

관상동맥 조영술시 N-Acetylcysteine의 조영제 신독성의 예방효과

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과학교실 비전21심장혈관센터,¹
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실²

남궁준¹ · 도준형¹ · 이성윤¹ · 허우성² · 박승우² · 이원로¹

Effect of N-Acetylcysteine in Prevention of Contrast-Induced Nephropathy after Coronary Angiography

June Namgung, MD¹, Joon Hyung Doh, MD¹, Sung Yun Lee, MD¹,
Woo Sung Huh, MD², Seung Woo Park, MD² and Won Ro Lee, MD¹

¹Vision21 Cardiac & Vascular Center, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Ilsan,

²Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Contrast-induced nephropathy (CIN) is associated with increased morbidity and mortality in coronary angiography. Although the mechanism is unclear, N-acetylcysteine (NAC) is known to protect against CIN. Preliminary studies with NAC have found conflicting results for the prevention of CIN in patients undergoing coronary angiography. This study was designed to evaluate the efficacy and safety of NAC for the prevention of CIN in patients undergoing coronary angiography. **Subjects and Methods :** 48 patients with chronic renal insufficiency (mean [\pm SD] serum creatinine concentration, 2.06 ± 0.56 mg/dL), who were undergoing coronary angiography with a nonionic, low-osmolar contrast agent, were prospectively studied. Patients were randomly assigned to receive either the antioxidant, NAC (600 mg orally twice daily), and 0.45% saline intravenously (n=25), before and after administration of contrast agents, or saline only (n=23). The renal function parameters were assessed 48 hour before and after radiocontrast media administration. **Results :** 14 of the 48 patients (29%) showed an increase in the 0.5 mg/dL serum creatinine concentration after 48 hours of contrast media administration: 4 of the 25 patients in the NAC group (16%) and 10 of the 23 in the control group (43%; $p=0.036$; relative risk, 0.37; 95% confidence interval, 1.04 to 7.79). In the NAC group, the mean serum creatinine concentration insignificantly increased ($p=0.54$), from 2.2 ± 0.8 to 2.3 ± 0.9 mg/dL, after 48 hours of contrast media administration; whereas, in the control group, the mean serum creatinine concentration significantly increased ($p=0.011$), from 1.9 ± 0.4 to 2.2 ± 0.8 mg/dL. The absolute change in serum creatinine concentration was significantly greater in the control than the NAC group ($p=0.044$). **Conclusion :** Prophylactic oral administration of the antioxidant NAC, along with hydration, prevents the decrease in the renal function induced by a nonionic, low-osmolality contrast agent in patients with chronic renal insufficiency. (Korean Circulation J 2005;35:696-701)

KEY WORDS : N-acetylcysteine ; Contrast-induced nephropathy.

서론

저 삼투압성 방사선 조영제의 개발에도 불구하고 조영제

신독성(contrast-induced nephropathy)은 입원 환자에서 발생하는 급성 신부전의 주요 원인 중의 하나이다.¹⁻³⁾ 조영제 신독성은 신기능이 정상인 환자에서는 드물지만 신부전

논문접수일 : 2005년 4월 12일

수정논문접수일 : 2005년 6월 23일

심사완료일 : 2005년 7월 6일

교신저자 : 박승우, 135-710 서울 강남구 일원동 50번지 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

전화 : (02) 3410-3415 · 전송 : (02) 3410-3849 · E-mail : swpark@smc.samsung.co.kr

이 있는 경우, 특히 당뇨병이 동반된 경우에 조영제를 사용할 때 신기능의 저하가 초래될 가능성이 높다.¹⁾ 이 외에도 유효 체액량이 부족한 경우 위험성이 높다. 조영제 신독성의 발병기전은 신 혈역학의 변화와 조영제에 의한 세뇨관 상피세포의 직접손상에 의한 것으로 알려져 있고,⁴⁻⁶⁾ 동물실험을 통하여 활성산소종(reactive oxygen species)이 관여함이 밝혀졌다.⁴⁾ 이러한 발병기전에 관한 연구를 통하여 그동안 furosemide, dopamine, atrial natriuretic peptide, calcium antagonist, theophylline 등의 효과에 대한 임상시험들이 있었으나, 그 유효성을 입증하지 못하였다.⁷⁻¹⁴⁾ 현재까지는 조영제 투여전후에 충분한 수액 공급만이 효과적으로 알려져 있다.

최근 Tepel 등¹⁵⁾은 혈청 creatinine이 1.2 mg/dL 이상이고 컴퓨터 단층 촬영을 시행하는 환자를 대상으로 한 연구에서 thiol-containing antioxidant인 acetylcysteine이 조영제 신독성의 고위험군에게 투여 시 조영제 신독성을 예방할 수 있다고 하였다.

본 연구에서는 임상에서 흔히 시행하는 검사법으로서, 조영제를 다량으로 사용하며, 다른 영상기법으로 대체하기가 어려운 관상동맥 조영술을 시행하는 만성 신기능저하 환자를 대상으로 *N*-acetylcysteine(NAC)의 조영제 신독성의 억제 효과를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

관상동맥 조영술 또는 관상동맥 중재술을 시행하는 환자 중 혈청 creatinine이 1.5 mg/dL 이상인 48명을 대상으로 하였다. 이 중 급성심근경색증으로 일차적 관상동맥 중재술이 필요한 경우, 복막 또는 혈액투석을 시행중인 환자, 급성 신부전이 있거나 호산구 수치가 $350/\text{mm}^3$ 이상인 경우, 시험기간 중 theophylline, dopamine, mannitol, furosemide를 끊을 수 없는 환자들은 제외하였다.

시험설계

단일맹검 무작위배정 치료군-대조군 비교임상시험으로 무작위로 NAC 투여군과 대조군으로 나누어 NAC 투여군에서는 관상동맥 조영술 시행 전후로 수액공급(0.45% saline 1 mL/kg of body weight/hour)과 NAC 600 mg을 하루 2회 시술 전후로 총 4회 경구 투여하고, 대조군에서는 NAC 투여군과 같은 방법으로 수액공급만을 하여 두군 간의 신기능 악화 빈도 및 그 정도를 비교하였다. 모든 환자들은 관상동맥 조영술 시행시 조영제로 비이온성 저 삼투압성 조영제를 사용하였다. 본 임상시험은 참여 대상 환자 및 보호자의 승인을 얻어 임상시험이 진행되었다.

무작위 배정법

층화 블록 무작위 배정(stratified block randomization)

Table 1. Classification of the study patients

Group	Serum creatinine (mg/dL)	Diabetes mellitus
Group 1	1.5-3.0	No
Group 2	1.5-3.0	Yes
Group 3	>3.0	No
Group 4	>3.0	Yes

을 시행하여 혈청 creatinine의 수치와 당뇨병의 유무를 기준으로 4개의 군으로 나누어 블록 무작위 배정을 시행하였다(Table 1).

관찰항목

기본검사 항목으로 체중, 신장, 혈압, BUN, creatinine, CBC와 호산구수 및 사용약제를 조사하였고, 관상동맥 조영술시 시술명(진단적인 관상동맥조영술, 관상동맥 풍선 성형술, 관상동맥 스텐트 삽입술)과 사용한 조영제의 종류 및 용량을 조사하였으며, 관상동맥 조영술 시술 직전과 시술 후 48시간에 혈압, BUN, creatinine, CBC와 호산구수를 조사하였다. Creatinine clearance(CrCl)는 Cockcroft-Gault 식에 따라 $\text{CrCl} = ([140 - \text{age}] \times \text{weight}(\text{kg}) / \text{serum creatinine}(\text{mg/dL}) \times 72)$ 로 계산하였고 여성에서는 $\times 0.85$ 로 보정하였다. 임상시험기간 중에 theophylline, dopamine, mannitol, furosemide는 사용을 금지하였다.

평가항목

평가항목으로 NAC 투여군과 대조군에서의 신기능 악화의 발생건 수를 비교하였다. 신기능 악화의 정의는 관상동맥 조영술 후 48시간에 측정된 혈청 creatinine의 수치가 기저치보다 0.5 mg/dL 이상 증가한 경우 신기능이 악화되었다고 판정하였다. 단 신기능의 악화가 동맥경화성 색전증에 의한 경우는 평가에서 제외하며 탈락으로 처리하였는데 동맥경화성 색전증의 진단 기준은 관상동맥 조영술을 시행하는 피험자 중 신기능의 악화를 보이고, purple/blue toe sign이나 망상피반(livedo reticularis)소견을 보이는 경우로 하였다.

통계 분석

모든 자료는 평균 \pm 표준오차로 표현하였다. 불연속변수의 비교는 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 이용하였고, 연속변수의 비교는 Student t-test 또는 nonparametric Mann-Whitney test를 이용하였다. 두군 간에 유의성 검정은 paired t-test를 이용하였다. Fisher's exact test를 이용하여 NAC 투여군과 대조군의 신기능 악화 발생 수를 비교 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다. 통계 분석에는 SPSS 11.0 (statistical package for the social sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A)을 이용하였다.

결 과

대상 환자의 특성

대상 환자는 모두 48명으로 NAC 투여군은 25명, 대조군은 23명이었다. 환자들의 임상적인 특성은 Table 2와 같다. 각 군의 당뇨병, 기왕의 심부전 또는 심근경색증의 병력, 고혈압, 고지혈증의 수에는 차이가 없었으나 과거 관상동맥 중재술 및 관상동맥 우회술 등의 혈관재형성술의 수는 대조

Table 2. Baseline clinical characteristics of the study patients

	NAC (n=25)	Control (n=23)	p
Age	67.2 ± 9.5	66 ± 12.2	0.50
Males (%)	15 (60)	16 (70)	0.49
Body weight, kg	61.2	65.5	0.99
Body mass index, kg/m ²	23.8 ± 2.5	25.2 ± 2.3	0.68
Systolic blood pressure (mmHg)	131.5 ± 21.8	123.5 ± 21.6	0.50
Diastole blood pressure (mmHg)	76.5 ± 11.1	73.2 ± 13.1	0.54
Diabetes mellitus, n (%)	11 (44)	13 (57)	0.56
History of heart failure (%)	10 (40)	7 (30)	0.39
Prior myocardial infarction (%)	4 (16)	6 (26)	0.49
Prior PCI (%)	0 (0)	3 (13)	0.10
Prior CABG (%)	0 (0)	3 (13)	0.10
Hypertension (%)	17 (68)	20 (87)	0.29
Dyslipidemia (%)	5 (20)	5 (22)	0.88
Ejection fraction (%)	50.2 ± 13.9	56.5 ± 15.0	0.60
Concomitant medications, n (%)			
Angiotensin-converting-enzyme inhibitors, n (%)	8 (32)	7 (30)	0.91
Angiotension II receptor inhibitor	4 (16)	6 (26)	0.47
Calcium channel blocker	6 (24)	9 (39)	0.16
Diuretics	8 (32)	6 (26)	0.81
Baseline renal functions			
Mean BUN (mg/dL)	35.6 ± 12.9	29.8 ± 12.4	0.43
Mean creatinine (mg/dL)	2.2 ± 0.8	1.9 ± 0.4	0.28
Estimated creatinine clearance (mL/min)	28.2 ± 8.7	35.4 ± 10.0	0.18

Plus-minus values are mean ± SD. NAC: N-acetylcysteine, PCI: percutaneous intervention, CABG: coronary artery bypass graft, BUN: blood urea nitrogen

Table 3. Characteristics of the catheterization procedures

	NAC (n=25)	Control (n=23)	p
Coronary angiographic procedure, n (%)			
Coronary angiography alone	14 (56)	13 (57)	0.87
Coronary angiography and angioplasty	2 (8)	1 (4)	
Coronary angiography and Angioplasty plus stent	9 (36)	9 (39)	
Contrast volume (mL)	156 ± 70	165 ± 125	0.75
Coronary artery disease (%)			
Nil	6 (24)	2 (9)	0.42
Single-vessel	7 (28)	5 (22)	
Two-vessel	5 (20)	7 (30)	
Triple-vessel	7 (28)	9 (39)	

Plus-minus values are mean ± SD. NAC: N-acetylcysteine

군에서 많았다. 각 군에서 안지오텐신 전환효소차단제, 칼슘차단제 및 이뇨제 등의 약물 복용력에는 차이가 없었다. 당뇨병의 수는 NAC군이 11명, 대조군이 13명으로 두 군 간에 큰 차이는 없었다. 대상 환자들의 연령, 체중, 체질량지수, 혈압, 좌심실 박출율 등은 두 군 간에 큰 차이가 없었는데 이것은 체액상태가 동일하였음을 의미한다. 관상동맥 조영술상의 특성은 Table 3과 같다. 두 군 간에 관상동맥질환의 정도는 차이가 없었다. 조영제의 사용량은 대조군은 165 ± 125 mL, NAC군은 156 ± 70 mL로 두 군 간에 차이는 없었다(p=0.75).

신기능의 변화

모든 환자의 기저 평균 혈청 creatinine농도는 2.1 ± 0.6 mg/dL이고 기저 평균 BUN은 32.8 ± 12.9 mg/dL였다. 대조군에서는 혈청 creatinine농도는 기저치 1.9 ± 0.4 mg/dL에서 조영제 투여 후 48시간 후에 2.2 ± 0.8 mg/dL로 유의하게 증가하였으나(p=0.01), NAC 투여군은 기저치 2.2 ± 0.8 mg/dL에서 조영제 투여 후 48시간 후에 2.3 ± 0.9 mg/dL로 증가하였다(p=0.54)(Fig. 1). 기저 수축기 및 이완기 혈압은 이러한 결과에 영향을 미치지 않았다(p=0.5). 혈청 creatinine농도의 절대적 변화는 NAC 투여군에서 0.06 ± 0.52 mg/dL이고 대조군에서는 0.34 ± 0.58 mg/dL로 대조군에서 통계학적으로 유의하게 증가하였다(p=0.044)(Table 4). NAC 투여군에서 평균 혈청 BUN은 기저치 35.6 ± 12.9 mg/dL에서 조영제 투여 후 48시간 후에 31.8 ± 12.2 mg/dL로 유의하게 감소하였으나(p=0.029), 대조군에서는 기저치 29.8 ± 12.4 mg/dL에서 조영제 투여 48시간 후에 31.2 ± 14.6 mg/dL로 증가되었다(p=0.365). 관상동맥 조영술 전후의 creatinine clearance의 변화는 NAC 투여군은 기저치 28.2 ± 8.7 mL/min에서 조영제 투여 48시간 후에 28.2 ± 12.0 mL/min로 변화가 없었으나(p=0.98), 대조군에서는 기

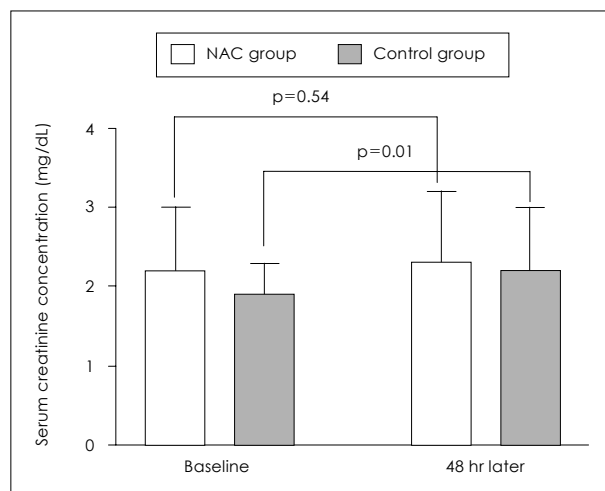


Fig. 1. Changes in serum creatinine concentration before and after injection of contrast agent in the NAC and control groups. NAC: N-acetylcysteine.

Table 4. Laboratory and clinical end-points of study after coronary angiography

	NAC (n=25)	Control (n=23)	P
Creatinine (mg/dL)			
Baseline	2.2±0.8	1.9±0.4	0.28
Absolute change 48hr after administration of contrast agent	0.06±0.52	0.34±0.58	0.044
Incidence of acute reduction in renal function, n (%)	4(16)	10(43)	0.036
Hemodialysis, n (%)	0(0)	2(9)	0.471

Plus-minus values are mean ± SD. NAC: N-acetylcysteine

Table 5. Comparison of baseline clinical characteristics of the nephrotoxicity patients

	NAC (n=4)	Control (n=10)	p
Age	62±2.7	64±12.9	0.77
Males (%)	1 (25)	6 (60)	0.56
Body mass index (kg/m ²)	23.9±2.0	25.4±2.6	0.40
Diabetes mellitus, n (%)	4 (100)	7 (70)	0.51
History of heart failure (%)	2 (50)	5 (50)	0.72
Ejection fraction (%)	42.5±8.7	53.9±14.2	0.16
Baseline renal functions			
Mean BUN (mg/dL)	42.9±10.3	37.7±13.9	0.52
Mean creatinine (mg/dL)	2.2±0.2	2.1±0.5	0.79
Estimated creatinine clearance (mL/min)	24.9±3.2	32.9±3.1	0.14
Contrast volume (mL)	162±25	150±62	0.71

Plus-minus values are mean ± SD. NAC: N-acetylcysteine, BUN: blood urea nitrogen

저치 35.4±10.0 mL/min에서 조영제 투여 48시간 후에 32.7±12.9 mL/min로 통계학적으로 유의하지는 않았으나 감소하는 경향을 보였다(p=0.075).

N-Acetylcysteine의 효과

관상동맥 조영술 후 48시간에 측정한 혈청 creatinine의 수치가 기저치보다 0.5 mg/dL 이상 증가하는 경우로 신기능의 악화의 정의하였다. 신기능이 악화된 48명 중 14명(29%)이었으며 이중 대조군에서는 23명중 10명(43%), NAC 투여군에서는 25명 중 4명이었(16%)(p=0.036; relative risk 0.37; 95% confidence interval, 1.04 to 7.79)(Table 4). 신기능이 악화된 14명에서 두군 간의 임상특성 및 기본 신기능, 그리고 조영제의 양은 차이가 없었다(Table 5). 신기능이 악화된 14명 중 11명은 당뇨병환자였는데(79%), 4명은 NAC 투여군이고 7명은 대조군이었다. 당뇨병 환자를 대상으로 NAC의 효과를 분석한 결과 NAC 투여군은 4명(36%), 대조군은 3명(23%)이 신기능악화를 보였다. 급성신부전의 발생으로 일시적인 혈액투석이 필요한 환자는 신기능이 악화된 14명 중 2명이었는데 모두 당뇨병환자였으며 대조군에서 발생하였다(9%). 기저 혈청 creatinine이 3.0 mg/dL이상인 경우는 NAC 투여군에서 2명(8%), 대조군에서는 0명이었

다. 이들 중 신기능이 악화된 경우는 없었다.

조영제 투여 후 동맥경화성 색전증이 발생한 경우는 없었고 NAC와 관련된 부작용은 발견되지 않았다.

고 찰

본 연구는 무작위 이중맹검법의 전향적 연구로 관상동맥 조영술을 시행하는 만성 신기능저하 환자에게 검사 전 0.45% 생리식염수의 수액공급과 함께 예방적 경구 NAC의 투여는 조영제 신독성을 억제할 수 있음을 보여주고 있다.

신기능 악화의 정의는 조영제 주사 후 48시간 후에 혈청 creatinine이 0.5 mg/dL이상 증가하는 경우로 이는 전산화 단층촬영환자를 대상으로 한 Tepel 등¹⁵⁾의 연구와 비슷하다. Tepel 등¹⁵⁾의 연구에서는 전체 환자 중 12%에서 신기능이 악화되었으나 본 연구에서는 전체 환자 중 29%에서 신기능이 악화되어 빈도가 더 높았다. 그 이유는 두 연구 모두 비이온성 저삼투압성 조영제를 사용하였으나 관상동맥 조영술을 시행하는 환자를 대상으로 하는 본 연구에서 조영제의 양이 두 배 이상 사용된 것에 기인한 것으로 추정된다. 그러나 본 연구는 Tepel 등¹⁵⁾의 연구와 마찬가지로 대조군에 비해 NAC군에서 신기능의 악화수가 통계학적으로 유의하게 작았고 위험도는 63%감소하였다(p=0.036; relative risk 0.37; 95% confidence interval, 1.04 to 7.79). 특히 조영제 투여 후 혈청 creatinine농도의 절대치의 변화가 NAC군에 비해 대조군에서 의미있게 증가하였다. Creatinine clearance는 신기능을 반영하는 수치로 NAC 투여군에서는 조영제 투여 전후로 변화가 없었으나 대조군에서 통계학적으로 유의하지 않으나 감소하는 경향을 보였는데 이는 NAC가 조영제 신독성을 예방할 수 있음을 시사한다.

조영제로 인한 급성 신기능저하의 발생빈도는 0~90%까지 매우 다양한데 특히 만성 신기능저하, 당뇨병, 과도한 조영제의 양을 사용한 경우에 발생빈도가 증가한다. 당뇨병환자에서 조영제 신독성으로 인한 급성 신기능 저하는 기저신기능이 경도에서 중등도로 저하된 경우는 9~40%로 보고되고 있고, 중증의 신기능 저하 환자에서는 50~90%로 보고가 되었다.^{11,2)} 본 연구에서도 조영제 신독성의 위험인자인 당뇨병환자에서 비당뇨병 환자와의 발생빈도를 비교하기위해 혈청 creatinine의 수치와 당뇨병의 유무를 기준으로 4개의 군으로 나누어 층화 블록 무작위 배정을 시행하였던바, 신기능이 악화된 환자 중 79%가 당뇨병 환자였다. 당뇨병 환자를 대상으로 NAC의 효과를 분석한 결과 NAC 투여군은 4명(36%), 대조군은 3명(23%)이 신기능악화를 보여 당뇨병 환자에서 NAC의 조영제 신독성 예방효과는 없었다(p=0.79).

급성신부전으로 혈액투석이 필요한 정도의 신기능이 악화된 경우는 2명(4%)으로 대조군에서 2명이었고 모두 당뇨병환자였다.

조영제 신독성은 환자의 이환율과 사망률을 증가시키는 심

각한 의원성 합병증이다. 만성 신기능저하 환자에서 관상동맥 조영술 또는 관상동맥 중재술을 시행하는 경우 조영제 신독성은 흔히 발생할 수 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 조영제 신독성은 중등도의 신기능 저하 환자에서 약 11~44% 정도로 보고되고 있다. 조영제 신독성을 야기할 수 있는 위험인자들은 만성 신기능 저하, 당뇨병, 조영제의 양, 반복적인 조영제의 투여, 고령 등이 있다.¹⁹⁾

비록 조영제 신독성의 정확한 기전은 정확히 규명되지는 않았으나 4가지의 기전이 제시되고 있다. 첫째, 조영제로 인해 내피세포에서 분비하는 혈관 수축물질과 혈관 확장물질과의 불균형으로 신혈관이 수축되어 신세관이 허혈성손상을 받아 신세포가 분리하거나 자멸사(apoptosis) 또는 괴사를 일으킨다.²⁰⁻²²⁾ 둘째, 조영제가 원위세뇨관에 침착되어 Tamm-Horsfall glycoprotein과 작용하여 원주(cast)를 형성한다.²³⁾ 셋째, 조직 허혈후 재관류손상이 일어나는데 이에는 여러 가지 요인들이 작용하는데 대표적인 것이 산화스트레스(oxidative stress)이다.²²⁾ 넷째, 조영제가 직접적으로 신세관에 작용하여 손상을 유발한다는 것이다. 이것은 조영제 투여에 의해 삼투압의 증가로 인한 조직손상²⁴⁾ 또는 조영제의 직접적 세포독성으로 인해 발생하는 것으로 보고되고 있다.

NAC가 조영제 신독성을 예방하는 기전은 확실히 규명되어 있지 않다. 그러나 NAC는 항산화효과가 있어 이 작용이 가장 큰 신보호 효과로 추정된다.¹⁵⁾ 심근경색환자를 대상으로 한 연구결과에 따르면 NAC는 활성산소유리기(oxygen free radical)을 제거하여 세포손상을 최소화한다.²⁵⁾ NAC는 또한 산화질소(nitric oxide, NO)와 결합하여 보다 안정적 형태이며 강력한 혈관확장효과가 있는 S-nitrosothiol을 형성하여 NO의 생화학적 효과를 증가시키며, NO의 합성을 증가시켜 조영제 신독성으로 인한 신혈관수축을 약화시켜 혈류를 개선시키기도 한다.²⁶⁾ 그리고 NAC는 신장의 허혈성-재관류손상(ischemia-reperfusion injury)으로 인해 발생한 세포괴사를 억제하여 산화스트레스에 있는 세포를 회복시키고 생존을 증가시킨다.^{26,27)}

관상동맥 중재술의 발전에도 불구하고 조영제 신독성은 여전히 심각한 시술과 연관된 합병증으로 남아서 이환율과 사망률을 증가시키고 있다.

향후 관상동맥 중재술이 필요한 만성 신기능저하 환자가 더욱 증가하리라고 추정된다. 조영제 신독성은 급성신부전으로 입원하고 있는 환자의 10%를 차지한다.²⁸⁾ 그러므로 이 합병증의 빈도를 줄이기 위해 많은 연구가 있었는데 기존의 고식적인 신독성의 예방법은 0.45% 생리식염수와 함께 저삼투압성 조영제를 저용량으로 사용하는 방법을 사용하는 것이었다.^{29,30)} Tepel 등¹⁵⁾의 연구이후로 조영제 신독성을 예방하기 위한 약제로 NAC가 주목을 받게 되었는데 특히 저렴한 가격과 안정성, 투약의 용이성 때문에 더욱더 관심을 끌게 되었다. 최근에 관상동맥 조영술을 시행하는 만성 신기능저하 환자를 대상으로 NAC의 조영제 신독성 예방효과에 대한 연

구들이 보고 되었으나 연구결과마다 상반되는 결과를 보여 그 유용성에 대해 논란이 되고 있다. 본 연구는 관상동맥 조영술 또는 중재술을 시행하는 환자에서 신기능이 저하된 경우 예방적 경구 NAC의 사용으로 조영제 신독성으로 인한 급격한 신기능 저하를 예방할 수 있다는 결과가 나왔다.

본 연구의 제한점은 대상 환자의 수가 작아 통계적인 유의성을 검증하기에는 부족하다는 점이다. 그리고 본 연구에서는 각 환자의 만성 신기능저하의 원인에 대한 연구가 충분하지 못하므로 신질환에 영향을 미치는 다양한 병인에 NAC의 효과가 어떤지는 충분히 평가되지 못하였다. 마지막으로 본 연구는 관상동맥 조영술 시행 후 48시간에 국한되어 있으므로 장기간에 걸친 NAC를 판정할 수 없었다.

본 연구의 자료를 통해 관상동맥 조영술 또는 중재술 시행시 NAC는 급성 신기능 악화를 개선시키는 이점이 있음을 알 수 있다. 따라서 환자의 신기능에 대한 충분한 평가와 환자의 신중한 선택, 위험도 평가, 그리고 NAC의 사용으로 조영제 신독성으로 인한 급성신부전의 빈도를 줄일 수 있고, 이로 인한 이환율과 사망률을 개선시킬 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

배경 및 목적 :

만성 신기능저하 환자에서 관상동맥 조영술 또는 관상동맥 중재술을 시행하는 경우 조영제 신독성은 흔히 발생할 수 있다. 본 연구는 산화질소 공여체로서, 최근 조영제 신독성의 억제효과 유무가 논란이 되고있는 N-acetylcysteine(NAC)의 효과를 알아보고자 관상동맥 조영술시 예방적 NAC의 경구 투여가 조영제 신독성을 억제할 수 있는 지를 전향적으로 평가하였다.

방 법 :

관상동맥 조영술을 시행하는 환자 중 혈청 creatinine이 1.5 mg/dL 이상인 48명을 대상으로, 무작위로 NAC투여군(25명)과 대조군(23명)으로 나누어 관상동맥 조영술 시행 전후 두군 간의 신기능 악화 빈도 및 그 정도를 비교 분석하였다.

결 과 :

평균 연령은 NAC투여군 67.2±9.5세, 대조군 66±12.2세였고, 혈청 creatinine의 기저치는 NAC투여군 2.2±0.8 mg/dL, 대조군 1.9±0.4 mg/dL였으며 creatinine clearance는 NAC투여군 28.2±8.7 mL/min, 대조군 35.4±10.0 mL/min으로 두군 간에 통계적인 차이는 없었다. 관상동맥 조영술 후 신기능의 악화가 발생한 14명(29%)중에서 대조군은 10명(43%)이었고, NAC투여군에서는 4명(16%)이었다(p=0.036; relative risk 0.37; 95% CI, 1.04 to 7.79). 대조군에서는 평균 혈청 creatinine이 기저치보다 조영제 투여 후 48시간 후에 유의하게 증가하였으나(1.9±0.4 mg/dL to 2.2

± 0.8 mg/dL, $p=0.01$), NAC투여군에서는 유의한 증가는 없었다(2.2 ± 0.8 mg/dL to 2.3 ± 0.9 mg/dL, $p=0.54$). 혈청 creatinine 농도의 절대적인 변화는 NAC투여군에서 0.06 ± 0.52 mg/dL이고, 대조군에서는 0.34 ± 0.58 mg/dL로 대조군에서 유의하게 증가하였다($p=0.044$). 급격한 신기능 악화로 일시적인 혈액투석이 필요한 환자는 신기능이 악화된 14명 중 2명으로 모두 당뇨병환자였는데 대조군에서 발생하였다.

결론 :

관상동맥 조영술을 시행하는 만성 신기능저하 환자에서 검사 전 충분한 수액공급과 함께 예방적인 경구 NAC의 투여는 조영제 신독성을 감소시킬 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어 : 아세틸시스테인 ; 조영제 신독성.

REFERENCES

- 1) Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. *N Engl J Med* 1989;320:143-9.
- 2) Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med* 1990;150:1237-42.
- 3) Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-11.
- 4) Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen radicals. *Am J Physiol* 1990;258:F115-20.
- 5) Jeon SH, Seol GH, Suh SH, et al. Nitric oxide-induced intracellular Ca^{2+} modulation in macrovascular endothelial cells. *Korean Circ J* 2004;34:600-9.
- 6) Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992;41:1008-15.
- 7) Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
- 8) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
- 9) Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:859-61.
- 10) Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45:259-65.
- 11) Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994;45:1425-31.
- 12) Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure: a randomised study. *Int J Cardiol* 1996;53:233-6.
- 13) Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674-80.
- 14) Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998;64:432-6.
- 15) Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
- 16) Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 hours of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542-8.
- 17) Cheon IS, Choi JH, Kim KL, et al. Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Korean Circ J* 2004;34:1033-42.
- 18) Lee YS, Kim KS, Hyun DW, et al. The change of arterial stiffness according to dialysis in patients with end-stage renal disease. *Korean Circ J* 2004;34:865-73.
- 19) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
- 20) Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994;94:1069-75.
- 21) Murakami R, Machida M, Tajima H, Hayashi H, Uchiyama N, Kumazaki T. Plasma endothelin, nitric oxide and atrial natriuretic peptide levels in humans after abdominal angiography. *Acta Radiol* 2002;43:340-3.
- 22) Sheridan AM, Bonventre JV. Pathophysiology of ischemic acute renal failure. *Contrib Nephrol* 2001;132:7-21.
- 23) Bakris GL, Gaber AO, Jones JD. Oxygen free radical involvement in urinary Tamm-Horsfall protein excretion after intrarenal injection of contrast medium. *Radiology* 1990;175:57-60.
- 24) Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol* 2002;37:428-34.
- 25) Arstall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction: safety and biochemical effects. *Circulation* 1995;92:2855-62.
- 26) Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiocontrast agents: a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000;343:210-2.
- 27) DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, Price P, Davis R, Safirstein R. N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997;272:F292-8.
- 28) Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.
- 29) Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:553-8.
- 30) Steinberg EP, Moore RD, Powe NR, et al. Safety and cost effectiveness of high-osmolality as compared with low-osmolality contrast material in patients undergoing cardiac angiography. *N Engl J Med* 1992;326:425-30.