

Epinephrine의 選擇的 腎動脈 注入에 依한 腎動脈 및 腎實質 變化에 關한 實驗的 研究

서울大學校 醫科大學 放射線科學敎室

全 錫 澈 · 延 敬 模 · 韓 萬 青

— Abstract —

An Experimental Study on Renal Arterial and Parenchymal Change Caused by Selective Renal Infusion of Epinephrine

Seok Chol Jeon, M.D., Kyung Mo Yeon, M.D., Man Chung Han, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine,
Seoul National University.

Selective infusion of the epinephrine into the renal artery has been used in the field of the diagnostic and the therapeutic radiology for correct diagnosis and effective treatment, respectively.

However, administration of overdose of epinephrine may cause serious complication, renal infarction. The study was undertaken to evaluate the sequential change of renal arterial constrictive effect of selective infusion of epinephrine into renal artery and to determine the critical doses of epinephrine producing irreversible renal infarct. A total of 25 rabbits are used, which are divided into 5 groups.

Under the general anesthesia is made the selective infusion of various doses of epinephrine into the right renal artery of the rabbits.

At the various time interval during and after the epinephrine infusion, renal angiography was done, and 24 hrs. later, gross and microscopic findings of the kidney were observed.

The results are as follows;

1. Vasoconstriction of renal artery occurred within 2 mins. infusion, and maximum effect within 5 mins.
2. It seems that there is correlation between the amount of infused epinephrine and the time taken to recover from constriction of renal artery.
3. When epinephrine is infused into the renal artery in the rate of 1 ug/min., renal infarct is not noticed below the level of 10 mins., but correlation between the amount of infused epinephrine and the frequency of renal infarct occurs above 20 mins. infusion.

I. 緒 論

血管收縮劑나 血管擴張劑를 腹部臟器의 血管에 選擇
的으로 注入한後 血管造影術을 施行하는 藥理學的血管
造影術(pharmacologic angiography)은 臨床에서 드물지

않게 利用되는 放射線診斷方法으로 epinephrine, va-
sopressin, bradykinin 등이 腎疾患, 脾疾患, 腸疾患
等에서 各各 使用되고 있다^{1,2,3,4}. 이 중에서 특히 血
管收縮劑인 epinephrine을 腎動脈에 選擇的으로 注入
하는 方法은 腎細胞癌의 診斷에 거의 常套的으로 利用
되고 있으며 腹部의 放射線 照射時 正常腎臟을 放射線

損傷으로 부터 保護할 目的으로도 利用될 수 있다^{5,6,7)}. 이와같이 放射線科學 分野에서 利用되는 epinephrine의 腎動脈注入은 epinephrine의 強力한 腎動脈收縮作用을 利用한 것으로서 腎血流量을 一時的으로 減少시키게 된다. 따라서 epinephrine을 過多하게 注入하는 境遇에는 必然的으로 腎血流量減少로 인한 非可逆性 腎硬塞症을 招來하게 되는데, 이것이 epinephrine注入의 가장 큰 문제점으로 남아있다.

腎血流量 減少의 持續時間 및 정도와 腎硬塞症과의 相互關係에 對해서는 많은 實驗의 研究가 이루어져 있으며^{1,2,4,5,8)} 動物의 種屬(species)에 따라 상당한 差異가 있다고 알려져 있으나^{2,4,5)}, epinephrine을 腎動脈에 選擇的으로 注入하는 境遇 어느만큼 注入해야 腎硬塞症이 招來되느냐 하는 點에 對해서는 研究가 드물다.

Abrams¹⁾ 및 Elkin⁹⁾ 등이 개를 利用한 動物實驗에서 epinephrine을 腎動脈에 選擇的으로 注入한 後 나타나는 腎血管變化에 對해 血管造影術을 利用하여 發表한 바 있으나 非可逆性 腎硬塞症을 招來하는 epinephrine의 注入用量에 對해서는 言及이 없었다.

著者は epinephrine을 腎動脈에 選擇的으로 注入할 때 나타나는 腎動脈變化를 一定한 時間間隔으로 血管造影術을 利用하여 觀察하고 얼마만큼 epinephrine을 注入해야 腎硬塞症이 招來되느냐를 究明하기 위하여 토끼를 대상으로 本 實驗을 施行하였다.

II. 實驗對象 및 方法

實驗 對象

實驗對象으로는 配合飼料로 飼育한 體重 2.0~2.5kg의 토끼 25마리를 使用하였으며, 總 25마리의 토끼를 各各 5마리씩 5群으로 나누어 實驗하였다(Table I).

즉, 第一群은 對照群으로서 epinephrine대신 生理的 食鹽水를 注入하였으며 第二, 第三, 第四 및 第五群은 epinephrine注入群으로 epinephrine을 1 μ g/min의 速度로 各各 10分, 20分, 45分 및 60分씩 注入하였다.

實驗 方法

모든 實驗群에서 腎動脈插管은 thiopental sodium (60mg/kg體重)을 靜脈注射하여 全身麻酔下에서 施行하였다.

大腿動脈 切開을 通해 導子管(F. No. 3)을 腹部大動脈에 挿入한 다음 透視下에서 右側 腎動脈을 插管하였다. 腎動脈을 挿入한 後 第一群에는 生理的 食鹽水를 1ml/min의 速度로 60分間 導子管을 通해 右側 腎動脈

Table I. Design of the Experiment

Group 1. (Control Group : 5rabbits)
Saline infusion into renal artery
Group 2. (5 rabbits)
Epinephrine infusion into renal artery for 10min.
Group 3. (5 rabbits)
Epinephrine infusion into renal artery for 20min.
Group 4. (5 rabbits)
Epinephrine infusion into renal artery for 45min.
Group 5. (5 rabbits)
Epinephrine infusion into renal artery for 60min.

에 持續注入 하였으며 第二群, 第三群, 第四群 및 第五群에는 epinephrine을 1 μ g/min의 速度로 各各 10分, 20分, 45分, 60分間씩 右側腎動脈에 持續注入하였다. 生理的 食鹽水 및 epinephrine注入을 I.M.E.D. 自動注入機(IMED Co. San Diego製)를 利用하였다.

모든 epinephrine注入實驗群에서 epinephrine의 腎動脈收縮效果를 觀察하기 위해 各群에서 任意로 2마리씩 總 8마리를 選擇하여 epinephrine注入前, 注入 2分, 注入 5分 및 注入完了時 各各 選擇的 腎血管造影術을 施行하였으며, 對照群實驗으로 生理的 食鹽水를 注入한 第一群中 2마리를 利用해서 生理的 食鹽水 注入前 및 注入後 60分에서 選擇的腎血管造影術을 施行한 後 相互 比較觀察分析하였다.

또한 epinephrine注入이 끝난지 얼마만에 腎動脈이 正常으로 回腹되는지를 觀察하기 위하여 第二, 第三, 第四, 第五群에서 各各 任意로 또 다른 2마리씩을 選擇하여 epinephrine注入前, 注入完了直後 및 注入完了後 各各 15分 間隔으로 3회씩 選擇的腎血管造影術을 施行하여 相互比較觀察하였다.

選擇的 腎血管 造影術은 造影劑(Telebrix 30) 1.5cc를 利用하여 動脈像만을 撮影하였다.

以上과 같이 epinephrine注入 및 選擇的 腎血管造影術을 施行한 後, 腎硬塞症 發生頻도와의 相關關係를 알기 위하여 모든 實驗群을 24時間 觀察한 다음 犧牲시켜 右側腎의 肉眼所見을 觀察하였고, 顯微鏡의 組織所見을 위하여 通常의 H-E 染色方法에 依한 組織標本을 製作하였다.

Ⅲ. 實驗 結果

1. 選擇的 血管造影術을 利用한 epinephrine의 效果 觀察

生理的 食鹽水를 注入한 對照群(第一群)에서는 生理的 食鹽水 注入前및 注入後의 血管所見上 豫想한 바와 같이 腎動脈에 아무런 差異를 보이지 않았다 (Fig.1).

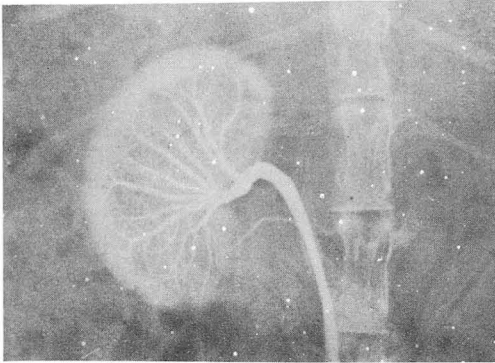


Fig. 1. Selective renal angiography 60min. after saline infusion.

The main renal artery and intrarenal branches are all normal in size and shape.

한편 epinephrine을 注入한 第二, 第三, 第四, 第五群의 8마리中 6마리가 epinephrine注入 2分 寫眞에서 約 40%의 腎動脈直徑의 減少를 보였으며 나머지 2마리만이 輕한 腎動脈收縮을 나타냈다. 그러나 epinephrine注入 5分 寫眞에서는 8마리 모두 2/3以上の 極甚한 腎動脈收縮을 보였다 (Fig. A. B. C. & Fig. 3). Epinephrine 注入完了時의 寫眞에서는 注入 5分과 비슷한 정도의 血管收縮을 觀察할 수 있었다 (Fig. 3). 이때의 血管收縮狀은 腎葉間動脈이 斷絶狀으로 散在하여 있는 所見을 보였고, 弓狀動脈과 少葉間動脈은 肉眼으로 찾아 볼 수 없었다 (Fig. 2-c).

epinephrine 注入이 完了된 後에 15分間隔으로 施行한 血管造影術을 觀察한 結果 第二群(10分注入)의 2마리 모두 注入完了 15分寫眞에서 이미 腎動脈直徑이 正常으로 回復되었으며 第三群(20分注入)도 2마리 모두 第二群과 같이 15分寫眞에서 正常으로 들어왔다.

그러나 第四群(45分注入)에서는 30分에서 第五群(60分注入)에서는 45分後에 비로소서는 45分後에 비로소 腎動脈이 正常으로 回復됨을 觀察할 수 있었다.

以上の 腎血管造影所見을 綜合해 보면 epinephrine 注入後 2分以內에 中等度의 腎動脈收縮이 일어나며 5分以內에 最大收縮을 보이고 이것은 epinephrine이 注入이 完了될 때까지 持續됨을 알 수 있었다.

또한 epinephrine注入이 完了된 後 腎動脈이 正常으

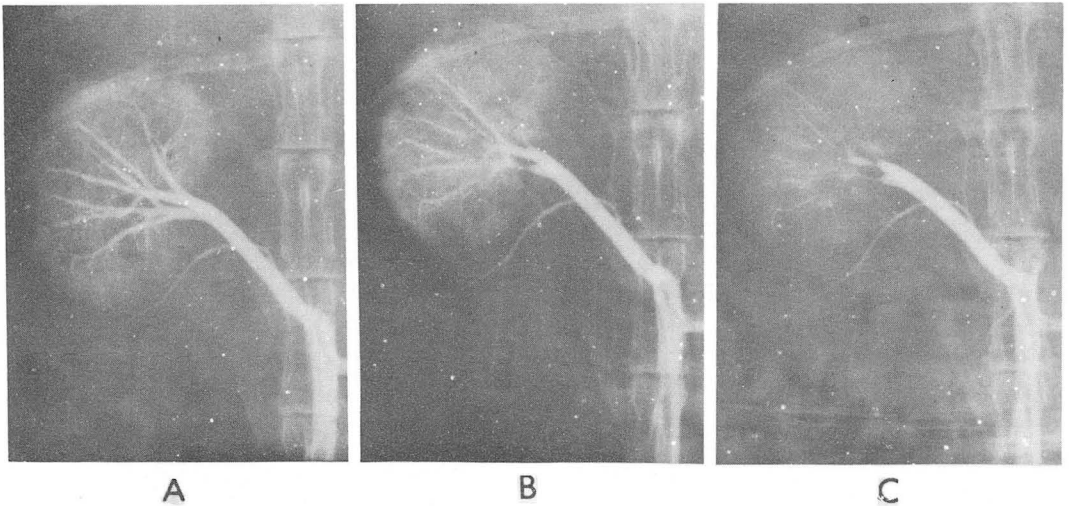


Fig. 2. Selective renal angiograms before infusion of epinephrine (A), at 2 min. (B) and at 5 min. infusion of epinephrine (C).

A : shows normal arterial pattern.

B : shows moderate narrowing of distal renal artery and interarenal arterial branches.

C : shows severe constriction of distal renal artery and intrarenal arterial branches.

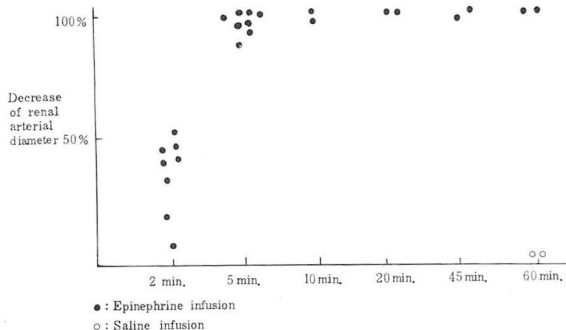


Fig. 3. Renal arterial contraction vs epinephrine infusion time. Moderate vasoconstriction was observed at 2min. infusion and maximum vasoconstriction at 5 min. in angiograms. Degree of vasoconstriction at completion of infusion is similar to that of 5min. infusion.

로回復되는 時間은 注入된 用量이 많을 수록 길어진다는 것을 대략적으로 알 수 있었다.

2. 腎硬塞症여부를 위한 肉眼 및 病理組織 所見

肉眼 所見

24時間 經過後 犧牲시켜서 觀察한 右側腎의 肉眼所見은 對照群(第一群) 5마리와 第二群(epinephrine 10分注入) 5마리 모두 正常이었다. 第三群에서는 5마리中 1마리만이 輕한 黑赤色の 皮質變色을 보였을 뿐 나머지 4마리는 正常所見을 보였다. 第四群(epinephrine 45分

注入)에서는 5마리中 2마리가, 第五群(epinephrine 60分注入)에서는 5마리中 3마리가 制限된 範圍에서 硬塞症에 合當한 出血性 變色을 보였다(Fig. 4 & Table II).

病理組織所見

病理組織所見上 腎硬塞의 所見²⁾ 즉 絲球體와 細尿管細胞의 核消失 및 核濃縮을 볼 수 있고 또한 炎症細胞의 浸潤을 보인 例를 任意로 輕度, 中等度 및 高度의

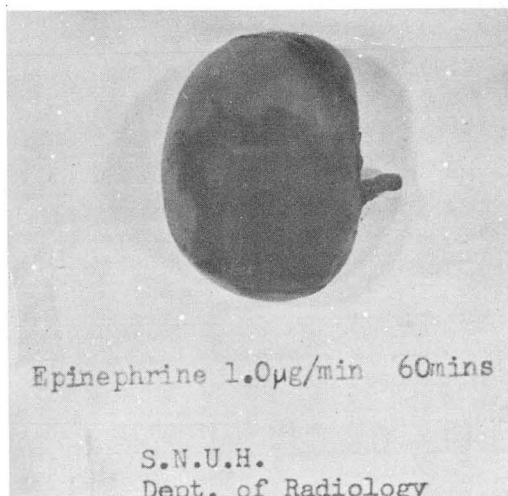


Fig. 4. Gross finding of rabbit kidney infused with epinephrine for 60min. Localized area of dark reddish discoloration of renal cortex.

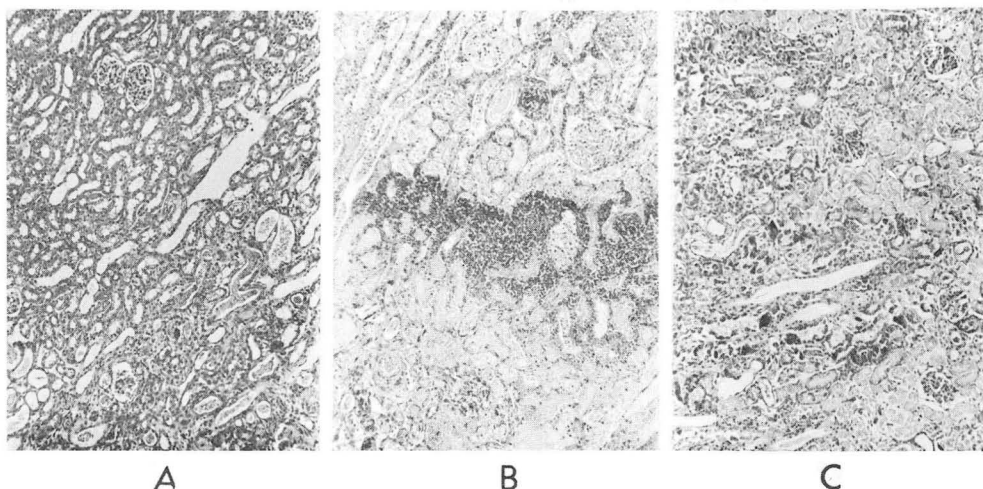


Fig. 5. Microscopic findings of rabbit kidney infused with epinephrine shows pyknotic or loss of nucleus of tubules and glomeruli, also infiltration of inflammatory cells along the infarction margin

A : shows minimal change B : shows moderate change C : shows severe change

硬塞症로 나누어 각 實驗群間에 比較觀察하였다(Table II 및 Table III).

즉 輕度는 100倍의 顯微鏡視野에서 1/3以下の 部位에서 組織變化를 보였을 境遇로 하였고(Fig. 5-A), $\frac{1}{3} \sim \frac{2}{3}$ 의 部位에서 組織變化를 보인 境遇를 中等度로 分類하였으며(Fig. 5-B), 그 以上인 境遇를 高度로 看做하였다(Fig. 5-C).

第一群(對照群)에서는 5마리中 1마리가 輕度の 腎硬塞을 나타냈으며 第二群도 對照群과 같이 1마리만이 輕度の 硬塞所見을 보였을 뿐 4마리는 回復possible한 充血所見만을 나타냈다.

第三群에서는 5마리中 2마리가 各各 1마리씩 中等度 및 輕度の 硬塞所見을 나타냈으며 나머지 3마리는 回復possible한 充血所見만을 보였다. 第四群과 第五群에서는 各各 1마리씩만이 充血所見을 보였을 뿐 各 4마리씩 모두 輕度 내지 高度의 硬塞所見을 나타냈다.

Table II. No. of Infarction in Gross and Microscopic Findings

Group (Total No.)	Abnormal Find.	No. of Abnormal Gross Find.	No. of Abnormal Microscopic Find.	Total No.
Group 1(Control)		0		1/5
Group 2		0		1/5
Group 3		1/5		2/5
Group 4		2/5		4/5
Group 5		3/5		4/5

Table III. Degree of Microscopic Abnormalities

Rabbit No.	1	2	3	4	5
Group					
Group 1	0	0	0	+	0
Group 2	0*	0*	0*	0*	+
Group 3	0*	++	0*	0*	+
Group 4	+++	0*	++	+	++
Group 5	++	+++	++	+	0*

0 : Complete normal

0* : reversible slight congestive change

+: mild degree of infarct

++ : moderate degree of infarct

+++ : severe degree of infarct

以上的 所見을 綜合해 보면 epinephrine을 1 μ g/min의 速度로 注入하는 境遇 10分間 注入할 때까지는 非可逆性 腎硬塞이 招來되지 않음을 알 수 있었고 20分

以上 注入하는 境遇에는 注入期間이 길수록 腎硬塞의 頻度가 増加함을 대략적으로 證明할 수 있었으나 정도는 반드시 比例하지는 않았다는 것을 알 수 있었다.

IV. 考 按

Epinephrine이 腎動脈의 小動脈壁 平滑筋 및 毛細血管前括約筋에 있는 알파 受容體에 作用하여 強力한 血管收縮을 일으킨다는 것은 잘 알려진 事實로서^{10,11)} 이를 腎動脈內에 選擇적으로 注入하는 方法은 臨床에서 新生腫瘍血管과 正常血管을 區分하여 腎細胞癌을 診斷할 目的으로 많이 使用되고 있으며^{1,9)} 또한 放射線治療領域에서도 腎臟의 低酸素症을 일으켜 腎臟을 放射線障害로부터 保護할 目的으로 이에 대한 臨床 및 實驗的 研究들이 進行되고 있다^{5,7)}.

이때 注入되는 epinephrine의 量은 腎의 血流量 減少로 인한 腎硬塞症을 招來하지 않는 範圍의 用量이어야 함은 두 말할 나위가 없다.

Steckel^{6,12)}, Johnson⁵⁾ 등이 개를 이용한 動物實驗에서, epinephrine을 腎動脈에 選擇적으로 1.3 μ g/min.로 15分間 注入했을 때 全身效果를 전혀 나타내지 않았고, 同側 腎臟의 腎血流量, 腎靜脈 p.H. 및 酸素飽和度 등의 顯著한 減少를 보였으나 3個月以上の 追跡에서도 機能的 病理的 異相이 보이지 않았다고 記述한 바 있다.

그러나 實際로 어느만큼의 epinephrine을 얼마동안 使用했을때 腎臟에 非可逆性 損傷을 일으키게 되는나 하는 問題에 對해서는 아직까지 정확히 알려진 바가 없다.

따라서 著者は 토끼를 利用해, 腎動脈에 epinephrine을 注入하였을 때 일어날 수 있는 腎硬塞變化的 大략적인 臨界用量을 알아보기 위해 本實驗을 實施하였다.

著者が 施行한 選擇의 腎血管造影術 所見을 分析한 結果 Epinephrine에 依한 腎動脈 收縮은 Epinephrine 注入後 5分以內에 最大가 되고 또한 epinephrine 注入이 持續되는 한 그 收縮狀態가 維持되고 epinephrine 注入이 끝나고도 收縮狀態에서 回復되는데는 상당한 時間이 걸렸다.

모든 epinephrine 注入群의 例에서 가장 늦게 正常狀態로 回復되는 血管은 少葉間動脈과 弓狀動脈들이었고 實際로 葉間動脈이 充分히 正常狀態의 굵기로 回復하였음에도 불구하고 少葉間動脈과 弓狀動脈은 繼續 收縮된 狀態로 남아 있는 것으로 미루어 보아 그 末梢部位의 絲球體나 細尿管에 오랫동안 貧血性變化를 招

來한다는 것을 推測할 수 있다.

이런 결과는 Steckel^{6,12)}, Johnson⁵⁾ 등이 개를 對象으로 研究한 바로는 epinephrine을 腎動脈에 選擇적으로 注入할 때 注入이 끝나면 곧 收縮되었던 腎動脈이 正常으로 回復된다고 記術하였으나 이는 著者の 研究結果와 多少 相異한 것이다.

著者の 生理的 食鹽水만을 注入한 對照群 實驗에서 5마리中 1마리가 輕度の 硬塞症을 보였는데 이의 確實한 原因은 알 수 없으나 아마도 導子管에 의한 직접적인 動脈壁의 損傷, 혹은 機械的 刺戟에 의한 血管收縮이 原因이 아닌가 推測된다. 또 다른 原因의 하나로 空氣中の 먼지等 微細한 異物質이 造影劑나 生理的食鹽水에 섞여 들어가 이것이 末梢血管에 栓塞變化를 일으켰을 可能性을 생각할 수 있다.

Winding¹³⁾ 등은 토끼를 利用한 實驗을 통해 造影劑나 生理的食鹽水만을 注入하는 境遇에도 먼지나 微細한 纖維等에 의한 汚染으로 인해 腎臟血管撮影後에 腎硬塞等이 招來될 수 있다는 것을 實驗적으로 證明한 바 있다.

epinephrine 注入에 의한 腎硬塞症은 實驗結果에서 나타났듯이 多量の epinephrine이 注入된 境遇에도 輕度の 變化만이 나타난 例가 있고 反對로 少量의 epinephrine 注入에도 甚한 損傷을 보인 例가 많은 것으로 보아 個體的인 差異가 많이 있을 것으로 생각된다.

그러나 多量の epinephrine 을 注入하였을 때와 少量을 使用했을 때 그 硬塞變化의 程度 差異는 있으나 그 變化의 頻度는 epinephrine의 注入된 用量과 대체적으로 比例하는 것을 알 수 있었다.

著者の 實驗에서 10分間 注入한 第二群은 對照群과 같이 1例에서만 輕度の 腎硬塞을 보여 10分間 1 μ g/min. 로 epinephrine을 注入하면 非可逆性 腎損傷이 나타나지 않는 것으로 思料된다.

그러나 顯微鏡學的檢査에서 硬塞까지는 變化를 일으키지는 않았으나 모든 例에서 充血性 變化를 보여 이 또한 亦是 Epinephrine에 의한 血管變化의 結果로 招來된 것임을 알 수 있었다. 그러나 이들은 正常으로 곧 回復되는 變化이기 때문에 非可逆性 腎損傷으로 看做할 수는 없다고 思料된다. 이것은 Steckel^{6,12)} 등의 研究報告와 大개 一致하는 것이라 할 수 있다.

V. 結 論

epinephrine을 腎動脈에 選擇적으로 持續 注入할 때 時間經過에 따른 血管收縮變化를 選擇의 腎動脈造影術을 利用하여 觀察하고 epinephrine의 注入用量과 腎硬

塞症 發生頻度の 相互關係를 알기 위하여 토끼 25마리를 利用하여 實驗한 結果, 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. epinephrine에 의한 腎動脈 收縮은 epinephrine 注入 2分以內에 나타나고 最大收縮은 5分以內에 觀察되었으며 이것은 epinephrine 注入이 持續되는 동안 거의 一定하게 維持되었다.

2. epinephrine 注入이 完了된 後에 腎動脈이 正常으로 回復되는 時間은 注入된 epinephrine의 量과 대체적으로 比例하는 傾向이 있다.

3. epinephrine을 1.0 μ g/min의 速度로 持續注入하는 境遇에 10分까지는 非可逆性 腎硬塞症이 나타나지 않고 20分 以後에는 대체적으로 epinephrine의 注入 用量에 比例하여 腎硬塞症의 頻度が 增加하는 것으로 보아 epinephrine 注入은 10分以內로 하는 것이 바람직하다고 思料된다.

REFERENCES

1. Abrams HL, Boijesen E, Borgström KE : *Effect of epinephrine of renal circulation; angiographic observation.* Radiology 79:911-922, 1962.
2. Aronsen KE, Nylander G : *Angiographic studies of the action of vasopressin in the dog.* Vasc Dis 1:127-131, 1964.
3. Boijesen E, Redman HC : *Effect of bradykinin on celiac and superior mesenteric angiography.* Invest Radiol 1:422-428, 1966.
4. Kahn PC : *The epinephrine effect in selective renal angiography.* Radiology 85:301-305, 1965.
5. Johnson ER : *Prevention of radiation nephritis with renal artery infusion of vasoconstrictor.* Radiology 91:103-108, 1968.
6. Steckel RJ : *Radiation protection of vital organs using a selective arterial catheter.* AJR 106:841-845, 1969.
7. 柳星烈・韓萬青・金周完 : 腎의 放射線損傷에 있어 서의 Epinephrine의 保護作用에 관한 實驗的研究 To be published.
8. Gade R, Gade MF : *Microangiography of the collecting ducts in the perfusion fixed rabbit kidney; suggestion for the anatomic basis for the radiographic appearance of cortical striations and intrarenal reflux.* Invest Radiol 13: 318-325, 1978.

9. Elkin M, Mong CH : *Angiographic study of the effect of vasopressor-epinephrine and levaterenol on renal vascularity*. *AJR* 93:903-915, 1965.
10. Ganong WF : *Review of medical physiology*. 8th Ed :272-273, LANGE Medical Pub Los Atlas, 1977.
11. Goodman LS, Gilman A : *The pharmacological bases of therapeutics*. 6th Ed:487-497, McMillan Pub, New York, 1980.
12. Steckel RJ : *The seldinger catheter in radiation therapy*. *Radiology* 89:332-335, 1967.
13. Winding O, Gronvall J, Faoruys P, et al : *Sequelae of intrinsic foreign body contamination during selective renal angiography in rabbit*. *Radiology* 134:321-326, 1980.