

Sevoflurane 마취 후 발생한 급성 간 기능 장애

— 증례보고 —

연세대학교 원주의과대학 마취통증의학교실, *외과학교실

박종택 · 이영복 · 김종수 · 류 훈* · 임현교

Acute liver injury after sevoflurane anesthesia

— A case report —

Jong Taek Park, Young Bok Lee, Jong Soo Kim, Hoon Ryu*, and Hyun Kyo Lim

Departments of Anesthesiology and Pain Medicine, *Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Halothane, isoflurane and desflurane are metabolized to hepatotoxic trifluoroacetyl proteins. But sevoflurane is metabolized to hexafluoroisopropanol. Hexafluoroisopropanol has a low binding affinity for liver protein and is therefore rapidly converted to glucuronidate that are excreted in the urine. Thus sevoflurane has been considered to have a very low potential for hepatotoxicity. We report a case of a 67 years old woman who developed acute hepatic dysfunction after sevoflurane anesthesia. (**Korean J Anesthesiol 2009; 57: 221~4**)

Key Words: Hepatotoxicity, Sevoflurane.

Halothane, enflurane, isoflurane, desflurane과 같은 할로젠화 흡입마취제들은 cytochrome P450에 의한 산화 대사과정을 거쳐 trifluoroacetylate hepatic protein으로 대사되어 면역반응에 의해 간 손상을 일으킬 수 있다. 그러나 sevoflurane의 경우 trifluoroacetylate hepatic protein의 형태로 대사되지 않아 간 손상으로부터 비교적 안전한 것으로 알려져 있다[1,2]. 저자들은 특히 과거력이 없는 환자에서 sevoflurane 마취 후 간 손상을 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

상복부 통증을 주소로 내원하여 위암을 진단받은 체중 44 kg, 신장 146 cm의 67세 여자 환자가 위 전 절제술을 받기 위하여 내원하였다. 환자는 특이 과거력이 없었으며, 내원 시 혈압은 130-160/80-100 mmHg로 높게 측정되었으나, 수술 수일 전부터 130/80 mmHg 정도로 유지되어 치료 없이 수술을 진행하기로 하였다. 환자의 술 전 이학적 검사 결과, 흉부방사선 사진에서 우상엽, 우하엽 및 좌하엽에 다발성 소결절 소견을 보였으며, 심전도는 정상 소견이었다. 혈액검사 결과는 모두 정상범위였고, AST/ALT 25/33 U/L, HBsAg/Ab (-/-), lactate dehydrogenase 313 U/L, albumin 3.7 g/dl, total bilirubin < 0.2 mg/dl, direct bilirubin < 0.1 mg/dl, prothrombin time 10.0 sec, prothrombin time (INR) 0.96, activated partial thromboplastin time 18.2 sec 등 특이소견을 보이지 않았다. 마취 전 처치는 하지 않았으며, 환자의 수술실 입실 후 혈압은 140/90 mmHg, 맥박은 70회/분이었으며, 100% 산소를 흡입시키면서 마취 유도를 시작하였다.

마취 유도를 위해 remifentanil 0.1 µg/kg/min을 지속정주

Received: February 3, 2009.

Revised: February 18, 2009.

Accepted: April 13, 2009.

Corresponding author: Hyun Kyo Lim, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162, Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea. Tel: 82-33-741-1536, Fax: 82-33-742-8198, E-mail: hyunkyolim@yonsei.ac.kr

Copyright © Korean Society of Anesthesiologists, 2009

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

하면서 thiopental sodium 175 mg을 투여하였고, 의식소실을 확인한 후 근이완제로 rocuronium 40 mg을 사용하여 근이완 후 기관내 삽관을 하였다. 마취 유지는 O₂ 2 L/min, air 2 L/min, sevoflurane 1–2%, remifentanyl 0.05–0.15 µg/kg/min로 적절한 마취깊이를 유지하였고, 기계환기는 일회호흡량 400 ml, 분당호흡수는 10회로 유지하였다. 수술 중 환자의 혈압은 동맥카테터를 사용하여 지속적으로 관찰하였으며 혈압 100–130/50–70 mmHg, 맥박 60–70 beats/min, 맥박 산소포화도 99–100%, 호기말 이산화탄소 분압 30–33 mmHg로 유지되었다. 수술 중 시행한 동맥혈가스분석에서 pH 7.433, P_{O2} 168.1 및 P_{CO2} 38.7의 소견을 보였으며, 그 후 2회 더 시행한 결과는 큰 차이를 보이지 않았다. 수술은 수술시간 6시간, 마취시간 6시간 50분으로 종료되었다. 수술 중 근이완제는 rocuronium 10 mg, vecuronium 4 mg 추가 사용되었으며, 총 수액 투여량은 하트만씨 용액 3,500 ml가 투여되었고, 요량은 880 ml, 실혈량은 600 ml였다. 환자의 수술 종료 후 pyridostigmine 10 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg을 투여하였고 원활한 자발호흡과 의식회복을 평가한 후 기관내관을 발관하였으며 회복실에서 병실로 이동할 때까지 특이 소견은 발견되지 않았다.

병동으로 이동하여 수술 2시간 경과 후 시행한 혈액임상 화학검사에서 간효소치인 AST/ALT는 545/336 U/L로 증가된 소견을 보였으며, 수술 16시간 경과 후 2,112/942 U/L로 더욱 상승하였다. 또한 Prothrombin time 13.7 sec (INR 1.25), activated partial thromboplastin time 138.1 sec로 연장, lactate dehydrogenase는 1,346 U/L로 증가된 소견이 관찰되었다. 그 외 bilirubin, albumin은 정상범위를 보였다. 환자는 수술 부위의 통증 외에는 특별한 증상 및 증후를 보이지 않았으며, 특이 치료없이 경과를 관찰하였다. 수술 다음날 수술 조작에 의한 간담도계 혈류의 이상여부를 알기 위해 조영제를 사용한 컴퓨터 단층촬영을 시행하였고 관독 결과 총간동맥과 말초간동맥에는 이상 소견이 관찰되지 않았으며 간실질내 동맥의 관류는 비교적 잘 유지되고 있음을 알 수 있었

다. 수술 조작에 의한 간담도계의 손상도 관찰되지 않았다. 또한 환자의 과거력이나 투여한 약제에서도 특별히 원인이 될만한 것은 없었으며, 저자들은 흡입마취제에 의해 유발된 간독성으로 판단하였다. 환자는 수술 2일째부터 간효소 수치가 감소하기 시작하여 수술 14일 후 정상 수치까지 회복되었고(Table 1), 이 때 시행한 조영제를 사용한 간 컴퓨터 단층촬영에서 간의 허혈이나 간 내 동맥의 관류에 이상이 없음을 확인한 후, 수술 15일째에 퇴원하였다.

고 찰

수술 후 발생하는 간 기능 저하의 원인들은 매우 다양하며, 특히 수술 조작이나 수술 부위의 방해로 인한 간 혈류의 감소가 중요한 원인이 될 수 있다. 그 외에도 알코올 중독에 의한 만성 간 질환, 바이러스 감염(viral hepatitis, cytomegalovirus infection), 패혈증, 심한 화상, 영양 결핍, 다른 약물 복용력 등이 수술 후 간 기능 저하를 일으키는 원인이 된다[3,4].

흡입 마취제 사용 후 발생한 간 독성의 진단은 위의 원인과 환자의 병력, 신체검사, 독성 유발 약물의 복용력, 바이러스 혈청검사 결과 및 수술 중 저혈압이나 간 독성 물질 사용여부, 수혈 등의 요소들을 배제함으로써 이루어지며 [2], 간 독성으로 인한 증상으로는 권태감, 열, 황달, 호산구 증가증, 혈청 아미노기 전환효소의 증가가 나타날 수 있고, 심할 경우 뇌질환에서 사망에까지 이를 수 있다[2]. 흡입 마취제에 의한 간 손상의 위험인자로는 이전에 fluorinated 흡입 마취제를 사용한 과거력이 가장 중요하며, 비만한 중년의 여성에서 흔한 것으로 알려져 있다[2]. 그 외에도 약물 아토피, 다약제 알레르기 등이 있는 경우와 ethanol 또는 isoniazid에 만성적으로 노출된 경우 위험도가 증가한다[2]. 본 증례에서는 수술 후 환자의 aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT)가 2,112/942 U/L까지 증가하였으나, 약간의 권태감 및 수술 후 통증 호소 외에 특이 소견을 나타내지 않았다. 환자에게 특이한 과거력이나 수술력 등의 위험요인은 전혀 없었으며, 수술 중에 수혈을 받지 않았고, 수술중에 저혈압의 지속으로 인한 저산소증은 없었다. 본 환자에서 수술 후에 투여된 세팔로스포린계 항생제인 ceftazole sodium의 경우 드물게 간효소치의 상승을 나타낼 수 있으나, 세팔로스포린계의 간독성은 매우 드물고, 본 환자의 경우 수술 후부터 투여했기 때문에 가능성은 낮다고 판단하였다. 또한 위 전 절제술시의 조작에 의한 손상으로 인한 간 혈류의 저하 여부를 알아보기 위해 조영제를 사용한 컴퓨터 단층촬영을 시행한 결과 상 간 혈류는 잘 유지되어 있으며 혈관 손상 등을 보이지 않았으므로, 본 예에서 발생한 간 독성은 sevoflurane에 의한 것으로 진단하

Table 1. The Changes of AST/ALT after Sevoflurane Exposure (U/L)

	AST	ALT
Preoperative	21	11
Postoperative 2 hr	545	336
Postoperative 1 day	2,112	942
Postoperative 2 day	691	506
Postoperative 3 day	180	255
Postoperative 4 day	58	145
Postoperative 7 day	26	59
Postoperative 14 day	22	9

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

었다. 환자는 간 효소치의 상승 외에는 다른 증상을 나타내지 않고, 수 일 후에 회복되었다. 흡입마취제에 의한 간 손상은 일반적으로 마취제 노출 후 3일에서 21일째에 간 효소치의 상승과 함께 나타난다는 보고도 있었지만[2], 본 증례에서는 수술 2시간 후부터 상승하기 시작하여 수술 1일 후에 최고치를 보인 후, 수술 2일 후부터 감소하는 양상을 보였다. Son 등의[5] 보고에서는 특이 병력이 없는 급성 충수염환자에서 수술 4시간 후 환자가 혼수상태를 보이며 AST/ALT 2,790/2,925 U/L로 증가하였으나 수술 1일 후부터 점차 감소하기 시작하여, 수술 14일 후 정상치로 회복되었다는 보고가 있었다. 또한 Song 등의[6] 보고에 의하면 심실 중격결손증의 복원 수술을 받은 소아환자에서 수술 2일 후부터 고열과 호흡곤란을 보이며, 수술 3일 후에 AST/ALT 7,500/6,960 U/L를 보이며 전격성 간 부전으로 사망한 환자에 대한 보고도 있었다. 이를 통해 볼 때 수술 후 초기에 급격한 간 손상이 나타나는 경우도 있으므로 이를 간과해서는 안 될것으로 사료된다.

흡입 마취제를 비롯한 약물로 인해 유발되는 간 손상의 기전은 내인성(intrinsic) 기전과 특이성(idiosyncratic) 기전으로 나눌 수 있다. 내인성 기전은 약물의 독성 대사 산물의 흡수 증가와 제거 감소 등으로 인한 내인성 독성에 의해 나타난다. 특이성 기전은 약물 자체에 의한 것이 아니라 약물과 단백질의 부가 화합물에 의해 나타나는 알레르기 또는 과민반응에 의해 나타난다[7]. Halothane, isoflurane, desflurane은 cytochrome P450에 의한 산화 대사과정에 의해 trifluoroacetic acid로 대사되며, 이들이 간 단백질에 결합되어 trifluoroacetylated protein이 된다 이러한 약물의 대사 산물과 단백질의 부가 산물인 hapten-carrier conjugate가 형성된 후 hapten-carrier 또는 hapten에 의한 carrier molecule의 alternate antigenic determinant에 대한 특이 항체나 T 세포 면역 반응에 의해 면역 병리적 손상이 나타나게 된다. 이것이 항원으로 작용하여 면역 반응을 통해 간 손상을 일으키게 된다 [1,2,7-9]. 이러한 반응은 마취제의 대사 정도에 따라 결정되며, halothane 20%, sevoflurane 3-5%, enflurane 2.5%, isoflurane 0.2%, desflurane 0.01%의 대사율을 보인다[1,2,10]. 생체의 대사에 의한 대사산물이 간독성을 유발한다는 견해 외에 간혈류량의 감소가 간 손상을 유발한다는 견해도 있다[1]. Sevoflurane의 경우 trifluoroacetic acid가 아닌 hexafluoroisopropanol로 대사되며, hexafluoroisopropanol은 trifluoroacetic acid에 비해 단백질 결합력이 적고 축적되지 않으며 phase 2 biotransformation이 빠르게 일어나 hexafluoroisopropanol-glucuronide로 되어 소변으로 빠르게 배설되므로 간 손상을 적을 것으로 생각되어져 왔다[2,10-14]. 그러나 Ogawa 등은[15] 소아에서 sevoflurane 마취 후 간 손상에 대한 증례를 보고하였고, 그 후 여러 증례들이 보고되고 있다[5,6,16,17].

결론적으로 본 증례에서는 컴퓨터단층촬영 결과 수술 조작으로 인한 손상은 발견되지 않았으며, 환자의 과거병력, 간독성을 유발할 수 있는 약물 복용력 및 그 외의 다른 요소들이 없었기 때문에 sevoflurane에 의해 AST/ALT가 증가한 것으로 생각되며, sevoflurane을 이용한 흡입마취 시에도 간 독성을 유발할 가능성에 대해 항상 주의를 기울여야 하며, sevoflurane에 의한 간 손상이 있었던 경우 같은 약제에 의 노출을 피해야 하며 nitrous-narcotic, 전정맥 마취, 부위 마취 등의 방법이 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger EI 2nd, Reed GF, Martin JL. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 1997; 84: 173-8.
- Martin JL. Volatile anesthetics and liver injury: a clinical update or what every anesthesiologist should know. *Can J Anaesth* 2005; 52: 125-9.
- O'Connor CJ, Rothenberg DM, Tuman KJ. Anesthesia and the hepatobiliary system. In: Miller's Anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone. 2005, pp 2209-29.
- Jung BH, Chung MH, Lee SW, Won LS. Acute hepatitis after general anesthesia in a child. *Korean J Anesthesiol* 1995; 28: 467-71.
- Son Y, Cheong YK, Kim DJ. A case of postoperative acute hepatic dysfunction after sevoflurane anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2006; 51: 359-62.
- Song JH, Lim HK, Lee CS, Baek WK, Yoon JW, Shinn HK. Acute hepatic failure after sevoflurane anesthesia in pediatric patient. *Korean J Anesthesiol* 2007; 53: 781-4.
- Martin JL Jr, Njoku DB. Metabolism and toxicity of modern inhaled anesthetics. In: Miller's Anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone. 2005, pp 231-72.
- Kim SD, Kang BJ. Effect of halothane, enflurane and isoflurane on hepatic function in children. *Korean J Anesthesiol* 1992; 25: 719-25.
- Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil JJ, Waskell L, et al. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991; 73: 180-5.
- Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition: I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995; 82: 1369-78.
- Frink EJ Jr. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: S 46-50.
- Kenna JG, Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1995; 81: S 51-66.
- Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg*

- 1995; 81: S 27-38.
14. Jang Y, Kim I. Severe hepatotoxicity after sevoflurane anesthesia in a child with mild renal dysfunction. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 1140-4.
 15. Ogawa M, Doi K, Mitsufuji T, Satoh K, Takatori T. Drug induced hepatitis following sevoflurane anesthesia in a child. *Masui* 1991; 40: 1542-5.
 16. Shichinohe Y, Masuda Y, Takahashi H, Kotaki M, Omote T, Shichinohe M, et al. A case of postoperative hepatic injury after sevoflurane anesthesia. *Masui* 1992; 41: 1802-5.
 17. Watanabe K, Hatakenaka S, Ikemune K, Chigyo Y, Kubozono T, Arai T. A case of suspected liver dysfunction induced by sevoflurane anesthesia. *Masui* 1993; 42: 902-5.
-