척추 수술을 받는 환자에서 Clonidine 전처치가 Pro-Inflammatory Cytokines와 Anti-Inflammatory Cytokines 변화에 미치는 영향

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취과

김 명 회 · 김 정 수 · 안 현 주

- Abstract -

Responses of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines with Clonidine Premedication in Patients Undergoing Spinal Surgery

Myung Hee Kim, M.D., Jung Soo Kim, M.D. and Hyun Joo Ahn, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Sungkyunkwan University,
Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Background: As immune mediators, cytokines are thought to regulate many biological functions. Changes in cytokine response were found in stressful conditions including surgery. Our aim was to study the effects of oral clonidine premedication on the proinflammatory and antiinflammatory cytokines in patients undergoing spinal fusion.

Methods: Thirty patients (ASA I and II) were selected and randomly assigned to one of the three groups. Group 1, 2, and 3 received no premedication, clonidine 0.15 mg and 0.3 mg orally, respectively. Blood concentrations of proinflammatory cytokines, tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, and antiinflammatory cytokines IL-10, IL-13 were determined as following intervals: before induction, immediate, 1 h, 3 h and 5 h after incision. For cytokines assay, commercially available ELISA kits were used.

Results: Compared to baseline values, TNF- α , IL-6 and IL-10 concentrations at 3 h and 5 h after incision increased significantly in all the individual groups. IL-1 β increased significantly at 3 h and 5 h after incision in group 1 and 3, and at immediate, 1 h and 3 h after incision in group 2. At the same times sampled, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-13 concentrations were not statistically different among three groups. However, IL-10 concentration increased significantly at 5 h after incision in group 2 and 3 compared to group 1. In addition, IL-10 level at 5 h after incision in group 2 was significantly different from group 3.

Conclusions: Oral clonidine premedication increased release of antiinflammatory cytokine IL-10 significantly during spinal fusion surgery. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 1080~1088)

Key Words: Immune response: antiinflammatory cytokines; proinflammatory cytokines. Premedication: clonidine. Surgery: spinal.

논문접수일 : 1998년 1월 15일

책임저자 : 김명회, 서울시 강남구 일원동 50번지, 삼성서울병원 마취과, 우편번호: 135-230

Tel: 3410-2468, Fax: 3410-0361

삼성서울병원 임상연구비 지원.

서 론

1970년대 이후부터 수술이나 마취와 관련되어 발생하는 인체 면역 기능의 변화에 대한 연구가 관심을 일으키고 있다. Cytokine들은 여러 종류의 세포에서 분비되는 면역반응, 염증반응 물질로서 그 생물학적 기능에 따라 전구염증성(pro-inflammatory) cytokines들과 항염증성(anti-inflammatory) cytokine들로 분류된다. 이들 cytokine들은 서로 복잡한 관계를 형성하여 정교한 조절을 이루고 있으면서, 전구염증성 cytokine들이 증가하면 이를 억제하는 항염증성 cytokine들의 분비를 유도하고, 전구염증성 cytokine들에 의해 영향 받은 세포들에서 여러 병리적 신호 전달 체계를 하향 조절함으로써 항상성을 유지하고 있다.¹⁾ 그러나 수술을²⁻⁷⁾ 받거나, 감염,⁸⁾ 조직손상,^{9,10)} 심한 운동 등의^{11,12)} 여러가지 스트레스를 받아 면역적능력(immunocompetence)이 떨어지면 이들 cytokine들의 반응에 변화가 생기게된다. Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등이 대표적인 전구염증성 cytokine들로 조직 손상이 있는 경우 손상이 커지는 것을 막기위해 분비되는 초기 반응 물질로서 숙주의 방어를 위해 중요한 매개체 역할을 하지만, 이들이 과량 분비되어 IL-4, IL-10, IL-13 등의 항염증성 cytokine들과 균형을 잘 이루지 못하게되면 숙주의 생존력에 크게 영향을 미친다. 많은 연구에서 전구염증성 cytokine들의 분비 정도가 수술 손상의 정도나 패혈증의 정도와 비례한다고 보고하였다.^{7,13-16)} 최근의 연구에 의하면 이들 면역 물질을 분비하는 면역계와 신경내분비계가 상호 밀접한 관계가 있어 상호의 영향으로 면역 물질 분비를 조절하고 있다고 보고되고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾

이에 본 연구에서는 척추 수술을 받을 환자를 대상으로하여, 환자의 불안을 줄이고, 스트레스로 인한 혈액학 변화를 줄이며 스트레스 호르몬 분비를 감소시키는 것으로 알려진²⁰⁻²⁴⁾ α_2 receptor agonist인 clonidine을 0.15 mg 또는 0.3 mg 마취 전처치제로 사용한 경우 혈중 전구염증성 cytokine들과 항염증성 cytokine들의 반응에 어떤 영향을 미치는지 그리고 이들 cytokine들의 반응에 변화가 있다면 사용된 clonidine 용량과 상관관계가 있는지 알아보려고 하는 것이다.

대상 및 방법

1) 대상

척추융합술을 받기로 되어 있는 환자로서 미국 마취과 학회 분류 ASA I 또는 II에 속하는 환자 30명을 대상으로 하였다. 모든 환자는 혈액 채취 및 clonidine 투여에 대한 설명을 듣고 본 연구에 서명 동의하였다. 호르몬 영향으로 인한 cytokine들의 반응에 대한 변화를 배제하기 위해 아침 7시 30분~9시에 수술을 시작하는 환자만을 선택하였다. 환자는 무작위로 세 군으로 나누어 대조군(1군) 10명은 마취 전처치가 없었고, 실험군 2군 10명은 수술전 60~90분에 clonidine 0.15 mg을, 실험군 3군 10명은 0.3 mg을 경구 투여받았다. 세군간에 나이, 몸무게, 키 등의 인구통계학적 자료에는 차이가 없었고 수술 시간과 수술중 실혈량에도 차이가 없었다(Table 1).

2) 방법

환자가 수술실에 도착하면 혈압, 심박수, 심전도, 산소포화도 등을 관찰한 후 thiopental 5 mg/kg와 pancuronium 0.1 mg/kg 정주하고 O₂/enflurane(호기말 enflurane 농도를 1.2~1.5 유지)으로 5분간 양압 환기후 기관내 삽관을 시도하였다. 마취 유지에 O₂/

Table 1. Demographic and Clinical Data

	Group 1	Group 2	Group 3
Number of patients	10	10	10
Age(yr)	46.2 $\pm$ 4.9	53.6 $\pm$ 3.3	53.6 $\pm$ 3.8
Weight(kg)	60.8 $\pm$ 3.1	64.8 $\pm$ 4.1	65.4 $\pm$ 2.9
Height(cm)	158.1 $\pm$ 3.1	157.5 $\pm$ 2.5	162.2 $\pm$ 3.2
EBL(ml)	2130 $\pm$ 477	2930 $\pm$ 536	2580 $\pm$ 619
Op time(min)	251 $\pm$ 28	264 $\pm$ 33	280 $\pm$ 27
ASA class	I-II	I-II	I-II

Group 1: control patients

Group 2: patients received oral clonidine(0.15 mg) at 60~90 min before surgery

Group 3: patients received oral clonidine(0.3 mg) at 60~90 min before surgery

Values are mean $\pm$ SE

EBL: estimated blood loss

No statistical differences among three groups

N₂O/enflurane으로 하였으며 수축기 혈압을 85~105 mmHg 정도로 그리고 호기말 이산화탄소 분압은 약 35 mmHg 정도로 유지하였다. 수술 시간에 따라 환자의 혈중 전구염증성 cytokine들인 IL-1 β , IL-6, TNF- α 와 항염증성 cytokine들인 IL-10, IL-13의 농도 변화를 관찰하기 위해 환자의 혈액 채취 시간을 다음과 같이 하였다: 환자의 마취 유도전, 수술시작 후 즉시, 수술후 1, 3, 5시간. 혈액은 채취후 즉시 4°C 냉장고에 보관하고, 30분 이내에 원심분리한 혈장을 -70°C 냉동고에 보관하였다. 모든 환자의 혈장 cytokine들의 분석은 환자의 표본이 다 모인 후 recombinant cytokine들에 대한 polyclonal rabbit antibodies를 사용한 상품화되어 있는 샌드위치 ELISA (Quantikine Supersensitive, Research & Diagnostic Systems, Minneapolis, USA)를 사용하여 측정하였다.

통계처리는 세군간의 인구학적 차이, 수술중 실험량, 수술시간 그리고 clonidine의 효과를 보기위해, 표본 채취 시간이 같은 세군간의 cytokine들의 값은 one way ANOVA와 Student-Newman-Keuls test를 사용하였고, 같은군 내에서 마취유도전의 cytokine들 농도를 기본으로하여 수술 시간이 흐름에따라 변화하는 cytokine들 값에 대하여는 one way ANOVA repeated measure를 사용하였다. 각군에서 IL-6와 IL-10의 분포는 정상적으로 분포되어 있지 않기 때문에 중앙값(범위)로 표시하였다. 혈장 cytokine들의 농도를 표준화(normalization)하기 위해 로그변형(logarithmic transformation)을 사용하였다. 모든 통계학적 분

석은 $P < 0.05$ 이면 유의있는 것으로 간주하였다.

결 과

TNF- α : 대조군이나 clonidine 0.15 mg 또는 0.3 mg을 투여한 세군에서 모두 마취 유도전에 비해 수술 후 3시간($P < 0.05$)과 5시간($P < 0.05$)에서 유의있게 증가하였다. 세군에서 모두 수술후 3 시간에서 TNF- α 의 농도가 가장 높았다. 같은 시간대에서 세군간의 TNF- α 농도의 통계학적 차이는 없었다. 그러나 각 군내에서 최고치를 보인 표본을 보면 수술후 3시간에서 대조군이 17.1 pg/ml으로 2군의 8.9 pg/ml이나 3군의 10.0 pg/ml보다 높았다(Table 2).

IL-1 β 농도 변화를 보면 대조군에서는 수술후 3시간과 5시간대에서 마취 유도전에 비해 소량이지만 통계적으로 유의있게 높았고($P < 0.05$) 2군에서는 수술 후 3시간에서만 유의있게 높았고 수술 시작 직후나 수술 후 1시간에서는 마취 유도전보다 오히려 유의있게 낮았다($P < 0.05$). 3군에서는 수술후 3시간과 5시간에 마취 유도전에 비해 유의있게 높았다. 세군간의 비교를 보면 clonidine을 0.15 mg 또는 0.3 mg 투여한 것이 IL-1 β 의 농도 변화에는 영향을 미치지 못하였다(Table 3).

IL-6의 농도는 세군에서 모두 수술후 3시간이 지나면서 증가하기 시작하였고, 수술후 5시간의 농도가 가장 높았다. 세군에서 모두 수술 후 3시간과 5시간의 IL-6 농도가 마취 유도전의 농도에 비해 의

Table 2. Plasma Concentrations of Tumor Necrosis Factor- α (pg/ml)

Time	Group 1	Group 2	Group 3
Before induction	4.5 $\pm$ 0.2(4.0~6.1)	4.9 $\pm$ 0.2(4.1~6.1)	4.3 $\pm$ 0.2(3.3~5.3)
After incision			
immediate	4.2 $\pm$ 0.1(3.7~4.7)	4.4 $\pm$ 0.2(3.5~5.3)*	4.4 $\pm$ 0.2(3.5~5.2)
1h	4.4 $\pm$ 0.1(4.0~5.0)	4.6 $\pm$ 0.1(4.2~5.3)	4.6 $\pm$ 0.3(3.5~5.6)
3h	6.6 $\pm$ 1.4(4.1~17.1)*	6.5 $\pm$ 0.5(4.3~8.9)*	6.6 $\pm$ 0.8(3.9~10.0)*
5h	6.2 $\pm$ 0.7(4.0~10.6)*	5.8 $\pm$ 0.3(4.4~7.3)*	5.8 $\pm$ 0.3(4.2~7.4)*

Group 1: control patients(n=10)

Group 2: patients received oral clonidine(0.15 mg) at 60~90 min before surgery(n=10)

Group 3: patients received oral clonidine(0.3 mg) at 60~90 min before surgery(n=10)

Values are mean $\pm$ SE with range

* $p < 0.05$ compared with before induction

Table 3. Plasma Concentrations of Interleukin-1 β (pg/ml)

Time	Group 1	Group 2	Group 3
Before induction	1.0 $\pm$ 0.02(1.0~1.3)	1.1 $\pm$ 0.04(0.9~1.3)	1.1 $\pm$ 0.07(0.9~1.6)
After incision			
immediate	1.0 $\pm$ 0.02(0.9~1.1)	1.0 $\pm$ 0.04(0.8~1.2)*	1.0 $\pm$ 0.06(0.9~1.5)
1h	1.0 $\pm$ 0.06(0.9~1.5)	1.0 $\pm$ 0.1(0.9~1.5)*	1.0 $\pm$ 0.06(0.9~1.5)
3h	1.1 $\pm$ 0.02(1.0~1.2)*	1.2 $\pm$ 0.06(1.0~1.6)*	1.2 $\pm$ 0.07(1.0~1.7)*
5h	1.2 $\pm$ 0.03(1.0~1.3)*	1.1 $\pm$ 0.02(1.0~1.3)	1.2 $\pm$ 0.08(1.0~1.7)*

Group 1: control patients(n=10)

Group 2: patients received oral clonidine(0.15 mg) at 60~90 min before surgery(n=10)

Group 3: patients received oral clonidine(0.3 mg) at 60~90 min before surgery(n=10)

Values are mean $\pm$ SE with range

*p<0.05 compared with before induction

Table 4. Plasma Concentrations of Interleukin-6(pg/ml)

Time	Group 1	Group 2	Group 3
Before induction	3.2(1.7~4.5)	2.1(1.7~3.5)	2.4(1.8~8.8)
After incision			
immediate	2.2(1.6~4.7)	2.2(1.7~3.2)	2.1(1.6~2.7)
1h	2.2(1.8~9.2)	2.2(1.7~3.3)	2.3(1.7~3.2)
3h	15.6(6.0~156.4)*	9.0(5.1~19.4)*	15.6(6.1~36.3)*
5h	77.7(42.3~344.9)*	96.7(23.0~134.8)*	82.4(21.3~251.1)*

Group 1: control patients(n=10)

Group 2: patients received oral clonidine(0.15 mg) at 60~90 min before surgery(n=10)

Group 3: patients received oral clonidine(0.3 mg) at 60~90 min before surgery(n=10)

Values are median with range

*p<0.05 compared with before induction

의있게 높았다($P<0.05$). Clonidine의 효과를 보기 위한 세군간의 비교를 보면 수술 후 3시간에서 1, 2, 3군의 중앙값(범위)가 각각 15.6(6.0~156.4), 9.0(5.2~19.4), 15.6(6.1~36.3) pg/ml이었고 수술 후 5시간에서 1, 2, 3군의 중앙값(범위)은 각각 77.7(42.3~344.9), 96.7(23.0~134.8), 82.4(21.3~251.1) pg/ml이었다. 각 군내에서 최고치를 보면 수술 후 3시간에서 1, 2, 3군에서 각각 156.4, 19.4, 36.3 pg/ml으로 1군에서 가장 높았고 2군이 가장 낮았다. 수술 후 5시간에서 최고치는 1, 2, 3군에서 각각 344.9, 134.8, 251.1 pg/ml으로 역시 1군에서 제일 높았고 2군에서 제일 낮았다. 이 결과에서 볼수 있듯이 IL-6의 농도는 clonidine 0.15 mg을 투여한 2군에서 가장 낮았지만

통계적 의의는 없었다(Table 4).

IL-10의 농도도 세군에서 모두 수술 후 3시간에 증가하는 양상을 보였다. 세군에서 모두 수술 후 3시간과 5시간의 IL-10의 농도가 각군에서 마취유도전의 농도에 비해 의의있게 증가하였다($P<0.05$). 같은 시간대의 세군간의 비교에서 수술 후 3시간에는 통계적으로 의의가 없었다. 그러나 수술 후 5시간에서는 1군의 중앙값(범위) 41.82(11.4~63.1) pg/ml에 비해 2군의 77.33(52.2~503.5) pg/ml과 3군의 41.27(19.6~520.1) pg/ml이 의의있게 높았다($P<0.05$). 수술 후 5시간의 2군과 3군 사이의 IL-10 농도도 2군이 의의있게 높았다($P<0.05$)(Table 5).

IL-13의 농도는 수술 시간이 흘러도 변화가 없었

Table 5. Plasma Concentrations of Interleukin-10(pg/ml)

Time	Group 1	Group 2	Group 3
Before induction	10.3(7.4 ~ 22.5)	14.1(7.2 ~ 24.5)	10.2(7.1 ~ 16.6)
After incision			
immediate	9.7(7.5 ~ 24.5)	12.1(7.0 ~ 27.3)	9.7(7.8 ~ 24.1)
1h	9.7(7.2 ~ 26.9)	13.5(7.2 ~ 26.1)	12.6(7.5 ~ 18.9)
3h	20.6(7.4 ~ 89.1)*	18.9(11.0 ~ 78.0)*	16.2(9.0 ~ 40.8)*
5h	41.8(11.4 ~ 63.1)*	77.3(52.2 ~ 503.5)* ^{† §}	41.3(19.6 ~ 520.1)* [†]

Group 1: control patients(n=10)

Group 2: patients received oral clonidine(0.15 mg) at 60~90 min before surgery(n=10)

Group 3: patients received oral clonidine(0.3 mg) at 60~90 min before surgery(n=10)

Values are median with range

*p<0.05 compared with before induction

†p<0.05 compared with group 1

§p<0.05 compared with group 3

Table 6. Plasma Concentrations of Interleukin-13(pg/ml)

Time	Group 1	Group 2	Group 3
Before induction	46.9±2.5(39.5~61.4)	52.7±2.0(44.2~64.4)	49.1±3.2(38.0~69.1)
After incision			
immediate	45.1±1.9(39.5~56.9)	50.5±2.5(43.8~69.1)	46.5±2.1(36.4~58.4)
1h	45.7±2.7(38.0~64.4)	52.2±2.0(42.4~58.4)	45.3±1.5(38.0~51.0)
3h	45.8±2.2(39.5~61.4)	52.5±3.6(38.0~72.3)	45.4±1.9(38.0~56.9)
5h	47.1±2.6(41.1~64.4)	52.3±2.7(41.1~66.0)	47.5±2.1(38.0~53.9)

Group 1: control patients(n=10)

Group 2: patients received oral clonidine(0.15 mg) at 60~90 min before surgery(n=10)

Group 3: patients received oral clonidine(0.3 mg) at 60~90 min before surgery(n=10)

Values are mean±SE with range

으며 각 시간대에서 세군간의 통계적 차이는 없었으나 평균치는 2군이 가장 높았다(Table 6).

고 찰

척추 수술을 받는 환자를 대상으로 한 본 연구에서 수술전 clonidine을 경구 투여한 군에서 투여하지 않은 군에 비해 항염증성 cytokine인 IL-10이 수술 시작 후 5시간에 유의있게 증가하였다. 면역 매개 물질인 cytokine들은 심한 외상, 패혈증, 수술 등의 여러가지 스트레스 상황에서는 그 반응에 변화가 생기게 되는데 복부수술,²⁾ 폐수술⁴⁾ 등에서 전구염증

성 cytokine들이 증가하고 심장수술에서^{5,6)} 전구염증성과 항염증성 cytokine들이 모두 증가한다고 보고하였다. 또한 같은 마취 방법을 사용하더라도 수술 시간이 짧은 간단한 수술에 비해 수술 시간이 긴 대수술에서 전구염증성 cytokine의 생성이 증가한다고 하였다.⁷⁾ 여러 종류의 수술에 대한 반응으로써 혈중 cytokine들의 농도가 달라질 뿐만 아니라 마취 방법에 따라서는 cytokines의 생성이 변화한다고 하였다. 같은 종류의 수술에서 isoflurane을 주마취제로 사용한 경우에 비해 alfentanil과 propofol을 주마취제로 사용한 경우, 전구염증성 cytokine의 생성이 감소된다고 하였다.²⁾ 이와같이 마취방법에 따라 cytokine들

의 분비가 달라진다는 연구결과는 마취의들에게 흥미있는 연구라고 보겠다. 본 연구에서는 수술 중 주마취제로 enflurane을 사용하였으며, 수술에 임한 환자의 불안이 cytokine들의 변화에 영향을 미칠 수 있다는 가설하에, clonidine으로 전처치 하였을 경우 전구염증성 cytokine들과 항염증성 cytokine들이 어떻게 변화하는지 알아보고자 하는 것이 본 연구의 목적이었다.

Alpha-2 adrenergic receptor agonist인 clonidine은 마취과 영역에서 가장 많이 연구되어오고있는 약물 중의 하나이다. Clonidine은 환자를 진정시키고, 중추와 말초신경 말단으로부터 norepinephrine 분비를 감소시켜 교감신경 안정을 이루어 수술중 고혈압을 방지하고, 심장 수술 환자의 심근 허혈을 호전시키고,²⁰⁾ 수술후에도 환자의 혈역학적 안정을 보여주었다.²¹⁾ Clonidine은 척수 신경에 작용하여 진통 효과를 나타내고 뇌세포에서 cGMP 생성을 감소시켜 마취 작용을 강화시키는 작용이 있어²⁵⁾ 수술중 주마취제의 요구량을 감소시키는 이점으로 인하여 수술 전처치제로 사용이 되어 왔다. 또한 스트레스로 인한 내과적 질병 치료²⁰⁾ 및 스트레스 호르몬이 증가된 정신과 환자에서^{23,24)} clonidine 주입으로 혈중 cortisol 농도가 감소됨이 보고되었다. 안전성에 있어서도 노인 환자와²⁶⁾ 소아환자에서²⁷⁾ 모두 안전하고 효과적인 전처치제로 사용되었다. 본 연구에서는 척추관 협착증으로 후방 감압술과 골유합술을 받을 환자만을 선택하여 연구 대상으로 하였는데 이 수술은 출혈이 심하여 대부분 저혈압 마취를 시도하므로 clonidine 전처치는 환자를 진정시키는 효과 외에 저혈압 마취 유지를 위해서도 바람직하다고 볼 수 있다.

본 연구에서는 대표적인 전구염증성 cytokine들로서 IL-1 β , IL-6, TNF- α 에대한 변화를 관찰하였는데 이들은 급성 반응기에 숙주를 보호할 목적으로 분비되는 중요한 매개체로서 조직 손상을 더 진행시키지 않고 한정시키기 위해 생성되는 물질이다. 이런 전구염증성 cytokine들은 림파구 섬유모세포(fibroblasts), 대식세포(macrophage) 등 여러종류의 세포에서 분비가 되며 여러가지 생물학적 반응을 나타내고 서로 분비를 유도하는데, TNF- α 가 IL-1 β 를 자극하고 IL-1 β 는 IL-6의 분비를 자극하고 TNF- α 는 또한 IL-6의 분비를 자극한다.^{28,29)} 즉 IL-1 β 나 TNF- α 는

패혈증, 내독소, 수술 등에 의해 초기에 증가하고 IL-6는 뒤이어 증가하는 양상을 보인다고 한다. 본 척추수술 환자들에 있어서 세 군에서 모두 IL-1 β 와 IL-6가 수술 시작 후 3 시간에 증가하기 시작하였으나, IL-1 β 의 증가는 매우 미미하였고 IL-6는 수술 후 3시간부터 크게 증가하기 시작하여 5시간후의 혈중 농도는 더욱 증가하였다. IL-6의 이와같은 증가 양상은 저자들의 지난 연구인 복식 자궁절제술을 받는 환자에서도 보였다.³⁰⁾ 또한 이들 전구염증성 cytokine들이 같이 작용하여 상승작용을 하기도 하는데 환자가 견뎌내기 힘든 대수술의 경우에 활성화된 대식세포에서 IL-1 β 이나 TNF- α 등이 대량 분비되고 이들이 다시 다른 cytokine들 분비를 유도하는 현상을 "cytokine storm"이라 한다.^{31,32)}

IL-1은 IL-1 α 와 IL-1 β 두 종류가 있지만 IL-1 β 가 주로 병태생리학적 작용을 나타내는데 관여된다. IL-1 β 의 특징적인 작용은 면역 반응과 뇌하수체 부신피질 축을 연결 시키는 역할을 하여 ACTH와 corticosterone의 분비를 유도한다고 한다. IL-1 β 는 정상적인 사람의 혈장에는 보이지 않고 패혈증에 빠진 환자에서 주로 보인다고 한다.^{13,14)} 패혈증 환자에서 혈압유지가 어려운 이유는 IL-1 β 와 함께 TNF- α 가 심근 세포나 심혈관 내피세포로부터 NO를 분비시켜 심근의 수축 이완의 물리적 기능을 감소시키는 작용으로 저혈압을 나타낸다.³³⁾ 이 두가지 cytokine들은 심근 기능 저하에 서로 상승작용을 나타내는데 이들 cytokine들 농도는 환자의 증세의 중증도와 비례하였다. IL-1 β 가 숙주의 손상에 재빨리 반응하는 매개체이지만 국부적으로 분비되는 양이 적기 때문에 전신 혈액에 퍼질때는 상당히 희석이 되게 된다. 본 연구에서도 모든 환자의 혈중 IL-1 β 농도는 상당히 낮았으며 clonidine 0.15 mg 투여군에서는 IL-1 β 농도가 수술직후나 1시간후에 마취유도 전보다 유의있게 낮았다.

IL-6도 대표적인 전구염증성 cytokine들의 하나로서 여러가지 생리적 기능을 나타낸다. IL-1 β 나 TNF- α 등과 서로 상관되어 있으며 이 cytokine들이 IL-6 생성을 유도한다고 한다. 본 척추 융합술 환자에 있어서도 IL-6가 수술후 3시간부터 증가하기 시작하였다. 혈중 IL-6의 농도는 패혈성 속 환자의 예후와 상관 관계가 있었고^{15,16)} 수술의 심한 정도와 비례하며, 수술후 이병율에도 관여한다고하므로 IL-6의 혈

중 농도가 수술후 합병증을 예측하는 하나의 지표가 되지 않나 고려할 수도 있겠다.³⁴⁾ IL-6의 반응은 어른 뿐만 아니라 소아,³⁵⁾ 영아의³⁶⁾ 수술 후에도 의의있게 증가되었다. 또한 IL-6값이 감염이 발생하기 24~48시간전에 급작히 올라간다는 보고를 보면 감염에 대한 우리몸의 면역 반응에 있어서 IL-6가 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다. 본 연구에서는 마취전 전처치제로 사용한 clonidine 군이 대조군에 비해 통계적 의의는 없었다. 이것은 아마도 환자의 혈중 농도의 변화가 심하고 표본 크기가 작기 때문이 아닐까 생각한다. 그러나 IL-6의 중앙값(범위)는 clonidine 사용군이 대조군보다 모두 낮았다. 또한 최고치를 보인 환자의 혈중 IL-6는 대조군에 비해 clonidine 0.15 mg이나 0.3 mg을 투여한 군이 훨씬 낮았다.

본 척수 융합술 수술 동안 많은 환자에서 수혈을 상당히 많이 받았는데, 실혈과 뒤따른 수혈이 환자의 cytokine들 변화에 상당히 많은 영향을 미치는 것으로 연구되어있다. 수술중 실혈이 많아지면 전구염증성 cytokine들 반응이 커지게된다.³⁷⁾ 또한 수혈로 인한 용혈성 수혈 반응이 IL-1 β , IL-6, TNF- α 등과 관련이 있으며,³⁸⁾ 용혈성 수혈 반응 이외의 여러 수혈 반응도 보관된 혈액의 적혈구, 백혈구 또는 혈소판내에 축적되어 분비된 여러 전구염증성 cytokine들이 자극제 역할을 한다고 보고되어 있다. 그러나 수술중 수혈과 전구염증성 cytokine들과 상관 관계가 없었다는 보고도 있다.³⁹⁾ 본 연구에서도 수혈에 따른 cytokine들의 변화가 있음을 발견하지는 못했다.

다음으로 본 저자들은 대표적인 항염증성 cytokine들인 IL-10과 IL-13에 대한 α -2 수용체 효능제의 영향을 연구하였다. 우리몸은 전구염증성 cytokine들이 증가하게 되면 항염증성 cytokine들도 분비하게 되는데 IL-10은 수용성 TNF- α 와 IL-1 β 수용체 길항제를 증가시키고 전구염증성 cytokine들인 TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8의 생성을 하향 조절한다.^{40,41)} 동물 실험에서 IL-10을 투여받은 동물은 치사량의 내독소로 인해 사망하지 않고 보호되었다고 한다.^{42,43)} 이들 항염증성 cytokine들이 숙주에 유익하게 작용하는 몇가지를 살펴보면 대식세포의 iron 대사에 작용하여 대식세포의 기능을 억제하고,⁴⁴⁾ fibrinogen 합성을 감소시켜 혈관벽을 보호하여 동맥경화로 진행됨을 막고, 전구염증성 cytokine들에 의해 자극되는 NO의

분비를 억제한다.⁴⁵⁾ 일반적으로 항염증성 cytokine들이 전구염증성 cytokine들의 분비를 억제한다고 하는데 IL-10이 중심적 역할을 하면서 IL-4와 IL-13의 역할을 조절하는 것 같다.⁴⁶⁾ 본 연구에서 IL-10이 수술 후에 증가하는 양상이 전구염증성 cytokine인 IL-6의 증가 양상과 매우 유사한 것은 전구염증성 cytokine들이 증가하면서 이들이 항염증성 cytokine들의 분비를 유도하지 않았나 생각된다. Clonidine 투여에 대한 IL-10의 농도 반응에 있어서 수술 후 5시간에서는 clonidine 0.15 mg 투여군과 0.3 mg 투여군이 clonidine을 주지 않았던 대조군에 비해 IL-10의 생성이 통계적으로 의의있게 증가된 것은 상당히 고무적인 발견이라 할 수 있겠다. 또한 본 연구에서 clonidine의 용량에 따른 반응을 볼 때 0.15 mg 군이 0.3 mg 군보다 효과적인 것으로 나타났는데, clonidine의 용량에 따른 효과를 보여주는 다른 연구에서도, 심장 수술을 받는 환자에서 스트레스에 대한 반응으로 나타나는 혈역학적 변화와 catecholamine 분비가 clonidine 4 mcg/kg를 투여받은 환자에서 6 mcg/kg를 투여받은 환자보다 더욱 효과적인 것으로 나타났다.⁴⁷⁾

결론적으로 clonidine 전처치로 항염증성 cytokine인 IL-10의 증가가 의의있게 높게 나타났다. 인체의 면역 반응에 영향을 주는 clonidine의 용량에 대해서는 앞으로 더욱 연구가 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ: Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia* 1996; 51: 465-73.
2. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D: Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 280-5.
3. Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J, Michek J: Serum levels of cytokines as a measure of response to stress after various types of elective gallbladder surgery. *Rozhledy V Chirurgii* 1994; 73: 400-2.
4. Taniguchi T, Matsumoto Y, Yoneda T, Mori I, Kobayashi H, Yamamoto K: Changes in plasma cytokine levels during lung surgery. *Jpn J Anesthesiol* 1995; 44: 1467-71.
5. Tonnessen E, Brix Christensen V, Toft P: The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol* 1996; 53S: 1-10.

6. McBride WT, Amstrong MA, Crockard AD, et al: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995; 75: 724-33.
7. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, Van Damme J, Shenkin A: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161-5.
8. Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Suter P, Gallati H, Dayer JM: Imbalance between tumor necrosis factor- α and soluble TNF receptor concentrations in severe meningococemia. *Immunology* 1992; 76: 20-3.
9. Schinkel C, Zimmer S, Kremer JP, Walz A, Rordorf-Adam C, Henckel von Donnersmarck G, et al: Comparative analysis of transcription and protein release of the inflammatory cytokines interleukin-1 beta and interleukin-8 following major burn and mechanical trauma. *Shock* 1995; 4: 241-6.
10. Beutler B, Cerami A: The common mediator of shock, cachexia, and tumor necrosis. *Adv Immunol* 1988; 42: 213-31.
11. Northoff H, Weinstock C, Berg A: The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1994; 3: S167-71.
12. Hoffman-Goetz L, Pedersen BK: Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today* 1994; 15: 382-7.
13. Casey LC, Balk RA, Bone RC: Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Int Med* 1993; 119: 771-8.
14. Endo S, Inada K, Inoue Y, Kuwara Y, Suzuki M, Yamashita H, et al: Two types of septic shock classified by the plasma level of cytokine and endotoxin. *Circ Shock* 1992; 381: 264-74.
15. Waage A, Espevik T, Halstensen A: TNF, IL-1 and IL-6 in human septic shock. *Scand J Immunol* 1988; 28: 267-71.
16. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costario AT, Lee SC, Harris MC: Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; 120: 510-5.
17. Scarborough DE: Cytokine modulation of pituitary hormone secretion. *Ann NY Acad Sci* 1990; 594: 169-87.
18. Winter JSD, Gow KW, Perry YS, Greenberg AH: A stimulatory effect of interleukin 1 on adrenocortical cortisol secretion mediated by prostaglandins. *Endocrinology* 1990; 127: 1904-9.
19. Naitoh Y, Fukata J, Tominaga T, Nakai Y, Tamai S, Mori K, et al: Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely moving rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 1459-63.
20. Dorman BH, Zucker JR, Verrier ED, Gartman DM, Slachman FN: Clonidine improves perioperative myocardial ischemia, reduces anesthetic requirement, and alters hemodynamic parameters in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 386-95.
21. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, Laff SP, Sorrentino MJ, Foss JF, et al: Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympathectomy. *Anesth Analg* 1994; 79: 1133-40.
22. Lechin F, van der Dijs B, Lechin M, Jara H, Lechin A, Cabrera A, et al: Dramatic improvement with clonidine in acute pancreatitis with elevated catecholamine and cortisol plasma levels: report of five cases. *J Med* 1992; 23: 339-51.
23. Trestan RL, Coccaro EF, Mitropoulou V, Gabriel SM, Horvath T, Siever LJ: The cortisol response to clonidine in acute and remitted depressed men. *Biol Psych* 1993; 34: 373-9.
24. Coplan JD, Pine D, Papp L, Martinez J, Cooper T, Rosenblum LA: Uncoupling of the noradrenergic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis in panic disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 65-73.
25. Vulliamoz Y, Shen H, Virag L: Alpha-2 adrenoreceptor agonists decrease cGMP in the mouse brain. *Anesthesiology* 1996; 85: 544-50.
26. Filos KS, Patroni O, Goudas LC, Bosas O, Kassaras A, Gartaganis S: A dose-response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg* 1993; 77: 1185-92.
27. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H: Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993; 79: 926-31.
28. Le J, Vilcek J: Tumor necrosis factor and interleukin-1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 1987; 56: 234-48.
29. Dinarello CA: Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol* 1989; 44: 153-205.
30. 김명희, 김진경, 한태형, 박종도, 이병달, 김유희, 신백효: Clonidine 경구 투여가 복식자궁절제술을 받는 환

자의 cytokines와 스트레스 호르몬의 반응에 미치는 영향. 대한마취과학회 심사중.

31. Aikawa N, Fujishima S, Shinozawa Y, Hori S: Cytokine-mediated biological response to severe infections in surgical patients. *J Jpn Surg Soc* 1996; 97: 1054-9.
32. Aikawa N: Cytokine storm in the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome associated with surgical insults. *J Jpn Surg Soc* 1996; 97: 771-7.
33. Schulz R, Panas DL, Catena R, Moncada S, Olley PM, Lopaschuk GD: The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 27-34.
34. Oka Y, Murata A, Nishijima J, Yasuda T, Hiraoka N, Ohmachi Y, et al: Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 1992; 4: 298-304.
35. Nuallain EM, Puri P, Reen DJ: Early induction of IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in infants and children undergoing surgery. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 218-22.
36. Sweed Y, Puri P, Reen DJ: Early induction of IL-6 in infants undergoing major abdominal surgery. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1033-6.
37. Miki C, Iriyama K, Gunson BK, Mayer AD, Buckels JA, McMaster P: Influence of intraoperative blood loss on plasma levels of cytokines and endotoxin and subsequent graft liver function. *Arch Surg* 1997; 132: 136-41.
38. Davenport RD: Cytokines as intercellular signals in hemolytic transfusion reactions. *Biol Signals* 1996; 5: 240-5.
39. Tonnessen E, Wanscher M, Hohndorf K, Bendtzen K, Hansen MB, Diamant M: Effect of methylprednisolone on the cytokine response in patients undergoing lung surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 410-4.
40. Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S: Interleukin 10(IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist from lipopolysaccharide stimulated polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* 1994; 179: 1695-9.
41. Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G: Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of pro-inflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1993; 178: 2207-11.
42. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vanderbeeke P, Delvaux A, et al: Interleukin-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177: 547-50.
43. Rogy MA, Auffenberg T, Espat NJ, Philip R, Remick D, Wollenberg GK: Human tumor necrosis factor receptor (p55) and interleukin 10 gene transfer in the mouse reduces mortality to lethal endotoxemia and also attenuate local inflammatory responses. *J Exp Med* 1995; 181: 2289-93.
44. Weiss G, Bogdan C, Hentze MW: Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism by the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13. *J Immunol* 1997; 158: 420-5.
45. Vannier E, de Waal Malefyt R, Salazar-Montes A, de Vries JE: Interleukin-13 induces IL-1 receptor antagonist gene expression and protein synthesis in peripheral blood mononuclear cells: inhibition by an IL-4 mutant protein. *Blood* 1996; 87: 3307-15.
46. Kambayashi T, Jacob CO, Strassman G: IL-4 and IL-13 modulate IL-10 release in endotoxin-stimulated murine peritoneal mononuclear phagocytes. *Cell Immunol* 1996; 171: 153-8.
47. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M: Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesth Analg* 1995; 80: 263-8.