

碩士學位論文

개에서 급성 신부전의
임상병리학적 진단



제주대학교 중앙도서관
濟州大學校 大學院 LIBRARY

獸醫學科

金智炫

2000年 2月

개에서 급성 신부전의 임상병리학적 진단

指導教授 李 慶 甲

金 智 炫

이 論文을 獸醫學 碩士學位 論文으로 提出함



1999年 12月

제주대학교 중앙도서관
JEJU NATIONAL UNIVERSITY LIBRARY

金智炫의 獸醫學 碩士學位 論文을 認准함

審査委員長

정 동 태 (인)

委 員

員

이 경 각 (인)

委 員

員

이 영 24 (인)

濟州大學校 大學院

1999年 12月

초 록

개에서 급성 신부전의 임상병리학적 진단

(지도교수 : 이 경 갑)

김 지 현

제주대학교 대학원

수의학과

개에서 급성 신부전의 진단을 위한 방법들을 비교하여 효과적인 검사법을 찾고자 본 실험을 실시하였다. 급성 신부전의 유발 물질로는 비펩노성 신부전을 일으키는 gentamicin과 펩노성 신부전을 일으키는 ethylene glycol을 이용하였다. 실험 동물로는 5~10 kg의 수컷 성견 10두를 이용하였으며, gentamicin 투여군은 gentamicin sulfate를 10 mg/kg의 용량으로 7일간, 하루 3회, 근육 주사하였고, ethylene glycol 투여군은 ethylene glycol을 3 ml/kg의 용량으로 1회, 경구 투여하였다. 시료는 투여전, 투여후 1, 3, 5, 7, 9 및 11일째에 혈액과 요를 채취하였다. 요 검사는 비중, pH, 단백뇨를 조사하고, 혈액 검사는 RBC, WBC, PCV, fibrinogen, total protein을 실시하였으며, 혈청과 요의 생화학적 검사는 BUN(blood urea nitrogen), 혈청과 요의 creatinine 농도, 요 중 GGT(gamma glutamyl transpeptidase)의 활성도를 검사하였으며, 요 중 GGT/creatinine을 계산하였다. 그리고 혈청과 요의 sodium과 creatinine의 비를 구하여 FENa(fractional excretion of sodium: Na 배설율)를 계산하였다.

실험 결과 gentamicin 투여군에서 BUN은 투여전보다 투여 7일째에 유의성 있

는 증가를 보였고($p < 0.05$), 혈청 creatinine농도는 투여전보다 투여 5일째에 유의성 있게 증가하였으며($p < 0.05$), 요 중 GGT와 GGT/creatinine은 투여전보다 투여 1일째에 유의성 있는 증가를 보였고($p < 0.05$), FENa는 투여전보다 투여 3일째에 유의성 있는 증가를 보였다($p < 0.05$). Ethylene glycol 투여군에서의 BUN과 혈청 creatinine은 투여전보다 투여후 1일째에 유의성 있게 증가하였고($p < 0.05$), 요 중 GGT와 GGT/creatinine은 실험 기간동안 큰 변화가 없었다. FENa의 경우는 투여전보다 투여후 1일째에 유의성 있는 증가를 보였다($P < 0.05$).

이러한 결과로 보아 급성 신부전을 조기에 진단하기 위해서는 FENa 검사가 권장된다.

중심어 : 개, 급성 신부전, FENa



제주대학교 중앙도서관
JEJU NATIONAL UNIVERSITY LIBRARY

목 차

| | | |
|-------------|-----------------|----|
| I. 서 | 론 | 1 |
| II. 재료 및 방법 | | 3 |
| III. 결 | 과 | 5 |
| IV. 고 | 찰 | 18 |
| V. 결 | 론 | 21 |
| VI. 참고 문헌 | | 22 |
| 영 | 문 초 록 | 27 |

I. 서 론

신장은 생체의 체액 및 전해질 조성을 조절함으로써 항상성을 유지하는 중요한 장기이다. 신장의 기능은 혈액이 사구체에서 여과된 후 여과된 액체 중 생체에 필요한 물질만 세뇨관 상피를 통해 선택적으로 재흡수하고 나머지는 오줌 중으로 배설되는 것이다. 이러한 신장 기능의 이상을 신부전이라 하며 발생 시기에 따라 급성과 만성으로 구분할 수 있다. 그 중 급성 신부전은 수시간 내지 수일 이내에 빠르게 진행되는 것으로, 발생 부위에 따라 신전성, 신성, 신후성의 3가지 형태로 분류된다. 신전성의 경우는 심박출량의 저하, 체액 손실, shock 등의 원인으로 신장 혈액 공급이 저하되어 사구체 여과가 감소함으로써 발생된다. 신성 신부전의 원인 중 급성 세뇨관 괴사는 독성 물질과 허혈 등에 의해서 일어나며, 독성 물질은 요 형성 과정에서 농축되어 세뇨관에 손상을 주게 된다. 그리고 신후성 신부전의 원인으로는 신장은 정상이나 신장 이하 요로가 폐쇄되어 요의 저류로 인한 역류에 의해서 신 기능 장애가 유발된다(Kaneko, 1989; 강 등, 1991).

이러한 여러 원인들에 의해 발생한 급성 신부전의 임상증상으로는 핏뇨가 대표적인 것으로 여겨져 왔으나(강 등, 1991), 여러 연구에서 비핏뇨성 신부전이 보고되어 지고 있다(Anderson 등, 1977; 윤 등, 1989). 급성 신부전을 진단하기 위한 방법으로 지금까지는 주로 혈청 중 BUN(blood urea nitrogen)과 creatinine 농도를 측정하였으나(Brian 등, 1962; Finco 등, 1991; Finco 등 1993; Perrone 등, 1992), 이들 방법은 신 단위가 50% 감소 될 때까지 변화가 적었고, 70%이상 감소했을 때 비로소 급격한 증가(Osborne 등, 1972; 남, 1982)를 보이므로 신장이 손상된 후 많은 기간이 경과된 뒤에야 진단이 되는 단점이 있다. 그래서 Gossett 등(1987)과 Heiene 등(1991)은 신장 손상시 요 중의 GGT(gamma glutamyl transpeptidase)가 활성화되는 점에 착안하여 요 중 GGT를 측정하는 것이 신부전 진단에 효과적이라고 하였다. 그리고 Adams 등(1991), Gonzalo 등(1998) 및 Mildred와 Kaufman(1985)은 더 민감한 신 기능 평가를 위해 신장의 배설율을 이용한 방법을 보고하였는데, 세뇨관에서 sodium의 배설율(fractional excretion of

sodium; FENa)을 측정하는 것이 세뇨관 괴사가 있는 신부전의 진단에 유효하다고 하였다. 그러나 이러한 검사 결과들은 급성 신부전의 임상 증상에 따라 다른 경향을 나타내는데, BUN의 경우 비핍뇨성 환자보다 핍뇨성 환자에서 높은 경향이 있었고(Anderson 등, 1977), 혈청의 creatinine 농도는 비핍뇨군보다 핍뇨군에서 유의성 있게 증가하였다(윤 등, 1989)는 보고가 있었다. 또한 Grauer 등(1995)과 Rivers 등(1996)은 비핍뇨성 신부전이라 알려진 gentamicin 중독에서는 요 중 GGT/creatinine를 검사하는 것이 유효하다고 하였으며, Anderson 등(1977)과 윤 등(1989)은 FENa가 비핍뇨성 환자에서 매우 유의성 있게 낮았다고 보고하였다. 이러한 비핍뇨성 신부전을 유발하는 물질로는 aminoglycoside계 항생제가 보고되었고(Anderson 등, 1977; 이, 1988), 핍뇨성 신부전을 유발하는 물질로는 ethylene glycol이 보고되었다(Colins 등, 1970; Thrall 등, 1984).

이와 같이 신부전 진단을 위한 여러 방법이 제안되고 있으나 임상증상 등의 여러 조건이 진단에 영향을 줄 수 있기 때문에 본 연구는 지금까지 보고된 검사법 중 급성 신부전의 조기 진단에 유효한 검사법을 찾아보기 위하여 임상증상이 다른 두 종류의 신부전인 핍뇨를 동반하지 않는 신부전과 핍뇨가 인정되는 신부전간의 진단 방법에 따른 검사 결과의 차이점을 조사하여 신속한 진단 방법을 찾아내고자 실시하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험 동물

체중 5~10 kg의 수컷 성견 10 마리를 구충(린탈정, 바이엘, Korea) 시킨후, 1주일간 예비 사육하여 gentamicin 투여군과 ethylene glycol 투여군으로 각각 5마리씩 무작위로 나누었다.

2. 투여 방법

(1) Gentamicin 투여군

Gentamicin(대성, Korea)을 10 mg/kg의 용량으로 1일 3회(오전 9시, 오후 3시, 오후 9시), 7일간 근육 주사하였다. 시료는 투여전, 투여후 1, 3, 5, 7, 9 및 11일째에 혈액과 요를 채취하였다. 혈액은 경정맥에서 채혈하였으며, 요는 요도 카테터를 사용하여 채취하였다.



(2) Ethylene glycol 투여군

Ethylene glycol(Junsei Chemical co., Japan)은 3 ml/kg을 1회 경구 투여하였다. 시료는 투여전, 투여후 1, 3, 5, 7, 9 및 11일째에 혈액과 요를 채취하였다. 혈액은 경정맥에서 채혈하였으며, 요는 요도 카테터를 사용하여 채취하였다.

3. 검사 방법

(1) 요 검사

요는 요도 카테터를 이용하여 채취후 1시간 이내에 dip stick(combur-10 Test M, Boehringer Mannheim, Germany)을 이용하여 비중과 pH 그리고 단백뇨를 검사하였다.

(2) 혈액 검사

혈액은 항응고제(EDTA-2K)가 처리된 bottle(녹십자, Korea)에 채취후 2시간 이내에 검사하였다.

적혈구수(red blood cell; RBC)와 백혈구수(white blood cell; WBC)는 혈구 계산판(hemocytometer)을 이용하여 측정하였고, 적혈구 용적(packed cell volume; PCV)은 microhematocrit method로 측정하였으며, 섬유소원(fibrinogen; Fib.)은 Schalm's method(Jain, 1986)에 준하여 측정하였다. 그리고 혈청 총단백(total protein; TP)은 refractometer(AO spencer, USA)를 이용하여 측정하였다.

(3) 혈청 및 요의 생화학적 검사

무처리된 vacutainer tube(Sherwood, USA)에 혈액을 채취하여 실온에서 혈액을 응고시킨 후 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 상층액을 취하고 검사시까지 냉동(-72℃) 보관하였다. 요는 요도 카테타를 이용하여 채취하였으며 곧바로 1,000 rpm에서 5분간 원심 분리하고 상층액을 취하여 검사시까지 냉동(-72℃) 보관하여 사용하였다.

혈액요소질소(blood urea nitrogen; BUN)는 효소법(영동, Korea)을 이용하여 측정하였으며, 혈청과 요 중 creatinine농도는 Jaffe modified 직접법(영동, Korea)으로 측정하였다. 요 중 GGT는 γ -L-Glutamyl-3-Carboxy-4-Hydroxyanilide 기질법(인화, Korea)을 이용하여 실시하였다. 그리고 혈청과 요 중의 sodium(Na)은 원자흡광분광계(atomic absorption flame emission spectrophotometer, Shimadzu AA-6701/6601, Japan)를 이용하여 분석을 하였다.

FENa는 다음의 식에 따라 구하였다.

$$\text{FENa (\%)} = \frac{\text{urine sodium / serum sodium}}{\text{urine creatinine / serum creatinine}} \times 100$$

4. 통계처리

통계처리는 paired *t*-test를 이용하여 유의성 검사를 하였다.

Ⅲ. 결 과

급성 신부전을 유발시킨 gentamicin 투여군과 ethylene glycol 투여군의 검사 결과는 다음과 같다.

1. 요 검사

비중은 gentamicin 투여군에서 투여전 1.011 ± 0.008 에서 1일째 1.015 ± 0.007 로 증가하다가 5일째에 1.013 ± 0.004 로 감소하였으나 이후 11일째까지는 증가하는 경향을 보였고, ethylene glycol 투여군에서는 투여전 1.011 ± 0.004 에서 5일째 1.008 ± 0.005 까지 지속적으로 감소하였다가 이후 계속 증가하여 9일째는 1.021 ± 0.005 로 매우 유의성 있는 증가를 보였다($p < 0.01$)(Fig. 1).

pH는 Fig. 2와 같이 두 군 모두에서 지속적으로 감소 경향을 보였으며, 특히 ethylene glycol 투여군에서 9일째 유의성 있는 감소를 보였다($p < 0.05$).

단백뇨는 gentamicin 투여군에서 투여 1일째 이후 단백뇨를 보이는 개체가 관찰되기 시작하여 9일째에 실험군 5마리 모두에서 나타났으며, ethylene glycol 투여군에서는 1일째 4마리에서 관찰되었고, 5일째에 실험군 5마리 모두에서 관찰되었다가 9일째와 11일째에는 1마리에서만 관찰되었다(Table 1).

2. 혈액 검사

급성 신부전을 유발시킨 gentamicin 투여군과 ethylene glycol 투여군의 혈액 검사 결과는 Table 2와 같다.

(1) 적혈구수의 변화

적혈구수의 변화는 gentamicin 투여군에서 투여전 $541.8 \pm 83.3 \text{ } 10^4/\mu\text{l}$ 를 나타내었다가 점차 감소하여 5일째에 $431.0 \pm 101.4 \text{ } 10^4/\mu\text{l}$ 로 가장 낮았다가 이후 11일째에는 $503.3 \pm 83.4 \text{ } 10^4/\mu\text{l}$ 로 약간 증가하였으며, ethylene glycol 투여군에서는 투여전 $520.2 \pm 117.2 \text{ } 10^4/\mu\text{l}$ 에서 5일째에 최소치인 $394.6 \pm 136.7 \text{ } 10^4/\mu\text{l}$ 를 나타내었으며, 투여후 9일째와 11일째에는 각각 $426.8 \pm 74.1 \text{ } 10^4/\mu\text{l}$ 와 $401.6 \pm 111.0 \text{ } 10^4/\mu\text{l}$ 로 투여전에 비해 유의성 있게 감소하였다($p < 0.05$).

(2) 백혈구수의 변화

백혈구수의 변화는 gentamicin 투여군에서 투여전 $12,140 \pm 3,223 \text{ } /\mu\text{l}$ 를 나타내었다가 이후 점차 증가하여 7일째에는 $21,068 \pm 1,797 \text{ } /\mu\text{l}$ 로 매우 유의성 있는 증가를 보였으나($p < 0.01$), ethylene glycol 투여군에서 유의성 있는 변화는 볼 수 없었다.

(3) 적혈구 용적의 변화

적혈구 용적의 변화는 gentamicin 투여군에서 투여전 $37.4 \pm 2.88\%$ 이후 점차적으로 감소하여 11일째에는 $33.2 \pm 3.10\%$ 를 나타내었고, ethylene glycol 투여군은 투여전 $34.6 \pm 4.98\%$ 에서 11일째에 $25.8 \pm 7.16\%$ 까지 점차적으로 매우 유의성 있는 감소를 나타내었다($p < 0.01$).

(4) 섬유소원의 변화

섬유소원의 변화는 gentamicin 투여군에서 투여전 $260 \pm 89.4 \text{ mg}/100\text{ml}$ 에서 5일째 $520 \pm 228.0 \text{ mg}/100\text{ml}$ 로 유의성 있게 증가하였고($p < 0.05$), 11일째에서는 $600 \pm 282.8 \text{ mg}/100\text{ml}$ 으로 가장 높은 증가를 보였으며, ethylene glycol 투여군은 투여전 $200 \pm 0 \text{ mg}/100\text{ml}$ 이후 점차 증가하여 9일째에는 $440 \pm 54.8 \text{ mg}/100\text{ml}$ 로 가장 높은 증가를 보였다.

(5) 혈청 총단백량의 변화

혈청 총단백량의 변화는 gentamicin 투여군에서 투여전 $7.0 \pm 1.22 \text{ g}/100\text{ml}$ 을

나타내었다가 이후 점차 증가하여 11일째는 8.5 ± 1.40 g/100ml로 가장 높게 증가하였으며, ethylene glycol 투여군에서는 투여전 7.2 ± 0.42 g/100ml에서 이후 점차 증가하여 9일째 7.7 ± 0.49 g/100ml와 11일째 8.3 ± 0.56 g/100ml에서는 유의성 있는 증가를 보였다($p < 0.05$).

3. 혈청과 요의 생화학적 검사

(1) BUN의 변화

BUN의 결과 gentamicin 투여군은 투여전 16.0 ± 4.46 mg/100ml에서 5일째 35.1 ± 31.80 mg/100ml로 증가되었다. 7일째는 44.6 ± 21.97 mg/100ml로 유의성 있는 증가를 나타내었으며($p < 0.05$), 11일째까지 계속적인 증가를 보였다. Ethylene glycol 투여군은 투여전 17.4 ± 5.78 mg/100ml에서 1일째에 40.5 ± 16.69 mg/100ml로 유의성 있는 증가를 보였다가($p < 0.05$) 이후에는 큰 변화를 나타내지 않았다(Fig. 3).

(2) 혈청 creatinine 농도의 변화

혈청 creatinine 농도의 결과 gentamicin 투여군은 투여전 0.47 ± 0.37 mg/100ml에서 3일째에 1.14 ± 0.30 mg/100ml와 5일째에 2.06 ± 0.55 mg/100ml로 유의성 있는 증가를 나타내었으며($p < 0.05$), 9일째는 5.90 ± 6.65 mg/100ml로 가장 높은 증가를 보였다. Ethylene glycol 투여군은 투여전 1.11 ± 0.30 mg/100ml에서 1일째는 1.88 ± 0.56 mg/100ml로 유의성 있는 증가를 보였고($p < 0.05$), 3일째에 2.53 ± 0.98 mg/100ml로 가장 높은 증가를 나타내었다가 5일째 2.02 ± 1.20 mg/100ml부터는 점차 감소하는 것을 볼 수 있었다(Fig. 4).

(3) 요 중 GGT 농도의 변화

요 중 GGT 농도의 결과 gentamicin 투여군은 투여전 51.5 ± 17.8 IU/L에서 1일째 203.0 ± 92.2 IU/L와 3일째 166.7 ± 49.8 IU/L로 유의성 있는 증가를 보였고($p < 0.05$), 5일째에는 404.5 ± 377.7 IU/L로 가장 높은 수치를 나타내었으며, 이후

점차 감소하였으나 9일째 268.5 ± 73.3 IU/L와 11일째 279.0 ± 43.6 IU/L는 투여전에 비해 매우 유의성 있는 증가를 나타내었다($p < 0.01$). Ethylene glycol 투여군은 투여전 26.6 ± 6.2 IU/L에서 1일째 24.5 ± 12.5 IU/L와 3일째 24.1 ± 16.5 IU/L로 약간 감소하다가, 9일째는 51.4 ± 34.1 IU/L로 증가하는 경향을 보였다(Fig. 5).

(4) 요 중 GGT/Creatinine의 변화

요 중 GGT/creatinine의 결과 gentamicin 투여군은 투여전 0.44 ± 0.15 에서 1일째에는 1.30 ± 0.74 로 유의성 있게 증가하였고($p < 0.05$), 이후 계속적인 증가를 하여 9일째에는 10.03 ± 4.04 로 매우 유의성 있는 증가를 보였다($p < 0.01$). Ethylene glycol 투여군은 투여전 0.18 ± 0.04 에서 5일째에 0.53 ± 0.24 와 11일째에 0.42 ± 0.19 로 유의성 있는 증가를 하였으나($p < 0.05$), gentamicin 투여군에서와 같이 급격한 증가는 볼 수가 없었다(Fig. 6).

(5) FENa의 변화

FENa의 결과 gentamicin 투여군은 투여전 $0.28 \pm 0.32\%$ 에서 3일째에 $1.90 \pm 1.14\%$ 와 5일째 $3.87 \pm 2.96\%$ 로 유의성 있는 증가를 나타내었고($p < 0.05$), 이후 계속 증가를 하여 9일째에 $22.18 \pm 41.41\%$ 로 가장 높은 증가를 보였다. Ethylene glycol 투여군은 투여전 $0.77 \pm 0.37\%$ 에서 1일째에 $2.52 \pm 0.94\%$ 와 3일째에 $5.12 \pm 2.69\%$ 로 유의성 있는 증가를 나타내었다가($p < 0.05$) 5일째 $3.08 \pm 3.68\%$ 이후 점차 감소 경향을 나타내었다(Fig. 7).

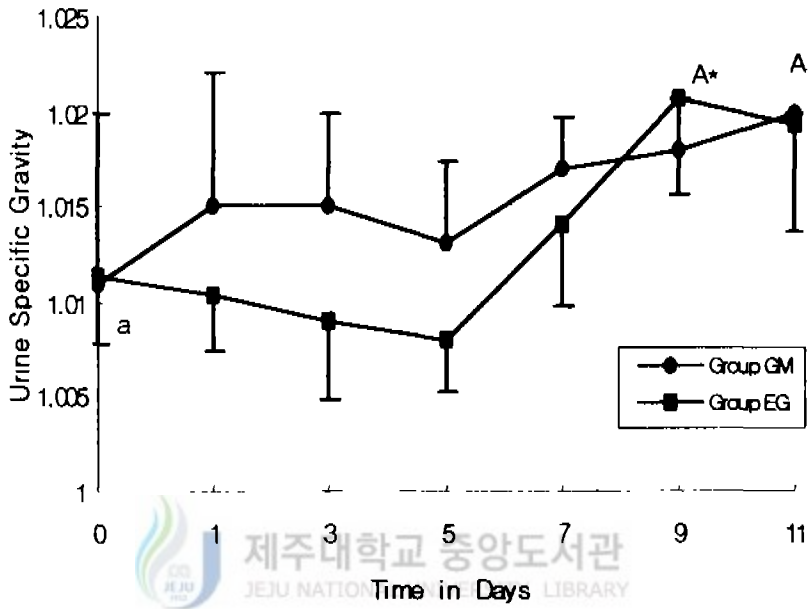


Fig. 1. Mean urine specific gravity versus time in days. Day zero represents baseline screening values. No statistically significant difference exist in group GM(gentamicin administered) but in group EG(ethylene glycol administered) there was significantly increased by 9 day and 11 day.

Values represent means \pm SD

A : a; Significantly differential pairs ($p < 0.05$, *; $p < 0.01$)

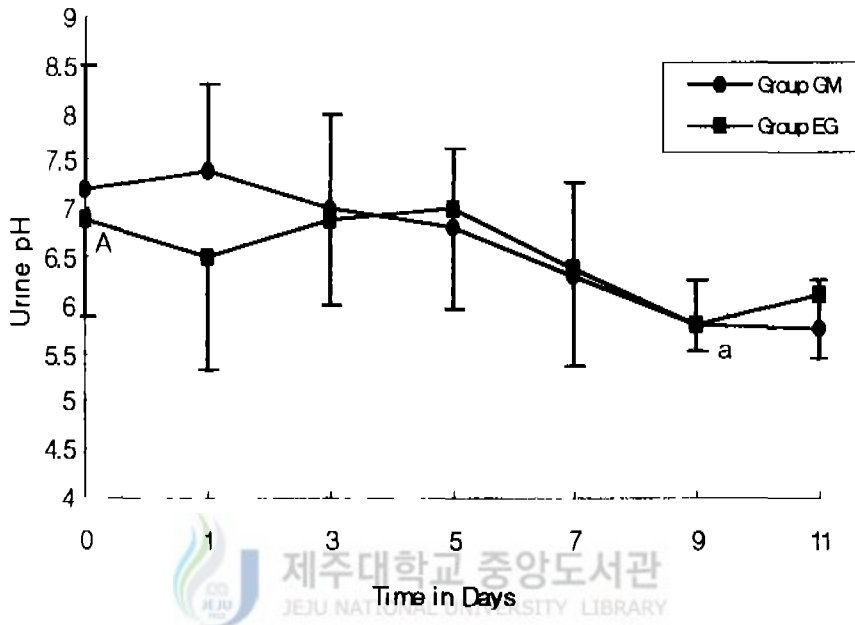


Fig. 2. Mean urine pH versus time in days. Day zero represents baseline screening values. No statistically significant difference exist in group GM(gentamicin administered), but in group EG(ethylene glycol administered) there was significantly decreased by 9 day.

Values represent mean \pm SD

A : a; Significantly differential pairs ($p < 0.05$)

Table 1. Proteinuria in Dogs with Gentamicin and Ethylene Glycol Induced Nephrototoxicosis

| Group | Grade | Time in days | | | | | | |
|-------|-------|--------------|----|---|---|---|---|----|
| | | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 | 9 | 11 |
| GM | + | - | 1* | 2 | 2 | 3 | 4 | 2 |
| | ++ | - | - | - | - | 1 | - | 2 |
| | +++ | - | - | - | - | - | 1 | -* |
| EG | + | - | 4 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 |
| | ++ | - | - | 1 | - | 1 | - | - |
| | +++ | - | - | - | 1 | - | - | - |

+, 30 mg/dl, ++, 100 mg/dl, +++; 500 mg/dl

; death(1 dog), ^{}; number of dogs with proteinuria

Group GM; gentamicin treated group

Group EG; ethylene glycol treated group

Table 2. Hematological Values in Dogs with Gentamicin and Ethylene Glycol Induced Nephrotoxicosis

| T. in days | Group | N. of heads | RBC ($10^4/\mu\text{l}$) | WBC ($/\mu\text{l}$) | PCV (%) | Fib. (mg/100ml) | TP (g/100ml) |
|------------|-------|-------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|
| 0 | GM | 5 | 541.8±83.3 ¹⁾ | 12140±3223 ^b | 37.4±2.88 | 260±89.4 ^d | 7.0±1.22 |
| | EG | 5 | 520.2±117.2 ^A | 11470±1154 | 34.6±4.98 ^c | 200±0 | 7.2±0.42 ^e |
| 1 | GM | 5 | 491.4±43.4 | 15190±5731 | 36.4±5.50 | 220±109.5 | 6.9±0.63 |
| | EG | 5 | 453.4±159.6 | 14090±2265 | 30.0±7.38 ^c | 240±89.4 | 7.5±0.44 |
| 3 | GM | 5 | 454.4±50.0 | 14950±5745 | 35.0±3.87 | 280±83.7 | 7.1±0.67 |
| | EG | 5 | 437.8±146.0 | 12270±5832 | 28.4±6.73 ^{c*} | 260±89.4 | 7.8±0.68 |
| 5 | GM | 5 | 431.0±101.4 | 19450±7937 | 34.2±4.55 | 520±228.0 ^D | 7.5±1.10 |
| | EG | 5 | 394.6±136.7 | 11130±4542 | 28.0±6.56 ^{c*} | 320±109.5 | 7.4±0.24 |
| 7 | GM | 5 | 506.4±97.9 | 21068±1797 ^{B*} | 34.2±3.96 | 480±268.3 | 7.5±0.70 |
| | EG | 5 | 413.4±155.8 | 12670±2913 | 26.0±4.53 ^{c*} | 280±109.5 | 7.9±0.65 |
| 9 | GM | 5 | 505.8±91.9 | 17440±4847 | 33.2±2.95 | 580±204.9 | 7.5±0.74 |
| | EG | 5 | 426.8±74.1 ^A | 11910±2559 | 28.2±6.76 ^{c*} | 440±54.8 | 7.7±0.49 ^E |
| 11 | GM | 4 | 503.2±83.4 | 15415±6533 | 33.25±3.10 | 600±282.8 | 8.5±1.40 |
| | EG | 5 | 401.6±111.0 ^A | 13120±3925 | 25.8±7.16 ^{c*} | 340±89.4 | 8.3±0.56 ^E |

T.; time N., number 1); Mean ± SD

Group GM; gentamicin treated group

Group EG, ethylene glycol treated group

A : a, B : b, C : c, D : d, E : e, Significantly differential pairs (P<0.05, *, P<0.01)

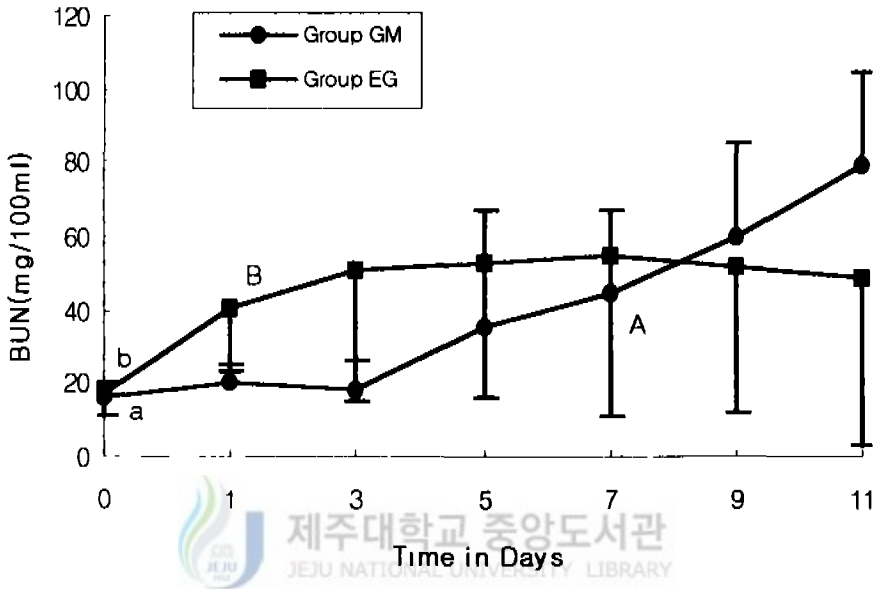


Fig. 3. Mean blood urea nitrogen versus time in days. Day zero represents baseline screening values. There was significantly increased at 7 day in group GM(gentamicin administered) and at 1 day in group EG(ethylene glycol administered).

Values represent mean \pm SD

A : a, B : b; Significantly differential pairs ($p < 0.05$)

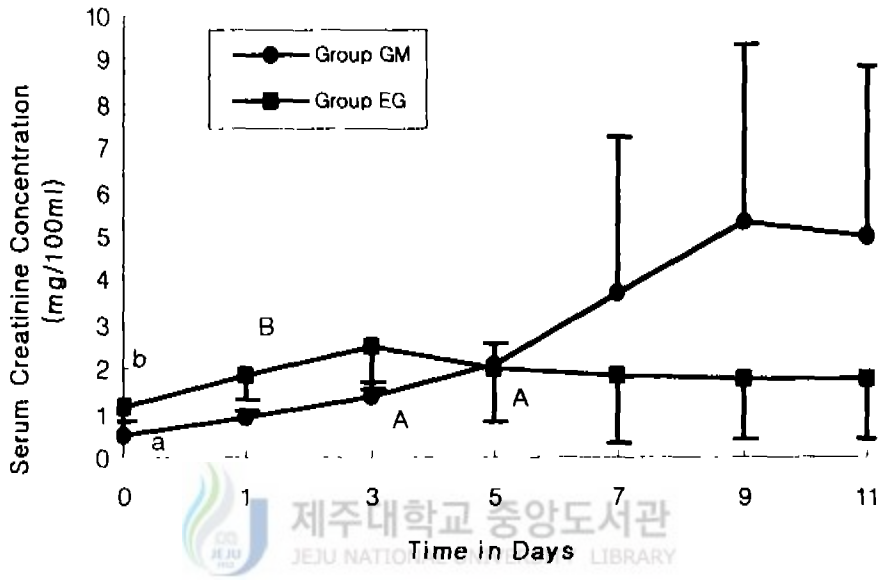


Fig. 4. Mean serum creatinine concentration versus time in days.

Day zero represents baseline screening values. There was significantly increased at 3 day, 5 day in group GM(gentamicin administered) and at 1 day in group EG(ethylene glycol administered).

Values represent mean \pm SD

A : a, B : b; Significantly differential pairs ($p < 0.05$)

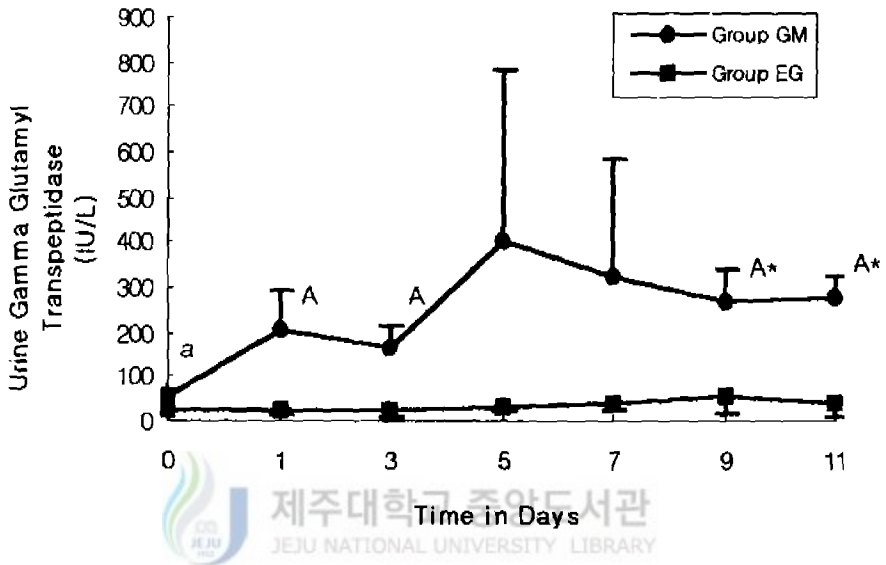


Fig. 5. Mean urine gamma glutamyl transpeptidase versus time in days. Day zero represents baseline screening values. There was significantly increased at 1 day, 3 day, 9 day and 11 day in group GM(gentamicin administered), but the group EG(ethylene glycol administered) was not significant statistically.

Values represent mean \pm SD

A : a; Significantly differential pairs ($p < 0.05$, $*; p < 0.01$)

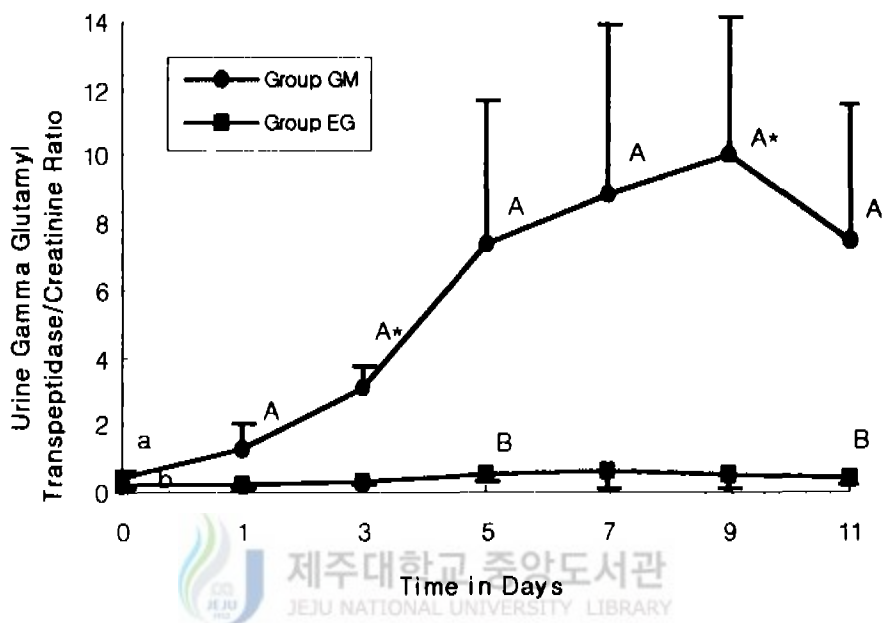


Fig. 6. Mean urine gamma glutamyl transpeptidase to creatinine ratio versus time in days. Day zero represents baseline screening values. There was significantly increased until 11 day in group GM(gentamicin administered), at 5 day and 11 day in the group EG(ethylene glycol administered).

Values represent mean \pm SD

A : a, B : b; Significantly differential pairs ($p < 0.05$, *; $p < 0.01$)

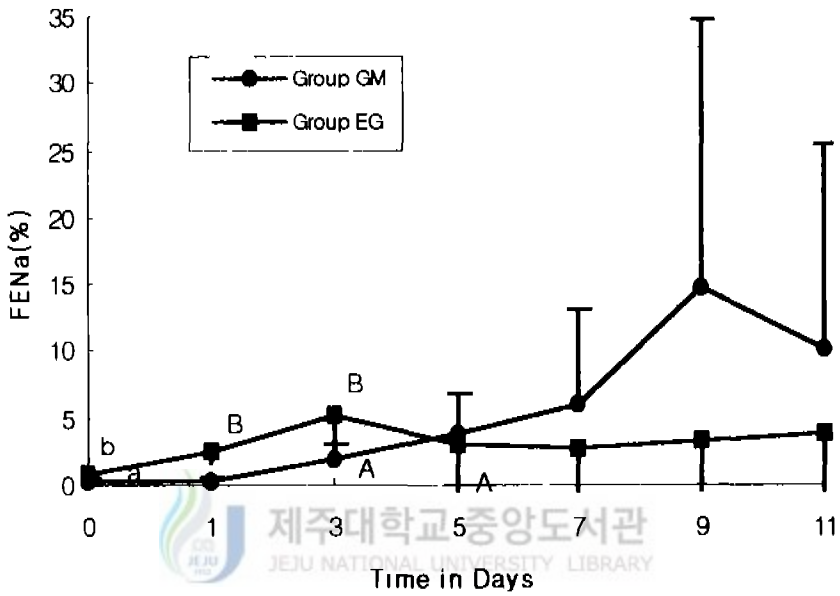


Fig. 7. Mean fractional excretion of sodium versus time in days. Day zero represents baseline screening values. There was significantly increased at 3 day, 5 day in group GM(gentamicin administered), at 1 day and 3 day in group EG(ethylene glycol administered).

Values represent mean \pm SD

A : a, B : b; Significantly differential pairs ($p < 0.05$)

IV. 고찰

신 기능 평가를 위한 혈청의 BUN과 creatinine의 농도는 비교적 측정이 쉽고 대략적인 판단을 내릴 수 있으므로 오늘날까지도 신 기능 평가의 지표로 사용되고 있다(Finco 등, 1991; Walter 등, 1996). 그러나 혈청 BUN과 creatinine농도는 신장의 손상이 70%이상 진행된 때까지는 인지하기 힘들어(Osborne 등, 1972; 남 등, 1982) 보다 정확하고 빠른 신 기능 검사법에 대한 다양한 연구가 진행 중이다. 본 실험에서도 gentamicin 투여군에서 혈청 BUN과 creatinine의 농도는 실험 5일째 이후에 비로소 정상 범위 이상으로 증가하여 다른 검사법인 요 중 GGT/creatinine과 FENa에 비해 늦게 증가하였다. 그리고 River 등(1996)은 요 비중이 혈청 BUN과 creatinine보다 빠른 방법이라고 하였다. 본 실험에서도 dip stick으로 측정한 요 비중이 증가하는 경향을 보였으나, dip stick만으로는 정확한 수치를 측정할 수 없었고, 요 비중으로 신부전을 진단하기에는 다른 외부 조건의 영향(Kancco, 1989; 이, 1991)을 많이 받아 오류가 많을 것이라 하였다.

비립뇨성 신부전의 원인 중 gentamicin을 포함한 aminoglycoside계 항생제는 사구체에서 여과되어 근위 세뇨관을 통해 pinocytosis 형태로 세포 내에 흡수되어 lysosome에 축적되며 phospholipase를 억제하여 lysosome을 파괴한다. 이어 강력한 acid hydrolase가 방출되어 세포 내 미세구조를 파괴하고 근위 세뇨관 괴사를 일으키게 된다(George와 Enrique, 1980; 이, 1988). 본 실험의 gentamicin 투여군에서도 요 중 pH가 감소하는 것을 볼 수 있었는데, 위와 같은 기전에 의해서 요가 산성화된 것이라 사료된다. 이러한 근위 세뇨관의 선택적인 손상은 원위 세뇨관 및 집합관에 대한 Na^+ 부하가 증가되어 쉽게 삼투성 이뇨를 유발하며, 이에 따른 요 농축 능력의 감소 및 요량 증가 현상이 관찰되는데 이것이 용질성 이뇨 현상(solute diuresis)이다(Anderson 등, 1977; 이와 박, 1985; 이, 1988).

Grauer 등(1984)은 개와 고양이에 있어서 ethylene glycol 중독은 특이한 임상 증상이 발견되지 않기 때문에 진단이 어렵다고 하였으나, 다른 보고에 의하면 ethylene glycol이 세뇨관 상피에 직접 손상을 주어 립뇨성 신부전이 유발(Colins

등, 1970; Thrall 등, 1984; 성과 이, 1997)되는 것으로 알려져 있다. 또한 Ettinger와 Feldman(1977)은 개에서 ethylene glycol에 의한 신부전의 증상으로 단백뇨와 핏뇨를 보인다고 하였다. Ethylene glycol은 흡수되어 liver alcohol dehydrogenase에 의해 glycoaldehyde로 대사되며, 이어서 aldehyde oxidase에 의해 glycolate로 대사되고, 이것은 lactic dehydrogenase에 의해 glyoxalate로 대사된 후 glycine, oxalate 그리고 formate와 CO₂로 대사된다. 이런 과정 중에 형성된 oxalate는 혈중 calcium과 결합하여 calcium oxalate염을 형성하는데, 이것은 요를 산성화시키며, 결정으로 석출되어 주로 세뇨관 내에 침착된다(Niederstadt 등, 1996; 성과 이, 1997). 본 실험의 ethylene glycol 투여군에서도 요 중 pH는 9일째 유의성 있는 감소를 볼 수 있었다($p < 0.05$).

조 등(1986)은 gentamicin을 투여한 랫트에서 RBC와 PCV가 감소한다고 하였고, WBC는 투여후 3일에 감소하나 7일 이후에 다시 증가한다고 하였다. 또한 Grauer 등(1984)은 개에서 ethylene glycol 투여시 PCV가 시간이 지남에 따라 유의성 있게 감소한다고 하였고, WBC는 유의성은 없으나 약간의 증가를 보였다고 했다. 본 실험의 결과 RBC와 PCV는 두 군 모두에서 감소 경향을 보여 일치하였다. 그러나 WBC의 경우 gentamicin 투여군에서는 7일째에 매우 유의성 있는 증가($p < 0.01$)를 보여 일치하였으나, ethylene glycol 투여군에서는 변화가 없었다. 이러한 RBC와 PCV의 감소 원인은 신 손상에 따른 조혈 인자의 부족으로 생각되며, 또한 gentamicin 투여군에서 WBC가 7일째에 유의성 있는 증가를 보인 것은 과량의 지속적인 항생제 투여로 인해 중독이 진행되어 감염이 일어난 것으로 사료된다.

GGT는 γ -glutamyl기를 다른 peptide나 amino-acid에 전이하는 효소로 신장에 가장 많이 존재하고 그 밖에도 췌장, 간, 비장, 소장 등에 존재한다(이, 1991). Greco 등(1985)은 개의 gentamicin 중독에서 요 중의 GGT 활성을 연구한 결과 세뇨관 손상이 있는 신부전에서 요 중 GGT가 유의성 있게 증가한다고 했으며, River 등(1996)도 요 중 GGT/creatinine을 측정하는 것이 유효한 방법이라고 하였다. 본 실험에서는 gentamicin 투여군에서 1일째에 유의성 있는 증가($p < 0.05$)를 보여 Greco 등(1985)과 River 등(1996)의 연구와 일치하였으나, ethylene glycol 투여군에서는 5일째와 11일째 약간 증가를 나타내어($p < 0.05$) gentamicin

투여군과 같은 급격한 증가는 볼 수 없었다. 그러므로 요 중 GGT와 요 중 GGT/creatinine는 췌노성 신부전인 ethylene glycol 중독에서는 신 기능 평가를 위한 좋은 지표라고 할 수 없었다.

Espinel(1976)은 근위 세뇨관에서 sodium이 90%이상 재흡수되는 것을 이용하는 sodium 배설율이 급성 세뇨관 괴사가 있는 개에서 좋은 지표라고 하였다. 본 실험의 결과에서 gentamicin 투여군은 3일째, ethylene glycol 투여군은 1일째 유의성 있는($p < 0.05$) 증가를 보여 두 군 모두에서 다른 검사법보다 빠른 변화를 관찰할 수 있었다. 또한 여러 연구에서 사람의 췌노성 신부전과 비췌노성 신부전을 비교해 본 결과 췌노성 신부전에서 FENa의 검사 수치가 높다는 보고(Anderson 등, 1977; 윤 등, 1989)가 있었는데, 본 실험에서는 실험 전반기에서는 일치하였으나, 후반기로 갈수록 비췌노균인 gentamicin 투여군이 높음을 알 수 있었다. 그리고, Anderson 등(1977)은 췌노가 있는 환자에서 FENa의 수치가 비췌노성 환자보다 높음을 보고하였는데, 본 실험의 결과로는 투여후 3일째까지는 췌노균인 ethylene glycol 투여군이 높은 수치를 보였으나, 5일째 이후로는 비췌노균인 gentamicin 투여군이 더 높음을 볼 수 있었다. 이것은 gentamicin 투여군에서는 3일째 이후에서야 신 기능의 부전이 나타난 것으로 생각되며, gentamicin 중독은 비췌노성 신부전이라 알려져 있지만 중독이 심해질 경우에 췌노를 유발할 수도 있음(Brown 등, 1985)을 시사하는 것으로 사료된다.

본 실험의 결과에서 gentamicin 투여군은 요 중 GGT, GGT/creatinine과 FENa가 BUN과 혈청 creatinine보다 빠른 변화를 볼 수 있었으나, ethylene glycol 투여군은 요 중 GGT와 GGT/creatinine에서 큰 변화를 볼 수 없었다. 그러므로 본 실험의 결과로 보아 급성 신부전의 환측에서 조기 진단을 위한 신 기능 평가는 FENa 검사가 유용할 것으로 사료된다.

V. 결 론

개에서 급성 신부전의 조기 진단을 위하여 gentamicin과 ethylene glycol을 투여한 후 여러 검사법들을 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

BUN의 경우 gentamicin 투여군에서는 투여전보다 투여 7일째에 유의성 있게 높았으며($p < 0.05$), ethylene glycol 투여군에서는 투여전보다 투여후 1일째에 유의성 있게 높았다($p < 0.05$). 혈청 creatinine의 농도는 gentamicin 투여군에서 투여전보다 투여 5일째에 유의성 있게 증가하였고($p < 0.05$), ethylene glycol 투여군에서 투여전보다 투여후 1일째에 유의성 있게 증가하였다($p < 0.05$). 요 중 GGT의 활성과 요 중 GGT와 creatinine의 비는 gentamicin 투여군에서 투여전보다 1일째에 유의성 있는 증가를 보였으나($p < 0.05$), ethylene glycol 투여군에서는 실험 기간 동안 큰 변화가 없었다. FENa의 결과 gentamicin 투여군에서는 투여전보다 투여 3일째에 유의성 있는 증가를 보였으며($p < 0.05$), ethylene glycol 투여군에서는 투여전보다 투여후 1일째에 유의성 있는 증가를 보였다($p < 0.05$).

본 실험의 결과로 보아 요 중 GGT와 요 중 GGT/creatinine이 gentamicin 투여군에서 가장 빠른 변화를 보였으나, ethylene glycol 투여군에서는 큰 변화를 나타내지 않았으므로 신 기능 평가를 위한 방법으로 부적합한 것으로 나타났다. 그러나 FENa는 다른 검사법에 비해 두 군 모두에서 빠르게 증가되었으므로 급성 신부전의 진단 방법으로는 FENa를 검사하는 것이 효과적이었다.

VI. 참고 문헌

Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, Timothy D. 1991. Comparison of fractional excretion and 24-hour urinary excretion of sodium and potassium in clinically normal cats and cats with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 52(5):718-722.

Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, Henrich WL, Miller TR, Gabow PA, Schrier RW. 1977. Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med*. 296:1134-1138.

Brian JM, Romeo JA, mudge GH. 1962. Renal tubular secretion of creatinine in the dog. *Am J Physiol*. 203(6):985-990.

Brown SA, Barsanti JA, Crowell WA. 1985. Gentamicin-associated acute renal failure in the dog. *JAVMA*. 186(7):686-690.

Colins JM, Hennes DM, Holzgang CR, Gourley RT, Porter GA. 1970. Recovery after prolonged oliguria due to ethylene glycol intoxication. *Arch Intern Med*. 125:1059-1062.

Espinel CH. 1976. The FE_{Na} test use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA*. 236(6):579-581.

Ettinger SJ and Feldman EC. 1977. Ethylene glycol poisoning in a dog. *Mod Vet Prac*. 58(3):237-240.

Finco DR, Brown SA, Crowell WA. 1991. Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. *Am J Vet Res.* 52(7):1029-1032.

Finco DR, Hideki T, Brown SA, Barsanti JA. 1993. Endogenous creatinine clearance measurement of glomerular filtration rate in dogs. *Am J Vet Res.* 54(10):1575-1578.

George J and Enrique P. 1980. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int.* 18:571-582.

Gonzalo L, Linh N, Jayant R, Linda F, Aniket J, John EG. 1998. Significance of fractional excretion of sodium and endothelin levels in the early diagnosis of renal failure in septic neonatal piglets. *J Pediatr Surg.* 33(10):1480-1482.

Gossett KA, Turnwald GH, Kearney MT, Greco DS. 1987. Evaluation of γ -glutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio from spot samples of urine supernatant, as an indicator of urinary enzyme excretion in dogs. *Am J Vet Res.* 48(3):455-457.

Grauer GF, Greco DS, Behrend EN, Indu M, Fettman MJ, Allen TA. 1995. Estimation of quantitative enzymuria in dogs with gentamicin induced nephrotoxicosis using urine enzyme/creatinine ratios from spot urine samples. *J Vet Intern Med.* 9(5):324-327.

Grauer GF, Thrall MA, Henre BA, Grauer RM, Hamar DW. 1984. Early clinicopathologic findings in dogs ingesting ethylene glycol. *Am J Vet Res.* 45(11):2299-2303.

Greco DS, Turnwald GH, Ragan A, Gossett KA, Michael K, Harold C. 1985. Urinary γ -glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *Am J Vet Res.* 46(11):2332-2335.

Heiene R, Biewenga WJ, Koeman JP. 1991. Urinary alkaline phosphatase and γ -glutamyl transferase as indicators of acute renal damage in dogs. *J Small Anim Pract.* 32:521-524.

Jain NC. 1986. Schalm's Veterinary Hematology. Lea & Febiger. pp 58-59.

Kaneco JJ. 1989. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. Academic Press. Inc. pp 510-518.

Mildred L and Kaufman CE. 1985. Fractional excretion of sodium as a guide to volume depletion during recovery from acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 6(1):18-21.

Niederstadt C, Lerche L, Steinhoff J. 1996. Proteinuria in ethylene glycol induced acute renal failure. *Nephron.* 73:316-317.

Osborne CA, Low DB, Finco DR. 1972. Canine and feline urology. Philadelphia. pp 62-84.

Perrone RD, Madias N, Levey AS. 1992. Serum creatinine as an index of renal function. *Clin Chem.* 38(10):1933-1953.

Rivers BJ, Walter PA, King VL, O'Brien TD, Polzin DJ. 1996. Evaluation of urine gamma-glutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. *J Am Anim Hos Assoc.* 32:323-336.

Thrall MA, Grauer GF, Mero KN. 1984. Clinicopathologic findings in dogs and cats with ethylene glycol intoxication. *J Am Vet Med Assoc.* 184(1):37-41.

Walter PA, Rivers BJ, Letourneau JG, Finlay DE, Ritenour ER, King VL, O'Brien TD, Polzin DJ. 1996. Estimation of arcuate artery resistive index as a diagnostic tool for aminoglycoside-induced acute renal failure in dogs. *Am J Vet Res.* 57(11):1536-1544.

강정부, 김덕환, 김누, 박영준, 신종욱, 이방환, 이정길, 이채용, 이현범, 이회석, 정병현, 최희인, 한홍을. 1991. 수의 내과학(Ⅲ). 전남대 출판부. pp 132-135.

남치주. 1982. 신장mass 감소가 혈액요소질소와 혈청 크레아티닌 농도에 미치는 영향. *대한수의학회지.* 22(1):81-84.

성은주, 이현범. 1997. Ethylene glycol 중독견의 임상병리학적 소견. *대한수의학회지.* 37(4):883-897.

이삼열. 1991. 임상병리학해독법. 연세대 출판부. pp 66-67.

이호영. 1988. Aminoglycoside항생제에 의한 급성 신부전증. *대한의학회지.* 31(8):844-849.

이호영, 박양생. 1985. Aminoglycoside 항생제에 의하여 유발되는 신장장애 기전에 관한 연구. *대한내과학잡지.* 29(4):462-469.

윤영석, 윤건호, 김석영, 구완서, 최의진, 장윤식, 방병기. 1989. 비뿔뇨성 급성 신부전의 임상상. 대한신장학회지. 8(1):121-130.

조인수, 김태종, 윤화중. 1986. 랫트에서 gentamicin 신장독성에 관한 연구. 대한수의학회지. 26(1):125-138.



Clinicopathological Diagnosis of Acute Renal Failure in Dogs

Ji-hyun Kim

**Department of Veterinary Medicine
Graduate School, Cheju National University
Cheju, Korea
(Supervised by Professor Kyoung-kap Lee)**

Abstract

The diagnostic method was evaluated acute renal failure in dogs. Ten male dogs weighing from 5 to 10 kg were assigned to two groups (gentamicin & ethylene glycol treated group) at random. Gentamicin sulfate at 10 mg/kg of body weight, t.i.d., for 7 days and ethylene glycol at 3 ml/kg of body weight once used in a randomized complete block design with two treatments in blocks. The samples (blood, urine) were collected before and the 11th day after administration by every other day. The serum creatinine concentration and BUN were significantly increased at the 7th day than before administration in gentamicin treated group ($p < 0.05$), but there was significant increase at the 1st day than before administration in ethylene glycol treated group ($p < 0.05$). The urinary GGT (gamma glutamyl transpeptidase) and GGT/creatinine were significantly increased at the 1st day after administration in gentamicin treated group ($p < 0.05$). But in ethylene glycol

treated group there was no significant change. The value of FENa(fractional excretion of sodium) was significantly increased at the 3rd day after administration in gentamicin treated group and the 1st day after administration in ethylene glycol treated group($p<0.05$).

These results suggest that FENa was a good parameter of renal function in dogs with acute renal failure.

Key words : Dog, Acute Renal Failure, FENa



감사의 글

이 논문이 완성되기까지 아낌없는 지도와 격려를 해 주신 이 경갑 교수님께 진심으로 감사드리며, 바쁘신 와중에도 저의 논문을 심사해 주신 이영재 교수님과 정 종태 교수님 그리고 평소 많은 가르침을 주신 수의학과 모든 교수님들께 깊은 감사드립니다.

대학원 생활동안 많은 도움을 준 성선이 오빠, 영수 오빠, 석곤이 오빠, 진아, 정아, 유리 그리고 바쁜 와중에도 많은 도움을 준 경표 오빠, 근형이 오빠와 현우에게도 감사의 마음을 전합니다. 항상 옆에서 많은 힘이 되어 주었던 친구들, 선배, 후배들에게 고마움을 전하며 앞날이 행복으로 가득하기를 기원합니다.

마지막으로 변함없는 사랑과 믿음으로 저를 지켜봐 주신 부모님과 가족들에게 이 모든 결실을 드리고자 합니다.