

Propofol 정맥마취가 대장 직장암 수술 환자에서 Cytokine 분비에 미치는 영향

*아주대학교 의과대학 아주대학병원 마취과, †연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 마취과
‡성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취과

이우용* · 고신옥† · 여진석‡ · 한태형‡

= Abstract =

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

Woo Yong Lee, M.D.*, Shin Ok Koh, M.D.†, Jin Seok Yeo, M.D.‡
and Tae Hyung Han, M.D.‡

*Department of Anesthesiology, Ajou University Hospital, Ajou University College of Medicine, Suwon;

†Department of Anesthesiology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul;

‡Department of Anesthesiology, Samsung Medical Center, SungKyunKwan University
School of Medicine, Seoul, Korea

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

Methods: Thirty 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) was anesthetized with a 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 the operation, estimated blood loss and total amount of pethidine given within 24 hours after the 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 the 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 propofol anesthesia did not prevent the surgical stress provoked cytokine responses. (**Korean J Anesthesiol 2001; 40: 155~162**)

Key Words: Anesthetics: propofol. Immune respons: cytokines. Surgery: colorectal.

논문접수일 : 2001년 1월 13일

책임저자 : 한태형, 서울시 강남구 일원동 50번지, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취과, 우편번호: 135-730

Tel: 02-3410-2468, Fax: 02-3410-0361, E-mail: athan@unitel.co.kr

석사학위 논문임.

서 론

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(non-glycosylated)된 polypeptide로 면역계에서 매개물(messenger) 역할을 하며 친염증성(pro-inflammatory) 및 반염증성(anti-inflammatory) cytokine으로 나뉜다. 건강 시에는 두 가지 cytokine들이 조화를 이루어 평형을 유지하지만 외상, 패혈증, 신생물(neoplasia) 시에는 평형이 깨진다고 하며 패혈증 등에서 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-12은 심폐우회술 등 수술과 연관되어 연구된 바는 별로 없지만 세포 매개 면역을 유도하고, natural killer (NK) 세포 등의 기능을 항진시키며, 최근 항암제로도 많이 연구되는 cytokine으로 중요한 친염증성 cytokine으로 부각되고 있다.⁴⁾

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 쇼크 등에 의해 환자의 면역 상태가 크게 저하되어 기회 감염이 쉽게 일

어날 수도 있는데⁵⁾ 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 대식세포나 T 세포의 기능을 약화시키며 세포 매개 면역을 억제하는 등 전형적인 반염증성 cytokine의 속성을 가지고 있다고 알려져 있다.⁶⁾

수술기 cytokine 반응에 대한 연구 중 개심술 시에 시행한 연구에서 친염증성 cytokine의 혈중 농도가 증가한 후에 반염증성 cytokine의 농도가 증가되며,⁶⁾ 마취제도 이들 cytokine 반응에 영향을 줄 수 있다고 하였다. 특히 염증 반응에 대한 마취제의 영향은 종종 이루어지는 중환자 및 암환자에 대한 수술이 환자의 예후에도 영향을 미칠 수 있다는 가능성 때문에 임상적으로 대단히 중요하다.

여러 가지 마취제 중에서 정맥 마취제인 propofol은 최근에 임상적으로 많이 사용되고 있으면서도 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 반대로 면역 기능을 항진시킨다고 하기도 하였다.^{10,11)} 그 외 propofol은 항산화(antioxidant) 작용이 있으므로 뇌혈관 질환이나 관상 동맥 질환 환자의 수술 시 허혈에 대한 보호 작용을 할 수 있을 것이라고 추측되고 있다.¹²⁾ 그러나 아직까지 이러한 여러 가지 실험실적 장점들이 과연 임상에 적용되었을 때 어떠한 영향을 미치는가에 대해서는 잘 알려진 바가 없다.

따라서 본 연구에서는 비교적 스트레스의 강도를 비슷하게 할 수 있는 전이가 없는 직장 대장암 환자들을 대상으로 수술과 연관된 상기한 cytokine들을 중심으로 propofol을 이용한 정맥마취와 enflurane을 이용한 흡입마취를 비교하였을 때 이들 반응에 차이가 있는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

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

대상 환자는 미국마취과학회 신체 등급(American

Society of Anesthesiologists: ASA) I 또는 II에 해당되는 환자로 대장 직장암 수술을 받는 30명으로 하였으며 이를 enflurane군과 propofol군으로 각각 15명씩 무작위로 나누었다.

Enflurane군은 전투약 없이 thiopental 5 mg/kg, pancuronium 또는 vecuronium 0.1 mg/kg으로 마취 유도를 하고 피부 절개 시작 시 fentanyl 100µg을 정맥내 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 1회 내지 2회 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 6분, 환자 요구에 따른 주입용량은 7.5 mg으로 하였으며 24시간 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 100µg을 정맥 내 주사하였다. 마취 유지는 필요에 따라 평소 활력 징후의 25% 범위 안에서 유지되도록 주입속도를 조절하였는데 산소는 1 L/min, 아산화 질소는 2 L/min으로 흡입시켰다. 수술 종료시 근이완의 역전과 술후 통증관리는 enflurane군과 동일하게 하였다.

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

본 연구의 통계분석은 SPSS ver 9.0® (SPSS Inc.,

USA)를 이용하였다. 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 α는 0.05로 하였다.

시간에 따른 cytokines 농도변화의 군내 비교와 각 시점에서 양군간 cytokines, 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 분석하였으며 유의수준 α는 0.05로 하였다.

결 과

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

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

시간에 따른 평균혈압의 변화는 Enflurane군에서는 의미 있는 변화가 없었으나 Propofol군에서는 의미 있는 변화가 있어(P = 0.021) Bonferroni 다중비교를 실시하였는데 수술 전과 수술 1시간 후에 의미 있는 변화가 있음을 시사하였다. 양군간의 비교는 전체적으로 의미 있는 차이가 없음을 보였다(Fig. 1).

시간경과에 따른 맥박수의 변화는 양군 모두에서 군내 비교시 의미 있는 결과가 없었으며 양군간의

Table 1. Comparison of Demographic Data and ASA Classification

	Propofol (n = 15)	Enflurane (n = 15)	P-value
Age (year)	56 (29-68)	53 (34-65)	0.43
Gender (M/F)	8/7	9/6	1.0
Weight (kg)	57.8 (47-80)	57.5 (44-76)	0.547
Height (cm)	160 (148-175)	161 (150-176)	1.0
ASA (I/II)	14/1	12/3	

Values are expressed as mean(range).

Table 2. Comparison of Factors Related to Surgery and Postoperative Analgesia

	Propofol (n = 15)	Enflurane (n = 15)	P-value
Duration of surgery (min)	85 (65-190)	100 (70-180)	0.308
Duration of anesthesia (min)	120 (95-220)	135 (90-220)	0.395
Amount of intravenous fluid administered (ml)	1100 (700-2600)	1400 (800-2000)	0.219
Amount of blood loss (ml)	200 (50-600)	200 (50-300)	0.720
Pethidine (mg)	335 (210-410)	335 (230-410)	0.950

Values are expressed as median (range).

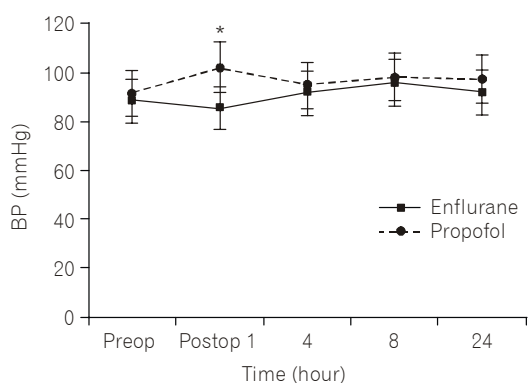


Fig. 1. The changes of mean blood pressure over time. Values are expressed as mean \pm SD. *: Blood pressure was significantly elevated when compared within the group.

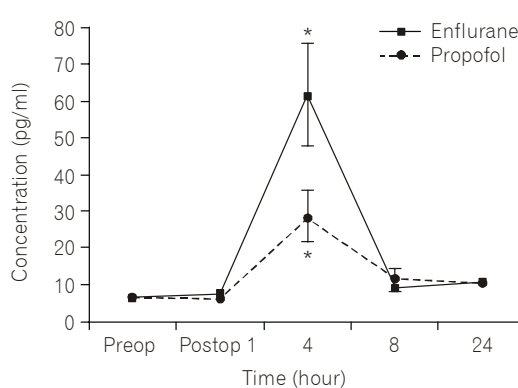


Fig. 3. The changes of interleukin-10 response over time. Values are expressed as mean \pm SD. *: IL-10 was significantly elevated when compared within the group.

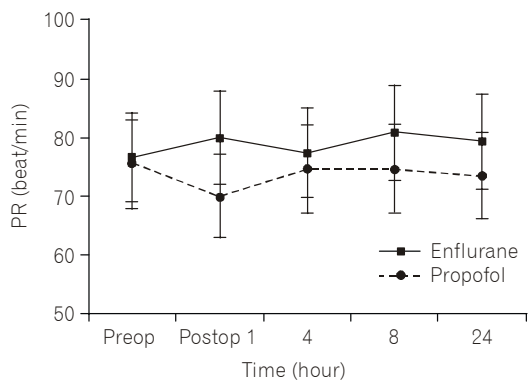


Fig. 2. The changes of pulse rate over time. Values are expressed as mean \pm SD.

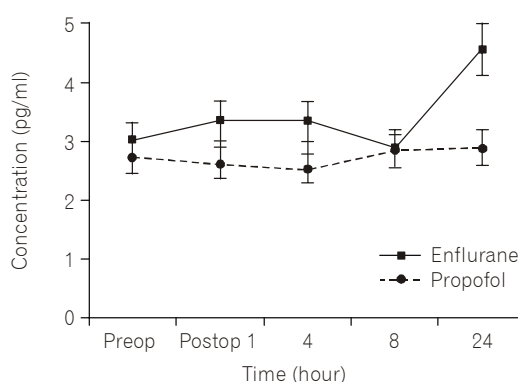


Fig. 4. The changes of interleukin-12 response over time. Values are expressed as mean \pm SD.

전체적인 비교도 의미 있는 차이가 없었다(Fig. 2).

Interleukin-10의 비교에 있어서는 군간 비교시 Enflurane군에서 Propofol군에 비해 더 높았으나 통계학적으로 유의 있는 차이에 도달하지는 못하였으며 ($P = 0.12$), 군내 비교시 양군 모두에서 절개 4시간 후에 수술 전에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($P < 0.05$)(Fig. 3).

Interleukin-12의 비교에 있어서는 양군에서 모두 군내 비교시 시간에 따른 의미 있는 변화는 없었으며 군간의 비교에서도 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.053$)(Fig. 4).

고 찰

주술기 동안 신체내 면역 기능이 저하되는 것은 잘 알려진 사실로 natural killer 세포의 감소,^{14,15} major histocompatibility(이하 MHC) Class II 표현의 감소 등을¹⁶ 관찰할 수 있다. 이런 면역 반응의 감소는 수술에 의한 stress 반응의 일종으로 생각되며 이 stress 반응은 현재 cytokine이란 신호 전달 물질의 매개가 큰 역할을 한다고 여겨진다.¹¹ 이에 대해 살펴보면 화상으로 악성 자극을 가한 동물들을 대상으로 한 실험에서 반염증성 및 helper T 세포 type 2 (Th2) cytokine인 IL-4, IL-10의 증가가 대조군에 비해 두드러지며 패혈증이 쉽게 유발됨이 관찰된 바¹⁷ 이들 반염증성 cytokine들이 손상과 연관된 면역 저하에 주된 역할을 하리라 추측되고 있다. 심폐우회술을 이용한 개심술에서도 수술 초기 친염증성 cytokine들이 증가되나 대동맥 경자를 풀면서 IL-10을 시작으로 IL-1 receptor antagonist, TNF soluble receptor 등의 반염증성 cytokine들이 우세하게 단계적으로 증가하여 수술 후 24시간까지도 증가하였고, 이는 임파구 등에서 MHC class II 표현의 감소와 연관됨을 보고하였으며, 이런 반염증성 cytokine의 증가를 친염증성 cytokine에 대한 방어 기전으로 해석하였다.⁶

Propofol은 여러 실험실적 연구에서 항산화(antioxidant) 효과가 있는 것으로 알려져 있으며 구체적으로는 직접 지질 과산화물(lipid peroxide) 형성을 억제하기도 하고 생체 내 항산화 물질인 glutathione을 보강한다고 하며 뇌 및 심혈관 질환 등의 산화성 스트레스 위험이 높을 경우 유용하게 사용될 수 있는 것으로 추측되고 있다.¹²

또한 propofol이 면역 기능의 보존 유지에도 기여

하는 것으로도 알려져 있다. 이에 대해 살펴보면 Salo 등은¹⁰ 정상인에서 단핵구들을 얻어 배양한 후 propofol의 농도가 10 μ g/ml되게 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 있으리라고 보고하였다. 또한 Richardson 등은 포도막 악성 흑색종(uveal malignant melanoma) 환자의 안구 적출술 시 propofol로 마취 유도를 하면 IL-2로 활성화된 NK 세포의 세포 독성이 통계학적으로 의미 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 의미 있게 수술 시작 4시간 후부터 24시간 까지 계속 증가하였으며 또한 propofol 군에서 isoflurane 군보다 수술 시작 4시간째 IL-10이 의미 있게 더욱 상승되어 propofol이 반염증성 반응을 항진시킬 수 있다고 하였다.⁸ 그러나 이와 반면에 Galley 등은 호중구를 배양, 리포 다당질로 자극하면서 propofol 또는 midazolam을 투여한 뒤 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 상기한 보고들을 종합하여 볼 때 propofol의 면역 기능에 미치는 영향은 아직도 잘 규명되어 있지 않다고 하겠다.

본 연구에서는 양군에서 반염증성 cytokine인 IL-10은 양군에서 술후 4시간째 증가하였으나 술후 8시간, 술후 24시간에 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 유의성에 미치지 못하였다. 따라서 결과만으로 볼 때 수술과 연관된 반염증성 cytokine의 반응이 현저하다는 것을 말할 수는 있으나 propofol을 사용하여 항염증 효과를 증대시킬 수 있다고 할 수는 없

을 것으로 사료된다.

이에 대한 이유들로서는 정상적으로 cytokine들은 혈중에 거의 존재하지 않으며 그 반감기가 상당히 짧기(0-20분) 때문에 면역 반응을 유발한 후 거의 즉시 소멸되기 때문으로 추측된다. 또한 cytokine은 다른 여러 요인들에 의해서도 그 분비가 유발되는 비특이적 반응이라는 특성이 있다. 따라서 그 증가하는 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 실험대상군의 숫자가 너무 적었던 것을 생각할 수 있다. 그리고 본 연구의 결과는 개심술에서 보였던 반염증성 cytokine의 지속적인 증가와 친염증성 cytokine의 증가가 없었는데 이는 스트레스의 강도에서 차이가 나기 때문이 아닌가 사료되지만 다른 cytokine을 사용하였다면 개심술에서와 같이 지속적 증가를 관찰할 수 있었을지도 모른다.

정상적으로 친염증성 cytokine은 혈중에 거의 존재하지 않는데 이는 그 반감기가 상당히 짧고(0-20분), 친염증성 cytokine이 전신적으로 퍼지는 것을 막기 위한 막구조가 있으며 반염증성 cytokine이란 안전장치가 있어 친염증성 cytokine의 전신적 독작용이 억제되기 때문이다.²⁾ 따라서 건강시에는 이들 cytokine 사이에 평형이 존재하지만 외상, 패혈증, 신생물에 의해 이 평형은 깨어질 수 있으며 다시 평형이 회복되면 환자의 예후는 양호하게 된다. 그러나 평형이 회복되지 않으면 예후가 좋지 않게 된다.¹⁸⁾ 이에 대한 예로써 중환자실에서 TNF의 혈중농도가 매우 증가하지만 대개 TNFsr이 같이 증가하는데 그렇지 않을 경우 생존율이 크게 감소되는 것을 관찰할 수 있었고,¹⁹⁾ 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 있다는 보고 등이 있다.²⁰⁾

본 연구에서 사용된 IL-10은 전형적인 반염증성 cytokine으로 여러 연구에서 수술과 연관하여 반응하는 반염증성 cytokine의 지표로 측정되었고, cytokine 생성 억제 인자로 초기에 불린 정도로 helper T 세

포 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.²¹⁾ 또한 임파종, 난소종양, 흑색종, 대장암 등 다양한 암세포들이 IL-10을 분비하여 환자의 면역 기능을 떨어뜨리고 전이가 많이 된 환자에서 IL-10의 농도가 더 많아 증가된다고 하여 이런 암환자에서 예후 인자로서의 가능성이 대두되고 있다.^{22,23)}

IL-12는 수술과 연관되어 측정된 연구는 많지 않지만 개심술시 시행한 연구에서 수술 중에 면역 저하와 연관되어 농도가 감소된 후 수술 직후 증가되었다고 보고하였다.²⁴⁾ IL-12는 세포 매개 면역을 항진시키는데 NK 세포나 세포독성 T 세포의 활성을 강화시키고,²⁵⁾ NK 세포나 다른 식세포들을 자극하여 IFN- γ 나 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 효과가²⁶⁾ 점차 각광을 받고 있다. 두 cytokine은 이와 같이 상반되는 전형적인 특성을 가지며 다른 연구에서 수술과 연관된 측정 지표로도 사용되어 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.

그 외 활력 징후도 양군에서 특별히 의미 있는 변화가 없었고 양군의 의미 있는 차이도 관찰되지 않았다.

앞으로 본 연구에서 사용한 cytokine인 IL-10, IL-12 외에 다른 cytokine을 이용한 연구나 직접 propofol에

의해 natural killer 세포의 활성화나 MHC class II 등의 표현에 차이가 발생하는지의 연구, 나아가 폐혈증 등의 중환자들의 진정제로 propofol 사용하는 것과 기존의 진정제 사용하는 경우, 그 예후의 비교 연구 등이 기대된다.

참 고 문 헌

- Weissman C: The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-27.
- McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ: Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia* 1996; 51: 465-73.
- Hall RL, Smith MS, Rocker GM: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85: 766-82.
- Brunda MJ, Luistro L, Warriar RR: Antitumor and antimetastatic activity of interleukin 12 against murine tumors. *J Exp Med* 1993; 178: 1223-30.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Tsang ML, Weatherbee JA: Cytokine assays and their limitations. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 55-61.
- 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.
- Woods GM, Griffiths DM: Reversible inhibition of natural killer cell activity by volatile anaesthetic agents in vitro. *Br J Anaesth* 1986; 58: 535-9.
- 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.
- 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 diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg* 1995; 222: 482-92.
- 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.
- Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Sutter P, Gallati H: Imbalance between tumor necrosis factor alpha and soluble TNF receptor levels in severe meningococemia. *Immunology* 1992; 76: 20-3.
- 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.
- Terkeltaub RA: IL-10: an "immunologic scalpel" for atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2823-5.
- 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.
- 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.
- Sablitzki A, Dehne M, Welters I, Menges T, Lehman

- N: Alterations of the cytokine network in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1997; 12: 393-403.
25. Gately MK, Warriar 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.
26. Golab J, Zagodzoon R: Antitumor effects of interleukin-12 in pre-clinical and early clinical studies. *International J of Molecul Med* 1999; 3: 537-44.
-