음주력이 Enflurane 마취하 위절제술을 받은 환자에서 AST, ALT에 미치는 영향

고신대학교 의과대학 마취과학고실

이근영 · 김두식 · 박세훈 · 류시정
장태호 · 김세환 · 김경한

= Abstract =

Influence of History of Alcohol Ingestion on AST and ALT Following Enflurane Anesthesia in Gastrectomy Patients

Keun Yeong Yi, M.D., Doo Sik Kim, M.D., Se Hun Park, M.D.
Sie Jeong Ryu, M.D., Tae Ho Jang, M.D., Se Hwan Kim, M.D.
and Kyung Han Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Kosin University, Pusan, Korea

Background: There are many factors including the operation site, duration of anesthesia, preoperative liver function and hepatitis, which cause postoperative hepatic dysfunction. The purpose of this study is to evaluate postoperative liver function with respect to a history of alcohol intake.

Methods: Seventy-five patients were divided into 2 groups: 44 patients without alcohol intake (non-alcohol group), 31 patients with alcohol intake (alcohol group). All patients were anesthetized with about 1.5 vol% of enflurane combined with 50% nitrous oxide and 50% oxygen. AST (aspartate aminotransferase) and ALT (alanine aminotransferase) were measured before anesthesia, 1, 3 and 7 days after surgery in both groups, respectively. Postoperative AST and ALT values were compared to preoperative values within each group, and were also compared between groups.

Results: In the alcohol group, postoperative AST and ALT values were significantly higher than preoperative values ($P < 0.05$). In addition, postoperative ALT values significantly increased in the 1st and 7th day over the upper normal limit of ALT ($P < 0.05$). In the non-alcohol group, postoperative AST and ALT values increased over preoperative values, but those levels were within the normal limits of AST and ALT.

Conclusions: The data suggest that when surgery can reduce hepatic blood flow, patients with a history of alcohol ingestion may have a risk of raised liver-derived enzyme in the first seven postoperative days. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 817~822)

Key Words: Alcohol: ingestion history. Anesthetics, volatile: enflurane. Liver function; AST, ALT.

논문접수일: 2000년 2월 23일

책임저자: 김경한, 부산시 서구 암남동 34번지, 고신대학교 의과대학 마취과학고실, 우편번호: 602-702

Tel: 051-240-6266, Fax: 051-254-2504

서 론

흡입마취제가 장기에 미치는 독성으로는 만성적 노출시 신경질환, 골수억제, 간 괴사, 기형을 유발할 수 있고, 급성 노출시는 신부전, 간 괴사, 면역억제 등을 일으킬 수 있다.¹⁾ 이중 특히 흡입마취제의 대사과정이 인체에 미치는 영향과 관련해서는 간 독성이 주된 관심사이고, 간세포의 괴사정도를 보거나 간 기능의 변화를 보는 것이 간 독성 연구방법의 큰 줄기를 이루고 있다. 간세포의 손상 여부는 혈장 효소 활성도로 측정할 경우 AST와 ALT가 가장 흔히 이용되고 민감하여 임상적인 간염보다 경미한 정도의 간세포 손상도 확인할 수 있다.²⁾ 수술 후 간 효소치를 증가시키는 요인으로는 수술 중 저산소증, 기존의 간 질환, 알코올 중독, 흡입마취제, 수술 후에 투여된 항생제, 마취방법, 양압 기도호흡, 수술의 종류나 부위 등을 들 수 있다.^{3,5)} 그 중 간이나 간 인접 부위의 수술 혹은 간 혈류량에 영향을 미칠 수 있는 상복부 수술은 간 기능에 대한 흡입마취제의 영향을 증가시킬 수 있다.

본 연구에서는 수술과정이나 조작이 간 혈류량에 영향을 미칠 수 있을 것으로 추정되는 위절제수술을 받는 환자를 대상으로 수술전 간 기능 검사는 정상 소견이나 알코올 섭취의 기왕력 유무에 따라 enflurane마취 후 AST, ALT에 어떤 변동이 있는지 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1999년 4월 1일부터 9월 30일까지 고신대학교 복음병원에서 위암 진단 하에 위절제술이 예정된 환자 중 미국 마취과학회 신체등급 분류 I, II에 속하는 환자 중 검사에 대해 설명 후 동의하는 75명의 환자를 대상으로 하였다. 비음주군과 음주군의 나이, 체중은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 성별에서 음주군은 모두 남자인 것이 비음주군과 차이가 있었으나 수술 전 AST와 ALT치, 마취시간은 두 군간에 차이가 없었다(Table 1).

과거력상 음주력이 전혀 없는 사람을 비음주군, 직장생활 중 약간 마시는 정도를 포함하여 음주력이 있는 사람을 음주군으로 구분하였다. 음주군의 음주

력에 따른 분포를 보면 소주를 하루에 0.25-2병씩 40년간 섭취한 사람이 4명, 일주일에 2병 혹은 하루 한 병씩 30년간 섭취한 사람이 13명, 하루 1-2병씩 20년간 섭취한 사람이 6명, 하루 1병씩 10년간 섭취한 사람이 4명, 직장생활 중 약간 마시는 사람이 4명이었다. 대상환자는 모두 간 기능 검사소견중 AST와 ALT가 정상범위 내이었고, 이 중에서 간염 항원 검사에서 B형 간염 표면 항원(HBsAg)이 양성인 환자가 4명, anti-HCV 양성으로 C형 간염인 환자가 2명이었다. 그 외 심전도 검사 전해질 검사, 활력징후 등은 정상범주에 속하였다. 과거력상 최근 3개월 내 전신마취 경험이 있거나 간에 영향을 미치는 약물을 복용한 사실이 있었거나 황달의 발생병력이 있었던 환자는 연구에서 제외되었다.

모든 환자에게 수술 전투약으로 수술시작 1시간 전에 midazolam 2.5 mg을 근육주하고, 위산 억제제인 famotidine (Gaster®) 20 mg을 정주하였다. 환자가 수술실에 도착하여 수술대에 양와위로 누운 후 마취유도는 2.5% thiopental sodium 4 mg/kg, succinylcholine chloride 1 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 시행하였다. 마취유지는 enflurane 1.5 vol% 전후, 50% N₂O와 50% O₂를 사용하면서 pancuronium 0.08-0.1 mg/kg 혹은 vecuronium 0.06 mg/kg을 정주하여 근육

Table 1. Demographic Data

Variables	Non-alcohol	Alcohol
n	44	31
Sex (m/f)	28/16	31/0
Age (yr)	58.1 ± 10.6	53.9 ± 10.4
Weight (kg)	57.7 ± 7.2	63.3 ± 8.9
Preop AST (IU)	21.2 ± 1.3	22.5 ± 1.3
Preop ALT (IU)	16.8 ± 1.6	19.5 ± 1.6
Time of anesthesia (min)	195.7 ± 43.7	202.7 ± 47.9
Case of > 3 h anesthetic time	29	21
Case of hypotension	0	1
Case of HBsAg (+)	2	2
Case of Anti-HCV (+)	2	0

Values are mean ± SD. n: number of patients. Preop: preoperative, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

이완을 유지하였다. 환기는 일회 호흡량 8 ml/kg, 분당 호흡수 10-12회로 호기말 탄산가스분압(PetCO₂)이 35-40 mmHg로 유지되도록 기계적 양압환기를 시켰다. 마취 중 동맥혈 산소포화도는 맥박 산소계측기(pulse oximeter)로 감시하였고 99-100%로 유지되었다. 마취 중 혈압과 맥박을 측정하였고, 술 중 저혈압(< 90 mmHg)이 나타난 경우는 1mg이 있었고 ephedrine (10 mg)을 정주하였다. 수액 투여량, 소변량, 실혈량도 측정하여 실혈량이 500 ml 이상일 경우 농축 적혈구 성분 수혈을 하였다. 대상 환자들간의 기능 검사로는 AST와 ALT를 술 후 1, 3, 7일에 시행하였다. 혈 중 AST와 ALT는 automatic analyzer (model AU 5223®, Olympus Co, Japan)를 사용하여 측정하였고, 정상치는 AST가 45 IU 이하, ALT는 40 IU 이하로 정하였다. 측정치 비교의 통계적 검증은 반복 측정을 위한 분산 분석인 repeated measures of ANOVA를 이용하였으며, 두 군간의 차이를 알아보기 위한 검증으로는 multivariate test를 이용했고 P < 0.05를 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 측정치를 정규 분포화시키기 위해 측정치를 log_e로 변환시켜 통계분석을 하였고, 평균값은 mean ± SD로 나타내었다.

결 과

음주군의 AST와 ALT

술 후 AST치는 술 후 1, 3, 7일 모두에서 술 전치에 비해 증가하였으나(P < 0.05) 정상범위 내이었다(Fig. 1).

술 후 ALT치도 술 전치에 비해 술 후에 증가하였으며(P < 0.05), 특히 술 후 1일, 7일에서는 정상범위 이상으로 증가하였다(Fig. 2).

음주군의 술 후 AST와 ALT치의 변화는 비음주군에 비해 술 후 1일, 3일, 7일 모두에서 유의하게 증가하였다(P < 0.01, Fig. 1, 2).

비음주군의 AST와 ALT

술 후 1일, 3일, 7일의 AST치는 술 전치에 비해 증가했으나 정상범위내 이었다(Fig. 1). 술 후 ALT도 술 전 ALT치에 비해서는 증가했으나 정상범위 이내였다(Fig. 2).

Fig. 1. Comparison of AST between alcohol and non-alcohol groups after enflurane anesthesia in gastrectomy patients. *: P < 0.01 compared with non-alcohol group. †: P < 0.05 compared with preop. AST value. Preop: preoperative, Pod: postoperative day (log_e45IU = 3.806).

Fig. 2. Comparison of ALT between alcohol and non-alcohol groups after enflurane anesthesia in gastrectomy patients. *: P < 0.01 compared with non-alcohol group. †: P < 0.05 compared with preop. ALT value. Preop: preoperative, Pod: postoperative day (log_e45IU = 3.688).

고 찰

본 연구에서 음주군에서 술 후 AST, ALT치 모두가 비음주군에 비해 현저히 증가하였고, 특히 술 후의 ALT치는 1일과 7일째에 정상범위 이상으로 증가되었던 점은 주목할 만하다. 이는 엄대자 등,⁶⁾ 서정국 등의⁷⁾ 보고에서 마취시간이 2시간 2분,⁶⁾ 161분이 고,⁷⁾ 자궁 적출술을 받는 환자에서 enflurane 마취 후

AST, ALT가 술 후 1일에 가장 증가하였다가 7일 전 후로 감소하였다는 보고와 일치하였다.⁷⁾ 그러나 술 후 1일에 SGOT, SGPT치 증가했어도 정상 범위 내 이었던 점이 본 연구 결과와 달랐다. 최병석 등도⁸⁾ 흉복부 수술환자 53명을 대상으로 enflurane 마취 후 평균 마취시간은 4시간 48분이었고, 술 후 1일에 SGOT, SGPT가 증가하였으나 정상범위 내이었고, 술 후 6일에는 감소하였다고 하였다. 김홍대 등은⁹⁾ 위절제술 환자 20명을 대상으로 enflurane으로 마취한 후 AST, ALT치가 술 후 1일에 가장 증가하였으나 정상범위 내이었고 술 후 7일에는 술 전치로 회복되었다고 하였다. 본 연구에서는 김홍대 등(288 분 $\pm$ 6분)보다⁹⁾ 수술시간(202.7 $\pm$ 47.9)도 짧았지만 술 후의 ALT치는 1일과 7일째에 정상범위 이상으로 증가되었던 점은 수술부위나 수술시간외에 음주의 영향으로 생각될 수도 있다고 본다.

1972년부터 임상적으로 널리 사용되기 시작한 enflurane은 화학적으로 안정되어 있고 간에서의 대사가 2-4%로 적으며 대사산물 자체에 독성이 없고 환원대사과정이 없기 때문에 간 기능 장애가 적은 것으로 알려져 있었다. Brown은¹⁰⁾ 유기할로젠 생합성의 환원대사산물인 반응성 중간생성물질이 간세포에 미치는 유해작용을 지방과산화에 의한 간의 sub-cellular membrane의 기능장애, 반응성 중간생성물질이 억제하는 항산화제의 부족, 유리기(free radical)의 간성 거대분자들과의 활동성 결합으로 인한 구조와 기능장애로 설명하였다. 그러나 수술 후 간 기능의 변화는 앞서 언급한 흡입마취제와 그 중간 대사산물 뿐만 아니라 수술 전후에 투여된 항생제, 수술의 종류나 수술부위, 마취깊이, 수술 중의 저산소증, 저혈압, 고열, 수혈반응, 기존의 간 질환, 알코올 중독, 마취시간 등에 의해 크게 영향을 받을 수 있다.¹¹⁾

대부분의 마취약제는 평균동맥압의 저하와 심박출량의 감소로 인하여 간문맥 혈류량의 감소를 초래하며 이에 따른 보상반응으로 간동맥 혈류량이 증가됨으로써 간의 관류량이 증가되지만, 술 전에 간 기능 장애를 동반한 경우는 간 혈류량의 증가에 제한을 받게 되며 이 경우 간세포의 허혈상태가 초래되어 수술 후 간 기능 장애를 일으킬 가능성이 커진다.¹²⁾

간질환이 있는 환자에서는 수술자체가 술 후 간기능 장애의 가장 중요한 요인이라고 하였다.¹³⁾ 술전 HBsAg이 양성이면서 AST, ALT치가 정상이거나 정

상치의 두배 이하인 환자를 대상으로 enflurane 마취를 한 후 AST, ALT치가 술 후 1일에 정상 범위로 상으로 증가하였다가 7일에는 감소하였다는 보고는¹⁴⁾ 술전 AST, ALT치가 정상이었던 본 연구 결과와 유사하였다. 이것으로 미루어 알코올을 섭취한 음주력이 술전 AST, ALT치에는 영향을 안 주더라도 enflurane마취 후 AST, ALT치의 변동에 관여했다고 추정해 볼 수 있다.

알코올성 간염이 조직학적으로 판명된 환자에 있어서 계획수술은 금기가 되는데 왜냐하면 이들 환자들에서 개복 간생검술이나 문맥전신단락술을 했을 경우 사망률이 55% 정도로 높다는 보고가 있기 때문이다.¹³⁾ 그러나 급성 알코올성 간염과는 달리 알코올성 혹은 비알코올성 지방간은 수술에 금기사항이 되지는 않는다. 하지만 알코올이 halothane의 간독성을 증가시키거나(동물 실험),¹⁵⁾ 치료용량의 acetaminophen을 사용했어도 독성을 증가시키는 등 수술 후 합병증이 발생할 위험이 높기 때문에 가능하면 수술 전에 일정기간 동안 금주시키는 것이 좋다고 하였다.¹⁶⁾ 본 연구에서 수술 전에 AST와 ALT치는 정상이었지만 음주군에서 술 후 AST와 ALT치의 증가가 비음주군에 비해 유의한 차이가 있었다. 음주력이 있는 환자에서 술 후 AST치는 증가하였어도 수치가 정상범위 내이었지만 ALT는 술 후 7일까지 정상범위 이상으로 증가되었다. 앞으로의 연구에서는 7일 이상의 ALT와 AST치를 추적 조사해 보는 것이 필요하다고 생각된다. 본 연구에서는 간기능 검사 중 술 전 γ -GTP는 정상이었으나(data 명시 안함) 자료 부족으로 술 후 추적이 되지 않았지만 앞으로 검사를 해보는 것도 필요하다고 생각된다.

Viegas와 Stoelting은¹⁷⁾ 수술 후 간 기능 장애가 발생하는데 특정한 마취제보다는 수술부위에 따른 간에 대한 외상정도가 더 중요한 역할을 한다고 하였다. 상복부 수술시에는 간 혈류량이 34%까지 감소될 수 있는데,¹⁸⁾ Gelman에¹⁹⁾ 의하면 수술 중 동맥혈 산소분압이 적절하더라도 간이나 간에 가까운 곳을 수술하는 경우 간 혈류는 상당히 감소한다고 하였다. 복부 장기의 전인은 capacitance vessel을 확장시켜 반사성 전신성 저혈압(reflex systemic hypotension)을 일으키게 된다. Corday와 Williams는²⁰⁾ 저혈압때 간 혈류가 감소하며 승압제를 사용하면 간 혈류는 더 감소될 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 마

취중 저혈압이 발생한 경우는 1례로 ephedrine를 소량 정주하여 곧 회복되었다.

Refsum은²¹⁾ 저산소증 때 뇌나 심장세포에는 손상이 없어도 간세포 손상이 상당히 일어날 수 있다고 하였다. Zimmerman은²²⁾ 수술도중 뿐만 아니라 수술 후에도 저산소증은 간 손상을 일으킬 수 있다고 하였으며 수술후의 저산소증은 수술 전후 발생하는 간 손상의 가장 중요한 원인이 된다고 하였다. Gelman에 의하면¹⁹⁾ 상복부 수술시에 간의 저관류압 및 저산소증이 잘 발생하여 간 손상의 위험성을 증가시키고, 간세포의 저산소증은 간세포내의 대사과정을 환원과정으로 유도하여 간 손상을 일으킬 수 있는 중간산물을 형성한다고 하였다.

본 연구의 음주군과 비음주군의 성별 구성을 보면 비음주군에서는 남자가 28명, 여자가 16명이었고 음주군에서는 31명 모두가 남자이었다. Leclercq 등에 의하면²³⁾ 동일한 연령, 동일한 체질량 지수(body mass index)인 경우 여자가 남자보다 ALT치가 유의하게 낮다고 했지만, 본 연구의 수술 전 ALT, AST치는 음주군과 비음주군간에 차이가 없었던 점으로 보아 두 군간의 성별 구성 차이가 수술 후 ALT, AST치에 영향을 주었다고는 생각되지 않는다.

본 연구에서는 두 군 모두에서 술 전에 비해 ALT, AST치가 수술 후 1일에 가장 증가하였으나 7일째에도 높은 수치를 나타냈다. 특히 음주군에서는 수술 후의 ALT, AST치가 모두 정상범위 이상으로 증가한 점은 수술부위의 영향외에 음주의 영향으로 생각될 수도 있다고 본다.

결론적으로 술전 AST나 ALT가 정상이지만 음주 병력이 있는 환자에서 Enflurane 마취하에 위절제술을 받은 후 첫 1주간 동안에 ALT가 증가할 위험성이 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Brown BR, Gandolfi AJ: Adverse effects of volatile anesthetics. *Br J Anaesth* 1987; 59: 14-23.
2. McLaine GE, Brown BR, Sipes IG: An animal model of halothane hepatotoxicity, role of enzyme induction and hypoxia. *Anesthesiology* 1979; 51: 321-6.
3. Ona FV, Patanella H, Ayub A: Hepatitis associated with enflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1980; 59: 146-9.
4. Nimmo WS: Drug reaction and the liver. *Br J Anaesth* 1980; 52: 1059-60.
5. Gelman S, Fowler KC, Smith LR: Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1984; 61: 726-30.
6. 엄대자, 최령, 김대현, 이광길: 마취가 수술환자 간기능에 미치는 영향에 관한 임상적 관찰. *대한마취과학회지* 1983; 16: 152-62.
7. 서정국, 심재철, 김유재, 정창우, 강귀빈, 황영희 등: Enflurane과 Halothane 마취제가 간기능에 미치는 영향의 임상적 비교 연구. *대한마취과학회지* 1984; 17: 17-26.
8. 최병석, 조용호, 이재철, 윤영준, 진상호: Halothane, Enflurane 및 부위 마취가 SGOT 및 SGPT에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1989; 22: 892-905.
9. 김홍대, 구본업, 박대팔, 서일숙, 송선옥, 김세연 등: Enflurane 흡입마취후 수술에 따라 간장효소치의 변화는 차이가 있다. *대한마취과학회지* 1998; 34: 315-22.
10. Brown BR Jr: Anesthesia and the patient with liver disease. Philadelphia, F.A. Davis Co. 1981, pp174.
11. Goldfarb G, Debaene B, Ang ET, Roulot D, Jolis P, Lebrec D: Hepatic blood flow in human during isoflurane-N₂O and halothane-N₂O anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 71: 349-53.
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: 1079-86.
13. Friedman LS: The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999; 29: 1617-23.
14. 오창현, 이기남, 이준학, 문준일: B형간염 표면항원 양성 환자에서 Enflurane, Isoflurane 및 부위마취가 간기능에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1993; 26: 1232-41.
15. Zimmerman HJ: Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol: Clin Exp Res* 1986; 10: 3-15.
16. Zimmerman HJ, Maddrey WC: Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22: 767-73.
17. Viegas O, Stoelting RK: LDH5 changes after cholecystectomy or hysterectomy in patients receiving halothane, enflurane, or fentanyl. *Anesthesiology* 1979; 51: 556-8.
18. Hobson RW, Conant C, Fleming A: Postoperative serum enzyme patterns. *Mil Med* 1971; 136: 624-8.
19. Gelman SI: Disturbance in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg* 1976; 111: 881-3.
20. Corday E, Williams JH Jr: Effects of shock and of

vasopressor drugs on the regional circulation of the brain, heart, liver and kidney. *Am J Med* 1960; 29: 228-41.

21. Refsum HE: Arterial hypoxemia, serum activity of GOT, GPT and LDH and centrilobular liver cell necrosis in pulmonary insufficiency. *Clin Sci* 1963; 25: 369-74.
 22. Zimmerman HJ: Hapatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemical on the liver. New York, Appleton-Century Crofts. 1978, pp370.
 23. Leclercq I, Horsmans Y, De Bruyere M, Geubel AP: Influence of body mass index, sex and age on serum alanine aminotransferase (ALT) level in healthy blood donors. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62(1): 16-20.
-