

Sevoflurane 마취 후 발생한 급성 간기능 부전 - 증례보고 -

원광대학교 의과대학 마취통증의학교실

손 용 · 정 용 관 · 김 대 중

A Case of Postoperative Acute Hepatic Dysfunction after Sevoflurane Anesthesia - A case report -

Yong Son, M.D., Yong Kwan Cheong, M.D., and Dea Jung Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

We report a case of a suspected acute hepatic dysfunction after general anesthesia with sevoflurane. A 71 year old female underwent a laparoscopic appendectomy under O₂-N₂O-sevoflurane anesthesia. She had no history of anesthesia, allergy, hypertension, diabetes or hepatitis. Four hours after surgery, she developed a conscious disturbance and became comatose. There was a marked increase in the serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, activated partial thromboplastin time and prothrombin time level, but the platelet and eosinophil counts were within the normal range. Her hepatic dysfunction improved after conservative therapy. She recovered gradually and was discharged after 24 days of hospitalization. Sevoflurane is believed to be the possible cause of the acute hepatic dysfunction in this case. (*Korean J Anesthesiol* 2006; 51: 359~62)

Key Words: hepatic dysfunction, hepatic enzyme, sevoflurane.

수술 후 간 기능이 저하되거나 악화되는 많은 원인들이 있으나 한 가지 만의 정확한 이유를 밝히거나 여러 요인들의 상호 작용을 파악하는 것은 어려운 일이다. 하지만 가장 중요한 원인으로 수술 조작 자체에 의한 간담도계의 손상을 이야기하고 있으며 그 외 수술 중 출혈이나 약제 등으로 인한 혈압 저하, 내장 혈관 저항 증가로 인한 간 혈류 감소, 수술 자극에 의한 교감 신경계 긴장력 증가, 감염, 마취제를 포함한 약물의 간 독성, 수혈, 심부전, 저산소증, 과이산화탄소혈증, 수술 전 간 질환, 마취방법, 마취시간 등이 있다.^{1,2)} 그 중 지금은 국내에서 사용하고 있지 않지만 흡입 마취제인 halothane과 지금도 사용되고 있는 enflurane에 의한 간 독성이 국내에서도 보고된 바 있다.^{3,4)} 마취약제의 지속적인 발달에 의해 현재는 간, 신장 등 장기에 대한 독성이 많이 감소된 것은 사실이지만 완벽하게 안전하다고 이야기 할 수 있는 약제의 개발은 아직 이루어지지 않고 있다. 저자들은 평소 기저질환이 없었던 환자에서 sevoflurane

에 의한 전신마취 후 심각한 간 독성을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

체중 52 kg, 신장 158 cm인 71세 여자 환자가 우측 하복부 통증으로 내원하여 급성 충수염으로 진단받고 복강경하 충수 절제술을 받기로 하였다. 고혈압, 당뇨, 간염 등 전신 질환의 과거력과 수술 받은 병력은 없었으며 평소 복용하는 약물도 없었다. 술 전 시행한 복부 초음파와 복부 CT에서 약간 비대된 충수 외에 다른 특이한 소견은 관찰되지 않았다. 흉부 방사선 검사와 심전도, 혈액검사는 모두 정상 소견을 보였다.

병실에서 ketorolac 30 mg과 마취 전 투약으로 midazolam 2 mg을 수술 30분 전에 근주하였으며 항생제, 해열제 등 다른 약제의 투여는 없었다. 수술실 도착 후 측정된 혈압은 115/70 mmHg, 심박수는 88회/분, 체온은 37.4°C, 말초 동맥혈 산소포화도는 99%였다. 마취 유도는 propofol 100 mg과 lidocaine 40 mg을 혼합 정주하여 실시하였으며, 마스크로 100% 산소를 흡입시키면서 rocuronium 50 mg을 정주하여 기관내삽관을 시행하였다. 기관내삽관 직후 측정된 혈압은 145/86 mmHg, 심박수는 96회/분이었으며 양측 폐의 청진

논문접수일 : 2006년 4월 5일

책임저자 : 정용관, 전북 익산시 신용동 344-2

원광대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 570-711

Tel: 063-850-1376, Fax: 063-857-5472

E-mail: ykfolder@naver.com

이 논문은 2006년도 원광대학교 교내 연구비 지원에 의한 것이다.

Table 1. Serial Serum Liver Biochemistry of the Patient

Test	AST (U/L)	ALT (U/L)	aPTT (sec)	PT (INR)	T.B (mg/dl)	D.B (mg/dl)
Reference	5-35	5-40	23-35	0.9-1.25	0.2-1.4	0-0.7
Preop	32	34	24.3	0.98	0.6	0.1
Op 4 hr	2,790	2,925	118.8	2.45	1.23	0.6
POD #1	2,021	2,232	76.3	1.98	1.02	0.4
POD #2	1,038	1,002	41.2	1.55	1.01	0.4
POD #3	657	703	34.9	1.23	0.8	0.2
POD #5	318	353	30.7	1.12	0.8	0.1
POD #10	87	98	25.7	0.98	0.7	0.1
POD #14	34	37	25.2	1.00	0.7	0.1

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, aPTT: activated partial thromboplastin time, PT: prothrombin time, T.B: total bilirubin, D.B: direct bilirubin, Preop: preoperative data, Op 4 hr: postoperative 4 hours data, POD: postoperative day.

상 이상이 없음을 확인한 후 튜브를 고정하였다.

마취 유지는 O₂ 2 L/min, N₂O 2 L/min, sevoflurane 2-3%로 하였으며 일회호흡량 500 ml, 분당호흡수 10회로 기계적 조절환기를 시행하였고 호기말 이산화탄소 분압은 33 mmHg, 말초 동맥혈 산소 포화도는 100%였다. 수술 시야 확보를 위해 환자 체위를 약 20도의 Trendelenburg 체위로 하였으며 이산화탄소 가스압은 13 mmHg로 하여 수술을 시행했다. 수술 도중 호기말 이산화탄소 분압이 39 mmHg로 증가하여 분당 호흡수를 12회로 조정하여 34 mmHg로 낮추었으며 수술시간은 45분, 마취시간은 60분이 소요되었다. 마취중 수축기 혈압은 100-145 mmHg, 이완기 혈압은 55-75 mmHg, 심박수는 분당 70-96회로 유지되었고 수술이 끝날 무렵 pyridostigmine 10 mg과 glycopyrrolate 0.4 mg을 정주하였으며 환자는 특별한 문제없이 마취에서 회복되어 기관내튜브를 발관하고 회복실로 이동하였다. 회복실 이송 4시간 후부터 갑자기 환자의 의식이 혼미해지기 시작했고 4시간 30분 경과 후부터 혼수 상태가 되어 기관내삽관을 시행하고 기계 호흡을 시작하였다. 의식이 혼미해지면서 시행한 혈액 검사상 aspartate aminotransferase (AST) 2790 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 2925 U/L, activated partial thromboplastin time 118.8 sec, prothrombin time (international normalized ratio) 2.45, total bilirubin 1.23 mg/dl, direct bilirubin 0.6 mg/dl의 소견을 보였으며 다른 검사치는 정상 범위였다. 간 독성에 의한 혼수라고 생각되어 하루에 flavin adenine dinucleotide 40 mg을 수액에 혼합하여 정주하고 L-ornithine-L-aspartate를 2000 mg씩 6시간 간격으로 3회 정주 후 하루에 2000 mg씩 수액과 혼합하여 투여하였다. 다른 모든 약제는 간 독성이 악화될 위험 때문에 투여하지 않았다. 환자는 수술 3일 후 간 효소 수치가 점차 감소하면서 의식이 회복되어 기관내튜브를 발관하였으며 수술 14일째 혈액검사는 모두 정상으로

회복되었다(Table 1).

수술 다음날 시행한 anti-hepatitis A IgM, hepatitis B surface antigen, anti-hepatitis B core antibody, anti-hepatitis C antibody, Ebstein-Barr virus, cytomegalovirus는 음성이었다.

수술 24일째 환자는 특별한 합병증 없이 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

흡입 마취제에 의한 간 독성은 아주 드문 합병증이지만 임상적으로 예측하기 어렵고 발생하면 생명을 위협할 정도의 문제가 발생할 수 있다.⁵⁾ 하지만 발생한다고 해서 모두가 위험한 상태로 되는 것은 아니며 약간의 간 기능 감소에서부터 심각한 간 조직의 괴사에 의한 사망까지 다양한 결과를 초래할 수 있다.⁶⁾ 약물에 의한 간 손상의 기전은 첫째 각 약제가 가지고 있는 내재된 독성으로 이는 독성 대사산물에 의해 나타나고, 둘째 특이(idiosyncratic) 과정에 의한 것으로 약물과 단백질의 부가 생성물인 hapten에 의해 일어나는 알레르기 또는 과민반응에 의해 독성을 나타내게 된다.⁶⁾

본 증례의 경우 환자는 기존에 가지고 있던 전신질환이나 수술의 기왕력도 없었으며 마취 전 ketorolac과 midazolam 외에는 어떤 약제도 투여하지 않았는데 ketolorac이 간독성의 가능성은 있지만 기저 질환이 없는 환자에서 1회 투여에 의해 간기능이 악화되었던 보고는 없으며 수술 중 혈압 감소나 저산소증 등 간 기능에 문제가 될 수 있는 원인이 없었던 점으로 미루어 수술 중 투여되었던 약물에 의한 간 독성으로 추측되었다. 그 중 간 기능 장애를 일으킬 수 있는 약물로는 sevoflurane이 가장 의심되는 약물이었다.

Halothane, enflurane, isoflurane, desflurane의 경우는 trifluo-

roacetylated protein 또는 enflurane의 경우 trifluoroacetic acid (TFA)와 비슷한 대사물이 간 단백질에 결합되어 생성되는데 이들 TFA가 결합한 단백질이 항원으로 작용해 면역반응을 일으켜 간 손상을 일으킬 수 있다.⁷⁾ TFA가 결합한 단백질은 마취제 대사 정도와 비례하여 대사율이 크면 간 손상도 크고 대사율이 적으면 간 손상도 적게 일어난다.⁸⁾ 각 마취제의 대사율은 halothane의 경우 20%, enflurane은 2.5%, isoflurane은 0.2%, desflurane은 0.02%이므로 대사율이 가장 적은 desflurane이 간 손상의 가능성이 가장 적음을 알 수 있다.^{7,9)} Sevoflurane의 대사율은 3-5%로 isoflurane이나 desflurane보다 훨씬 크지만 TFA로 대사되지 않고 독특한 화합물인 hexafluoroisopropanol (HFIP)로 대사되는데 HFIP는 TFA보다 단백질 결합력이 훨씬 적고 축적되지 않아 빠르게 phase II biotransformation 되어 HFIP-glucuronide로 바뀌어 소변으로 배설되게 되는데 12시간 안에 대부분 배설되고 마취 2일 후에는 남아있지 않게 된다.^{10,11)} 즉 sevoflurane 마취 후 간 기능 효소 수치가 술 후 7일 째에 가장 높이 증가한다는 보고도 있으나¹²⁾ 12시간 안에 대부분 대사물이 배설되므로 본 증례에서처럼 수술 후 초기에 증가한 후 차츰 감소하는 경향을 보일 수 있으리라 생각된다. 또한 Yoon 등도¹³⁾ sevoflurane 마취 후 수술 후 1일째에 간 기능 효소 수치가 가장 높이 증가하였고 수술 후 3일째에는 술 전 수치로 감소하였음을 보고하였다.

Frink 등¹⁴⁾ 50명의 환자에게 sevoflurane을 1에서 7 MAC-hours로 마취한 후 임상적으로 의미 있는 간기능의 변화가 없음을 보고하였고, Honda 등¹⁵⁾ 쥐에게 1주일간 isoflurane과 sevoflurane을 투여하면서 간세포의 변화를 관찰한 결과 isoflurane을 투여한 군에서 sevoflurane 군보다 조직 손상의 정도가 크다고 하였다. 그러나 Kharasch 등¹⁶⁾ 저유량의 sevoflurane과 isoflurane을 장시간 투여한 결과 두 군에서 간에 대한 영향은 차이가 없다고 하였으며, Obata 등¹⁷⁾ 저유량의 sevoflurane을 고유량의 sevoflurane과 저유량의 isoflurane과 비교하여도 간 기능의 차이는 없다고 하였다.

간 기능 악화의 원인으로 propofol의 가능성에 대한 보고가 있는데 Anand 등¹⁸⁾ 다른 마취 약제를 전혀 사용하지 않고 propofol로 1시간 20분간 정맥마취를 했던 환자에서 수술 후 심하게 증가된 간 효소치의 증가를 보고했다. 하지만 본 증례의 경우처럼 마취 유도시 1회 정주만을 한 경우 췌장염이 생기는 보고는 있으나 간 기능 부전이 발생하는 경우는 없었으므로 원인을 propofol로 생각하기에는 무리가 있는 것 같다.¹⁹⁾ Propofol에 의한 췌장염의 원인으로서는 고중성 지방혈증과 지질대사의 결합이라고 설명되고 있다.¹⁹⁾ Yoon 등¹³⁾ 기존의 간 질환이 없고 간 효소치가 정상인 환자의 복강경하 담낭절제술을 받는 환자에서 enflurane, sevoflurane, desflurane, propofol로 마취 유지를 한 후 간 효소치를 비교

한 결과 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 하지만 Tiainen 등²⁰⁾ propofol로 정맥마취를 시행한 환자들에서 AST, ALT는 유의한 차이가 없었으나 간세포 손상이 있을 때 증가하는 alpha-glutathione S-transferase가 의미 있게 증가하는 것을 보고하여 propofol의 간 기능 감소 기전은 알 수 없으나 안전한 약제는 아님을 보고하였다.

결론적으로 본 증례는 sevoflurane에 의한 급성 간 독성으로 추측되며 보존적인 치료에 의해 회복이 되어 합병증 없이 퇴원한 경우로 흔히 발생하는 경우는 아니지만 아직까지 완전히 안전한 약제는 없기 때문에 흡입마취제에 의한 전신마취를 하면서 언제든지 발생 가능할 수 있음을 염두에 두어야 하겠다.

참 고 문 헌

- 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.
- 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.
- Jung BH, Chung MH, Lee SW, Won LS: Acute hepatitis after general anesthesia in a child. *Korean J Anesthesiol* 1995; 28: 467-71.
- Seo YW, Jeon TW, Cho KH: Acute hepatitis after general anesthesia with enflurane. *Korean J Anesthesiol* 1995; 29: 746-9.
- Kenna JG, Jones RM: The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1995; 81: S51-66.
- Martin JL, 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.
- 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, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, et al: Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 1125-9.
- Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil II, 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: S46-50.
- Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K: Liver and renal function

- after reported sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998; 45: 789-93.
13. Yoon JH, Cho SH, Kim CS, Ahn KR, Kwon JH, Kang KS, et al: Comparison of propofol, enflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia in laparoscopic cholecystectomy on postoperative liver enzyme levels. *Korean J Anesthesiol* 2005; 49: 18-24.
 14. Frink EJ Jr, Ghantous H, Malan TP, Morgan S, Fernando J, Gandolfi AJ, et al: Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 1992; 74: 231-5.
 15. Honda M, Yamada T, Nomura T, Miki Y, Kanda S, Seki A, et al: Differential, histochemical and immunohistochemical changes in rat hepatocytes after isoflurane or sevoflurane exposure. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 1-12.
 16. Kharasch ED, Frink EJ Jr, Artru A, Michalowski P, Rooke GA, Nogami W: Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2001; 93: 1511-20.
 17. Obata R, Bito H, Ohmura M, Moriwaki G, Ikeuchi Y, Katoh T, et al: The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2000; 91: 1262-8.
 18. Anand K, Ramsay MA, Crippin JS: Hepatocellular injury following the administration of propofol. *Anesthesiology* 2001; 95: 1523-4.
 19. Bird H, Brim V: Propofol and postoperative pancreatitis. *Anaesthesia* 2000; 55: 506-7.
 20. Tiainen P, Lindgren L, Rosenberg PH: Disturbance of hepatocellular integrity associated with propofol anaesthesia in surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 840-4.
-