

실험견에서 상복강동맥 교차차단과 재개통 시 Nicardipine 투여가 전신 혈역학 및 신장 기능에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 마취통증의학교실

홍지희 · 최우석 · 배정인 · 김진모 · 김애라 · 장영호

The Systemic Hemodynamic and Renal Effects of Nicardipine Administration Followed by Supraceliac Aortic Cross Clamping and Unclamping in Experimental Dogs

Ji Hee Hong, M.D., Uo Sok Choe, M.D., Jung In Bae, M.D., Jin Mo Kim, M.D., Ae Ra Kim, M.D., and Young Ho Jang, M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: The incidence of renal insufficiency is reported about 18-27% during the thoracoabdominal aneurysm surgery. The possible mechanisms are reduction and maldistribution of renal blood flow, activation of renin angiotensin system, release of various mediators. In this study, we observed the effect of nicardipine, one of the calcium channel blockers that commonly used, on the systemic hemodynamics and the renal functions.

Methods: A total of 13 mongrel dogs were divided into two groups: control group (C, n = 7), nicardipine administration group (N, n = 6). After brachial arterial and Swan-Ganz catheterization, midline abdominal incision was made. For the aortic cross clamping the supraceliac aorta was exposed and the doppler flowmeter probe was placed on the left renal artery. The thermal diffusion microprobe was inserted in the renal parenchyme to measure local renal perfusion. At sixty minutes after aortic cross clamping, systemic hemodynamic data, renal blood flow and local renal perfusion were measured and at 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours after unclamping the same parameters were measured.

Results: There were no differences on renal blood flow, renal perfusion and oxygen extraction ratio between two groups. The renal blood flow and renal perfusion did not recover to the baseline level after unclamping in both groups. The plasma renin activity, serum creatinine concentration and cystatin-c did not show any difference between groups respectively.

Conclusions: We concluded that the administration of nicardipine after supraceliac aortic unclamping to improve the renal function was not effective in experimental dogs. (Korean J Anesthesiol 2004; 46: 467~474)

Key Words: local renal perfusion, nicardipine, renal blood flow, renal insufficiency.

서 론

흉복부 대동맥류는 8-35%의 높은 사망률을 초래하는 질환으로 술 후 호흡부전, 하지마비, 신기능 부전, 심근 경색 및 위장관계 합병증 등이 발생되며, 특히 신기능 부전의 발생빈도는 18-27%로 보고되고 있다.^{1,2)} 신하부 대동맥 차단 시 신혈류량은 약 30% 감소하는 반면, 신상부 특히 흉부

대동맥 교차차단 시 신혈류량은 85-94% 감소되므로,^{3,4)} 대동맥류의 위치가 높을 수록 또는 술 전 신기능 감소가 동반되어 있을 수록 술 후 신기능 감소의 빈도는 더욱 증가하게 된다.^{5,6)} 대동맥류 수술과 관련된 신부전 발생은 신장 허혈-재관류 손상이 주 원인이며, 이에 따른 신혈류량 감소 이외에도 신혈류 분포의 불균형,⁷⁻⁹⁾ 레닌-안지오텐신계¹⁰⁾ 및 교감신경계의 활성화,¹¹⁾ 그리고 endothelin 등과 같은 각종 매개 물질의 생성 및 방출 등¹²⁾과 같은 복합적인 요인에 의한 다. 그러나 대동맥류 수술 후 발생하는 신혈류량 및 신기능의 감소는 심박출량 혹은 평균 동맥압의 변화와는 일치하지 않는 것으로 알려져 있다.^{13,14)}

대동맥류 수술 후의 신기능 감소를 예방하기 위하여 mannitol,⁷⁾ dopamine,¹⁵⁾ 안지오텐신 전환효소 억제제,¹⁶⁾ 베타 차단제,¹⁷⁾ 칼슘통로 차단제¹⁰⁾ 등과 같은 약제들이 사용되어

논문접수일 : 2003년 12월 31일

책임저자 : 배정인, 대구광역시 중구 동산동 194번지
동산의료원 마취통증의학과, 우편번호: 700-712
Tel: 053-250-7232, Fax: 053-250-7240

E-mail: a13579b@dsmc.or.kr

박사학위 논문임.

왔으나 어느 한가지 약제가 다른 약제에 비하여 탁월한 효과를 나타내지는 못하고 있다. 이중 칼슘통로 차단제인 nifedipine은 신장 혈관 말단에서 대동맥 교차차단에 의하여 증가되는 endothelin에 의한 신장에서의 혈관 수축 작용을 예방하는 효과를 가진다고 알려져 있다.¹²⁾ 본 연구에서는 신장부, 특히 상복강 대동맥류와 유사한 동물 모델에서 최근 많이 이용되고 있는 칼슘통로 차단제인 nicardipine을 이용하여 이 약제가 전신 혈액학 및 신장기능에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

동물실험 윤리위원회의 승인을 받은 후 결과치의 안정성을 위하여 실험견을 실험 2-3일 전부터 동물 실험실에서 사육하였고 12시간의 금식 후 연구를 시행하였다. 암수 구별 없이 18-20 kg의 한국산 잡견 13마리를 대상으로 좌측 전지 정맥을 확보하고 20-25 mg/kg의 pentothal sodium을 정주하였다. 하트만씨 용액을 확보된 정맥로를 통하여 4 ml/kg/min 용량으로 점적하였고 근이완제의 도움없이 기관 내 삽관을 시행하였다. 비탈분극성 근이완제인 vecuronium bromide (베카론®, 이연제약, 한국) 4 mg을 정주하여 실험견의 자발호흡이 소실되도록 하였으며 60분 간격으로 2 mg씩 추가 정주하였다. 기관내 삽관 후 튜브를 호흡기(Ventilog 2, Dräger, Germany)에 연결하여 100% 산소와 1-1.5 vol% isoflurane을 투여하여 호흡마취를 유지하였다. 기계적 환기를 위하여 일회호흡량 15-20 ml/kg, 호흡수 분당 12-15회로 한 후 다중가스분석기(Capnomac, Datex-Ohmeda, Finland) 상 호기말 이산화탄소 분압이 40 ± 5 mmHg의 범위 내로 환기량을 조절하였다. 피하조직에 바늘형 심전도 전극(lead II)을 부착하였고, 맥박산소 계측기(NPB-190, Nellcor Puritan Bennett, Ireland)를 혀에 부착하여 지속적으로 산소포화도를 감시하였다. 체온의 손실을 예방하고 유지하기 위하여 동물의 등 밑에 가운 매트를 깔아 체온을 37°C 내외로 유지하였다.

좌측 상완동맥을 절개하여 20 게이지 카테터(Angiocatheter, Becton Dickson, USA)를 거치하였고, 우측 하악부 정맥을 절개한 후 5 프렌치 폐동맥 카테터(SP5107H, Ohmeda, Singapore)를 거치한 다음 환자 감시기(90623A Spacelab, Spacelab patient monitor, USA)를 이용하여 지속적으로 동맥압 및 폐동맥압을 감시하였다. 심박출량은 5% 포도당액 5 ml를 폐동맥 카테터의 우심방 개구부를 통해 일정한 속도로 주입하여 열회색법으로 측정한 후 3회 반복한 평균값을 대표값으로 인정하였다.

동맥 및 폐동맥 카테터의 거치가 완료된 후 정중 개복을 시행하여 복강간(celiac trunk) 상방의 대동맥을 박리시킨 후 절찰 및 이완이 가능하도록 혈류 차단용 겹자를 거치하였

다. 양측 신혈관을 박리한 후 좌측 신동맥에 혈류 측정을 위한 직경 2 mm 도플러 소식자를 거치하여 도플러 혈류측정기(HT107 medical volume flowmeter, Transonic systems Inc, USA)에 연결하였다. 지속적으로 신장의 국소 관류를 측정하고자 좌측 신장 중간 부위에서 45도 각도로 외피질 내로 20 게이지 바늘을 1.5 cm 깊이로 밀어 넣은 후 열확산 탐침을 거치한 후 탐침을 QFlowTM500 관류측정기(Thermal technologies Inc., Cambridge, USA)에 연결하여 탐침의 열발산과 열감지 부위의 온도가 평형인 것을 확인한 후 측정하였다.

체혈을 위하여 우측 신동맥 및 정맥에 각각 24 게이지 카테터(Angiocatheter®, Becton Dickson, USA)를 거치하였으며, 실험 전기간 동안 카테터의 폐쇄를 예방하고자 2,500 units의 헤파린이 함유된 생리식염수 500 ml를 연결하여 시간당 3 ± 1 ml로 지속적 주입이 되도록 하였다.

총 13마리의 실험견을 대조군(C군)과 실험군(N군)으로 나누어 약제의 투여없이 상복강 대동맥을 교차차단 및 재개통시킨 군을 C군(Control, n = 7), 상복부 대동맥의 교차차단 및 재개통시 nicardipine을 투여한 군을 N군(Nicardipine, n = 6)으로 구분하였다. 모든 실험적 준비가 완료된 후 실험견의 혈액학적 안정을 위하여 30-60분간 기다린 다음 대조치를 위하여 평균동맥압, 폐모세혈관 차단압, 심박출량을 측정하였으며, 이를 이용하여 신혈관저항을 산출하였다.

좌측 신동맥에 거치한 혈류측정기를 통하여 신혈류량을 측정하였으며, 열확산 탐침에 의한 국소 신관류 수치는 지속적으로 QFlowTM500 관류 측정기에 저장한 다음 실험 종료 후 1분간 값의 평균을 구하여 대표값으로 인정하였다.

전신 및 신장에서 산소 운반, 산소 소모 및 산소 이용률의 변화를 측정하고자 동맥, 폐동맥, 우측 신동맥 및 신정맥 카테터를 통하여 각각 1 ml의 혈액을 채혈한 후 혈액가스분석기(i-stat, Abbott Laboratories Inc., USA)를 통하여 혈액가스분석을 시행하였다. 이때 신정맥 채혈 시 하대 정맥의 혈액이 신정맥으로 역류되지 않도록 서서히 시행하였다. 전신 및 신장에서의 산소 운반, 산소 소모량 및 산소 이용률은 부록 1에 의한 공식에 따라 계산하였다. 또한 우측 신정맥 카테터를 통하여 혈장 레닌 활성도, 크레아티닌 및 cystatin-C 농도 측정을 위한 채혈을 시행하였다.

대조치의 측정이 완료된 두 군에서 100 U/kg의 헤파린을 정주하여 전신 항응고를 유발한 후 60분간 상복부 대동맥 혈류를 혈류차단용 겹자를 이용하여 차단하였다. 양 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 대조치 수준의 $\pm 20\%$ 가 되도록 조절하였고 대동맥 재개통 직전에 투여를 중지하였다. 대동맥 혈류 차단 60분 즉, 재개통 직전에 모든 전신 혈액학, 신동맥 혈류 및 국소 신관류를 대조치와 동일

한 방법으로 측정하였다. 이후 상복부 대동맥에서 검자를 제거하고 대동맥 혈류를 완전히 재개통 시킨 1, 2, 3, 4, 5 및 6시간 후 각각 전신 혈역학, 신동맥 혈류 및 국소 신관류 결과치를 측정하여 이를 대조치와 비교하였다. 산소 운반, 산소 소모 및 산소 이용률 분석을 위한 채혈은 재개통 1, 3 및 6시간에 각각 시행하였고 혈장 레닌 활성도, 크레아티닌 및 cystatin-C 분석을 위한 채혈은 대동맥 재개통 3시간 후 측정하여 대조군과 비교하였다.

N군에서 상복부 대동맥의 재개통 직전에 주사기용 펌프(STC 524, Terumo, Japan)를 이용하여 nicardipine (Perdipine®, Yamanouchi Co., Ltd. 1 mg/ml in 0.9% NaCl solution, Japan)을 2µg/kg/min의 용량으로 연속 정주하였으며, C군에서 N군과 동일한 용량의 생리식염수를 같은 용적으로 투여하였다. 또한 결과 측정에 관여하는 연구자에게 대조군 및 실험군에서 투여되는 약제의 종류에 대한 정보가 일체 제공되지 않도록 하였다. 실험 종료 후 마취약제 과량 투여 및 고농도 KCl의 동맥 내 주입으로 실험동물의 안락사를 유도하였다.

모든 실험이 종료된 후 조직 변화 분석을 위하여 실험견의 좌측 신장을 절개한 후 보관된 신장을 2-24시간 동안 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 봉입하여 광학 현미경으로 검정하였다.

모든 실험적 결과치를 구한 다음 C군 및 N군을 비교 관

찰하여 nicardipine 투여에 따른 전신 및 신장 혈역학, 신혈류 및 국소 신관류의 차이를 비교하였다. 또한 혈장 레닌 활성도, 크레아티닌 및 cystatin-C를 측정하여 대조치와 비교하였다. 일련의 시간 경과에 따른 결과치의 통계적 처리는 SPSS 프로그램(version 10.0)을 이용한 반복측정 자료의 분산 분석법을 이용하여 대조치를 중심으로 각 군에서의 변화를 관찰하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우를 의미 있는 것으로 판정하였다.

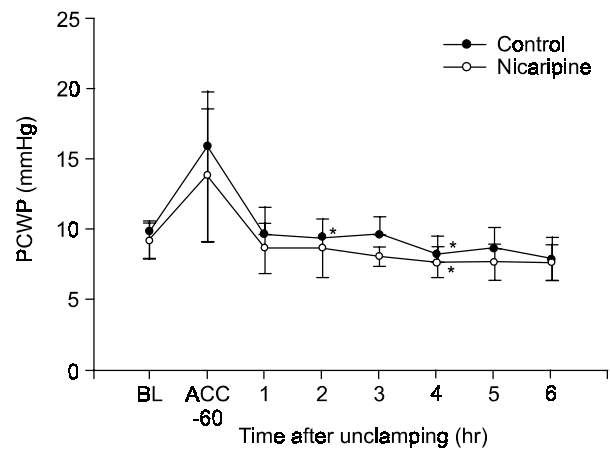


Fig. 2. Changes in pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) with or without nicardipine administration followed by supraceliac aortic cross clamping and unclamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping, BL: baseline. *: $P < 0.05$ compared to the control group.

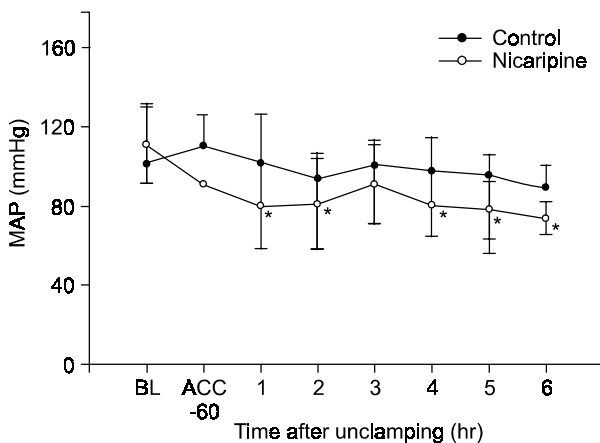


Fig. 1. Changes in mean arterial pressure (MAP) with or without nicardipine administration followed by supraceliac aortic cross clamping and unclamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping, BL: baseline. *: $P < 0.05$ compared to the baseline.

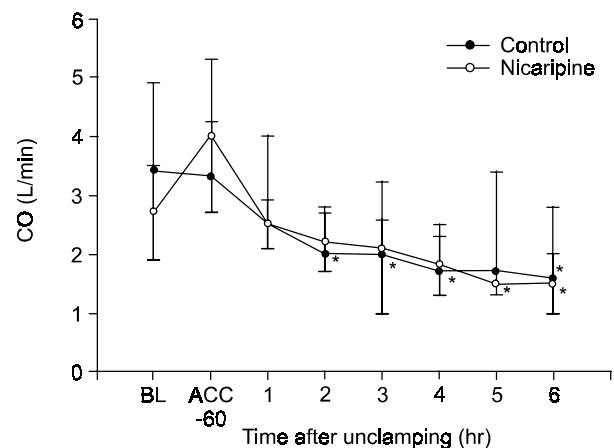


Fig. 3. Changes in cardiac output (CO) with or without nicardipine administration followed by supraceliac aortic cross clamping and unclamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping, BL: baseline. *: $P < 0.05$ compared to the baseline.

결 과

혈역학적 변화

평균동맥압은 N군에서 대동맥 재개통 3시간 후를 제외하고 재개통 6시간 후까지 의미있게 낮았다(Fig. 1). 폐모세혈관 차단압은 C군에서는 재개통 2시간과 4시간 후 각각 9.3 ± 1.2 , 8.3 ± 1.2 mmHg로 감소하였으며 N군에서는 재개통 4시간 후에 7.6 ± 1.1 mmHg로서 대조치보다 의미있게 낮았다(Fig. 2). 심박출량은 C군에서 재개통 2시간 후부터 6시간 후까지 대조치에 비하여 감소하였으며 N군에서는 재개통 5시간과 6시간 후 대조치에 비하여 감소하였다(Fig. 3). 신혈관 저항은 두 군 모두 재개통 5시간 후 각각 79.8 ± 24.8 , 7.9 ± 27.9 dyne·sec/cm⁵, 6시간 후 88.8 ± 31.0 , 85.0 ± 26.0 dyne·sec/cm⁵로 감소하였으나 군간의 유의성은 없었다(Fig. 4).

신혈류 및 국소 신관류의 변화

신혈류량은 C군과 N군에서 대조치가 각각 141 ± 32.7 , 179 ± 68.5 ml/min이었으며 교차차단 시 C군은 10.5 ± 8.0 , N군은 9.6 ± 5.5 ml/min로서 급격히 감소하였으며 두 군 모두에서 대동맥 재개통 시점의 전기간을 통하여 대조치 수준으로 회복되지 못하였다(Fig. 5). 국소 신관류는 C군과 N군에서 대조치가 각각 60.3 ± 10.8 , 82 ± 39.6 ml/min/100 gm이었으며 N군에서 재개통 3시간 후와 5시간 후에 각각 29.6 ± 6.1 , 25.0 ± 8.3 ml/min/100gm로서 C군보다 유의성 있게 낮았으며 재개통 시점의 전 기간을 통하여 대조치 수준으로 회복되지 못하였다(Fig. 6).

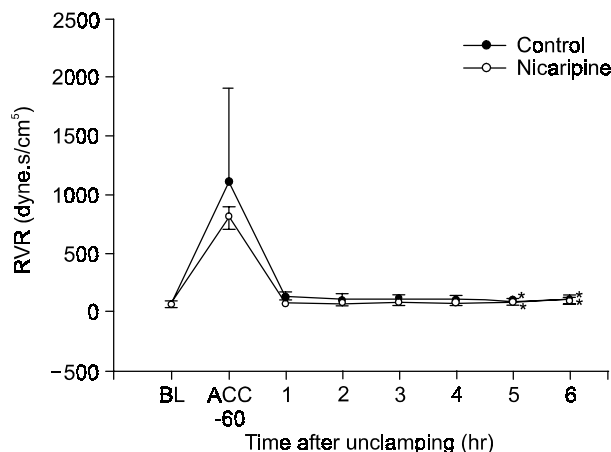


Fig. 4. Changes in renal vascular resistance (RVR) with or without nicardipine administration followed by supraceliac aortic cross clamping and unclamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping, BL: baseline. *: $P < 0.05$ compared to the baseline.

전신 및 신장에서의 산소 운반, 소모 및 이용률의 변화

전신에서의 산소 운반량은 C군에서는 대동맥 재개통 3시간과 6시간 후에 각각 352.8 ± 101.0 , 283.7 ± 103.2 ml/min, N군에서는 재개통 6시간 후에 253.4 ± 38.8 ml/min로서 대조치보다 유의있게 감소되었다. 산소 소모량은 N군에서 재개통 6시간 후에 67.2 ± 16.9 ml/min로서 대조치보다 감소되었고 산소 이용률은 C군에서 재개통 6시간 후에 $30 \pm 4.7\%$ 로서 대조치보다 유의있게 증가하였다(Table 1). 신장의

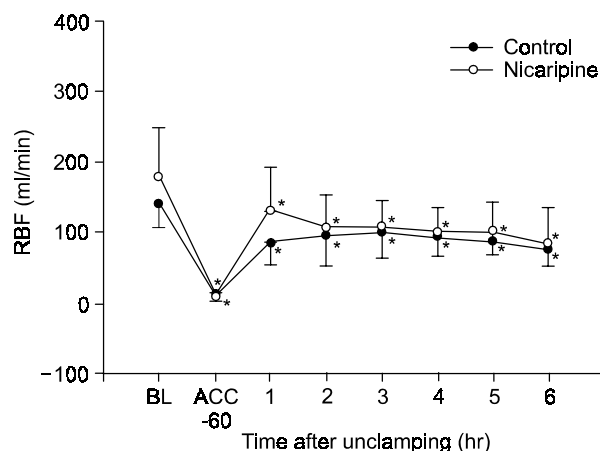


Fig. 5. Changes in renal blood flow (RBF) with or without nicardipine administration followed by supraceliac aortic cross clamping and unclamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping, BL: baseline. *: $P < 0.05$ compared to the baseline.

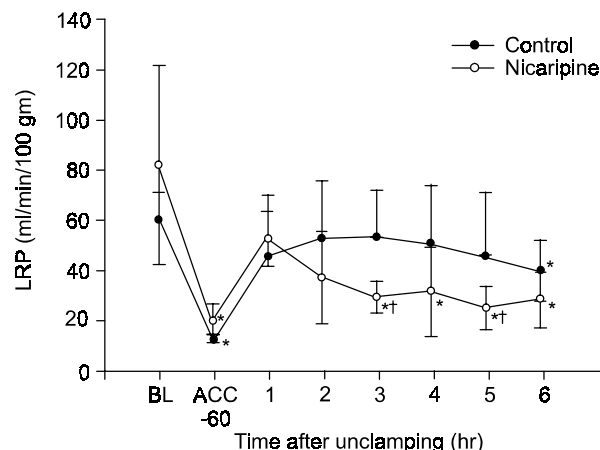


Fig. 6. Changes in local renal perfusion (LRP) with or without nicardipine administration followed by supraceliac aortic cross clamping and unclamping in dogs (mean $\pm$ SD). ACC-60: 60 min after aortic cross clamping, BL: baseline. *: $P < 0.05$ compared to the baseline. †: $P < 0.05$ compared to the control group.

Table 1. Changes in Systemic Oxygen Delivery, Consumption and Extraction Ratio with or without Nicardipine Administration Followed by Supraceliac Aortic Cross Clamping and Unclamping in Dogs

			Time after unclamping (hr)		
			1	3	6
CaO ₂	Control	176.0 ± 0.7	179.2 ± 11.5	174.0 ± 2.6	173.4 ± 1.5*
(ml/dL)	Nicardipine	176.5 ± 1.8	174.6 ± 3.4	174.3 ± 1.8	169.8 ± 7.9*
S-CvO ₂	Control	143.3 ± 13.1	136.6 ± 19.3	126.7 ± 8.2	121.3 ± 7.6*
(ml/dL)	Nicardipine	135.2 ± 18.7	146.1 ± 9.4	146.1 ± 9.4	18.0 ± 17.9
S-DO ₂	Control	590.8 ± 242.0	458.5 ± 246.0	352.8 ± 101.0*	283.7 ± 103.2*
(ml/min)	Nicardipine	479.8 ± 153.0	449.8 ± 85.3	449.8 ± 85.3	253.4 ± 38.8*
S-VO ₂	Control	120.3 ± 86.4	103.3 ± 45.8	94.2 ± 21.7	81.5 ± 17.2
(ml/min)	Nicardipine	105.7 ± 36.0	72.7 ± 22.1	72.7 ± 22.1	67.2 ± 16.9*
S-O ₂ ER	Control	18.6 ± 7.7	23.8 ± 9.1	27.1 ± 4.4	30.0 ± 4.7*
(%)	Nicardipine	23.3 ± 10.4	16.3 ± 4.7	16.3 ± 4.7	27.5 ± 10.1

Values are mean ± SD. S: systemic, 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.

Table 2. Changes in Renal Oxygen Delivery, Consumption and Extraction Ratio Followed by Supraceliac Aortic Cross Clamping and Unclamping in Dogs

			Time after unclamping (hr)		
			1	3	6
R-CvO ₂	Control	155.7 ± 4.9	150.7 ± 10.9	147.3 ± 19.9	128.8 ± 15.8*
(ml/dL)	Nicardipine	160.3 ± 2.8	146.2 ± 19.5	130.9 ± 40.9	105.8 ± 42.9*
R-DO ₂	Control	24.8 ± 5.8	15.5 ± 6.1*	17.3 ± 6.1*	13.1 ± 3.8*
(ml/min)	Nicardipine	31.5 ± 11.7	22.9 ± 9.8*	18.9 ± 6.3*	13.6 ± 8.0*
R-VO ₂	Control	2.8 ± 0.9	2.4 ± 1.6	2.2 ± 0.9	3.2 ± 1.1
(ml/min)	Nicardipine	2.8 ± 1.1	4.5 ± 4.4	4.3 ± 3.3	4.9 ± 4.1
R-O ₂ ER	Control	11.6 ± 2.7	15.6 ± 6.7	15.3 ± 10.8	25.7 ± 8.9*
(%)	Nicardipine	9.1 ± 2.0	16.3 ± 9.8	25.0 ± 23.0	35.1 ± 26.4

Values are mean ± SD. R: renal, CvO₂: venous oxygen content, DO₂: oxygen delivery, VO₂: oxygen consumption, O₂ER: oxygen extraction ratio. *: P < 0.05 compared to the baseline.

산소 운반량 또한 C군과 N군에서 재개통 1시간 후 각각 15.5 ± 6.1, 22.9 ± 9.8 ml/min, 3시간 후에는 17.3 ± 6.1, 18.9 ± 6.3 ml/min, 6시간 후에는 13.1 ± 3.8, 13.6 ± 8.0으로 대조치에 비하여 유의성있게 감소하였다. 산소 소모량은 N군에서 재개통 6시간 후 4.9 ± 4.1 ml/min로서 대조치보다 약간 증가하였으나 통계학적인 유의성은 없었다. 산소 이용률은 C군에서 재개통 6시간 후에 25.7 ± 8.9%로 대조치보다 유의있게 증가하였다(Table 2).

혈장 레닌 활성도, 혈청 크레아티닌 및 Cystatin-C의 변화

혈장 레닌 활성도 및 혈청 크레아티닌은 대동맥 재개통 후에 대조치와 유의성있는 차이가 없었으며 군 간에서도 차이가 없었다. Cystatin-C 또한 군간에 있어서 통계학적으로

Table 3. Changes in Plasma Renin Activity, Serum Creatinine Concentration, Cystatin-C with or without Nicardipine Administration Followed by Supraceliac Aortic Cross Clamping and Unclamping in Dogs

	Baseline	Unclamping
Plasma renin activity (C)	7.0 ± 2.4	3.0 ± 2.5
(ng/ml/hr) (N)	10.3 ± 4.9	3.0 ± 2.0
Serum creatinine conc (C)	0.80 ± 0.08	0.80 ± 0.25
(mg/dL) (N)	0.78 ± 0.25	0.92 ± 0.34
Cystatin-C (C)	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.03
(mg/dL) (N)	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03

Values are mean ± SD. C: control group, N: nicardipine group, Conc: concentration.

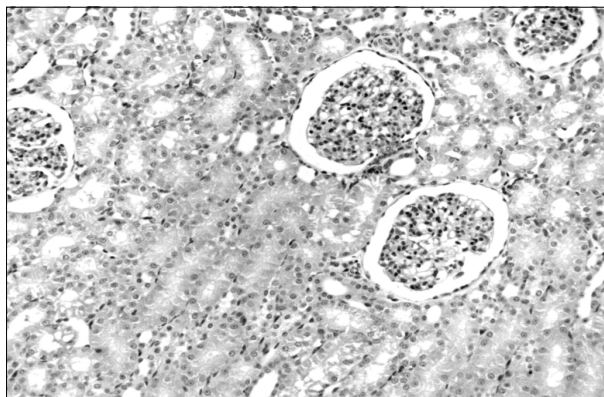


Fig. 7. Light microscopic findings in the control group. The glomerulus shows some neutrophils and lymphocytes infiltration but afferent and efferent arteriole show normal findings (H&E, ×200).

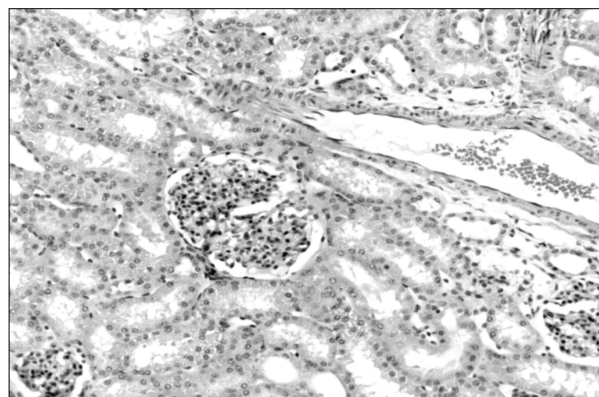


Fig. 8. Light microscopic findings in the nicardipine group. The glomerulus shows some neutrophils and lymphocytes infiltration but afferent and efferent arteriole show normal findings (H&E, ×200).

로 유의성있는 차이는 없었다(Table 3).

조직학적 소견

C군과 N군의 신사구체 내에 중성구와 임파구의 침윤이 관찰되었으나 염증 반응시의 침윤은 아니었으며 그 외에 구심성 소동맥과 원심성 소동맥에는 정상적인 소견을 보였다(Fig. 7, 8).

고 찰

대동맥 교차차단과 재개통시의 병태생리는 차단 높이, 심장 동맥 질환과 심근 기능의 정도, 대동맥 주위의 측부 순환 발달 여부, 혈량과 이의 분포 및 교감 신경계의 활성화 등에 의해 결정되며 차단이 높은 위치에서 이루어질수록 주요 장기에 허혈 또는 재개통으로 인하여 심혈관계에 큰 장애를 일으키게 된다. 대동맥류 수술 시 대동맥 차단에 의한 허혈의 부작용은 신장애, 간허혈, 응고장애, 장경색, 양하지마비 등이 있다.¹⁸⁾

대동맥 교차차단에 따른 심혈관계 반응은 급격하며 차단의 높이에 따라 달라진다. 혈압의 상승은 대동맥 교차차단에 대한 혈역학적 반응 중 가장 일차적인 반응이며 황격막이나 그 상부의 대동맥을 차단하면 혈압이 더욱 많이 상승된다.¹⁹⁾ 이러한 동맥 혈압 상승은 동맥 혈류의 저항을 갑자기 상승시키고 수축기 심실벽 장력이나 후부하를 증가시킨다.⁹⁾ 반면에 신동맥 하부 대동맥 교차차단의 심혈관계 반응은 높은 위치의 대동맥 상부 교차차단보다 심각하지는 않다. 비록 신동맥 하부 대동맥 교차차단 시 이에 따른 심각한 혈역학적 반응은 거의 없지만²⁰⁾ 대개 동맥압은 7-10%, 전신혈관저항은 20-32% 정도 증가된다.^{21,22)}

본 연구에서는 대동맥 교차차단 전과 차단 시 대조군과 nicardipine 군에서 혈역학적인 변화가 거의 비슷하였으나

대조군에서는 재개통 2시간 후부터, nicardipine 군에서는 재개통 5시간 후부터 심박출량의 감소가 관찰되었는데 Gelman 등은⁴⁾ 심박출량이 감소하는 이유는 전반적인 심기능의 감소에 의해서가 아니라 대사적, 혈액학적인 적응에 의해 감소된다고 하였다.

급성 신부전은 신동맥 하부 대동맥 재건술을 시행한 3%의 환자에서 발생하고 수술 후 급성 신부전을 일으킨 환자의 사망률은 40%를 넘는다.^{5,6)} 급성 세뇨관 괴사는 대동맥 재건술 후 신기능 이상의 일차적인 원인이 된다. 혈관 내 혈량의 감소, 신장의 동맥경화 파편의 색전화, 신동맥의 수술 자극 등은 모두 신기능 이상을 일으키는 원인이 된다.

신혈류의 재개통 시 신피질의 혈류는 불균등하게 분포되며 피질의 바깥쪽 혈관으로부터 안쪽 혈관으로 선평된다. 또한 출혈성 저혈압, 췌노성 신부전, 요관 협착, 허혈 후 신장 재개통, 방광 요관 역류와 같은 병적 상황에서도 혈류가 감소되거나 불균등하게 분포할 수 있다.²³⁾ 신피질의 혈류는 여러 가지 용질과 수분을 배출하는데 결정적인 요소가 된다. 대동맥 교차차단이나 신동맥 재건술 후의 피질 혈류 감소는 주로 신동맥 색전이나 혈관 내막의 조직편에 의해 혈류가 막혀 발생된다. 이러한 요소들의 대부분은 조기의 수술적 재개입으로 교정 가능한 것들이다. 신혈류의 변화를 조기에 알아내기 위해 대동맥 혹은 신혈관 수술 중 지속적으로 신피질 혈류를 감시하는 것은 임상적으로 매우 중요하며 실제 임상에서 미세한 신혈류의 변동은 외과의에 의해 쉽게 간과될 수 있다. 그리고 대동맥 수술 특히 신동맥 하부의 교차차단 후의 신기능 손상을 설명하는 데에는 일차적인 신장의 미세순환 장애에 의한 것이라고 알려져 있다.²⁴⁾ 미세한 혈류량 및 관류량의 변동을 관찰하기 위하여 열확산 탐침이 사용되어 질 수 있는데 그 유용성은 이미 장영호 등의²⁵⁾ 연구에서 증명된 바가 있다. 본 연구에서는

열확산 탐침을 정확히 피질층에 삽입하여 관류량의 변동을 관찰하려고 하였으나 실험견 신장의 해부학적 구조상 피질층이 2-3 mm 정도로 매우 얇아 수질층만을 관찰할 수 있었다. 따라서 측정된 신관류량은 재개통 2시간 후부터 nicardipine 군에서 오히려 감소하는 경향을 보였는데 이것은 수질층의 변동밖에 보지 못한 것이므로 이 약제가 신피질 혈류 및 신관류량에 미치는 영향을 평가할 수는 없었다.

신기능 감소를 예방하기 위하여 mannitol,⁷⁾ dopamine,¹⁵⁾ 칼슘통로 차단제¹⁰⁾ 등과 같은 약물이 사용될 수 있으나 이 약제들의 신기능 보호 효과에 관해서는 아직까지 논쟁거리로 남아있다. Nicardipine으로 치료를 받은 환자들은 대동맥 차단 동안 신장의 혈역학적인 손상을 막을 수 있었고, 또한 mannitol은 동물 실험상에서 신동맥 하방에서의 대동맥 교차차단 동안 신관류를 적절히 유지할 수 있다는 보고가 있으나¹⁵⁾ 실제 환자들에게서는 상당한 심박출지수의 증가에도 불구하고 사구체 여과율의 증가를 가져올 수는 없다고 한다.²⁶⁾ 한성욱 등에²⁷⁾ 의한 연구에 의하면 간절제술 시 nitroglycerin과 소량의 dopamine을 함께 투여하였을 때 혈역학적인 차이는 발생되지 않았으나 신혈류 및 신관류가 대조치 수준 이상으로 향상된다고 하였다. 본 연구에서는 대동맥 재개통 시 nicardipine을 실험견에 투여한 결과 신혈류량과 국소 신관류량이 대조군과 유의성 있는 차이를 보이지 않았고 국소 신관류량은 오히려 대조군에서 재개통 후 약간 높은 경향을 보였다.

Cystatin-C 및 크레아티닌, 혈장 레닌 활성도의 수치도 유의성 있는 차이를 보이지 않아 nicardipine의 신장 보호 효과를 증명할 수 없었다. 혈장 레닌 활성도는 대동맥 교차차단에 따라 증가하게 되며 결국 안지오텐신 II를 생성시키게 된다. 안지오텐신 II는 안지오텐신 I이 전환 효소에 의하여 만들어 진 것이며 전신혈관저항 및 신장 미세 혈관 수축을 초래하게 되고 근위 세뇨관에 직접적으로 작용하거나 알도스테론을 증가시켜 나트륨의 재흡수를 촉진하며 레닌 분비에 따른 음성 피드백 작용을 한다.¹⁶⁾ 따라서 이와 같은 과정을 차단하기 위하여 안지오텐신 전환 효소 억제제가 임상 및 동물 실험에서 많이 사용되어지고 있는데 Joob 등에¹⁶⁾ 의하면 enalapril의 한 종류인 MK 422는 재개통 30분 후에 신피질 및 피질과 수질 접합부의 혈류량이 대조치 이상의 수준으로 회복되어 신보호 효과가 있다고 하였다. 칼슘 길항제가 레닌-안지오텐신계에 미치는 영향이 정확히 밝혀지지 않았으나 본 연구에서는 nicardipine 군에서 혈장 레닌 활성도가 비교적 감소되었으나 두 군 간의 통계학적 유의성은 없었으므로 nicardipine은 레닌-안지오텐신계에 별 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 감소된 신기능을 평가하기 위해 주로 현재까지는 사구체여과율을 많이 사용하여 왔으나 본 연구에서는 cystatin-C로 대체하였는데 cystatin C

는 성별, 나이, 신장, 체중에 상관없이 한가지의 참고수치를 이용할 수 있다는 장점 때문에 앞으로 사구체 여과율을 대신할 수 있는 훌륭한 지표로서 각광받고 있다.²⁸⁾

본 연구 결과와는 달리 칼슘통로 차단제인 nifedipine은 신장 혈관 말단에서 대동맥 교차차단에 의하여 증가되는 endothelin에 의한 신장에서의 혈관 수축 작용을 예방하는 효과를 가진다고 알려져 있다. 또한 nicardipine은 좌측 전지관상동맥의 결찰 후 재관류시 국소 심관류량이 대조치보다 증가됨은 이미 보고된 바가 있다.²⁹⁾ Nicardipine의 신장 보호 효과의 정확한 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 나트륨 배설의 증가에 의한 것이라는 연구가 있으며³⁰⁾ 또 다른 기전으로는 nicardipine의 구심성 소동맥에 대한 선택적 작용에 의하여 전반적인 신장의 혈액 순환의 상승과 함께 사구체여과율을 증가시킨다고 한다.¹²⁾ 칼슘 통로의 차단은 신장(stretch) 의존성 이온 통로를 억제함으로써 소동맥에 있는 근성 반응을 느리게 하고³¹⁾ 결과적으로 endothelin과 같은 물질에 의한 혈관 수축 효과를 억제하게 된다.³²⁾

이상과 같이 nicardipine은 대동맥 교차차단과 재개통에 따른 신기능 감소를 예방하는데 효과적이라는 보고가 많았으나 본 연구에서는 전신 혈역학 및 신혈류량과 국소 신관류량이 대조군과 유의성 있는 차이를 보이지 않아 이 약제의 신보호 효과를 증명할 수 없었는데 앞으로 이에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Golden MC, Donaldson MC, Whitemore AD, Mannick JA: Evolving experience with thoracoabdominal aortic aneurysm repair at a single institution. J Vas Surg 1991; 13: 792-7.
2. Cox GS, O'Hara PJ, Hertzner NR, Piedmonte MR, Krajewski LP, Beven EG: Thoracoabdominal aneurysm repair: A representative experience. J Vas Surg 1992; 15: 780-8.
3. Gamulin Z, Forster A, Morel D, Simonet F, Aymon E, Favre H: Effects of infrarenal cross-clamping on renal hemodynamics in humans. Anesthesiology 1984; 61: 394-9.
4. 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; 287-91.
5. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ: Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. J Vas Surg 1993; 17: 357-70.
6. Carlson DE, Krap RB, Kouchoukos NT: Surgical treatment of aneurysms of the descending thoracic aorta: An analysis of 85 patients. Ann Thorac Surg 1983; 35: 58-69.
7. Abbott WM, Austen WG: The reversal of renal cortical ischemia during aortic occlusion by mannitol. J Surg Res 1974; 16: 482-9.
8. Poulsen EU, Jorgensen JO, Madsen FF, Djurhuus JC: Cortical

- blood-flow in the porcine kidney. *Urol Res* 1988; 16: 385-7.
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. 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.
11. 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.
12. Antonucci F, Bertolissi M, Calo L: Plasma endothelin and renal function during infrarenal aortic cross-clamping and nifedipine infusion (letter). *Lancet* 1990; 336: 1449.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Stein M, James PM Jr, Kelly J, Brown D, Schircliffe AC, Patterson WE: Renal protection during aortic cross-clamping. *Ann Surg* 1972; 38: 681-9.
18. Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED Jr., Reves JG, Roizen MF, Savarese JJ: *Anesthesia* 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, p 1862.
19. Kouchoukos NT, Lell WA, Karp RB, Samuelson PN: Hemodynamic effects of aortic clamping and decompression with a temporary shunt for resection of the descending thoracic aorta. *Surgery* 1979; 85: 25-30.
20. Lunn JK, Dannemiller FJ, Stanley TH: Cardiovascular responses to clamping of the aorta during epidural and general anesthesia. *Anesth Analg* 1979; 58: 372-6.
21. Attia RR, Murphy JD, Snider M, Lapps DG, Darling RC, Lowenstein E: Myocardial ischemia due to infrarenal aortic cross-clamping during aortic surgery in patients with severe coronary disease. *Circulation* 1976; 53: 961-5.
22. Johnston WE, Balestrieri FJJ, Plonk G, D'Souza V, Howard G: The influence of periaortic collateral vessels on the intraoperative hemodynamic effects of acute aortic occlusion in patients with aorto-occlusive disease or abdominal aortic aneurysm. *Anesthesiology* 1987; 66: 386-9.
23. Stein JH, and Faden SZ: The renal circulation. *JAMA* 1978; 239: 1308-15.
24. O'Donnell D, Clarke G, and Hurst P: Acute renal failure following surgery for abdominal aneurysm. *Aust N Z J Surg* 1989; 59: 405-8.
25. Jang YH, Kim JM: Measurement of local myocardial perfusion by thermal diffusion microprobe during coronary artery occlusion and reperfusion in a beating canine heart. *Korean J Anesthesiol* 2002; 42: S1-S4.
26. Stein M, James PM Jr, Kelly J, Brown D, Shircliffe AC, Patterson WE: Renal protection during aortic cross-clamping. *Ann Surg* 1972; 38: 681-9.
27. 한성욱, 전재규, 홍용우, 조원현, 김진모, 최세영: 실험견에서 간혈류 차단 및 재관류 시 소량의 Nitroglycerin과 Dopamine 투여에 의한 신혈류 및 실시간 국소 신관류의 변화. *대한마취과학회지* 2003; 44: 867-76.
28. Newman DJ: Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 89-104.
29. Jang YH, Kim JM: Nicardipine augments local myocardial perfusion after coronary artery reperfusion in dogs. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 23-6.
30. Elliott HL, Pasanisi F, Reid JL: Effects of nicardipine on aldosterone release and pressor mechanisms. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: S99-102.
31. Cohen AJ, Fray JC: Calcium ion dependence of myogenic renal plasma flow autoregulation: evidence from the isolated perfused kidney. *J Physiol* 1982; 330: 449-60.
32. Loutzenhiser R, Epstein M, Hayashi K, Horton C: Direct visualization of effects of endothelin on the renal microvasculature. *Am J Physiol* 1990; 258: F61-8.