

실험견에서 간혈류 차단 및 재관류 시 소량의 Nitroglycerin 투여에 의한 간혈류와 실시간 국소 간관류 및 산소 이용률의 변화

계명대학교 의과대학 마취통증의학교실

전재규 · 정정길 · 배정인 · 김진모 · 김애라 · 장영호 · 안윤정 · 이용철

The Effect of Low Dose Nitroglycerin on Hepatic Blood Flow, Real-time Local Liver Perfusion and Oxygen Extraction Ratio Following the Occlusion and Reperfusion of Hepatic Blood Flow in Experimental Dogs

Jae Kyu Cheun, M.D., Jung Kil Chung, M.D., Jung In Bae, M.D., Jin Mo Kim, M.D., Ae Ra Kim, M.D., Young Ho Jang, M.D., Youn Jeong An, M.D., and Yong Cheol Lee, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: The Pringle maneuver is traditionally used during the hepatectomy to reduce the blood loss. However, there have been no studies about local liver perfusion (LLP) and oxygen extraction ratio (ERO₂) following hepatic ischemia and reperfusion. In this study, the changes in hepatic blood flow (HBF), LLP, ERO₂ following hepatic ischemia and reperfusion were observed. And the effects of low dose nitroglycerin (NTG) were observed too.

Methods: A total of 14 mongrel dogs were divided into two groups; control group (C, n = 7), NTG administration group (N, n = 7), NTG administration was started 5 minutes before HBF occlusion. After femoral arterial and central venous catheterization, midline abdominal incision was made. Hepatic artery (HA) and portal vein (PV) were exposed to clamp and declamp. And then doppler flowmeter probes were applied on HA and PV to measure their blood flow and a thermal diffusion microprobe was inserted in the liver parenchyme to measure LLP.

Results: The HA and PV blood flow, LLP, and ERO₂ were not different between two groups. However, HBF more increased compared to the baseline level in N group after reperfusion. In C group, LLP did not recover after reperfusion. The LLP in N group recovered to the baseline level after reperfusion.

Conclusions: In conclusion, it was observed that the HBF increased and LLP recovered to the baseline level after reperfusion by administration of low dose NTG. The use of low dose NTG is safe and effective for hepatectomy. (Korean J Anesthesiol 2003; 45: 251~257)

Key Words: liver perfusion, nitroglycerin, reperfusion.

서론

간절제술을 받는 환자의 출혈과 이로 인한 수혈은 술 후 합병증과 예후에 밀접한 관련이 있으며¹⁻⁹⁾ 대량 출혈과 수혈은 정상 온도의 지속적인 간허혈보다 오히려 위험하다고 보고되고 있다.^{10,11)} 결국 간절제술 중 출혈량을 줄이고 술

중 수혈량을 감소시키는 것이 중요한 관건이 되는데 이를 위해 중심정맥압을 낮추거나 간으로의 혈류 유입을 차단하는 방법들이 이용되어지고 있다.

간혈류의 유입을 차단하는 방법으로는 간동맥과 문맥을 동시에 차단하는 간혈적 Pringle 술식을 많이 이용하고 있는데 심박출량의 25-30%를 차지하는 간혈류의 양을 고려해 볼 때 이때 발생가능한 혈액학적 변화는 환자에게 큰 영향을 미칠 것이다.

Rees 등은¹²⁾ 간절제술 시 경막외마취와 nitroglycerin (NTG)의 정맥투여를 동시에 시행하여 출혈량을 상당히 감소시킬 수 있었다고 하였으며, Melendez 등은¹³⁾ 간절제술 동안 NTG를 사용하여 중심정맥압을 낮게 유지하면서 간의 유입 혈류를 5분 간격으로 최고 20분까지 차단함에 따라 출

논문접수일 : 2003년 2월 12일
책임저자 : 정정길, 대구광역시 중구 동산동 194번지
동산의료원 마취통증의학과, 우편번호: 700-712
Tel: 053-250-7288, Fax: 053-250-7240
E-mail: C1334@dsmc.or.kr
박사학위 논문임.

혈의 양을 줄이고 술 후 환자의 예후를 좋게 할 수 있다고 하였다.

본 교실에서 앞서 실시한 실험에서 간동맥과 문맥을 각각 결찰하여 관찰한 혈액학적 변화와 NTG의 영향은, 문맥 결찰 시에는 심박출량이 감소되었으나 재관류 후 회복되었으며 국소 간관류는 NTG를 투여한 경우 재관류 후 현저하게 증가됨을 관찰할 수 있었다. 그러나 실제 임상에서 많이 이용되는 Pringle 술식과 같이 간동맥 및 문맥을 동시에 차단한 경우에서 간혈류의 감소와 이로 인한 국소 간관류의 변화 및 NTG의 영향에 대해서는 지금까지 구체적인 연구가 없었다. 뿐만 아니라 간절제술 후 간기능에 미치는 영향에 대해서는 여러 가지 방법을 통해 연구되어 왔으나 간동맥과 문맥 차단 및 재관류에 따른 간 내에서의 산소 소모량의 변화에 관한 보고는 찾아볼 수 없으므로 본 실험에서는 간동맥 및 문맥 혈류의 차단 및 재관류 시 NTG 투여에 따른 간의 산소 이용률의 변화와 NTG가 간관류를 유지할 수 있는 작용이 있는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

동물실험 윤리위원회의 승인을 받은 후 결과치의 안정성을 위하여 실험 3일 전부터 실험견을 동물 실험실에서 사육한 다음 12시간의 금식 후 연구를 시행하였다. 암수 구별 없이 15-20 kg의 한국산 잡견 14마리를 대상으로 하여 좌측 혹은 우측 전지 정맥을 확보한 다음 20-25 mg/kg의 pentothal sodium을 정주하여 마취를 유도한 후 기관 내 삽관을 시행하였다. 확보된 정맥로를 통하여 하트만씨 용액을 4-6 ml/kg/min 용량으로 점적하였으며 실험견의 자발호흡이 소실되도록 비탈분극성 근이완제인 vecuronium bromide (베카론®, 이연제약, 한국) 4 mg을 정주한 후 40분 간격으로 2 mg씩 추가 정주하였다. 기관 내 튜브를 호흡기(Ventilog 2, Drager, Germany)에 연결하여 분당 4 L의 100% 산소와 1-1.5 vol%의 enflurane을 투여하여 마취를 유지하였다. 일회 호흡량을 1-20 ml/kg, 호흡수를 분당 12-15회로 하여 다중 가스 분석기(Capnomac, Datex-Ohmeda, Finland) 상 호기 말 이산화탄소 분압이 40 ± 5 mmHg가 되도록 환기량을 조절하였다. 심전도상 lead II를 감시하기 위하여 피하조직에 바늘형 심전도 전극을 부착하였으며 맥박산소 측정기(NPB-190, Nellcor Puritan Bennett, Ireland)를 혀에 부착하여 지속적으로 산소포화도를 감시하였다. 체온의 손실을 예방하고 유지하기 위하여 실험견의 등 밑에 가온 매트를 깔아 체온을 37°C 내외로 유지하였다. 혈압의 감시를 위하여 우측 대퇴동맥 절개 후 20 게이지 카테터(Angiocatheter®, Becton Dickinson, USA)를 거치하였으며 우측 하악부 정맥을 절개한 후 중심정맥 카테터를 거치한 다음 환자 감시기(90623A

Spacelab, Spacelab patient monitor, USA)를 이용하여 지속적으로 동맥압과 중심정맥압을 감시하였다.

모든 혈액학적 감시 장치의 거치가 완료된 다음 실험견에서 정중 개복을 시행하였다. 이후 간동맥과 문맥을 박리한 다음 혈관의 굵기에 따라 간동맥에는 2 mm 혹은 4 mm 용 도플러 소식자를, 문맥에는 8 mm 혹은 10 mm용 도플러 소식자를 거치하였다. 거치된 도플러 소식자는 도플러용 혈류측정기(HT107 medical volume flowmeter, Transonic systems Inc, USA)에 연결하여 간동맥 및 문맥의 혈류 측정이 가능하도록 하였다.

간동맥과 문맥 및 간정맥의 혈액 가스 분석을 위한 채혈을 위하여 22 게이지 중심정맥 삽관용 카테터(Hydrocath®, Ohmeda, UK)를 각각의 혈관에 삽입하였다.

이후 국소 간관류 측정이 가능하도록 실험견의 간 중간 부위에 2 cm 깊이로 QFlow™400 관류 측정기의 열확산 탐침(Thermal technologies Inc., USA)을 거치하여 지속적으로 국소 간관류를 측정할 수 있도록 하였다. 이 열확산 탐침의 거치는 20 게이지 바늘을 이용하여 간 조직을 2 cm 깊이로 천자한 다음 이곳을 통하여 탐침을 밀어 넣어 간조직에 삽입하였다. 이후 탐침의 위치 변화가 발생되지 않도록 하기 위하여 프로렌 5번 수술용 실을 이용하여 견고히 고정하였다.

모든 실험적 준비가 완료된 후 실험견의 혈액학적 안정을 위하여 30분간 기다린 다음 대조치를 위하여 심박동수, 동맥압, 중심정맥압, 간동맥 및 문맥 혈류, 국소 간관류를 각각 측정하였는데 N군은 NTG를 2µg/kg/min의 용량으로 투여하여 5분 뒤에 대조치를 측정하였다. 이때 열확산 탐침에 의한 국소 간관류는 QFlow™400 관류 측정기에 저장된 값을 실험 종료 후 1분간 값의 평균을 구하여 대표값으로 정하였다. 간동맥, 문맥 및 간정맥에서 각각 혈액 1 ml를 채혈한 다음 혈액 가스 분석기(i-STAT, Abbott laboratories Inc., USA)를 이용하여 혈액 가스 분석을 시행하여 각 혈관에서의 산소포화도 및 산소분압을 측정한 다음 아래의 공식에 의하여 각 혈관에서의 산소함량과 간에서의 산소 이용률을 구하였다.

혈액 내 산소함량(ml O₂/dL blood) =

$$(0.003 \times PO_2) + (SO_2 \times Hb \times 1.34)$$

간에서의 산소 이용률(%)

$$= \frac{HAO_2 \times \frac{HBF}{TBF} + PVO_2 \times \frac{PBF}{TBF} - HVO_2}{HAO_2 \times \frac{HBF}{TBF} + PVO_2 \times \frac{PBF}{TBF}} \times 100$$

HAO₂: 간동맥혈 산소함량, PVO₂: 문맥혈 산소함량

HVO₂: 간정맥혈 산소함량, HBF: 간동맥 혈류량

PBF: 문맥 혈류량, TBF: 간동맥 혈류량 + 문맥 혈류량

대조치의 측정이 완료된 다음 10분간 간으로 유입되는 간동맥 및 문맥의 혈류를 혈류차단용 겹자를 이용하여 동시에 차단하였다. 간혈류 차단 10분 후에 혈역학, 간동맥 및 문맥 혈류, 국소 간관류를 대조치와 동일한 방법으로 측정하였다. 이후 간동맥과 문맥에서의 겹자를 제거한 다음 간혈류를 완전히 재관류 시킨 10, 20 및 30분 후에 각각의 결과치를 측정하여 이를 대조치와 비교하였다. 간의 산소 이용률 측정을 위한 혈액 가스 분석은 간동맥 및 문맥의 재관류 30분 후에 시행하여 대조치와 비교하였다.

모든 실험적 결과치를 구한 다음 C군과 N군을 각각 비교 관찰하여 NTG 사용 유무에 따른 차이를 서로 비교하였다. 일련의 시간 경과에 따른 결과치의 통계적 처리는 SPSS 프로그램(version 10.0)을 이용한 반복측정 자료의 분산 분석법을 이용하여 대조치와 비교하였으며, 두 군간의 차이를 비교하기 위해서는 Mann-Whitney U-검정법을 이용하여 P 값이 0.05 미만인 경우를 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

혈역학적 변화

심박동수는 C군과 N군 모두에서 간혈류(간동맥과 문맥 혈류) 차단을 전후하여 큰 변화가 없었다. 수축기혈압과 이완기혈압 및 평균동맥압은 두 군 모두에서 간혈류 차단동안 현저한 감소를 보였으나 재관류 후 대조치 수준으로 회복되는 것을 관찰하였다. 중심정맥압은 두 군 모두에서 간혈류 차단을 전후하여 큰 변화가 없었다(Table 1).

간동맥 및 문맥의 혈류 변화

간동맥 혈류는 C군과 N군에서의 대조치가 각각 125.8 ± 107.1 , 119.0 ± 69.1 ml/min이었으며 재관류 10분 후의 간동맥 혈류의 변화를 보면 C군에서는 159.0 ± 46.5 ml/min으로 대조치보다 증가하였으나 통계적 의의는 없었고 N군에서는 213.8 ± 43.0 ml/min ($P = 0.002$)로 증가하여 대조치보다 유의있게 증가하였다. 재관류 20분 후에는 C군과 N군 각각 186.0 ± 87.8 ($P = 0.009$), 200.8 ± 61.7 ml/min ($P = 0.004$)로 두 군 모두 대조치보다 유의있게 증가하였다가 30분 후에는 133.3 ± 86.9 , 165.8 ± 55.5 ml/min으로 감소하는 양상을 보였다(Fig. 1).

문맥 혈류는 C군과 N군에서의 대조치가 각각 393.0 ± 89.4 , 222.0 ± 94.4 ml/min이었으며 재관류 10분 후 C군에서는 261.3 ± 83.7 ml/min ($P = 0.018$)로 대조치보다 유의있게 감소하였으며 N군에서는 대조치 수준으로 회복되었다(Fig. 2).

간동맥과 문맥의 혈류를 더한 간 전체의 혈류는 C군과 N군에서의 대조치가 각각 518.8 ± 163.7 , 341.0 ± 89.7 ml/min이었으며 재관류 10분 후에는 C군에서 420.3 ± 111.8 ml/min으로 대조치보다 감소되었으나 통계적 의의는 없었고 N군에서는 재관류 10분, 20분, 30분 후에 각각 441.8 ± 42.8 ($P = 0.019$), 453.3 ± 74.8 ($P = 0.011$), 384.8 ± 82.8 ml/min ($P = 0.044$)로 대조치보다 유의있게 증가하였다(Fig. 3).

Table 1. Hemodynamic Changes with or without Administration of Low Dose Nitroglycerin after Hepatic Artery and Portal Vein Occlusion and Reperfusion in Dogs

		Time after reperfusion (min)				
		Baseline	10 min after occlusion	10	20	30
HR	C	141.3 ± 10.2	145.5 ± 26.0	121.3 ± 26.6	131.5 ± 17.2	139.8 ± 17.5
	N	134.3 ± 5.1	125.8 ± 13.5	117.5 ± 25.4	123.0 ± 16.8	130.8 ± 12.5
SBP	C	127.5 ± 6.4	82.5 ± 13.7*	136.3 ± 17.7	125.3 ± 27.1	123.5 ± 26.5
	N	123.0 ± 16.1	56.5 ± 10.0*	117.5 ± 25.7	107.5 ± 17.3	106.0 ± 20.7
MAP	C	104.8 ± 9.5	70.3 ± 25.1*	113.0 ± 19.9	104.3 ± 27.8	103.5 ± 28.4
	N	107.0 ± 14.2	49.5 ± 8.8*	102.5 ± 24.4	93.8 ± 20.0	92.3 ± 20.9
DBP	C	92.3 ± 12.5	67.8 ± 28.6*	101.0 ± 20.8	92.5 ± 28.5	92.5 ± 29.5
	N	96.3 ± 10.9	45.8 ± 8.5*	89.8 ± 23.8	83.3 ± 18.3	83.3 ± 21.2
CVP	C	4.3 ± 2.1	3.5 ± 1.7	4.3 ± 2.1	4.3 ± 2.1	4.3 ± 2.1
	N	3.5 ± 1.3	2.5 ± 1.3	3.8 ± 1.3	3.8 ± 1.3	3.5 ± 1.3

Values are mean $\pm$ SD. HR: heart rate (beats/min), SBP: systolic blood pressure (mmHg), MAP: mean arterial pressure (mmHg), DBP: diastolic blood pressure (mmHg), CVP: central venous pressure (mmHg), C: control group, N: nitroglycerin administration group. * $P < 0.05$ compared to the baseline.

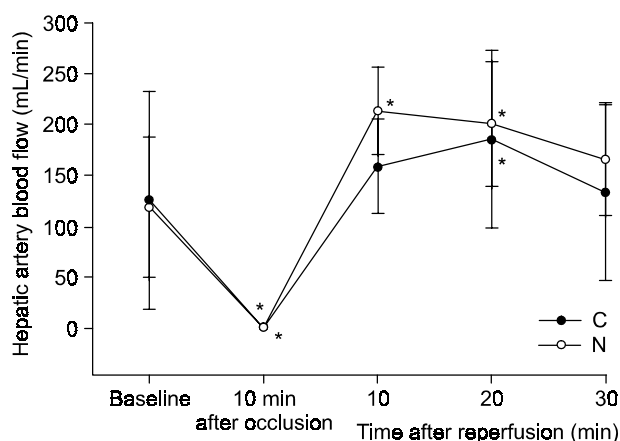


Fig. 1. Changes in hepatic artery blood flow with or without administration of low dose nitroglycerin after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. C: control group, N: nitroglycerin administration group. *: $P < 0.05$ compared to the baseline.

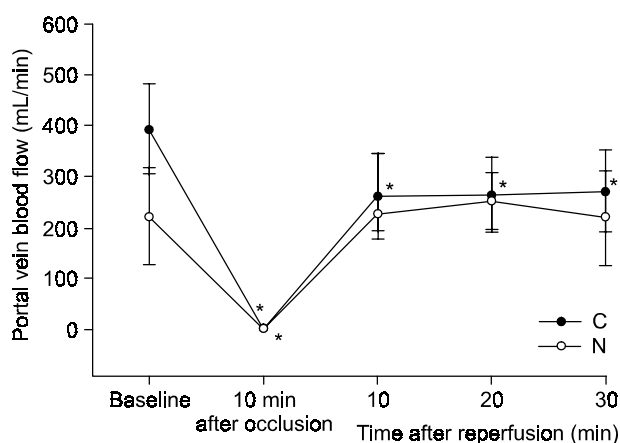


Fig. 2. Changes in portal vein blood flow with or without administration of low dose nitroglycerin after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. C: control group, N: nitroglycerin administration group. *: $P < 0.05$ compared to the baseline.

국소 간관류의 변화

국소 간관류는 C군과 N군에서의 대조치가 78.5 ± 20.1 , 63.0 ± 12.9 ml/min/100 g이었고 간혈류 차단 동안에는 3.0 ± 3.6 , 4.8 ± 7.6 ml/min/100 g으로 감소하였다가 C군은 재관류 30분에 38.5 ± 29.9 ml/min/100 g ($P = 0.043$)로 통계학적으로 유의있게 감소하였으나 N군에서는 재관류 10분, 20분, 30분 후에 각각 47.5 ± 26.6 , 62.0 ± 47.4 , 60.0 ± 59.3 ml/min/100 g로 대조치 수준으로 회복되었다(Fig. 4).

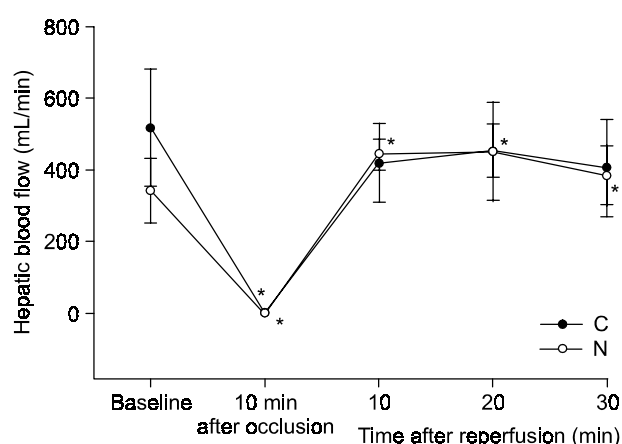


Fig. 3. Changes in hepatic blood flow with or without administration of low dose nitroglycerin after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. Hepatic blood flow: hepatic artery blood flow + portal vein blood flow, C: control group, N: nitroglycerin administration group. *: $P < 0.05$ compared to the baseline.

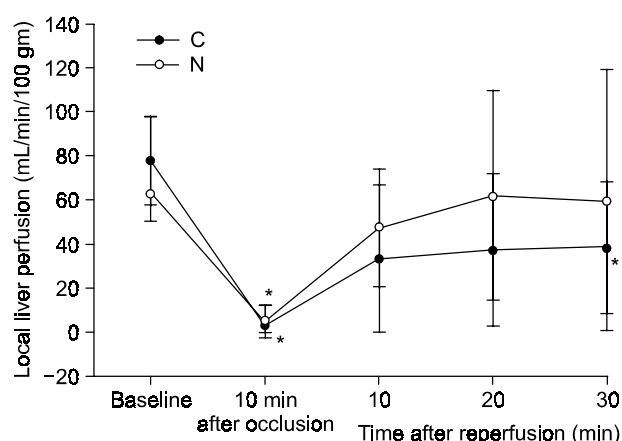


Fig. 4. Changes in local liver perfusion with or without administration of low dose nitroglycerin after hepatic artery and portal vein occlusion and reperfusion in dogs. C: control group, N: nitroglycerin administration group. *: $P < 0.05$ compared to the baseline.

산소합량과 산소 이용률의 변화

간동맥혈 산소합량은 두 군 모두 간혈류 차단을 전후로 별다른 변화가 없었다. 문맥혈 산소합량 및 간정맥혈 산소합량은 재관류 30분 후에는 대조치 수준으로 회복되었다. 간동맥혈 산소합량과 문맥혈 산소합량에 각각의 혈류의 비를 곱해 더한 간으로의 산소 유입량은 C군과 N군에서의 대조치가 각각 16.5 ± 2.2 , 16.5 ± 1.9 ml이었고 재관류 직후에는 19.3 ± 3.3 , 18.2 ± 4.0 ml로 증가 양상을 보이나 통계학적으로 의의는 없었다. 간정맥혈 산소합량으로 반영되

Table 2. Changes in Blood Gases, Oxygen Content and Oxygen Extraction Ratio in Liver with or without Administration of Low Dose Nitroglycerin after Hepatic Artery and Portal Vein Occlusion and Reperfusion in Dogs

FiO ₂ : 1.0		C		N	
		Baseline	R 30	Baseline	R 30
Hb		13.0 ± 1.4	13.0 ± 2.0	14.5 ± 2.5	14.0 ± 1.2
HA	PO ₂	378.5 ± 110.8	423.0 ± 101.6	427.25 ± 64.9	461.5 ± 68.7
	SO ₂	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
	Cont	18.6 ± 2.0	18.7 ± 2.1	20.7 ± 3.3	20.8 ± 3.6
PV	PO ₂	59.3 ± 12.7	58.75 ± 7.4	68.0 ± 7.5	45.5 ± 9.6
	SO ₂	90.0 ± 18.3	87.8 ± 17.0	94.0 ± 16.3	80.8 ± 14.2
	Cont	15.9 ± 2.2	15.5 ± 1.8	18.5 ± 3.3	16.0 ± 4.2
HV	PO ₂	50.8 ± 11.9	43.0 ± 5.0	46.0 ± 5.2	37.0 ± 6.7
	SO ₂	83.0 ± 8.9	81.5 ± 12.4	84.0 ± 17.3	78.0 ± 12.1
	Cont	14.7 ± 2.9	14.7 ± 2.3	16.4 ± 2.4	15.3 ± 3.4
O ₂ -In	Cont	16.5 ± 2.2	19.3 ± 3.3	16.5 ± 1.9	18.2 ± 4.0
O ₂ -Out	Cont	14.7 ± 2.9	14.4 ± 2.3	16.4 ± 2.4	15.3 ± 3.4
ERO ₂		12.8 ± 7.5	12.9 ± 6.4	14.7 ± 2.6	15.4 ± 5.3

Values are mean ± SD. Hb: hemoglobin, HA: hepatic artery, PV: portal vein, HV: hepatic vein, R30: 30 min after reperfusion, C: control group, N: nitroglycerin administration group, PO₂: oxygen tension (mmHg), SO₂: hemoglobin saturation at the given O₂ (%), Cont: oxygen content (ml O₂/dL blood), O₂-In: HA O₂ content × HBF/(HBF + PBF) + PV O₂ content × PBF/(HBF + PBF), O₂-Out: hepatic vein oxygen content, ERO₂: oxygen extraction ratio, HBF: hepatic artery blood flow, PBF: portal vein blood flow, FiO₂: oxygen fraction of inspired gas.

는 간으로부터의 산소 유출량의 변화 역시 통계학적 의의는 없었고 재관류 30분 후에는 대조치 수준으로 회복되었다(Table 2).

산소 이용률은 C군과 N군에서의 대조치가 각각 12.8 ± 7.5, 14.7 ± 2.6%이었고 간혈류 차단 30분 후에 12.9 ± 6.4, 15.4 ± 5.3%로 별다른 변화가 없었다(Table 2).

고 찰

간절제술 시 발생하는 주된 합병증은 대량 출혈, 간부전 등이 있다.⁴⁾ 현재 간절제술은 수술 수기의 발달과 환자 선택 기준의 개선 등으로 인하여 5% 정도의 낮은 수술 사망률을 보이고 있지만¹⁴⁾ 출혈량이 많을 경우 수혈에 따른 합병증 발생이 증가되어 술 중 사망률과 술 후 환자의 예후에 나쁜 영향을 미치게 된다. 따라서 간절제술 시 출혈량을 감소시키기 위해 혈관제어 및 지혈을 위한 문맥 혈류 차단법(portal triad clamp, PTC)이나 간혈관 격리술(hepatic vascular exclusion, HVE) 등의 수술적 조작들이 사용되어 왔다.^{2,15-17)}

기전이 완전히 밝혀져 있지는 않지만 정상 체온 상태에서의 간혈류를 15분에서 20분 정도 차단할 수 있다고 오랫동안 알려져 왔고 간실질 병변이 없을 경우 60분 이상 차단하여도 수술 후 합병증이 없다고 한다. Delva 등은¹¹⁾ PTC 혹은 HVE를 이용한 간절제술 시 술 후 합병증, 간부전 및

사망률 등을 고려할 때 약 60분까지, Hannoun 등은¹⁸⁾ 약 90분까지는 간으로 유입되는 혈류를 차단하여도 안전하다고 하였다. 그러나 Pringle 술식이 출혈을 감소시키나 간경변 환자에서는 술 후 합병증의 빈도를 높일 뿐 아니라¹⁹⁾ Pringle 술식 사용 여부와 상관없이 출혈량과 수술 시간이 같아서 Pringle 술식을 시행하지 않아도 성공적으로 간을 절제할 수 있다는 보고들도 있다.²⁰⁾ 따라서 본 실험에서는 실제 간으로 유입되는 혈류 차단에 따른 국소 간관류의 변화와 함께 간의 산소 소모량의 변화를 관찰함으로써 간의 허혈로 초래 가능한 재관류 직후의 간실질의 손상을 추정해 보고자 하였다.

간절제술 시 발생하는 출혈은 수술 시간 및 간혈류 차단 시간을 지연시켜 간의 허혈 및 재관류 손상을 증가시키므로 출혈을 줄이기 위해 앞서 기술한 다양한 간혈류 차단 방법들이 이용되고 있다.²¹⁻²⁵⁾ 그러나 이 총간혈관 격리술(total hepatic vascular exclusion, THVE)은 하대정맥의 차단으로 심박출량의 감소 및 저혈압과 같은 혈액학적 불안정성이 초래되어 환자들이 이 술식을 견뎌내기 힘들다. Pringle 술식의 경우 비교적 안전하고 조작이 간단하다는 장점이 있지만 간정맥에 의하여 동모양혈관(sinusoid)으로 출혈이 계속될 수 있다는 단점도 있다. 그러나 Pringle 술식을 사용하지 않은 경우보다 출혈로 발생하는 혈액학적 불안정성이 오히려 적고 간정맥에서 역류되는 혈액에 의해 관류되어져 수술

직후에는 오히려 간기능이 더 좋다는 보고도 있다.²⁶⁾

이처럼 간절제술 시 이용되는 각종 혈관 조작법에 의한 출혈 감소 방법들은 각기 다양한 장단점들을 가지고 있기 때문에 중심정맥압을 낮춤으로써 간정맥압을 감소시켜 간절제술 시 출혈을 감소시키는 방법도 이용되고 있다. 이는 간조직에서의 동모양혈관 압력이 간정맥압과 관련이 있고 간정맥압은 중심정맥압에 직접적인 관련이 있기 때문인데 간절제술 시 출혈량 감소를 위해 경막외마취, 수액의 과부하 제한, 필요한 경우 NTG를 투여하는 방법들을 이용하여 중심정맥압을 5 cmH₂O 이하로 조절하는 방법이 이용되고 있다.^{12,13,27)}

실제 Pringle 술식 시 심실 충만압과 심박출량은 약간 감소하지만 전신혈관저항의 증가로 동맥압이 증가되는데 이는 일시적인 간혈류 차단이 간 내 교감신경을 활성화시켜 간이 저장하고 있던 혈액의 예비용량(unstressed volume)을 이동시켜 감소된 정맥혈류와 심박출량을 보상하고²⁸⁾ 전신혈관저항을 증가시켜 동맥혈압의 변화를 최소화하기 때문이다.²⁶⁾ 그러나 개의 실험에서 Pringle 술식을 시행하면 골반 및 횡경막과 후복막부행로(pelvic, diaphragmatic and retroperitoneal collateral)를 통한 문맥전신부행로(portosystemic collateral)가 잘 발달된 영양류와는 달리^{11,29)} 우심방으로 가는 혈류가 40% 정도 감소되어 평균동맥압과 심박출량이 상당히 감소된다.³⁰⁾ 개를 이용한 본 실험에서도 역시 간동맥 및 문맥 혈류 차단시 C군과 N군 모두에서 현저한 혈압 감소를 관찰할 수 있었다. 그러나 두 군간의 통계학적 차이는 나타나지 않았는데 이는 본 실험에서 투여된 2μg/kg/min 용량의 NTG 투여가 혈액학적으로 안전하게 사용될 수 있음을 반영한다.

NTG는 용량혈관(capacitance vessel)에서 작용이 더 강력하며 혈관 평활근 벽에 있는 질산염 수용체에 작용하여 혈관의 이완을 일으키므로³¹⁾ 본 실험에서는 정맥혈류인 문맥 혈류가 75%를 차지하고 있는 간에서 간동맥 및 문맥 재관류 후 NTG의 국소 간관류 증가 효과를 가정하고 실시하였다. 본 실험 결과에 의하면 재관류 10분부터 N군의 간동맥 혈류가 대조치보다 유의있게 증가되었으며 재관류 20분에는 두 군 모두 증가되었다. 문맥의 혈류는 재관류 시 C군에서는 대조치보다 유의있게 감소하였으나 N군에서는 대조치 수준으로 회복됨을 볼 수 있었다. 간동맥 혈류와 문맥 혈류를 합한 전체 간혈류는 C군에서는 재관류 시 감소하는 양상을 보였으나 N군에서 재관류 시 대조치보다 유의있게 증가하였다. 국소 간관류는 혈류 차단 시 두 군 모두에서 현저히 감소하였다가 재관류 시 C군은 통계학적 의미는 없었으나 대조치 수준으로 회복되지 못하였고 이와는 달리 N군은 재관류 30분 후에 대조치 수준으로 회복되었다. 실제 이러한 차이가 관찰되었음에도 불구하고 국소 간관류가 두

군간에 통계학적 차이를 보이지 않은 것은 제 2종 오류의 가능성으로 그 이유는 표준편차가 너무 컸기 때문으로 보며 이러한 표준편차의 증가는 실험 개체수가 적었던 점과 재관류 후 발생한 출혈 혹은 부종으로 관류 측정기 탐침 자체에서 발생한 오류가 원인일 것이다.

결론적으로는 본 실험에서 예상한 바와 같이 NTG가 간에서의 정맥계를 확장시킴으로 인하여 혈류의 증가와 함께 국소 간관류 회복에 도움을 준 것으로 해석될 수 있을 것이다.

간혈류 차단술은 술 중 출혈량을 감소시키는 장점이 있으나 술 후 간기능에 미치는 영향에 대해서는 논란이 많다. 이를 위해 술 후 혈중 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)를 간기능의 지표로 가장 흔히 측정하고 있는데 이들은 간세포 괴사의 민감한 지표들로 특히 간염 같은 급성 간세포성 질환들의 진단에 유용하다.³²⁾ AST는 간에 특이하지는 않지만 간손상의 민감한 지표로 8 시간 이후부터 증가되어 24-36시간 후에 최고로 증가되며 ALT는 AST보다 간에 더 특이하지만 민감도는 떨어진다고 한다.³³⁾ 그러나 이러한 혈청 aminotransferase 들의 증가 정도는 급성 간세포성 질환의 예후적 가치는 거의 없으며 간세포 괴사의 정도도 잘 반영되지 않으므로³²⁾ 술 중 간혈류 차단으로 초래되는 허혈에 의한 간세포의 손상 및 회복을 관찰하기에는 한계가 있다.

이에 본 실험에서는 간혈류 차단 및 재관류 시 간동맥과 문맥 및 간정맥에서의 혈액 가스 분석을 실시하여 이것으로 간에서의 산소 유입량과 유출량 및 산소 이용률을 구하여 산소 소모량의 변화를 관찰하고자 하였다. 본 실험에 의하면 산소 유입량과 유출량 및 산소 이용률은 두 군 모두에서 간혈류 차단 전, 후 모두에서 변화가 없었다. 실제 이러한 산소 이용률의 관찰은 간혈류 차단 중에는 간내로 역류되는 정맥혈로 인해 실제적인 간내의 산소 이용률을 측정하는 데는 한계가 있으며 재관류 시에는 간에 의한 재관류 손상 외에 내장의 허혈/재관류 손상의 영향으로 간 자체만의 허혈/재관류 손상을 평가하는데 한계가 있다.³⁴⁾ 결과적으로 간혈류 차단 중 초래되는 간 내의 산소 이용률 변화를 정확히 관찰하기 어려웠으며 이러한 한계를 극복하기 위해서는 간정맥의 차단술과 함께 우회로를 이용하여 내장 허혈의 문제가 해결되어야 간의 산소 이용률이 정확히 측정되어질 수 있을 것이다.

본 실험의 결과로 간혈류 차단과 함께 저용량의 NTG를 투여하여 혈액학적으로 안정된 상태에서 재관류 시 국소 간관류 회복에 도움이 되는 것을 관찰함으로써 간절제술 시 출혈의 감소와 함께 간기능의 회복에 도움을 줄 수 있다는 가능성을 예견해 볼 수 있었다. 하지만 재관류가 이루어졌을 때 관류 자체가 증가한다 하더라도 재관류로 인한

손상에 대한 연구가 미비하였으므로 앞으로 간혈류 차단을 전후로 한 허혈/재관류 손상과 NTG가 이에 미치는 영향을 확인하는 과제가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Gozzetti G, Mazziotti A, Grazi GL, Jovie E, Gallucci A, Gruttadauria S, et al: Liver resection without blood transfusion. *Br J Surg* 1995; 82: 1105-10.
- Emree S, Schwartz ME, Katz E, Miller CM: Liver resection under total vascular isolation. *Ann Surg* 1993; 217: 15-9.
- Nagao T, Inoue S, Mizuta T, Saito H, Kawano N, Morioka Y: One hundred hepatic resections. *Ann Surg* 1985; 202: 42-9.
- Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Jeppsson B, Bengmark S: Major liver resection: perioperative course and management. *Surgery* 1986; 100: 1-7.
- Sitzumann JV, Greene PS: Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. *Ann Surg* 1994; 219: 13-7.
- Nagorney DM, van Heerden JA, Ilstrup DM, Adson MA: Primary hepatic malignancy; surgical management and determinants of survival. *Surgery* 1989; 106: 740-9.
- Yamamoto J, Kosugue T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H, et al: Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery* 1994; 115: 303-9.
- Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, et al: Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992; 216: 493-505.
- Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, Vetto JT, Sugarbaker PH, Chang AE: Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1988; 208: 679-87.
- Emond J, Schwartz M, Katz E, Miller C: Total vascular exclusion for major hepatectomy in patients with abnormal liver parenchyma. *Arch Surg* 1995; 130: 824-31.
- Delva E, Camus Y, Paughm C, Pare C, Huguet C, Lienhart A: Hemodynamic effects of portal triad clamping in human. *Anesth Analg* 1987; 66: 864-8.
- Rees M, Plant G, Wells J, Bygrave S: One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery. *Br J Surg* 1996; 83: 1526-9.
- Melendez JA, Aslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, et al: Perioperative outcomes of major hepatic resection under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 620-5.
- 박순은, 최규택, 황규삼, 안미영, 박광민: 비정상 간기능 환자에서 Pringle 술식 시 혈액학 변화. *대한마취과학회지* 1999; 37: 1020-6.
- Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, et al: Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989; 209: 211-8.
- Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, Bloch P, Gallot D: Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *J Am Coll Surg* 1978; 147: 689-93.
- Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, Arrigo E, Harb J, Clement RR: Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. *Am J Surg* 1992; 163: 602-5.
- Hannoun L, Borie D, Delva E, Valliant JC, Nordlinger B, Parc R: Liver resection with normothermic ischemia exceeding 1h. *Br J Surg* 1993; 80: 1661-5.
- Nagasu N, Uchida M, Kubota H: Cirrhotic livers can tolerate 30 minutes ischemia at normal environmental temperature. *Eur J Surg* 1995; 161: 181-6.
- Taniguchi H, Takahashi T, Shioaki Y: Vascular inflow exclusion and hepatic resection. *Br J Surg* 1992; 79: 672-5.
- Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A: Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 1996; 224: 155-61.
- Stephen MS, Gallagher PJ, Sheil AG, Sheldon DM, Storey DW: Hepatic resection with vascular isolation and routine supraceliac aortic clamping. *Am J Surg* 1996; 171: 351-5.
- Kelly D, Emre S, Guy SR, Sheiner PA, Miller CM, Schwartz ME: Resection of benign hepatic lesion with selective use of total vascular isolation. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 113-6.
- Cunningham JD, Fong Y, Shriver C, Melendez J, Marx WL, Blumgart LH: One hundred consecutive hepatic resections: blood loss, transfusion, and operative technique. *Arch Surg* 1994; 129: 1050-6.
- Blumgart LH, Baer HU, Czerniak A, Dennison AR: Extended left hepatectomy: technical aspects of an evolving procedure. *Br J Surg* 1993; 80: 903-6.
- Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J: Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumor by a randomized study. *Ann Surg* 1997; 226: 104-13.
- Jones RM, Moluton CE, Hardy KJ: Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85: 1058-60.
- Lauit WW, Greenway CV: Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987; 7: 952-63.
- Feliciano DV: Continuing evolution in the approach to severe liver trauma. *Ann Surg* 1992; 216: 521-3.
- Howdieshell TR, Wood M, Swayne M, Duvall R, Mooney S, Stark N: Effects of intraluminal and extracorporeal inferior vena caval bypass on canine hemodynamics. *Crit Care Med* 1996; 24: 631-4.
- Abrams J: Nitroglycerin and long-acting nitrates. *N Engl J Med* 1980; 302: 1234-7.
- Reichling JJ, Kaplan MM: Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig Dis Sci* 1988; 12: 1601-14.
- Rosalki SB, Dooley JS: Liver function profiles and their interruption. *Br J Hosp Med* 1994; 51: 181-6.
- Detroz B, Honore P, Denoiseux C, Jacquet N: Biology, physiology and physiopathology of clamping during liver surgery. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45: 357-63.