

실험견에서 간혈류 차단 및 재관류 시 소량의 Nitroglycerin과 Dopamine 투여에 의한 신장 혈류 및 실시간 국소 신관류의 변화

계명대학교 의과대학 마취통증의학과교실

한성욱 · 엄진원 · 장영호 · 김애라 · 김진모
배정인 · 정정길 · 전재규

= Abstract =

Changes in Renal Blood Flow and Real-time Renal Cortical Perfusion According to Low-dose Nitroglycerin and Dopamine Administration Following the Occlusion and Reperfusion of Liver Blood Flow in Experimental Dogs

Seong Wook Han, M.D., Jin Won Uhm, M.D., Young Ho Jang, M.D.
Ae Ra Kim, M.D., Jin Mo Kim, M.D., Jung In Bae, M.D.
Jung Kil Chung, M.D., and Jae Kyu Cheun, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Background: Pringle maneuver and nitroglycerin (NTG) administration to reduce hemorrhage during hepatectomy may affect renal blood flow (RBF) and renal cortical perfusion (RCP) by reducing blood pressure (BP), perload and others. However, so far there have been no studies on RBF and RCP changes during and after hepatic vascular maneuver in hepatectomy. The purpose of this study was to evaluate the changes in RBF and RCP along with low dose (2 μ g/kg/min) NTG with or without low dose (3 μ g/kg/min) dopamine after the occlusion and reperfusion of hepatic blood flow.

Methods: Eighteen mongrel dogs were divided into three groups according to drug administration after hepatic reperfusion; control group (group C, n = 6), NTG group (group N, n = 6), and NTG with dopamine group (group N-D, n = 6). After femoral arterial and central venous catheterization, a midline abdominal incision was made, and the hepatic artery (HA) and the portal vein (PV) were exposed for clamping and declamping. Thereafter, the right renal artery was exposed, and a doppler probe for measuring RBF was placed around the right renal artery, and a thermal diffusion microprobe was inserted in the renal outer cortex to measure RCP. Hemodynamics, RBF and RCP, were repeatedly measured before and after HA and PV reperfusion.

Results: No significant change in heart rate was observed in any group. The BP decreased in all the groups after HA and PV occlusion. In group C, the BP recovered to the baseline level after hepatic reperfusion but not in groups N and N-D. The RBF and RCP decreased in all groups after HA and

논문접수일 : 2003년 3월 24일

책임저자 : 김진모, 대구광역시 중구 동산동 194번지, 동산의료원 마취통증의학과교실, 우편번호: 700-712

Tel: 053-250-7249, Fax: 053-250-7240, E-mail: kimjin00@dsmc.or.kr

박사학위 논문임.

PV occlusion. The RBF increased compared to baseline in N-D after hepatic reperfusion, and the RCP increased versus baseline in N-D, 10 minutes after hepatic reperfusion.

Conclusions: In conclusion, it was observed that the RBF and RCP increased compared to baseline by administering dopamine during HA and PV reperfusion. Therefore, the prophylactic administration of low dose dopamine during hepatectomy offers an effective method of protecting renal function. (Korean J Anesthesiol 2003; 44: 867~876)

Key Words: Blood flow; dopamine; liver; nitroglycerin; perfusion.

서 론

간절제술 시 발생하는 대량 출혈은 술 중 및 술 후 환자의 예후에 가장 중요한 인자가 된다.¹⁻³⁾ 따라서 간절제술 시 발생하는 대량 출혈을 감소시키기 위하여 문맥혈류차단법(portal triad clamp, PTC)이나 총간혈관격리술(total hepatic vascular exclusion) 등과 같은 간혈류 차단술을 이용하거나 정맥로를 통한 수액 투여의 제한 혹은 nitroglycerin (NTG) 투여를 이용한 중심정맥압을 감소시키는 방법들을 이용하게 된다.⁴⁻⁶⁾ 이때 중심정맥압을 감소시키기 위하여 사용되는 NTG는 급성 심근 경색 혹은 울혈성 심부전 환자에 이용되는 약물로⁷⁾ 혈관 평활근을 이완시켜 혈압을 감소시키지만 상용량의 투여는 신기능을 비교적 잘 유지한다고 알려져 있다.⁸⁾

지금까지 간혈류 차단 후 발생한 신기능 장애에 관하여 많은 보고가 있었다. Edwards와 Blumgart는⁹⁾ 간절제술을 시행받은 환자의 13%에서 신장과 관련된 합병증이 발생되었다고 하였으며, Delva 등은¹⁰⁾ 간혈류 차단술을 이용하여 간절제술을 시행받은 153명의 환자들 중 3명의 환자에서 신기능 부전이 발생하였다고 하였다. Melendez 등은¹¹⁾ 술 중 출혈을 감소시키기 위하여 중심정맥압을 5 mmHg 이하로 유지시키면서 간절제술을 시행한 496명의 환자들 중 10%에서 일시적인 질소혈증이 나타났으며 3%의 환자에서는 지속적인 혈청 크레아티닌의 증가가 있었다고 하였으며, Segawa 등은¹²⁾ 143명의 간절제술을 시행 받은 환자의 1.4%에서 신부전증이 발생하였다고 하였다. 그러나 지금까지 보고된 결과는 대부분 임상적인 결과에 의존한 것이며, 간절제술 시의 신혈류 및 국소 신관류 변화에 관하여 실험적으로 확인된 바는 드물다. 특히 간절제술 시 대량 출혈을

줄이기 위하여 이용되는 NTG에 의한 혈압의 감소, 수액 투여의 제한 및 간혈류 차단술과 같은 복합적인 상황에서 실시간 신혈류 및 국소 신관류의 변화에 대한 보고는 찾아보기 힘들다.

따라서 본 연구에서는 실제 임상에서 이용되는 방법과 유사한 조건을 설정하여 간동맥과 문맥 혈류 차단 및 재관류 시 소량의 NTG를 투여한 후 신혈류 및 실시간 국소 신관류의 변화를 살펴보고, 신혈류를 증가시키는 dopamine을 NTG와 함께 사용함으로써 신혈류 및 실시간 국소 신관류에 어떠한 영향을 미치는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

동물의 마취 및 감시장치

동물실험 윤리위원회의 승인을 받은 후 결과치의 안정성을 위하여 실험견을 실험 3일 전부터 동물 실험실에서 사육하였으며, 12시간의 금식 후 연구를 시행하였다. 암수 구별 없이 18-20 kg의 한국산 잡견 18마리를 대상으로 하여 좌측 혹은 우측 전지 정맥을 확보하고 20-25 mg/kg의 pentothal sodium을 정주하였다. 하트만씨 용액을 확보된 정맥로를 통하여 2 mL/kg/min 용량으로 점적하였으며, 근이완제의 도움없이 기관내삽관을 시행하였다. 비탈분극성 근이완제인 vecuronium bromide (베카론®, 이연제약, 대한민국) 4 mg을 정주하여 실험견의 자발호흡이 소실되도록 하였으며, 이후 40분 간격으로 2 mg씩 추가 정주하였다. 기관내튜브를 호흡기(Ventilog 2, Drager, Germany)에 연결하여 O₂와 N₂O를 각각 2 L/min씩 흡입시키고 1-1.5 vol%의 enflurane을 투여하여 흡입마취를 유지하였다. 기계적 환기를 위하여 일회호흡량을 15-20 mL/kg, 호흡수를 분당 12-15회로 하여 다중 가스 분석기(Capnomac, Datex-Ohmeda,

Finland) 상 호기말 이산화탄소 분압이 40 ± 5 mmHg가 되도록 환기량을 조절하였다. 피하조직에 바늘형 심전도 전극을 부착하여 lead II를 감시하였으며 맥박 산소측정기(NPB-190, Nellcor Puritan Bennett, Ireland)를 허에 부착하여 지속적으로 산소포화도를 감시하였다. 체온의 손실을 예방하고 유지하기 위하여 동물의 등 밑에 가온 매트를 깔아 체온을 37°C 내외로 유지하였다.

우측 대퇴동맥을 절개하여 20 게이지 카테터(An-giocatheter®, Becton Dickson, USA)를 거치하였으며, 우측 하악부 정맥을 절개한 후 14 게이지 중심정맥 카테터(Hydrocath, Viggo-Spectramed, UK)를 거치한 다음 환자 감시기(90623A Spacelab, Spacelab patient monitor, USA)를 이용하여 지속적으로 동맥압과 중심정맥압을 감시하였다.

동맥압 및 중심정맥압 감시 장치의 거치가 완료된 다음, 정중 개복을 시행하여 실험견의 간동맥과 문맥을 박리하여 이들의 결찰 및 이완이 가능하도록 한 후, 우측 신동맥을 박리하였다. 이후 신동맥 혈류 측정이 가능하도록 신동맥에 2 mm 용 도플러 소식자를 거치하여 도플러 혈류측정기(HT107 medical volume flowmeter, Transonic systems Inc, USA)에 연결하였다. 실험견의 신장 중간 부위에서 45도 각도로 외피질 내로 20 게이지 바늘을 1.5 cm 깊이로 밀어 넣은 다음 열확산 탐침(Thermal technologies Inc., Cambridge, USA)을 거치하였으며, 탐침을 QFlow™ 400 관류 측정기(Thermal technologies Inc., Cambridge, USA)에 연결하여 지속적으로 신장의 국소 관류를 측정할 수 있도록 하였다(Fig. 1).

대상

총 18마리의 실험견을 무작위로 대조군과 두 개의 실험군으로 나누었다. 약물의 투여없이 간동맥과 문맥을 결찰 및 재관류시킨 군을 C군(n = 6), 간동맥과 문맥의 결찰 및 재관류 시 NTG를 투여한 군을 N군(n = 6), 그리고 간동맥과 문맥의 결찰 및 재관류 시 NTG와 dopamine을 함께 투여한 군을 N-D군(n = 6)으로 구분하였다.

방법

모든 실험적 준비가 완료된 후 실험견의 혈액학적 안정을 위하여 20-30분간 기다린 다음 대조치를 위하여 심박동수, 동맥압, 중심정맥압, 신동맥 혈류 및

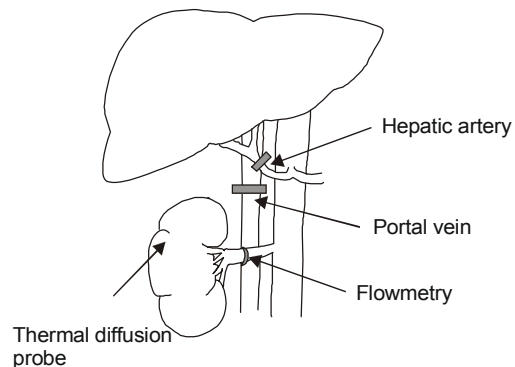


Fig. 1. Schematic drawing of the experimental preparation.

국소 신관류를 각각 측정하였다. 이때 열확산 탐침에 의한 국소 신관류 수치는 지속적으로 QFlow™ 400 관류 측정기에 저장한 다음 실험 종료 후 1분간 값의 평균을 구하여 대표값으로 인정하였다.

대조치의 측정이 완료된 다음 모든 군에서 10분간 간으로 유입되는 간동맥 및 문맥의 혈류를 혈류차단용 겹자를 이용하여 차단하였다. 간혈류 차단 10분 후에 혈액학, 신동맥 혈류 및 국소 신관류를 대조치와 동일한 방법으로 측정하였다. 이후 간동맥과 문맥에서의 겹자를 제거하고 간혈류를 완전히 재관류시킨 다음 10, 20 및 30분에 각각의 결과치를 측정하여 이를 대조치와 비교하였다. 이때 N군에서는 간동맥 및 문맥의 결찰 및 재관류 시 NTG (Perlinganit®, Schwarz Pharma AG, Germany)를 $2\mu\text{g/kg/min}$ 의 용량으로 연속 정주하였으며, C군에서는 NTG와 동일한 용량의 증류수를 연속 정주하였다. N-D군에서는 간동맥 및 문맥의 결찰 및 재관류 시 NTG $2\mu\text{g/kg/min}$ 와 dopamine (트로핀®, 한림제약, 대한민국) $3\mu\text{g/kg/min}$ 을 함께 연속 정주하였다.

통계적 처리

C군, N군 및 N-D군을 각각 비교 관찰하여 NTG 및 NTG와 dopamine을 동시 사용함에 따른 혈액학, 신혈류 및 국소 신관류의 차이를 비교하였다. 일련의 시간 경과에 따른 결과치의 통계적 처리는 SPSS 프로그램(version 10.0)을 이용한 반복측정 자료의 분산 분석법을 이용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

혈역학적 변화

심박동수는 간으로 유입되는 간동맥 및 문맥 혈류 차단 및 재관류에 따른 세 군간에 유의한 차이는 나타나지 않았다(Fig. 2). 수축기혈압은 세 군 모두에서 간동맥 및 문맥 결찰 후 감소하였다(C군; 87.0 ± 25.5 mmHg, N군; 79.6 ± 21.5 mmHg, N-D군; 76.4

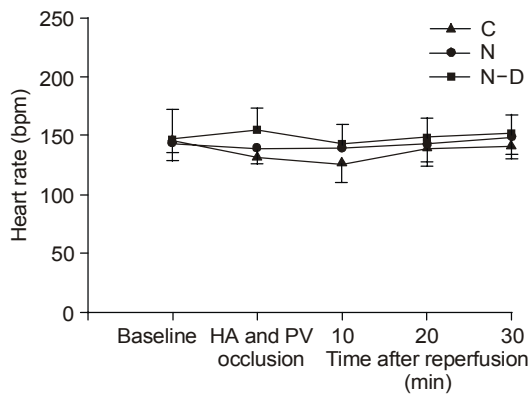


Fig. 2. Changes in heart rate after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. HA: hepatic artery, PV: portal vein, C: control group, N: nitroglycerin group, N-D: nitroglycerin with dopamine group.

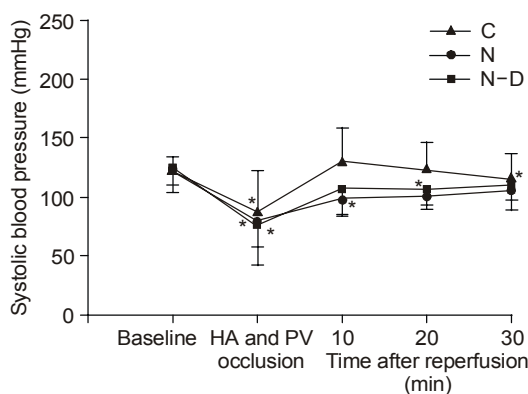


Fig. 3. Changes in systolic blood pressure after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. C: control group, N: nitroglycerin group, N-D: nitroglycerin with dopamine group. *P < 0.05 compared to the baseline.

± 33.6 mmHg). 간동맥 및 문맥 재관류 후 수축기 혈압은 C군에서 재관류 10, 20 및 30분 후에 대조치 수준으로 회복되었으나(130.0 ± 28.5 , 123.0 ± 19.9 , 115.4 ± 21.5 mmHg) N군에서는 각각 98.6 ± 13.2 ($P = 0.002$), 101.4 ± 11.5 ($P = 0.031$), 105.8 ± 16.5 mmHg, N-D군에서는 각각 107.4 ± 22.9 , 106.6 ± 13.2 ($P = 0.004$), 110.0 ± 12.2 mmHg ($P = 0.004$)로 대조군에 비하여 감소되었다(Fig. 3).

평균동맥압 역시 세 군 모두에서 간동맥 및 문맥 결찰 후 감소되었다(C군; 63.8 ± 19.7 mmHg, N군; 71.2 ± 19.1 mmHg, N-D군; 67.6 ± 32.6 mmHg). C군에서 간동맥 및 문맥 재관류 10, 20 및 30분 후 평균동맥압이 대조치 수준으로 회복되었으나(108.4 ± 24.2 , 102.4 ± 14.9 , 95.4 ± 15.6 mmHg) N군에서는 각각 87.2 ± 13.3 ($P = 0.007$), 89.4 ± 13.1 , 92.0 ± 15.6 mmHg이었으며, N-D군에서는 각각 94.2 ± 19.2 , 93.4 ± 13.9 ($P = 0.003$), 95.2 ± 14.8 mmHg ($P = 0.018$)이었다(Fig. 4).

이완기혈압은 C군에서 간동맥 및 문맥 재관류 10, 20 및 30분 후 대조치 수준으로 회복되었으나(95.4 ± 22.1 , 88.2 ± 13.6 , 82.8 ± 12.8 mmHg) N군에서는 각각 78.8 ± 15.0 ($P = 0.036$), 80.8 ± 14.9 ($P = 0.016$), 83.2 ± 18.3 mmHg이었으며, N-D군에서는 각각 84.2 ± 18.6 , 83.2 ± 15.6 ($P = 0.004$), 84.6 ± 17.2 mmHg ($P = 0.018$)이었다(Fig. 5).

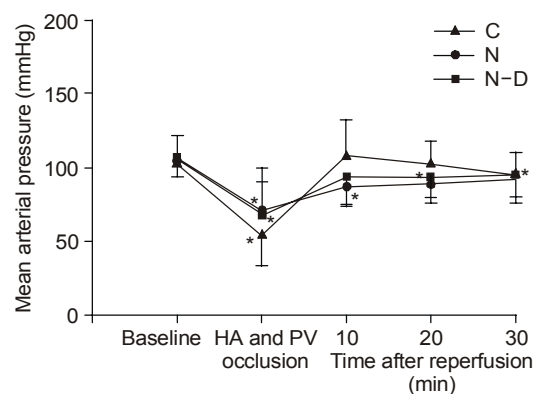


Fig. 4. Changes in mean arterial pressure after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. HA: hepatic artery, PV: portal vein, C: control group, N: nitroglycerin group, N-D: nitroglycerin with dopamine group. *P < 0.05 compared to the baseline.

중심정맥압은 세 군 모두에서 간동맥 및 문맥 혈류 차단 시 C군에서 2.5 ± 0.5 mmHg, N군에서 2.8 ± 1.3 mmHg, N-D군에서 2.6 ± 1.3 mmHg이었고, 재관류 후 대조치 수준으로 회복되었으며 세 군간의 유의한 차이는 나타나지 않았다(Fig. 6).

신혈류의 변화

C군, N군 및 N-D군에서의 신동맥 혈류 대조치는

각각 97.4 ± 36.5 , 95.7 ± 13.4 , 93.1 ± 27.4 mL/min이었으며 간동맥 및 문맥 혈류 차단 시 각각 53.9 ± 31.0 ($P = 0.001$), 54.9 ± 15.8 ($P = 0.01$), 53.6 ± 18.6 mL/min ($P = 0.005$)로 감소하였다. 간동맥 및 문맥 재관류 10, 20 및 30분 후 C군에서의 신혈류는 각각 90.4 ± 35.7 , 84.2 ± 37.8 ($P = 0.037$), 76.0 ± 30.0 mL/min ($P = 0.004$)이었으며, N군에서

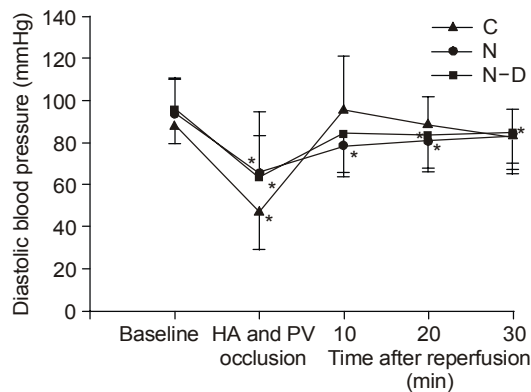


Fig. 5. Changes in diastolic blood pressure after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. C: control group, N: nitroglycerin group, N-D: nitroglycerin with dopamine group. * $P < 0.05$ compared to the baseline.

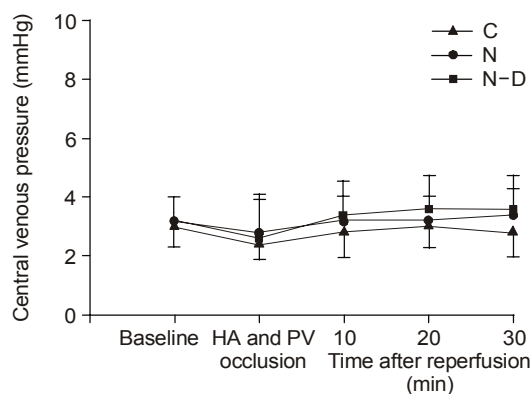


Fig. 6. Changes in central venous pressure after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. HA: hepatic artery, PV: portal vein, C: control group, N: nitroglycerin group, N-D: nitroglycerin with dopamine group.

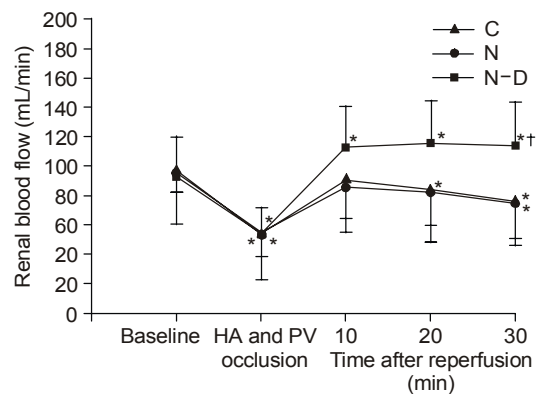


Fig. 7. Changes in renal artery blood flow after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. C: control group, N: nitroglycerin group, N-D: nitroglycerin with dopamine group. * $P < 0.05$ compared to the baseline; † $P < 0.05$ compared to group C at each time.

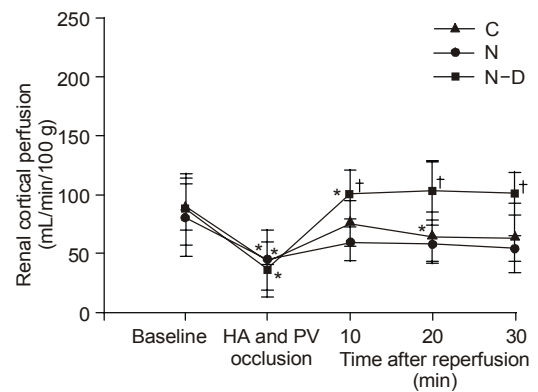


Fig. 8. Changes in renal cortical perfusion after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. HA: hepatic artery, PV: portal vein, C: control group, N: nitroglycerin group, N-D: nitroglycerin with dopamine group. * $P < 0.05$ compared to the baseline; † $P < 0.05$ compared to group C at each time.

는 각각 86.0 ± 21.4 , 82.5 ± 22.3 , 74.7 ± 24.0 mL/min ($P = 0.011$)이었고, N-D군에서는 각각 112.7 ± 28.3 ($P = 0.002$), 115.9 ± 28.3 ($P = 0.000$), 114.1 ± 30.0 mL/min ($P = 0.000$)로 N-D군에서 재관류 후 신혈류가 유의있게 증가하였다(Fig. 7).

실시간 국소 신관류의 변화

C군, N군 및 N-D군에서의 국소 신관류 대조치는 각각 90.0 ± 19.6 , 81.2 ± 33.0 , 87.8 ± 30.3 mL/min/100 g이었다. 간동맥 및 문맥 혈류 차단 시 국소 신관류는 각각 43.4 ± 2.9 ($P = 0.001$), 44.6 ± 25.5 ($P = 0.045$), 36.8 ± 23.2 mL/min/100 g ($P = 0.022$)로 대조군 및 실험군 모두에서 의미있게 감소하였다. 재관류 10, 20 및 30분 후 C군에서의 국소 신관류는 75.9 ± 19.2 , 64.3 ± 21.1 ($P = 0.026$) 및 63.6 ± 29.2 mL/min/100 g이었다. N군에서의 재관류 10, 20 및 30분 후 국소 신관류는 58.7 ± 14.5 , 58.1 ± 16.2 , 54.6 ± 11.0 mL/min/100 g로 C군과 비교 시 통계학적 차이는 나타나지 않았다. N-D군에서는 각각 100.6 ± 20.5 ($P = 0.040$), 103.4 ± 24.9 , 100.9 ± 18.2 mL/min/100 g로 C군에 비하여 의미 있게 증가하였다(Fig. 8).

고 찰

출혈성 저혈압, 신부전, 허혈 후 신 재관류 등이 있는 경우 신혈류는 감소된다.^{13,14} 또한 Pringle 조작법과 같은 일시적인 간동맥 및 문맥의 차단, 심장 및 혈관 수술을 위한 체외순환과 출혈 및 심인성 혹은 패혈성 쇼크 등이 있을 때는 간혈류가 감소된다. 간에서의 혈류 감소 및 재관류에 따른 간혈류 조절에 관한 생리학적인 연구는 이미 발표된 바 있으나¹⁵ 간혈류의 감소가 신관류에 미치는 영향을 실시간으로 연구한 경우는 드물다. 따라서 본 연구는 간혈류 변화 즉, 간동맥과 문맥 혈류 차단 및 재관류가 신관류에 미치는 영향과 NTG와 dopamine의 추가적 영향을 실험적으로 밝혀보고자 시행하였다.

간절제술 후 합병증으로 신기능의 감소 혹은 신부전이 있다. 이의 발생에 관해서는 연구자마다 다양한 빈도로 보고되고 있다. 간절제술 시 발생하는 신기능 감소는 혈압의 하강 혹은 대량 출혈 등에 의한 신혈류의 감소에 의한다. Edwards와 Blumgart는⁹ 간

절제술 후 약 13%의 환자에서 신기능 이상이 나타났다고 하였으나, 술 중 중심정맥압을 감소시키는 방법을 사용하지 않은 경우에서였다. 근래에는 간절제술 시 술 중 출혈을 감소시키기 위하여 수액 투여를 제한하거나 간헐적으로 NTG를 투여하여 중심정맥압을 감소시키는 방법을 흔히 사용한다.^{11,16}

간절제술 시 신장 기능 이상을 초래하는 빈도가 비록 낮기는 하지만 술 전 신기능이 저하되어 있거나 술 중 적절한 혈압이 지속적으로 유지되지 않은 경우에는 신기능 저하의 가능성을 배제할 수 없다. Melendez 등은¹¹ 간절제술 시 수액 투여를 제한하여 수축기혈압을 90 mmHg 이상으로 유지하면서 중심정맥압을 5 mmHg 이하로 조절함으로써 술 중 출혈량을 줄일 수 있었고, BUN과 혈청 creatinine 측정에 의한 신장 기능의 장애는 드물게 발생한다고 보고하였다. 그럼에도 불구하고 아직까지 신부전은 간절제술 시의 심각한 합병증 중의 하나로 인식되고 있으며, Iwatsuki와 Geis가¹⁷ 신부전에 관하여 보고한 이래로 이에 관한 빈도에 대한 정확한 보고는 많지 않다. Terai 등은¹⁸ 간절제술 시 중심정맥압을 감소 시킴으로써 췌도가 발생한 경우들을 보고하였다. Melendez 등은¹¹ 중심정맥압을 감소시켜 간절제술을 시행받은 환자의 약 10% 정도에서 일시적이지만 심한 질소혈증이 발생하였다고 하였으며 3%의 환자에서는 지속적인 혈청 creatinine의 증가가 있었다고 하였다. 또한 496명의 간절제술을 시행받은 환자 중 3명의 환자에서 간-신증후군이 발생하였다고 하였다.

간절제술 시 출혈량 및 출혈 시간을 감소시키고 이에 따른 수혈량 및 수술 시간의 감소를 위하여 문맥혈류차단법, 총간혈관격리술 등과 같은 다양한 간혈류 차단 방법들이 이용되고 있다.^{4,19-21} 그러나 이러한 각종 혈관 조작 방법들은 심박출량 및 혈압의 감소, 간정맥에 의한 동모양혈관(sinusoid)으로의 출혈 등과 같은 단점들을 가지고 있으므로 중심정맥압을 낮춤으로써 간정맥압을 감소시켜 술 중 출혈을 감소시키려는 방법이 부가적으로 임상에 이용되고 있다. 이의 대표적인 방법이 술 중 수액 투여량을 감소시키거나 NTG를 사용하는 것이다. NTG는 저항혈관 보다는 용량혈관에서의 작용이 훨씬 더 강력하며 혈관 평활근 벽에 있는 질산염 수용체에 작용하여 혈관의 이완을 야기하는 약물이다.⁷ NTG는 혈액학적으로 정맥 긴장도를 감소시켜 평균동맥압, 중심

정맥압을 감소시키며 반사성 혈관 수축이 없는 경우 전신 혈관 저항을 감소시키게 되나 관상 혈류 증가에 의한 심장 기능의 향상 효과에 의하여 심박출량은 감소하지 않는다.²²⁾ 그러나 임상에서 간절제술 시 이용되는 간동맥 및 문맥 혈류 차단이 전부하의 감소를 일으켜 혈압을 감소시키기 때문에 본 연구에서는 이와 같이 간혈류 차단으로 전부하가 감소되는 상황에서 NTG를 투여하였다. 이러한 상황은 임상에서 간절제술 시 간동맥 및 문맥 혈류를 차단하면서 중심정맥압을 감소시키기 위하여 NTG를 투여하는 경우와 유사한 조건을 위하여 설정된 것이다.

연구 결과 간동맥 및 문맥 혈류 차단 후 심박동수에는 변화가 없었으나 수축기혈압, 이완기혈압 및 평균동맥압 모두가 대조치에 비하여 감소되었다. 이는 간혈류 차단으로 인한 심장의 혈액 유입 감소에 따른 전부하의 감소로 인한 결과일 것이다. 재관류 후 대조군에서는 혈압이 대조치 수준으로 회복되었으나 약물 사용에 따라 N군과 N-D군에서 혈압의 감소가 있었다. 즉, N군에서는 수축기혈압과 이완기혈압이 재관류 10 및 20분 후에 대조치에 비하여 감소하였으며, 평균동맥압은 재관류 10분 후에 감소하였다. N-D군에서는 수축기혈압, 이완기혈압 및 평균동맥압 모두 재관류 20 및 30분 후에 대조치에 비하여 감소하였다. 이러한 혈압 감소는 비록 재관류 후의 시간적 차이는 있었지만 N군과 N-D군에서 NTG 사용에 의한 혈관 저항 감소에 의한 것으로 생각된다. 비록 중심정맥압이 통계학적으로 유의하게 나타나지는 않았지만 간혈류 차단 후 감소하는 경향이었으며, 이러한 결과는 실험견의 적은 개체수 및 NTG의 소량 사용에 의한 것으로 해석된다. 결국 간혈류 차단 시 NTG의 사용은 혈압 및 중심정맥압을 감소시키므로 이에 따라 신관류를 감소시킬 수 있을 것이라는 가정 하에 본 연구를 시행하게 된 것이다. 따라서 N-D군에서는 간혈류 차단 및 NTG 사용에 따른 신혈류 및 신관류 가능성을 예방하기 위하여 소량의 dopamine을 NTG와 함께 투여하였다.

Dopamine은 용량에 따라 혈역학적 및 약리학적이능이 다르게 나타난다. 본 연구에서 사용된 dopamine의 용량은 저용량으로 아드레날린성 효과는 거의 없이 도파민 수용체에 작용하여 신혈관을 확장시켜 이노 작용을 향상시키는 용량이다.²³⁾ 따라서 N-D군에서 NTG의 사용에 의한 신관류 감소의 가능

성을 dopamine을 함께 사용함으로써 혈역학적 결과에 영향을 주지는 않는 상태에서 신관류 감소를 예방할 수 있을 것으로 가정하였다. 연구 결과 NTG를 사용하지 않은 군(C군)과 NTG를 사용한 군(N군)에서는 신동맥 혈류와 국소 신관류의 변화가 두 군에서 유사하게 나타났다. 그러나 NTG와 dopamine을 함께 사용한 N-D군에서는 신동맥 혈류와 국소 신관류가 간동맥 및 문맥 재관류 후 증가된 경향을 나타내었다. 재관류 후 신혈류와 국소 신관류의 증감을 보면 C군과 N군에서는 재관류 30분 후까지 신혈류 및 국소 신관류가 감소된 상태였으나 N-D군에서 재관류 10분 후부터 신혈류 및 국소 신관류의 증가가 나타남을 볼 수 있었다. 또한 재관류 후 C군과 N군에서의 신혈류 및 국소 신관류는 별 차이가 없는 것으로 나타났다. 결국 간절제술 시 시행하는 간혈류 차단은 혈압 및 중심정맥압을 감소시키며 신혈류 및 국소 신관류를 감소시키게 되고 재관류 후 혈압의 정상적인 회복에도 불구하고 신혈류와 국소 신관류가 정상 수준으로 회복되지 못하였다. 간혈류 차단 및 재관류 시 NTG를 투여한 경우에서는 혈압이 감소하였으며 이 경우에서도 재관류 후 신혈류 및 신관류가 대조치 수준으로 회복되지 못하였다. 그러나 재관류 시 NTG와 dopamine을 함께 투여한 경우에서는 재관류 후 비록 혈압의 감소가 있기는 하였으나 신혈류 및 신관류가 대조치 이상으로 증가하는 경향을 나타내었다.

인간에서의 간절제술 시 간혈류 차단은 보통 20분 이상을 초과하지는 않는데, Delva 등은¹⁰⁾ 약 60분까지, Hannoun 등은²⁴⁾ 약 90분까지는 간혈류를 차단하여도 이로 인한 간부전이나 합병증이 발생되지는 않는다고 하였으며, Man 등은²⁵⁾ 간혈적인 간혈류 차단을 시행하면 최고 120분까지 안전하다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 간혈류 차단 시간을 10분으로 정하였는데 이는 개에서의 간혈류 차단은 인간에서와는 달리 심한 전부하의 감소로 인하여 심혈관계 부전이 심하게 동반될 수 있기 때문이다.²⁶⁾

신기능을 측정하기 위하여 임상에서는 흔히 BUN이나 creatinine의 변화 등을 측정하게 된다. 그러나 본 연구에서는 열확산법을 이용하여 직접 신관류를 실시간으로 측정함으로써 실제 간혈류 감소 및 재관류 시 발생하는 신혈류 및 국소 신관류의 변화를 확인하였으며 동시에 NTG와 dopamine을 사용함에 따

른 변화를 함께 관찰하였다. 최근 개발된 열확산법에 의한 신장에서의 국소 조직 관류 측정의 유용성은 Kraus 등에²⁷⁾ 의하여 증명된 바 있으며 신장 이외에도 간, 뇌 등에서 그 유용성이 검증된 바 있는 국소 관류 측정 방법이다.²⁸⁻³⁰⁾ 이 방법은 0.9 mm의 굵기의 polyurethane 탐침을 조직에 삽입하여 실시간 및 연속적으로 국소 조직 관류를 측정할 수 있다. 이 탐침의 끝에는 5 mm 간격으로 두 개의 서미스터가 있다. 근위부 서미스터는 구형 온도 범위의 외부에 위치하여 조직의 온도를 감지한다. 원위부 서미스터는 근위부 서미스터에 의하여 측정되는 주의 조직 온도보다 2°C 높게 가열되어 직경이 약 4 mm인 구형 온도 범위(spherical thermal field)를 형성한다. 원위부 서미스터에서 생성된 동력은 주위 조직내에서의 전도와 조직 혈류에 의한 대류 기전에 의하여 방산되는데 관류의 측정은 대류를 정량화 함으로써 측정된다. 결국 원위부 서미스터에서의 가열 동력의 정도가 국소 조직 관류와 관련되며 국소 관류가 증가할 경우 구형 온도 범위의 직경이 작아진다. 본 연구에서 사용된 열확산법에 의한 국소 신관류의 측정은 실시간 및 연속적인 국소 관류 측정이 가능하므로 기존의 혈류 측정 방법들과 비교하여 볼 때 보다 실질적이고 정확한 신장 조직 내에서의 혈류 변화를 측정하는 방법일 것이다. 본 연구에서 신피질 국소 관류의 측정은 Kraus 등에²⁷⁾ 의한 방법과 동일하게 45도 각도로 신외피질 내로 탐침을 15 mm 정도 삽입한 다음 탐침의 열발산과 열감지 부위의 온도가 평형을 이룬 것을 확인한 다음 시행하였다.

신혈류는 심박출량의 약 20%를 차지한다. 이 양은 신장의 대사에 필요한 양의 약 10배에 해당되는데 이는 신장이 노폐물의 배출을 위한 사구체 여과가 필요한 특성으로 인한다. 대부분의 신혈류는 신피질에 분포하며 구심성 세동맥(afferent arteriole)에 의한 자동 조절 기전을 가진다.³¹⁾ 따라서 본 실험에서도 열확산 탐침을 혈류가 풍부한 신외피질 내로 삽입하여 국소 신관류를 측정하였다.

신기능은 실제 신장 조직이 필요로 하는 양보다 훨씬 더 많은 양의 혈류를 공급받는데, 이는 하루 약 180 L 정도의 액체가 여과되는 사구체 여과에 필요로 하는 혈류 공급이 요구되기 때문이다. 신관류의 감소는 신장 조직 자체의 손상보다는 사구체 여과 감소에 의한 신기능 감소를 초래하게 되며 국

소 신관류의 감소는 신기능 감소를 예상할 수 있는 지표가 될 수 있을 것이다. 신장에의 혈류는 일차적으로 혈압에 의하여 결정되며 신장내 혈관 저항 또한 관련된다. 이때 혈압의 감소는 신혈류 및 신관류 감소의 일차적인 원인이 된다. 본 연구에서도 간혈류 차단 후 혈압의 감소로 인하여 신관류 및 혈류의 감소를 확인할 수 있었다. 따라서 dopamine의 투여는 재관류 초기에 생기는 신혈류 및 국소 신관류의 감소를 방지할 수 있으며, 이는 일시적인 신관류 감소에 의한 신기능 감소의 가능성을 예방할 수 있다고 생각된다.

마취유지를 위하여 사용되는 흡입마취제 또한 신기능에 영향을 미치는 요인으로 작용한다.³²⁾ Enflurane과 isoflurane은 유사한 정도로 신혈류를 감소시키나 desflurane은 이들 약물들에 비하여 신혈류 감소가 적게 발생한다. Sevoflurane은 desflurane과 비슷한 정도로 신혈류를 소량 감소시키는데 대사산물인 Compound A (pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether, PIFE)가 동물 실험적에서 신독성이 있음이 밝혀졌으나^{33,34)} 임상적으로 인간에서의 신독성은 거의 없으며, 심지어 술 전 신기능이 감소되어 있는 환자에서도 더 이상의 신기능 감소를 일으키지는 않는다고 한다.^{35,36)} 따라서 본 연구에서는 신혈류를 감소시킬 수 있는 enflurane을 이용하여 실험을 하였으므로 차후 이의 영향을 완전 배제하기 위해서는 신혈류 감소가 적은 흡입마취제를 사용함이 보다 적절하다고 생각된다.

본 연구 결과 간동맥 및 문맥 재관류 시 투여된 NTG는 NTG를 사용하지 않은 경우에 비하여 약간의 혈압 감소가 있었으나 신혈류 및 국소 신관류의 차이는 나타나지 않았다. 그러나 NTG를 투여하면서 소량의 dopamine을 함께 투여한 경우에는 혈역학적 변화는 없이 신혈류와 국소 신관류를 향상시켰다. 결론적으로 간혈류 차단 및 재관류 시 NTG를 사용하는 경우, 소량의 dopamine을 함께 투여함으로써 국소 신관류를 향상시킬 수 있으며 이는 신기능 저하를 예방할 수 있는 하나의 방법이 될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Makuuchi M, Takayama T, Gunven P, Kosuge T, Yamazaki S, Hasegawa H: Restrictive versus liberal

- blood transfusion policy for hepatectomies in cirrhotic patients. *World J Surg* 1989; 13: 644-8.
2. Jamieson GG, Corbel L, Campion JP, Launois B: Major liver resection without a blood transfusions: is it a realistic objective? *Surgery* 1992; 112: 32-6.
3. Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, Arrigo E, Harb J, Clement RR: Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. *Am J Surg* 1992; 163: 602-5.
4. Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A: Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. *Ann Surg* 1996; 224: 155-61.
5. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Okita M: Segmental and subsegmental resections of the cirrhotic liver under hepatic inflow and outflow occlusion. *Br J Surg* 1985; 72: 565-8.
6. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ: Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85: 1058-60.
7. Abrams J: Nitroglycerin and long-acting nitrates. *N Engl J Med* 1980; 302: 1234-7.
8. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. New York, McGraw-Hill Companies, 2002, pp 226-7.
9. Edwards WH, Blumgart LH: Liver resection in malignant disease. *Semin Surg Oncol* 1987; 3: 1-11.
10. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, et al: Vascular occlusions for liver resections: operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989; 209: 211-8.
11. Melendez JA, Arslan V, Fischier ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, et al: Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: Blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 620-5.
12. Segawa T, Tsuchiya R, Furui J, Izawa K, Tsunoda T, Kenematsu T: Operative results in 143 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1993; 17: 663-8.
13. Poulsen EU, Jorgensen JO, Madsen FF, Djurhuus JC: Cortical blood flow in the porcine kidney. *Uro Res* 1988; 116: 385-7.
14. Pfluger H, Maier M, Wagner M, Binder BR, Marberger M: Renal blood flow alterations after temporary ischemia. *Eur Urol* 1983; 9: 113-8.
15. Pannen BH: New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion. *Anesth Analg* 2002; 94: 1448-57.
16. Rees M, Plant G, Wells J, Bygrave S: One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery. *Br J Surg* 1996; 83: 1526-9.
17. Iwatsuki S, Geis WP: Hepatic complications. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 1335-6.
18. Terai C, Anada H, Matsushima S, Shimizu S, Okada Y: Effect of mild Trendelenburg on central hemodynamics and internal jugular vein velocity, cross section area, and flow. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 255-8.
19. Stephen MS, Gallagher PJ, Sheil AG, Sheldon DM, Storey DW: Hepatic resection with vascular isolation and routine supraceliac aortic clamping. *Am J Surg* 1996; 171: 51-5.
20. Kelly D, Emre S, Guy SR, Sheiner PA, Miller CM, Schwartz ME: Resection of benign hepatic lesions with selective use of total vascular isolation. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 113-6.
21. Cunningham JD, Fong Y, Shriver C, Melendez J, Marx WL, Blumgart LH: One hundred consecutive hepatic resections: blood loss, transfusion, and operative technique. *Arch Surg* 1994; 129: 1050-6.
22. Mutch WA, Culligan JD, Cote DD, Thomson IR: Hemodynamic effects of intravenous nitroglycerin: importance of the delivery system. *Anesth Analg* 1982; 61: 927-32.
23. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. New York, McGraw-Hill Companies, 2002, pp 217.
24. Hannoun L, Borie D, Delva E, Vaillant JC, Nordlinger B, Parc R: Liver resection with normothermic ischaemia exceeding 1h. *Br J Surg* 1993; 80: 1161-5.
25. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Yu WC, et al: Tolerance of the liver to intermittent pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial] *Arch Surg* 1999; 134: 533-9.
26. Raffucci FL: The effects of temporary occlusion of the afferent hepatic circulation in dogs. *Surgery* 1953; 33: 342-51.
27. Kraus T, Klar E, Osswald BR, Fernandes L, Mehrabi A, Gebhard MM, Herfarth C: Continuous measurement of porcine renal cortex microcirculation with enhanced thermal diffusion technology. *J Surg Res* 1996; 61: 531-6.
28. Martin GT, Bowman HF: Validation of real-time continuous perfusion measurement. *Med Biol Eng*

- Comput 2000; 38: 319-25.
29. Klar E, Kraus T, Bleyi J, Newman WH, Bowman HF, Hofmann WJ, et al: Thermodiffusion for continuous quantification of hepatic microcirculation-validation and potential in liver transplantation. *Microvasc Res* 1999; 58: 156-66.
30. Vajkoczy P, Roth H, Lucke T, Thome C, Martin GT, Zapletal C, et al: Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. *J Neurosurg* 2000; 93: 265-74.
31. Power I, Kam P: Principles of physiology for the anesthetist. 1st ed. London, Arnold, 2001, pp 199-200.
32. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Clinical Anesthesiology. 3rd ed. New York, McGraw-Hill Companies, 2002, pp 138-46.
33. Kharash ED, Hankins DC, Thummel KE: Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1995; 82: 689-99.
34. Kharash ED: Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: S27-38.
35. Mori N, Nagata H, Ohta S, Suzuki M: Prolonged sevoflurane inhalation was not nephrotoxic in two patients with refractory status asthmaticus. *Anesth Analg* 1996; 83: 189-91.
36. McGrath B, Hodgins L, Frink E, Nossaman B, Bihkazi G: The effect of sevoflurane vs. isoflurane on renal function in patients with renal insufficiency. *Anesth Analg* 1995; 80: S312.
-