

전정맥마취와 균형마취가  
위암 환자의 수술 후 혈청  
vascular endothelial growth factor와  
matrix metalloproteinase 농도에  
미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

이 수 현

전정맥마취와 균형마취가  
위암 환자의 수술 후 혈청  
vascular endothelial growth factor와  
matrix metalloproteinase 농도에  
미치는 영향

지도교수 장철호

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2014 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

이 수 현

# 이수현 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 장 철 호 인

심사위원 남 순 호 인

심사위원 정 재 호 인

연세대학교 대학원

2014 년 12 월

## 감사의 글

본 연구의 계획부터 논문 완성에 이르기까지 지도해 주신 장철호 교수님께 감사 드립니다. 부족한 논문에 조언을 해주시고 심사해주신 남순호 교수님과 정재호 교수님께 감사 드립니다. 또한 연구의 진행과 작성하는 과정에서 많은 도움을 주신 남상범 교수님께도 감사의 말씀을 드립니다.

연구진행 과정에서 많은 배려와 도움을 주신 마취통증의학 교실의 모든 선생님들께 고마운 마음을 전합니다.

항상 저를 지탱해 주는 가족들에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씬

# 차례

국문요약 .....	1
I. 서론 .....	2
II. 재료 및 방법 .....	5
III. 결과 .....	8
1. 인구학적 및 병리적 특징 .....	8
2. Vascular endothelial growth factor와 matrix metalloproteinases .....	10
3. 말초혈액 및 화학적 검사 .....	14
IV. 고찰 .....	16
V. 결론 .....	20
참고문헌 .....	21
ABSTRACT .....	27

## 그림 차례

Figure 1. Mean serum concentration of VEGF/platelet···· 11

Figure 2. Mean serum concentration of MMP-2 ········· 12

Figure 3. Mean serum concentration of MMP-9 ········· 13

## 표 차례

Table 1. Demographic data and preoperative laboratory data .....	8
Table 2. Pathologic characteristics .....	9
Table 3. Changes between preoperative and postoperative serum VEGF/platelet .....	10
Table 4. Changes between preoperative and postoperative serum MMP-2 .....	10
Table 5. Changes between preoperative and postoperative serum MMP-9 .....	10
Table 6. Changes between preoperative and postoperative laboratory data .....	15

## 국문요약

전정맥마취와 균형마취가 위암 환자의 수술 후 혈청 vascular endothelial growth factor와 matrix metalloproteinase 농도에 미치는 영향

마취제가 암의 전이나 재발에 미치는 영향에 대해서는 아직 알려진 바가 적다. 위암 환자에서 전정맥마취(total intravenous anesthesia: TIVA)와 sevoflurane을 이용한 균형마취가 수술 후 혈청 vascular endothelial growth factor (VEGF)와 matrix metalloproteinase(MMP) 및 혈액검사에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

2013년 7월에서 2014년 2월까지 개복 위암 수술을 받는 환자 80명을 대상으로 하여 무작위로 TIVA군과 sevoflurane군으로 40명씩 나누었다. TIVA군은 propofol과 remifentanil로 마취 유도 및 유지를 하였으며 sevoflurane군에서는 thiopental로 마취 유도 후 sevoflurane과 remifentanil로 마취 유지를 하였다. 마취 유도 전, 수술 후 1시간, 수술 후 5일째에 채혈하여 VEGF, MMP-2, MMP-9, 혈액학 및 화학검사를 실시하였다.

VEGF와 MMP-2는 두 군 모두에서 수술 후 5일째에 감소하였고, MMP-9는 두 군 모두에서 수술 후 1시간, 수술 후 5일째에 각각 증가하였으나 두 군간에 차이는 없었다. 혈액학적 및 화학적 검사도 두 군간에 차이가 없었다.

위암 환자에서 TIVA와 균형마취가 위 절제술 후 혈청 VEGF와 MMP에 미치는 영향은 다르지 않았다. 마취 방법에 따른 위암 수술 후 전이와 재발에 미치는 영향에 대해서 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

-----  
핵심 되는 말: 균형마취, 위암 수술, 전정맥마취, propofol, sevoflurane, matrix metalloproteinase (MMP), vascular endothelial growth factor (VEGF)



전정맥마취와 균형마취가 위암 환자의  
수술 후 혈청 vascular endothelial growth factor와  
matrix metalloproteinase 농도에 미치는 영향

<지도교수 장철호>

연세대학교 대학원 의학과

이 수 현

## I. 서론

2010년에 전 세계적으로 위암은 989,600 명에서 새롭게 발병되었으며 738,000 명이 위암으로 인해 사망하였다.<sup>1</sup> 위암은 전세계적으로 4번째로 흔한 악성 암으로서, 암으로 인한 사망률이 두 번째로 높은 질환이다. 특히 일본, 한국, 중국 등 아시아권에서는 높은 사망률을 보이고 있다 (남성 100,000 명당 28.1 명; 여성 100,000 명당 13.0명).<sup>2</sup>

암을 치료하는 방법이 여러 가지 개발되었으나 암이 발생한 장기의 일부나 전부를 외과적으로 제거하는 것이 암 치료에 중요한 역할을 하고 있다. 하지만 암 조직을 제거하는 수술적 치료 방법이 계속 발전하고 있음에도 불구하고 암을 제거하는 수술을 받은 환자의 주요 사망 원인은 암의 재발과 전이이다. 수술적 절제 중이나 후에도 최소한의 잔여 암 세포는 미세 전이(micrometastasis)를 통해 파종될 수 있으며 이러한 과정에 신생혈관생성(angiogenesis)은 중요한 역할을 하게 된다.<sup>3-6</sup> 따라서 수술기는 암 전이가 빈번하게 일어날 수 있는 시기이며, 이 기간에 환자의 세포 매개성 면역을 저해하지 않는 것이 환자의 예후에 영향을 미칠 수 있다.

암세포의 신혈관화(neovascularization)는 hypoxia-inducible factors(HIF)에 의해 상향 조절되며 이는 vascular endothelial growth factor (VEGF)와 같은 proangiogenic factor들의 활성화를 이끌어낸다. 또한 extracellular matrix의 degradation으로 matrix metalloproteinases (MMP)가 분비되며 신생 종양 세포의 분열이 이루어 지게 된다.<sup>6</sup>

위암 환자의 예후는 종종 임상적 staging으로 예측된 것과 다르게 나타나기도 한다. 또한 수술 전의 VEGF와 MMP의 수준이 환자의 예후와 관련이 있다고 알려지고 있다. 하지만 수술 후에 이들의 농도 변화에 대해서는 알려진 바가 많지 않다.

한편, 마취와 관련되어 사용되는 여러 가지 약물들도 이런 일련의 과정에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있으므로 암 수술 후 암의 재발이나 전이에도 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 암 환자의 수술 시에 마취제와 마취 방법 암 전이와 진행에 영향을 미치는 지에 대해 처음으로 제시된 것은 2006년이다.<sup>7</sup> 현재까지 많은 in vitro, in vivo 연구가 진행되어 왔지만 명확하게 밝혀진 바는 없다. 최근에는 마취 기술에 따른 암 재발에 대한 전향적인 연구에 대해 보고되고 있다. Propofol-경막외마취가 angiogenic promoting factor의 발현을 감소시키고<sup>8</sup> propofol-paravertebral block 군에서 종양 세포의 괴사가 진행된다는 예비 연구가 발표되었다.<sup>9</sup> 그러나 여러 후향적 연구에서 부분 마취 기술이 전반적인 암 생존에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타나고 있어서, 부분 마취 기술이 암 재발과 전이에 대한 장기간 혜택이 있는지 확인되지 않았다.<sup>10-13</sup>

현재 전신 마취를 하는 방법을 약제의 사용에 따라 구분하면 정맥 마취제만 사용하는 전정맥마취와 흡입 마취제를 주로 하는 흡입마취로 나눌 수 있다. 전정맥마취에서는 propofol과 remifentanil을 사용하는 것이 대표적이며, 흡입마취에서는 sevoflurane이나 desflurane 등의 흡입마취제

가 주로 사용되며 흡입마취제와 함께 remifentanil을 비롯한 opioid를 병용 투여하여 균형마취를 하는 것이 일반적이다. 이러한 마취 방법이나 사용되는 약제들이 암의 재발이나 전이에 미치는 영향에 대한 연구들이 현재 활발하게 진행되고 있지만 아직까지는 명확한 결론이 도출되지는 않았고, 지금 진행중인 연구들의 결론이 제시되려면 아직 시간이 필요한 것으로 알려지고 있다. 또한 마취제가 수술 후 VEGF와 MMP에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 없다.

본 연구를 통하여 위암 수술을 받는 환자에서 마취 방법이 수술 후 혈청 VEGF와 MMP의 변화에 미치는 영향을 알아봄으로써 마취제가 tumor angiogenesis에 미치는 영향에 대해 알아보고 마취제가 암의 재발이나 전이에 미치는 영향에 대한 기본 자료를 얻고자 한다.

## II. 재료 및 방법

본 연구는 임상윤리위원회의 승인 후 환자들의 동의를 받고 2013년 6월부터 2014년 2월까지 진행하였다. 개복적 위암 절제술을 예정인 21-80세의 미국마취과학회 신체등급 분류1-2에 해당하는 위암 환자로 개복하여 수술을 받는 환자 80명을 대상으로 하였다. 수술 전에 항암치료를 받은 환자, 감염 환자, 흡연자, 당뇨, 비만 (신체질량지수 > 30 kg/m<sup>2</sup>), 외국인, 시험 대상자 설명문 및 동의서를 읽을 수 없는 자는 제외하였다.

연구 대상을 무작위로 두 군으로 나누어 sevoflurane-remifentanil 균형마취군 (S군, n = 40) 또는 propofol-remifentanil 전정맥마취군 (P군, n = 40)으로 전신마취를 시행하였다.

모든 환자는 전처치실에서 마취전 투약으로 midazolam 0.02 mg/kg, glycopyrrolate 0.002 mg/kg를 정맥 투여하였다. 수술실에 도착한 후 심전도, 비침습적 혈압계, 맥박 산소포화도 감시기, 이중분광계수 (bispectral index, BIS) 감시기를 부착하였다.

S군의 환자는 2.5% thiopental sodium 4-5 mg/kg을 정주 후 의식이 소실된 후 rocuronium 0.6 mg/kg을 정주하여 기관내삽관을 시행하였다. 수술 중 마취의 유지는 oxygen-air 혼합가스 1.5 L에 (흡입산소분율 0.4) 호기말 sevoflurane 농도 0.8-1 MAC과 remifentanil-목표농도조절주입으로 (2-5 ng/ml) 유지하였다. Remifentanil-목표농도조절주입은 목표농도조절주입장치 (Graseby 3500 TCI pump)에서 Minto 모델을 이용하였다.

P군의 환자는 propofol 목표농도조절주입장치에서 Schnider 모델을 이용한 propofol-목표농도조절주입으로 BIS 수치가 50 이하가 되도록 유지하였으며, 의식 소실 후 rocuronium 0.6 mg/kg을 정주하여 기관내삽관을 시행하였다. Remifentanil은 S군과 동일하게 목표농도조절주입으로 투여하면서 마취를 유지하였다. 환자의 폐는 일회호흡량 8 ml/kg로 기계환기

를 시키며 호기말 이산화탄소 분압이 30-35 mmHg가 되도록 호흡 수를 조절하였다. Sevoflurane 또는 propofol의 사용을 제외한 모든 마취 술기, 수술 술기, 수술 후 환자 관리는 본원의 표준처치 방법을 동일하게 적용하였다.

마취 유도 전에 수액이 들어 가고 있지 않은 팔에 채혈을 위한 정맥 도관을 삽입한 후, 마취 유도 전(T1), 수술 후 1시간(T2), 수술 후 5일째에(T3) 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 상온에서 30분간 응고 시킨 후에 4℃에서 30분간 1500 rpm으로 원심분리를 하여 혈청을 얻은 후, 분석을 할 때까지 -70℃에서 보관하였다. VEGF, MMP-2, MMP-9 농도는 상품화된 kit (Human VEGF Quantikine ELISA Kit, Human MMP-2 Quantikine ELISA Kit, Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit R & D systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 enzyme-linked immunosorbent assay로 측정하였다. 또한 T1과 T2에 환자의 말초혈액 검사 및 화학적 검사를 통해 백혈구 수, 중성구 수, 림프구 수, 혈소판 수, albumin 농도, creatinine 농도 등을 검사하였다.

혈청 VEGF 농도는 혈소판 수에 영향을 받으므로 혈청 VEGF 농도를 혈소판 수로 나누어 표준화하여 비교하였다.

연구대상 군의 크기는 사전 연구를 통하여 수술 후 평균 VEGF/혈소판 수가  $161.2 \pm 105.1$  pg/ml 인 것을 기본으로 하여 수술 후 각 군간 VEGF의 차이가 70 pg/ml 이상이면 의의 있는 것으로 간주하여 5% 오차 수준에서 80% 검정력으로 계산하면 군 당 36명이 필요하였고, 중도 탈락율을 생각하여 총 80명으로 하였다.

연속 변수는 Kolmogorov-Smirnov test를 통해 정규분포를 하는지 평가하여 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였다. 수술 전 후에 측정 변수들의 변화에 대해서는 oneway-ANOVA를 하였고 마취방법에 따른 군간 차이는 t-test를 하였다. 명목 변수는 n (%)로 발현하였고 두 군간의 비교는 chi-square 분석이나 Fisher's exact test를 통해 분석하였다.

통계분석은 SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)를 사용하였고 P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

### III. 결과

#### 1. 인구학적 및 병리학적 특징

80명의 환자에서 연구가 진행되었으며 개복 후 위암 진행 상태에 따라 위 절제술을 하지 못한 환자 5명(P군 3명, S군 2명)과 검체에 다른 수술을 함께 진행한 환자 3명(P군1명, S군 2명)은 분석에서 제외하고, P군 36명과 S군 36명을 분석 하였다.

환자의 평균 연령은 S군은  $64.3 \pm 5.1$  세이고 P군은  $65.1 \pm 5.2$  세로 두 군간 차이가 없었으며 성별, 키, 몸무게, 수술 전 혈액학적 및 화학적 검사소견도 두 군간에 차이가 없었다 (Table 1).

Table 1. Demographic data and preoperative laboratory data

Variables	TIVA <sup>1</sup>	Sevoflurane <sup>2</sup>
Age	65.1 ± 5.2	64.3 ± 5.1
Sex (M/F)	23 / 13	22 / 14
Height (cm)	162.5 ± 9.0	165.5 ± 8.5
Weight (kg)	61.4 ± 9.4	61.0 ± 8.6
Hemoglobin (g/dL)	13.5 ± 2.3	13.5 ± 2.1
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	6.8 ± 2.7	6.2 ± 2.0
Neutrophil (%)	59.0 ± 13.9	60.1 ± 11.4
Lymphocyte (%)	29.2 ± 10.7	30.1 ± 10.5
Platelet (10 <sup>3</sup> /μL)	244.2 ± 57.4	237.3 ± 56.4
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.5	4.1 ± 0.5
Creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2

Values are mean ± SD or number.

<sup>1</sup>: Group TIVA: total intravenous anesthesia (propofol-remifentanil)

<sup>2</sup>: Group Sevoflurane: balanced anesthesia (sevoflurane-remifentanil)

수술 후 병리학적 소견에 따른 환자들의 위암 병기나 시행된 수술의 종류도 두 군간에 차이가 없었다 (Table 2).

Table 2. Pathologic characteristics

Variables	TIVA <sup>1</sup>	Sevoflurane <sup>2</sup>
Staging (T)		
T1	17 (47.2)	16 (44.4)
T2	1 ( 2.8)	3 ( 8.3)
T3	5 (13.9)	6 (16.7)
T4	13 (36.1)	11 (30.6)
Staging (N)		
N0	20 (55.6)	22 (61.1)
N1	2 ( 5.6)	3 ( 8.3)
N2	5 (13.9)	3 ( 8.3)
N3	9 (25.0)	8 (22.2)
Staging (M)		
M0	32 (88.9)	33 (91.7)
M1	4 (11.1)	3 ( 8.3)
Stage (TMN)		
I	17 (47.2)	19 (52.8)
II	4 (11.1)	5 (13.9)
III	11 (30.6)	9 (25.0)
IV	4 (11.1)	3 ( 8.3)
Surgery		
subtotal gastrectomy	25 (69.4)	26 (72.2)
total gastrectomy	11 (30.6)	10 (27.8)

Values are number (%).

<sup>1</sup>: Group TIVA: total intravenous anesthesia (propofol-remifentanil)

<sup>2</sup>: Group Sevoflurane: balanced anesthesia (sevoflurane-remifentanil)



2. Vascular endothelial growth factor와 matrix metalloproteinases

수술 전의 혈청 VEGF/혈소판 수, MMP-2, MMP-9은 두 군간에 차이가 없었다 (Table 3, 4, 5).

Table 3. Changes between preoperative and postoperative serum VEGF/platelet

Time	TIVA <sup>1</sup>	Sevoflurane <sup>2</sup>
Preoperative	160.6 ± 117.3	143.4 ± 133.9
Postoperative	160.4 ± 117.3	141.7 ± 94.3
POD 5	101.2 ± 64.2*	98.2 ± 55.2*

Values are mean ± SD.

1: TIVA group: total intravenous anesthesia (propofol-remifentanyl)

2: Sevoflurane group: balanced anesthesia (sevoflurane-remifentanyl)

\*: p < 0.05 compared to T1

Table 4. Changes between preoperative and postoperative serum MMP-2

Time	TIVA <sup>1</sup>	Sevoflurane <sup>2</sup>
Preoperative	171.9 ± 28.8	171.4 ± 30.1
Postoperative	134.2 ± 22.3	138.7 ± 24.8
POD 5	100.1 ± 21.5*	101.5 ± 21.7*

Values are mean ± SD.

<sup>1</sup>: TIVA group: total intravenous anesthesia (propofol-remifentanyl)

<sup>2</sup>: Sevoflurane group: balanced anesthesia (sevoflurane-remifentanyl)

\*: p < 0.05 compared to T1

Table 5. Changes between preoperative and postoperative serum MMP-9

Time	TIVA <sup>1</sup>	Sevoflurane <sup>2</sup>
Preoperative	245.7 ± 112.3	234.5 ± 67.8
Postoperative	462.0 ± 275.8*	413.6 ± 345.6*
POD 5	523.2 ± 195.5*	499.2 ± 188.1*

Values are mean ± SD.

<sup>1</sup>: TIVA group: total intravenous anesthesia (propofol-remifentanyl)

<sup>2</sup>: Sevoflurane group: balanced anesthesia (sevoflurane-remifentanyl)

\*: p < 0.05 compared to T1

수술 후의 혈청 VEGF/혈소판 수와 MMP-2는 T3에서 두 군 모두에서 의의 있게 감소하였으나, 두 군간에는 차이가 없었다. 수술 후 혈청 MMP-9은 T1과 비교하여 T2, T3에서 두 군 모두에서 증가하였으나, 두 군간의 차이는 없었다 (Table 3, 4, 5, Figure 1, 2, 3).

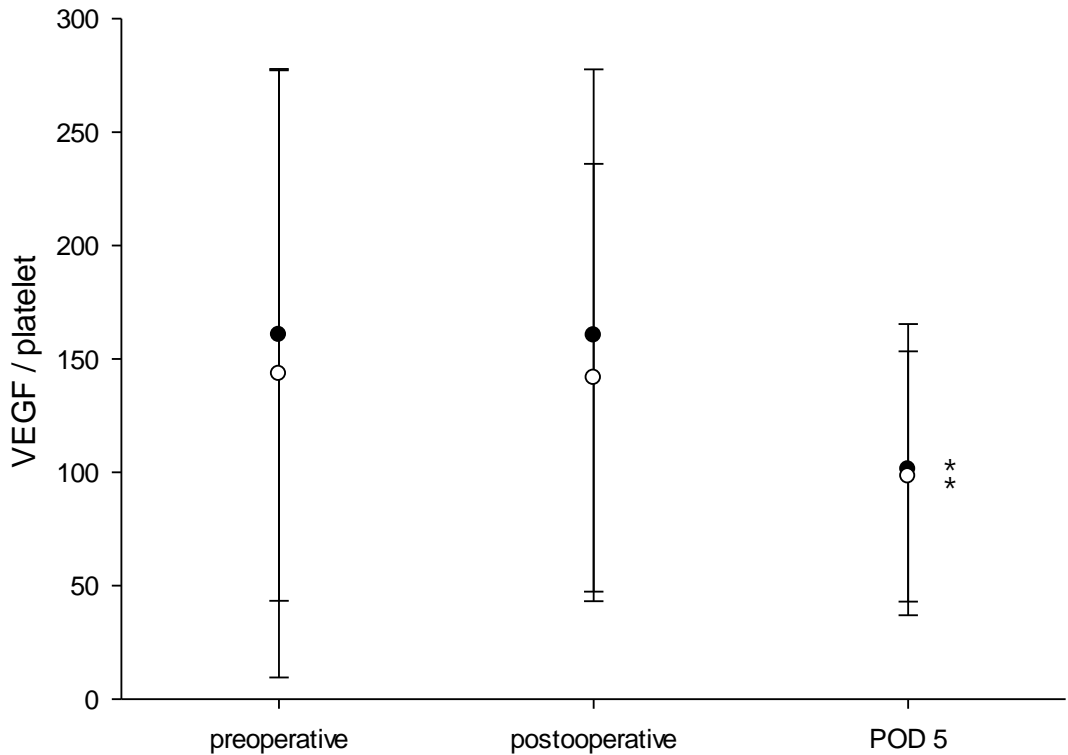


Figure 1. Mean serum concentration of VEGF/platelet. Concentration of serum VEGF decreased at postoperative day 5 in both group, but there were not differences between groups. Values are mean  $\pm$  SD. \*:  $p < 0.05$  compared to preoperative values.

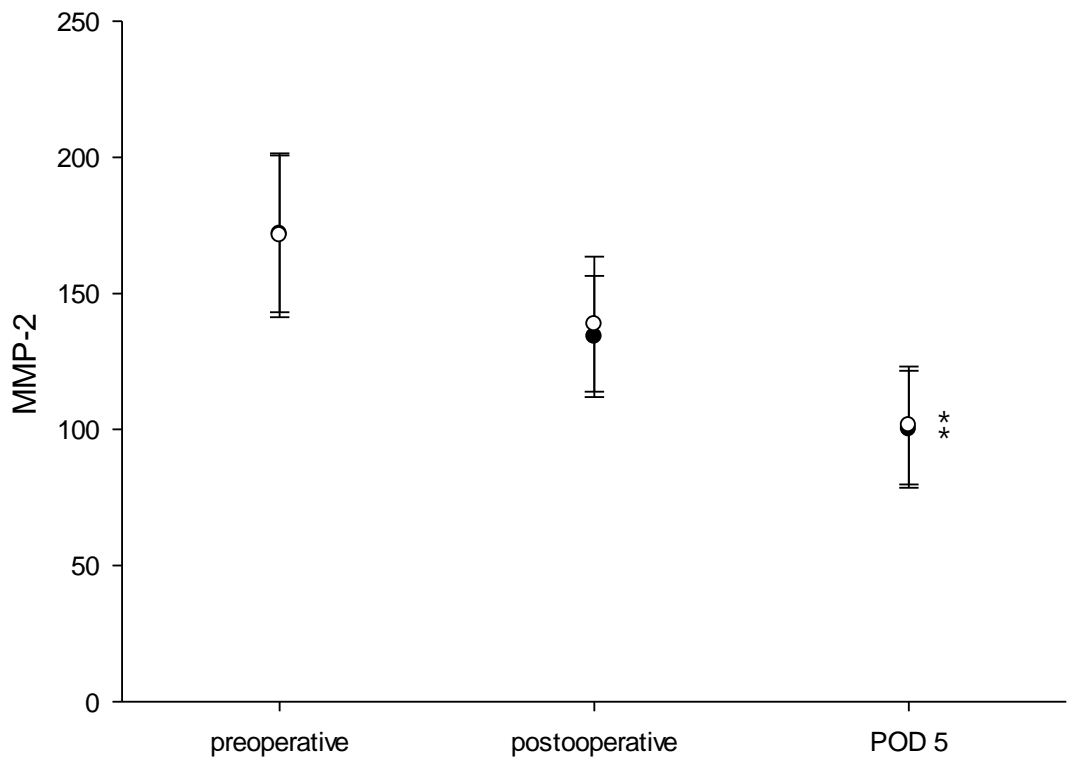


Figure 2. Mean serum concentration of MMP-2. Concentration of serum MMP-2 decreased at postoperative day 5 in both group, but there were not differences between groups. Values are mean  $\pm$  SD. \*:  $p < 0.05$  compared to preoperative values.

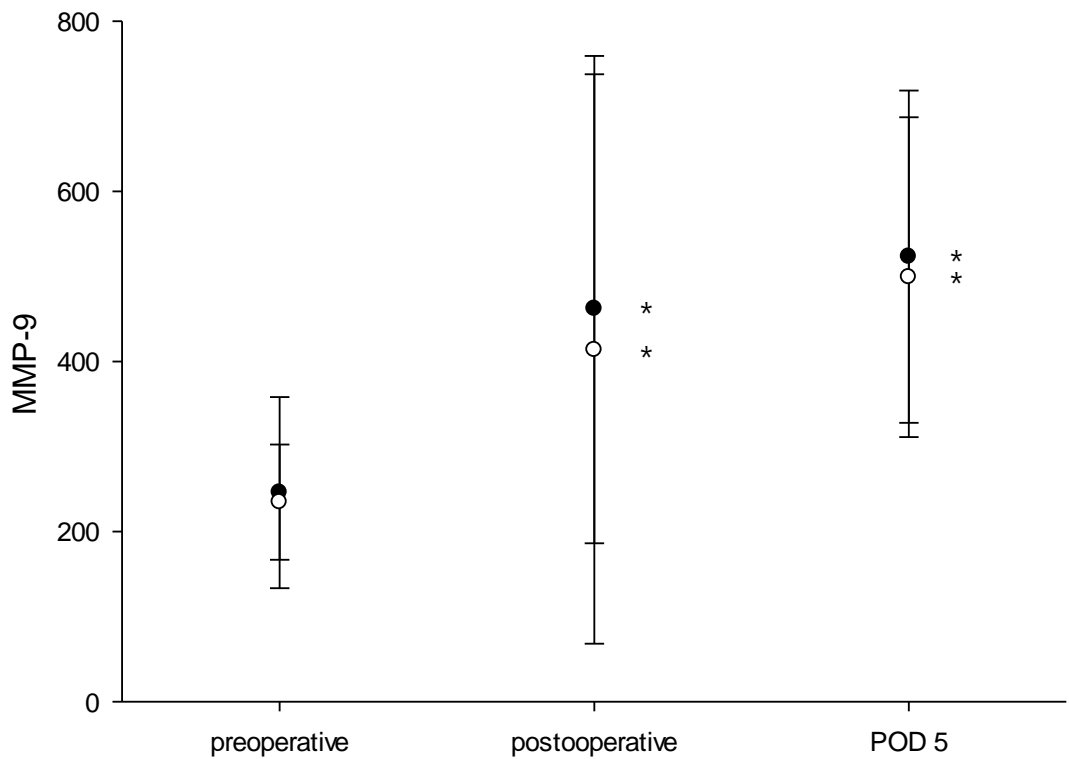


Figure 3. Mean serum concentration of MMP-9. Concentration of serum MMP-9 increased after surgery and at postoperative day 5 in both group, but there were not differences between groups. Values are mean  $\pm$  SD. \*:  $p < 0.05$  compared to preoperative value.

### 3. 말초혈액 및 화학적 검사

수술 전의 말초혈액검사 및 화학적 검사 결과는 두 군간에 차이가 없었다 (Table 2).

수술 후 백혈구 수, 중성구 수는 수술 전과 비교하여 두 군 모두에서 증가하였으며 수술 후 5일째에는 다시 감소하였으나 두 군간에 차이는 없었다. 한편, 수술 후 림프구 수는 수술 후 감소하였다가 수술 후 5일째에는 다시 증가하였으나 두 군간에 차이는 없었다. Albumin 농도는 수술 전과 비교하여 두 군 모두 감소하였으나, 두 군간에 차이는 없었다. 혈소판 수나 creatinine 농도는 두 군 모두 변화가 없었다 (Table 6).

Table 6. Changes between preoperative and postoperative serum laboratory data

Variables	TIVA <sup>1</sup>	Sevoflurane <sup>2</sup>
Hemoglobin		
Preoperative	13.5 ± 2.3	13.5 ± 2.1
Postoperative	12.0 ± 2.1	12.8 ± 1.7
POD 5	11.0 ± 1.6	11.2 ± 1.4
WBC		
Preoperative	6.8 ± 2.7	6.2 ± 2.0
Postoperative	11.8 ± 2.8*	13.3 ± 4.1*
POD 5	7.0 ± 2.5†	7.6 ± 3.1†
Neutrophil		
Preoperative	59.0 ± 13.9	60.1 ± 11.4
Postoperative	85.6 ± 4.8*	87.2 ± 4.7*
POD 5	70.4 ± 10.3*	72.0 ± 10.5*
Lymphocyte		
Preoperative	29.2 ± 10.7	30.1 ± 10.5
Postoperative	8.9 ± 4.2*	8.1 ± 4.2*
POD 5	17.0 ± 7.3*†	15.8 ± 8.6*†
Platelet		
Preoperative	244.2 ± 57.4	237.3 ± 56.4
Postoperative	219.5 ± 54.0	234.0 ± 66.5
POD 5	201.2 ± 51.2	200.2 ± 55.6
Albumin		
Preoperative	4.0 ± 0.5	4.1 ± 0.5
Postoperative	3.0 ± 0.5*	3.3 ± 0.4*
POD 5	2.9 ± 0.8*	3.0 ± 0.3*
Creatinine		
Preoperative	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2
Postoperative	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2
POD 5	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2

Values are mean ± SD.

<sup>1</sup>: TIVA group: total intravenous anesthesia (propofol–remifentanyl)

<sup>2</sup>: Sevoflurane group: balanced anesthesia (sevoflurane–remifentanyl)

\*: p < 0.05 compared to preoperative value

†: p < 0.05 compared to postoperative value

#### IV. 고찰

본 연구에서는 최근에 많이 사용되고 있는 sevoflurane-remifentanil을 이용한 균형마취와 propofol-remifentanil을 이용한 전정맥마취가 위암 환자에서 수술 후 전이나 재발에 관련이 있는 것으로 알려진 VEGF와 MMP에 미치는 영향에 대해 알아보았다. 위절제술 후 혈청 VEGF와 MMP-2는 수술 후 5일째에 감소하였고 MMP-9은 수술 직후부터 증가하였으나 두 마취방법에 따른 차이는 보이지 않았다.

마취 약제는 기본적으로 세포 매개성 면역을 억제하는 것으로 보고되고 있으며<sup>14</sup> 종양 세포가 확산과 침입, 이동에 직접적인 영향을 주는 것으로 보고 있다.<sup>15</sup> 그러나 이러한 연구들은 대부분이 세포와 조직 배양 모델로서 임상적 수술 후에 어떠한 영향을 미치는 지는 명확히 밝혀진 바가 없다. Propofol은 인간 백혈병 세포에서 세포 사멸을 유도하여 세포 확산을 막는 것으로 나타났으며<sup>16,17</sup> 종양 세포 주에서 gamma-aminobutyric acid (GABA)-A receptor을 통한 signal-regulated kinase 1 and 2 pathway 활동을 억제 함으로서 MMP-2와 9의 발현을 감소시키는 것으로 나타났다.<sup>18</sup> 기존의 여러 연구들은 종양 조직의 단면에서 채취한 MMP-2,9의 증가를 바탕으로, 이를 종양 침입 등의 예후 인자로 삼을 수 있다고 하였으나<sup>19-21</sup> 혈청 MMP 레벨의 측정만으로 임상적인 질환의 예측인자로 삼는 데는 한계가 있어 보인다.

흡입 마취제의 ischemic preconditioning 효과는 뇌나 심장 등 여러 장기에서 organ 보호적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 halogenated 흡입 마취제는 종양 세포에서는 다르게 나타나며, 저산소성 상황에서 hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF- 1 $\alpha$ )의 발현을 상향 조절한다.<sup>22</sup> HIF- 1 $\alpha$ 는 여러 종양의 전이 과정에서 발현되며, 따라서 HIF- 1 $\alpha$  레벨은 조기 재발과도 상관관계가 있는 것으로 나타나고 있다.<sup>23,24</sup> 그러나 sevoflurane은 종양 세포에서 MMP-2, 9의 분비를 억제하여 종양 전이와

침입을 억제한다는 연구도 있다.<sup>25,26</sup> 이렇듯 전신 마취에서 가장 흔하게 쓰이는 sevoflurane과 propofol이 종양 세포에 미치는 영향에 대해서 여러 의견이 대립되기에 임상적으로 결론을 내리기에는 조심스러운 면이 있다.

마약제제의 투여는 세포 매개성 및 체액 면역을 억제시키고 신생혈관 생성을 촉진시키는 것으로 여겨지고 있다.<sup>27</sup> 대표적인 마약제인 morphine은  $\mu$  opioid receptor(MOR)을 직접 자극 시킴으로써 종양 성장을 촉진시킨다고 여겨지며<sup>28</sup> 또 vascular endothelial 세포에 MOR이 많이 발현되는 점으로 미루어 마약제가 다른 방식으로 VEGF receptors을 활성화시킨다고도 제기되고 있다.<sup>29</sup> 그러나 morphine이 종양 세포에서 양에 비례하여 MMP-2,9의 생산을 억제시킨다는 보고와 MMP-9의 inhibitor인 TIMP를 증가시킨다고도 알려져 있다.<sup>30,31</sup> Remifentanil의 종양에 대한 영향은 명확히 제시된 바는 없으나 propofol과 remifentanil을 같이 투여한 경우 항 염증 효과를 보였으며 이는 antitumor 활동을 보이게 된다.<sup>32</sup> Opioid는 급성 통증을 완화 시킴으로써 수술 스트레스 반응을 완화시켜 잠재적인 antitumor 효과를 가질 것으로 고려된다.

VEGF군 중 VEGF-C와 D는 조기 위암을 포함해 TNM staging과도 상관관계에 있다고 알려져 있다.<sup>33-36</sup> 위암 환자에서 수술 전과 수술 후의 혈청 VEGF-C와 D를 측정한 연구<sup>37</sup>에서 수술 전에 비해 수술 후 유의한 VEGF -C의 감소를 보이고 VEGF-D는 수술 후에 오히려 높게 나타났다고 보고되었다. 그러나 이 연구는 마취 방법에 따른 차이를 두지 않고 수술 전후를 비교하였으므로 마취제에 따른 차이를 알아보는 데 한계가 있다.

위암 조직은 정상 조직에 비해 MMP-9과 VEGF는 유의하게 높게 발현되며 이는 위 종양의 조직학적 분화, 침입 정도, 임파선 전이와 연관되는 것으로 나타났다. 위암은 MMP-9과 VEGF를 같이 활성화 시킴으로써 더



속 급속히 침습하는 것으로 추측된다.<sup>38</sup> 위암의 조직 단면에서 MMP-2이 증가된 환자의 경우 전이가 더 진행된 것을 확인할 수 있었다.<sup>39</sup> MMP-2,9과 VEGF는 위암에서 그 발현되는 정도와 질병의 진행 정도가 서로 상관관계가 있으며 이는 위암의 신생 혈관 생성 과정을 잘 반영하여 준다.<sup>40</sup>

아직까지 위암에서 MMP과 VEGF에 대한 혈청 레벨에 대한 연구는 많지 않다. 따라서 동물 모델과 세포 주에서 얻은 결과를 바탕으로 propofol, remifentanil과 sevoflurane이 임상적으로 사용되는 농도에서 proangiogenic factor에 미치는 영향에 대한 구체적인 연구가 요구된다.

수술을 통하여 종양 조직을 완벽하게 제거한다 하더라도 수술 과정에서 파종될 수 있으며 주술기에 억제된 면역 반응으로 인해 종양 세포가 면역 반응을 빚겨 나가기 쉽게 된다.<sup>41</sup> 또한 수술 자체로 인해 림프 혈관강 침윤이 가능해 질 수도 있다.<sup>42</sup>

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다.

본 연구에서는 MMP와 VEGF 외에 기타 염증 cytokine을 같이 확인하지 않았다. 따라서 어떠한 마취제가 염증 반응을 억제하는지 또는 cytokine의 균형을 유지시키는 지 확인할 수 없었다.

또한 전정맥마취술에서 사용된 propofol과 remifentanil의 총 혈장량을 비교 분석하지 않았다. 통상적으로 두 시간 정도의 수술을 하였으나 투여된 양이 환자의 신체 조건에 따라 상의함으로 용량에 따른 angiogenic factor을 분석하는 데 한계가 있다. 그러나 통상적으로 사용되는 범위에서 마취제에 따른 차이를 확인하는 것을 목적으로 진행하였기에 이에 따른 한 군에서의 투여된 마취제의 양이 큰 차이를 보일 것으로 생각되지는 않는다.

혈청 VEGF와 MMP의 측정을 수술 후 5일까지만 측정하였으므로 장기적으로 환자의 암 전이와 연관된 정보를 얻을 수 없었다. 또한 수술 후

초기 합병증 병발이 수술 후 5일째 혈청 VEGF 측정에 영향을 줄 수 있지만, 본 연구의 대상 환자들에서는 초기 합병증은 보이지 않았고 두 군간의 회복양상에도 차이가 없었다.

## V. 결론

1. 위암 환자에서 Sevoflurane-remifentanil을 이용한 균형마취와 propofol-remifentanil을 이용한 전정맥마취가 수술 후 전이나 재발과 관련이 있는 것으로 알려진 혈청 VEGF, MMP-2, MMP-9에 미치는 영향을 알아보기 위해 수술 후 5일까지 측정하였으나 두 군간에 변화 양상에 차이가 없었다.
2. 수술 후 혈청 VEGF와 MMP-2는 두 군 모두에서 수술 후 5일째에 감소하였고, MMP-9은 수술 직후부터 증가하여 수술 후 5일째 까지도 증가 상태가 유지되었다.
3. 혈액학 및 화학적 검사 결과에서도 두 마취 방법 사이에 차이를 보이지 않았다.

## 참고문헌

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
3. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010; 105:106-15.
4. Kavanagh T, Buggy DJ. Can anaesthetic technique effect post-operative outcome? *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:185-98.
5. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003;3:453-8.
6. Tavare AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer* 2012;130:1237-50.
7. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105:660-4.
8. Xu YJ, Chen WK, Zhu Y, Wang SL, Miao CH. Effect of thoracic epidural anaesthesia on serum vascular endothelial growth factor C and cytokines in patients undergoing anaesthesia and surgery for colon cancer. *Br J Anaesth* 2014;113:49-55.
9. Jaura AI, Flood G, Gallagher HC, Buggy DJ. Differential effects of serum from patients administered distinct anaesthetic techniques on

- apoptosis in breast cancer cells in vitro: a pilot study. *Br J Anaesth* 2014; 113:63–7.
10. Cummings KC, Xu F, Cummings LC, Cooper GS. A comparison of epidural analgesia and traditional pain management effects on survival and cancer recurrence after colectomy: A population-based study. *Anesthesiology* 2012;116:797–806.
  11. Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M, Hallböök O, Eintrei C. Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: A retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *Br J Anaesth* 2011;107:164–70.
  12. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: A variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 2008;107:325–32.
  13. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010;113:27–34.
  14. Mao L, Lin S, Lin J. The effects of anesthetics on tumor progression. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2013;5:1–10.
  15. Niwa H, Rowbotham DJ, Lambert DG, Buggy DJ. Can anesthetic techniques or drugs affect cancer recurrence in patients undergoing cancer surgery? *J Anesth* 2013;27:731–41.
  16. Tsuchiya M, Asada A, Arita K, Utsumi T, Yoshida T, Sato EF, et al. Induction and mechanism of apoptotic cell death by propofol in HL-60 cells. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1068–74.

17. Inada T, Kubo K, Shingu K. Possible link between cyclooxygenase-inhibiting and antitumor properties of propofol. *J Anesth* 2011;25:569-75.
18. Miao Y, Zhang Y, Wan H, Chen L, Wang F. GABA-receptor agonist, propofol, inhibits invasion of colon carcinoma cells. *Biomed Pharmacother* 2010;64:583-8.
19. Whatling C, McPheat W, Camejo EH: Matrix Management Assigning different roles for MMP-2 and MMP-9 in Vascular Remodeling. *Arter Thromb Vasc Biol* 2004;24:10-1.
20. Ji F, Chen YL, Jin WL, Wang WL, Yang ZL, Li YM. Relationship between matrix metalloproteinase-2 mRNA expression and clinicopathological and urokinase- type plasminogen activator system parameters and prognosis in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11:3222-6.
21. Cai H, Kong ZR, Chen HM: Matrix metalloproteinase-2 and angiogenesis in gastric cancer. *Aizheng* 2002;21:25-8.
22. Hieber S, Huhn R, Hollmann MW, Weber NC, Preckel B. Hypoxia-inducible factor 1 and related gene products in anaesthetic-induced preconditioning. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:201-6.
23. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999;59:5830-5.
24. Dales JP, Garcia S, Meunier-Carpentier S, Andrac-Meyer L, Haddad O, Lavaut MN, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor HIF-1alpha predicts early relapse in breast cancer:

- retrospective study in a series of 745 patients. *Int J Cancer* 2005;116:734-9.
25. Müller-Edenborn B, Roth-Z'graggen B, Bartnicka K, Borgeat A, Hoos A, Borsig L, et al. Volatile anesthetics reduce invasion of colorectal cancer cells through down-regulation of matrix metalloproteinase-9. *Anesthesiology* 2012;117:293-301.
  26. Liang H, Gu M, Yang C, Wang H, Wen X, Zhou Q. Sevoflurane inhibits invasion and migration of lung cancer cells by inactivating the p38 MAPK signaling pathway. *J Anesth* 2012;26:381-92.
  27. Colvin LA, Fallon MT, Buggy DJ. Cancer biology, analgesics, and anaesthetics: is there a link? *Br J Anesth.* 2012;109:140-3.
  28. Lennon FE, Mirzapoiazova T, Mambetsariev B, Salgia R, Moss J, Singleton PA. Overexpression of the mu-opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology* 2012;116:857-67.
  29. Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, Garcia JG, Moss J. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: role of receptor transactivation. *Microvasc Res* 2006;72:3-11.
  30. Gach K, Szemraj J, Fichna J. The influence of opioids on urokinase plasminogen activator on protein and mRNA level in MCF-7 breast cancer cell line. *Chem Biol Drug Des* 2009;74:390-6.
  31. Harimaya Y, Koizumi K, Andoh T, Nojima H, Kuraishi Y, Saiki I. Potential ability of morphine to inhibit the adhesion, invasion and metastasis of metastatic colon 26-L5 carcinoma cells. *Cancer Lett* 2002;187:121-7.
  32. Ke JJ, Zhan J, Feng XB, Wu Y, Rao Y, Wang YL. A comparison of the

effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:74–8.

33. Shida A, Fujioka S, Kobayashi K. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and -D in gastric carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2006;11:38–43.
34. Kitadai Y, Kodama M, Cho S, Kuroda T, Ochiuni T, Kimura S, et al.: Quantitative analysis of lymphangiogenic markers for predicting metastasis of human gastric carcinoma to lymph nodes. *Int J Cancer* 2005;115:388–92.
35. Juttner S, Wissmann C, Jons T. Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: Two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:228–40.
36. Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y. Vascular endothelial growth factor-C and -D expression correlates with lymph node micrometastasis in pN0 early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009;9:148–53.
37. Tsirlis TD, Kostakis A, Papastratis G, Masselou K, Vlachos I, Papachristodoulou A, Nikiteas NI. Predictive significance of preoperative serum VEGF-C and VEGF-D, independently and combined with Ca19-9, for the presence of malignancy and lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:699–703.



38. Yang S, Zhao Z, Wu R, Lu H, Zhang X, Huan C, et al. Expression and biological relationship of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-9 in gastric carcinoma. *J Int Med Res* 2011;39:2076-85.
39. Partyka R, Gonciarz M, Jałowiecki P, Kokocińska D, Byrczek T. VEGF and metalloproteinase 2 (MMP-2) expression in gastric cancer tissue. *Med Sci Monit* 2012;18:BR130-4.
40. Zheng H, Takahashi H, Murai Y, Cui Z, Nomoto K, Niwa H, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2006;26:3579-83.
41. Peach G, Kim C, Zacharakis E, Purkayastha S, Ziprin P. Prognostic significance of circulating tumour cells following surgical resection of colorectal cancers: A systematic review. *Br J Cancer* 2010;102:1327-34.
42. Divatia JV, Ambulkar R. Anesthesia and cancer recurrence: What is the evidence? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;30:147-50.

## ABSTRACT

Effect of total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia on the postoperative serum concentration of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase in patient with gastric cancer

Su Hyun Lee

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Chul Ho Chang)

The effects of anesthetics on cancer metastasis and recurrence after cancer surgery remains not fully understood. We evaluated the effect of sevoflurane-remifentanil balanced anesthesia and propofol-remifentanil total intravenous anesthesia(TIVA) on postoperative serum vascular endothelial growth factor(VEGF), matrix metalloproteinases(MMP), and laboratory test value in patients with gastric cancer.

Between June 2013 and February 2014, 80 gastric cancer surgery patients were randomly assigned to sevoflurane-remifentanil group (group S, n=40) and propofol-remifentanil group (group P, n=40). Anesthesia was maintained with balanced anesthesia (group S) or TIVA (group P). We measured VEGF, MMP-2, MMP-9 and laboratory tests before anesthesia(T1), 1 hour after surgery(T2) and postoperative day 5(T3).

Concentration of serum VEGF and MMP-2 decreased at T3 in both group, but there were not differences between group S and group P. Concentration of serum MMP-9 increased at T2 and T3 in both group, but there were not differences between group S and group P. Changes of other laboratory values were not different

between groups.

The effects of sevoflurane-remifentanil balanced anesthesia and propofol-remifentanil TIVA on postoperative serum vascular endothelial growth factor(VEGF), matrix metalloproteinases(MMP), and laboratory test values in patients with stomach cancer were not different. Further investigates are required to assess effects of anesthetics on cancer metastasis and recurrence.

-----  
key words: balanced anesthesia, gastrectomy, total intravenous anesthesia (TIVA), propofol, sevoflurane, matrix metalloproteinase (MMP), vascular endothelial growth factor (VEGF)