

흡입마취제와 간 기능의 관계

Liver Function and Inhaled Anesthetics

남 순 호

연세의대 마취통증의학과

Soon Ho Nam, MD

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine

E-mail : nsh66@yumc.yonsei.ac.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(12): 1126 - 1138

Abstract

The liver is the major site of endogenous and exogenous drug metabolism. The primary result of drug metabolism is the production of more water-soluble and therefore more easily excreted drug metabolites. Drugs are sometimes biotransformed into more reactive metabolites, which may lead to toxicity. Volatile anesthetics, like most drugs, undergo metabolism in the body and are sometimes associated with toxic reactions. Here, author will discuss the metabolism and hepatic toxicity of inhaled anesthetics. Toxicity and liver injury have been reported after repeated exposure on subsequent occasions to different fluorinated anesthetics. This phenomenon of cross-sensitization has also been reported with the chlorofluorocarbon(CFC) replacement agents, the hydrochlorofluorocarbons(HCFCs). Halothane, enflurane, sevoflurane, isoflurane, desflurane are all metabolized to trifluoroacetic acid, which have been reported to induce liver injury in susceptible patients. The propensity to produce liver injury appears to parallel metabolism of the parent drug: halothane(20%) >>>> enflurane(2.5%) >> sevoflurane(1%) > isoflurane(0.2%) > desflurane(0.02%). The use of any anesthetic must be based on its benefits and risks, how it may produce toxicity, and in which patients it may be most safely administered. Nonhalogenated inhaled anesthetics (nitrous oxide, xenon) chemically inert and not metabolized in human tissue. The perfect anesthetic agents dose not exist. But ongoing research attempts to uncover emerging toxicities. Xenon is not currently approved for clinical use. Other than the expense associated with its use, it may be the most ideal anesthetic agent. In general, surgical manipulation or disturbance of the surgical site appears to be more important in decreasing hepatic blood flow than current anesthetic agents such as isoflurane, sevoflurane, and desflurane or technique. However, the clinician is challenged to balance new information with current clinical practices and choice the safest, most effective agents for each patient.

Keywords : Anesthetics; Hepatic toxicity; Hydrochlorofluorocarbon; Trifluoroacetic acid; Xenon

핵심용어 : 마취제; 간 독성; Hydrochlorofluorocarbon; Trifluoroacetic acid; Xenon

길가던 사람의 얼굴을 손수건으로 덮으니 금방 의식을 잃고 쓰러진다. 영화에 가끔 나오는 장면이며 흔히 마취강도라고 한다. 물론 손수건은 마취제로 흡백적신 상태이다. 이는 지난 세기 중반까지 사용하던 마취제로서 현재까지 생산되는지는 몰라도 이제는 더 이상 마취제로 사용하지는 않는다. 신의 세계가 아닌 인간 세계에는 어느 것도 완전한 것이 없듯이 아직까지 여러가지 조건을 다 만족하는 완벽하고 이상적인 흡입마취제는 없다. 본 의학강좌에서는 흡입마취제의 대사와 함께 주요 문제가 되는 간 독성에 대하여 논하고자 한다.

간의 약물 대사 기능

흡입마취제는 생화학적으로 불활성이 아니며 일차적으로 간에서 대사되며, 다른 조직인 내장, 신장, 폐에 의해서도 대사되는데(1), 이러한 생체 내 대사는 마취제의 작용에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 대사물질에 의한 작용은 본래의 약물과는 전혀 다를 수 있고, 급성 및 만성 독성을 유발할 수도 있다(2). 또한 흡입마취제의 투여량, 흡수의 정도, 단백질과의 결합 정도, 배설, 분비, 그리고 대사와 같은 많은 요소들에 의해 약물의 효능과 독성이 차이가 난다(3).

다음에 다루어지는 약물 대사는 주로 간의 대사에 국한되는데 그 이유는 대부분의 마취제가 간에서 대사가 이루어지며, 각각의 조직은 달라도 약물 대사의 기본원칙은 동일하기 때문이다.

간은 신체에서 가장 큰 장기이며, 혈액 공급은 문맥으로부터 70%, 간 동맥으로부터 30%를 받는다. 문맥의 혈액은 영양 장관, 췌장과 비장으로부터 유입되므로 소화기관에서 오는 어떠한 독성 물질도 전신 순환에 유입되기 전에 간에서 걸러진다. 간세포에는 약물 대사에 관여하는

여러 구조들이 있으며, 그 중에서 형질 내세망(endoplasmic reticulum, ER)이 가장 큰 작용을 한다. 지방단백으로 된 ER의 막기질은 단백질 합성, 전자 전달, 지방 대사, 호르몬과 약물 대사의 주요 장소이다. 조형질 내세망(rough endoplasmic reticulum, RER)에는 리보솜이 풍부하며, 단백질 분비 세포가 잘 발달되어 있어 단백질 합성이 잘 일어난다. 민형질 내세망(smooth endoplasmic reticulum, SER)에는 리보솜이 없어 약물 대사와 빌리루빈 결합, 스테로이드 합성 및 몇몇 효소 합성이 이루어진다. 간세포에는 SER과 RER이 약물 대사에 참여한다.

마취제의 대사

1. 비할로겐 흡입마취제

(1) N₂O

아산화질소(N₂O)는 1772년 Robert Hooke에 의해 합성된 후 1845년 William T.G. Morton이 무통 발치에 사용하였다. 그 후 디에틸에테르, 에틸렌, 시클로프로판 등 여러 종류의 비할로겐 흡입마취제와 같이 전신마취에 소개되었으나 현재까지 사용되고 있는 마취제는 N₂O 뿐이다. N₂O는 인체 내에서 효소 작용에 의하여 대사되지 않으나, 사람과 쥐의 장 세균에 의하여 N₂O가 비타민 B₁₂와 생리 화학적 반응을 하여 질소분자(N₂)와 유리기를 생성한다. 비타민 B₁₂와 N₂O의 반응은 1968년에 보고 되었으나(4), 임상적 의의는 10년이 지난 후에야 인식되었다(5). 실험동물에서 N₂O의 비특정 농도에 장기간 노출시키면 간 효소를 유도한다는 보고가 있고(6), 반면에 쥐를 20% N₂O에 14~35일간 노출시키면 간의 약물 대사가 억제되나 폐와 고환 대사는 증가된다고 한다(7). 쥐를 50% N₂O에 하루 4시간씩 14주간 노출시킬

때 간 시토크롬 P-450 함량이 증가되지 않았으며 엔푸루렌 혹은 메톡시푸루렌의 탈 질소화도 증가되지 않았다(8). 결론적으로 가능한 원인 요소로 저산소증을 배제한다면 N₂O 투여 후에 간 괴사의 발생보고는 없다.

(2) 제논

비활성 기체인 제논, 크립톤, 아르곤은 대부분의 환경에서 불활성이며 마취효과가 있다. 제논이 마취 효과가 있다는 것은 1951년(9) 알려져서 한때 사용되었으나(10) 40년 정도 잊혀졌다가 1990년대 이후 다시 유럽 및 일본에서 유효하게 사용하고 있다(11~14). 제논은 대기 중에 0.086ppm 정도 정상적으로 존재하는 기체로 합성되지는 않으나 여러 분리과정을 거쳐서 99.99% 이상의 순도를 얻을 수 있다. 제논의 가격은 미국에서는 \$10/liter로 이는 N₂O보다 약 100배나 비싸 널리 사용되지 않는다. 만일 비용 문제만 해결된다면 제논은 MAC이 N₂O보다 강력한 71%이므로 30%의 산소와 검용하여 사용하면 외과적 마취를 제공할 수 있고 혈액-가스 분배계수가 0.14 정도로 불용성이고, 각성이 할로겐 흡입마취제보다 신속하다(15, 16). 원래 대기에 존재하는 기체이므로 의학적 및 환경 측면에서 보더라도 가장 이상적인 흡입마취제이다. 제논은 심혈관계 및 혈액학적 영향이 미미하고, 간이나 신장에서도 대사되지 않으며, 발암물질도 아니며, 악성 고열증을 유발하지도 않는다(17). 성충권의 오존을 파괴하지 않으며 지구를 온난화시키는 온실효과도 없어 친환경적이다. 심혈관 기능에 문제가 있는 환자에서 심혈관 억제를 시키지 않으며, 진통 및 최면을 가져오므로 매력적인 마취제이다. 단점으로는 밀도가 5.887g/L로 N₂O나 공기의 밀도보다 무겁기 때문에 폐혈관저항을 올려 호흡노력(work of breathing)을 증가시키므로(18) 심한 만성 폐쇄성 폐질환, 고도 비만, 미숙아 등 호흡노력의 증가가 악영향을 미치

는 환자에서는 사용하기 곤란하다. 또한 제논 마취 동안 환자의 몸에서 나온 질소가 마취 회로에 축적되므로 저산소증을 방지하기 위한 탈 질소화를 시키려면 어느 정도의 시간이 필요하다. 앞으로 비용 문제와 제논 가스의 안전한 재사용 문제만 해결된다면 상당히 각광받는 마취제로 부상하리라 예상된다.

2. 할로겐 흡입마취제

(1) 할로탄

할로탄(CF₃-CHBrCl)은 흡입된 양의 약 25~45%가 대사된다. 사람과 동물에서의 주 대사물은 시토크롬 P-450에 의한 산화성 대사에 의하여 형성된 trifluoroacetic acid(TFA)이다(19). 소변에서 검출되는 산화성 경로의 최종 산물은 TFA의 나트륨염, 염소, 불소이다. 2종의 시토크롬 P-450, 즉 2E1과 2B4가 할로탄을 TFA로 대사하는 데 관여한다. 형성된 처음 대사물은 1,1,1-trifluoro-2-chloro-2-bromoethanol이며 빨리 분해되어 HBr⁻과 반응성 trifluoroacetylchloride가 되며 이 반응물질은 물이 있으면 분해되어 TFA가 된다. 흡수된 할로탄의 1% 미만에서 일어나는 대치 경로는 비교적 산소가 결핍되거나 전자 공여자가 있을 때 일어나는 환원성 경로로 Br⁻와 F⁻가 이 경로의 최종 산물이다. 두 휘발성 대사물인 1,1-difluoro-2-chloroethylene(CDE)와 1,1,1-trifluoro-2-chloroethane(CTE), 휘발성 대사물의 분해 산물인 1,1-difluoro-2-bromo-2-chloroethylene(DBE)이 할로탄으로 마취한 사람의 호기가스에서 검출되었다. 저산소 상태(PaO₂ < 40torr)에서 관찰되는 시토크롬 P-450의 자살적인 비활성화는 CTE 대사의 반응성 중간 생성물과의 고유 결합의 결과일 것이다. DBE도 역시 소다라임과의 상호 작용으로 할로탄이 분해되어서 생성될 수 있다. 사

람에서 할로탄 대사에 관계하는 시토크롬 P-450은 아직 추출하지 못하였으나, 토끼에서는 페노바르비탈과 에탄올을 유도할 수 있는 시토크롬 P-450 2B4와 2E1이 할로탄을 대사한다. 실험동물에서 페노바르비탈, Aroclor1254와 이소니아지드 등 유도물질 투여 후에 할로탄 대사가 증가한다. 실험동물과 사람에서 장기간의 할로탄 마취역하농도에 노출되면 약물대사가 증가한다.

(2) 메톡시푸루렌

메톡시푸루렌($\text{CH}_3\text{-O-CF}_2\text{-CHCl}_2$)의 대사는 생체내 및 실험실에서 광범위하게 연구되었다. 사람에서는 흡수된 메톡시푸루렌의 75%가 대사된다(Table 1). 주 대사물은 methoxydifluoro-acetic acid, F^- 와 dichloroacetic acid이다. 시토크롬 P-450 2B4와 2E1이 간에서 메톡시푸루렌 대사의 주 동할 효소이다. 메톡시푸루렌의 탈 불소화가 O^- 탈 메칠화보다 더 빨리 일어난다. 신장에서는 시토크롬 P-450 2E1이 일차 이소자임이며, 2A6과 3A4의 순이다. 생체 내 및 실험실 연구에서 페노바르비탈, 페니토인, 에탄올, 다이아제팜과 이소니아지드 같은 효소유도 약물치료 후에 메톡시푸루렌 대사는 증가한다. 메톡시푸루렌은 시토크롬 P-450 의존하는 대사 뿐 아니라, 시토크롬 P-450 비의존성 반응인 효소와 비효소성 반응에 의하여 탈 불소화 될 수 있다. 효소성 탈 불소화는 glutathione-S-transferase에 의하여 촉매되며, 비효소성 탈 불소화는 생체 내에서는 중요하지가 않고 글루타티온과 조효소 B_{12} 가 필요하며 pH 10의 실험실 상황에서 일어난다.

(3) 엔푸루렌

엔푸루렌($\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHClF}$)은 미국에서는 더 이상 사용되지 않으나, 엔푸루렌 대사의 연구는 화학구조의 미미한 변화가 어떻게 대사의 정도에 영향을 미치는가를 설명한다.

Table 1. Metabolic rate of inhalation anesthetics

<i>Antibacterial</i>	<i>Metabolic rate (%)</i>
Methoxyflurane	75
Halothane	25~45
Enflurane	2~8
Sevoflurane	1~5
Isoflurane	0.2
Desflurane	0.02

엔푸루렌은 2~8%가 서서히 대사되며 이 낮은 대사율로 인한 산화 탈 불소화에 의하여 추출되는 대사물의 제한으로 대사연구에 어려움을 준다. 페노바르비탈, 페니토인, 다이아제팜을 오래동안 복용하거나 마취 전에 술을 마신 외과 환자는 복용하지 않았던 환자들과 비교할 때 혈청 F^- 농도가 증가하지는 않았다. 그러나 장기간 이소니아지드로 치료받던 외과 환자의 50%에서 혈청 F^- 농도가 현저히 증가하였다. 토끼와 사람에서 추출한 시토크롬 P-450 2E1은 유일하지는 않으나 사람의 간에서 엔푸루렌을 탈 불소화시키는 주 효소이다. 이소니아지드만이 실험실에서 쥐, 토끼와 사람의 엔푸루렌 대사를 증진시킨다. 쥐를 페노바르비탈, 페니토인, 에탄올로 처치시에 엔푸루렌 대사는 약간 증가한다.

쥐에 SKF-525A나 메티라폰으로 전처치하면 메톡시푸루렌과 마찬가지로 엔푸루렌의 탈 불소화는 감소한다. 쥐를 0.5% 엔푸루렌에 일주일에 5일씩 73일을 노출시켜도 메톡시푸루렌, 엔푸루렌, 아이소후루란의 탈 불소화나 간 미세소체 미세소체의 시토크롬 P-450 농도는 변화가 없었으나 서보후루란의 탈 불소화는 증가되었다.

(4) 아이소후루란

아이소후루란($\text{CHF}_2\text{-O-CHCl-CF}_3$)은 엔푸루렌의 이성체이며 불소화 흡입마취제 중에서 데스후루란이 소개되기 전까지는 가장 적게 대사되었다. 아이소후루란

의 지방/혈액 분배계수는 1.41로 낮다. 흡수된 마취제의 약 0.2%로 추정되는 아이소후루란 대사는 간 시토크롬 P-450 2E1에 의한다. 엔푸루렌과 마찬가지로 아이소후루란의 디푸루오로메틸탄소는 쥐와 사람의 소변에서 미량의 TFA가 검출되므로 산화 작용이 약간은 일어나는 것을 의미한다. 아이소후루란과 TFA 간에 대사된 중간 산물인 trifluoroacetaldehyde와 trifluoroacetyl chloride도 생성될 것이다. 시토크롬 P-450 2E1과 3A가 대부분의 아이소후루란 대사에 관련이 있다고 생각된다. 페노바르비탈, 페니토인, 에탄올과 이소니아지드 전처치가 아이소후루란 탈 불소화를 증가시키나 효소 유도가 임상적으로 유의있는 혈청 F⁻의 증가를 야기하지는 않았다. 쥐를 아이소후루란의 마취역하 농도에 오래동안 노출시키면 hexobarbital 수면시간은 길어진다.

(5) 데스후루란

데스후루란(CHF₂-O-CHF-CF₃)은 가장 새로운 흡입마취제이며, 아이소후루란과 유사한 방법으로 대사된다고 예상되며, 지방과 혈액에 낮은 용해도(혈액/가스 분배계수 0.42)를 보인다. 흡수된 데스후루란의 0.02%만이 대사되며, 아이소후루란을 대사하는 동일한 시토크롬 P-450이 데스후루란을 대사한다고 예상된다. 데스후루란은 아이소후루란의 α-탄소의 염소를 불소로 치환하여 이 부위의 탈 질소화를 감소시켜서 아이소후루란과 비교할 때 데스후루란이 F⁻와 비휘발성 유기 F⁻ 화합물로 대사가 덜 된다. 쥐에서 최고 혈청 F⁻는 데스후루란 노출 직후에 보인다. 자원자에서 7.4 MAC-hr의 데스후루란 마취 후의 혈청 F⁻가 기본농도 이상은 증가하지 않았다. 그러나 혈청 TFA 농도가 유의있게 증가하였으며 데스후루란 노출 24시간 후에 최고 농도에 달했고 소변 TFA 배설도 유의하게 증가하였다. 페노바르비탈과 에탄올로 전처치한 쥐에서 잠시 혈청 F⁻가 약간만 증가하였다.

Table 2. Investigation of postoperative liver dysfunction

<i>History and physical examination</i>
Medications
Prior anesthetic exposure
Intraoperative course
Postoperative course
Clinical tests
Antibody screening

(6) 서보후루란

실험실에서의 서보후루란(CH₂F-O-CH-CF₃)₂의 탈 불소화 정도는 메톡시푸루렌과 거의 동일하나 생체에서는 혈청 F⁻ 농도는 메톡시푸루렌 투여 후보다 서보후루란 투여 후에 훨씬 낮았는데 이는 두 약제간에 혈액/가스 분배계수의 차이(0.69:10.2) 때문인 것 같다. 흡수된 서보후루란의 약 1~5%가 생체 내 변화된다. 쥐와 사람으로부터 추출한 시토크롬 P-450 2E1을 사용한 실험은 이 이소자임이 유일하지는 않으나 서보후루란 탈 불소화에 참여하는 뚜렷한 요소임을 보여 준다. 환자와 자원자의 연구에 의하며 마취제 노출 중에 서보후루란이 F⁻로 대사되는 대부분은 서보후루란의 낮은 조직 용해도와 대사의 안정성에 기인한다고 한다. 최고 혈청 F⁻는 마취 종료 수 시간 내에 도달한다. 쥐를 페노바르비탈로 전처치한 후 서보후루란 탈 불소화가 증가하였고 실험관 내에서는 페니토인, 이소니아지드, 에탄올과 페노바르비탈로 전처치한 쥐의 간 미세소체에서 서보후루란 탈 불소화가 증가되었다. 서보후루란과 soda lime의 시험관 내 반응 중 몇몇 분해 산물이 형성되며 두 분해 산물이 폐쇄식 마취회로에서 검출된다. Pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether [CF₂=C(CF₃)OCH₂F : compound A]가 검출되는 주 분해산물이며 이것은 신 세뇨

관 피사를 일으킨다. Compound B($\text{CH}_3\text{OCF}_2\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OCH}_2\text{F}$)는 마취 회로에서 검출되는 작은 분해 산물이며 메탄올과 soda lime과 상호작용에 의하여 생성된 methoxide ion (CH_3O^-)이 compound A에 첨가될 때 형성된다.

흡입마취제의 간에 대한 효과

약물에 의한 간 독소는 경미한 기능 저하로부터 광범위한 간 괴사에 이른다. 그 원인은 간세포 손상, 담즙 저류, 담즙 대사의 방해 혹은 면역학적으로 매개되는 세포 손상이 될 수 있다. 직접적 간 독소인 사염화탄소와 클로로포름은 용량에 비례하고 계속적이며 간세포 손상의 재현이 가능하다. 이에 비해 erythromycin이나 cloxacillin 같은 간접적 간 독소는 용량에 비례하지 않으며 과민증과 체액성 혹은 세포성 면역반응에 의한 비연속적인 간 손상을 야기한다. 흡입마취제는 직접 및 간접 간 독소로 작용한다. 흡입마취제에 의한 간 독성의 발현율과 정도는 결정하기 힘들다. 모든 마취 방법은 어느 정도 간 혈류를 감소시켜 수술 후 간 기능 저하의 원인이 된다. 건강한 자원의 연구에서 간의 저산소증이나 혐기성 대사의 증가는 없었으나 기존에 간 손상이나 간 질환이 있었던 경우는 달랐다. 일반적으로 마취 방법이나 마취제보다는 수술 조작과 수술 부위의 간 혈류 감소가 더 중요한 요인이다. 수술 후 간 기능 저하나 간 괴사는 만성 간 질환, 바이러스 감염, 패혈증, 중증 화상, 영양 부족과 수술 전이나 중에 약물을 투여한 환자에서 잘 일어난다. 그러므로 수술 후 간 독성이 나타났다면 앞에 열거한 모든 원인들을 제외한 후에야 흡입마취제에 의한 간 독성을 의심해 보아야 할 것이다(Table 2). 전통적 간 기능 검사인 혈청 효소, 단백질, 빌리루빈, alkaline phosphatase와 ALT와

AST는 간 손상을 결정하는 검사이나 세밀하지 않으며 세포 특이성이 없고 심한 장애가 있는 경우만 비정상을 나타낸다.

흡입마취제 독성의 기전

흡입마취제가 독성을 일으키는 기전은 다음과 같다. 독성은 용량 의존적이고 독성이 나타나는데 필요한 한계점이 있으며 직접 및 간접 독소로 작용한다. 즉 독성은 세포 내 독성을 일으킬 수 있는 양이 축적되거나, 전신적인 과민반응이나 면역반응을 시작할 수 있는 hapten을 형성하거나, 조직 고분자가 첨가되어 공유 결합을 형성하거나, 파괴적인 유리기 반응을 시작하는 반응성 중간물질이 생성되거나, 세포 내나 세포 외에 항산화제 역할을 하는 내적 물질이 결핍될 때 일어난다. 대사물의 농도가 세포 내 독성의 한계점(분자 한계 용량) 이상일 때 대사물의 직간접 영향에 의하여 조직 손상이 발생한다. 직접 독성은 세포의 통합성을 유지하는 데 필요한 효소 및 구조의 계통을 억제하거나 변경시켜 발생하며, 간접 독성은 면역반응을 유발하는 내적 화합물과의 상호 작용에서 비롯된다. 약물의 독성기전 중 가장 중요한 것은 대사과정 도중 반응성 중간 산물이 생성되는 것이며 이것은 조직 고분자와 공유 결합하여 부가물을 형성하거나, 유리기 연쇄반응을 시작하여 독작용을 시작한다. 세포 고분자(세포 내 단백질, 효소, 핵산)와 공유 결합을 할 정도로 반응성인 약물은 거의 없으나 몇몇 흡입마취제를 포함한 몇 가지 약물은 제1기 대사 동안 반응성 중간물질을 생성한다. 반응성 중간물질이 세포 단백질과 결합하여 hapten-protein 결합을 형성하는 것은 잠재력 있는 독성 공유 결합의 한 예이다. 결합은 약물 혹은 대사물 특수항체를 합성하여 과민반응이나 면역반응을 시작한다. 반응성 중간산물이 단

백질이나 핵산 및 다른 세포 성분과 공유결합을 하여 세포 고분자와 결합하면 세포대사, 단백질 합성, 복제나 전달기전에 해를 끼친다. 생성된 첨가물은 조직괴사, 돌연변이, 기형 발생, 암 발생을 유발하거나 약물 알레르기 등의 각종 손상을 야기한다. 잠깐 존재하나 매우 반응성인 중간산물은 연쇄반응을 일으킬 수 있고 병적인 손상을 일으킨다. 유리기가 일단 생성되면 세포 구성 물질과 반응하여 효소와 단백질의 교차 결합이나 중합 반응, 세포막 내지질의 자가 산화와 핵산에 손상을 준다. 유리기는 세포대사 과정에서 정상으로 생성되며 이 유리기의 농도는 10^{-9} mol/L 이하로 엄격히 유지된다. 항산화제인 글루타티온과 다른 유허을 포함하고 있는 복합체가 결합되면 세포 손상이 촉진되어 세포는 죽게 된다. 흡입마취제는 지방 친화성이 강하여 그들의 반응성 중간산물로 인한 손상은 불포화 지방산이 많은 지질막에서 시작한다. 마취농도의 할로탄과 클로르포름은 생체 내에서 페노바르비탈로 전처치한 쥐의 lipoperoxidation을 자극하여 세포 손상을 시작할 수 있다.

1. 할로탄

1847년 클로르포름이 소개된 이후 비슷한 사업화탄소, trichloroethylene 등이 사용되어 왔으나 간 독성이 알려지면서 에테르로 대체되었다. 하지만 에테르도 가연성 및 폭발성 때문에, 메톡시푸루렌은 신 독성 때문에 1956년 소개된 불소화 흡입마취제인 할로탄에게 자리를 넘겨주게 되었다. 할로탄 역시 광범위하게 사용된 지 2년 만에 간 독성(광범한 혹은 치명적 간 괴사)이 많이 보고되었다(20). 이에 미국에서 1959년부터 1962년까지 전신 마취를 시행한 865,515명을 대상으로 연구한 결과 할로탄 사용과 관련된 치명적 간 괴사가 1만명당 한명의 빈도를 보였으며, 할로탄을 사용한 이후 이유 없이 발열

및 황달을 보인 환자는 재사용을 피하라고 권고하였다(21). 한때 할로탄 간염은 면역에 의한 것이므로 어린이는 괜찮다고 생각하였으나 어린이도 걸릴 수 있다는 것이 알려졌다(22).

실험동물에서 클로르포름이나 폴루록신은 지방 침윤과 중심간소엽 괴사(centrilobular necrosis)와 트란스아미나제가 증가하나 할로탄은 초창기 동물실험에서는 간 독성을 나타내지 않았으며 장기간 투여하여도 항상 간경변을 유발하는 것은 아니었다. 할로탄 중심간소엽 괴사가 Aroclor 1254, 이소니아지드, 페노바르비탈과 triiodothyronine으로 전처치한 쥐에서 여러 조건 하에서 발견되었다. 간 독성을 설명하는 기전은 국소적 저산소증, 갈슘 항상성의 교란, 세포대사의 변화, 에너지 저장 결핍과 면역매체 손상 등이다. 할로탄 간염은 드물고 예측하기 힘들므로 유발나게 많은 양의 간 독성 대사물을 생성하거나 간 독성을 시작하는 면역반응을 경험한 사람이 간염 발생의 소질이 많은 사람이라고 생각된다. 면역반응기전은 할로탄에 연속하여 노출된 후 발생하는 간염의 빈도와 잠복 기간이 감소하는 것을 설명하기 위하여 제안되었다. 할로탄 간염과 관련된 임상증상은 알레르기 반응시에 볼 수 있는 열, 발진, 말초혈액 호산구증과 반복 투여시 발현 빈도와 중증도가 증가하는 것이다. 할로탄으로 인한 간 손상은 경미한 형태와 전격성인 형태가 있다(Table 3). 전자의 경우 마취한 환자의 20%에서 경험하는데 동물실험에서 볼 수 있는 직접 독성에 의한 것이다. 후자의 경우를 할로탄 간염이라 하며 원인으로는 할로탄의 대사물인 TFA가 항원(Table 4)-항체 반응으로 체액 혹은 T-cell 감작이 형성된 상태에서 다시 할로탄에 노출되면 면역병리를 일으키는 알레르기 혹은 과민성 기전에 의해 일어난다고 알려져 있다(23). 할로탄은 국내에는 생산이 중단되어 환자 마취에서 사용하지 못하며, 동물실험

Table 3. Clinical features of halothane hepatitis

<i>Mild Form</i>	<i>Fulminant Form</i>
Incidence 1:5	Incidence 1:10,000
Repeat exposure not necessary	Multiple exposures
Mild elevation of AST, ALT	Marked elevation of AST, ALT, bilirubin, alkaline phosphatase
Focal necrosis	Massive hepatic necrosis
Self-limited	Mortality rate: 50%
	Antibodies to halothane-altered protein antigens

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase

의 경우는 어렵게 외국에서 구하여 연구하는 실정이지만 일부 공산권에서는 아직도 사용되는 것으로 알고 있다.

2. 메톡시푸루렌

메톡시푸루렌은 1960년 미국에서 소개되었으며 메톡시푸루렌의 대사물 중 간 독성을 나타내는 것은 없으나 메톡시푸루렌 마취 후 간 기능 부진과 간성 혼수로 인한 사망 보고가 몇 예 있다. Joshi와 Conn은(24) 메톡시푸루렌과 관련된 간염 24예를 재검토한 후 할로탄 투여 후 발생한 설명이 불가능한 간염과 유사한 증후군이라고 밝히면서 내장 순환의 저하에 의하여 간에 직접적인 영향을 미치므로 드물지만 간접적인 면역학적 간 손상이 일어날 수 있다고 결론지었다. 인간에서 간 기능의 약간의 변화는 가역적이며 용량에 비례하는 것 같다. 메톡시푸루렌은 간 독성보다는 다뇨성 신부전을 일으키는 것이 더 문제가 되며 현재 생산되지 않는다(25).

3. 엔푸루렌

1966년 북미에 처음 소개된 이후 수 백만명이 엔푸루렌 마취를 받았으나 엔푸루렌과 관련된 간 손상은 거의

Table 4. Halothane antigens

<i>Molecular mass (kd)</i>	<i>Protein</i>
100	Endoplasmic
82	GRP-78
80	ERP-72
63	Calreticulin
59	Carboxylesterase
57	Protein disulfide isomerase
54	Cytochrome P450
58	Protein disulfide isomerase (isoform)

없었다. 1986년 Eger 등은(26) 엔푸루렌 마취 후에 보고된 10예와 출판되지 않은 몇 예의 간 손상에 대한 재조사를 하였다. 이 중 많은 예에서 마취시간, 간 질환에 대한 조직학적 진단 그리고 간 질환의 기왕력 및 간 독성 물질의 노출에 대한 기록이 없었다. 더욱이 몇몇 환자는 저혈압과 쇼크 상태였으며 간 기능 저하의 소질을 지닌 채 수술을 받았다. 이 관찰자들은 할로탄이 보여준 것과 유사한 간 기능 저하가 엔푸루렌으로 야기되었다는 것을 증명한 증거를 찾을 수가 없다고 결론지었다. 몇몇 증례 보고에 의하면 할로탄에 감각된 환자에게 엔푸루렌 마취를 하면 간 독성이 유발된다고 한다(27).

할로탄과 엔푸루렌에 노출된 쥐에서 acetylated 단백질 부가물의 공유 결합을 할로탄 간염환자에서 분리한 특이한 anti-trifluoroacetylated 단백질 항체로 반응시켜 확인하였다(28). 이 교차 반응은 엔푸루렌이 면역-매개된 간 독성 반응을 야기할 잠재력이 있다는 것임을 시사한다. 엔푸루렌으로 생성된 단백질 부가물이 할로탄의 것과 유사하므로 항원으로 작용하여 할로탄 항체와 교차 반응할 수 있다. 그러나 엔푸루렌 대사율이 할로탄보다 훨씬 낮으므로 엔푸루렌은 항원성 조직 부가물이 적게 생겨서 독성도 적은 경향이 있다.

이후 개발된 흡입마취제에 의한 간 손상도 할로탄의 간 손상 기전과 유사하며 서보후루란을 제외하고는 신체 내에서 마취제의 대사율이 낮을수록 간 손상의 빈도도 낮다. 참고로 마취제의 대사율은 메톡시푸루렌 > 할로탄 > 엔푸루렌 > 서보후루란 > 아이소후루란 > 데스후루란의 순이다(Table 1). 최근 임상에서 많이 사용되는 서보후루란, 아이소후루란, 데스후루란들은 마취 후 간 손상의 보고가 드물게 있었지만 조사 결과 대부분의 경우 마취제로 야기되었다는 증거를 찾을 수 없었다. 하지만 전에 할로탄 마취를 받아 할로탄에 감염된 환자에서 새로운 마취제를 사용한 후 간 손상을 보고하는 경우도 있었다.

4. 아이소후루란

Stoelting 등은(29) 미국 FDA에 보고한 아이소후루란 마취 후 발생한 45예의 간 기능 저하를 분석한 결과 아이소후루란과 간 기능 저하와의 관계를 증명할 수 없다고 보고하였다.

하지만 아이소후루란도 반복투여 후에 간염이 조직학적 소견과 같이 보고되고(30~32), 1993년 보고된 환자는 맹장 고정술을 위하여 처음 아이소후루란 마취시는 별 일이 없었으나 반복된 아이소후루란 마취 후에 간염이 발생한 한 예이다. 두 번째 마취는 유문 성형술을 위하여 2시간 동안 아이소후루란으로 마취하였으며, 세 번째는 위 공장 문합술을 위하여 30분간 아이소후루란 마취를 하였으며, 네 번째는 엔푸루렌을 150분간 투여하였다. 이 환자는 혈청 트랜스아미나제와 인산염 농도가 세 번째보다 두 번째 마취 후 매우 높았다. 불행히도 다른 많은 예와 마찬가지로 증거는 있으나 불충분하며 아이소후루란 마취가 그 원인이라는 결론을 내리지는 못하였다.

할로탄, 엔푸루렌, 아이소후루란으로 인한 간 독성의

잠재력은 acetylated 단백질 부가물을 형성하는 산화 대사의 정도와 직접 관계가 있다.

5. 데스후루란

초창기 환자와 지원자의 연구에 의하면 데스후루란은 간 독성과는 무관하다고 보고되었다(33, 34). 데스후루란은 대사되어 할로탄과 마찬가지로 trifluoroacetyl chloride로 대사되며, 혈청 항체는 trifluoroacetylated 간 미세소체 단백질과 반응을 한다. 쥐에서 아이소후루란 노출시는 20%, 할로탄 노출시에는 100%의 간 독성을 유발시키는 같은 실험조건 상태에서 데스후루란의 제한된 대사로 인하여 예상했듯이 간 독성이 유발되지는 않았다(35). 그러나 데스후루란 마취 후 12일에 전격성 간염이 발생한 환자가 보고되었는데(36), 이 환자는 10년과 18년 전에 1시간의 할로탄 마취를 받은 경력이 있으며, 또 다른 환자는 데스후루란 마취 일주일 후 간 독성을 나타내기도 하였다(37).

6. 서보후루란

유일하게 비 서양권인 일본에서 개발되어 현재 국내에서 가장 많이 사용되고 있는 서보후루란은 흡입마취제 단독으로 마취 유도가 가능할 정도로 냄새가 거부감이 없다. 서보후루란은 간 독성보다는 동물실험에서 마취기 회로 내 탄산가스를 제거하는 소다라임과 결합하여 신 독성을 일으키는 compound A가 문제되었으나(38~40) 그 후 임상 용량에서는 별 문제가 없는 것으로 보고되었다(41). 간 독성에 대하여서는 초창기에 일본 문헌(42, 43)에서 수술 후 서보후루란이 간 기능 부전과 연관되었다는 몇 개의 보고가 있었다. 이어 미국에서도 충수염 수술 후 간 손상을 보고하였으나(44) 3세 소녀가 acetaminophen 중독 상태이므로, 그녀의 간 손상이 서보후루란보

다는 acetaminophen에 무게를 두었다.

그 후에 나온 문헌들에서 서보후루란이 간 기능 부전을 유발한다는 보고는 없었다. 50명의 외과 환자의 임상 연구에서(45) 1~7 MAC hr의 서보후루란 마취 후에 트랜스아미나제와 간 기능에 아무 변화가 없었다. 다른 문헌에서도(46, 47) 서보후루란 마취 후에 간 transaminase 농도가 약간 상승한 것을 보고하였으며, 페노바르비탈 및 Aroclor1254로 전처치한 쥐나 안한 쥐에서 공히 서보후루란에 노출시킬 때 혈청 트랜스아미나제나 간 중성 지방, 글루타티온 농도에 의의있는 변화는 없었다고 보고하였다(48).

7. Hydrochlorofluorocarbons

2000년까지 chlorofluorocarbons(CFCs)는 냉장고의 냉매, 기포제로서 플라스틱, aerosol 분무기, 식품 방부제 및 세척 혹은 소독제로 많이 사용되었다. 이는 극히 안정되고, 무독, 무폭발성이나 성층권의 오존을 파괴시키는 것이 밝혀졌다(49).

그래서 CHC 분자에 수소 원자를 추가하여 보다 안전한 hydrochlorofluorocarbon(HCFC)을 합성하여 현재 CFC의 대체품으로 HCFC-123 및 -124가 사용되고 있다. 이 제품들은 halothane과 구조가 비슷하여 TFA-단백질 부가물을 형성하여 역시 간 손상을 주는 것이 밝혀졌다(50).

최근 임상에서 많이 사용되는 서보후루란, 아이소후루란, 데스후루란들은 마취 후 간 손상의 보고가 드물게 있었지만 조사 결과 대부분의 경우 마취제로 야기되었다는 증거를 찾을 수 없었다. 하지만 전에 할로탄 마취를 받아 할로탄에 감각된 환자에서 새로운 마취제를 사용한 후 간 손상을 보고하는 경우도 있었다. 일반적으로 마취 방법이나 마취제보다는 수술 조작과 수술 부위의 간 혈류 감소가 더 중요한 요인이다. 수술 후 간 기능 저하나 간 괴사

는 만성 간 질환, 바이러스 감염, 패혈증, 중증 화상, 영양 부족과 수술 전이나 중에 약물을 투여한 환자에서 잘 일어난다. 그러므로 수술 후 간 독성이 나타났다면 앞에 열거한 모든 원인들을 제외한 후에야 흡입마취제에 의한 간 독성을 의심해 보아야 할 것이다(Table 2). 또한 마취통증의학과 의사들은 흡입마취제에 대한 새로운 정보와 지식을 익혀 가장 안전하고 효과적으로 환자의 진료를 하는데 최선을 다하여야 할 것이다.

참고 문헌

1. Krishna DR, Klotz U. Extrahepatic metabolism of drugs in humans. *Clinical Pharmacokinetics* 1994; 26: 144 - 60
2. Wilkinson G. Pharmacokinetics. The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In Hardmann JG, Limbrid LE, Goodman GA, eds: Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw - Hill, 2001
3. Gibson GG, Skett P. Introduction to drug metabolism. Cheltenham, UK, Stanley, Thornes Publishers, 1999
4. Banks RGS, Henserson RJ, Pratt JM. Reactions of gases in solution. Some reactions of nitrous with transition metal complexes. *J Chem Soc* 3(Suppl A): 1968; 2886
5. Amess JA, Burman JF, Ree GM, Nancekievill DG, Mollin DL. Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. *Lancet* 1978; 12: 339 - 42
6. Van Dyke RA. Biotransformation. In Chenoweth MB, ed: Handbook of Experimental pharmacology. New York: Springer - Verlag, 1972: 354
7. Rao GS, Meridian DJ, Tong YS. Biochemical toxicology of chronic nitrous oxide exposures. *Pharmacologist* 1979; 21: 216

8. Rice SA, Mazze RI, Baden JM. Effects of subchronic intermittent exposure to nitrous oxide in Swiss Webster mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1985; 6: 271 - 81
9. Cullen SC, Gross EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science* 1951; 113: 580 - 2
10. Morris LE, Knott JR, Pittinger CB. Electroencephalographic and blood gas observations in human surgical patients during xenon anesthesia. *Anesthesiology* 1955; 16: 312 - 9
11. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, Van Daal GJ, et al. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 1990; 335: 1413 - 5
12. Luttrupp HH, Thomasson R, Dahm S, Persson J, Werner O. Clinical experience with minimal flow xenon anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 121 - 5
13. Hofland J, Gultuna I, Tenbrinck R. Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Br J Anaesth* 2001; 86: 882 - 6
14. Burov NE, Molchanov IV, Nikolaev LL, Rashchupkin AB. [The method of low - flow xenon anesthesia]. *Anesteziol Reanimatol* 2003; 3: 31 - 4
15. Goto T, Saito H, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide - sevoflurane or nitrous oxide - isoflurane. *Anesthesiology* 1997; 86: 1273 - 8
16. Rossaint R, Reyle - Hahn M, Schulte AM, Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, et al. Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 2003; 98: 6 - 13
17. Froeba G, Marx T, Pazhur J, Baur C, Baeder S, Calzia E, et al. Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1999; 91: 1047 - 52
18. Zhang P, Ohara A, Mashimo T, Imanaka H, Uchiyama A, Yoshiya I. Pulmonary resistance in dogs: A comparison of xenon with nitrous oxide. *Can J Anaesth* 1995; 42: 547 - 53
19. Kharasch ED, Hankins DC, Fenstamaker K, Cox K. Human halothane metabolism, lipid peroxidation, and cytochromes P(450)2A6 and P(450)3A4. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 853 - 59
20. Brody GL, Sweet RB. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. 1963; *Anesthesiology* 24: 29 - 37
21. Subcommittee on the National Halothane Study of the Committee on Anesthesia, National Academy of Sciences: National Research Council. Summary of the National Halothane Study. Possible association between halothane anesthesia and post-operative necrosis. *JAMA* 1966; 197: 775 - 88
22. Lewis RB, Blair M. Halothane hepatitis in a young child. *Br J Anaesth* 1982; 54: 349 - 54
23. Pohl LR. An immunochemical approach of identifying and characterizing protein targets of toxic reactive metabolites. *Chem Res Toxicol* 1993; 6: 786 - 93
24. Joshi PH, Conn HO. The syndrome of methoxyflurane associated hepatitis. *Ann Intern Med* 1974; 80: 395 - 401
25. Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity: A study of dose response in man. *JAMA* 1973; 225: 1611 - 6
26. Eger EI II, Smuckler EA, Ferrell LD, Goldsmith CH, Johnson BH. Is enflurane hepatotoxic? *Anesth Analg* 1986; 65: 21 - 30
27. Sigurdsson J, Hreidarsson AB, Thjodleifsson B. Enflurane hepatitis: A report of a case with a previous history of halo-

- thane hepatitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 495 - 6
28. Christ DD, Kenna JG, Kammerer W, Satoh H, Pohl LR. Enflurane metabolism produces covalently bound liver adducts recognized by antibodies from patients with halothane hepatitis. *Anesthesiology* 1988; 69: 833 - 8
 29. Stoelting RK, Blitt CD, Cohen PJ, Merin RG. Hepatic dysfunction after isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1987; 66: 147 - 53
 30. Brunt EM, White H, Marsh JW, Holtmann B, Peters MG. Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia: A case report. *Hepatology* 1991; 13: 1017 - 21
 31. Turner GB, O'Rourke D, Scott GO, Beringer TR. Fatal hepatotoxicity after re-exposure to isoflurane: A case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 955 - 59
 32. Njoku DB, Shrestha S, Soloway R, Duray PR, Tsokos M, Abu-Asab MS, et al. Subcellular localization of trifluoroacetylated liver proteins in association with hepatitis following isoflurane. *Anesthesiology* 2002; 96: 767 - 61
 33. Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, Eger EI II, Johnson BH, Damask MC. Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth* 1990; 68: 482 - 7
 34. Wrigley SR, Fairfield JE, Jones RM, Black AE. Induction and recovery characteristics of desflurane in day case patients: A comparison with propofol. *Anaesthesia* 1991; 46: 615 - 22
 35. Eger EI II, Johnson BH, Strum DP, Ferrell LD. Studies of the toxicity of I-653, halothane, and isoflurane in enzyme induced, hypoxic rat. *Anesth Analg* 1987; 66: 1227 - 9
 36. Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, et al. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 1125 - 9
 37. Berghaus TM, Baron A, Geier A, Lamerz R, Paumgartner G. Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* 1999; 29: 613 - 4
 38. Gonsowiski CT, Laster MJ, Eger EI II, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 556 - 65
 39. Keller KA, Callan C, Prokocimer P, Delgado-Herrera L, Friedman MB, Hoffman GM, et al. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1995; 83: 1220 - 32
 40. Goldberg ME, Cantillo J, Gratz I, Deal E, Vekeman D, McDougall R, et al. Dose of compound A, not sevoflurane, determines changes in the biochemical markers of renal injury in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88: 437 - 45
 41. Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, Staacke TS. Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1998; 86: 662 - 7
 42. Watanabe K, Hatakenaka S, Ikemune K, Chigyo Y, Kubozone T, Arai T. A case of suspected liver dysfunction induced by sevoflurane anesthesia. *Masui* 1993; 42: 902 - 5
 43. Shichinohe Y, Masuda Y, Takahashi H, Kotaki M, Omoto T, Shichinohe M, et al. A case of postoperative hepatic injury after sevoflurane anesthesia. *Masui* 1992; 41: 1802 - 5
 44. Bruun LS, Elkjaer S, Bitsch-Larsen D, Andersen O. Hepatic failure in a child after acetaminophen and sevoflurane exposure. *Anesth Analg* 2001; 92: 1446 - 8
 45. 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 func-

- tion. *Anesth Analg* 1992; 74: 231 - 5
46. Ray DC, Bomont R, Mizushima A, Kugimiya T, Forbes Howie A, Beckett GJ. Effect of sevoflurane anesthesia on plasma concentrations of glutathione S – transferase. *Br J Anaesth* 1996; 77: 404 - 7
47. Taivainen T, Tiainen P, Meretoja OA, Raiha L, Rosenberg PH. Comparison of the effects of sevoflurane and halothane on the quality of anaesthesia and serum glutathione transferase alpha and fluoride in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1994; 73: 590 - 5
48. Lynch S, Martis L, Woods E. Evaluation of hepatotoxic potential of sevoflurane in rats. *Pharmacologist* 1979; 21: 221
49. Molina DM, Rowland FS. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: Chlorine atom – catalyzed destruction of ozone. *Nature* 1974; 249: 810 - 2
50. Hoet P, Graf ML, Bourdi M, Pohl LR, Duray PH, Chen W, et al. Epidemic of liver disease caused by hydrochlorofluorocarbons used as ozone – sparing substitutes of chlorofluorocarbons. *Lancet* 1997; 350: 556 - 9



Peer Reviewer Commentary

이 국 현 (서울의대 마취과)

본 논문은 과거에는 불가능하였던 장기이식술이 활성화 되면서 간기능 장애에 대한 새로운 이해가 필요한 시점에 전반적인 흡입마취제의 대사와 독성에 관하여 기술하였다. 필자가 지적한 대로 경제적으로 사용이 어렵지만, 실험실에서는 이미 효과가 인정된 제논에 대한 마취효과에 대한 기술 뿐만 아니라 과거 할로탄 사용부터 현재 데스후루란과 서보후루란에 이르기까지 흡입마취제의 신체 내에서의 대사과정과 대사산물에 관하여 자세히 나열하여 간독성 가능성과의 관계를 분석하였다. 일반적으로 마취제에 자체에 의하기 보다는 수술조작과 관련된 간 혈류 감소가 간 손상에 관계가 있으며, 수술 후 간독성이 나타나면 감염증, 만성 간질환, 약물사용 등을 면밀히 검토할 필요가 있음을 강조하고 있다.