

실험견에서 상복강 대동맥 교차차단 재개통 시 Furosemide 투여가 신기능에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 *이식혈관외과학교실, *영남대학교 의과대학 마취통증의학교실

이 혁 · 최우석 · 김진모 · 장영호 · 배정인 · 김애라 · 안윤정 · 김형태* · 지대림†

The Renal Effects of Furosemide Administration Followed by Unclamping of Supraceliac Aortic Cross Clamping in Experimental Dogs

Hyuk Lee, M.D., Uo Sok Choe, M.D., Jin Mo Kim, M.D., Young Ho Jang, M.D., Jung In Bae, M.D., Ae Ra Kim, M.D., Yoon Jeong Ahn, M.D., Hyung Tae Kim, M.D.*, and Dae Lim Ji, M.D.†

Departments of Anesthesiology and Pain Medicine and *Transplantation and Vascular Surgery, School of Medicine, Keimyung University, Daegu; † Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Yeungnam University Hospital, Daegu, Korea

Background: The overall rate of renal complications after surgery on the suprarenal aorta remains high. Possible mechanisms are, a reduction and maldistribution of renal blood flow, activation of the renin-angiotensin system, and the release of various mediators. In this study, changes in renal blood flow, local renal perfusion, the oxygen extraction ratio, and in renal function by furosemide following supraceliac aortic cross clamping and unclamping were observed.

Methods: A total of 13 mongrel dogs were divided into two groups; a control group (n = 7), and a furosemide group (n = 6). For aortic cross clamping the supraceliac aorta was exposed and a doppler flowmeter probe was placed on the left renal artery. A thermal diffusion microprobe was also inserted in the renal parenchyme to measure local renal perfusion. Sixty minutes after aortic cross clamping, systemic hemodynamic data, renal blood flow, and local renal perfusion were measured. These parameters were also repeatedly measured at 1, 2, 3, 4, 5, and 6 hours after unclamping. Biomarkers of renal dysfunction and injury (renin activity, creatinine, and Cystatin-C) were measured.

Results: No differences were observed between the two groups in terms of renal blood flow, local renal perfusion, and oxygen extraction ratio. Renal blood flow and perfusion did not recover to the baseline level after unclamping in either group. Plasma renin activity significantly reduced in the furosemide group 3 hours after clamping, but serum creatinine, and Cystatin-C concentrations were similar in the tow groups.

Conclusions: We conclude that the administration of furosemide after supraceliac aortic unclamping to improve renal function is not effective in experimental dogs. (Korean J Anesthesiol 2004; 47: 716~25)

Key Words: aortic aneurysm, cross clamp, furosemide, renal protection.

서 론

흉복부 대동맥 수술시 대동맥 교차차단 및 재개통으로 인하여 신기능 장애, 간허혈, 응고장애, 장경색, 하지마비 등과 같은 합병증 발생이 가능하다.^{1,2)} 흉복부 대동맥 수술

후의 신기능 장애 발생에는 대동맥 교차차단 부위와 기간 및 술 전 신혈관 질환 유무가 주요 인자가 된다.³⁻⁵⁾ 특히 신장 상부에서 대동맥 교차차단 및 재개통이 시행될 경우 신장 하부의 경우에 비하여 신기능 장애 발생 빈도가 증가하며 이로 인한 조기 사망률 역시 증가한다.⁶⁻⁸⁾

흉복부 대동맥 수술 후 발생하는 신기능 장애는 급성 세뇨관 괴사에 의하며, 허혈과 재관류에 의한 신혈관 내 혈량 감소, 동맥경화 파편의 색전화, 신동맥의 수술 중 자극 등이 주요 원인이 된다.^{9,10)} 이외에도 신혈류 분포의 불균형,^{11,12)} 레닌-안지오텐신계 및 교감신경계의 활성화,^{13,14)} endothelin 등과 같은 각종 매개물질의 생성 및 방출 등과¹⁵⁾ 같은 원인들이 복합적으로 작용한다.

논문접수일 : 2004년 7월 22일

책임저자 : 김진모, 대구광역시 중구 동산동 194번지
동산의료원 마취통증의학과, 우편번호: 700-712
Tel: 053-250-7249, Fax: 053-250-7240

E-mail: kimjin00@dsmc.or.kr

박사학위 논문임.

홍복부 대동맥 수술시 발생되는 신기능 장애를 예방하기 위하여 mannitol,^{9,16)} furosemide,¹⁶⁾ dopamine,¹⁷⁾ 안지오텐신 전환효소 억제제,¹⁸⁾ 베타차단제,¹⁹⁾ 칼슘통로 차단제¹³⁾ 등과 같은 다양한 약제들이 사용되어 왔으나 이들 각 약제의 신기능 보호 효과에 관해서는 아직까지 논란이 많다.

이 중 furosemide는 근위 및 원위 세뇨관과 헨레 고리에 작용하는 이뇨제로서 신혈류와 소변량을 증가시키므로 급성 신부전을 예방하기 위해 많이 이용되고 있다.²⁰⁻²²⁾ Furosemide는 신장에서 나트륨의 재흡수를 억제하고 수분과 염소를 배출시키며, 상피세포에서 산소 소모량을 감소시키는 데^{23,24)} 실제 임상에서 널리 이용되는 것에 비해 허혈성 모델에서 지속적 투여 시 실시간 신장에서의 국소 관류량 및 신기능에 미치는 영향에 대한 연구는 많지 않다.

이에 본 연구에서는 상복강 대동맥 교차차단 및 재개통 시 furosemide를 투여하여 전신혈역학적 변화와 함께 신혈류, 신혈관저항 및 신장 내에서의 산소 소모량 변화를 측정하고, 재개통 후 신기능의 생화학적 지표 등을 측정함으로써 상복강 대동맥 교차차단 및 재개통 시 furosemide의 신기능 향상 유무를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

동물의 마취 및 감시장치

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 18-20 kg의 한국산 잡견 13마리를 대상으로 하여 좌측 전지 정맥을 확보하고 20-25 mg/kg thiopental sodium을 정주하였다. 하트만씨 용액을 확보된 정맥로를 통하여 6-8 ml/kg/min 용량으로 점적하였으며, 근이완제의 도움없이 기관내삽관을 시행하였다. 비탈분극성 근이완제인 vecuronium bromide (베카론[®], 이연제약, 한국) 4 mg을 정주하여 실험견의 자발호흡이 소실되도록 하였으며, 이후 60분 간격으로 2 mg씩 추가 정주하였다. 기관내튜브를 호흡기(Ventilog 2, Drager, Germany)에 연결하여 산소와 공기를 각각 2 l/min씩 흡입시키고 1-1.5 vol%의 isoflurane으로 마취를 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 35-40 mmHg가 되도록 환기량을 조절하였다. 피하조직에 바늘형 심전도 전극(lead II)을 부착하였으며, 맥박산소 측정기(NPB-190, Nellcor Puritan Bennett, Ireland)를 혀에 부착하여 지속적으로 산소포화도를 감시하였다. 체온의 손실을 예방하고 유지하기 위하여 동물의 등 밑에 가온 매트를 깔아 체온을 37°C 내외로 유지하였다.

좌측 상완동맥을 절개하여 20 G 카테터(Angiocatheter, Becton Dickinson, USA)를 거치하였으며, 우측 하악부 정맥을 절개한 후 5 F 폐동맥 카테터(SP5107H, Ohmeda, Singapore)를 거치한 다음 환자 감시기(Spacerlab patient monitor, 90623A Spacerlab, USA)를 이용하여 지속적으로 동맥압, 중심정맥압 및 폐동맥압을 감시하였다. 심박출량은 5% 포도당액 5 ml를 폐동맥 카테터의 우심방 개구부를 통해 일정한 속도로 주입하여 열희석법으로 측정하였으며 3회 반복한 평균값을 대표값으로 인정하였다.

동맥 및 폐동맥 카테터의 거치가 완료된 다음 정중 개복을 시행하여 복강동맥 상방의 대동맥을 박리한 후 결찰 및 이완이 가능하도록 혈류차단용 검자를 거치하였다. 양측 신혈관을 박리한 후 좌측 신동맥에는 혈류 측정을 위한 2 mm 도플러 소식자를 거치하여 도플러 혈류측정기(HT107 medical volume flowmeter, Transonic systems Inc., USA)에 연결하였다. 지속적으로 국소 신관류를 측정하기 위하여 신장 중간 부위에서 45도 각도로 20 G 바늘을 1.5 cm 깊이로 밀어 넣은 다음 열확산 탐침을 거치한 후 탐침을 관류 측정기(QFlowTM500, Thermal technologies Inc., USA)에 연결하여 탐침의 열발산과 열감지 부위의 온도가 평형을 이룬 것을 확인한 다음 측정하였다. 국소 신관류 수치는 지속적으로 QFlowTM500 관류 측정기에 저장한 다음 실험 종료 후 1분 간 값의 평균을 구하여 대표값으로 인정하였다.

채혈을 위하여 우측 신동맥 및 신정맥에 각각 24 G 카테터(Angiocatheter[®], Becton Dickinson, USA)를 거치하였으며, 실험 전기간 동안 카테터의 폐쇄를 예방하기 위하여 2,500 units의 헤파린이 함유된 생리식염수 500 ml를 연결하여 3 ± 1 ml/hr의 속도로 지속적 주입이 되도록 하였다.

연구 방법

총 13마리의 실험견을 대상으로 약물의 투여없이 상복강 대동맥을 교차차단 및 재개통 시킨 대조군(C군, n = 7)과 상복강 대동맥의 교차차단 및 재개통 시 furosemide를 투여한 실험군(F군, n = 6)으로 구분하였다. 모든 실험적 준비가 완료된 후 실험견의 혈역학적 안정을 위하여 30-60분간 기다린 다음 심박동수, 동맥압, 중심정맥압, 평균동맥압, 폐동맥 차단압 및 심박출량을 측정하였으며, 이를 이용하여 일회박출량, 전신혈관저항 및 폐혈관저항을 산출하였다(Fig. 1). 전신 및 신장에서의 산소 운반량, 산소 소모량 및 산소 추출률의 변화를 측정하기 위하여 상완동맥, 폐동맥, 우측 신동맥 및 신정맥 카테터를 통하여 각각 1 ml의 혈액을 채혈한 다음 혈액 가스 분석기(i-stat, Abbott Laboratories Inc., USA)를 통하여 혈액 가스 분석을 시행하였다. 이때 신정맥 채혈 시 서서히 채혈을 시행하여 하대 정맥혈이 신정맥으로 역류되지 않도록 하였다. 우측 신정맥 카테터를 통하여

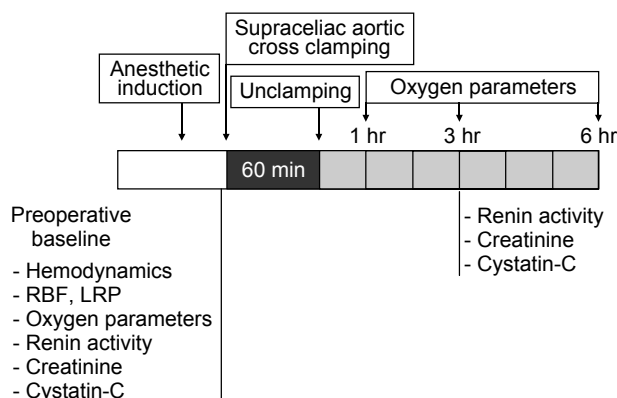


Fig. 1. Schematic diagram of the experimental protocol and data collection. RBF; renal blood flow, LRP; local renal perfusion, Blood sampling for oxygen parameters were performed via brachial, pulmonary, and renal artery and renal vein.

혈장 레닌 활성도, 크레아티닌 및 Cystatin-C 농도 측정을 위한 채혈을 함께 시행하였다. 전신 및 신장에서의 산소 운반량, 산소 소모량 및 산소 추출률은 아래의 공식에 따라 계산하였다.

Systemic CaO_2 (ml/dL)

$$= (1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (0.003 \times \text{PaO}_2)$$

Systemic CvO_2 (ml/dL)

$$= (1.34 \times \text{Hb} \times \text{SvO}_2) + (0.003 \times \text{PvO}_2)$$

$$\text{Systemic DO}_2 \text{ (ml/min)} = Q \times \text{Systemic CaO}_2 \times 10$$

Systemic VO_2 (ml/min)

$$= Q \times (\text{Systemic CaO}_2 - \text{Systemic CvO}_2) \times 10$$

$$\text{Systemic O}_2\text{ER (\%)} = \text{Systemic VO}_2 / \text{Systemic DO}_2 \times 100$$

Renal CaO_2 (ml/dL)

$$= (1.34 \times \text{Hb} \times \text{RA-SaO}_2) + (0.003 \times \text{RA-PaO}_2)$$

Renal CvO_2 (ml/dL)

$$= (1.34 \times \text{Hb} \times \text{RV-SvO}_2) + (0.003 \times \text{RV-PvO}_2)$$

$$\text{Renal DO}_2 \text{ (ml/min)} = \text{RBF} \times \text{Renal CaO}_2 \times 10$$

Renal VO_2 (ml/min)

$$= \text{RBF} \times (\text{Renal CaO}_2 - \text{Renal CvO}_2) \times 10$$

$$\text{Renal O}_2\text{ER (\%)} = \text{Renal VO}_2 / \text{Renal DO}_2 \times 100$$

Constants, 10 were used to set units.

Abbreviations: Hb; hemoglobin, SaO_2 ; arterial oxygen saturation (%), PaO_2 ; arterial oxygen partial pressure (mmHg), SvO_2 ; mixed venous oxygen saturation (%), PvO_2 ; mixed venous oxygen partial pressure (mmHg), Q; cardiac output (l/min), RA; renal artery, RV; renal vein, RBF; renal blood flow (l/min), CaO_2 ; arterial oxygen content, CvO_2 ; venous oxygen content, DO_2 ; oxygen delivery, VO_2 ; oxygen consumption, O_2ER ; oxygen extraction ratio.

기본값 측정이 완료된 다음 100 U/kg의 헤파린을 정주하여 전신 항응고를 유발한 후 60분간 상복강 대동맥 혈류를 혈류차단용 검자를 이용하여 차단하였다. 두 군 모두에서 대동맥 혈류 차단 시 발생하는 혈압의 증가는 0.5-5µg/kg/min 용량의 sodium nitroprusside (Nitropress Inj, Abbott Laboratories, USA)를 이용하여 수축기 혈압이 기본값 수준의 30% 이상이 되지 않도록 하였으며, 대동맥 재개통 직전 투여를 중지하였다. 대동맥 혈류 차단 60분 후 즉, 재개통 직전에 모든 전신 혈역학, 신동맥 혈류 및 국소 신관류를 기본값과 동일한 방법으로 측정하였다. 이후 상복강 대동맥의 검자를 제거하고 대동맥 혈류를 재개통 시킨 1, 2, 3, 4, 5 및 6시간 후에 각각의 전신 혈역학, 신혈류 및 국소 신관류를 측정하여 이를 기본값과 비교하였다. 산소 운반량, 산소 소모량 및 산소 추출률 분석을 위한 채혈은 재관류 1, 3 및 6시간 후에 각각 시행하였으며 레닌 활성도, 크레아티닌 및 Cystatin-C를 재관류 3시간 후에 측정하여 대조군과 비교하였다.

F군에서는 상복강 대동맥의 재개통 직전에 주사기용 펌프 (STC 524, Terumo, Japan)를 이용하여 furosemide (Lasix®, 한독약품, 한국)를 0.5 mg/kg로 투여한 뒤 이후 0.5 mg/kg/hr의 용량으로 연속 정주하였으며, C군에서는 F군과 동일한 용량의 생리식염수를 투여하였다. 또한 결과 측정에 관여하는 연구자에게는 C군 및 F군에서 투여되는 약물의 종류에 대한 정보가 일체 제공되지 않도록 하였다.

모든 실험이 종료된 후 좌측 신장을 적출하여 절개한 뒤 탐침의 위치가 신수질에 위치하였는지 확인하였으며, 병리학적 조직 검사를 위하여 적출된 신장을 절개한 후 보관된 신장을 10% 포르말린액으로 고정하였고, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% 에탄올로 각각 1시간씩 탈수하였다. Xylene으로 1시간 동안 2번씩 투명과정을 거쳐 60°C 파라핀으로 2시간 동안 2번씩 침투하였고 포매, 삭정 후 마이크로톰으로 박절하였다. Hematoxylin과 Eosin으로 염색한 후 광학 현미경으로 검정하였다. 실험 종료 후 마취약제의 과량 투여 및 고농도 KCl의 동맥내 주입으로 실험동물의 안락사를 유도하였다.

통계적 처리

모든 실험적 결과치를 구한 다음 C군 및 F군을 비교 관찰하여 furosemide 투여에 따른 차이를 서로 비교하였다. 통계적 처리는 SPSS 프로그램(version 11.0)을 이용하였으며 한 군 내에서 일련의 시간 경과에 따른 결과치를 반복측정 자료의 분산 분석법을 이용하여 기본값과 비교한 뒤, 두 군 간의 차이를 비교하기 위해서는 비모수 검정법 중 독립 2표본 test (two-independent-samples test)를 실시하여 Mann-Whitney-U 검정을 하여 P값이 0.05 미만인 경우를 의미

는 것으로 판정하였다.

결 과

전신 혈액학 변화

대동맥 교차차단 및 재개통 후 심박동수는 두 군 모두에서 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). 평균동맥압은 C군과 F군에서 대동맥 교차차단 60분 후 유의하게($P = 0.01$, $P = 0.037$) 증가하였고 F군에서 재개통 4시간과 5시간 후 유의하게 감소하였으나($P = 0.045$, $P = 0.038$) 두 군 간 유의한 차이는 없었다(Fig. 3). 중심정맥압은 두 군 모두에서 대동

맥 교차차단 및 재개통 전기간에 걸쳐 유의한 차이가 없었다. 폐동맥 차단압은 C군과 F군에서 대동맥 교차차단 60분 후 유의하게($P = 0.008$, $P = 0.001$) 증가하였다가 C군에서 재개통 2시간과 4시간 후 감소하였으며($P = 0.045$, $P = 0.01$), F군에서는 재개통 5시간($P = 0.020$)과 6시간($P = 0.037$) 후 기본값보다 유의하게 감소하였다(Fig. 4).

심박출량은 두 군 모두에서 대동맥 교차차단 60분 후부터 재개통 6시간 후까지 지속적으로 기본값에 비하여 유의하게 감소하였으며($P < 0.05$) 두 군 간 유의한 차이는 없었다(Fig. 5). 전신혈관저항은 C군에서 대동맥 교차차단 60분 이후부터 재개통 6시간 후까지 지속적으로 기본값에 비

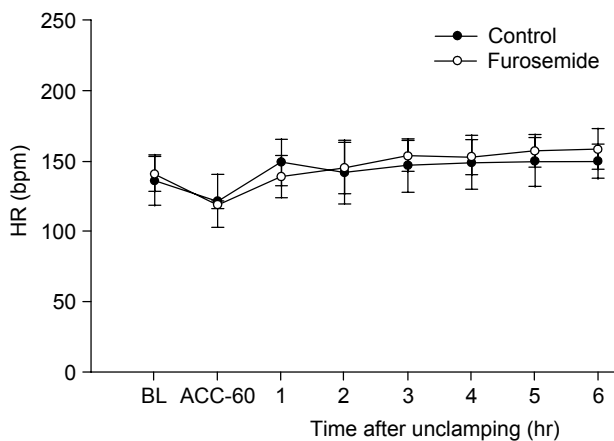


Fig. 2. Changes in heart rate (HR) with or without furosemide administration followed by unclamping of supraceliac aortic cross clamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping; BL: baseline.

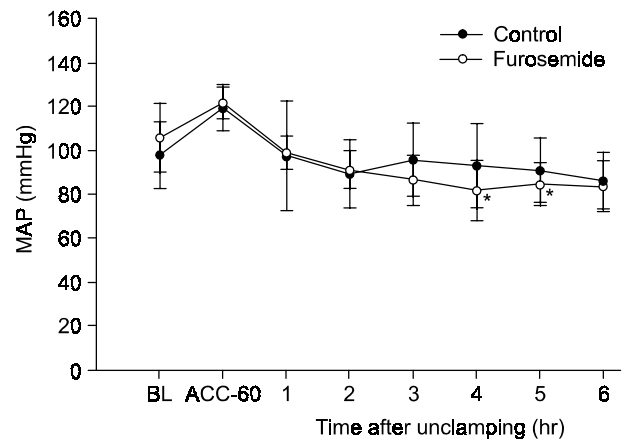


Fig. 3. Changes in mean arterial pressure (MAP) with or without furosemide administration followed by unclamping of supraceliac aortic cross clamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping; BL: baseline. * $P < 0.05$ compared to the baseline.

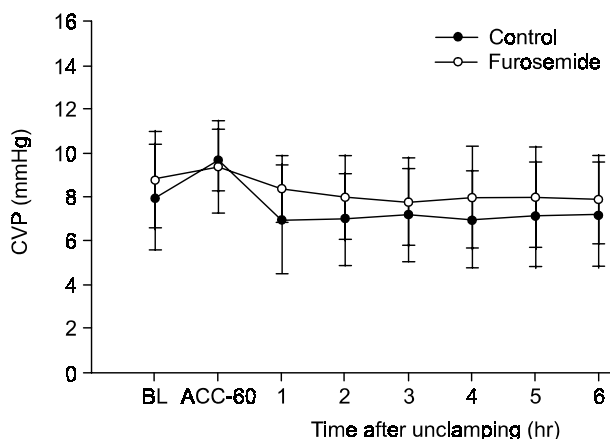
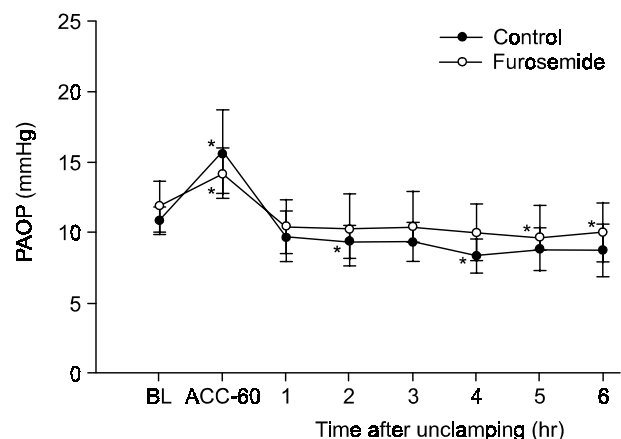


Fig. 4. Changes in central venous pressure (CVP) and pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) with or without furosemide administration followed by unclamping of supraceliac aortic cross clamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping; BL: baseline. * $P < 0.05$ compared to the baseline.



하여 증가하였으며 F군은 대동맥 교차차단 60분($P = 0.000$) 후, 재개통 5시간($P = 0.045$), 6시간($P = 0.032$) 후에 기본값보다 유의하게 증가하였다(Fig. 6).

신혈관저항, 신혈류량 및 국소 신관류의 변화

신혈관저항은 두 군 모두 대동맥 교차차단 60분 후 기본값보다 증가된 양상을 보였으나 통계학적 유의성은 없었으며 재개통 전기간 동안 유의한 차이는 없었다(Fig. 6). 신혈류량은 C군과 F군에서 기본값이 각각 141.0 ± 32.7 , 147.0 ± 51.4 ml/min이었고, 교차차단시 10.5 ± 8.0 , 12.2 ± 8.1

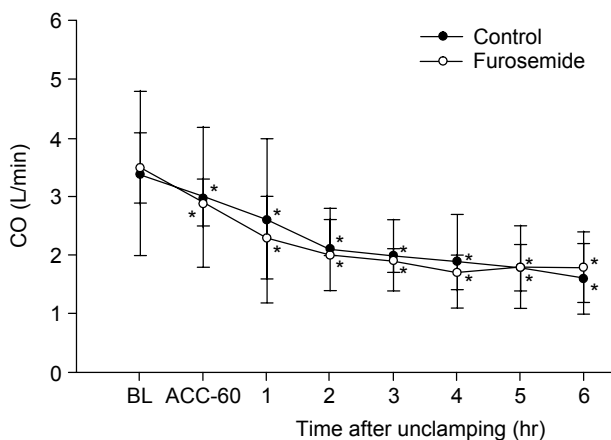
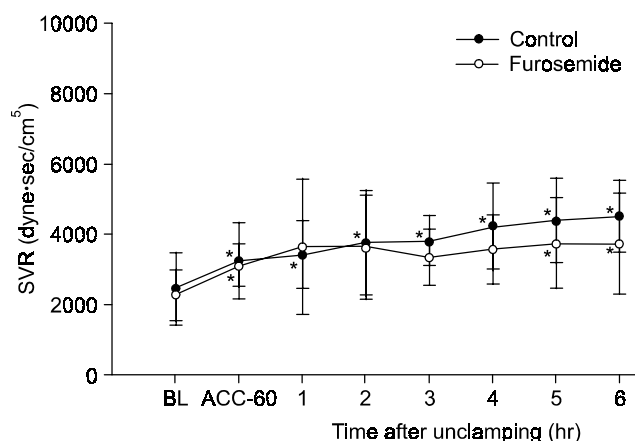


Fig. 5. Changes in cardiac output (CO) with or without furosemide administration followed by unclamping of supraceliac aortic cross clamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping; BL: baseline. * $P < 0.05$ compared to the baseline.



ml/min로 급격히 감소하였으며 두 군 모두에서 대동맥 재개통 시점의 전기간을 통하여 기본값 수준으로 회복되지 못하였다(Fig. 7).

국소 신관류는 C군과 F군에서 기본값이 각각 60.3 ± 10.9 , 68.6 ± 6.1 ml/min/100g이었으며 C군에서 대동맥 교차차단 시 12.0 ± 2.4 ml/min/100g으로 급격히 감소한 뒤 회복되는 양상을 보였으나 재개통 6시간 후 기본값보다 유의하게 감소하였다($P = 0.006$). F군에서 국소 신관류는 대동맥 교차차단시 9.8 ± 6.3 ml/min/100g으로 급격히 감소하였다가 대동맥 재개통 후 전기간을 통하여 기본값 수준으로 회복되지 못하였다(Fig. 7). 그러나 두 군 간 신혈류 및 국소 신관류 변화에 있어 통계학적으로 군간 유의한 차이는 없었다.

전신 및 신장에서의 산소 운반량, 소모량 및 이용률의 변화(Table 1)

전신에서의 산소 운반량은 C군과 F군에서 기본값이 각각 590.8 ± 242.0 , 619.5 ± 103.3 ml/min이었으며 C군에서는 대동맥 재개통 3시간과 6시간 후에 각각 352.8 ± 101.0 , 283.7 ± 103.2 ml/min ($P = 0.018$, $P = 0.010$), F군에서는 재개통 1, 3, 6시간 후에 각각 398.3 ± 128.1 , 337.8 ± 42.5 , 253.4 ± 38.8 ml/min ($P = 0.006$, $P = 0.003$, $P = 0.001$)로 기본값보다 유의하게 감소하였다. 전신에서의 산소 소모량은 F군에서 기본값 113.7 ± 40.0 ml/min에서 재개통 1시간과 3시간 후에 각각 82.9 ± 30.6 , 84.6 ± 30.6 ml/min로 감소하였고, 산소 이용률은 C군과 F군에서 기본값이 각각 18.6 ± 7.7 , $18.4 \pm 5.7\%$ 이었으며, F군은 재개통 3시간 후에 $24.7 \pm 6.4\%$ ($P = 0.005$)로 유의하게 증가하였다.

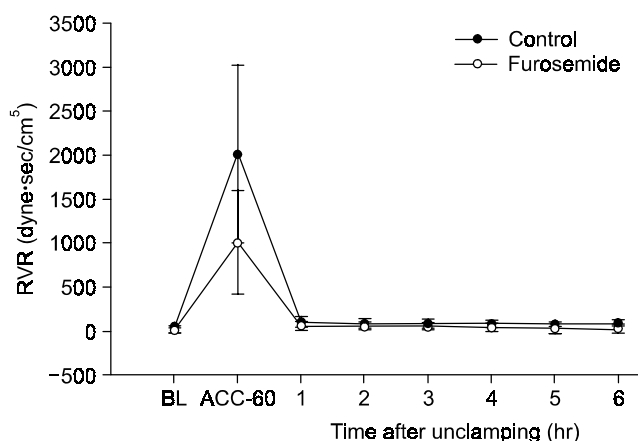


Fig. 6. Changes in systemic vascular resistance (SVR) and renal vascular resistance (RVR) with or without furosemide administration followed by unclamping of supraceliac aortic cross clamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping, BL: baseline. * $P < 0.05$ compared to the baseline.

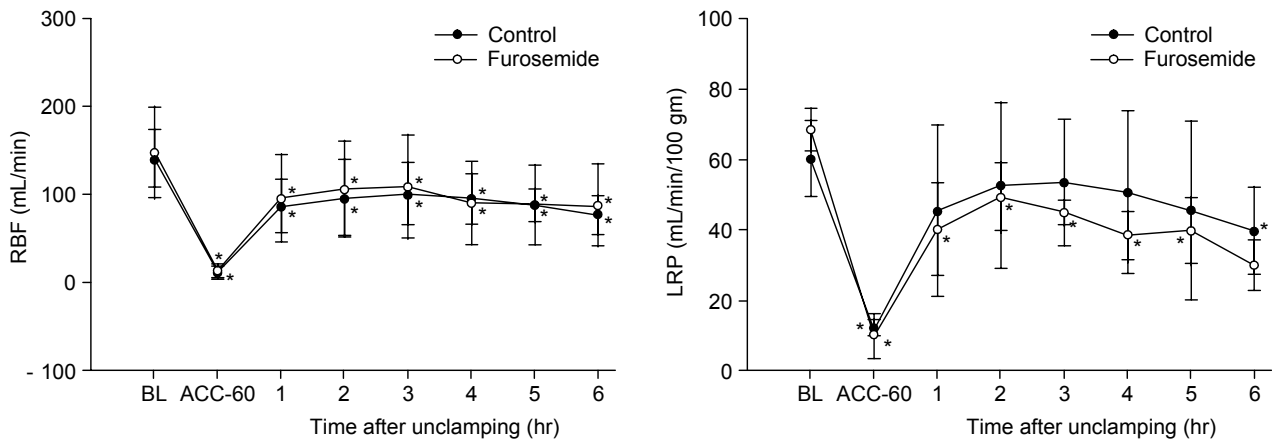


Fig. 7. Changes in renal blood flow (RBF) and local renal perfusion (LRP) with or without furosemide administration followed by unclamping of supraceliac aortic cross clamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping; BL: baseline. *P < 0.05 compared to the baseline.

Table 1. Systemic and Renal Oxygen Parameters with or without Furosemide Administration Followed by Unclamping of Supraceliac Aortic Cross Clamping in Dogs

		Time after unclamping (hr)			
		Baseline	1	3	6
CaO ₂	Control	176.0 $\pm$ 0.7	179.2 $\pm$ 11.5	174.0 $\pm$ 2.6	173.4 $\pm$ 1.5*
(ml/dl)	Furosemide	174.7 $\pm$ 1.1	174.0 $\pm$ 2.4	175.6 $\pm$ 2.1	173.2 $\pm$ 1.0*
S-CvO ₂	Control	143.3 $\pm$ 13.1	136.6 $\pm$ 19.3	126.7 $\pm$ 8.2	121.3 $\pm$ 7.6*
(ml/dl)	Furosemide	142.6 $\pm$ 9.9	136.9 $\pm$ 9.1	132.3 $\pm$ 12.0*	126.9 $\pm$ 6.2
S-DO ₂	Control	590.8 $\pm$ 242.0	458.5 $\pm$ 246.0	352.8 $\pm$ 101.0*	283.7 $\pm$ 103.2*
(ml/min)	Furosemide	619.5 $\pm$ 103.3	398.3 $\pm$ 128.1*	337.8 $\pm$ 42.5*	253.4 $\pm$ 38.8*
S-VO ₂	Control	120.3 $\pm$ 86.4	103.3 $\pm$ 45.8	94.2 $\pm$ 21.7	81.5 $\pm$ 17.2
(ml/min)	Furosemide	113.7 $\pm$ 40.0	82.9 $\pm$ 30.6*	84.6 $\pm$ 30.6*	82.6 $\pm$ 25.0
S-O ₂ ER	Control	18.6 $\pm$ 7.7	23.8 $\pm$ 9.1	27.1 $\pm$ 4.4	30.0 $\pm$ 4.7
(%)	Furosemide	18.4 $\pm$ 5.7	21.3 $\pm$ 4.9	24.7 $\pm$ 6.4*	26.7 $\pm$ 3.3
R-CvO ₂	Control	155.7 $\pm$ 4.9	150.7 $\pm$ 10.9	147.3 $\pm$ 19.9	128.8 $\pm$ 15.8*
(ml/dl)	Furosemide	161.5 $\pm$ 3.6	157.8 $\pm$ 2.5	158.8 $\pm$ 3.0	137.3 $\pm$ 25.5
R-DO ₂	Control	24.8 $\pm$ 5.7	15.5 $\pm$ 6.1*	17.3 $\pm$ 6.1*	13.1 $\pm$ 3.8*
(ml/min)	Furosemide	28.3 $\pm$ 13.3	16.5 $\pm$ 8.8*	18.9 $\pm$ 10.1*	15.1 $\pm$ 8.0*
R-VO ₂	Control	2.8 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 1.6	2.2 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 1.1
(ml/min)	Furosemide	2.3 $\pm$ 1.5	1.5 $\pm$ 0.9	1.7 $\pm$ 0.8	2.5 $\pm$ 1.2
R-O ₂ ER	Control	11.6 $\pm$ 2.7	15.6 $\pm$ 6.7	15.3 $\pm$ 10.8	25.7 $\pm$ 8.9*
(%)	Furosemide	7.6 $\pm$ 2.0	9.3 $\pm$ 1.9	9.5 $\pm$ 1.2	20.1 $\pm$ 14.8

Values are mean $\pm$ SD. S: systemic, R: renal, CaO₂: arterial oxygen content, CvO₂: venous oxygen content, DO₂: oxygen delivery, VO₂: oxygen consumption, O₂ER: oxygen extraction ratio, *P < 0.05 compared to the baseline.

신장에서의 산소 운반량 또한 두 군에서 1, 3, 6 시간 후 전기간에 걸쳐 기본값에 비하여 유의하게 감소하였다. 산소 소모량은 C군과 F군 모두 기본값과 비교시 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 산소 이용률은 C군에서 재개통 6시

간 후에 25.7 $\pm$ 8.9%로 기본값인 11.6 $\pm$ 2.7%에 비하여 유의하게 증가하였으나(P = 0.016) C군과 F군의 전신 및 신장에서의 산소 운반량, 소모량 및 이용률의 변화에 있어 유의한 차이는 없었다.

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

Biomarkers	Group	Baseline	3 hrs after unclamping	P value
Plasma renin activity (ng/ml/h)	Control	7.1 ± 2.4	12.0 ± 5.0	0.009
	Furosemide	9.2 ± 14.0	29.1 ± 19.7*	
Serum Creatinine (mg/dl)	Control	0.80 ± 0.09	0.85 ± 0.26	0.408
	Furosemide	0.78 ± 0.13	0.96 ± 0.20	
Cystatin-C (mg/l)	Control	0.13 ± 0.01	0.11 ± 0.03	0.233
	Furosemide	0.11 ± 0.02	0.20 ± 0.15	

Values are mean ± SD. *P < 0.05 compared with control group.

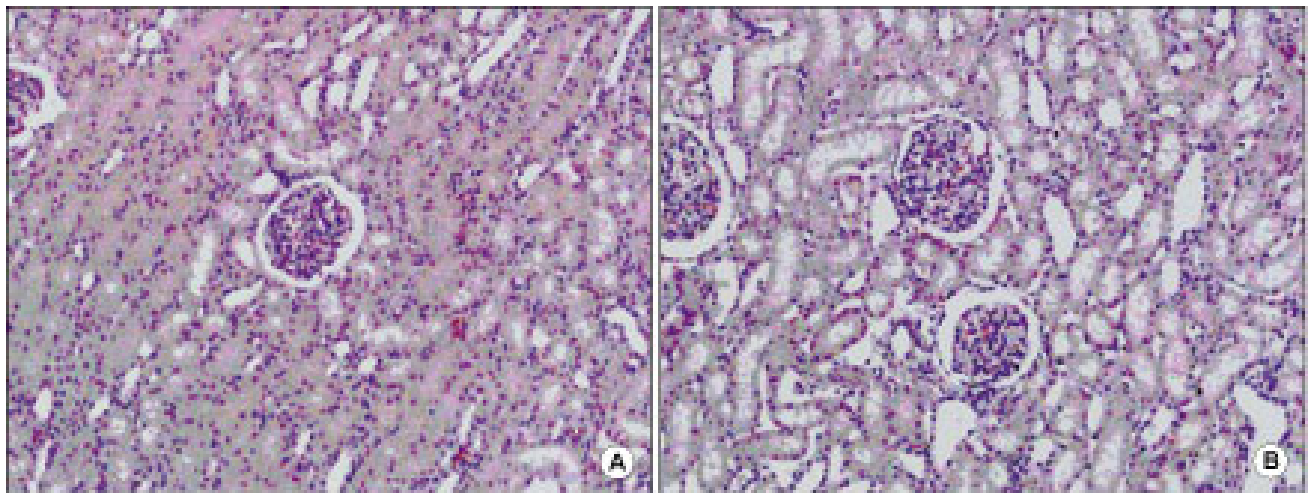


Fig. 8. Light microscopic findings followed by unclamping of supraceliac aortic cross clamping in dogs. The glomerulus shows some neutrophils and lymphocytes infiltration but there was no changes in afferent and efferent arteriole size (H&E, ×200). (A): Control group, (B): Furosemide group.

혈장 레닌 활성도, 혈청 크레아티닌 및 Cystatin-C의 변화(Table 2)

혈장 레닌 활성도는 대동맥 재개통 3시간 후 F군에서 증가하였다(P = 0.009). 혈청 크레아티닌은 대동맥 재개통 후 F군에서 기본값에 비하여 증가 양상을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었으며 C군과 비교시에도 유의한 차이는 없었다. Cystatin-C는 두 군 모두에서 기본값에 비하여 유의한 차이는 없었으며 군간에서도 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

조직학적 소견

C군과 F군의 신사구체 내에 중성구와 임파구의 침윤이 관찰되었으나 염증 반응시의 침윤은 아니었으며 그 외에 구심성 소동맥과 원심성 소동맥에는 정상적인 소견을 보여 두 군간에 차이는 없었다(Fig. 8).

고 찰

대동맥 수술 후 발생하는 신기능 감소는 허혈과 재관류에 따른 신혈관내 혈량 감소에 의한 신혈류 감소, 술 전 신기능 감소, 동맥경화 파편의 색전화 및 술 중 신동맥 자극 등에 의한 급성 세뇨관 괴사에 의하여 발생한다.^{9,10)} 이 중 대동맥 교차차단 및 재개통에 의한 신혈류 감소가 술 후 신기능 저하의 가장 흔한 원인이다.³⁻⁵⁾ 따라서 대동맥 교차차단 부위와 기간이 술 후 신기능 변화에 영향을 미치는데 사람 및 동물에서 상복강 대동맥 교차차단의 기간이 30분 이내일 경우에는 신기능 변화가 거의 없는 것으로 알려져 있으므로^{8,25)} 저자들은 교차차단 시간을 60분으로 하여 재개통 시의 신기능 변화를 연구하였다.

신장 상부에서의 대동맥 교차차단 후 신부전의 발생은 2-20%로 다양하게 보고되고 있다.²⁶⁻²⁹⁾ 대동맥 수술 후 발생되

는 신부전은 치명적인 합병증이나 신기능 감소 정도가 심박출량과 평균동맥압 변화와 일치하지 않고,^{30,32)} 소변량 감소 역시 사구체 여과율 감소 정도와 일치하지는 않으므로³⁰⁾ 술 후 신부전 발생을 미리 예측하기는 어렵다.³³⁾ 또한 전신혈역학 변화가 없는 경우에도 대동맥 재개통 후 신혈류 분포의 불균형에 의하여 신혈류가 감소되어 사구체 여과율 감소를 유발할 수도 있다.^{30,34)} 따라서 대동맥 수술의 마취시 신기능 보호가 주요 마취관리점 중의 하나로 대동맥 교차차단 및 재개통에 의한 술 후 신기능 감소를 예방하기 위하여 술 중 다양한 마취방법과 약물들의 투여가 시도되어 왔으나^{9,13,14,16-19)} 아직까지 확실한 효과가 있는 것으로 밝혀진 것은 없다.

Furosemide는 세뇨관과 헨레 고리에 작용하는 이뇨제로서 신혈류와 소변량을 증가시키므로 급성 신부전을 예방하기 위해 임상에서 많이 이용되고 있다.²⁰⁻²²⁾ 또한 furosemide는 전신 및 신장에서 교감신경에 의한 혈관 수축을 차단하는 효과를 가진다.²⁰⁾ Furosemide의 일회 주입은 신경액 기전(neurohumoral mechanism)을 활성화시키지만 연속 정주는 이 기전을 억제하여 이뇨 및 나트륨 뇨 배설을 향진시킨다.³⁵⁾ 그러나 본 연구와 같이 허혈성 모델에서 furosemide를 연속 정주하여 신기능 변화를 연구한 경우는 드물다. 따라서 저자들은 대동맥 교차차단의 재개통시 furosemide를 연속 정주함으로써 신혈류를 증가시키고 신기능을 향상시킬 수 있을 것이라는 가정하에 본 연구를 시행하게 되었다.

Furosemide의 연속 정주 용량은 0.1-0.4 mg/kg/hr로 저자들은 0.5 mg/kg/hr의 용량을 연속 정주하였다. 대동맥 재개통 시 0.5 mg/kg/hr의 furosemide를 연속 정주한 본 연구에서 평균동맥압, 심박출량 및 전신혈관저항에 있어 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다. 또한 신혈류량, 국소 신관류 및 신혈관 저항에 있어서도 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다. 이처럼 전신 및 신혈역학의 차이가 미미한 이유로 우선 본 실험에서 투여된 0.5 mg/kg/hr furosemide 용량이 적절했는가를 고려해 보아야 할 것이다. Adin 등은³⁶⁾ 실험견에서 furosemide 연속 정주가 일회 정주보다 이뇨 작용에 더욱 효과적임을 실험하기 위하여 0.66 mg/kg/hr의 연속 용량을 사용한 바 있으며, Hanley와 Davidson은¹⁶⁾ 허혈성 급성 신부전 환자에서 furosemide의 신보호 작용을 관찰하기 위하여 20µg/kg/min의 고용량을 사용하였다. 따라서 본 실험에서 이용된 0.5 mg/kg/hr의 furosemide 용량은 저용량으로 생각되며 용량을 더욱 증가시킬 경우 전신 및 신장 혈역학에 유의한 변화가 있을 가능성도 배제할 수 없을 것이다.

대동맥 교차차단 시 레닌-안지오텐신계 역시 신장 혈역학 변화의 중요한 인자로 작용한다.^{9,13,37)} 안지오텐신 II는 안지오텐신 I이 전환효소에 의해 전환된 것으로 근위세뇨관에 직접 작용하거나 알도스테론을 증가시켜 나트륨 재흡수를

촉진하고 신혈관 저항을 증가시킨다. 따라서 대동맥 교차차단 시 MK 422와 같은 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용하면 신피질과 신수질의 혈류량을 증가시켜 신보호를 할 수 있다.¹⁸⁾ Furosemide 투여는 혈장 레닌 활성도를 증가시키는데³⁸⁾ 본 연구에서는 furosemide가 대동맥 재개통 시 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는지 알아보고자 하였다. 혈장 레닌 활성도를 측정된 결과 furosemide를 투여한 F군에서 대동맥 재관류 3시간 후 기준값의 3배 이상으로 증가하였으며 대조군에 비하여 유의한 차이가 있었다($P = 0.009$). 이러한 결과로 보아 대동맥 재개통 시 투여되는 furosemide가 레닌 활성도를 증가시킴을 알 수 있었다.

대동맥 교차차단 후 발생하는 신기능 부전의 원인 중 또 다른 하나는 대동맥 재개통 후 신혈류 분포의 불균형에 의하여 신혈류가 감소되는 것이다.^{30,34)} Spitalewitz 등은³⁹⁾ furosemide의 연속 정주 후 내수질 부위의 혈류가 감소됨을 보고하였고, Dobrowolski 등은⁴⁰⁾ 저용량의 furosemide 투여 후에도 신속한 신수질의 혈관 수축과 함께 지속적으로 신피질 혈관이 수축됨을 보고하였다. 본 실험 결과 신동맥 수준에서의 두 군 간 신혈류량 차이는 없었으나 F군에서 상대적으로 신수질 관류량이 C군에 비하여 더욱 많이 감소한 것은 대동맥 재개통 시 F군에서의 상대적인 평균동맥압 감소에 따른 결과이거나 혹은 신장 내에서 furosemide에 의한 혈류의 불균형적 분포 가능성도 확인하여야 할 것이다.

신기능에 있어 가장 중요한 역할을 하는 사구체는 신피질 부위에 주로 분포하므로 저자들은 대동맥 재개통 후 신동맥 수준에서 신혈류량을 측정하고 furosemide에 의한 신혈류의 불균형 분포를 알아보기 위하여 신수질과 신피질에서의 분포 변화를 연구하고자 하였다. 본 실험에서 열확산 탐침에 의한 실시간 국소 관류 측정기를 이용하여 신수질과 신피질에서의 국소 관류를 함께 측정하고자 시도하였으나 실험견에서 신피질의 두께가 얇아 열확산 탐침을 거치하기에 어려움이 있어 신수질 내의 혈류만을 측정하게 된 아쉬움이 있었으며 신수질 및 신피질에서의 혈류 분포에 대해서는 차후 연구할 과제로 남겨둔다.

저자들은 대동맥 교차차단 시 발생하는 혈압의 증가를 방지하기 위해 sodium nitroprusside를 사용하였는데 신장 상부의 대동맥 교차차단 동안 투여한 sodium nitroprusside는 교차차단 상부의 혈압은 안정시키나 교차차단 하부 즉, 신피질과 신수질 혈류량을 모두 감소시킨다.⁴¹⁾ 그러나 sodium nitroprusside는 작용시간이 매우 짧은 혈관확장제이므로⁴²⁾ 본 실험에서 재개통 후 나타난 혈역학적 변화는 sodium nitroprusside에 의한 것으로는 볼 수 없을 것이다.

Furosemide의 신장보호 기전 중 또 하나는 신장에서의 ATP 및 산소 소모량을 감소시키는 것이다.^{23,24)} 본 실험에서는 대동맥 재개통 후 직접 ATP를 측정하지는 않았으나 F군

에서 신장에서의 산소 소모량이 대동맥 재개통 1, 3 및 6시간 후 대조군에 비하여 유의한 차이가 나타나지는 않아 대동맥 재개통 시 투여된 furosemide에 의한 신장에서의 산소 소모량 감소 효과는 확인할 수 없었다.

최근 신기능 평가를 위해 사구체 여과율을 대신하여 Cystatin-C를 많이 이용하는데 Cystatin-C는 저분자량의 단백질로 사구체에서 자유롭게 투과되며 세뇨관 세포에 의해 완전히 재흡수되고 대사되며,⁴³⁾ 성별, 나이, 신장, 체중에 관계없이 신기능의 변화를 판단할 수 있는 장점이 있다.⁴⁴⁾ 본 실험에서는 재개통 후 신기능 평가를 위해 혈청 크레아티닌과 Cystatin-C를 모두 측정하였으나 두 군 간 유의한 차이는 없었다.

결론적으로 furosemide는 신기능 감소를 예방하는데 고식적으로 많이 이용되어 왔으나 대동맥 교차차단과 재개통 모델을 이용한 본 연구에서는 전신 혈액학 및 신혈류량과 국소 신관류량이 대조군과 차이를 보이지 않았고, 레닌 활성도를 제외한 신기능 평가를 위한 생화학적 검사 결과 역시 신기능 보호를 증명할 수 없었으므로 앞으로 재관류 시 신기능 보호를 위한 furosemide의 사용에 대해서는 더욱 많은 연구가 필요하리라 생각된다. 또한 대동맥 재개통 후 폐뇨 혹은 무뇨가 발생될 경우 안정적인 혈액학적 유지와 함께 적절한 혈액량 유지가 furosemide와 같은 이뇨제의 투여보다 우선 되어야 할 것이며, 이와 함께 신혈류를 최소화하고 신혈액학을 유지하려는 노력을 하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Gelman S: The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995; 82: 1026-60.
- Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED Jr, Reves JG, Roizen MF, Savarese JJ: *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000, p 1862.
- Johnston KW: Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 1989; 9: 437-47.
- Miller DC, Myers BD: Pathophysiology and prevention of acute renal failure associated with thoracoabdominal or abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 1987; 5: 518-23.
- Kashyap VS, Cambria RP, Davison JK, L'Italien GJ: Renal failure after thoracoabdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 1997; 26: 949-55.
- 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.
- 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.
- 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.
- Abbott WM, Austen WG: The reversal of renal cortical ischemia during aortic occlusion by mannitol. *J Surg Res* 1974; 16: 482-9.
- 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: 124-134.
- Poulsen EU, Jorgensen JO, Madsen FF, Djurhuus JC: Cortical blood-flow in the porcine kidney. A radioactive microsphere study. *Urol Res* 1988; 16: 385-7.
- 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.
- Symbas PN, Pfaender LM, Drucker MH, Lester JL, Gravanis MB, Zacharopoulos L: Cross-clamping of the descending aorta. Hemodynamic and neurohumoral effects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 300-5.
- 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.
- Antonucci F, Bertolissi M, Calo L: Plasma endothelin and renal function during infrarenal aortic crossclamping and nifedipine infusion. *Lancet* 1990; 336: 1449.
- Hanley MJ, Davidson K: Prior mannitol and furosemide infusion in a model of ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 1981; 241: F556-64.
- 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.
- 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.
- Stein M, James PM Jr, Kelly J, Brown D, Schircliffe AC, Patterson WE: Renal protection during aortic cross-clamping. *Am Surg* 1972; 38: 681-9.
- Gerkens JF: Inhibitory effects of frusemide on sympathetic vasoconstrictor responses: dependence on a renal hormone and the vascular endothelium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14: 371-7.
- Burke TJ, Cronin RE, Duchin KL, Peterson LN, Schrier RW: Ischemia and tubule obstruction during acute renal failure in dogs: mannitol in protection. *Am J Physiol* 1980; 238: F305-14.
- De Torrente A, Miller PD, Cronin RE, Paulsin PE, Erickson AL, Schrier RW: Effects of furosemide and acetylcholine in

- norepinephrine-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1978; 235: F131-6.
23. Gutmann FD, Tagawa H, Haber E, Barger AC: Renal arterial pressure, renin secretion, and blood pressure control in trained dogs. *Am J Physiol* 1973; 224: 66-72.
 24. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH: Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int* 1984; 26: 375-83.
 25. 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. *Rev Paul Med* 1994; 112: 555-60.
 26. Giuliani 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 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. 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.
 31. Colson P, Capdevilla X, Cuchet D, Saussine M, Seguin JR, Marty-Ane C, Roquefeuil B: Does choice of the anesthetic influence renal function during infrarenal aortic surgery? *Anesth Analg* 1992; 74: 481-5.
 32. 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.
 33. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, Stoney RJ, Ehrenfeld WK, Poler SM, et al: Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 1984; 95: 707-11.
 34. Gamulin Z, Forster A, Morel D, Simonet F, Aymon E, Favre H: Effects of infrarenal aortic cross-clamping on renal hemodynamics in humans. *Anesthesiology* 1984; 61: 394-9.
 35. Aaser E, Gullestad L, Tollofsrud S, Lundberg J, Hall C, Djoeseland O, et al: Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 361-7.
 36. Adin DB, Taylor AW, Hill RC, Scott KC, Martin FG: Intermittent bolus injection versus continuous infusion of furosemide in normal adult greyhound dogs. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 632-6.
 37. Berkowitz HD, Shetty S: Renin release and renal cortical ischemia following aortic cross clamping. *Arch Surg* 1974; 109: 612-7.
 38. Shimoda K, Lee TC, Maxwell MH: Inhibition of furosemide-induced increases in plasma renin activity by amiloride. *Hypertension* 1983; 5: 706-11.
 39. Spitalowitz S, Chou SY, Faubert PF, Porush JG: Effects of diuretics on inner medullary hemodynamics in the dog. *Circ Res* 1982; 51: 703-10.
 40. Dobrowolski L, B Dzyska B, Sadowski J: Differential effect of frusemide on renal medullary and cortical blood flow in the anaesthetised rat. *Exp Physiol* 2000; 85: 783-9.
 41. Gelman S, Reves JG, Fowler K, Samuelson PN, Lell WA, Smith LR: Regional blood flow during cross-clamping of the thoracic aorta and infusion of sodium nitroprusside. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 287-91.
 42. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Clinical anesthesiology. 3rd ed. New York, Appleton & Lange. pp 225-7.
 43. Gokkusu CA, Ozden TA, Gul H, Yildiz A: Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Biochem* 2004; 37: 94-7.
 44. Newman DJ: Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 89-104.