Propofol 정주마취가 대장-직장암 수술 환자에서 Cytokine 분비에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의과학사업단

이 우 용

Propofol 정주마취가 대장-직장암 수술 환자에서 Cytokine 분비에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의과학사업단

이 우 용

Propofol 정주마취가 대장-직장암 수술 환자에서 Cytokine 분비에 미치는 영향

지도교수 고 신 옥

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2000년 12월

연세대학교 대학원
의과학사업단
이 우 용

이우용의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 고 신 옥 인

심사위원 안 영 수 인

심사위원 한 태 형 인

연세대학교 대학원

2000년 12월

감사의 글

지금까지 이끌어 주시고 좋은 스승들을 만나게 하시고 모든 것을 준비해 주신 주 하나님께 먼저 감사드립니다.

이 연구의 시작부터 많은 지도 편달을 아끼지 않으시고 물심 양면으로 도와주신 한 태형 선생님께 깊은 감사를 드립니다.

또 지도교수로서 수시로 잘못된 점을 고쳐 주신 고 신옥 교수님과 꼭 필요한 조언을 해 주신 안 영수 교수님께도 깊은 감사를 드립니다.

그리고 통계 분석을 도와주신 대우 거제 병원의 고 상백 선생님과 이 규완 선생님께도 감사를 드립니다.

마지막으로 여러 가지로 도움을 주신 아주대 마취과 김 진수 교수님, 의국원들, 부모님과 가족에게도 고마움을 전합니다.

저 자 씀

차 례

국문요약 1

I. 서 론 2

II. 재료 및 방법 4

III. 결 과 6

Ⅳ. 고 찰 13

Ⅴ. 결 론 16

참고문헌 17

영문요약 20

그림 차례

그림 1. 9

그림 2. 10

그림 3. 11

그림 4. 12

표 차례

표 1. 7

표 2. 8

국문요약

Propofol 정주마취가 대장직장암 수술 환자에서 cytokine 분비에 미치는 영향

목적: Propofol이 수술 중 cytokine 반응에 대한 영향은 친 염증 또는 세포 매개 면역 기능 항진에 대한 연구와 반 염증 또는 세포 매개 면역 기능 억제에 대한 연구 보고가 있다. 수술 중 cytokine 반응에 대한 propofol의 영향을 알아보기 위해 본 저자는 interleukin-10과 interleukin-12를 측정하여 enflurane 흡입 마취제와 비교하고자 하였다.

재료 및 방법: 본 연구는 미국 마취과학회 신체 등급(American Society of Anesthesiologists:ASA) I 또는 II에 해당되는 대장 직장암 수술을 받는 30 명 환자를 대상으로 propofol군과 enflurane군으로 15 명 씩 무작위로 나누었다. Propofol 군은 정주로 마취 유도 및 유지를 하였다. 술 후 통증 관리는 회복실에서 부하량으로 pethidine HCl 25 mg을 1 회 내지 2 회 정도 투여하여 visual analogue scale 점수 5 이하로 통증 조절 후 통증 자가 조절 장치(patient controlled analgesia device: PCA)를 연결하였다. Enflurane 군은 thiopental로 마취 유도하였고 마취 유지는 enflurane 흡입으로 조절하였다. 술 후 통증관리는 propofol 군과 동일하게 하였다. 채혈은 수술장 도착 시, 피부 절개 1시간 후, 4 시간 후, 8 시간 후, 24 시간 후에 시행하였다. 채혈 당시 환자의 혈압, 맥박수를 측정하였고, 수술 중 투여된 수액 및 수혈량, 출혈량, 마취 시간, 수술 시간을 기록하였다.

결과: 수술 시작 1 시간 후 측정한 interleukin-10은 양군 모두에서 수술 전보다 의미 있게 상승 후 다시 회복되었고, 양군 간의 의미 있는 차이는 보이지 않았다. Interleukin-12는 양 군 모두 각 군 내에서는 의미 있는 변화가 없었고 양 군간 비교에서도 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

결론: 수술과 연관된 반 염증성 cytokine 반응을 확인할 수 있었으나 propofol 정주마취가 enflurane 흡입마취에 비해 친 또는 반 염증 반응 중 어느 한 쪽으로 반응을 더 향상시킨다는 기존의 주장들을 지지하지는 못 하였다.

핵심되는 말: propofol, 친염증 반응, 반염증 반응, cytokine, 대장-직장암 수술

Propofol 정주마취가 대장-직장암 수술 환자에서 cytokine 분비에 미치는 영향

<지도교수 **고신옥**>

연세대학교 대학원 의과학사업단

이 우 용

Ⅰ. 서론

수술이나 감염 등의 스트레스는 생체 내에서 여러 반응을 유발하는데 여기에는 단백질, 탄수화물, 지방 대사의 변화, 수분 및 염분의 축적 등에서 수술 후 면역 저하에 이르기까지 다양한 반응을 포함한다. 이런 스트레스 반응을 야기하는 매개물로 당질코르티코이드 호르몬을 비롯한 각종 내분비계와 신경계가 주로 생각되어 왔으나, 점차 cytokine을 포함하는 면역계와 이들 간의 상호 작용이 매우 중요한 것으로 고려되고 있다[1].

특히 cytokine은 당화(glycosylated) 및 비당화(nonglycosylated)된 polypeptide로 면역계에서 매개물(messenger) 역할을 하며 친-염증성(pro-inflammatory) 및 반-염증성(ant-iinflammatory) cytokine으로 나뉜다. 건강시에는 양쪽 cytokine 들이 조화를 이루어 평형을 유지하지만 외상, 패혈증, 신생물(neoplasia) 시에는 평형이 깨진다고 하며 패혈증 등에서 깨진 평형을 회복시켜 병의 진행을 막고자 하는 시도도 시행되어 왔다[2].

친염증성 cytokine에는 tumor necrosis factor(TNF), interleukin(IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8 등이 있으며 각자는 비슷한 효과를 가지고 있으며 염증 반응시 대개 함께 출현한다. 이들은 스트레스 특히 심폐우회술(cardiopulmonary bypass)시 연차적(in cascade)으로 분비되는 것을 관찰할 수 있고, 스트레스 반응으로 저혈압, 고열, 급성기 단백질(acute phase protein) 생성, 세포 매개 면역(cell mediated immunity) 항진, 염증 세포들의 화학주성(chemotaxis)을 증가시키는 역할을 한다고 알려졌다[3]. IL-12는 심폐우회술 등 수술과 연관되어 연구된 바는 별로 없지만 세포 매개 면역을 유도하고, natural killer (NK) 세포 등의 기능을 항진시키며, 최근 항암제로도 많이 연구되는 cytokine으로[4] 중요한 친염증성 cytokine으로 부각되고 있다.. 그러므로 IL-12를 이 연구의 지표로 사용하였다.

반염증성 cytokine에는 IL-1 receptor antagonist, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 등이 있으며 정상적으로 지속적이거나 지나친 염증 반응의 해로운 영향력을 제한하는 기능을 하지만 병적인 상황에서는 부족하면 불충분한 염증 억제 기능으로 자가 면역 질환이

야기될 수도 있고 과잉되면 면역 반응을 지나치게 억제하여 전신 감염을 일으킬 수 있다. 특히 화상, 다발성 손상, 큰 수술, 및 출혈성 쇽 등에 의해 환자의 면역 상태가 크게 저하되어 기회 감염이 쉽게 일어날 수도 있는데[5] 이것도 cytokine 생성에 변화가 생겨 IL-4, IL-10 등의 반염증성 cytokine들의 생성이 많이 증가하기 때문에 일어나는 것이라고 한다. IL-10은 심폐우회술 등에서 많이 연구되었고[6] 대식세포나 T 세포의 기능을 약화시키며 세포 매개 면역을 억제하는 등 전형적인 반염증성 cytokine의 속성을 가지고 있다고 알려져 있다.

주술기 cytokine 반응에 대한 연구 중 개심술 시에 시행한 연구에서 친염증성 cytokine의 혈중 농도 증가 후에 반염증성 cytokine 농도가 증가되며[6], 마취제도 이들 cytokine 반응에 영향을 줄 수 있다고 하였다. 특히 염증 반응에 대한 마취제의 역할은 중환자 및 암 환자 수술이 환자 예후에 대한 영향으로 인하여 임상적으로 대단히 중요하다.

여러 가지 마취제 중에서 정맥 마취제인 propofol은 최근에 임상적으로 많이 사용되고 있으나, 그 면역 기능에 미치는 영향에 대해서는 현재까지 논란의 여지가 많으며 잘 정의되어 있지 않다. 이에 대한 연구들 중에는 호중구의 기능을 억제하거나[7], 또는 항염증 내지 항면역 방향으로 cytokine 반응을 항진한다고 하기도 하고[8,9] 다른 한편에서는 그 반대 방향으로 면역 기능을 항진시킨다고 하기도 하였다[10,11]. 만약 propofol이 항면역, 항염증 반응 효과를 갖는다면 자가 면역 질환 등에서 유용할 것이다. 그 외 propofol의 항산화(antioxidant) 작용으로 뇌혈관 질환이나 관상 동맥 질환 환자의 수술 시 허혈에 대한 보호 작용을 할 수 있을 것이다[12]. 그러나 아직까지 여러 실험적 장점들의 임상 효과에 대해서는 잘 알려진 바가 없다.

따라서 본 연구는 반 염증성 또는 친 염증성 cytokine 분비 반응이 수술과 연관되지 않는다는 것과 propofol이 반 염증성 또는 친 염증성 cytokine 분비 반응을 더 항진시키지 않는다는 가설하에 수술과 연관된 cytokine 반응과 반 염증이나 친 염증 반응에 대한 propofol의 항진 또는 감소 효과를 밝히고자 하였다.

본 연구에서는 전이가 없는 직장 대장암 환자들을 대상으로 수술과 연관된 cytokine들을 이용하여 propofol 정맥마취와 enflurane 흡입마취시에 이들 반응에 차이가 있는지를 알아보았다.

Ⅱ. 재료 및 방법

이 연구는 삼성서울병원 임상시험연구 윤리위원회의 심사를 통과하였으며 연구 시작 전 모든 환자에서 서면으로 동의를 얻었다.

대상 환자는 미국 마취과 학회 신체 등급(American Society of Anesthesiologists: ASA) I 또는 II에 해당되는 환자로 대장 직장암 수술을 받는 30명으로 하였으며 이를 enflurane 군과 propofol 군으로 각각 15 명씩 무작위로 나누었다.

Enflurane 군은 전투약 없이 thiopental 5 mg/kg, pancuronium 또는 vecuronium 0.1 mg/kg으로 마취 유도를 하고 피부 절개 시작 시 fentanyl 100 μg을 정맥 내 주사하였다. 마취 유지는 필요에 따라 호기 enflurane 농도가 1.7 ± 0.2 % 되게 조절하였으며, 산소 0.5 L/min, 아산화 질소 0.5 L/min으로 흡입시켰다. 수술 종료 시 근이완의 역전은 pyridostigmine 0.25 mg/kg, glycopyrrolate 0.007 mg/kg으로 하였다. 술후 통증 관리는 원내 통증관리센터에 의해 시행되었다. 회복실에서 부하량으로 pethidine HCl 25 mg을 1 회 내지 2 회 정도 투여하여 시각통증등급(visual analogue scale)의 점수가 5 미만이 되게 통증 조절을 시킨 후 통증 자가 조절 장치(patient controlled analgesia: Abbott PCA®, U.S.A.)를 연결하였다. 처방은 pethidine HCl 기본 주입량은 시간당 5 mg, 폐쇄 간격은 6 분, 환자 요구에 따른 주입용량은 7.5 mg으로 하였으며 24 시간 연구 종료 후에 사용된 총량을 기록하였다.

Propofol 군은 전투약 없이 propofol 2 mg/kg, pancuronium 또는 vecuronium 0.1 mg/kg으로 마취 유도를 하였고 피부 절개 시작 시 fentanyl 100 μg을 정맥 내 주사하였다. 마취 유지는 필요에 따라 평소 활력 징후의 25 % 범위 안에서 유지되도록 주입 속도를 조절하였는데 산소는 1 L/min, 아산화 질소는 2 L/min으로 흡입시켰다. 수술 종료시 근이완의 역전과 술후 통증관리는 enflurane 군과 동일하게 하였다.

Cytokine의 측정을 위한 채혈은 수술장 도착 시 및 피부 절개 1, 4, 8, 24 시간 후에 각각 시행하였고, 채혈량 3 cc를 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)가 함유된 채혈병에 담아 냉장 보관하다가 채혈 후 30 분 이내 섭씨 4 도에서 혈장(plasma)을 원심분리한 후 영하 20 도에서 냉동 보관하였다.

채혈 당시 환자의 혈압, 맥박수를 측정하였고 수술 중 투여된 수액 및 수혈량, 출혈량, 마취 시간, 수술 시간 등을 기록하였다.

IL-10, IL-12의 측정은 quantitative sandwich enzyme immunoassay kits (Quantikine®, R & D Systems, Inc., McKinley, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 측정하였다.

본 연구의 통계분석은 SPSS ver 9.0® (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.)를 이용하였

다. 양군간의 연령, 체중, 신장, 마취 시간, 수술 시간, 수술 중 출혈량, 투여된 수액량, pethidine의 총 투여량 비교는 Mann-Whitney U test로, 성별 분포의 차이에 대한 비교는 Chi-squared test로 통계분석을 실시하였고, 유의수준 p, 0.05 이하로 하였다.

시간에 따른 cytokines 농도변화의 군내 비교와 각 시점에서 양 군간 cytokine, 시간에 따른 평균 혈압 및 맥박수 변화 등의 통계학적 분석은 반복측정자료의 분산분석법(repeated measures of analysis of variances test)으로 실시하였다. 측정 시점간의 변화가 유의한 경우는 Bonferroni의 방법으로 다중 분석하였다. 유의수준 p, 0.05이하로 하였다.

Ⅲ. 결과

양군간에서 연령, 성별, 체중, 신장 등의 인구통계학적 비교에서는 의미 있는 차이는 없었다(표 1).

또한 양군간의 수술 시간, 마취 시간, 수술 중 투여된 수액량, 실혈량, 수술 후 24 시간 동안 소모된 pethidine 양에서도 유의한 차이는 없었다(표 2). 모든 대상 환자에서 수혈하지 않았다.

시간에 따른 평균혈압의 변화는 enflurane군에서는 의미 있는 변화가 없었으나 propofol군에서는 의미 있는 변화가 있어(P = 0.021) Bonferroni 다중비교를 실시하였는데 수술 전과 수술 1 시간 후에 의미 있는 변화가 있음을 시사하였다. 양 군간의 비교는 전체적으로 의미 있는 차이가 없음을 보였다 (그림 1).

시간경과에 따른 맥박수의 변화는 양군 모두에서 군내 비교시 의미 있는 결과가 없었으며 양군간의 전체적인 비교도 의미 있는 차이가 없었다 (그림 2).

Interleukin-10의 비교에 있어서는 군 간 비교시 enflurane 군에서 propofol 군에 비해 더 높았으나 통계학적으로 의의 있는 차이가 없었으며(P = 0.12), 각 군 내 비교시 양군 모두에서 절개 4 시간 후에 수술 전에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였다(P < 0.05) (그림 3).

Interleukin-12은 양 군 내에서 모두 시간에 따른 의미 있는 변화는 없었으며, 군 간의 비교시에서도 유의한 차이는 없었다 (P = 0.053) (그림 4).

표 1. 실험군간 인구통계학적 비교

비교항목	Propofol군	Enflurane군	*P* 값
실험대상수	15	15	
연령(세)	56 (29-68)[1]	53 (34-65)[1]	0.43
성별(남/여)	8/7	9/6	1.0
체중(kg)	57.8 (47-80)[1]	57.5 (44-76)[1]	0.547
신장(cm)	160 (148-175)[1]	161 (150-176)[1]	1.0
ASA(Ⅰ/Ⅱ)	14/1	12/3	

[1] 그 값은 중앙값(범위)으로 나타냄.

ASA: American Society of Anesthesiologists

표 2. 실험군간 수술 및 마취 시간, 수술 중 투여된 수액 및 실혈량, 술후 24 시간 동안 소모된 pethidine 양의 비교

비교 항목	Propofol군	Enflurane군	*P* 값
수술 시간 (분)	85 (65-190)	100 (70-180)	0.308
마취 시간 (분)	120 (95-220)	135 (90-220)	0.395
수액량 (ml)	1100 (700-2600)	1400 (800-2000)	0.219
실혈량 (ml)	200 (50-600)	200 (50-300)	0.720
pethidine (mg)	335 (210-410)	335 (230-410)	0.950

모든 값은 중앙값(범위)으로 나타냄.

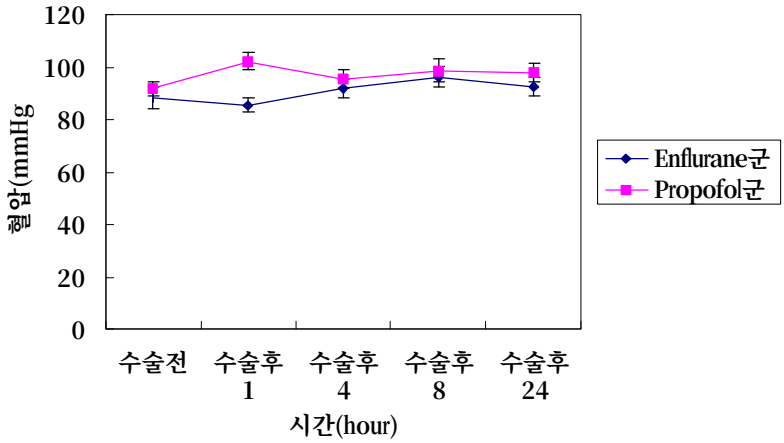

그림 1. 수술 시작 후 시간 경과에 따른 평균혈압의 변화.

시간에 따른 평균 혈압의 값은 평균 ± 표준오차로 표시하였다.

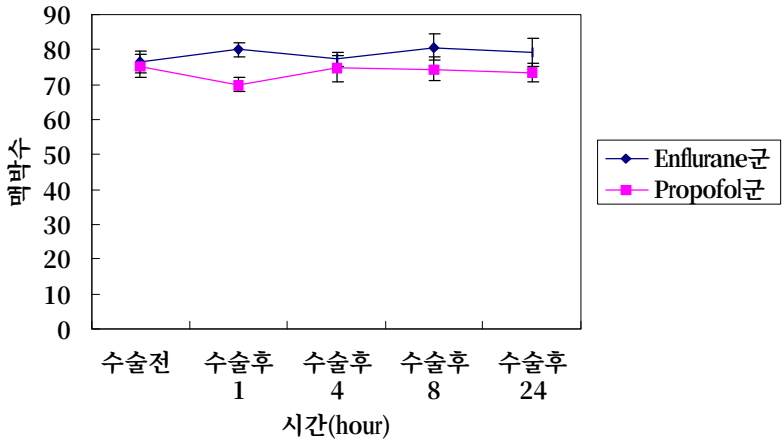

그림 2. 수술 시작 후 시간경과에 따른 맥박수의 변화.

시간에 따른 맥박수의 값은 평균 ± 표준오차로 표시하였다.

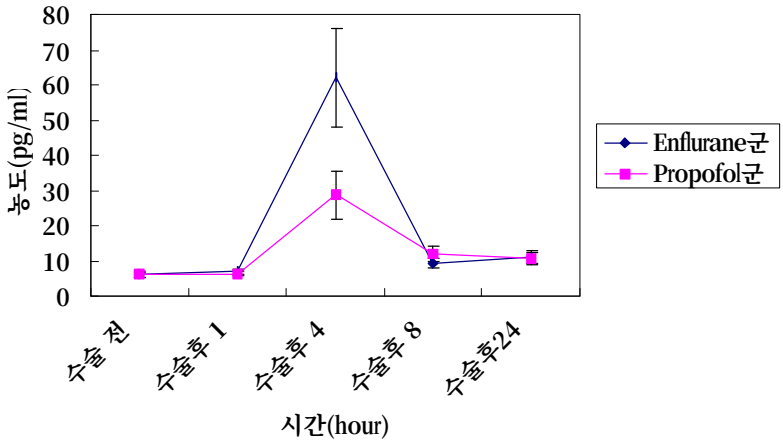

그림 3. 수술 시작 후 시간경과에 따른 interleukin-10의 반응. 혈중 농도는 평균 ± 표준오차로 표시하였다.

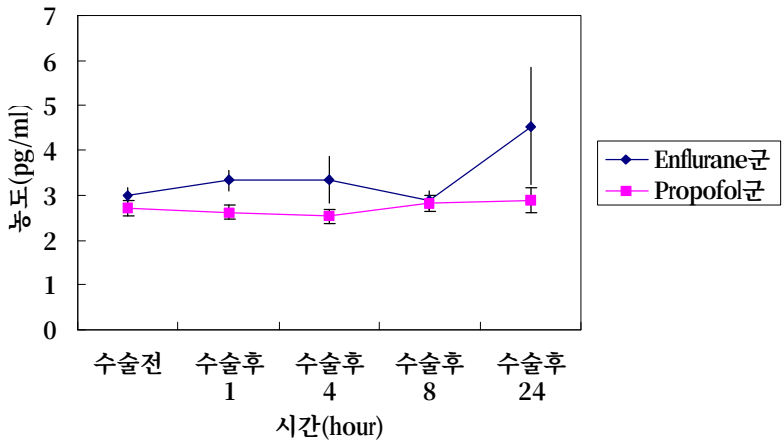

그림 4. 수술 시작 후 interleukin-12의 반응.
혈중 농도는 평균 ± 표준오차로 표시하였다.

Ⅳ. 고찰

주술기 동안 신체내 면역 기능이 저하되는 것은 잘 알려진 사실로 natural killer 세포의 감소[13, 14], major histocompatibility (이하 MHC로 표기) Class Ⅱ 표현의 감소[15] 등을 관찰할 수 있다. 이런 면역 반응의 감소는 수술에 의한 stress 반응의 일종이며 이 스트레스 반응은 현재 cytokine이란 신호 전달 물질의 매개가 큰 역할을 한다고 여겨진다[1]. 화상으로 악성 자극을 가한 동물 실험에서 반 염증성 및 helper T 세포 type 2 (Th2) cytokine인 IL-4, IL-10의 증가가 대조군에 비해 두드러지며 패혈증이 쉽게 유발됨이 관찰된 바[16] 이들 반염증성 cytokine들이 손상과 연관된 면역 저하에 주된 역할을 하리라 추측되고 있다. 심폐우회술을 이용한 개심술에서도 수술 초기 친염증성 cytokine들이 증가되나 대동맥 겸자를 풀면서 IL-10을 시작으로 IL-1 receptor antagonist, TNF soluble receptor 등의 반염증성 cytokine들이 우세하게 단계적으로 증가하여 수술 후 24 시간까지도 증가하였고, 이는 임파구 등에서 MHC class Ⅱ 표현의 감소와 연관되고, 이런 반염증성 cytokine 증가를 친염증성 cytokine에 대한 방어 기전으로 해석하였다[6].

Propofol은 여러 실험 연구에서 항산화(antioxidant) 효과가 있는 것으로 알려져 있으며 구체적으로는 직접 지질 과산화물(lipid peroxide) 형성을 억제하기도 하고 생체 내 항산화 물질인 glutathione을 보강하며, 뇌 및 심혈관 질환 등의 산화성 스트레스 위험이 높을 경우 유용하게 사용될 수 있을 것이다[12].

또한 propofol이 면역 기능의 보존 유지에도 기여하는데, Salo 등[10]은 정상인에서 단핵구들을 얻어 배양한 후 propofol의 농도가 10 μg/ml 되게 한 상태에서 cytokine들의 농도를 측정하였다. 이는 보통 마취 유도시 도달될 수 있는 농도인데 IFN-γ/IL-4의 비가 아무 것도 첨가하지 않은 대조 군에 비해 통계학적으로 의미 있게 증가하여 propofol로 마취 시 Th1 쪽으로 면역 기능을 유도할 수 있었다. 또한 Richardson 등은 포도막 악성 흑색종(uveal malignant melanoma) 환자의 안구 적출술 시 propofol 마취 유도를 하면 IL-2로 활성화 된 NK 세포의 세포 독성이 통계학적으로 의의 있게 증가하므로 전이 위험이 높은 환자에서 propofol로 마취 유도를 권유한 바 있다[11]. 그리고 Gilliland 등은 복부 자궁 적출술을 받는 환자들을 대상으로 isoflurane과 propofol로 각각 나누어 마취하였을 때 양군에서 IL-6, IL-10이 통계학적으로 의의 있게 수술 시작 4 시간 후부터 24 시간까지 계속 증가하였으며, propofol 군에서 isoflurane 군보다 수술 시작 4 시간 째 IL-10이 의미 있게 더욱 상승되어 propofol이 반염증성 반응을 항진시킬 수 있었다[8]. 그러나 이와 반면에 Galley 등은 호중구를 배양, 리포 다당질로 자극하면서 propofol 또는 midazolam 투여 후 배양 상층액(supernatant)과 세포 용해물(cell

lysate)에서 IL-8의 농도를 측정하고 세포 내에서 IL-8의 mRNA를 측정 비교하였다. Propofol과 midazolam이 세포로부터 IL-8의 분비를 억제하여 호중구의 기능을 저하시키고 아울러 면역 기능을 약화시킬 수 있다고 하였다[9]. 따라서 상기 보고들을 종합하면 propofol의 면역 기능에 미치는 영향은 아직도 잘 규명되지 않았다.

본 연구에서는 양군에서 반염증성 cytokine인 IL-10은 양군에서 술후 4 시간 째 증가하였으나 술후 8 시간, 술후 24 시간에 측정한 농도는 수술전 수준으로 회복되었고 양군간의 차이에 있어서도 술후 4시간째에 enflurane 군에서 propofol 군에 비해 증가하는 양상을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이에 도달하지 못하였다. 또한 친염증성 cytokine인 IL-12 농도의 변화는 양군 모두에서 없었고 양군간의 차이도 통계학적인 유의성이 없었다. 따라서 수술과 연관된 반 염증성 cytokine의 반응이 현저히 증가하였으나, propofol이 항 염증 효과를 증대시키지 않았으며, 이는 정상적으로 cytokine들은 혈중에 거의 존재하지 않으며 그 반감기가 상당히 짧기(0-20 분) 때문에 면역 반응 유발 후 즉시 소멸되기 때문이다. 또한 cytokine은 다른 여러 요인들에 의해서도 그 분비가 유발되는 비특이적 반응이라는 특성이 있다. 따라서 그 증가 양상도 비특이적일 수 있으며 이런 특성이 양군에서 차이를 나타내지 못했던 이유가 아닌가 생각된다. 그 외 enflurane 군에서 IL-10이 더 높았지만 통계적 유의성에 도달하지 못했던 것으로 보아 실험 대상군의 숫자가 너무 적었던 것을 생각할 수 있다. 또한 본 연구 결과는 개심술에서 보였던 반염증성 cytokine의 지속적인 증가와 친염증성 cytokine의 증가가 없었는데 이는 스트레스 강도때문으로 사료되지만, 다른 cytokine을 사용시에는 개심술에서와 같은 결과를 기대할 수도 있을 것이다.

정상적으로 친 염증성 cytokine은 전신적으로 퍼지는 것을 막기 위한 막구조가 있으며 반염증성 cytokine이란 안전 장치가 있어 친염증성 cytokine의 전신적 독작용이 억제된다[2]. 따라서 건강시에는 이들 cytokine 사이에 평형이 존재하지만 외상, 패혈증, 신생물에 의해 이 평형은 깨어질 수 있으며 다시 평형이 회복되면 환자의 예후는 양호하다[17]. 중환자들에서 TNF의 혈중농도가 매우 증가하지만 대개 TNFsr이 같이 증가하는데 그렇지 않을 경우 생존율이 크게 감소하고[18], 동물 실험에서 세균성 리포다당질(lipopolysaccharide) 투여 후 IL-10 반응이 뒤따랐는데, 항 IL-10 단클론성(monoclonal) 항체로 IL-10 반응을 제거시 60 %의 치사율이 보고되었다. 반면 소아 패혈증 환자에서 지나친 IL-10 반응으로 감염균을 제거하지 못해 다발성 장기 부전에 빠질 수 있다[19].

본 연구에서 사용된 IL-10은 전형적인 반염증성 cytokine으로 여러 연구에서 수술과 연관하여 반응하는 반염증성 cytokine의 지표로 측정되었다. 그리고 cytokine 생성 억제 인자로 초기에 불린 정도로 helper T 세포 type 1(Th 1) cytokine이자 친염증성 cytokine인 IL-2, interferon(IFN)-γ 등의 생성과 분비를 억제하고, 세포 표면에 MHC

class II의 표현을 방해하며, 항원 제시(antigen presentation), T 임파구의 증식을 억제하는 등 항염증, 항면역 작용을 가지고 있으며 류마티스성 관절염, 다발성 경화증 등의 만성 염증 질환에서 치료 효과들이 연구되고 있다[20]. 또한 임파종, 난소종양, 흑색종, 대장암 등 다양한 암세포들이 IL-10을 분비하여 환자의 면역 기능을 떨어뜨리고 전이가 많이 된 환자에서 IL-10의 농도가 더 많이 증가하여 이런 암환자에서 예후 인자로 이용 가능성이 대두되고 있다[21,22].

개심술시 시행한 연구에서 수술 중에 면역 저하와 연관되어 IL-12 농도가 감소 후 수술 직후 증가되었다[23]. IL-12는 세포 매개 면역을 항진시키는데 NK 세포나 세포독성 T 세포의 활성을 강화시키고[24], NK 세포나 다른 식세포들을 자극하여 IFN-γ나 다른 친염증성 cytokine 및 IL-12 자체를 분비하게 하여 염증 및 면역 기능을 항진시킨다. 또한 IL-12는 분화되지 않은 helper T (Th) 세포를 세포 매개 면역을 주도하고 친염증성 cytokine들을 분비하며 대식세포를 활성화시키는 Th1 세포로 분화시키는 역할을 하면서 IL-4, IL-10 등을 생성하고, IgG1, IgE, IgA 등을 만들어 체액성(humoral) 면역을 항진시키는 Th2 세포들의 생성은 억제하는 것으로 알려졌다. 또한 IL-12의 세균, 기생충, 바이러스 등의 감염시 치료 효과와 항암 효과[25]가 점차 각광을 받고 있다. 두 cytokine은 이와 같이 상반되는 전형적인 특성을 가지며 다른 연구에서 수술과 연관된 측정 지표로도 사용되어 본 연구에서 선택하였다.

본 실험에서는 수술로 근치 가능한 대장 직장암 환자들만을 대상으로 하였는데 상기한 대로 전이가 되면 환자의 면역 기능이 떨어져 cytokine 반응에 영향을 줄 수 있기 때문에 전이가 있는 환자는 배제하였고 대장 직장암 수술은 비교적 수술 자극이 비슷하므로 스트레스 강도 면에서 좋은 모델이 될 수 있으리라고 판단되었다.

V. 결론

본 연구는 미국마취과학회 신체 등급 I 이나 II 에 해당되는 대장-직장암 수술을 받는 환자를 대상으로 하였다. 본 연구 목적은 propofol 정맥마취와 enflurane 흡입마취 시에 IL-10과 IL-12를 측정하여 이들의 반응을 비교 관찰하고, propofol이 anti-inflammatory 나 pro-inflammatory 중 어느 쪽으로 cytokine 반응을 항진시키는지 확인하는 것이다.

연구 결과는 수술과 연관된 반염증성 cytokine인 IL-10의 반응은 확인할 수 있었으나, propofol이 반 염증 쪽으로 반응을 항진시키거나 반대로 항진시키는지는 규명할 수 없었다. 다른 cytokine 이용하거나 더 많은 표본을 모았더라면 본 연구와 다른 결과를 기대할 수 있으리라 사료된다.

앞으로 본 연구에서 사용한 IL-10, IL-12 외에 다른 cytokine을 이용한 연구나, 직접 propofol이 natural killer 세포의 활성도나 MHC class II 등의 표현에 대한 영향에 대한 연구나, 중환자들에서 propofol 사용시 기존 진정제 사용과 비교하여 예후에 대한 연구 등이 기대된다.

참고 문헌

1. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. Anesthesiology 1990; 73: 308-27.

2. McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ. Immunomodulation: an important concept in modern anesthesia. Anaesthesia 1996; 51: 465-73.

3. Hall RI, Smith MS, Rocker GM. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass : pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. Anesth Analg 1997; 85: 766-82.

4. Brunda MJ, Luistro L, Warrier RR. Antitumor and antimetastatic activity of interleukin 12 against murine tumors. J Exp Med 1993; 178: 1223-30.

5. Faist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry IH, Dwyer J, Baue AE. Depression of cellular immunity after major injury: its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. Arch Surg 1986; 121: 1000-5.

6. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. Br J Anaesth 1995; 75: 724-33.

7. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, Niwa Y. Propofol inhibits human neutrophil functions. Anesth Analg 1998; 87: 695-700.

8. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the anti-inflammatory cytokine response to abdominal surgery. Anesth Analg 1997; 85: 1394-8.

9. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. Anesth Analg 1998; 86: 1289-93.

10. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K. Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro. Anaesthesia 1997; 52: 341-4.

11. Richardson PSR, Cooke K, Gerrish P, Rees KC, Rennie IG. Natural killer and lymphokine activated cytotoxicity following anaesthesia in patients with uveal malignant melanoma. Melanoma Res 1997;7: 129-37.

12. de la Cruz JP, Sedeno G, Carmona JA, de la Cuesta FS. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. Anesth Analg 1998; 87: 1141-6.

13. Tonnesen E, Wahlgreen C. Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. Br J Anaesth 1988; 60: 500-7.

14. Woods GM, Griffiths DM. Reversible inhibition of natural killer cell activity by volatile anaesthetic agents in vitro. Br J Anaesth 1986; 58: 535-9.

15. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Lyons SM. Selective reduction in leukocyte antigen expression following high dose fentanyl administration at cardiac surgery. Br J Anaesth 1994; 73: 717-8.

16. O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML. Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and adiminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. Ann Surg 1995; 222: 482-92.

17. Miller LC, Lynch EA, Isa S, Logan JW, Dinarello CA, Steere AC. Balance of synovial fluid IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist and recovery from Lyme arthritis. Lancet 1993; 341: 146-8.

18. Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Sutter P, Gallati H. Imbalance between tumor necrosis factor alpha and soluble TNF receptor levels in severe

meningococcemia. Immunology 1992; 76: 20-3.

19. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, Janosky J. The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin 10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. Chest 1998; 113: 1625-31.

20. Terkeltaub RA. IL-10: an "immunologic scalpel" for atherosclerosis? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 2823-5.

21. Gastle GA, Abrams JS, Nanus DM. Interleukin-10 production by human carcinoma cell lines and its relationship to interleukin-6 expression. Int J Cancer 1993; 55: 96-101.

22. De Vita F, Orditura M, Galizia G, Romano C, Roscigno A, Lieto E, et al. Serum interleukin-10 levels as a prognostic factor in advanced non-small cell cancer patients. Chest 2000; 117: 365-73.

23. Sablotzki A, Dehne M, Welters I, Menges T, Lehman N. Alterations of the cytokine network in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Perfusion 1997; 12: 393-403.

24. Gately MK, Warrier RR, Honosoge S, Carvajal DA, Faherty SE, Connaughton SE, et al. Administration of recombinant IL-12 to normal mice enhances cytolytic lymphocyte activity and induces production of IFN-γ in vivo. Int Immunol 1994; 6: 157-67.

25. Golab J, Zagozdzon R. Antitumor effects of interleukin-12 in pre-clinical and early clinical studies. International J of Molecul Med 1999; 3: 537-44.

Abstract

The Effect of Propofol on Cytokine Release in Patients who Undergo Colo-rectal Cancer Surgery

Woo Yong Lee

Brain Korea 21 Project for Medical Sciences

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Shin Ok Koh)

Purpose: The role of propofol on the inflammatory cytokine response during the surgery has been contradictory. This study was conducted to evaluate the effect of propofol on cytokine responses compared to that of enflurane. Pro- and anti-inflammatory cytokines, interleukin (IL)-10 and IL-12, were measured.

Methods: Total 30 patients, who underwent colo-rectal cancer surgery, were randomly assigned into two groups in double-blind fashion. One group (n = 15) was anesthetized with enflurane vapor anesthetic, whereas the other group (n = 15) with propofol intravenous infusion. At predetermined time intervals, the changes of IL-10 and IL-12 were measured. In addition, vital signs, amount of fluid infused during operation, estimated blood loss, total amount of pethidine given within 24 hours after operation were also measured.

Results: There were no statistically significant differences in the changes of IL-10 and IL-12 concentrations at all intervals when compared between two groups, although the IL-10 was significantly increased at 1 hour after incision within each group. No other measured variables showed any meaningful differences.

Conclusion: This study has demonstrated that the propofol anesthesia did not prevent the surgical stress provoked cytokine responses.

Key Words:

Cytokine, pro-inflammatory, anti-inflammatory, propofol, surgery