

신혈관성 고혈압의 선별 검사로써 조영초음파검사의 역할

연세대학교 의과대학 심장내과¹, 영남대학교 의과대학 순환기내과²
 임세중¹·안정아¹·김현주¹·윤세정¹·홍그루²
 강석민¹·최동훈¹·하종원¹·정남식¹

Contrast-enhanced Ultrasound as a Screening Method of Renovascular Hypertension

Se-Joong Rim, M.D.¹, Jeong-Ah Ahn, R.N.¹, Hyun-Joo Kim, R.N.¹, Se-Jung Yoon, M.D.¹,
 Geu-Ru Hong, M.D.², Seok-Min Kang, M.D.¹, Donghoon Choi, M.D.¹,
 Jong-Won Ha, M.D.¹, Namsik Chung, M.D.¹

¹Cardiology, Yonsei University, Seoul, Korea

²Cardiology, Youngnam University, Daegu, Korea

ABSTRACT

Background : Microbubbles behave like RBC in microvasculature, therefore we can measure myocardial blood flow by measuring velocity of microbubbles using ultrasound. We hypothesized that abnormal renal blood flow from renal artery stenosis can be measured using contrast-enhanced ultrasound(CEU). **Methods :** Renal blood flow was measured using CEU in 38 patients(18 males, 52±19 years) with suspected renal artery stenosis (unilateral stenosis 25, bilateral stenosis 3, no stenosis 10), at rest and during intravenous infusion of dopamine(2.5 µg·kg⁻¹·min⁻¹). In both kidneys, refilling rate(β) of microbubbles after high-power destruction was assessed using low mechanical-index Power Pulse Inversion(HDI 5000, Philips) during continuous infusion of microbubbles. **Result :** Microbubble velocity(β) in the kidney with renal artery stenosis was significantly lower than the velocity in the kidney with patent renal artery(0.60±0.33 vs 0.81±0.38, p<0.05). During increased renal blood flow with dopamine, significant difference in β was also observed between diseased and control kidney(0.81±0.28 vs 0.99±0.37, p<0.05). In patients with unilateral stenosis, more prominent differences in β between diseased and control kidney were observed(0.59±0.36 vs 0.84±0.43, p<0.05 at rest and 0.76±0.25 vs 1.01±0.32, p<0.005 during dopamine infusion). Using β<0.55 as a cutoff value, sensitivity was 76%, specificity was 52% for the detection of renal artery stenosis. **Conclusions :** Abnormal renal blood flow can be measured using CEU in patients with renal artery stenosis. CEU may be useful in screening of renal artery stenosis. (**Korean Hypertension J 2005;2:5-10**)

Key Words : contrast-enhanced ultrasound, renal artery stenosis, dopamine

서 론

신혈관성 고혈압의 선별 검사로 duplex Doppler 검사,

주관책임저자 : 임세중, 135-720, 서울시 강남구 도곡동 146-92
 영동세브란스병원 심장내과
 Tel : (02) 3497-3310, Fax : (02) 3463-3882,
 E-mail : sejoong@yumc.yonsei.ac.kr
 * 이 연구는 2003년 대한고혈압학회 산학협동연구비의 지원으로 이루어졌음.

renogram, 또는 computer tomography, magnetic resonance imaging 등이 사용되고 있으나 duplex Doppler 검사는 숙련된 기술이 필요하며 시간이 오래 걸리고 renogram은 정확성이 떨어지며 radiation에 노출되게 된다. Computer tomography는 radiation 또는 iodine dye에 의한 합병증의 가능성이 있고, computer tomography 및 magnetic resonance imaging은 신혈관 협착의 기능

적인 의의는 알 수 없고 단지 해부학적인 협착 정도의 정보만을 준다. 따라서 신혈관성 고혈압의 screening 검사로 해가 없이 비관혈적이고 재차 검사가 쉬우며 해부학적으로 신혈관의 협착 뿐만 아니라 이에 의한 기능상의 의의까지 알아낼 수 있는 검사가 요구된다고 하겠다. 조영초음파로 신장자체의 혈류를 검사하는 방법은 기술적으로 어렵지 않으며 환자에게 전혀 해가 없어 여러 번 반복이 가능하므로 이를 이용하여 신혈관성 고혈압을 진단할 수 있다면 실제 임상에서 선별 검사에 이용될 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 조영초음파를 이용하여 신혈관 협착에 의한 신장의 혈류의 저하를 진단할 수 있는지 알아보고 진단 기준을 제시해보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

고혈압이 있는 15세 이상의 성인으로 신혈관 협착을 진단하기 위하여 신동맥 혈관조영술을 시행한 38명의 환자(남자 18명, 평균 52±19세)를 대상으로 하였으며 혈관성 병변이 외에 만성 신부전 (serum creatinine >2.5mg/dL), 신장에 해부학적 병변(종양, 낭종, 요로폐쇄 등)이 있는 경우는 제외하였다.

2. 조영초음파검사의 기술적 방법 및 분석

prone position에서 양측 신장에서 초음파 검사를 시행하여 신장의 혈류를 측정하였다. 초음파조영제인 micro-

bubbles은 PESDA(perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin)을 이용하여 정맥으로 일정한 속도로 주입하였다.^{1,2)} PESDA는 8mL의 perfluoropropane (MW 188 g/mol), 12mL의 5% dextrose water, 4mL의 5% human albumin을 이용하여 제작하였다. 혼합용액을 전자기계적으로 80초간 sonication하였다. (550W: 최대출력의 25%) PESDA를 0.05mL/kg의 비율로 100mL의 생리식염수에 섞어서 0.5~15mL/min의 한도내에서 신장에 적절한 조영이 나오는 속도로 정주하였다. 초음파기는 Philips의 HDI5000을 이용하여 low mechanical index power pulse inversion technique을 이용하여 acoustic intensity의 digital data를 얻고 이를 magnetic disc에 저장하여 off-line으로 HDI lab(ATL)에서 분석하여 신혈류에 대한 정보를 구하였다(Fig 1, 2).

3. 연구진행

안정시에 조영초음파 검사를 양측 신장에서 시행하고 같은 방법으로 dopamine을 low dose(2.5 µg·kg⁻¹·min⁻¹)으로 주입하면서 혈류를 증가시켜 5분 후에 양측 신장에서 혈류의 변화를 관찰하였다.

4. 신동맥 협착의 진단

신혈류의 저하를 유발시킬 수 있는 의미 있는 신혈관의 협착(>70% diameter stenosis)을 진단하기 위하여 an-giography를 시행하고 협착정도를 측정하였다.

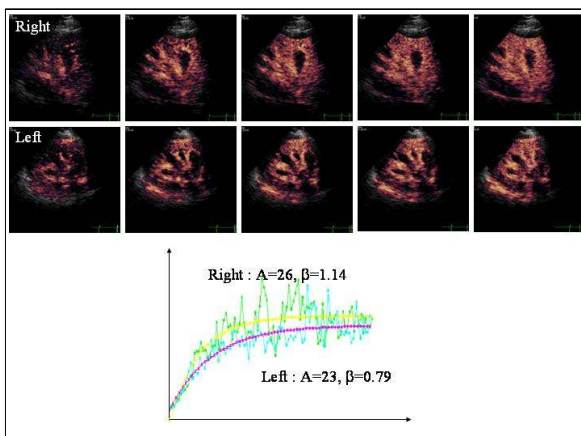


Fig. 1. Contrast-enhanced ultrasound (CEU) imaging of both kidneys and corresponding time-videointensity curves in a patient with left renal artery stenosis of moderate degree. CEU shows decreased β in diseased kidney.

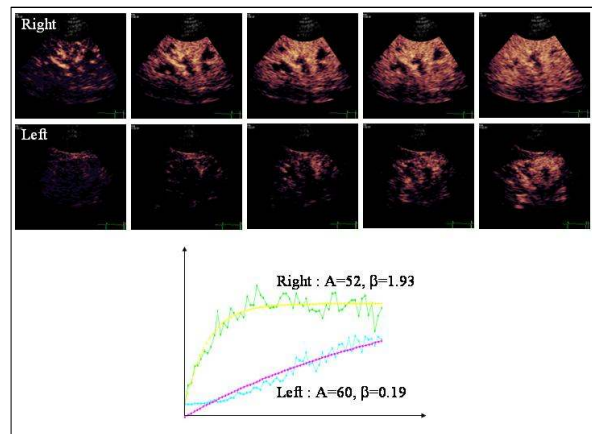


Fig. 2. CEU findings in a patient with very severe stenosis in left renal artery. Markedly decreased β was observed in time-videointensity curve of diseased kidney.

5. 통계

데이터는 평균표준편차로 표시하였다. 대상군의 비교는 Student's t-test를 사용하였으며 p는 0.05 미만을 의미 있게 보였다.

결 과

신동맥 조영술상 diameter stenosis 70%이상은 총 38명의 환자 중 unilateral stenosis 25명, bilateral stenosis

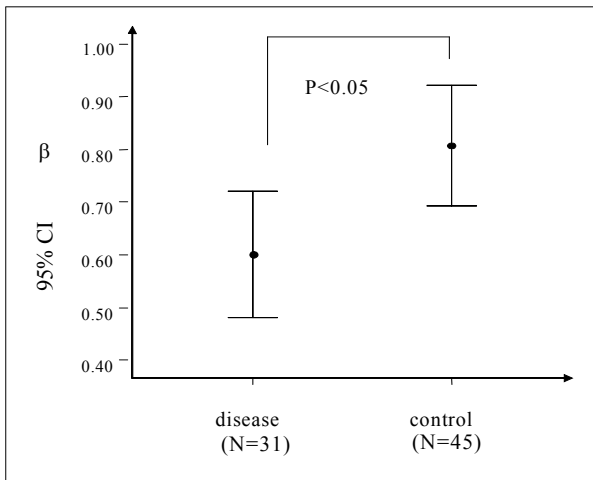


Fig. 3. Microbubble velocity in diseased and control kidney. Microbubble velocity(β) in the kidney with renal artery stenosis was significantly lower than the velocity in the kidney with patent renal artery(0.60 ± 0.33 vs 0.81 ± 0.38 , $p<0.05$). (CI: confidence interval)

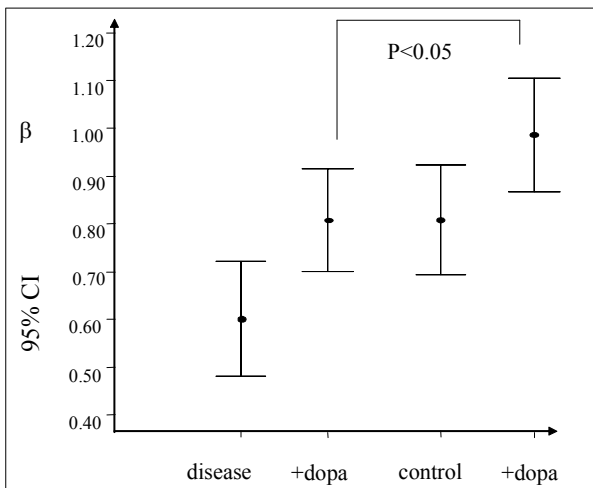


Fig. 4. Microbubble velocity in diseased and control kidney during intravenous infusion of dopamine. With increased renal blood flow with dopamine, significant difference in β was also observed between diseased and control kidney(0.81 ± 0.28 vs 0.99 ± 0.37 , $p<0.05$). (CI: confidence interval, dopa: dopamine)

Table 1. Baseline characteristics

Sex (male:female)	18:20
Age (years)	52±19
Smoking history	
None	27 (71%)
Current smoker	7 (18%)
Ex-smoker	4 (11%)
Serum creatinine (mg/dL)	1.11±0.46
Coronary artery disease	
None or minimal	20 (53%)
1 vessel disease	6 (16%)
2 vessel disease	6 (16%)
3 vessel disease	6 (16%)
Stroke history	2 (5%)
Diabetes	7 (18%)
Peripheral artery disease	2 (5%)
Hyperlipidemia	12 (32%)
Hypertension	38 (100%)
Blood pressure	
Systolic (mmHg)	148.2±24.2
Diastolic (mmHg)	89.3±16.7
Antihypertensive medications	
Number of drugs	2.6±1.1
ACEi	16 (42%)
ARB	9 (24%)
Diuretics	18 (47%)
Beta blockers	26 (68%)
Calcium antagonists	24 (63%)
Alpha blocker	4 (11%)
Renal angiography	
Normal or minimal	10 (26%)
Unilateral stenosis	25 (66%)
Bilateral stenosis	3 (8%)

ACEi: ACE inhibitors, ARB:angiotensin receptor antagonists

3명, no stenosis 10명이었다(Table 1). 신혈관 협착이 있는 신장에서의 미세기포의 속도는 정상혈관이 분포하는 신장에 비하여 의미 있게 감소되어 있었으며(0.60 ± 0.33 vs 0.81 ± 0.38 , $p<0.05$) (Fig. 3), dopamine 투여 후에 신장의 혈류는 증가하였으며 역시 혈관 협착이 있는 신장과 정상 신장 간에 의미 있는 차이를 관찰할 수 있었다(0.81 ± 0.28 vs 0.99 ± 0.37 , $p<0.05$)(Fig. 4). 그러나 dopamine 투여에 따른 혈류의 증가율은 협착혈관과 반대 혈관에서 의미있는 차이가 없었다($149\pm 75\%$ vs $146\pm 91\%$, $p=0.9$). 안정 시의 <0.55 를 기준으로 하여 신혈관 협착의 진단에 대한 sensitivity는 76%, specificity는 52%이었다. Unilateral stenosis 환자만을 대상으로 하여 협착 혈관과 반대측의 정상혈관을 비교하였을 때 미세기포 속도의 값 차이는 더욱 현저하였다(0.59 ± 0.36 vs 0.84 ± 0.43 ,

Table 2. Characteristics of patients with renal artery stenosis

	Renal artery stenosis (unilateral or bilateral, n=28)	Control (n=10)	p
Sex (male:female)	13:15	7:03	ns
Age (years)	57.0±21.8	50.9±14.6	ns
Smoking history	9(32%)	2(20%)	ns
Serum creatinine (mg/dL)	1.17±0.44	0.91±0.50	ns
Coronary artery disease	14(58%)	4(40%)	ns
Stroke history	2(7%)	1(10%)	ns
Diabetes	5(18%)	2(20%)	ns
Peripheral artery disease	2(7%)	0	ns
Hypertlipidemia	7(25%)	5(50%)	ns
Hypertension	28(100%)	10(100%)	ns
Blood pressure			
Systolic (mmHg)	147±22	151±30	ns
Diastolic (mmHg)	89±17	90±16	ns
Antihypertensive medications			
Number of drugs	2.6±1.0	2.8±1.2	ns
% stenosis in angiography	80.8±9.5		
β in renal CEU			
Diseased artery	0.59±0.36 (unilateral)		
	0.64±0.19 (bilateral)		
Control artery	0.84±0.43 (unilateral)	0.77±0.31	

CEU: contrast enhanced ultrasound

p<0.05 at rest and 0.76±0.25 vs 1.01±0.32, p<0.005 during dopamine infusion).

고 찰

1. 조영초음파를 이용한 조직내 관류의 측정

조영초음파에 사용되는 미세기포는 그 농도에 비례하여 videointensity가 1차의 관계(linear relationship)로 증가하며,³⁾ MRI나 CT등에 사용되는 조영제와는 달리 세포 내나 조직의 간질 내로 확산되지 않고 혈관 내에만 존재하고, 정맥으로 연속 주입할 경우 혈액 내 농도를 일정하게 유지할 수 있는 특징이 있다.⁴⁾ 강한 mechanical index의 초음파에 의해 미세기포가 파괴되는 성질을 이용하여 영상평면내의 조영제를 초음파를 이용하여 파괴한 후 미세기포가 다시 혈류를 따라 영상평면 내로 점차 들어오게 한다. 따라서 미세기포에 의한 videointensity는 거의 0에 가깝게 감소했다가 점차 회복되게 된다. 이와 같은 destruction-refilling시기의 time-intensity curve를 이용하여 혈류량을 측정할 수 있다.⁴⁾ 즉, time-intensity data를 이용하여 $y = A(1 - e^{-\beta t})$ [y ; videointensity, t ; time, A ; peak videointensity,

β ; rate constant of rise in videointensity] 식에서 산출해낸 상수 peak intensity “A”는 조직내의 혈액의 분포 및 양 (blood volume)과 관련이 있으며,⁵⁾ “β”는 미세기포의 평균속도를 나타낸다. 미세혈관 내에서 미세기포와 적혈구의 움직임이 같다고 알려져 있으므로 “β”는 적혈구의 평균속도가 된다. 혈액의 용적과 속도의 산출량 즉 $A \times \beta$ 가 조직의 혈류가 된다.^{6,7)} 이와 같은 비관혈적인 혈류량 측정은 심장뿐만 아니라 골격근, 뇌,⁸⁾ 피부 등 여러 장기에 다양하게 이용될 수 있다.

2. 신장혈관 협착의 진단에 있어 조영초음파의 응용

Wei⁹⁾등은 개를 이용한 동물실험에서 신동맥협착의 진단에 있어 조영초음파가 사용될 수 있는 가능성을 제시한 바 있다. 즉 신동맥을 수술적으로 노출시켜 인위적으로 stenoser를 이용하여 다양한 정도의 의미 있는 협착을 유도하였다. 이들은 협착의 정도에 따라 조영초음파를 이용한 혈류 측정의 여러 변수 중 특히 β값이 차이가 남을 증명하여 조영초음파를 실제로 임상에 적용할 수 있는 기초적인 자료를 제공하였다. 본 연구에서는 임상적으로 신동맥협착유무를 혈관조영술을 이용하여 확진하고 조영초음파로 얻어진 결

과와 비교하여 임상에 사용될 수 있는 근거를 제공하고자 하였다.

3. 신혈류의 측정에 의한 신혈관 협착의 진단

심장에서 관상동맥의 협착을 진단하기 위해서는 매우 심한 협착이 아닌 이상 부하검사 즉, 운동이나 혈관확장제 또는 inotropic agent 등의 투여가 필요하다. 그 이유는 autoregulation에 의해서 관상동맥의 협착이 90%이상으로 심하지 않은 경우는 관상동맥의 혈류가 정상으로 유지되며 이에 따라 안정 시 시행한 검사, 즉 안정시의 심전도, 심초음파, 심관류스캔등은 정상으로 나타나게 된다. 따라서 부하를 가하여 상기 검사상의 이상을 유발함으로써 50%~90%의 관상동맥 협착의 진단이 가능해 지는 것이다. 그러나 신혈관 협착의 경우에도 부하검사가 필요한지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. Renogram을 시행할 때 captopril을 투여하기도 하나 이는 심장의 경우와는 기전이 다르다. May 등은¹⁰⁾ 개에서 협착에 따른 혈류와 관류압의 변화를 측정하였는데, 신장에서는 심장과는 다르게 협착의 정도가 70%이상인 경우에 이미 안정시 혈류가 감소하는 것을 증명하였다. 따라서 안정시 조영초음파를 이용하여 혈류를 측정함으로써 신동맥의 협착을 진단하는 것이 가능하리라는 것을 생각할 수 있다. 본 연구에서 75%이상의 협착을 조영초음파검사를 이용한 안정시 혈류의 측정으로 진단하고자 하여 $\beta < 0.55$ 를 기준점으로 할 때 sensitivity는 76%, specificity는 52%의 결과를 얻을 수 있었다. Beta값은 환자의 혈액학에 영향을 받으므로 개체간에 정상치가 다를 수 있으므로 beta의 절대값 만으로 신혈관협착을 예측하는 데는 한계가 있을 수 있다. 따라서 본 연구에서 unilateral stenosis가 있는 환자를 대상으로 양측을 비교하였을 때 더 명확한 차이를 보임을 알 수 있었고 이러한 환자에서 CEU가 더 유용할 것으로 생각할 수 있다.

4. dopamine 투여와 신혈관협착시 혈류의 변화

신혈관에 협착이 있는 경우 dopamine을 투여했을 때 정상혈관에 비하여 다른 변화를 보일지에 대해서는 아직 연구되어 있는 바가 없다. 심장의 경우와 마찬가지로 협착이 있는 경우 혈관확장제에 의한 혈류의 증가가 둔화되지 않을까 하고 쉽게 생각해 볼 수도 있겠다. 그러나 본 연구의 결과에서는 dopamine투여에 의해 그 증가폭에 의미있는 차이를 발견할 수 없어 진단적인 도움이 되지 못했고 오히려 신동맥의 협착이 있는 경우 dopamine에 의한 혈류의 증가 폭이 더 컸다. 그 가능한 기전으로는 신혈관의 협착이 일어나면

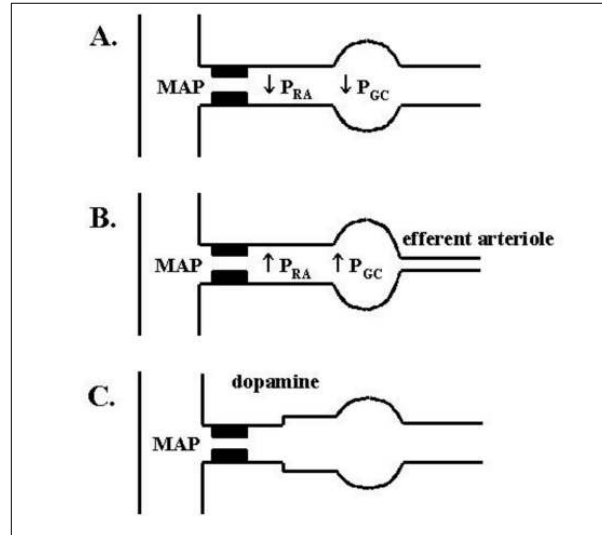


Fig. 5. The effect of renal stenosis on intrarenal pressures. Upon the development of the stenosis in renal blood vessel, the perfusion pressure in the renal artery is decreased (Fig. 5A), consequently, the hydrostatic pressure of glomerulus is decreased whereas the glomerular filtration rate is decreased. When the perfusion pressure of the afferent arteriole is decreased, renin is increased, and due to the increase of angiotensin II, the contraction of the efferent arteriole occurs, and the secondarily, the hydrostatic pressure of glomerulus is maintained, and the reduction of the glomerular filtration rate is prevented (Fig. 5B). At that time, injected dopamine at a low concentration, both afferent arteriole and efferent arteriole become dilated, and thus the possibility that the rate of increase is higher than normal blood vessel (Fig. 5C). (MAP; mean arterial pressure, PGC: glomerular capillary pressure, PRA: renal artery pressure)

신동맥의 관류압이 감소하고(Fig. 5의 A), 이에 따라 사구체의 hydrostatic pressure도 감소하여 glomerular filtration rate도 감소하게 된다. Afferent arteriole의 관류압이 감소하면 renin이 증가되며 angiotensin II의 증가에 의해 efferent arteriole의 수축이 일어나 이차적으로 사구체의 hydrostatic pressure를 유지시켜 glomerular filtration rate의 감소를 방지하게 된다(Fig. 5의 B). 이때 dopamine을 낮은 농도로 주입하면 afferent arteriole과 efferent arteriole 모두를 확장시키므로 정상 혈관 때에 비하여 증가폭이 클 가능성이 있다(Fig. 5의 C). 그러나 이와 같은 신동맥 협착이 있는 경우 dopamine의 생리적 작용 및 진단적 가치에 대하여 좀더 연구가 필요하다고 생각된다.

5. 결론

조영 초음파를 이용하여 신혈관성 고혈압의 선별 검사가 가능하며 전술한 대로 인체에 해가 없이 비침습적으로 쉽게 반복이 가능하고 기술적으로도 어렵지 않게 진단이 가능할 수 있으므로 임상적인 적용이 가능하리라 본다.

요 약

REFERENCES

연구배경 :

초음파의 조영제로 사용되는 미세기포는 미세혈관에서 적혈구와 같은 방식으로 움직이므로 초음파로 미세기포의 혈관내 속도를 측정함으로써 심근의 혈류를 측정할 수 있다고 알려져 있다. 본 연구에서 신혈관협착에 의한 비정상적인 신혈류가 조영초음파검사로 진단될 수 있는 지 알아보고자 하였다.

방법 :

신혈관 협착이 의심되어 혈관조영술을 시행할 예정인 38명의 환자(남자 18명, 평균 52±19세)를 대상으로 하여 안정시와 dopamine 정주시(2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)에 조영 초음파를 이용하여 신장의 혈류를 평가하였다. 미세기포를 지속적으로 정주하면서 low mechanical index Power Pulse Inversion(HDI 5000, Philips)을 이용하여 양측의 신장에서 교대로 조영 초음파 영상을 얻었으며 high-power pulse로 미세기포가 파괴된 후 다시 채워지는 속도(β)를 구하여 양측을 비교하였다.

결과 :

신동맥조영술상 일측성 협착이 발견되었던 예가 25명, 양측성 협착 3명, 정상혈관 10명이었다. 신혈관 협착이 있는 신장에서의 미세기포의 속도는 반대측의 정상신장에 비하여 의미 있게 감소되어 있었으며(0.60 ± 0.33 vs 0.81 ± 0.38 , $p<0.05$), dopamine 투여 후에 신장의 혈류는 증가하였으며 역시 혈관 협착이 있는 신장과 정상 신장 간에 의미 있는 차이를 관찰할 수 있었다(0.81 ± 0.28 vs 0.99 ± 0.37 , $p<0.05$). $\beta<0.55$ 를 기준으로 하여 신혈관 협착의 진단에 대한 sensitivity는 76%, specificity는 52%이었다.

결론 :

신혈관협착에 의한 비정상적인 신혈류를 조영초음파를 이용하여 진단할 수 있었다. 조영초음파가 신혈관 협착성 고혈압환자의 선별검사로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

- Porter T.R. and Xie F. Transient myocardial contrast following initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses of intravenously injected microbubbles: demonstration and potential mechanisms. *Circulation* 1995; 92:2391-5.
- Porter T.R., Xie F., Kricsfeld D. and Armbruster R.W. Improved myocardial contrast with second harmonic transient ultrasound contrast response imaging in humans using intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1497-501.
- Skyba DM, Jayaweera AR, Goodman NC, Ismail S, Camarano GP, Kaul S. Quantification of myocardial perfusion with myocardial contrast echocardiography from left atrial injection of contrast: implications for venous injection. *Circulation* 1994;90:1513-21.
- Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1998;97:473-83.
- Kaul S, Jayaweera AR. Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation? *Circulation* 1997;96:719-24.
- Keller MW, Segal SS, Kaul S, Duling B. The behavior of sonicated albumin microbubbles within the microcirculation: a basis for their use during myocardial contrast echocardiography. *Circ Res* 1989;65:458-67.
- Jayaweera AR, Edwards N, Glasheen WP, Villanueva FS, Abbott RD, Kaul S. In vivo myocardial kinetics of air-filled albumin microbubbles during myocardial contrast echocardiography: comparison with radiolabeled red blood cells. *Circ Res* 1994;74:1157-65.
- Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, Couture D, Ellegala D, Mason H, Durieux M, Kassel NF, Kaul S. Quantification of cerebral perfusion with "Real-Time" contrast-enhanced ultrasound. *Circulation*. 2001;104: 2582-7.
- Wei K, Le E, Bin JP, Coggins M, Thorpe J, Kaul S. Quantification of renal blood flow with contrast-enhanced ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1135-40.
- May AG. et al. Critical arterial stenosis. *Surgery* 1963; 54:250.