

Ochratoxin-A 및 Citrinin 중독 신부전 개에서 신장엽간동맥 혈관저항지수에 대한 도플러초음파 평가

배준우 · 성윤상 · 오태호 · 장광호 · 이근우 · 엄기동*¹

경북대학교 수의과대학

*건국대학교 수의과대학

(게재승인: 2006년 11월 6일)

Ultrasonographic Resistive Index of the Interlobar Renal Artery in Renal Failure Induced by Ochratoxin A and Citrinin Toxicosis in Dogs

Jun-woo Bae, Yun-sang Seong, Tae-ho Oh, Kwang-ho Jang, Keun-woo Lee and Ki-dong Eom*¹

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

*College of Veterinary Medicine, Konkuk University

Abstract : Pulse Doppler ultrasonographic evaluation was performed to investigate the resistive index (RI) of the interlobar renal artery in 17 dogs (32 kidneys) which were diagnosed with an acute renal failure caused by ochratoxin-A and citrinin contaminated commercial diet. RI was investigated in 7 normal beagle dogs and recovered patients. The mean of RI was resulted as 0.69 ± 0.04 in normal dog, however, significantly ($p < 0.001$) increased as 0.76 ± 0.05 in renal failure dog. But RI had no relationship with the results of blood chemistry, urine analysis, and excretory urographic image quality. From these results, even though the results of the renal function test were within a normal reference range, it was considered that RI index is more reliable to represent a damaged renal parenchyma, and may have the potential to be a useful clinical tool in monitoring of the renal function.

Key words : ultrasonography, resistive index, ochratoxin-A, citrinin, renal failure.

서 론

국내를 비롯한 아시아 각국에서 ochratoxin A와 citrinin이 오염된 건사료가 급여된 개에서 구토, 설사, 식욕저하, 무기력 증상, 급격한 체중감소 등을 주증으로 하여 급사하는 환축의 발생빈도가 높게 나타났다. 병력청취, 신체검사 및 혈액화학검사 결과 신부전증 소견이 나타났다. 질병은 급성 또는 만성적 경과를 보였으며, 약 60% 정도의 사망률을 나타냈다. 신장 조직병리 검사에서는 신세뇨관 변성과 괴사, 임파구와 형질구로 구성된 염증세포 침윤을 보이는 섬유증 및 황갈색 요결정 침착을 동반한 간질성 신염으로 나타났다. 역학조사 결과 ochratoxin A와 citrinin은 각각 태국공장에 있는 옥수수과 건사료 샘플에서 검출되었다.

Ochratoxin A는 동물사료와 사람들이 먹는 음식에서 발견되는 2차적인 진균 대사산물로서 반감기는 약 840시간이다(26,27). Ochratoxin A는 사람에서 신독성 물질로 규정되어

있으며, 발칸 신병증 (Balkan endemic nephropathy), 북아프리카 만성 간질성 신염, 거대세포핵성 간질성 신염의 원인인자로 알려져 있다(25). 동물 연구의 경우 ochratoxin A에 노출되어 근위세뇨관 위축과 신장 피질의 간질성 섬유증과 염증이 동반된 신장 질환이 발생되었다는 보고가 있다(12). Citrinin은 주로 동물사료나 사람 음식을 오염시키는 *Penicillium*과 *Aspergillus*속 진균에 의해 생산되는 2차적인 진균 대사산물이다(10). Citrinin은 다양한 동물에서 신독소 원인으로 알려져 있으며, 발칸 신병증, 'yellow rice' 중독증, 돼지 신장병증, 소의 소양증성 발열성 출혈성 증후군 유발인자로 알려져 있다(3,8-11,23).

이환견에 대한 신기능 평가 방법으로 혈구분석검사, 혈청화학치검사, 요검사, 방사선검사 및 초음파 검사가 시행되고 있다. 초음파검사의 경우 앞서 언급한 검사와 더불어 효과적인 진단방법이 될 수 있지만, 아밀로이드증, 급성과 만성 간질성 신염, 사구체성 신염, 그리고 세뇨관성 신염과 같은 몇몇 신실질 질환에서는 유사하거나 정상적인 초음파 소견을 보여 진단에 있어 제한적이다(1,22). 신장 혈류 도플러 측정법은 B모드 영상을 통한 진단을 보완하는데 유용한 방법이며, 특히 펄스

¹Corresponding author.
E-mail : eomkd@konkuk.ac.kr

도플러를 이용한 조직 내 혈류 측정을 통해 신실질의 상태를 객관적으로 데이터화 할 수 있다는 장점이 있다(15).

혈관저항지수 (resistive index, RI)는 펄스도플러에 의해 측정되는 소동맥 내 혈류에 대한 저항성을 나타내는 수치이며, 다음과 같은 계산 방법에 의해 얻어진다(13,15).

$$RI = \frac{\text{peak systolic velocity} - \text{end diastolic velocity}}{\text{peak systolic velocity}}$$

신장 손상에 의해 혈관수축물질이 방출되면 이완기 혈류는 수축기 혈류보다 더 크게 감소한다(18). 최대 수축기 혈류속도에 대한 말기 이완기 혈류속도가 상대적으로 더욱 감소하기 때문에 RI는 증가하게 된다(15). RI 측정은 실제 사용에 있어서 혈류의 속도를 측정하는 것 보다 유용한 방법이며, 이는 혈관과 초음파 빔과의 각도나 혈관 크기에 따라 혈류속도는 상쇄될 수 있기 때문이며, 신장 내 작은 혈관에서 RI 측정이 가능하기 때문이다(15). RI는 완전한 신장 기능에 대한 평가는 될 수 없지만 만성 신질환을 가진 환측에서 혈액동력학적 기능적 지표로서 밀접한 연관성을 내포하고 있다(17). 사람에서 RI 평가는 급성 신장 이식 거부반응의 조기 발견과 신질환 감별진단에 있어서 유용하다고 보고하고 있으며(2,24), 개의 경우 요관폐색과 조영제 유도성 신부전에서 RI 상승이 보고된 바 있다(5,6,20,21).

본 연구는 ochratoxin A와 citrinin 진균독소에 오염된 사료 급여에 의한 급성신부전으로 진단 받고, 치료 후 생존 병력이 있는 개에서 신동맥 RI를 측정하여 정상견과 비교하고, 일반적인 신장 평가 기준으로 사용되는 혈액검사, 요검사, 방사선검사에 나타난 결과들과의 연관성 평가와 임상적 의의를 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물

신체검사, 혈구분석검사, 혈청생화학검사, 요검사상 이상이 없는 평균 체중 9.8 kg(9.5~10.2 kg), 평균 연령 2.3세(1~3세)의 Beagle견 8두(신장 총 16개)와 진균독소 오염 사료에 의한 신부전으로 진단받고, 지속적인 치료 또는 모니터링을 받고 있는 평균 체중 4.1 kg(1.5~6.5 kg), 평균 연령 3.1세(1.3~7세)의 Maltese 8두, Shih-tzu 5두, Poodle 2두, Schnauzer 2두, 총 17두(32개 신장)를 실험동물로 사용하였다. 환측 중 2두는 신부전, 신결석 및 요관결석으로 인해 편측 신장이 절제된 상태였다. 모든 실험견은 최소 12시간 이상 금식 후 검사를 실시하였다.

질소혈증 평가

질소혈증 여부를 측정하기 위해 혈청화학치검사 및 요비중 검사를 실시하였다. 혈액 샘플은 경정맥을 통하여 채취하였으며, 혈액생화학분석기(Analyst®, HEMAGEN, USA)를 이용하여 혈청화학치검사를 실시하였다. 방광천자를 통해 채

취하였으며, 요비중 측정은 요검사 스틱(Uriscan®, YD diagnostics, Korea)으로 실시하였다. 혈청화학치 및 요비중 검사 결과에 따라 질소혈증 (BUN>30 mg/dl, Creatinine>1.5 mg/dl, U.S.G<1.030)을(14) 나타내는 환측과 그렇지 않은 환측의 RI를 비교하였다.

방사선 검사

배설성 요로조영술을 실시하기 위해 iohexol 300 mgI/ml (Omnipaque®, NYCOMED, USA)를 850 mgI/kg 용량으로 정맥투여 하였다. 방사선 촬영은 조영제 투여 전, 투여 후 즉시, 5분, 15분, 25분, 50분에 각각 실시하였다. 방사선 검사에 따른 평가항목으로는 신장 크기, 신장조영에 따른 영상의 질에 대한 평가를 실시하였다. 신장 크기는 제2번 요추 길이에 대한 신장 세로 길이 비율로 나타내었으며, 정상 신장 크기인 2.5~3.5 L2를 기준하여 크기가 2.5 L2 미만인 것과 2.5 L2 이상인 것에 대한 RI를 비교하였다(7). 배설성 요로조영술에서 보이는 신장 조영상 질은 4단계로 나누었으며 (4), 그 단계는 다음과 같다. Grade 1은 신조영상만 보이는 경우, Grade 2는 신조영상이 나타난 후 신우만 보이는 경우, Grade 3은 신조영상이 나타난 후 신우와 신장오목이 불분명하게 보이는 경우, Grade 4는 신조영상이 나타난 후 신우와 신장오목이 분명하게 보이는 경우로 하였으며, 이들 분류 단계에 따른 RI를 비교평가 하였다 (Fig. 1).

도플러초음파를 이용한 RI 평가

펄스도플러와 색도플러 검사가 가능한 초음파 기기

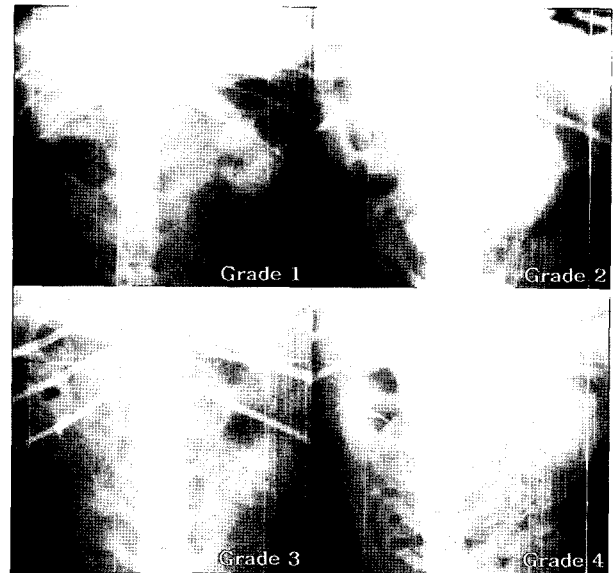


Fig. 1. Excretory urographic image quality.

Grade 1; Only nephrogram showed.

Grade 2; The renal pelvis found by contrast medium following nephrogram.

Grade 3; The renal pelvis and shape of renal recesses imaged indistinctly following nephrogram.

Grade 4; The renal pelvis and renal recesses identified distinctly following nephrogram.

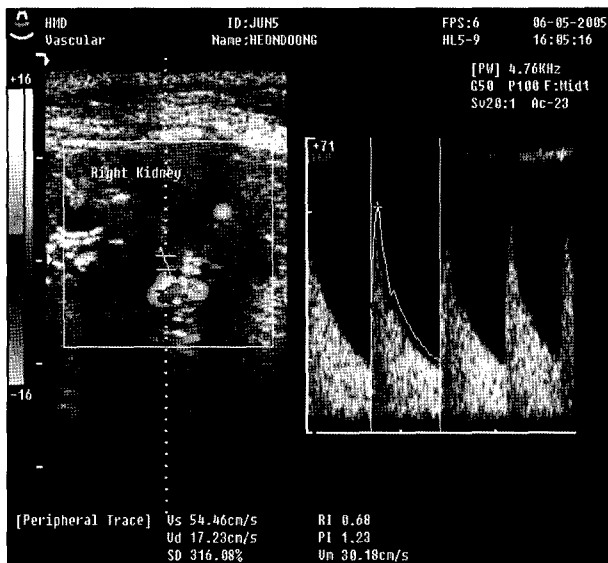


Fig 2. Typical waveform strips obtained by pulsed-wave Doppler in normal dogs. Ultrasonographic scanning of renal interlobar artery (arrow).

(SonoAce 8800®, Medison, Korea)을 사용하였으며, 탐촉자는 7.5 MHz (Medison, Korea) 선형 탐촉자를 이용하였다. 혈액학적 수치에 대한 평가는 내장된 소프트웨어를 이용 자동 측정되는 데이터를 이용하였다. 동물을 양와위로 보정한다음 탐촉자를 움직여 신장 엽간동맥(interlobar artery)을 확인 후 혈류의 도플러 파형이 3개 이상 일관성을 보이는 시점에서 자동 계산되는 RI를 3회 측정하여 얻은 평균값을 결과로 이용하였다 (Fig 2).

자료 분석

각각의 항목들은 평균±표준편차로 나타내었다. 결과분석과 상호 통계 유의성은 Student's t-test로 검정하였으며 $p < 0.05$ 의 유의성만을 통계학적 차이로 인정하였다.

결 과

정상견과 환축 RI

정상견 RI는 0.69 ± 0.04 , 환축 RI는 0.76 ± 0.05 로 환축에서 정상견에 비해 유의성 있는 증가 ($p < 0.001$)를 보였다 (Table 1).

질소혈증 유무에 따른 환축 RI

질소혈증이 있는 환축은 총 2두 (신장 4개) RI는 0.78 ± 0.04 , 질소혈증이 없는 환축은 총 15두 (신장 28개) RI는 0.75 ± 0.05 로 나타났으며, 질소혈증 유무에 따른 RI 값은 서로 유의적인 차이가 나타나지 않았다 (Table 2).

신장 크기에 따른 환축 RI

신장 크기가 2.5 L2 미만인 경우는 총 18개로 RI는 0.76

Table 1. RI of normal and patient dogs

Group	Nos. of Kidney	Mean (RI±SD)
Normal	16	0.69 ± 0.04
Patients	32	$0.76 \pm 0.05^*$

* $p < 0.001$

Table 2. RI of azotemic patient dogs

Group	Nos. of Kidney	Mean (RI±SD)
Non-azotemic	28	0.75 ± 0.05
Azotemic	4	0.78 ± 0.04

Table 3. RI of patient dogs according to the kidney size

Group	Nos. of Kidney	Mean (RI±SD)
≥ 2.5 L2	14	0.75 ± 0.04
< 2.5 L2	18	0.76 ± 0.05

L2: The length of the 2nd lumbar vertebral body

Table 4. RI of patient dogs according to the excretory urographic image quality

Grade	Nos. of Kidney	Mean (RI±SD)
Grade 1	4	0.78 ± 0.04
Grade 2	14	0.75 ± 0.06
Grade 3	11	0.75 ± 0.04
Grade 4	3	0.77 ± 0.01

± 0.05 로 나타났다. 2.5 L2 이상인 경우는 총 14개였고, 모두 정상적인 크기 (2.5~3.5 L2)를 보였으며 RI는 0.75 ± 0.04 로 나타났다. 신장 크기에 따른 RI는 서로 유의적인 차이가 나타나지 않았다 (Table 3).

영상질에 따른 환축 RI

Grade 1은 총 4개의 신장에서 보였고 RI는 0.78 ± 0.04 , Grade 2는 총 14개의 신장에서 보였고 RI는 0.75 ± 0.06 , Grade 3은 총 11개의 신장에서 보였고 RI는 0.75 ± 0.04 , Grade 4는 총 3개의 신장에서 보였으며 RI는 0.77 ± 0.01 로 나타났다. 각 Grade간 유의적인 차이는 없었다 (Table 4).

고 찰

초음파검사는 혈액화학검사, 요검사, 방사선검사와 더불어 신부전의 일반적인 진단법으로 이용되고 있다. 그러나 일반 초음파 검사 소견들인 고에코성 신피질, 이질성 신피질, 그리고 신장 내 광물질 침착, 결석 등은 신장 RI 변화와 관련성이 없는 것으로 보고되고 있으며(14,21). 또한, 급성 신부전증에서는 일반초음파 검사에서 정상을 보이는 경우가 많아 색도플러를 이용한 RI 값을 확인하는 간접적인 평가가

이루어지고 있다(14).

개에서 신장 엽간동맥의 정상 RI는 평균 0.62 ± 0.05 , 사람에서 정상 신장 RI는 $0.58 \sim 0.63 \pm 0.05$ 로 보고되었다(16-19). 개와 사람 신장 RI는 최고 0.70 이하를 정상으로 보고 있으며, RI 값이 0.70 초과하는 경우 신실질내 질병과 기타 신기능 이상으로 인한 신장 혈관 저항성 증가로 볼 수 있다(19,20). 본 실험에서 정상 신장의 평균 RI는 다소 높게 나타났으나 정상 범위인 0.70 이하를 보였으며, 신부전증 환축에서는 유의적인 증가를 나타냈다. 이는 환축의 신장 혈관 저항성 증가가 신장 혈류 감소로 이어질 수 있고, 지속적인 신장 손상이 진행될 수 있음을 판단할 수 있다.

신부전증에서 질병 발생 부위가 신장 기능 이상의 정도보다 RI에 더욱 심각한 영향을 줄 수 있다(21). 신전성 급성신부전을 제외한 급성 세뇨관 괴사증, 급성 세뇨관 간질성 신부전, 급성 신세뇨관 괴사, 혈관염 및 혈관병증 등에서 RI 증가가 있음이 보고되었다(20,21). 그러나 중증 신질환에서 BUN 또는 creatinine치 상승은 신장 RI와 직접적인 관련성이 없는 것으로 보고되고 있으며(14). 본 실험에서도 질소혈증을 가진 경우 다소 높은 RI를 보였으나 유의적인 차이가 인정되지 않았다.

정상 신장 크기는 2번 요추길이 2.5~3.5배이며 만성 신장 손상이 있는 경우 신실질 감소로 신장 크기는 감소할 수 있다. 본 실험에서 정상 크기를 보이는 신장과 크기가 감소한 신장사이에 RI 유의성이 없는 것으로 보아, 신장 크기만으로 실질 내 병변 유무를 확인하거나 기능평가에 대한 예측을 예측할 수 없다는 결론을 얻을 수 있었다.

배설성 요로조영술은 신장의 혈류, 사구체 여과 기능, 요배출로의 상태 등을 알 수 있는 신기능 검사법으로 인정되고 있다(4). 본 실험에서 배설성 요로조영술 등급에 따른 RI 차이는 인정되지 않았다. 이는 요로조영술 결과 정상적인 신장의 크기와 방사선 영상의 질을 나타낸다 하더라도 현재 신장 기능이 정상적이라 판단할 수 없으며, RI 평가와 더불어 환축 예후를 신중하게 판단해야 할 것으로 사료된다.

Ochratoxin A와 citrinin에 의한 신부전이 있는 개에 있어서 신동맥 RI에 관한 평가는 현재까지 보고되어 있지 않으며, 혈액검사, 요검사, 방사선 검사 결과와 RI 관련성도 알려져 있지 않은 실정이다. 본 실험 결과, 일반 신장기능 평가 기준인 혈액 검사, 요검사, 방사선검사 결과와 연관성이 없었으나, 진균독소에 의한 신부전증을 진단받은 환축 RI는 정상견과 비교하여 유의성 있는 증가를 나타내는 것을 알 수 있었다. 현재, 국내에서 ochratoxin A와 citrinin에 의해 급성신부전을 진단받고 치료중인 환축을 위한 일반적인 신기능 검사법으로 혈액검사, 요검사, 방사선 검사, 일반초음파 검사가 실시되고 있다. 이와 더불어 도플러 초음파를 이용한 신동맥에서 RI 측정 또한 점진적인 신실질 손상 여부를 판단할 수 있는 방법이라 사료되며, 신장 기능에 대한 예후평가와 모니터링에 있어 유용한 임상 진단기법이 될 수 있을 것으로 판단된다.

결론

진균독소인 ochratoxin A와 citrinin에 오염된 사료 섭취에 따른 신부전증을 진단받고, 치료를 통해 생존한 환축 17두(신장 32개)에 대하여 펄스도플러초음파를 이용하여 신장엽간동맥의 RI를 측정하고, 정상 비굴견 8두(신장 16개)와 비교하였으며, 또한 임상적 유용성을 평가하고자 신장 기능검사 평가기준인 혈청화학치검사, 요검사, 방사선검사 결과와 비교하였다. 정상견 RI는 0.69 ± 0.04 , 환축 RI는 0.76 ± 0.05 로 서로 유의성 있는 차이를 보였다($p < 0.001$). 질소혈증 유무, 신장 크기, 그리고 배설성 요로조영술에서 나타나는 영상의 질과 RI 사이에는 유의적인 차이가 나타나지 않았다. 이상의 결과를 통해 도플러 초음파를 이용한 신동맥 RI 측정은 신실질의 손상을 판단할 수 있는 신뢰성 있는 방법중 하나이며, 신장 기능에 대한 모니터링에 있어서 유용한 임상 진단 기법이 될 수 있을 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Biller DS, Bradley GA, Partington BP. Renal medullary rim sign: ultrasonographic evidence of renal disease. *Vet Radiol* 1992; 33: 286-290.
2. Brkljacic B, Drinkovic I, Sabljari-Matovinovic M, Soldo D, Morovic-Vergles J, Vidjak V, Hebrang A. Intrarenal duplex Doppler sonographic evaluation of unilateral native kidney obstruction. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 197-204.
3. Castegnaro M, Chernozemsky IN, Hietanen E, Bartsch H. Are mycotoxins risk factors for endemic nephropathy and associated urothelial cancers? *Arch Geschwulstforsch* 1990; 60: 295-303.
4. Choi J, Lee H, Chang D, Lee K, Eom K, Lee Y, Choi M, Yoon J. Effect of dopamine on excretory urographic image quality and the prevention of contrast-induced nephropathy in dogs. *J Vet Med Sci* 2001; 63: 383-388.
5. Daley CA, Finn-Bodner ST, Lenz SD. Contrast induced renal failure documented by color-Doppler imaging in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1994; 30: 33-37.
6. Dodd GD, Kaufman PN, Bracken RB. Renal arterial duplex Doppler ultrasound in dogs with urinary obstruction. *J Urol* 1991; 145: 644-646.
7. Feeney DA, Thrall DE, Barber DL, Culver DH, Lewis RE. Normal canine excretory urogram: effects of dose, time, and individual dog variation. *Am J Vet Res* 1979; 40: 1596-1604.
8. Griffiths IB, Done SH. Citrinin as a possible cause of the pruritis, pyrexia and haemorrhagic syndrome in cattle. *Vet Rec* 1991; 129: 113-117.
9. Hanika C, Carlton WW, Tuite J. Citrinin mycotoxicosis in the rabbit. *Food Chem Toxicol* 1983; 21: 487-493.
10. Jimenez M, Mateo R, Querol A, Huerta T, Hernandez E. Mycotoxins and mycotoxigenic moulds in nuts and sunflower seeds for human consumption. *Mycopathologia* 1991; 115: 121-127.
11. Krogh P, Hasselager E, Friis P. Studies on fungal nephrotoxicity. 2. Isolation of two nephrotoxic compounds from *Penicillium viridicatum* Westling: citrinin and oxalic acid. *Acta Pathol Microbiol Scand [B]* 1970; 78: 401-413.

12. Krogh P. Role of ochratoxin in disease causation. *Food Chem Toxicol* 1992; 30: 213-224.
13. Mastorikou I, Robbins ME, Bywaters T. Resistance and pulsatility Doppler indices: how accurately do they reflect changes in renal vascular resistance. *Br J Radiol* 1993; 66: 577-580.
14. Morrow KL, Salmon MD, Lappin MR. Comparison of the resistive index to clinical parameters in dogs with renal disease. *Vet Radiol Ultrasound* 1996; 37: 193-199.
15. Nelson TR, Pretorius DH. The Doppler signal: where does it come from and what does it mean? *AJR* 1988; 151: 439-447.
16. Nyland TG, Fisher PE, Doverspike M, Hornof WJ, Olander HJ. Diagnosis of urinary tract obstruction in dog using duplex Doppler ultrasonography. *Vet Radiol Ultrasound* 1993; 34: 348-352.
17. Petersen LJ, Petersen JR, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HA. The pulsatility index and renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2060-2064.
18. Pollard R, Nyland TG, Bernstein L, Gregory CR, Hornof WJ. Ultrasonographic evaluation of renal autografts in normal cats. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40: 380-385.
19. Platt JF. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR* 1992; 158: 1035-1042.
20. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 1991; 179: 419-423.
21. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive indices with biopsy findings. *AJR* 1990; 154: 1223-1227.
22. Paltt JF, Rubin JM, Bowerman RA, Marn CS. The inability to detect kidney disease on the basis of echogenicity. *AJR* 1988; 151: 317-319.
23. Saito M, Enomoto M, Tatsuno T, Uruguchi K. Yellowed rice toxins: luteoskyrin and related compounds, chlorine-containing compounds, citrinin and citreoviridin. In: *Microbial toxins*, 6th ed. New York: Academic Press. 1971: 299-380.
24. Townsend RR, Tomlanovich SJ, Goldstein RB, Filly RA. Combined Doppler and morphologic sonographic evaluation of renal transplant rejection. *J Ultrasound Med* 1990; 9: 199-206.
25. Vrabcheva T, Petkova-Bocharova T, Grosso F, Nikolov I, Chernozemsky IN, Castegnaro M, Dragacci S. Analysis of ochratoxin A in foods consumed by inhabitants from an area with Balkan endemic nephropathy: a 1 month follow-up study. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 2404-2410.
26. Walker R. Risk assessment of ochratoxin: current views of the European Scientific Committee on Food, the JECFA and the Codex Committee on Food Additives and Contaminants. *Adv Exp Med Biol* 2002; 504: 249-255.
27. Wolf G. Ochratoxin A: contamination of Foods and Consumer Exposures. *Arch Lebensmittelhygiene* 2000; 51: 81-128.