

급성 저산소성 흰쥐에서 흡입마취제가 간기능에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 마취과학교실

이 귀 용

= Abstract =

The Effect of Halothane, Enflurane and Isoflurane on Hepatic Function in Acute Hypoxic Rats

Guie Yong Lee

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Ewha Womans University

The effects of halothane, enflurane and isoflurane on hepatic function in 50 Sprague-Dawley rats in the presence of acute mild hypoxic(oxygen 14%) condition were compared. Anesthetics were administered in 1 MAC halothane(1%), enflurane(2.2%), isoflurane(1.4%) with 40% oxygen for 1 hour. 24 hours later serum alanine aminotransferase(ALT) and aspartate aminotransferase(AST) measured. There were no statistically significant differences of ALT among study groups. There were significant differences of AST between hypoxic group and halothane, enflurane and isoflurane groups.

This study shows that administration of 40% oxygen with 1 MAC halothane, enflurane and isoflurane in acute mild hypoxic condition was not harmful on hepatic function.

서 론

응급수술환자에서는 여러가지 원인에 의하여 급성 저산소증을 동반하는 경우가 있다. 저산소증은 신체의 대사요구를 충족시키기에 조직으로의 산소공급이 부족한 현상으로 모든 장기에 저산소성 변화를 미칠 수 있다.

1942년 Pichotka¹⁾의 저산소증에 의한 간세포의 변화가 밝혀진 이후 저산소증자체가 간기능 및 간조직에 미치는 영향이 연구되었다²⁾³⁾⁴⁾. 또한 저산소증은 halothane에 의한 간손상의 기전에 있어 중요한 요인으로 널리 알려져 있다.

술후 간기능을 저하시키는 원인으로서는 간조직의

산소결핍, 급성 바이러스 감염, 만성 간염의 악화, halothane의 환원성(reductive) 대사에 의한 free radical형성, 수혈, 감염, 특정 약물, 패혈증, 심한 화상 등이 있다⁵⁾⁶⁾. 이중 가장 흔한 원인은 간조직의 산소결핍으로 심박출량의 감소와 저혈압, 간주위의 외과적 수술조작에 의한 간혈류 장애, 저산소증등에 의하여 유발된다.

이에 저자는 효소유도와 급식을 시키지 않은 흰쥐에서 14% 산소를 흡입시킨후 halothane, enflurane, isoflurane을 투여하여 ALT(alanine aminotransferase), AST(aspartate aminotransferase)치를 측정하여 문헌고찰과 함께 보고하여 저산소증을 동반한 응급수술환자의 마취관리에 도움이 되고자 한다.

연구대상 및 방법

체중 200~250gm내외의 흰쥐 50마리를 각각 10 마리씩 대조군, 저산소군, 저산소 흡입후 halothane, enflurane 및 isoflurane을 투여한 halothane군, enflurane군, isoflurane군의 다섯군으로 분류하였다.

모든 흰쥐는 실험전까지 사료와 물을 먹인 후 공기와 마취제의 주입구와 배출구가 설치된 40cm × 35cm × 20cm 크기의 상자에 넣어 분류군에 따라 실험하였다.

저산소성 공기(14% 산소농도)는 질소 분당 6L와 100% 산소 분당 1L를 혼합하여 OM 831(Dameca, Denmark) 산소분석기로 조절하면서 상자내로 주입하였고, 상자내에 이산화탄소의 축적을 방지하기 위하여 이산화탄소 흡수제인 Sodasorb(Genuine Wilson)을 설치하였다.

대조군은 아무 처치도 하지않았고, 저산소군은 14% 산소를 1시간 흡입시켰으며, 흡입 마취제투여군은 14% 산소를 1시간 흡입시킨 후 흰쥐에 따른 1 MAC⁷⁾(minimum alveolar concentration)의 halothane(1%), enflurane(2.2%), isoflurane(1.4%)을 Dameca 마취기를 사용하여 40% 산소와 함께 각각 Fluotec MK III(BOC), Enflurane(Cyprane), Isotec 3(Ohmeda) 기화기를 통하여 투여하였다. Halothane은 한독약품의 할로탄, enflurane과 isoflurane은 중외제약의 게로란과 포란을 사용하였다.

흰쥐들은 각성상태로 움직이고 있는 것도 있어 체온을 측정하지 못하였고 상자밖에서 가온등을 이용하여 상자내의 온도가 저하되는 것을 방지하였다.

모든 흰쥐는 실험완료 24시간 후에 개복상태하에 문맥정맥에서 채혈하여 ALT와 AST를 측정하였다.

연구결과는 평균±표준편차로 표시하였고 SAS/PC package의 Kruskal-Wallis 1-way ANOVA와 LSD test를 사용하여 p값이 0.05이하인 것을 통계적으로 유의하다고 하였다.

연구결과

1. ALT치의 변화

각군의 ALT치는 대조군 37.6±13.0IU/L 였으며

Table 1. Serum ALT and AST levels 24 hours after treatments

| Group | ALT(IU/L) | AST(IU/L) |
|------------|-----------|------------|
| Normal | 37.6±13.0 | 109.2±33.5 |
| Hypoxic | 49.0±15.5 | 136.0±41.7 |
| Halothane | 45.4±14.7 | 89.4±25.1* |
| Enflurane | 46.0±11.4 | 90.7±22.3* |
| Isoflurane | 37.3±11.9 | 86.8±24.5* |

Values are mean±SD.

*p<0.05 compared with hypoxic group.

Hypoxic : 14% O₂

Halothane : 1% halothane with 40% O₂ after 14% O₂

Enflurane : 2.2% enflurane with 40% O₂ after 14% O₂

Isoflurane : 1.4% isoflurane with 40% O₂ after 14% O₂

저산소군은 49.0±15.5IU/L, halothane군에서 45.4±14.7IU/L, enflurane군은 46.0±11.4IU/L, isoflurane군은 37.3±11.9IU/L로 저산소군, halothane군 및 enflurane군에서 대조군보다 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다.

2. AST치의 변화

각군의 AST치는 대조군이 109.2±33.5IU/L, 저산소군이 136.0±41.7IU/L, halothane군은 89.4±25.1IU/L, enflurane군은 90.7±22.3IU/L, isoflurane군은 86.8±24.5IU/L로 저산소군에 비하여 halothane군, enflurane군 및 isoflurane군에서 유의있게 감소하였다(p<0.05).

고 안

Alberu⁸⁾는 저산소증의 생화학적 변화로 에너지 생산이 감소하고 cytochrome 산소 수용체의 산소 분압이 0으로되고 산소소모율과 ATP형성이 저하됨을 보고하였다. 세포의 에너지 결핍은 조직의 glycogen함량에 관련되므로 glycogen이 거의 없는 뇌조직은 저산소증으로 일찍 손상받는 반면 근조직은 glycogen저장이 많아 회복 가능성이 높다. 따라서 무산소증후 조직사망에 이르는 시간은 뇌조직이 5분, 간조직은 50분, 골격근은 480분으로 다양하다.

술후 간기능 장애의 흔한 원인은 간조직의 산소결핍으로서 심박출량의 감소, 전신동맥압의 감소

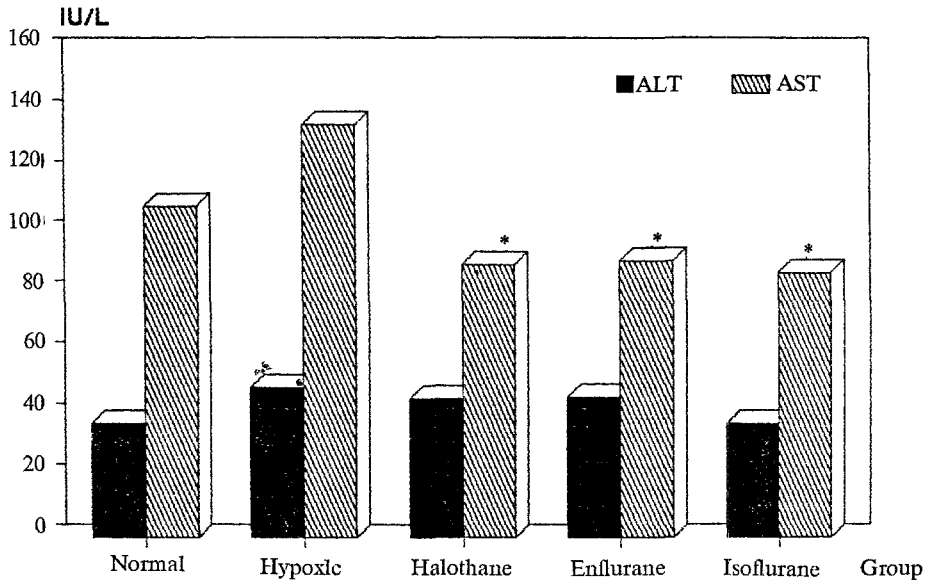


Fig. 1. Serum ALT and AST levels 24hours after exposure.

* $p < 0.05$ compared with hypoxic group

및 간혈류 공급의 국소적 장애로 생길 수 있다. 국소적 순환장애는 간주변의 외과적 조작과 심박출량의 감소에 의한다. Strunin⁹⁾은 마취제가 간세포에 직접 손상을 주기보다는 간혈류를 변화시키기 때문이며, 외과적 수술조작이 간혈류감소에 더 중요한 요인이라고 하였다. Gelman¹⁰⁾은 위절제술과 담낭제술등에서 수술조작이 마취만 시행하였을 때보다 간혈류 현저하게 저하시킴을 보고하였다.

간조직의 관류저하에 의한 산소 공급의 감소 또한 간손상을 초래하는 요인이 될 수 있다. Halothane은 심박출량을 감소시켜 간혈류를 감소시키는데¹¹⁾ 비해 enflurane은 심박출량이 감소하여도 간혈류가 비교적 잘 유지되므로¹²⁾ halothane보다 산소공급이 우수한 편이며, isoflurane은 간혈류의 변화를 거의 일으키지 않는다¹³⁾.

약물로 인한 술후 간기능장애 및 간독성에 관련된 최근의 흡입마취제로는 halothane, enflurane 및 isoflurane등이 있다. 이중 halothane은 1956년 임상에 소개된 이후 현재까지 널리 사용되고 있으며 halothane과 관련된 간기능장애 기전에 대하여 많은 연구가 보고되었다. Halothane자체는 간독성이 없으나 생체대사(biotransformation)에 의한 대사산물, 간혈류 감소 및 저산소, 일종의 과민반응 등이 알

려져 있다.

Halothane의 대부분은 산화과정을 거쳐 trifluoroacetic acid(CF_3COOH)가 형성되지만 일부는 환원과정을 거쳐 chlorodifluoroethylene($CHClCF_2$)과 chlorotrifluoroethane(CF_3CH_2Cl)이 형성된다. 저산소환경 및 효소유도시에 발생하는 환원대사물들이 간손상을 유발하는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾¹⁵⁾.

Enflurane과 isoflurane은 halothane의 20%¹⁶⁾의 생체대사에 비해 각각 2.4%¹⁷⁾, 0.17%¹⁸⁾가 생체대사가 일어나며 환원과정의 대사가 일어나지 않으므로 halothane에 비해 간손상의 가능성은 거의 없다. Berman등¹⁹⁾은 쥐에서 T_3 전처치후 enflurane과 isoflurane에서 간손상을 보고하였으나 enflurane과 isoflurane과 관련된 간손상의 임상보고에서는 간손상의 다른 원인을 배제하지 못하였고 직접적인 원인을 입증하지 못하였다.

Shingu등²⁰⁾은 phenobarbital 전처치 쥐에서 산소흡입농도가 낮을 수록 간손상이 심하다고 하였고 Fassoulaki등³⁾은 phenobarbital 전처치와 금식시킨 쥐에서 15분간 6% 산소를 흡입시킨 경우에도 중심소염 손상을 보고하여 자산소증 자체가 간독성에 중요한 영향을 미친다고 하였다. 그러나 대부분의 hypoxic rat model에서 효소유도를 하였고 강력한

효소유도제를 사용한 실험에서는 99% 산소를 흡입시켜도 중심소염괴사를 일으키므로 저산소환경이 간손상의 필요조건이 아니라는 주장도 있다²¹⁾. 금식은 간조직의 관류를 감소시키고²²⁾, 효소유도는 간조직의 산소요구량을 증가시키므로 저산소상태를 유발시킬 수 있다²³⁾.

간기능 변화의 생화학적 측정은 혈청 protein, 효소, 빌리루빈등이 있다.

간효소의 변화는 손상된 세포의 누출, 담도내 분비나 합성부전을 암시한다. 간에만 특정한 효소는 없으나 AST는 심장, 간, 신장, 골격근등에 있는 cytoplasmic enzyme으로 수술후나 간손상, 심근경색에서 증가한다. 간에서 ALT는 AST보다 적게 있지만 ALT가 정상치이상으로 증가하는 것은 간세포손상으로 간주할 수 있다. Lind등²⁴⁾은 guinea pig에서 낮은 농도의 halothane 흡입후 ALT는 48시간에 최고치로 상승하는 반면 isocitrate dehydrogenase (ICDH)는 24시간에 최고치에 달하므로 ALT보다 ICDH가 간손상에 민감한 지표라고 보고하였다.

McLain등²⁵⁾의 실험동물 model에서 phenobarbital 효소유도후 14% 산소와 halothane투여 24시간후 SGPT와 간괴사 소견을 보인 반면 저산소흡입과 저산소와 halothane을 투여한 경우에는 간손상소견이 나타나지 않았다. Lunam등²⁶⁾의 연구에서 대기와 halothane을 투여한 경우에 2~3일에 ALT가 증가하였다가 7일후에는 정상치로 회복되었다. Lind등²⁴⁾은 40% 산소와 1% halothane을 투여하였을 때 24시간부터 증가하여 48시간에는 유의있게 증가하였다고 보고하였다. 김등²⁷⁾은 금식후 저산소를 흡입시킨 쥐와 금식과 phenobarbital 효소유도후 10% 산소를 투여한 쥐의 SGPT와 SGOT치의 차이는 없다고 하였다. 본 연구에서는 효소유도와 금식에 의한 간손상 유발인자를 배제한 후 14% 산소만 흡입시켰던 저산소군에서 ALT가 대조군보다 증가하였고 14% 산소를 흡입시킨후 40% 산소와 1 MAC의 halothane, enflurane, isoflurane을 투여한 흡입마취제군에서는 저산소군보다 ALT가 비슷하거나 감소하였다. 이는 간경화를 유발시킨 쥐에서 Maze등²⁸⁾이 1.5 MAC의 halothane을 100% 산소와 함께 투여하여도 급성 간손상을 초래하지 않은 것과 Baden등⁷⁾의 halothane, enflurane, isoflurane 1MAC을 50% 산소와 함께 투여후 간기능이

악화되지 않은것처럼 본 연구에서도 40% 산소투여가 일시적인 저산소성 변화를 상쇄시킨것으로 생각된다. Goldfarb등²⁹⁾은 사람에서 흡입마취 1시간 경과후부터 halothane대사가 일어나고 lysosome이 증가한다고 하였으며, Gourlay등³⁰⁾은 14% 산소와 halothane 흡입후 20분부터 환원대사물이 형성되지만 ALT의 혈장반감기가 48시간인점을 고려하면 48시간후에 ALT를 측정하거나 24시간후에 ICDH를 측정하는 것이 바람직하다. 아울러 급성 저산소상태후 고농도의 산소흡입과 함께 흡입마취제를 투여한 경우에 간조직변화에 대한 추후 연구가 필요하다고 생각한다.

결 론

흰쥐 50마리를 대상으로하여 효소유도와 금식시키지않은 상태에서 14% 산소를 흡입시켜 급성 저산소환경에 노출시킨 후 40% 산소와 함께 1MAC의 halothane, enflurane 및 isoflurane을 투여하여 24시간 경과후 ALT와 AST를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 저산소군과 흡입마취군사이에 유의한 ALT치의 차이는 없었다.
- 2) 흡입마취군은 저산소군에 비해 AST치가 감소하였다.

이상의 결과로 보아 급성 저산소흡입후 40% 산소와 함께 halothane, enflurane 및 isoflurane의 투여는 ALT의 유의있는 변화를 나타내지 않았으므로 간기능에 영향을 미치지 않는 것으로 생각한다.

References

- 1) Pichotka J : *Tierexperimentelle Untersuchungen zur pathologischen Histologie des aktuen Hohenotodes. Beitr path Anat* 1942 : 107 : 117-135 cited from Josza L, Reffy A, Demel S, et al : *Ultrastructure changes in human liver cells due to reversible acute hypoxia. Hepato-Gastroenterol* 1981 : 28 : 23-26
- 2) Refsum HE : *Severe arterial hypoxemia and liver-cell necrosis in patients with pulmonary insufficiency. Acta Med Scand* 1964 : 176(4) : 473-478
- 3) Fassoulaki A, Eger EI II, Johnson BH, Ferrell LD,

- Smuckler EA, Harper MH, Eger RR, Cahalan MK : *Brief periods of hypoxia can produce hepatic injury in rats. Anesth Analg* 1984 : 63 : 885-887
- 4) Refsum HE : *Arterial hypoxemia, serum activity of GOT, GPT and LDH and central lobular liver cell necrosis in pulmonary insufficiency. Clin Sci* 1963 : 25 : 369-372
 - 5) Gelman S : *Anesthesia and organ transplantation. Philadelphia, WB Saunders, 1987 : pp139-185*
 - 6) Miller RD : *Anesthesia. 3rd ed., NY, Churchill Livingstone, 1990 : pp135-170*
 - 7) Baden JM, Kundomal YR, Luttrupp ME, Maze M, Kosek JC : *Effects of volatile anesthetics or fentanyl on hepatic function in cirrhotic rats. Anesth Analg* 1985 : 64 : 1183-1188
 - 8) Alberti KGMM : *The biochemical consequences of hypoxia. J Clin Pathol* 1977 : 30(suppl) : 11-20
 - 9) Strunin L : *The liver and anesthesia. In Mushin WW (ed) : Major problems in Anesthesia. WB Saunders, London, 1977 : pp139-185*
 - 10) Gelman SI : *Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. Arch Surg* 1976 : 111 : 881-883
 - 11) Gelman S, Fowler KC, Smith LR : *Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. Anesthesiology* 1984 : 61 : 726-730
 - 12) Hughes RL, Campbell D, Fitch W : *Effects of enflurane and halothane on liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound. Br J Anaesth* 1980 : 52 : 1079-1086
 - 13) Gelman S, Fowler KC, Smith LR : *Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. Anesth Analg* 1984 : 63 : 557-565
 - 14) Maiorino RM, Sipes IG, Gandolfi AJ, Brown BR, Lind BS : *Factors affecting the formation of chlorotrifluoroethane and chlorodifluoroethylene from halothane. Anesthesiology* 1981 : 54 : 383-389
 - 15) Shingu K, Eger EI II, Johnson BH, Van Dyke RA, Lurz FW, Harper MH, Cheng A : *Hepatic injury induced by anesthetic agents in rats. Anesth Analg* 1983 : 62 : 140-145
 - 16) Rehder K, Forbes J, Alter H, Hessler O, Stier A : *Halothane biotransformation in man ; a quantitative study. Anesthesiology* 1967 : 28 : 711-715
 - 17) Chase RE, Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Saidman LJ, Mack FF : *The biotransformation of enflurane in man. anesthesiology* 1971 : 35 : 262-267
 - 18) Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latto IP, Zumbiel MA : *Resistance of isoflurane to biotransformation in man. Anesthesiology* 1975 : 43 : 325-332
 - 19) Berman ML, Kuhnert L, Phythyon JM, Holaday DA : *Isoflurane-induced and enflurane-induced hepatic necrosis in hyperthyroid rats(abstract) Anesth Analg* 1982 : 61 : 172-173
 - 20) Shingu K, Eger EI II : *Hypoxia per se can produce hepatic damage without death in rats. Anesth Analg* 1982 : 61 : 820-823
 - 21) Brown BR, Sipes IG : *Biotransformation and hepatotoxicity of halothane. Biochem Pharmacol* 1977 : 26 : 2091-2094
 - 22) Van Dyke RA : *Effect of fasting on anesthetic-associated liver toxicity. Anesthesiology* 1981 : 55 : A181
 - 23) Fouts JR, Rogers LA : *Morphological changes in the liver accompaing stimulation of microsomal drug metabolizing enzyme activity by phenobarbital, chlordan, benzpyresne or methylcholanthrene in rats. J Pharmacol Exp Ther* 1965 : 147 : 112-119
 - 24) Lind RC, Gandolfi AJ, Hall PM : *Subanesthetic halothane is hepatotoxic in the guinea pig. Anesth Analg* 1992 : 74 : 559-563
 - 25) McLain S, Sipes IG, Brown BR : *An animal model of halothane hepatotoxicity. Anesthesiology* 1979 : 51 : 321-326
 - 26) Lunam CA, Cousins MJ, Hall PM : *Halothane hepatotoxicity in a guinea pig model in the absence of conditioning factors. Anesth Analg* 1985 : 64 : s250
 - 27) 김종성 · 김종수 · 김광우 : *Phenobarbital 전처치 흰 쥐에서 폐포 저산소증이 간조직에 미치는 영향. 대한마취과학회지* 1992 : 25(3) : 485-492
 - 28) Maze M, Smith CM, Baden JM : *Halothane anesthesia dose not exacerbate hepatic dysfunction in cirrhotic rats. anesthesiology* 1985 : 62(1) : 1-5
 - 29) Goldfarb G, Rogier E, Gebauer C, Lassen c, Bernuau D, Jolis P, Feldmann G : *Comparative effects of halothane and isoflurane anesthesia on the ultrastructure of human hepatic cells. Anesth Analg* 1989 : 69 : 491-495
 - 30) Gourlay GK, Adams JF, Cousins MJ, Sharp JH : *Time-course of formation of volatile reductive metabolites of halothane in humans and in animal model. Br J Anaesth* 1980 : 52 : 331-336