간이 늦어질수록 면역학적인 문제로 인해 발생하는 것이 많다.

핍혈 또는 무뇨를 나타내는 신부전때에 나타나는 신혈

관의 변화에 대해 Hollenberg^{12,13)}등은 협간 동맥(interlobar artery)과 궁상 동맥(arcuate artery)이 가늘어져 있는 것을 확인할 수 있었고 조영제의 신장통과시간이 많이 지연된 것을 보고하였고, 또 급성 신부전 때는 전체적인 신 혈류량은 만성일 때와 유사하게 감소하나 그 혈류의 분포에 있어서 신 피질의 혈량이 많이 감소되어 있다고 하였으며, Ruiz 등²¹⁾은 이 경우의 신혈관의 저 항력증가가 주로 사구체유입전에(preglomerular) 생긴다고 하였다. 이들 소견은 신장의 혈류 분포가 급성 신부전 시에는 변화됨을 나타내고 어떤 원인에서든 신혈관의 손상이나 수축이 이들의 원인이 됨을 알 수 있다.

만일 신장이 식후의 환자에서 거부반응이라는 확증이 없는 무뇨 또는 핍뇨 상태가 되었을 때 어떤 처치를 해줄 것인가 하는 문제가 임상의로서는 심각한 문제가 아닐 수 없다. 거부반응에 의한 것이 아니라고 판단되고 또 요로, 혈관의 폐쇄가 없는 것이 확인된 경우는 막연하게 기다릴 것이 아니고 이미 급성 핍뇨성 신부전 환자에 투여하여 그 효과를 인정받고 있는 dopamine과 furosemide의 병용요법을 시도해 보는 것도 한 방법이라 하겠다. 핍뇨성 신부전에 치료목적으로 mannitol이나 여러 가지 이뇨제, dopamine 등이 각각 단독 또는 병합으로 사용되었으며 이들은 아직까지도 그 효과에 대해 논란이 있다. 1979년 Linder 등¹⁶⁾이 실험적으로 만든 신부전에 dopamine과 furosemide를 병용투여하여 예방 및 치료에 좋은 결과를 얻었다는 보고 후 이 cocktail용액을 이용한 많은 보고가 있었다. 이 병용요법의 개념은 급성 신부전 시에 이뇨가 이루어지면 신장기능을 보존할 수 있고 또 이 시기의 초기에 볼 수 있는 혈관 수축이나 혈중 renin 치의 상승 등을 해결하면 신기능이 보호된다 는 것이다. Furosemide는 잘 알려진 대로 Henle's loop에 작용하여 Na와 Cl의 재흡수를 억제함으로 이뇨 작용을 나타내고 그 외에도 대량 투여 시는 혈관 확장작용과 신장내 혈류의 재분배작용³⁾, macula densa에 의한 renin 분비 조정작용²⁶⁾ 등이 나타난다고 한다. 그러나 Epstein⁷⁾ 등은 furosemide 단독 사용 시 핍뇨성 급성 신부전이 호전되지 않고 뇌량의 증가도 없는 반면 비 핍뇨성 신부전에서는 신기능은 물론 뇌량의 증가도 있음을 보고 신부전 시의 이뇨유무가 furosemide의 치료성적에 중요함을 지적하였고, Baily²⁾나 Dodds⁶⁾ 등도 furosemide의 단기 대량요법이 신부전을 악화시킨다고 하여 신독성이 있는 물질을 furosemide와 동시에 사용치

말라고 보고했다. 대부분이 신장에서 여과, 배설되는 furosemide를 신장 내로 대량 보내기 위해서는 신혈관의 수축을 방지하여 신 혈류를 유지해야만 하며 이 목적을 위해 dopamine을 병용하게 되었다.

Norepinephrine의 전구물질로 알려진 dopamine은 말초장기에 대해 아드레나린성 수용체에 작용하고 또 신경말단에서 norepinephrine을 유리하기도 한다. 특히 신장에서 신 혈류량과 사구체여과를 증가시키고 또 sodium의 배설을 증가시킴으로서 허혈성 또는 심장성 shock에서 교감신경기능은 항진시키나 신기능에는 장애가 없는 것이 특징이다. 최근 Manoogian¹⁷⁾ 등의 보고에서는 저농도의 dopamine이 calcium의 세포내로의 이동을 촉진하여 세포내의 phospholipase를 활성화하여 PGI2의 합성을 촉진함으로 신혈관을 확장하고 이것이 신혈류량을 증가시킨다고 그 기전을 설명하고 있다. 이 병용요법으로 혈압하강이나 신혈류량의 감소 없이 이뇨작용을 나타낼 수 있고 이것은 dopamine이나 furosemide 단독 사용으로 효과를 보지 못한 신부전 환자에 자주 이용되고 있다. 다만 이들 약제의 병용이 모든 환자에게 효과가 있는 것은 아니므로 이 치료의 반응 유무에 영향을 주는 인자들이 있을 것으로 생각된다. Graziani⁹⁾, Yoon²⁷⁾ 등이 제시한 빈뇨시작 후 병용요법 까지의 시간이나, 신기능 검사소견, 병 자체의 경증 등이 병합투여요법의 반응유무와 관계가 있다고 하나 아직은 확정적인 것이 아니다.

요약

신 이식후 조기에 발생한 무뇨 또는 핍뇨 환자 5명에게 대량의 furosemide와 소량의 dopamine을 병용투여하여 치료개시 후 4시간에서 30시간 이후부터 이뇨가 재개되고 신기능이 돌아온 예를 치험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

- Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, et al: Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 296: 1134, 1977
- Bailey RR, Natale R, Turnbull DI, Linton AL: Protective effect of furosemide in acute tubular ne-

- crossis and acute renal failure. Clin Sci* 45:1, 1973
- 3) Birtch AG, Zakheim RM, Jones LG, Barger AC: *Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid. Circ Res* 21:869, 1967
 - 4) Codd JE: *cited from Am J Surg* 132:808, 1976
 - 5) Curtis JJ, Bhathena D, Lucas BA, et al: *Hyperacute rejection due to perfusion injury. Clin Nephrol* 7:10, 1976
 - 6) Dodds MG, Foord RD: *Enhancement by potent diuretics of renal tubular necrosis induced by cephaloridine. Br J Pharmacol* 40:227, 1970
 - 7) Epstein M, Schneider NS, Befeler B: *Effect of intrarenal furosemide on renal function and intrarenal hemodynamics in acute renal failure. Am J Med* 58:510, 1975
 - 8) Flanigan WJ, Ardon LF, Brewer TE, Caldwell FT: *Etiology and diagnosis of early post-transplantation oliguria. Am J Surg* 132:808, 1976
 - 9) Graziani G, Cantaluppi A, Casati S, et al: *Dopamine and furosemide in oliguric acute renal failure. Nephron* 37:39, 1984
 - 10) Halasz NA: *Differential diagnosis of renal transplant rejection. AJR* 147:954, 1986
 - 11) Hebert D, Sibley RK, Mauer SM: *Recurrence of hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients. Kidney Int* 30:S51, 1986
 - 12) Hollenberg NK, Adams DF, Oken DE, Abrams HL, Merrill JP: *Acute renal failure due to nephrotoxins. N Engl J Med* 282:1329, 1970
 - 13) Hollengerg NK, Epstein M, Rosen SM, et al: *Acute oliguric renal failure in man. Medicine* 47: 455, 1968
 - 14) Hricak H, Terrier F, Marotti M, et al: *Posttransplant renal rejection. Radiology* 162:685, 1987
 - 15) Limas C, Spector D, Wright JR: *Histologic changes in preserved cadaveric renal transplants. Am J Pathol* 88:403, 1977
 - 16) Linder A: *Synergism of dopamine and furosemide in diuretic-resistant, oliguric acute renal failure. Nephron* 33:121, 1983
 - 17) Manoogian C, Nadler J, Ehrlich L, Horton R: *The renal vasodilating effect dopamine is mediated by calcium flux and prostacyclin release in man. JCE & M* 66:678, 1988
 - 18) Matas AJ, Sibley R, Mauer SM, et al: *The value of needle renal allograft biopsy. Ann Surg* 197:226, 1983
 - 19) Merion RM, Calne RY: *Allograft renal vein thrombosis. Transplant Proc* 17:1746, 1985
 - 20) Mitchell DG, Roza AM, Spritzer CE, et al: *Acute renal allograft rejection. J Comput Assist Tomogr* 11:655, 1987
 - 21) Ruiz-Guinazu A, Coelho JB, Paz RA: *Methemoglobin-induced acute renal failure in the rat. Nephron* 4:257, 1967
 - 22) Sommer BG, Innes JT, Whitehurst RM, et al: *Cyclosporin-associated renal arteriopathy resulting in loss of allograft function. Am J Surg* 149:756, 1985
 - 23) Spector D, Limas C, Frost JL, et al: *Perfusion nephropathy in human transplants. N Engl J Med* 295:1217, 1976
 - 24) Steinberg HV, Nelson RC, Murphy FB, et al: *Renal allograft rejection. Radiology* 162:337, 1987
 - 25) Sturgill BC, Lobo PI, Bolton WK: *Cold-reacting IgM antibody-induced renal allograft failure. Nephron* 36:125, 1984
 - 26) Wright FS, Schnermann J: *Interference with feedback control of glomerular filtration rate by furosemide, triflocin and cyanide. J Clin Invest* 53: 1965, 1974
 - 27) Yoon KH, Yang CW, Yoon YS, Bang BK: *Low dose dopamine and high dose furosemide infusion in oliguric renal failure. KJ Nephrol* 8:115, 1989

