

위암 환자에서 sevoflurane-remifentanil 균형마취와 propofol-remifentanil 전정맥 마취가 수술 후 스트레스 반응에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 *마취통증의학교실, †마취통증의학연구소

이수현^{*,†}, 이종석^{*,†}, 김혜진^{*}, 남상범^{*,†}

Effects of balanced anesthesia with sevoflurane-remifentanil and total intravenous anesthesia with propofol-remifentanil on postoperative stress responses in patients with stomach cancer

Su-hyun Lee^{*,†}, Jong Seok Lee^{*,†}, Hye-jin Kim^{*}, and Sang Beom Nam^{*,†}

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, †Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The effects of anesthetics on postoperative stress response remains not fully understood. We evaluated the effects of sevoflurane-remifentanil balanced anesthesia and propofol-remifentanil total intravenous anesthesia (TIVA) on postoperative interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), cortisol, and laboratory test values for patients with stomach cancer.

Methods: Forty patients were randomly assigned to sevoflurane-remifentanil group (group S) and propofol-remifentanil group (group P). Anesthesia was maintained with balanced anesthesia (group S) or TIVA (group P). We measured the IL-6, TNF- α , cortisol and performed laboratory tests before (T1) and after surgery (T2). **Results:** Concentration of IL-6 and cortisol increased (group S: 1.89 ± 1.69 pg/ml to 47.11 ± 44.37 pg/ml, 10.68 ± 4.89 pg/ml to 14.93 ± 6.79 pg/ml, group P: 1.74 ± 1.60 pg/ml to 61.58 ± 48.65 pg/ml, 9.96 ± 4.40 pg/ml to 14.27 ± 7.43 pg/ml, respectively) postoperatively in both groups, but there were not different between group S and group P. There were no differences of TNF- α between T1 and T2 in both groups. Changes of other laboratory values were indifferent between groups.

Conclusions: The effects of sevoflurane-remifentanil balanced anesthesia and propofol-remifentanil TIVA on postoperative stress responses in patients with stomach cancer were not different.

Received: October 16, 2013.

Revised: November 6, 2013.

Accepted: November 18, 2013.

Corresponding author: Sang Beom Nam, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine, 146-92, Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea. Tel: 82-2-2019-6082, Fax: 82-2-3463-0940, E-mail: sbnam@yuhs.ac

Further investigations are required to assess the effects of anesthetics on other stress response profiles and such significances. (Anesth Pain Med 2014; 9: 106-109)

Key Words: Balanced anesthesia, Propofol, Remifentanil, Sevoflurane, Total intravenous anesthesia.

서론

수술을 받는 환자들에서 수술 스트레스 반응이 일어나게 되는데 이에 의해 염증성, 내분비적, 대사적, 면역학적인 매개체가 활성화된다[1]. 수술 스트레스 반응의 활성화는 결과적으로 전신적인 혈액학적 불안정성을 유도하게 되며 대사적인 결함과 장기 부전, 사망률을 증가시키게 된다[2]. 마취 자체도 이런 스트레스 반응에 영향을 주는 것으로 알려져 있으며 사용되는 마취 약제의 종류에 따라 그 효과가 다르게 나타난다고 보고되고 있다[3-5]. 이 과정에 염증촉진성 또는 항염증성 매개 물질들이 관여되며 이들에 미치는 영향 또한 다양하게 보고되고 있다[6,7].

특히 암 환자에서 수술 후 스트레스 반응은 암의 전이와 재발에도 영향을 미칠 수 있으나[8-10], 마취제가 이들에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 많지 않다. 이에 저자들은 위암 수술 환자에서 sevoflurane-remifentanil을 이용한 균형마취와 propofol-remifentanil을 이용한 전정맥마취가 수술 후 스트레스 반응에 미치는 영향을 알아보려고 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

본 연구는 임상윤리위원회의 승인 후 환자들의 동의를 받고 진행하였다. 미국마취과학회 신체등급 분류 1, 2에 속하는 환자로 위암으로 개복하여 근치전체위절제술을 오전 8시경에 시행 받는 환자 40명을 대상으로 하였다. 수술 전에 항암치료를 받은 환자, 감염 환자, 흡연자, 당뇨, 비만(신체질량지수 > 30 kg/m²), 외국인인 제외하였다. 연구 대상을 무작위로 두 군으로 나누어 sevoflurane-remifentanil 균형

마취군 (S군, n = 20) 또는 propofol-remifentanil 전정맥마취군(P군, n = 20)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 L/min에(흡입산소분율 0.4) 호기말 sevoflurane 농도 0.8-1 MAC과 remifentanil-목표농도조절주입으로(2-5 ng/ml) 유지하였다. Remifentanil-목표농도조절주입은 목표농도조절주입장치(Orchestra™ BasePrimea, FreseniusVial, France)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 기계환기를 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)과 복막을 닫을 때(T2)에 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액 중 스트레스 반응 측정에 이용될 혈액은 상온에서 30분간 응고 시킨 후에 4°C에서 15분간 3,000 rpm으로 원심분리를 하여 혈청을 얻은 후, 분석을 할 때까지 -70°C에서 보관하였다. Interleukin 6 (IL-6)와 tumor necrosis factor α (TNF-α) 농도는 상품화된 kit (Human IL-6 Quantikine ELISA Kit, Human TNF-alpha Quantikine ELISA Kit, R & D systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 enzyme-linked immunosorbent assay로 측정하였고 cortisol 농도는 chemiluminescence immunoassay로 자동분석장치(Centaur XP, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., NY, USA)를 사용하여 측정하였다. 또한, 말초 혈액검사 및 화학적 검사를 위한 혈액은 채취 후 즉시 검사실로 이송하여 C-reactive protein (CRP), 백혈구 수, 중성구 수, 림프구 수, 혈소판 수, albumin 농도 등을 검사하였다.

연속 변수는 Kolmogorov-Smirnov test를 통해 정규분포를 하는지 평가하여 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 수술 전 후에 측정 변수들의 변화에 대해서는 paired t-test를 하였고 마취방법에 따른 군간 차이는 t-test를 하였다. 명목 변수는

n (%)로 표현하였고 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. 연구대상 군의 크기는 본원에서 실시한 사전 연구에서 복막을 닫을 때 평균 IL-6 농도가 60.2 ± 22.1 pg/ml인 것을 기본으로 하여 복막을 닫을 때 각 군간 IL-6의 차이가 20 pg/ml 이상이면 의의 있는 것으로 간주하여 5% 오차 수준에서 80% 검정력으로 계산하여 군 당 20명, 총 40명으로 하였다.

결 과

40명의 환자에서 연구가 진행되었으며 환자의 평균 연령은 S군은 64.3 ± 5.1세이고 P군은 65.1 ± 5.2세로 두 군간 차이가 없었으며 성별, 신체질량지수, 수술 시간, 수술 후 병리학적 진단도 두 군간에 차이가 없었다(Table 1).

T1의 IL-6, TNF-α, cortisol은 두 군간에 차이가 없었다. T2의 IL-6와 cortisol은 두 군 모두에서 의의 있게 증가하였으나, 두 군간에는 차이가 없었다. T2의 TNF-α는 T1과 비교하여 두 군 모두에서 변화가 없었고, 두 군간의 차이도 없었다(Table 2).

T1의 말초혈액검사 및 화학적 검사 결과는 두 군간에 차이가 없었다(Table 3).

T2의 CRP, 백혈구 수, 중성구 수는 T1과 비교하여 두 군 모두에서 증가하였으며 두 군간에 차이는 없었다. 한편, T2의 림프구 수, 혈소판 수, albumin 농도는 T1과 비교하여 두 군 모두 감소하였으나, 두 군간에 차이는 없었다(Table 3).

Table 1. Characteristics of the Patients

Variables	Group	
	S (n = 20)	P (n = 20)
Age (yr)	64.3 ± 5.1	65.1 ± 5.2
Male	12 (60)	13 (65)
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 2.8	23.5 ± 3.2
Operation time (min)	135.1 ± 40.5	128.3 ± 42.1
Stomach cancer stage		
Stage II	7 (35)	6 (30)
Stage III	9 (45)	11 (55)
Stage IV	4 (20)	3 (15)

Values are mean ± SD or number (%). Group S: Balanced anesthesia (sevoflurane-remifentanil), Group P: Total intravenous anesthesia (Propofol-remifentanil).

Table 2. Stress Response with Balanced Anesthesia and Total Intravenous Anesthesia

Variables	Time	Group	
		S (n = 20)	P (n = 20)
Interleukin 6 (pg/ml)	T1	1.89 ± 1.69	1.74 ± 1.60
	T2	47.11 ± 44.37*	61.58 ± 48.65*
Tumor necrosis factor-α (pg/ml)	T1	1.02 ± 1.00	1.32 ± 1.11
	T2	1.33 ± 1.29	1.42 ± 1.38
Cortisol (pg/ml)	T1	10.68 ± 4.89	9.96 ± 4.40
	T2	14.93 ± 6.79*	14.27 ± 7.43*

Values are mean ± SD. Group S: Balanced anesthesia (sevoflurane-remifentanil), Group P: Total intravenous anesthesia (Propofol-remifentanil). T1: preoperative, T2: at peritoneal closure. *P < 0.01 compared to preoperative values.

고 찰

본 연구에서는 최근에 많이 사용되고 있는 sevoflurane-remifentanil을 이용한 균형마취와 propofol-remifentanil을 이용한 전정맥마취가 위암 환자의 수술 후 스트레스 반응에 미치는 영향에 대해 알아보았다. 위암 환자에서 수술 직후 IL-6, cortisol의 증가가 있었으나 두 마취 방법 사이에는 차이가 없었다. TNF-α는 두 군 모두에서 변화가 없었으며, 다른 말초혈액검사와 화학적 검사 결과의 변화도 두 군간에 차이가 없었다.

수술과 마취에 의한 스트레스는 수술 후 cortisol, adrenocorticotropic hormone, catecholamine 등의 분비를 증가시키며 염증촉진성 cytokine의 혈중 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 수술의 종류, 사용되는 마취제의 종류, 환자의 동반 질환, 환자가 복용하고 있는 약물 등 여러 가지 요인에 의해 그 반응이 다르게 나타나며[11-14], 염증촉진성 cytokine도 그 종류에 따라 변화의 양상이 다르게 나타난다. IL-6와 TNF-α는 대표적인 염증촉진성 cytokine으로 그 변화가 조기에 나타나므로 본 연구에서는 이들을 대상으로 하여 마취제에 따른 스트레스 반응에 대해 조사하였다.

본 연구에서는 수술 직후에 두 군 모두에서 IL-6가 증가하였는데 이는 그 동안의 연구와 상통하는 것이다[10-13]. 그러나, 두 군간의 차이는 없었는데 연구에 따라 차이를 보고하기도 하였다[12]. 또한 TNF-α 역시 다른 연구들과 같이 수술 초기에는 변화가 없었다[2-4,13]. 하지만, Ke 등은[12] 개복하여 담낭절제술을 실시한 환자들에서 전정맥마취(propofol-remifentanil)나 균형마취(isoflurane-fentanyl)를 하였을 때, 두 군 모두 수술 후 TNF-α가 증가하였고 그 증가의 정도는 균형마취에서 더 컸다고 보고하였다. 이렇게 연구에 따라 결과가 다르게 나타나는 것은 연구 대상으로 선택한

Table 3. Laboratory Variables with Balanced Anesthesia and Total Intravenous Anesthesia

Variables	Time	Group	
		S (n = 20)	P (n = 20)
C-reactive protein (mg/dl)	T1	1.07 ± 0.47	1.17 ± 0.44
	T2	3.48 ± 1.10*	3.89 ± 1.72*
White blood cell (10 ³ /μl)	T1	6.67 ± 2.05	6.48 ± 2.88
	T2	12.70 ± 4.17*	11.84 ± 2.97*
Neutrophil (%)	T1	62.55 ± 10.13	60.39 ± 9.61
	T2	86.99 ± 5.40*	86.16 ± 2.71*
Lymphocyte (%)	T1	28.13 ± 8.93	30.88 ± 9.06
	T2	8.46 ± 4.71*	8.45 ± 2.80*
Platelet (10 ³ /μl)	T1	235.95 ± 61.99	243.50 ± 58.52
	T2	216.91 ± 53.96*	216.50 ± 60.60*
Albumin (g/dl)	T1	4.16 ± 0.43	4.00 ± 0.46
	T2	3.26 ± 9.00*	3.02 ± 0.49*

Values are mean ± SD. Group S: Balanced anesthesia (sevoflurane-remifentanil), Group P: Total intravenous anesthesia (Propofol-remifentanil). T1: preoperative, T2: at peritoneal closure. *P < 0.01 compared to preoperative values.

수술의 종류나 검체의 측정 시기, 사용 약제 등이 다르기 때문에 그 정확한 원인을 단정할 수 없으며, 더 많은 연구가 있어야 한다고 생각된다.

수술 후 염증반응과 관련이 있는 CRP나 중성구 수의 증가도 두 군간에 차이가 없었다. 따라서 두 마취 방법에 수술 직후 초기 염증반응이나 스트레스 반응에 차이가 없었다고 말할 수 있겠다.

Cortisol의 분비의 증가도 두 군간에 차이가 없어 두 마취 방법이 마취 심도에서도 큰 차이가 없는 것으로 생각할 수 있겠다. 또한, 다른 화학적 검사나 말초혈액검사 조건에도 차이가 없어 두 마취 방법이 수술 초기에 미치는 영향은 차이가 없는 것으로 생각된다.

암 환자의 수술에서도 수술 자체와 마취제가 수술 후 스트레스 반응에 영향을 주지만, 이러한 여러 변화가 환자의 예후에 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 아직 알려진 바가 많지 않다. 본 연구는 위암 환자에서 진행되었는데 다른 암 환자의 수술에서도 비슷한 결과가 보일 것인가에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 먼저, 측정된 면역학적 매개체가 많지 않아서 다른 매개체에 대한 영향에 대해서는 알 수 없었다. 그러나 수술 초기에 많은 변화를 나타내는 IL-6, CRP 등의 변화가 두 군간에 차이가 없었으므로 마취방법의 수술 직후에 대한 영향은 차이가 없다고 할 수 있다. 다음으로, 측정 시기가 수술 직후에 국한되었기 때문에 시간에 따른 측정 물질의 농도 변화는 알 수 없다. 이에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다. 또한, 두 마취

방법 모두에서 두 가지 약제를 함께 사용하였으므로 본 연구의 결과가 어느 약제에 의한 것인지는 알 수 없다. 하지만 임상적으로 많이 사용되고 있는 마취 방법 자체를 비교하는 것에 그 의의가 있다고 하겠다.

결론적으로 위암 환자에서 개복하여 실시한 근치전체위 절제술을 위해 sevoflurane-remifentanil을 이용한 균형마취와 propofol-remifentanil을 이용한 전정맥마취를 하였을 때 수술 직후의 수술 스트레스 반응으로 나타나는 IL-6, TNF- α , cortisol의 변화는 차이가 없었다. 또한 말초혈액검사와 화학적 검사의 변화도 차이가 없었다.

참 고 문 헌

- Küçükakin B, Gögenur I, Reiter RJ, Rosenberg J. Oxidative stress in relation to surgery: is there a role for the antioxidant melatonin? *J Surg Res* 2009; 152: 338-47.
- Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-26.
- Schneemilch CE, Ittenson A, Ansoorge S, Hachenberg T, Bank U. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth* 2005; 17: 517-27.
- Mazoti MA, Braz MG, de Assis Golim M, Braz LG, Dias NH, Salvadori DM, et al. Comparison of inflammatory cytokine profiles in plasma of patients undergoing otorhinological surgery with propofol or isoflurane anesthesia. *Inflamm Res* 2013; 62: 879-85.
- Azemati S, Savai M, Khosravi MB, Allahyari E, Jahanmiri F. Combination of remifentanil with isoflurane or propofol: effect on the surgical stress response. *Acta Anaesthesiol Belg* 2013; 64: 25-31.
- Bertolizio G, Stucchi R, Sahillioglu E, Somaini M, Dander E, Biondi A, et al. The effects of propofol and ketamine on the cytokine levels of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: e296-300.
- Cata JP, Bauer M, Sokari T, Ramirez MF, Mason D, Plautz G, et al. Effects of surgery, general anesthesia, and perioperative epidural analgesia on the immune function of patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Anesth* 2013; 25: 255-62.
- Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* 2008; 22: 263-77.
- Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 423-8.
- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 290-303.
- El Azab SR, Rosseel PM, De Lange JJ, Van Wijk EM, Van Strik R, Scheffer GJ. Effect of VIMA with sevoflurane versus TIVA with propofol or midazolam-sufentanil on the cytokine response during CABG surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 276-82.
- Ke JJ, Zhan J, Feng XB, Wu Y, Rao Y, Wang YL. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil 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.
- Kim ES, Ryu KH, Park HJ, Chang HW. Effect of remifentanil on tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 responses in patients undergoing laparoscopic hysterectomy. *Anesth Pain Med* 2010; 5: 20-3.
- Yoon SZ, Bae YG, Jeon YS, Choi JY, Bahk JH, Lim YJ, et al. The impact of cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest on systemic inflammatory response and postoperative morbidity in adults. *Anesth Pain Med* 2006; 1: 96-100.