전신 산소공급과 소비의 관점에서 복강내 온열관류요법이 심폐혈역학에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

최종호 · 김창성 · 김태현 · 이윤기
유건희 · 양내윤 · 심재웅 · 최정환

= Abstract =

The Effects of Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion (CHPP) on Cardiopulmonary Parameters in the Basis of Systemic Oxygen Balance

Jong Ho Choi, M.D., Chang Sung Kim, M.D., Tae Hyun Kim, M.D.
Yoon Ki Lee, M.D., Keon Hee Ryu, M.D., Nae Yun Yang, M.D.
Jae Yong Shim, M.D. and Jeong Hwan Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background: Intra-operative application of continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) in advanced cancer has been introduced as an effective and safe method to lessen the complication and enhance the effectiveness of its treatment. But CHPP induced acute change of body temperature and intra-abdominal pressure would produce various abnormal physiologic response. Now, we investigated to evaluate and understand the trend of changes of cardiac and oxygen parameters during CHPP.

Methods: Closed peritoneal irrigation was done with perfusate at temperature 47°C for 90 min under general anesthesia. Cardiac and oxygen parameters were measured at 10 min before CHPP, 30, 60, 90 min after the initiation of CHPP, 30 min after the end of CHPP with Swan-Ganz catheter application.

Results: Hemodynamic parameters; Systemic vascular resistance index and mean arterial pressure were decreased trend during CHPP. Pulmonary capillary wedge pressure and cardiac index were increased during CHPP. Oxygen parameters; AaDO₂ and shunt fraction were increased during CHPP and O₂ index were decreased during CHPP. Oxygen balance; O₂ consumption and delivery increased during CHPP.

Conclusions: We confirmed that systemic oxygen consumption and delivery were increased during CHPP but AaDO₂ and shunt fraction were increased which could decrease systemic oxygen delivery. We should need more careful monitoring and proper treatment for maintaining stable hemodynamics and systemic oxygen balance during and after CHPP. (Korean J Anesthesiol 1999; 36: 449 ~ 454)

Key Words: Hyperthermia; continuous hyperthermic peritoneal perfusion. Monitoring: hemodynamics, Oxygenation: consumption; transport.

논문접수일 : 1998년 11월 23일

책임저자 : 최종호, 서울시 서초구 반포동 505번지, 강남성모병원 마취과학교실, 우편번호: 137-040

Tel: 590-1545, Fax: 537-1951

*본 논문은 가톨릭 중앙의료원 학술연구비로 이루어짐.

서 론

전이성 난소암 또는 위암 환자들에서 복강에 국한하여 항암제와 함께 온열 관류를 실시하는 복강내 온열관류요법(continuous hyperthermic peritoneal perfusion, CHPP)은 과거의 전신 온열요법이나 정맥내 항암제 투여와 같은 방법들에 비하여¹⁻³⁾ 부작용이 적고 복강내 재발율이 낮아서 생존기간을 연장하는 효과적인 임상치료방법으로 알려져 있다.^{4,5)}

복강내 온열관류요법은 온열관류로 인한 급격한 체온상승과 복강내압의 증가로 심폐혈역학에 영향을 미치며 아울러 투여되는 마취약제나 항암제 등이 국소적, 전신적 독작용을 유발할 수 있으므로 이 같은 생리적 변화에 대한 적절한 이해와 여러 침습적, 비침습적 감시장치를 이용한 적극적인 대처가 필요하다.

저자들은 근래에 복강내 온열관류요법에 대한 관심이 증가하고 많은 연구 결과들이 보고되고 있음에 주목하여 수술 중 온열관류시 체온상승과 복압상승의 영향으로 변화가 초래되는 여러 심폐혈역학적 인자들을 전신적인 산소의 공급과 소비라는 관점에서 고찰하여 봄으로써 복강내 온열관류요법이 심폐혈역학에 미치는 효과를 규명하여 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1997년 1월 이후 본 병원에 입원하여 복강내 온열관류요법을 시행받은 미국 마취과 학회(ASA) 분류에 의한 class 2 또는 3에 해당하는 진행성 난소암 환자 40명을 대상으로 본 연구를 시행하였다.

모든 환자에서 전처치는 생략하였고, thiopental 4 mg/kg, succinylcholine 1 mg/kg을 정주한 후 마취유도 및 기관내삽관을 실시하였으며, enflurane, N₂O (60%), O₂ (40%) 및 vecuronium을 이용하여 마취를 유지하였다. 조절호흡은 일회호흡량 10 ml/kg, 분당 호흡수 9~12회, 흡기 : 호기 비율은 1 : 2로 하여 동맥혈 이산화탄소분압을 35~40 mmHg 사이로 유지하였다.

모든 환자에서 마취유도 후 내경정맥을 통하여 Swan-Ganz catheter (Arrow, U.S.A)를 설치하고 심폐혈역학 인자를 측정하였다. 요골동맥내 카테터를 거

치하여 동맥압을 지속적으로 감시하면서 전해질 및 동맥혈 가스분석을 실시하였다. 그 외에 추가적 감시장치로 직장내 체온 및 소변량을 측정하였다.

수술중 장기의 허혈성 손상을 막기 위하여 모든 환자에서 동일하게 dopamine (2 µg/kg/min), nitroglycerine (1 µg/kg/min)을 온열관류요법동안 점적 투여하였으며 적절한 심혈관계 기능을 유지함에도 불구하고 필요시에는 furosemide (0.2 mg/kg)을 투여하였고 분당 130회 이상의 빈맥이 10분 이상 지속시에는 esmolol (0.1~0.2 mg/kg)을 투여하였으며 온열관류요법 시작 30분 전까지 혈역학적으로 안정되었을 때에 본 실험을 위한 심폐혈역학적 인자들을 측정하였다. 수술 중 수액의 공급은 전 시기에 걸쳐서 하트만씨액(6~8 ml/kg/hr)으로 유지하였으며 온열관류요법동안 콜로이드제제(pentastan 또는 농축적혈구: 3~4 ml/kg/hr)를 추가로 공급하여 심혈관 기능을 유지하였다.

모든 환자에서 복강내 온열관류요법시에 항암제(carboplatin, interferon)를 5% 포도당 함유 하트만씨액 6 liter에 본 병원 규정대로 혼합하여서 온열요법장치(Hyperex, 녹십자, 한국)를 이용하여 복강내 온도가 43°C가 유지되도록 90분 동안 온열관류시켰으며 이후 모든 관류액을 제거하고 수술을 종료하였다.

복강내 온열관류요법 중 체온상승으로 인한 부작용을 막기 위하여 모든 수액은 차가운 물통 속을 통과시켜 정주하였으며 상지와 흉부 및 두경부를 비닐로 싸고 얼음물로 채워서 열을 식혔고 중심온도가 39.5°C 이상으로 증가하는 경우에는 Levyn tube를 통하여 차가운 생리식염수로 위세척을 실시하여 고온으로 인한 중추신경계의 독작용을 방지하고자 하였다.

복강내 온열관류요법 시작 10분전, 30분후, 60분후, 90분후 및 종료 30분후에 심박수, 평균동맥압, 심박출량, 심계수(cardiac index, CI), 전신혈관저항계수(systemic vascular resistance index, SVRI), 중심정맥압(central venous pressure, CVP), 폐모세혈관쇄기압(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), 좌심실박동일량지수(left ventricular stroke work index, LVSWI), 단락(shunt), 폐포동맥간산소분압차(AaDO₂), 산소지수(PaO₂/FiO₂), 산소공급량(O₂ delivery, DO₂), 산소소모량(O₂ consumption, VO₂), 산소추출률(O₂ extraction ratio, O₂ER), 체온을 측정하였고, 온열관류요법 시작 10분전의 값을 기준으로 삼아 각 시기의 측정치와

비교하였다.

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였고 통계학적 평가는 one way ANOVA 및 Scheffe's test를 이용하여 복강내 온열관류요법 전과 후의 자료를 비교하였으며 $P<0.05$ 를 유의하다고 평가하였다.

결 과

1) 혈역학 인자들의 변화

심박수는 온열관류요법 시작 60분후부터 종료 30분후까지 유의하게 증가되어 있었으며 평균동맥압은 온열관류요법 중 유의하게 감소하였으나 온열관류요

법 종료 30분후 정상으로 회복되었다. 중심정맥압과 폐동맥쇄기압은 온열관류요법 중 유의하게 증가하였으며 온열관류요법 종료 30분 후에는 폐동맥쇄기압만이 기준치에 비하여 유의하게 높은 상태를 유지하였다. 심박출량과 심계수(CI) 역시 온열관류요법 중과 종료 30분후 기준치에 비하여 유의하게 높은 상태를 유지하였다. 전신혈관저항계수는 온열관류요법 중과 종료 30분후 유의한 감소를 유지하였다. 반면 좌심실박동일량지수(LVSWI)는 복강내 온열관류요법의 전 시기와 종료 30분 후까지를 통하여 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Hemodynamic Changes during CHPP

	Pre	CHPP-30	CHPP-60	CHPP-90	Post-30
HR	76±9.3	83.4±10.3	87.2±12.6*	101±12.4*	86.4±11.4*
MAP	83.4±13.2	77.9±9.8*	79.1±9.4	71.1±15.5*	84±11.1
PCWP	10.0±4.0	13.3±4.5*	13.9±4.1*	14.4±4.8*	12.8±5.2*
CVP	8.4±4.1	11.3±4.9*	11.2±4.8*	12.2±5.0*	8.1±4.2
CO	5.0±1.7	6.1±2.9*	6.8±2.3*	6.9±2.5*	5.9±1.4*
CI	3.16±0.9	4.0±1.9*	4.4±1.4*	4.6±1.6*	3.7±0.9*
SVRI	1977±455	1486±473*	1398±577*	1419±689*	1650±527*
LVSWI	36±14.9	40±27.9	38±16.4	37±14.4	36±12.3

Values are mean±SD. CHPP; continuous hyperthermic peritoneal perfusion, Pre; before CHPP, CHPP-30; 30 min after CHPP, CHPP-60; 60 min after CHPP, CHPP-90; 90 min after CHPP, Post-30; 30 min after CHPP ending. HR (bpm); heart rate, MAP (mmHg); mean arterial pressure, PCWP (mmHg); pulmonary capillary wedge pressure, CVP (mmHg); central venous pressure, CO ($l \cdot min^{-1}$); cardiac output, CI ($l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$); cardiac index, SVRI ($dynes \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^{-2}$); systemic vascular resistance index, LVSWI ($g \cdot m \cdot m^{-2} \cdot beat^{-1}$); left ventricular stroke work index.

*, $p<0.05$ vs Pre

Table 2. Oxygen Parameters during CHPP

	Pre	CHPP-30	CHPP-60	CHPP-90	Post-30
O ₂ index	525±121.6	412±98.6	392±126.3*	387±108.4*	420±98.7
O ₂ ER	0.16±0.05	0.17±0.04	0.17±0.04	0.16±0.03	0.15±0.04
Shunt	12.0±5.2	15.5±7.6*	16.0±7.5*	16.8±5.5*	14.0±7.0
AaDO ₂	71.3±25.0	94.6±45.4*	98.2±42.0*	102.8±36.4*	84.0±42.6*

FiO₂ (fraction of inspired oxygen)=0.4

Values are mean±SD. O₂ index; PaO₂/FiO₂ (mmHg), O₂ER; oxygen extraction ratio, shunt(%), AaDO₂ (mmHg); alveolar-arterial oxygen tension. Pre; before CHPP, CHPP-30; 30 min after CHPP, CHPP-60; 60 min after CHPP, CHPP-90; 90 min after CHPP, Post-30; 30 min after CHPP ending.

*, $p<0.05$ vs Pre

Fig. 1. Oxygen balance during CHPP. Oxygen deliveries measured at CHPP-30, CHPP-60, CHPP-90 and Post-30 were greater significantly than that measured at Pre. Oxygen consumptions measured at CHPP-30, CHPP-60, CHPP-90 were greater significantly than that measured at Pre. Pre; before CHPP, CHPP-30; 30 min after CHPP, CHPP-60; 60 min after CHPP, CHPP-90; 90 min after CHPP, Post-30; 30 min after CHPP ending. Values are mean $\pm$ SD.

*; $p < 0.05$ vs Pre

2) 산소균형의 변화

산소지수는 온열관류요법 시작 60분후부터 유의하게 감소하였으나 온열관류요법 종료 30분후에는 정상으로 회복되었다. 단락(shunt)량은 온열관류요법 30분후부터 유의하게 증가하였으나 온열관류요법 종료 시에는 정상으로 회복되었다. 폐포동맥간산소분압차는 온열요법 중과 종료 30분후 기준치에 비하여 유의하게 증가하였으나 산소추출률(O_2ER)은 전 시기에 걸쳐서 유의한 변화를 관찰할 수 없었다(Table 2).

3) 전신 산소공급량과 소비량의 변화

전신 산소공급량은 복강내 온열관류요법 중과 종료 30분 후까지 유의하게 증가된 상태를 유지하고 있었으나 전신 산소소비량은 온열관류요법 중에 유의하게 증가하였다가 종료 30분후에는 정상으로 회복하였다(Fig. 1).

4) 체온의 변화

Swan-Ganz 카테터를 통하여 측정한 중심체온은 복강내 온열관류요법 중 90분간 유의하게 증가된 상태였으며 온열요법 종료 후에는 다소 낮아졌으나 온

Fig. 2. Body temperature during CHPP. Body temperatures measured at CHPP-30, CHPP-60, CHPP-90 and Post-30 were greater significantly than that measured at Pre. Pre; before CHPP, CHPP-30; 30 min after CHPP, CHPP-60; 60 min after CHPP, CHPP-90; 90 min after CHPP, Post-30; 30 min after CHPP ending. Values are mean $\pm$ SD.

*; $p < 0.05$ vs Pre

열요법 시작 전에 비하여는 유의하게 높은 상태가 지속되었다(Fig. 2).

고 찰

근래에 임상에서 항암제가 혼합된 고온 관류수액을 복강내에 국한하여 관류시키는 복강내 온열관류요법이 전이성 난소암 또는 말기 위암 환자에서 효과적인 치료법의 하나로 알려져 있다.⁶⁾ 아울러 예방적 목적으로 복강내 온열관류요법을 실시하였던 환자들에서도 복강내 재발을 줄이고 생존기간을 연장하는데 효과적이었음을 확인할 수 있었다.^{4,5)} 이는 전신온열요법과 비교하여 전신온열에 의한 독작용을 줄이면서⁷⁾ 복강내에 국한하여 최대의 온열항암요법의 효과를 얻었기 때문이라고 생각된다. 복강내 온열관류요법은 급격한 전신 체온상승, 복강 및 흉곽압의 증가라는 2가지 중요한 영향인자에⁸⁾ 의하여 수술의 전시기에 걸쳐서 많은 생리적 변화를 일으키며^{9,10)} 이들 생리적 변화에 대한 적절한 이해와 처치가 동반되지 못할 시에는 심폐혈역학적 불안정에 따른 저산소증과 허혈성 장기부전을 유발할 수 있다.¹¹⁾ 따라서 이에 대한 신속하고도 적극적인 처치가 수술중 복강내 온열관류요법 관리의 어려운 점이라 할 수 있다.

복강내 온열관류요법에 의한 온열효과는 내장혈관(splanchnic blood vessel)의 이완에 의한 전부하의 감소와 국소 및 전신 온열효과로 인한 산소소비의 증가를 가져온다. 반면에 전신적 열효과에 의한 능동적 심박출량의 증가가 주도적인 역할을 하지 못함으로 인하여 온열관류요법동안 적절한 수액의 추가공급이 요구되며,¹²⁾ 측정된 중심정맥압이나 폐동맥쇄기압을 통하여 좌심실 전부하를 평가할 때 복압 및 흉곽내압의 증가에 따른 영향을 고려해야 한다. 아울러 복압 및 흉곽압의 증가는 복강내 하대정맥의 허탈과 폐용적 감소, 폐탄성 저하, 폐단락의 증가와 같은 다양한 복합인자의 영향으로 인하여 전신 산소공급과 소비라는 관점에서 불균형을 초래할 수 있으며 이는 결과적으로 전신 조직과 장기에 저산소증과 허혈을 초래하게 된다.¹³⁾

연구자들에 의하면 내장온열(splanchnic heating)시 산소소비량은 20% 증가한다고¹⁴⁾ 하였으며 본 저자들의 경우도 온열요법 전에 비하여 23% 정도 산소소비량이 증가함을 관찰할 수 있었다. Shime등은⁹⁾ 전신 산소공급량과 소비량이 온열관류요법 중 및 종료 60분후까지 지속적으로 유의하게 증가하였다고 보고하였으나 본 실험에서는 산소소비량이 온열요법 종료 30분후에는 정상으로 회복되었고 90분 이상의 장시간 온열요법을 실시하였음에도 산소소비량이 온열요법종료 30분후 정상으로 돌아온 것은 중심체온의 조절이 효과적으로 이루어졌으며 특히 온열요법종료 후 적극적인 체온조절을 하였기 때문으로 생각된다.

복강내 온열관류요법시 복강내 온도는 높게 유지하면서 중심체온은 정상으로 유지하는 것이 전신적인 산소공급과 소비의 균형을 유지하고 조직과 장기의 저산소증과 허혈을 예방하는데 이상적이다.¹⁵⁾

저자들은 중심체온이 39.5°C를 넘는 경우 Levyn-tube를 통한 위세척 등의 적극적인 방법을 실시하였고 온열관류요법 시작 전까지는 오히려 저체온을 유지함으로써 온열요법 중의 체온을 38°C 이하로 유지하려고 노력하였다.

저자들의 실험에서 복강내 온열요법중 폐역학 인자들의 변화를 관찰하여 불 때 산소지수나 단락(shunt)량이 유의하게 증가됨을 관찰할 수 있었으며, 특히 폐포동맥간산소분압차는 온열종료 30분 후에도 의미있게 증가된 상태를 보였다(Table 2). 이것은 복강내 온열관류요법이 심폐혈역학적으로 고위험도 환

자들에 있어서 심각한 변화를 가져올 수 있음을 암시한다. 그러나 이런 심폐혈역학적인 여러 인자들의 변화는 체온 변화, 복강 및 흉곽내압의 변화, 복강내 온열관류요법중의 환자 상태 등의 다양한 복합인자가 작용하여 나타나는 생리적 변화를 얼마나 효과적으로 적절하게 관리하느냐에 따라 다른 양상을 보일 수 있다.¹⁶⁾

저자들의 연구에서 중심정맥압은 온열요법 중 유의하게 증가하였으며 특히 폐포세혈관쇄기압은 온열관류 30분 후에도 유의하게 증가하였다. 또한 정상치 이상의 충분한 심박출량과 심계수(CI)를 동시에 유지하였고 평균동맥압이 낮음에도 불구하고 적절한 전부하를 유지함으로써 전신적인 산소 공급과 소비의 균형을 효과적으로 유지할 수 있었다고 평가된다. 또한 좌심실박동일량지수(LVSWI)는 수술의 전 시기에 걸쳐서 안정된 소견을 보였는데 이는 좌심실박동일량지수(LVSWI)가 심지수(CI), 평균동맥압(MAP), 폐포세혈관쇄기압(PCWP)을 포함한 복합적인 혈역학 인자로서 복강내 온열요법의 전 기간중 환자의 관리가 적절하게 유지되었기 때문으로 판단된다.

문헌적 고찰과 본 실험의 결과를 관찰하여 불 때 패혈증 또는 패혈성 쇼크와 같이 산소공급 의존성 산소소모 형태를 갖는 한계적 상황에서는 심각한 정도로 산소부채(oxygen debt)를 증가시켜 조직과 장기에 허혈성 손상을 초래할 수 있으므로^{17,18)} 복강내 온열관류요법시 고온과 복압이라는 두 영향인자에 의하여 산소 소비가 증가함에도 불구하고 안정된 혈역학 상태를 유지하지 못할 때에는 산소공급의 부족으로 심각한 허혈성 장기손상을 유발할 수 있음에 대한 이해와 접근이 필요하다고 본다. 그러므로 저자들은 결론적으로 온열관류요법시에 혈역학 인자(혈압, 심박출량, 심계수, 폐포세혈관쇄기압)들과 산소균형의 변화인자(oxygen index, 단락, AaDO₂) 들의 변화 경향을 확인하고 이를 바탕으로 지속적인 임상경험과 관찰을 함으로써 안전한 마취관리와 고위험도 환자군 등에서 온열요법으로 인한 위험도, 수술 후 합병증 발생 및 온열요법의 적절한 적응증 정립에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Sudarshan G, Crawford D: Anesthesia for intraperito-

- neal hyperthermic perfusion. *Anesthesia* 1992; 47: 483-5.
2. De vita VT Jr, Hellman S, Rosenbergv SA: Principles and Practice of Oncology. 3rd ed. Philadelphia, JB Lippincott Co. 1989, pp 2426-35
3. Cronau LH Jr, Bourke DL, Bull JM: General anesthesia for whole-body hyperthermia. *Cancer Research(suppl)* 1984; 44: 4873-7.
4. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T: Prophylatic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 1988; 15: 232-7.
5. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Ohta M, Takahashi M, Kobayashi K, et al: Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988; 208: 36-41.
6. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Kiuchi S, Takayshi M, et al: Clinical trial with surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for peritoneal recurrence of gastrointestinal cancer. *Cancer* 1989; 64: 154-60.
7. Wakim KG: Bodily reactions to high temperatures. *Anesthesiology* 1964; 25: 532-48.
8. Vandyke RA, Powis G: Lethal effects of co-administration of halothane and cyclophosphamide in mice. *Anesthesiology* 1983; 59: A248.
9. Shime N, Lee M, Hatanaka T: Cardiovascular changes during continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *Anesth and Analg* 1994; 78: 938-42.
10. 김교상, 김윤기, 박성희: 복강 온열화학요법시 혈액학적 변화. *대한마취과학회지* 1995; 28: 175-80.
11. Fiddian-Green RG: Splanchnic ischemia and multiple organ failure in the critically ill. *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70: 128-34.
12. Miki K, Morimoto T, Nose H, Itoh T, Yamada S: Circulatory failure during hyperthermia in dog. *Jpn J Physiol* 1983; 33: 269-78.
13. Schumacker PT, Rowland J, Saltz S, Nelson DP, Wood LD: Effects of hyperthermia and hypothermia on oxygen extraction by tissues during hypovolemia. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1246-52.
14. Rowell LB, Brengelmann GL, Murray AJ: Cardiovascular responses to sustained high skin temperature in resting man. *J Appl Physiol* 1969; 27: 673-80.
15. Pettigrew RT, Galt JM, Ludgate CM, Horn DB, Smith AN: Circulatory and biochemical effects of whole body hyperthermia. *Br J Surg* 1974; 61: 727-30.
16. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1987; 94: 1176-86.
17. Tuchs Schmidt J, Obitors D, Fred JC: Oxygen consumption in sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 664-71.
18. Shubitani K, Komatsa T, Kubai K, Sanchala V, Komar V, Bixxarri DV: Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* 1983; 11: 640-3.