

## 간절제술 전후의 혈청 Interleukin-6의 변화와 간기능과의 관계

고신대학교 복음병원 일반외과, 장기려기념간연구소

박영만 · 윤명희 · 신동훈 · 이충한 · 박영훈

### Changes of Serum Interleukin-6 after Liver Warm Ischemia/Reperfusion Injury and Postoperative Liver Function Improvement

Young Man Park, M.D., Mung Hi Yoon, M.D., Dong Hoon Shin, M.D., Chung Han Lee, M.D. and Young Hoon Park, M.D.

**Purpose:** Although the liver is an important source of IL-6 and the primary site for its clearance, the role of IL-6 in liver disease remains unclear. Warm ischemia/reperfusion (WI/Rp) injury to the liver occurs in numerous clinical situations including liver transplantation and surgery, trauma, hemorrhagic and endotoxic shocks, and thermal injury. A better understanding of the pathogenesis of WI/Rp injury of the liver and the availability of an agent that could alleviate Rp injury would have important clinical implications. The aim of this study was to evaluate the role of IL-6 in WI/Rp injury of the liver.

**Methods:** Thirteen patients who had undergone hepatectomy were evaluated with regard to postoperative changes in serum IL-6. The measurements were performed before surgery, within 30 minutes after WI/Rp injury, and at postoperative 24 hr, 48 hr, 1 wk, 2 wk, and 4 wk. Seven of 13 patients had the complication of cirrhosis.

**Results:** The mean value of IL-6 was 8.13 pg/ml preoperatively, and peaked at 20.51 pg/ml on the first postoperative day. Serum IL-6 levels within 30 minutes following WI/Rp injury and at postoperative 1 day were higher in patients with cirrhosis than non-cirrhotic patients, although statistically insignificant. In the case of the cirrhotic patients, IL-6 values on the first postoperative day peaked at 40.81 pg/ml, compared to 35.27 pg/ml in non-cirrhotic patients. SGOT and SGPT were consistently increased with IL-6 on the first postoperative day, and gradually decreased thereafter.

**Conclusion:** This study shows that IL-6 may be an indicator

in WI/Rp injury of the liver. Procedures undertaken to reduce the excessive production of this cytokine may be useful of improving postoperative liver function with or without cirrhosis. (J Korean Surg Soc 2001;60:320-323)

**Key Words:** Warm Ischemia/Reperfusion injury, Interleukin-6  
중심 단어: 간의 허혈 및 재관류 손상, 인터루킨-6

Department of Surgery, Medical College of Kosin University, Gospel Hospital, Chang Kee Ryo Memorial Liver Institute, Busan, Korea

### 서 론

간의 허혈 및 재관류 손상은 간절제술, 외상, 출혈 및 내독소로 인한 쇼크, 간이식술 등에서 발생할 수 있다. 간절제술을 시행하는 동안 일어날 수 있는 허혈시간은 술 후 합병증의 중요한 위험인자 중의 하나이다.(1,2) 허혈 및 재관류 손상의 매개인자는 급성반응성 싸이토카인과 다핵중성구 등 여러 가지가 있다.(3,4)

혈청 Interleukin-6 (IL-6)는 조혈작용, 숙주 방어작용, 항염증 반응 등과 관련된 다면발현성의 급성반응성 싸이토카인이다.(5-7) 쇼크, 외상, 간이식 후의 거부반응 등 임상적으로 다양한 조건에서 혈청 IL-6 수치가 증가되었을 때 병의 중증 정도와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.(8-10) 그러나, 이 연구들에서 높은 혈청 수치의 IL-6의 역할은 정확히 밝혀지지 않았으며, 증가된 혈청 IL-6가 긍정적인 혹은 해가 되는 효과를 가지는지의 여부는 불분명하다.

이에 저자들은 간절제술 중 간의 허혈 및 재관류 손상과 술 후 간기능 변화에 따른 혈청 IL-6의 반응을 관찰하여 허혈 및 재관류 손상에서의 IL-6의 역할을 알아보고자 한다.

### 방 법

저자들은 1999년 11월 이후 3개월 동안 간절제술을 시행한 환자 중 술 전 및 술 후 4주까지 경과 관찰하면서 혈액채취를 모두 시행했던 13예를 대상으로 전향적으로 조

책임저자 : 박영만, 부산시 서구 압남동 34번지  
☎ 602-702, 고신대학교 복음병원 일반외과  
Tel: 051-240-6462 Fax: 051-246-6093

접수일 : 2001년 1월 11일, 게재승인일 : 2001년 2월 12일  
이 논문은 고신대학교 의학부 소속 연구소 기금의 일부로 이루어졌음.

사하였다.

성별비는 남자 10예(76.9%), 여자 3예(23.1%)였다. 진단명은 간암 9예(69.2%), 담낭암 1예(7.7%), 간내결석 1예(7.7%), 간내혈종 1예(7.7%), 문맥고혈압 및 비장종대 1예(7.7%)였다. 이 중 간경화를 동반한 경우는 7예(53.8%), 간경화가 없었던 경우가 6예(46.2%)였다. 간경화 동반 유무는 수술 중 절제된 간이나 간생검으로 술 후 조직학적 검사에 의해 진단되었다. 수술은 간우엽절제술 5예(38.5%), 간부분엽절제술 6예(46.2%), 담낭절제술 및 간췌기절제술 1예(7.7%), 문맥-하대정맥 우회술(portacaval shunt with H-graft) 1예(7.7%)였다(Table 1).

술 중 출혈량을 줄이기 위해 간문부 차단(Pringle maneuver)을 시행하였으며, 간의 지속적인 허혈시간은 평균 15분, 총허혈시간은 평균 23분이었다. 술 전 정맥혈, 간문부

차단 후 재관류 30분 이내의 문맥 및 정맥혈, 술 후 4주까지 경과 관찰하여 정맥혈을 채취하여 혈청 IL-6 및 간기능 검사를 시행하였다.

혈청 IL-6 측정을 위해 human IL-6 ELISA(메디케어)를 사용하였으며, 혈액을 채취하여 하룻밤 냉장(4°C) 보관 후 원심분리하여 상층액 1.8 ml를 사용하였다. 통계학적 분석은 paired T-test를 이용하였다.

**결 과**

수술 환자 13예의 술 전 정맥혈의 IL-6 수치는 평균 8.13 pg/ml였다. 간절제술을 시행하면서 간문부 차단 후 재관류 30분 이내의 혈청 IL-6의 평균 수치는 문맥혈에서 24.07 pg/ml, 정맥혈에서 20.51 pg/ml였다. 이후 경과 관찰하면서

**Table 1.** Diagnosis and operative method of patients

Patients (n=13)	Sex	Diagnosis	Operative method	Cirrhosis
1	F	Cavernous hemangioma	Segmentectomy	-
2	F	Hepatocellular carcinoma	Rt. lobectomy	-
3	M	Portal hypertension	Splenectomy with PCS	+
4	M	Hepatocellular carcinoma	Segmentectomy	+
5	M	GB cancer	Radical cholecystectomy	-
6	M	Hepatocellular carcinoma	Rt. lobectomy	+
7	M	Hepatocellular carcinoma	Rt. lobectomy	+
8	M	Hepatocellular carcinoma	Rt. lobectomy	-
9	M	Hepatocellular carcinoma	Segmentectomy	+
10	M	Hepatocellular carcinoma	Segmentectomy	+
11	M	Hepatocellular carcinoma	Segmentectomy	+
12	F	Intrahepatic duct stones	Segmentectomy with T-tube choledocholithotomy	-
13	M	Hepatocellular carcinoma	Rt. lobectomy	-

\*PCS = portocaval shunt.

**Table 2.** Serum interleukin-6 levels in peripheral vein samples (pg/ml)

	Preoperative	Intraoperative				Postoperative		
		WI/Rp	30 min	24 hr	48 hr	1 wk	2 wk	4 wk
Mean (n=13)	8.13		20.51	38.61	25.31	14.15	12.06	5.69
		PV	24.07					
With cirrhosis (n=7)	12.10		24.20	40.81	24.83	15.74	12.46	5.03
		PV	31.27					
Without cirrhosis (n=6)	2.19		17.57	35.27	27.78	13.92	11.65	6.36
		PV	16.84					

\*WI/Rp = warm ischemic reperfusion injury; PV = portal vein.

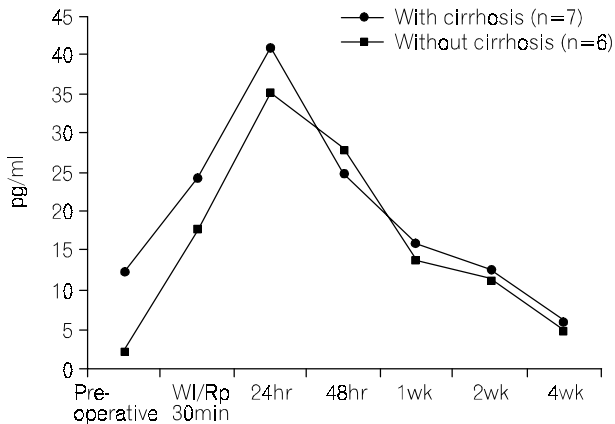


Fig. 1. Serum interleukin-6 levels of patients with cirrhosis and without cirrhosis.

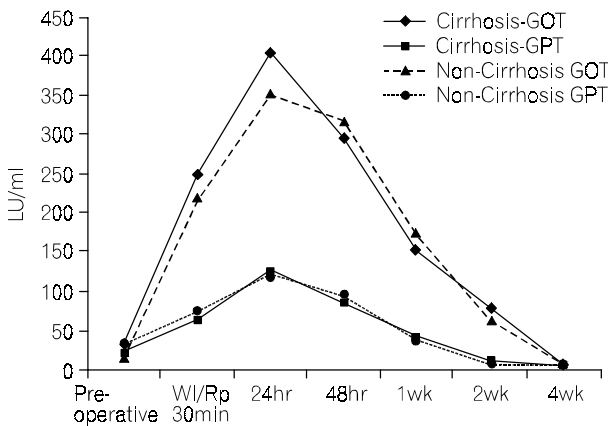


Fig. 2. Serum GOT/GPT levels of patients (n=13).

혈청 IL-6의 평균 수치는 24시간 후 38.61 pg/ml, 48시간 후 25.31 pg/ml, 술 후 1주에 14.15 pg/ml, 술 후 2주에 17.92 pg/ml, 수술 4주 후 7.84 pg/ml였다(Table 2).

간경화 유무에 따른 변화는, 간경화가 있었던 7예의 술 전 정맥혈 IL-6 수치는 평균 12.10 pg/ml, 허혈 및 재관류 손상 후 30분 내의 문맥혈과 정맥혈에서의 IL-6는 각각 31.27 pg/ml, 24.20 pg/ml, 술 후 24시간 후 40.81 pg/ml, 48시간 후 24.83 pg/ml, 1주 후 15.74 pg/ml, 2주 후 12.46 pg/ml, 4주 후 5.81 pg/ml였다(Fig. 1).

간경화가 없었던 6예에서, 술 전 정맥혈 IL-6 수치는 평균 2.19 pg/ml였다. 허혈 및 재관류 손상 후 30분 내의 문맥혈과 정맥혈에서의 IL-6는 각각 16.84 pg/ml, 17.57 pg/ml였으며, 수술 후 24시간 후 35.27 pg/ml, 48시간 후 27.78 pg/ml, 1주 후 13.92 pg/ml, 2주 후 11.65 pg/ml, 4주 후 5.03 pg/ml였다(Fig. 1).

수술 후 간기능 변화는 술 후 24시간에 평균 SGOT 404 IU/ml, SGPT 130 IU/ml로 증가되었으나, 이후 감소되면서 술 후 1주 내에 정상화되었다(Fig. 2).

## 고찰

만성간질환 환자에서 급성 반응성의 싸이토카인이 고 농도로 존재하며,(10) 이러한 싸이토카인은 간세포 증식을 촉진시킬 뿐만 아니라 간의 정상세포를 콜라겐-합성 세포로 전환시키기도 한다.(11,12)

IL-6는 항염증 반응을 가진 급성반응의 싸이토카인으로, 급성간염을 일으킨 소동물 실험과 간절제술 환자에서 TNF- $\alpha$ 를 하향조절하여 간세포 손상을 예방하는 것으로 알려져 있다.(13-15) Kita등(16,17)의 보고에 의하면 IL-2, IL-1 $\beta$  및 TNF- $\alpha$ 는 건강한 사람의 혈청에서 측정되지 않았지만 IL-6는  $18 \pm 34$  pg/mL (mean  $\pm$  SD)로 측정되었다. 또한, 말기 간질환 환자의 혈청 IL-6는 전격성 간염인 경우  $203 \pm 232$  pg/ml, 알콜성 간경화인 경우  $116 \pm 257$  pg/ml, 간암에서는  $82 \pm 105$  pg/ml였다.

Hamazaki등(18)은 간경변이 동반된 환자와 간경변이 동반되지 않은 환자에서 간절제술 후의 Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), 그리고 interleukin-8 (IL-8) 등의 변화를 관찰하였다. 간경변이 동반된 환자에서 술 후 1일째 IL-6와 IL-8의 수치가 간경변이 동반되지 않은 환자에서 보다 유의하게 높았으며, 술 후 전기간에 걸쳐 간경변이 동반된 환자에서 IL-6의 수치가 증가되었다고 보고하였다.

Fong등(19)은 간경변이 동반된 경우의 혈청 IL-6의 과형성은 그 자체가 부작용을 일으키는 것은 아니며 대식세포의 활성을 자극하여 다른 싸이토카인인 TNF, IL-1, IL-8 등을 과다하게 생성하여 부작용을 일으키는 것이라고 하였다.

Carlos등(20)은 IL-6-/- mice에서 간의 허혈/재관류(warm ischemia/reperfusion (WI/Rp)) 손상 후 그 정도를 관찰하여 rIL-6 전처리로 이러한 반응이 반전되는 것을 관찰하였다. 또한, rIL-6의 다른 중요한 효과는 허혈손상 후 간재생을 증강시키는 것이라 하였으며, 간세포의 mitotic index의 증가와 PCNA로 조직을 염색하여 S상세포의 수가 증가하는 것을 관찰하였다.

본 연구 결과, 간의 허혈 및 재관류 손상 직후, 수술 24시간 후의 뚜렷한 혈청 IL-6의 증가가 허혈 및 재관류로 인한 간손상을 반영한다고 볼 수 있으나, 수술로 인한 스트레스, 염증반응 등의 관련도 배제할 수 없다. 또한, 간경화가 있는 환자군에서 간경화가 없는 경우보다 IL-6가 증가되어 있으나 그 차이가 통계학적 의의가 없는 것으로 보아 IL-6가 만성 간질환에서 간손상을 반영하기는 하나 간손상의 회복이나 간세포가 증식하는데 있어 이로운 작용을 할 것이라고 보기는 어렵다.

수술 후 4주까지 경과 관찰하면서 SGOT, SGPT 등의 회복과 상응하게 IL-6의 반응이 나타났으며 이것은 수술 스트레스, 수술 중 출혈량, 수술 후 염증반응, 합병증 등과 고

려할 때 수술후 환자의 상태 및 간기능의 회복으로 인한 것으로 보인다. 그러나, 수술 2주 후부터는 술 전 수치 이하로 IL-6가 감소되는 것으로 보아 급성반응성의 싸이토카인의 감소 등이 간기능의 회복에 도움이 될 것으로 생각된다.

그러나, 본 실험의 경우 검사대상의 규모가 작고 술 중 출혈량, 수술 중의 문맥차단 시간, 전체 수술 시간 등의 비교가 되지 않았기에, 더 많은 환자를 대상으로 하여 IL-6에 영향을 미칠 수 있는 인자를 고려하여 정밀한 분석이 필요하리라 생각된다.

**결 론**

- 1) 수술 전 혈청 IL-6 수치는 간경화가 있는 환자들에서 간경화가 없는 환자들보다 높게 나타났다(p=0.045).
  - 2) 수술 후 24시간에 혈청 IL-6 수치가 최고치에 달했다.
  - 3) 허혈 및 재관류 손상 직후 30분 이내, 수술 24시간 후 모두 혈청 IL-6 수치가 간경화가 있는 환자군에서 높게 나타났으나, 통계학적 의의는 없었다.
  - 4) 수술 후 간기능 변화로 SGOT, SGPT는 혈청 IL-6와 상응한 반응으로 술 후 24시간에 최고치로 증가되었으며, 이 후 차츰 감소되었다.
- 이상의 결과로 수술 중, 수술 후 24시간 내의 문맥과 정맥혈에서의 혈청 IL-6의 증가는 간절제술 중 허혈-재관류 손상으로 인한 ischemic injury를 반영한다고 볼 수 있다. 또한 수술 후 GOT, GPT와 상응한 IL-6의 변화는 술 후 간부전 등 합병증의 발생을 예측할 수 있으리라 생각된다.

**REFERENCES**

- 1) Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, et al. Vascular occlusions for liver resections: operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989;209:211-8.
- 2) Huguot C, Gavelli P, Chieco A, Bona S, Harb J, Joseph JM, et al. Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit? *Surgery* 1992;111:251-9.
- 3) Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts: overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 1992;53:957-78.
- 4) Jaeschke H, Farhood A. Neutrophils and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am J Physiol* 1991;260:365-2.
- 5) Hirano T, Shizuo A, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunol Today* 1990;11:443-9.
- 6) Ulich T, Yin S, Guo K, Yi E, Remick D, Castillo J. Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit acute inflammation. *Am J Pathol* 1991;138:1097-101.
- 7) Barton B, Jackson J. Protective role of interleukin-6 in the lipo-

- polysacchariddegactos amine septic shock model. *Infect Immun* 1993;61:1496-9.
- 8) Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. *J Exp Med* 1989;169:333-8.
- 9) Biffl W, Moore E, Moore F, Peterson V. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1996;224:647-64.
- 10) Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver disease. *Gastroenterology* 1992;103:264-74.
- 11) Devieere J, Content J, Denys C, Vandenbussche P, Le Moine O, Schandene L, et al. High interleukin-6 serum levels and increased production by leukocytes in alcoholic liver cirrhosis. Correlation with IgA serum levels and lymphokines production. *Clin Exp Immunol* 1989;77:221-5.
- 12) Greenwel P, Rubin J, Schwartz M, Hertzberg EL, Rojkind M. Liver fat-storing cell clones obtained from a CCL4-cirrhotic rat are heterogenous with regard to proliferation, expression of extracellular matrix components, interleukin-6, and connexin 43. *Lab Invest* 1993;69:210-6.
- 13) Mizuhara H, O'Neill E, Seki N, Ogawa T, Kusunoki C, Otsuka K, et al. T cell activation associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6. *J Exp Med* 1994;179:1529-37.
- 14) Clavien PA, Camargo CA Jr., Gorczynski R, Washington M, Levy G, Langer B, et al. Acute reactant cytokines and neutrophil adhesion following warm ischemia in cirrhotic and non-cirrhotic human livers. *Hepatology* 1996;23:1456-63.
- 15) Yamada Y, Kirillova I, Peschon J, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking Type I TNF receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1441-6.
- 16) Kita Y, Iwaki Y, Demetris A, Starzl T. Evaluation of sequential serum interleukin-6 levels in liver allograft recipients. *Transplantation* 1994;57:1037-41.
- 17) Kita Y, Iwaki K, Noguchi K, Griffith BP, Tzakis AG, Todo S, et al. Daily serum interleukin-6 monitoring in multiple organ transplantation with or without liver allografts. *Transplantation Proceedings* 1996;28:1229-34.
- 18) Hamazaki K, Tagashira H, Mimura T, Doi Y, Yunoki Y, Mori M, et al. Changes in IL-6 and IL-8 after hepatectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1995;42:13-7.
- 19) Fong Y, Moldawer LL, Shires GT, Lowry SF. The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg Gyn Obstet* 1990;170:363-78.
- 20) Carlos A. Camargo, JR., John F. Madden, Wenshi Gao, Rathinam S. Selvan, Pierre-Alain Clavien. Interleukin-6 protects liver against warm ischemia/reperfusion injury and promotes hepatocyte proliferation in the rodent. *Hepatology* 1997;26:1513-20.