

땀혈상태 신장의 신동맥 혈류량에 대한 Prostandin (PGE₁-CD)의 효과*

계명대학교 의과대학 외과학교실

박영관 · 홍성권 · 조원현

= Abstract =

The Effect of Prostandin (PGE₁-CD) in Renal Blood Flow of Artificially Induced Ischemic Kidney

Young Kwan Park, MD; Seong Kwon Hong, MD; Won Hyun Cho, MD

*Department of Surgery, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Prostaglandins which are derived from unsaturated 20-carbon fatty acids (most of them are arachidonic acid) have a variety of actions to vascular or nonvascular smooth muscle of various organs and anti-platelet aggregating actions in experiment of acute arterial obstruction.

They also are capable of influencing and preserving many physiologic functions in the kidney by participating in the regulation of renal blood flow, glomerular filtration, and the urinary excretion of electrolytes and water.

To make sure the effect of prostaglandin to the blood flow of ischemic kidney, we checked renal arterial blood flow before and after clamping the renal artery for 45, 60 and 90 minutes in Korean house rabbits.

Prostandin (PGE₁-CD) was injected through ear vein of rabbit from 5 minutes before declamp and blood flow of renal artery was checked at immediate after declamp and 5, 15, 30 and 60 minutes after declamp by Flowmeter.

In the 45 minutes clamping group, renal blood flow at 60 minutes after declamp was 102.9% in control group and 130.0% in the group using PGE₁-CD.

In the 60 minutes clamping group, the flow was 92.9% in control and 124.7% in PGE₁-CD group. In the 90 minutes clamping group, only 30.3% of original renal blood flow was returned in control group but 76.3% in PGE₁-CD group.

The mean survival times up to 7 days after experiments were 7, 7 and 3.8 days in 45, 60, 90 minutes clamping groups using PGE₁-CD compare with 6.8, 5.6 and 2.2 days in control groups.

서 론

1933년 Goldblatt 에 의해 알려지기 시작한 Pro-

staglandin 은 Samuelsson 등에 의해 그 구조가 알려지고 최근 합성 Prostaglandin 이 생성되면서 순환기, 호흡기, 내분기계 및 신경근육계에 광범위한 작용으로 인해 각광을 받기 시작했다.

* 이 논문은 1987년도 동산의료원 특수과제연구비로 이루어졌음.

특별히 Prostaglandin은 신장에 대해 직접 또는 기타 내분비계통을 작동시킴으로써 신혈류량의 조절, 사구체 여과의 조절, 신장의 수분 및 전해질 배설 등에 직 간접으로 작용한다고 알려져 있다.

그러나 PGE₂에 비해 PGE₁은 그 구조의 불안정 성때문에 임상이용이 쉽지 못했으나 최근 PGE₁을 α-cyclodextrin에 의해 안정화시킴으로써 임상 각 분야에 이용이 가능하게 되었다.

저자들은 Prostaglandin이 췌혈(ischemic)상태의 신장의 혈류량에 미치는 영향을 조사하여 신이식시 될수직으로 동반되는 췌혈시간후의 신혈류량 조절에 이용가능 여부를 판단하기 위하여 본 실험을 실시하였다.

재 료

실험동물로는 체중 2.5kg 전후의 한국산 잡종토끼를 이용했고 신동맥의 혈류량은 Flow meter (Narcomatic Rt-500 Flowmeter, Narcobio-Systems INC)을 이용해서 측정하고, Doppler (ultrasonic doppler flow detector Model 822, Parks Medical Electronics, IMC.)로 확인하였다.

실험시 사용한 Prostaglandin은 Prostaglandin E₁을 안정화시킨 Prostaglandin E₁·α-cyclodextrin (PGE₁-CD, Prostandin®)을 이용하였다. 이 PGE₁-CD는 백색 분말결정으로서 사용시 생리식염수에 녹여서 사용하였다.

방 법

체중 2.5kg 전후의 한국산 잡종토끼에 귀의 정맥을 통해 Pentothal Sodium을 체중 1kg 당 20mg씩을 butterfly needle을 이용하여 주사하여 마취시키고, heparin 용액(1000u/100cc)을 주입하여 응혈을 방지시킨 후 막아둔다.

토끼를 실험대에 눕힌 후 복부 정중선절개로서 복강내에 들어간후 소장 및 대장을 거즈로 잘 둘러싸서 아래로 내린 후 좌측 신장을 노출시킨다. 노출된 신장을 주위 지방조직으로부터 박리해서 신동맥, 신경맥 및 노도만 남겨둔다. 이 상태에서 신동맥의 혈류량을 flow meter로 측정하고, 혈관감자로 동 정맥을 45분, 60분 그리고 90분간 차단한 후 신동맥의 혈류량을 갑자기 제거 즉시, 5분, 15분, 30분, 60분에 각각 측정하여 대조군으로 사용하고 실험군에서는 혈관감자를 제거하기 5분부터 Prosta-

ndin을 100ng/kg/min씩 서서히 정맥주사한후 동일한 시간 간격으로 혈류량을 측정하였다. 반대편 신장은 노출시킨 후 실험하는 쪽의 신동맥을 차단하기 전에 제거하여 완전한 췌혈상태로 만들었다.

실험이 끝나면 복벽을 봉합하고 7일간 생존을 관찰하였다.

결 과

PGE₁을 사용치 않은 군의 신동맥 혈류량은 34.7 ± 6.7 ml/min였고, 45분간 차단후 혈류량은 26.6 ± 6.3 ml/min에서 점차 회복되어 60분 후에는 35.7 ± 6.6ml/min로 거의 정상수준이었다. 60분간 차단시에도 차단전 56.5 ± 5.5 ml/min에서 60분후에 52.5 ± 5.3 ml/min가 되어 정상으로 회복되었다.

Table 1. Survivals until 7 days after experiment

Clamp time	group	
	Control	using PGE
45 min	6.8 ds	7 ds
60 min	5.6 ds	7 ds
90 min	2.2 ds	3.8 ds

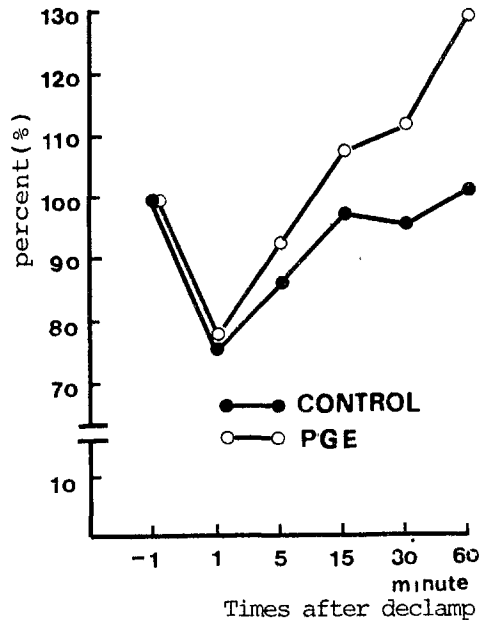


Fig.1 Changes of renal blood flow before and after declamp in 45 minutes clamping group. (blood flow before clamp=100%)

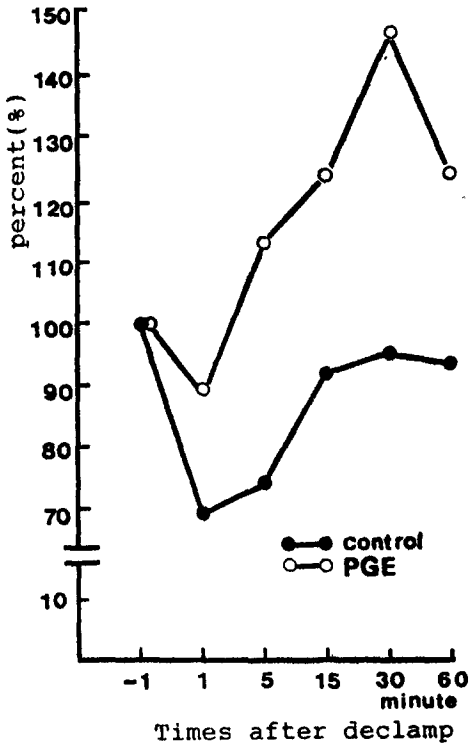


Fig. 2 Changes of renal blood flow before and after declamp in 60 minutes clamping group. (blood flow before clamp=100%)

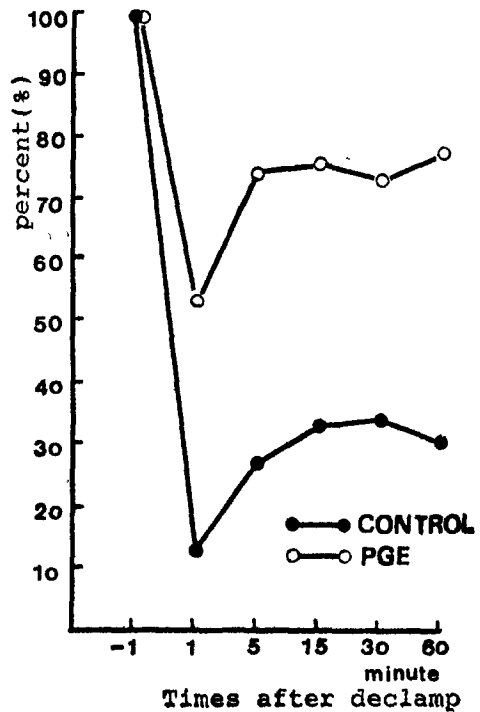


Fig. 3 Changes of renal blood flow before and after declamp in 90 minutes clamping group. (blood flow before clamp=100%)

그러나 90분간 차단시에는 차단전 60.3±8.1ml/min 이던 것이 60분후에도 18.3±5.9ml/min 로서 차단전 혈류량의 30%정도밖에 흐르지 못했다.

그러나 PGE₁ 사용군에서는 45분차단시는 53.3±4.0 ml/min 에서 60분후에는 69.3±7.4 ml/min 로 130%의 증가를 나타내었고 60분 차단시에도 49.3±7.7 ml/min 에서 61.5±11.0 ml/min 로 증가하여 125%의 혈류증가를 보였다. 다만 90분 차단시에는 차단전 46.5±3.4ml/min 에서 차단제거 60분후에도 76%정도인 35.5±5.5ml/min 를 나타내었다(Fig 1, 2, 3)

이들의 생존기간은 대조군에서 45분, 60분, 90분 차단군이 각각 6.8일, 5.6일, 2.2일이었고, PGE₁ 사용군은 7일, 7일, 3.8일이었다(Table 1).

고 찰

장기이식에 있어서 거부반응의 억제와 장기의 장시간보존은 이식장기의 기능보존 및 생착에 큰 영향을 미친다. 최근 Cyclosporin 의 개발로 인한 거부반응의 예방 및 치료의 진전, Superoxide 등을^{2,7)}

이용한 췌혈상내 장기의 보존효과 등으로 인해 장기 이식의 임상 및 실험성적이 좋아지고 있는 것이 사실이다.

합성제제가 가능하게 되면서 부터 각광을 받기 시작한 Prostaglandin 은 과거 자궁평활근 수축작용을 이용해서 분만유발이나 진통촉진에 이용되어졌고, 근년에 와서는 혈관평활근에 대한 이완작용으로 혈류량을 증가시키고 혈소판응집억제작용이 있다고 알려진 PGE₁ 이 많이 사용되고 있다^{6,10)}.

이 Prostaglandin 은 적절한 자극에 의해 활성화된 phospholipase 가 phospholipid 로 부터 arachidonic acid 를 분리하고, 다시 Cyclooxygenase 에 의해 활동력을 가진 Prostaglandin 을 만드는 것으로 알려져 있다⁹⁾(Fig 4).

저자들이 이번 실험에 이용한 PGE₁ 은 PGE₂ 에 비해 구조적으로 불안정하여서 임상에서 이용치 못하다가 α-cyclodextrin 으로 안정화함으로써 임상 각분야 특히 혈관질환에 이용 가능케 되었다.

PGE₁ 의 혈소판응집 억제작용에 대해서는 Okegawa¹¹⁾ 등의 실험에서 잘 알 수 있으며 이 실험으로 과거에 Prostacyclin 이 혈관벽의 혈소판응집 예방

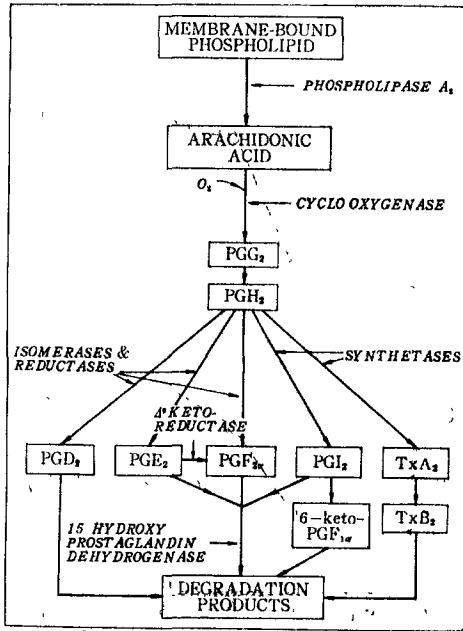


Fig. 4 Pathways for prostaglandin and thromboxane biosynthesis and metabolism (Cited from Levenson DJ: Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney. The Am J Med 1982 ; 72 : 354-374)

에 중요하고 또 이 Prostacyclin의 생성을 억제하는 경우 동맥경화와 같은 질환을 유발한다는 데 대한 근거 제시가 되었다.

실제로 장기이식에 있어서는 공여장기의 혈관을 수 취자에 연결할 때 올 수 있는 동맥수축 및 내막 손상으로 생길 수 있는 혈전등을 무시할 수 없다. 이와같은 문제로 인해 이식장기의 혈액공급이 저하되고 혈전등이 생기는 경우 이식장기의 기능 저하 및 이식실패를 야기시킬 수 있다.

특히 신장은 급성신부전시에 체내에서 산소공급이 가장 많이 되는 장기중에서 가장 심하게 손상이 일어나는 장기로서 이는 신장이 혈류량의 증가로 신부전의 예방적 효과를 가질 수 있음을 의미한다¹²⁾. 이런 면에서 췌혈시간(ischemic time)으로 인해 야기될 수 있는 급성피질괴사(acute cortical necrosis) 또는 급성 세뇨관괴사(acute tubular necrosis)를 줄이기 위해 이식후 신혈류량을 높여 줄 필요가 있다.

그러나 Lars Karlberg⁴⁾ 등의 실험에서 알수 있듯이 신혈류차단으로 신부전 상태가 유발된 쥐에서

신혈류 차단후 재교통된 신동맥의 혈량과 신피질, 신수질의 혈류량은, 신수질의 혈류량이 신피질이 아닌 전체 신혈량에 비해 현저하게 떨어지고 이것이 냉무혈시간(cold ischemic time)을 지난 이식 신장의 심부피질부위의 혈류감소와 유사함을 나타내고 있다. 이와 같은 혈류량의 차이를 신혈류량 증가만으로 꼭 같이 해결할 수는 없으나 일단 신혈류량을 증가시켜주면 최소한 신기능회복 및 신장조직의 보존 그리고 생착에 큰 영향을 미칠 수 있다는 것은 Tobimatsu¹²⁾의 실험으로도 알 수 있다. 특히 이들은 췌혈로 인해 생긴 급성신부전시 주로 침범당하는 피질부위의 신세관 부분괴사가 PGE₁의 투여로서 예방가능했다고 보고했다.

Prostaglandin의 투여로 신피질혈류가 증가된 환자에서는 췌혈로 인해 생길수 있는 thromboxane의 생성이 방해받는 반면 PGI₂의 대사물질인 6-keto-PGF_{1α}치가 상승되어 신기능보존효과를 나타내고 또 thromboxane 합성의 억제에 의해 췌혈로 인한 급성세뇨관괴사의 진행을 어느정도 예방할 수 있다는 사실은 Lelcuk⁹⁾, Kaufman⁹⁾, Tobimatsu¹³⁾ 등에 의해 보고되었고 이들은 PGI₂와 thromboxane의 비 즉 PGI₂/TxA₂가 높을 수록 신장의 췌혈상태가 예방될 수 있음을 보고했다. 특히 Tobimatsu는 Prostacyclin으로, 신장 동종 이식의 거부반응을 방지하는데 이런 기전이 작용할 것으로 기대했다.

실제 PGE₁의 혈류량증가 작용에 대해서는 Kawasaki⁶⁾ 등에 의해 보고된 바, 대퇴동맥의 증가가 제일 많고, 그 다음이 두경동맥, 장간막 동맥, 판상동맥, 신동맥의 순이었다. 저자들의 예에서 신동맥 결찰후 45분 및 60분 뒤에 재개통시에는 PGE₁사용으로 각각 130% 및 125%의 증가를 나타내어서 대조군보다 30%정도의 혈류증가를 보였다.

따라서 PGE₁의 투여로 인한 신동맥의 실질적인 혈류량 증가와, 이로 인한 급성세뇨관괴사의 예방 및 신기능 보존효과를 이용하여, 일정 췌혈시간을 거쳐 이식되는 신이식에 있어서는 이식 신장의 기능보존 및 거부반응방지에 유용할 것으로 생각된다.

요 약

장기공여자로 부터 장기획득시 발생할 수 있는 혈관수축이나, 수취자에게 혈관 불합치 생기는 내막손상이나 이들로 인해 생길수 있는 혈전의 가능성을 저하시키고, 췌혈상태후의 혈류재개통시 혈류량

을 증가시킴으로 이식신의 기능을 보존하고 생착율을 증가시키기 위해 토끼의 신장을 인공으로 필혈상태로 만들어 두고 혈류재개통시 PGE₁을 투여하여 신동맥의 혈류량의 변화를 조사하였다.

신동맥 45분 차단후 재개통시 혈류량은 대조군에서는 60분후 거의 정상수준(34.7±6.7→35.7±6.6 ml/min)으로 돌아왔고 PGE₁ 사용군에서는 차단전량(前量)의 130% (53.3±4.0→69.3±7.4ml/min)가 흘렀다.

60분 차단시에도 대조군에서는 재개통후 60분에 92.9%의 혈류가 흘렀고 PGE₁ 사용군에서는 61.5±11.0ml/min가 흘러서 25%의 증가를 나타내었다.

그러나 90분 차단시에는 대조군에서는 30.3%가 흐른 반면 PGE₁ 사용군에서는 76.3%가 흘러서 차단전량(前量)에는 못미치나 혈류량의 회복정도가 대조군의 두배 이상을 나타내었다.

일주일째까지의 평균생존기간도 PGE₁ 사용군에서는 60분 차단군까지는 전혀 생존했고 90분 차단군은 3.8일로서 대조군의 2.2일보다 높았다.

이 성적으로 PGE₁의 필혈상태후의 신동맥에 대한 혈류량증가가 인지되며 이는 이미 발표된 PGE₁의 크베아치닌치의 안정효과 및 신장조직의 보존효과와 더불어 신장이식에 있어서 신기능의 보존 및 생착, 거부반응예방에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

(본 실험을 위해 기술적인 협조를 해주신 생리학교실 채의업, 박원균교수님께 감사 드립니다.)

참 고 문 헌

1. Brezis, et al: Renal ischemia. *Kidney Int* 1984; 26: 375—383.
2. Baue AE: Multiple, progressive or sequential system failure. *Arch Surg* 1975; 110: 779—787.
3. Hansson Ret, et al: Effects of free radical Scavengers on renal circulation after ischemia in the rabbit. *Clin Sci* 1983; 65: 605—610.
4. Karlberg L, Norlen BJ, Ojteg G, Wolgast: Impaired medullary circulation in postischemic acute renal failure. *Acta Physiol Scand* 1983; 118: 11—17.
5. Kaufman RP, Kőbzik L, Shepro D, Anner H, Valeri CR, Hechtman HB: Vasodilator prostaglandins prevent renal damage after ischemia. *Ann Surg* 1987; 205: 195—198.
6. Kawasaki A, et al: Effect of prostaglandin E₁-CD on the experimental model of acute arterial obstruction. *應用藥理* 1979; 17: 1043—1060.
7. Koyama I, Bulkley GB, Williams GM, Im MJ: The role of oxzgen free radicals in mediating the reperfusion injury of cold-preserved ischemic kidneys. *Transplantation* 1985; 40: 590—595.
8. Lelcuk S, Alexander F, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB: Prostacyclin and thromboxane A₂ moderate postischemic renal failure. *Surgery* 1985; 98: 207—212.
9. Levenson DJ, Simmons CE Jr, Brenner BM: Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney. *Am J Med* 1982; 72: 354—374.
10. Moncada S, Higgs EA, Vane JR: Human arterial and venous tissues generate prostacyclin, a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet* 1977; I: 18—21.
11. Okegawa T, et al: Prostaglandin E₁· α -cyclodextrin 包接化合物の靜脈内投與による大腿動脈, 皮膚血流量增加作用, 皮膚溫上昇作用, および血小板凝集解離作用, *現代醫療* 1981; 13: 2132—2143.
12. Tobimatsu M, Konomi K, Saito S, Tsumagari T: Protective effect of prostaglandin E₁ on ischemia induced acute renal failure in dogs. *Surgery* 1985; 98: 45—53.
13. Tobimatsu M, Toyoda K, Saito S, Ueda Y, Konomi K: Effect of a stable prostacyclin analogue on canine renal allograft rejection. *Ann Surg* 1987; 205: 199—202.
14. Yamamoto F, Ito K, Ohgi S, Hara H, Mori T: 阻血肢治療法としての Prostaglandin E₁ (PGE₁) 靜注法の有効性. *現代醫療* 1981; 13: 2117—2121.