

악교정수술 환자에 있어서 Enflurane, isoflurane 흡입마취제가 간기능에 단기간 미치는 영향

장현호 · 김재승 · 강재현 · 이승호

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 치과 구강악안면외과

Abstract

IMMEDIATE LIVER FUNCTION AFTER ENFLURANE OR ISOFLURANE ANESTHESIA IN ORTHOGNATHIC SURGICAL PATIENTS.

Hyun-Ho Chang, Jae-Seung Kim, Jae-Hyun Kang, Seung-Ho Lee

Oral & Maxillofacial Surgery, Dept. of Dentistry, Asan Medical Center, Medical College of Ulsan University

Isoflurane and enflurane are currently used on orthognathic surgery in Korea. Since starting to use enflurane and isoflurane in orthognathic surgery, we have questioned their effect on liver function. Many studies have reported liver function after enflurane and isoflurane anesthesia. Although both enflurane and isoflurane are less hepatotoxic than halothane, some cases of liver dysfunction have been reported after enflurane and isoflurane anesthesia. And, we know that isoflurane is less hepatotoxic than its predecessors, enflurane. But, fulminant liver failure and necrosis were also reported after isoflurane anesthesia. The purpose of this study was to compare immediate liver function in healthy orthognathic surgical patients receiving enflurane or isoflurane anesthesia. To assess the effect of enflurane and isoflurane on liver function, we measured pre-and post-operative serum concentrations of aspartate aminotransferase(AST), and alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase(ALP), total bilirubin(Tbil).

Key words : Enflurane, Isoflurane, Liver function, Orthognathic surgery

I. 서 론

전신마취는 환자를 의식상실, 무통, 근육이완 그리고 반사작용의 둔화 및 소실된 상태로 유지하는 과정을 말한다. 최초의 전신마취제는 흡입마취제인 ether였는데, 1540년 Valerius Cordus가 합성하였고 1846년 William Morton이 처음 임상에 사용하여 성공하였다.

이후 chloroform, trichlosoethylene 등 많은 종류의 흡입마취제가 소개되었으나 폭발성, 독성 및 자극성 등으로 잘 사용되지 않고 halothane, enflurane, isoflurane이 널리 사용되어 왔다. Halothane은 1951년 suckling가 합성하여 1959년 임상실험을 통해 전세계에 급속도로 파급되었다. 그러나 최근에는 간장에 독성작용이 있다고 하여 현재는 그 사용빈도가 크게 줄어들었다.

1958년에는 methoxyflurane이 합성되어 산모마취에 많이 사용

되었으나 신장독성이 있다고 알려진 이래로 현재는 생산되지 않고 있다. 그 후, 1963년 Terrell이 enflurane을 합성하였고 1966년 Vistue가 임상에 사용하기 시작하여 현재 우리나라에서 가장 많이 사용하는 흡입마취제가 되었다. 또한 Terrell은 1965년 isoflurane을 합성하였고 1971년 Stevens가 처음 임상에 사용하여 근래에 우리나라에서 심장 또는 뇌수술마취시에 많이 사용하고 있다. 구미등지에서는 이미 더 진보된 sevoflurane, desmoflurane까지 사용되고 있으나 아직 우리나라에서는 거의 사용되어지지 않고 있다^{1,2)}.

현재 우리나라에서는 일반적으로 enflurane과 isoflurane 마취제를 악교정 수술에 많이 사용하고 있다. 그렇다면 이들 마취제는 간기능에 얼마나 영향을 미칠까? 현재까지 enflurane과 isoflurane 마취 후 간기능에 미치는 영향에 대한 많은 연구들이 보고되어 왔다. Isoflurane이 보다 이전 마취제인 Enflurane 보다 간독성이 적은 것은 이미 알려져 있는 사실이지만⁴⁾ Isoflurane 마취 후에도 갑작스런 간기능 부전⁵⁾과 간괴사⁶⁾를 일으키는 경우도 보고되고 있다.

이 연구의 목적은 평소 건강했던 악교정 수술 환자에 있어서 Isoflurane과 Enflurane 마취 후 단기간의 간기능 변화를 비교하는 것이다.

Isoflurane과 Enflurane이 간기능에 미치는 영향을 평가하기 위

장 현 호

138-736 서울특별시 송파구 풍납동 388-1

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 치과 구강악안면외과

Hyun-Ho Chang

OMFS, Dept. of Dentistry, Asan Medical Center, Medical College of Ulsan University

388-1 Poongnapdong, Songpaju, Seoul 138-736, Korea

Tel : 82-2-3010-3847 Fax : 82-2-3010-6967

E-mail : hhchang@amc.seoul.kr

Table 1.

		enflurane group(n=10)	isoflurane group(n=12)
sex	male	4	3
	female	6	9
	age	22.7 ± 3.59	20.0 ± 3.71
	weight(kg)	63.4 ± 10.21	54.08 ± 5.45
	anesthetic time(min.)	264.0 ± 113.5	178.5 ± 68.81
	recovery time(min.)	15.6 ± 5.52	14.4 ± 5.43
BP(mmHg)	systolic	98.8 ± 7.65	96.0 ± 10.84
	diastolic	53.0 ± 6.04	51.9 ± 5.68
	blood loss(ml)	800.0 ± 605.53	295.0 ± 210.48

Table 2. Type of Osteotomy

Anesthetics	OP method	No. of Pt.
Enflurane	BSSRO	3
	BSSRO + Genio, Angle	2
	reduction	
	Two-jaw	5
Isoflurane	BSSRO	4
	BSSRO + Genio, Angle	7
	reduction	
	Two-jaw	1

하여 술전과 술후 AST(aspartate aminotransferase)와 ALT(alanine aminotransferase), ALP(alkaline phosphatase), Tbil(total bilirubin)을 비교, 평가하였다.

II. 연구대상 및 방법

2000년 12월 21일부터 2001년 2월 27일까지 2개월간 서울중앙병원 구강악안면외과에서 악교정수술을 받은 환자 중 입원기간 동안 혈액학적 검사를 계속 시행하기로 한 22명을 대상으로 enflurane과 isoflurane 마취 후 단기간의 간기능 변화를 연구하기로 하였다. 22명 모두 특별한 병력이 없는 건강하고 젊은 환자들 이었고 enflurane으로 마취한 그룹이 10명(남자 4명, 여자 6명), isoflurane으로 마취한 그룹이 12명(남자 3명, 여자 9명)이었다. 연령분포는 enflurane 그룹이 18세에서 28세로 평균 22.7±3.59세, isoflurane 그룹이 17세에서 31세로 평균 20.0±3.71세였다. 환자의 술전 몸무게는 enflurane 그룹이 63.4±10.21kg, isoflurane 그룹이 54.08±5.45kg였다.(Table 1)

수술방법은 하악은 양측성시상분할골절단술(BSSRO)을 시행 하였으며 필요한 경우 이부성형술(genioplasty), 하악각골절제술 (Angle reduction)을 동반하였으며 상악은 Le-Fort I osteotomy를 하악과 동시에(Two-Jaw surgery)시행하였다. Enflurane 그룹은 BSSRO 3명, 하악각골절제술 또는 이부성형술을 동반한 BSSRO 2명, 양악수술(Two-Jaw surgery) 5명이었고, isoflurane 그룹은 BSS-

RO 4명, 이부성형술, 하악각골절제술을 동반한 BSSRO 7명, 양악 수술(Two-Jaw surgery) 1명이었다.(Table 2) 마취시간은 enflurane 그룹은 최소 120분 최대 415분으로 평균 264.0±113.5분, isoflurane 그룹은 최소 110분 최대 330분으로 평균 178.5±68.81분으로 양악수술이 많았던 enflurane 그룹이 많았다. 마취에서 회복되는 시간은 enflurane 그룹이 15.6±5.52분, Isoflurane 그룹이 14.4±5.43분이었다.(마취에서 회복되는 시간은 수술실에서 회복실로 나가는 시간을 기준으로 하였기에 정확한 측정은 되지 못하였다.) 술중 혈압은 enflurane 그룹이 수축기혈압 98.8±7.65mmHg, 이완기 혈압 53.0±6.04mmHg, isoflurane 그룹은 수축기혈압 96.0 ±10.84mmHg, 이완기혈압 51.9±5.68mmHg이었으며 술중 급격한 혈압변화는 없었다. 출혈량은 술중 suction양과 irrigation양의 차로 측정하였으며 enflurane 그룹이 최소 100ml, 최대 1800ml 로 평균 800.0±605.53ml, isoflurane 그룹이 최소 40ml, 최대 700ml로 평균 295.0±210.48ml로 양악수술이 많았던 enflurane 그룹이 많았다.(Table 1)

수혈은 자가수혈을 시행하였으며 편악수술일 경우 1unit 양악 수술일 경우 2unit을 기본으로 주로 시행하였다. 혈액학적 검사는 술전은 주로 수술 1주전에 시행하였으며 수술직후, 술후 1일, 술후 2일로 측정하였다. 대부분의 환자들이 술후 2-3일에 퇴원을 하기에 그 이후의 술후 혈액학적 검사 자료는 얻기가 힘들었다.

III. 결 과

Enflurane 그룹과 isoflurane 그룹의 혈액학적 검사 자료는 Mann-Whitney U 검정을 사용하여 통계학적으로 유의성이 있는지 여부를 검사하였다. AST값은 enflurane 그룹, Isoflurane 그룹 모두 수술 직후 증가된 양상을 보이다 감소하였으며 enflurane그룹의 변화량이 더 많았으나 두 그룹간에 통계학적으로 유의할만한 차이는 없었다(Fig. 1). ALT 값은 술후 거의 변화를 나타내지 않았으며(Fig. 2), ALP 값도 술후 별다른 양상을 보이지 않았다(Fig. 3). Tbil값은 enflurane 그룹이 isoflurane 그룹에 비해 수술직후 많은 증가를 보였으나 역시 통계학적으로 유의할만한 차이는 없었다(Fig. 4).

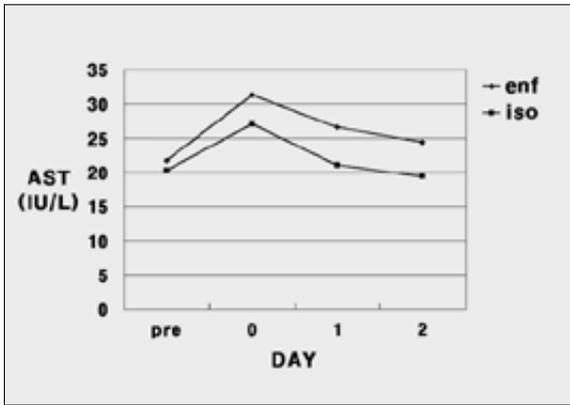


Fig. 1. AST change.

AST : aspartate aminotransferase, enf : enflurane, iso : isoflurane, pre : pre-op. 0 : immediate post op., 1: post op. 1day, 2: post op. 2 day

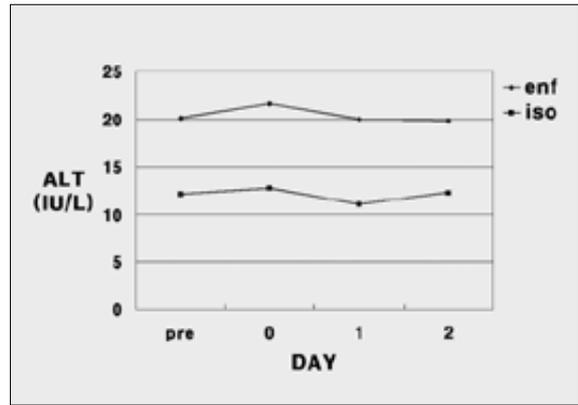


Fig. 2. ALT change.

ALT : alanine aminotransferase, enf : enflurane, iso : isoflurane, pre : pre-op. 0 : immediate post op., 1: post op. 1day, 2: post op. 2 day

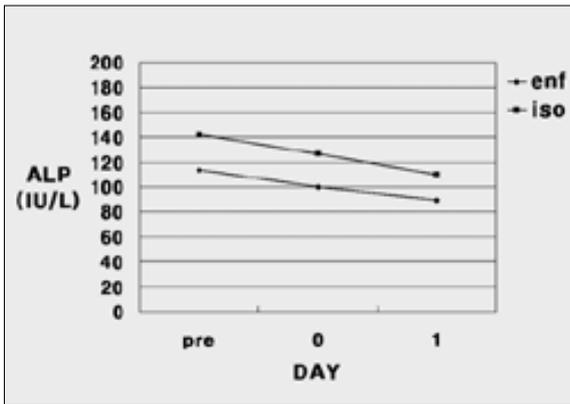


Fig. 3. Alkaline phosphatase change.

ALP : alkaline phosphatase, enf : enflurane, iso : isoflurane pre : pre-op. 0 : immediate post op., 1 : post op. 1day, 2: post op. 2 day

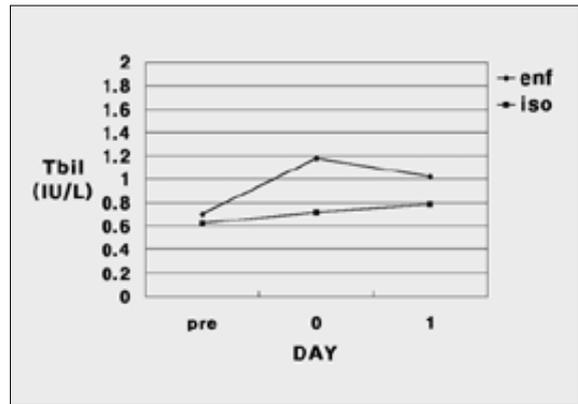


Fig. 4. Total bilirubin change.

Tbil : total bilirubin , enf : enflurane, iso : isoflurane pre : pre-op. 0 : immediate post op., 1 : post op. 1day, 2: post op. 2 day

IV. 총괄 및 고찰

Enflurane은 할로겐 탄화수소로 된 휘발성 마취제이며 실온에서 비연소 비폭발성 마취제이다. 심근 수축력 감소, 혈압하강, 전신혈관저항감소, 간혈류량 감소, 신혈류량 감소 등의 작용을 나타낸다^{1,2)}. 마취 중 투여된 enflurane은 대사되지 않은 상태로 82.7%가 배설되고, 2.4%는 비휘발성 대사물로 소변으로 배설되고, 1.5%는 땀 및 대변으로 배설된다. Enflurane이 체내에서 대사되는 양은 2MAC 투여시 시간당 불소이온이 평균 23.6umol/l가 생성되며 이 양은 신장에 독성을 일으킬 수 있는 양은 못 되지만 비만 환자에게 오랫동안 enflurane 투여시 대사량이 증가되어 신독성의 위험성을 예견할 수 있다³⁾.

Isoflurane은 enflurane과 분자량은 같으나 구조식이 다른 이성

체로 halothane 및 enflurane 보다 생화학적으로 안정된 약물이다. 최소한의 심근 억제작용, 혈압감소, 전신혈관저항감소, 간혈류량 감소 신혈류량 감소 등의 작용을 나타낸다. Isoflurane은 투여량의 95% 이상이 변화없이 배설되며, 단지 0.2%만이 인체에서 대사되어 불소이온 및 trifluoroacetic acid 등으로 분해되어 소변으로 배설되지만 이때 생성되는 불소이온의 양은 아주 미미하여 신독성을 일으키지는 않는다고 한다⁴⁾.

동물실험에서 phenobarbitone을 미리 투여한 쥐(rat)를 저농도의 산소 하에서 halothane, enflurane, isoflurane으로 마취하고 관찰한 결과 간손상이 관찰되었다⁵⁾. 또한 triiodothyronine을 미리 투여한 쥐에서도 이러한 마취제 투여시 간손상을 관찰하였다⁶⁾. 그러나 위 연구에서의 간손상은 대사산물의 독소보다 세포 저산소증으로 인한 것이었다^{7,8)}.

사람에 있어서 enflurane, isoflurane 마취 후 간독성을 일으키는 것에 대해서는 아직 완전히 밝혀지지는 않았으나 꾸준히 연구되어 왔다. Enflurane으로 마취를 시행한 환자에 있어서 다른 것으로는 설명할 수 없는 간염이 발생한 경우들이 보고되어 왔다⁹. 허나 이러한 역작용이 일어날 가능성은 작아서 800,000대 1보다 작은 값을 나타내었다¹⁰. 24환자를 소급하여 조사한 결과 enflurane hepatitis는 halothane hepatitis와 비슷한 임상 양상을 나타내었다. 게다가 몇몇의 경우에 있어서는 halothane, Enflurane 모두에 있어서 상호민감성을 나타낸 것으로 보고되었으며, Isoflurane으로 야기된 간염으로 추정되어지는 몇몇의 경우에 있어서도 마찬가지였다^{9,10}.

흡입마취 후 간손상을 야기하는 요소는 세포내의 칼슘 이온 농도, 마취제의 대사산물, 다른 약제의 투여, 마취동안 감소된 간혈류량, 저산소증, 만성간질환의 유무 등을 들 수 있다¹⁰. Isoflurane은 간세포로부터 enflurane보다 더 적은 칼슘이온을 유리시키며¹⁵ 또한 Enflurane은 마취용량의 약 2~4%가 사람에서 대사되고¹¹ halothane은 그 보다 훨씬 많은 약 20%¹², 그리고 isoflurane은 약 0.2%가 대사된다¹³. Isoflurane의 주대사산물은 trifluoroacetyl acid(TFA)이다. 이번 실험에서는 TFA에 관하여 측정하지는 못하였으나 isoflurane 마취후 간세포 손상을 야기할 수 있는 요소로 생각된다. 다른 약제도 간기능과 간혈류량 등에 영향을 줄 수 있겠으나 이번 연구에서는 거의 같은 약을 사용하여 이러한 가능성을 배제하려 노력하였다. 또한 마취동안 저산소증이나 급격한 혈압변화 등 특이한 사항은 없었다. 또한 연구대상 모두 특별한 질환이 없는 건강하고 젊은 환자들을 대상으로 시행하였다. 이번 연구 결과 간기능효소혈청농도가 약간 상승하는 경향을 보였으나 흡입마취제 이외에 위에 열거한 여러 요인과 수술시의 의상에 의한 것등도 간과하여서는 안될 것이다.

간손상을 나타내는 지표로는 AST와 ALT가 보통 많이 사용되고 있고 이번 연구에서도 사용되었으나 aminotransferase는 간에만 특이하게 작용하지는 않고 다른 상황하에서도 유리될 수 있다는 단점을 갖고있다. 게다가 간문맥 주변의 간세포에서 주로 발견되는 aminotransferase는 halothane, 알코올, 독소, 저산소 상태에서 가장 많이 손상받는 경향이 있는 소엽중양의 간세포 손상에는 상대적으로 민감한 지표가 되지 못한다¹⁶. ALT값은 경한 세포 손상의 경우 AST보다 더 큰 활동성을 나타낸다¹⁷. 또한 AST는 심장, 골격계 근육, 신장, 췌장 등에서도 발견된다. 환자들이 모두 수술이라는 외상을 겪었으므로 이번 실험 결과 ALT값의 증가보다 AST의 증가가 많은 것은 이의 영향이라고 생각된다¹⁶.

이전의 연구들을 살펴보면, William Ronk는 enflurane 마취후 술 후 3일까지 혈액학적 검사를 시행하였으며 술후 가장 많은 변화는 bililubin에서 나타나며 정상인에 있어서 관찰기간 동안 증가된 양상을 보였으며 AST값도 그러하였고 ALP값은 술전과 비교하여 큰 변화를 보이지 않았다고 보고하였다⁸. Hiromichi Bito는 isoflurane 마취후 AST는 1~14일, ALT는 4~14일, Tbil은 1~4일에 크게 증가한다고 보고하였으며(술후 14일까지 관찰하였음)¹⁹ Tomoki Nishiyama는 isoflurane 마취후 7일째 AST, ALT값이 가장 높았고 Tbil은 마취 후 1일째 가장 높았다고 보고하였다.(술후 14

일까지 관찰하였음)¹⁹ Hussey AJ는 halothane, enflurane, isoflurane 마취후 ALT, Bililubin, GGT(γ -glutamyltransferase), GST(glutathione S-transferase)를 24시간 동안 관찰한 결과 ALT, bililubin, ALP, GGT는 전반적으로 심각한 변화는 없었으나 (술전에 비정상치를 가진 환자는 제외시켰음.) 반면 GST는 세 마취 그룹간 변화에 있어 많은 차이를 보여 술후 3시간과 6시간 후 halothane과 enflurane으로 마취한 그룹은 GST농도에 있어서 많은 증가를 보였고, isoflurane 그룹은 큰 변화를 보이지 않았음을 관찰하였다. 또한 halothane을 사용하여 마취한 그룹에서 비정상적인 GST값을 나타내는 빈도가 enflurane과 isoflurane 그룹보다 훨씬 많았으며 enflurane 그룹과 isoflurane 그룹 간에는 큰 차이가 없었다고 보고하였다⁹.

V. 결 론

2000년 12월 21일부터 2001년 2월 27일까지 2개월간 서울중앙병원 구강악안면외과에서 악교정수술을 받은 환자 중 22명을 대상으로 enflurane과 isoflurane 마취후 단기간의 간기능 변화를 연구하였다. 이번 연구에서는 enflurane 그룹이 isoflurane 그룹보다 양약수술이 많았기에 마취시간, 출혈량 모두 많았다. 그러나 간기능 효소 혈청 농도 변화는 enflurane 그룹이 약간 많았으나 통계학적으로 유의할만한 차이를 나타내지는 않았다. 비록 샘플수가 적고 현재의 여건상 2주정도까지 혈액학적 검사를 시행하지 못하고 입원기간 중에만 단기간 시행하였기에 단정짓기는 힘들다 이번 연구 결과상 건강하고 젊은 악교정수술 환자에 있어서 enflurane과 isoflurane 마취 후 단기간의 간기능 변화에 있어서는 유의한 차이가 없다고 생각된다.

참고문헌

1. 대한마취과학회 편저 마취과학 개정제3판 여문각 1996년 1-9, 116-130.
2. 김호영, 김대우 외 11인 마취과학 제1판 군자출판사 2000년 3-11, 41-47.
3. 조형상 한국의 외과적 마취의 역사(1910-1945) 대한마취과학회지 1990. 23권 4호 489-507.
4. Hussey AJ, Aldridge LM, Paul D, Ray DC, Beckett GJ, Allan LG. Plasma glutathione S-transferase concentration as a measure of hepatocellular integrity following a single general anaesthetic with halothane, enflurane or isoflurane. Br J Anaesth 60:130-5, 1988.
5. Brunt EM, White H, Marsh JW, Holtmann B, Peters MG. Fulminant Hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia : a case report. Hepatology 13:1017-21, 1991.
6. Weitz J, Kienle P, B'hrer H, Hofmann W, Theilmann L, Otto G. Fatal hepatic necrosis after isoflurane anaesthesia. Anaesthesia 51:892-5, 1997.
7. 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 62:140-5, 1983.
8. Berman MW, Kuhnert L, Phythyon JM, Holaday DA. Isoflurane and enflurane-induced hepatic necrosis in triiodothyronine-pretreated rats Anesthesiology. 58:1-5, 1983.
9. Lewis JH, Zimmerman HJ, Ishak KG, Mullick FG. Enflurane hepatotoxicity. A clinicopathologic study of 24 cases Ann Int Med 98:984-992, 1983.
10. Brown BR Jr, Gandolfi AJ. Adverse effects of volatile anaesthetics.

- Br J Anaesth 59:14-23, 1987.
11. Chase RE, Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Saidman LJ, Mack FE. The biotransformation of ethrane in man. *Anesthesiology* 35:262-7, 1971.
 12. Rehder K, Forbes J, Alter H, Hessler O, Stier A. Halothane biotransformation in man. A quantitative study. *Anesthesiology* 28:711-5, 1967.
 13. Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latta IP, Zumbiel MA. Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 43:325-32, 1975.
 14. Tomoki Nishiyama, Takeshi Yokoyama, Kazuo Hanaoka. Liver function after sevoflurane or isoflurane anaesthesia in neurosurgical patients. *Can J Anaesth* 45:753-756, 1998.
 15. Iazzo PA, Seewald MJ, Phil D, Van Dyke RA. The effects of volatile anesthetics on Ca mobilization in rat hepatocytes. *Anesthesiology* 72:504-9, 1990.
 16. Howie A.F., Spencer E. Beckett G.J. Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase, and Glutathione Transferase in plasma during and after sedation by low dose isoflurane or midazolam *Clinical Chemistry*. 38/4:476-479, 1992.
 17. Fee JPH, Black GW, Dundee JW, McIlroy P.D.A. A prospective study of liver enzyme and other changes following repeat administration of halothane and enflurane *Br J Anaesth* 51:1133-41, 1979.
 18. Ronk W. Liver function chemistries after enflurane and narcotic-N2O anesthesia. *AANA Journal* 46(5). 507-511, 1978.
 19. Hiromichi Bito, Kazuyuki Ikeda. Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 82: 173-176, 1996.
 20. Alok Sinha, Richard John Clatch, Gary Stuck. Isoflurane hepatotoxicity : A case report and review of the literature. *American Journal of Gastroenterology* 91(11):2406-2409, 1996.
 21. Eger EI, Smuckler EA, Farrell LD, Goldsmith CE, Johnson. Is enflurane hepatotoxic? *Anesth. Analg.* 65:21-30, 1986.
 22. Scheider DM, Klygis LM, Tseng T, Caughron MC. Hepatic dysfunction after repeated isoflurane administration *Anesth. Analg.* 17:168-170, 1993.
 23. Little DM, Wetstone HJ. Anesthesia and the liver. *Anesthesiology* 25:815-853, 1964.
 24. Carrigan TV, Straughn WJ. A report of hepatic necrosis and death following isoflurane anesthesia *Anesthesiology* 67:581-583, 1987.