대한외과학회지: 제 64 권 제 4 호
Vol. 64, No. 4, April, 2003

□ 원 저 □

승압제 투여 후 Thermal Diffusion Probe로 측정한 간 미세혈류의 변화

한림대학교 의과대학 외과학교실, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 [1]외과학교실, [2]마취과학교실

전장용 · 이승규[1] · 최규택[2]

Changes of Hepatic Microcirculation Measured by Thermal Diffusion Probe after Vasopressor Infusion

Jang Yeong Jeon, M.D., Sung Gyu Lee, M.D.[1] and Kyu Taek Choi, M.D.[2]

Purpose: Various vasopressor agents are used to raise systemic vascular resistance (SVR) during liver transplantation. After grafted liver was reperfused, postreperfusion syndrome could be treated with various vasopressors. However, epinephrine can decrease the splanchnic perfusion and oxygen saturation and then hepatic blood flow would be jeopardized. Decreased hepatic blood flow might result in centrilobular necrosis which contributes to disruption of liver functions. We tried to know the effect of epinephrine on tissue perfusion of the liver.

Methods: In this study, measurement of hepatic microcirculation (HMC) and hemodynamic changes was performed in eight dogs to investigate the effect of vasopressors on hepatic microcirculation. Animals were divided into four groups in which low-dose epinephrine (0.05μg/Kg/min) and high-dose epinephrine (0.5μg/Kg/min) were randomly infused into the systemic vein and portal vein (1/6 of systemic dose) for ten minutes. Hepatic microcirculation was measured by Thermal Diffusion Probe.

Results: At low-dose systemic infusion of epinephrine, mean arterial bloodpressure (MABP), cardiac output (CO), and hepatic microcirculation (HMC) were significantly increased but systemic vascular resistance (SVR) was decreased. On high-dose epinephrine, MABP, CO (P=0.01), and SVR were significantly increased without changes of HMC. Intraportal infusion of low- and high-dose epinephrine increased hepatic vein pressure and SVR, respectively.

Conclusion: These results would provide clues that systemic low-dose epinephrine infusion is enough to raise HMC and high-dose infusion of epinephrine to raise SVR could be used without jeopardizing HMC. (J Korean Surg Soc 2003;64:312-320)

Key Words: Hemodynamic change, Hepatic microcirculation, Liver transplantation, Thermal diffusion probe

중심 단어: 혈역학적 변화, 간 미세혈류, 간이식, 열확산 프루브

Department of Surgery, Hallym Medical University, Chuncheon, Korea, Departments of [1]Surgery and [2]Anesthesiology, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

서 론

최근 간이식은 말기 간질환의 확립된 치료수단으로써 완전히 정착되고 있다. 한국에서 간이식은 해마다 증가하고 있는데, 대부분의 수혜자는 말기 간경변에 의한 문맥압항진증과 심한 출혈성 경향이 있으며 간이식을 위한 마취 시 혈역학적으로 불안정할 때가 많다. 연구자의 임상경험상 간이식 수술이 끝날 무렵 수혜자의 전신혈관저항이 상당수에서 감소함을 관찰할 수 있었다. 따라서 간이 저혈압에 의한 허혈성 손상을 받을 기회가 높아진다.

간에 공급되는 총 간혈류량은 심박출량의 약 25%이며 이 중 간동맥이 간혈류량의 25~30% 그리고 간문맥을 통해 나머지가 공급된다. 전신마취 중 흡입마취제는 평균동맥압의 저하와 심박출량의 감소로 인해 간문맥혈류의 감소를 초래하는데, 이에 대한 보상반응으로 간동맥 혈류량이 다소 증가할 수는 있으나 간문맥 혈류량의 감소를 충분히 보상하지 못하므로 간에 충분한 산소공급을 하지 못해 간기능 장애를 유발할 수 있다.(*1*)

간혈류는 간동맥과 문맥의 상호작용, 정맥내의 괄약근, 간동맥의 압력-혈류의 상호 자동조절, 자율신경의 지배 등에 의해 조절된다. 간의 신경지배가 정상일 경우 출혈이 있거나 혹은 교감신경을 직접 자극하면 간혈류가 감소하고 간혈관을 수축시켜 간내혈량을 감소시킨다.(*2*) 간의 혈류량 변화는 간의 예비능의 변화를 의미하고 간혈류가 임계치

책임저자:이승규, 서울시 송파구 풍납동 388-1번지
㉾ 138-736, 서울아산병원 외과학교실
Tel: 02-3010-3480, Fax: 02-474-9027
E-mail: sglee2@amc.seoul.kr
접수일:2002년 11월 28일, 게재승인일:2003년 2월 5일

이하로 감소할 경우 허혈성 손상을 받기 쉬워진다.

이식간 재관류 후 심박출량 증가, 동맥압 감소, 전신혈관저항 감소가 특징인 재관류 증후군이 30%에서 발생한다고 한다.(3) 특히 수혜자가 비장-신장 션트와 같은 측부 순환이 심한 경우 뇌사자 공여간의 경우 간용적은 충분하나 간문맥 혈류량이 저하되어 이식간 기능 저하가 올 수 있다. 생체 공여간의 경우 뇌사자 간에 비하여 작은 간용적과 함께 간혈류량 모두가 문제가 되어 이식간 기능 저하가 올 수 있다. 이럴 경우 간의 허혈을 예방하기 위한 최소한의 관류압을 유지하기 위하여 승압제의 사용이 불가피해진다. 전신혈관저항을 증가시키기 위해서는 epinephrine의 투여가 필요한데 epinephrine 사용은 내장혈관의 관류압을 감소시키고 내장혈관의 산소포화도를 감소시키므로 결국 간에 산소공급을 감소시킬 수 있다.(4)

조직 관류는 대상 조직에 직접 산소와 영양분을 공급해 주고 그 노폐물을 제거하며, 조직의 온도를 조절하고 여러 약제들을 목표 장기에 직접 전달하는 최종과정이다.

간혈류량의 측정은 MRI, PET 등의 영상기술과 laser doppler를 이용한 혈류 측정법(laser Doppler flowmetry, LDF), Doppler 초음파에 의한 방법, 불활성 가스의 방사성 동위원소(85 Kr, 133 Xe)나 수소(H)를 이용하여 제거율을 구하는 방법, 그리고 indicator dilution technique이 있다.(5-7) 그러나 이들은 실험적인 방법이거나 한순간의 상태를 측정하는 것으로서 임상적 이용이나 연속적 측정에는 한계가 있다. 반면에 thermodiffusion에 의한 실시간 측정은 관류저하, 허혈, 쇼크 등과 같은 혈류 저하 상태에 대한 진단 정보를 제공하며 혈관활동성 약물에 의한 대상 치료의 신속성과 정확성을 최적화할 수 있게 하며 또한 실시간 모니터를 가능하게 한다. 또한 활성 조직의 최저 관류 수준이나 미세순환 등 순환 생리 연구의 도구로서 중요하다. 1999년 Klar 등은 이 thermal diffusion과 hydrogen clearance의 측정치 사이에서는 직선적 비례관계가 있으며 thermal diffusion probe 측정치와 간관류량에는 직선적 비례관계가 있음을 보고하였다.(8) Thermal Diffusion Probe는 문맥혈류량과 간동맥혈류량을 개별적으로 측정하지 않더라도 간조직의 미세혈류량을 알 수 있는 장점이 있어 본 연구에 이용하였다.

간이식에 있어서 관류혈 감소는 중요 혈관의 혈전증, 재관류 손상, 기관 악화, 급성 거부반응 등의 조기 경고일 수 있으며, 실시간 모니터는 위의 경우 조기 조치들을 가능하게 함으로 이식된 장기의 보존에 기여할 수 있으리라 기대된다.

본 연구에서는 간이식 시 발생하는 혈압 변화에 대한 이식간의 순환상태를 감시하기 위하여 잡견을 이용하여 승압제의 정맥내와 문맥내 투여가 평균동맥압, 심박출량, 중심정맥압의 변화 등의 전신혈역학적 변화를 측정하고 간문맥압, 간정맥압 등의 간 혈역학적 변화 및 간조직 미세혈류량의 변화에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방 법

1) 실험동물

실험동물은 암수 구별 없이 몸무게 17~23 Kg의 건강한 잡견 8마리를 동물사육실에서 동일한 조건으로 3일 이상 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험 전 24시간 물 이외에는 금식을 시켰다.

2) 실험방법

Ketamine 5 mg/Kg를 근육 주사한 후 체중을 재고 수술대에 고정시켰다. 심박수의 변화를 관찰하기 위해 3-lead 심전도를 부착하였다. 전지정맥을 확보한 후 펜토탈 5 mg/Kg를 정주하여 마취 유도를 한 후 근육이완제 주입 없이 기관튜브를 삽관한 후 동물호흡기를 사용하여 인공환기시켰다. 1회 호흡량 8~10 ml/Kg, 호흡수는 20~25회/분으로 조절호흡을 시행하여 $PaCO_2$가 35~45 mmHg 되도록 조절하였다. 동맥혈 pH가 7.25 이하일 경우 대사성 산증을 교정하기 위하여 중탄산소다를 투여하였다. 실험견의 체온을 유지하기 위하여 전기장판을 사용하여 보온하였다.

마취유지는 enflurane과 100% 산소를 흡입시키고 pancuronium을 0.1 mg/Kg/hour로 정주하였다. 실험견을 앙와위로 한 후 지속적 전신 동맥압(systemic arterial pressure, SAP) 측정과 채혈을 위해 좌측 대퇴동맥을 cut-down하고 20 gauge 카테터를 삽입하여 3-way stopcock을 연결한 후 혈액응고를 방지하기 위해 heparin 2,000 units가 포함된 생리식염수 1,000 ml를 연결하여 압력모니터에 연결하였다. 좌측 대퇴정맥을 cut-down하여 5 Fr Swan-ganz 카테터를 삽입하여 폐동맥에 위치시켰다. 실험 중 수액은 Hartman씨 액을 10 ml/Kg 먼저 투여한 후 폐동맥 폐쇄압을 측정하고 이 대조치를 유지하도록 하였다. 중심정맥압 측정을 위해 우측 경정맥을 cut-down하여 중심정맥 카테터를 우심방에 거치하고 압력모니터에 연결하였다.

실험동물의 맥박수가 110~140회/분 사이가 되고 수축기 혈압(SAP)는 110~140 mmHg가 되어 혈역학적으로 안정되었을 때 개복하였다. Inverted T shape 절개로 개복한 후 간을 노출시켰다. 문맥과 총간동맥을 주위 조직으로부터 박리하여 문맥에는 문맥압 측정과 약물 투여를 위해 18 gauge 카테터를 삽입하여 봉합사로 고정한 후 3-way stopcock을 연결하고 혈액응고를 방지하기 위해 heparin이 포함된 생리식염수로 도관을 충진시켰다. 이 때 혈관주위 신경망은 다치지 않도록 하였다. 간정맥압을 측정하기 위해 간정맥은 횡격막을 조금 절개하여 간정맥과 하대정맥을 노출시킨 후 20 gauge 카테터를 삽입하고 봉합사로 고정한 후 3-way stopcock을 연결하고 혈액응고를 방지하기 위해 heparin이 포함된 생리식염수로 관(tube)을 충진시켰다.

안정상태의 검사치를 대조치로 하고 약제 투여에 의한

변화를 조사하였다. 약제투여는 무작위 순서로 약제를 투여하여 점진적인 약제의 누적효과에 의한 편차를 없애도록 하였다. 약제투여는 저용량 epinephrine (0.05μg/Kg/min), 고용량 epinephrine (0.5μg/Kg/min)을 각각 systemic vein과 portal vein에 10분간 투여하였다. 이때 약제투여는 infusion pump (Auto syringe®, Baxter Inc., U.S.A.)로 하였으며 약제투여 시작부터 종료 때까지 전체 자료를 평균화하여 약제 투여 후의 자료로 하였다. 다음 약제의 투여는 30분의 휴식기를 가진 후 투여하였다.

3) 간 미세혈류량 측정

간관류량 측정을 위해 0.9 mm Thermal Diffusion electrode (Thermal Technologies Inc, USA)를 양쪽 가장자리 간엽을 제외한 가운데 3간엽 간 실질의 여러 곳에 삽입하여 횡격막의 움직임이 TD electrode로 가장 적게 전달되는 부위에서, 여러 차례 측정하여 중앙값을 보이는 부위에 삽입, 고정시켰다. 이 때 TD electrode 삽입에 의한 출혈로 수분의 함량이 80%를 넘는 경우 지혈을 하고 electrode를 다시 조심스럽게 삽입하였으며 수분의 함량이 80% 이하가 되도록 하였다. TD electrode는 2 cm 깊이로 간실질에 삽입시키고 4~0 Vicryl 봉합사로 고정하였다. 실험상의 각 단계에서 자료측정은 모든 자극을 없앤 후 15~20분간의 휴지기 후 간조직 미세혈류량을 측정하였는데, 측정시작 후 2~4분간의 안정기를 지나 약 10초간의 calibration을 거친 후부터 자료를 수집하고 데이터는 10분간의 측정치의 평균화한 것을 사용하였다. 약제 투여전의 안정 상태의 간조직 미세혈류량을 측정하여 대조치로 하고 약제투여에 의한 변화를 측정하였다. 약제 투여 후의 간조직 미세혈류량을 측정하고 다음은 간동맥혈류를 차단하고 문맥혈류을 개통시키고, 다음은 문맥혈류만을 차단하고 간동맥 혈류를 개통시킨 후 간조직 미세혈류량을 측정하였다. Thermodiffusion에 의한 간관류량 측정은 2도의 온도차의 dilution으로 tissue perfusion flow를 측정하는데 간관류량은 간조직의 미세혈류량에 직선적으로 비례한다는 점을 전제로 하였다. 데이타는 전용 프로그램(Q Flow Assistant version 1.1.18, Thermal technologies Inc, U.S.A)이 장착된 IBM-compatible computer에 파형데이타를 파일로 저장하였다.

4) 관찰사항

약제투여 전후의 전신 동맥압, 폐동맥압, 중심정맥압, 문맥압, 간정맥압, 그리고 간조직 미세혈류량을 지속적으로 측정하고 아울러 약제투여 전후의 심박출량을 측정하여 전신 및 간 혈역학지표를 계산하였다. 심박출량은 cardiac output computer, COM-1™ (American Edwards Laboratories, U.S.A.)를 이용하여 구하였다.

5) 통계적 검정

통계적 처리는 Statistica version 5.1 (StatSoft Inc., 1996, OK, U.S.A.)과 SPSS version 9.0을 이용하였고 관찰치의 대표값으로는 중앙값을 이용하였다. 모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였다. 관찰치의 군내 비교는 Wilcoxon signed rank test를 하였고 군간비교는 Krukal-Wallis test를 이용하여 $P<0.05$이면 유의하다고 분석하였다.

결 과

1) 저용량 epinephrine 정맥 투여군

저용량 epinephrine의 정맥내 투여 전후의 전신혈역학 지표들중 평균동맥압은 105±3.5 mmHg에서 110±3.4 mmHg로(Fig. 1), 심박출량은 1.73±0.72 L/min에서 1.98±0.72 L/min로 유의하게 증가하였으나(Fig. 2), 중심정맥압은 6.4±0.3 mmHg에서 6.8±0.4 mmHg로 투여 전후에 유의한 변

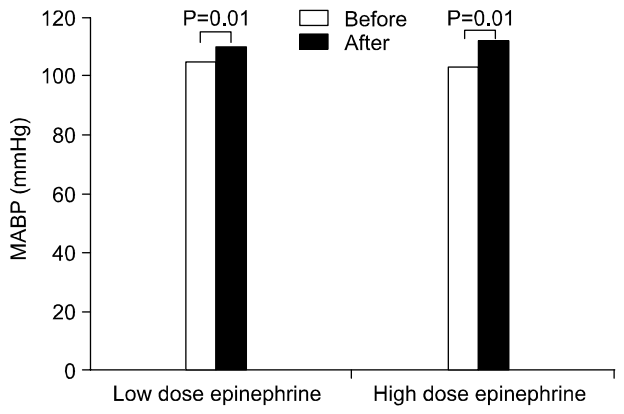

Fig. 1. Changes of mean arterial blood pressure (MABP) before and after low dose and high dose epinephrine infusion via systemic vein in 8 healthy dogs.

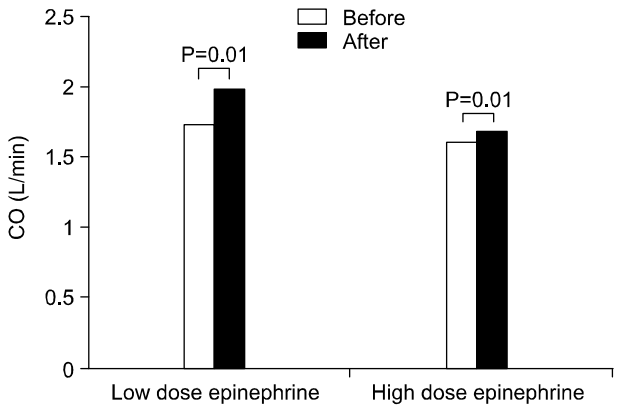

Fig. 2. Changes of cardiac output (CO) before and after low and high dose epinephrine infusion via systemic vein in 8 healthy dogs.

Table 1. Hemodynamic effect of epinephrine

	Systemic vein				Portal vein			
	Low epinephrine		High epinephrine		Low epinephrine		High epinephrine	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
MABP (mmHg)	105± 5	110± 4*	103± 0	112.5± 1*	115.8±).7	105.8± ?.1	100.6± 9	105.6± 3
CVP (mmHg)	6.4± 3	6.8± 4	6.1± 4	5.9± 4	6.4± 5	6.2± 7	6.4± 3	5.6± 4
HVP (mmHg)	7.2± 6	7.6± 3	7.6± 4	8± 5	8.1± 2	9.8± 9†	7.1± 4	7.9± 6
PVP (mmHg)	13.9± 7	14.3± 6	13± 5	14.5± 5	14.9± 4	15.1± 9	13.9± 5	13.8± 6
CO (L/min)	1.73± 72	1.98± 72*	1.60± 95	1.68± 10*	1.75± 18	1.66± 99	1.46± 56	1.35± 66
SVR (dyn· :m5)	4753± 72	4235±)1†	4888± 32	5104± 33*	5092±)6	4839± ?4	5142±)0	6040± 13†
HMC (ml/100 g/min)	45.8± 1	62.3± 1*	47.2± 5	54.5±).3	48.1± 4	54.1± 8	57.6± .1	49.1± 4

Data represent mean±). * = significantly different from Before data (P=0.01); † = P< 05 compared to before data; MABP = mean arterial blood pressure; CVP = central venous pressure; HVP = hepatic venous pressure; PVP = portal vein pressure; CO = cardiac output; SVR = systemic vascular resistance; HMC = hepatic microcirculation.

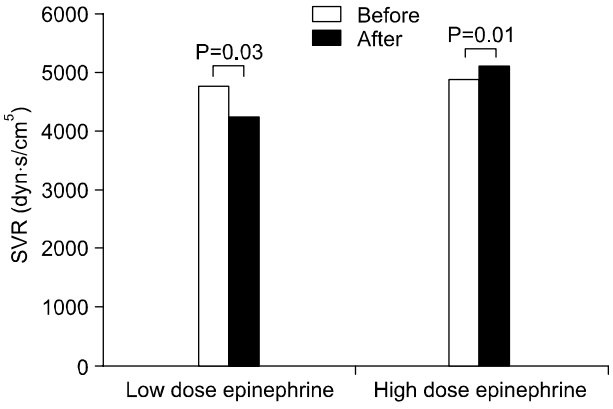

Fig. 3 Changes of systemic vascular resistance (SVR) before and after low dose and high dose epinephrine infusion via systemic vein in healthy 8 dogs.

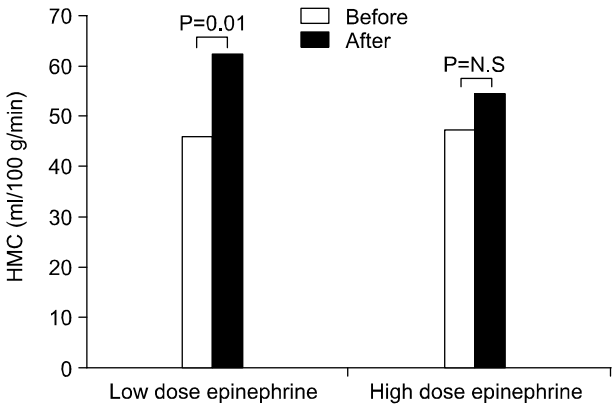

Fig. 4. Changes of Hepatic Microcirculation (HMC) following low dose and high dose epinephrine infusion via systemic vein in 8 healthy dogs.

화가 없었다(Table 1). 전신혈관저항은 4753±272 dyn · cm^5에서 4235±191 dyn · cm^5로 유의하게 감소하였다(Fig. 3). 간 혈역학 지표들은 문맥압 13.9±0.7 mmHg에서 14.3±0.6 mmHg로, 간정맥압 7.2±0.6 mmHg에서 7.6±0.3 mmHg로 투여 전후에 유의한 변화가 없었다. Thermal diffusion probe로 측정한 간조직 미세혈류량은 저용량 epinephrine의 정맥내 투여 군에서 45.8±6.1 ml/100 g/min에서 62.3±5.1 ml/100 g/min (P=0.01)로 유의하게 증가하였다(Fig. 4).

저용량 epinephrine의 정맥내 투여 전 문맥압은 간정맥압과 중심정맥압과 서로 유의한 상관관계가 있었다(HVP= -1.149+1.298×CVP, r=0.766, r^2=0.585, P=0.027 : HVP= -2.338+0.682×PVP, r=0.82, r^2=0.672, P=0.013 : CVP=1.608 +0.344×PVP, r=0.700, r^2=0.49, P=0.053). 그러나 저용량 epinephrine의 정맥내 투여 후에는 중심정맥압과 문맥압 사이에만 유의한 상관관계가 있었다(CVP=0.154+0.46×PVP, r=0.701, r^2=0.491, P=0.053).

Thermal diffusion probe로 측정한 간조직 미세혈류량과 평균동맥압과의 관계는 "HMC=23.098+0.411×MABP (r=0.280, r^2=0.078, P=0.50)"이었다.

2) 고용량 epinephrine 정맥 투여군

고용량 epinephrine의 정맥내 투여 전후의 전신혈역학 지표들 중 전신혈관저항은 4,888±182 dyn · cm^5에서 5104± 183 dyn · cm^5로, 심박출량은 1.60±0.95 L/min에서 1.68± 0.10 L/min로 평균동맥압은 105±3.5 mmHg에서 110±3.4 mmHg로 유의하게 증가하였다. 중심정맥압은 6.4±0.3 mmHg에서 6.8±0.4 mmHg로 투여 전의 대조치에 비해 유의한 변화가 없었다. 간 혈역학 지표들 중 문맥압은 13.0±

0.5 mmHg에서 14.5±0.5 mmHg (P=0.08)로 통계적으로 유의하지는 않았으나 증가하는 경향을 보였으며, 간정맥압 7.6±0.4 mmHg에서 8.0±0.5 mmHg로 투여 전후에 유의한 변화가 없었다. 간조직 미세혈류량은 47.2±7.5 ml/100 g/min에서 54.5±10.3 ml/100 g/min (P=0.058)으로 통계적 유의성은 없었으나 증가를 보였다(Fig. 4).

고용량 epinephrine 정맥내 투여 후에는 문맥압과 간정맥압 그리고 중심정맥압 사이에 서로 유의한 상관관계가 없었다.

고용량 epinephrine 정맥내 투여군에서 "HMC=7.398+0.419×MABP (r=0.210, r^2=0.044, P=0.62)"이었다. 저용량 epinephrine의 정맥내 투여군과 고용량 epinephrine 정맥내 투여군에서의 간조직 미세혈류량과 평균 동맥압에 대한 단순회귀직선의 경사도는 0.411과 0.419로 비슷하였다(Fig. 5).

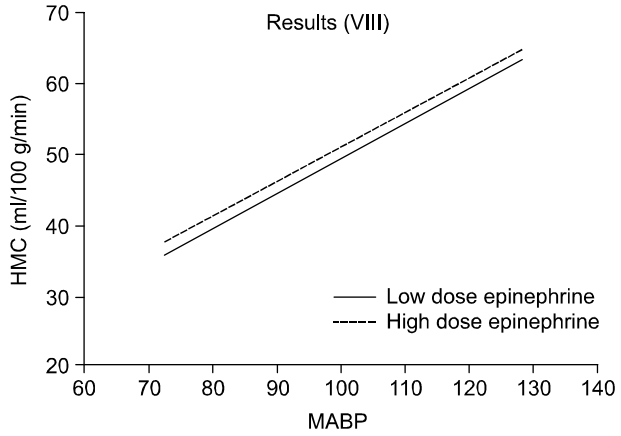

Fig. 5. Effect of epinephrine on MABP and HMC in healthy 8 dogs.

3) 저용량 epinephrine 문맥 투여군

저용량 epinephrine의 문맥내 투여 군에서 간정맥압이 8.1±1.2 mmHg에서 9.8±0.9 mmHg (P=0.04)로 의미있게 증가하였으며, 미세간혈류량은 48.1±5.4 ml/100 g/min에서 54.1±5.8 ml/100 g/min (P=0.06)으로 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다.

저용량 epinephrine의 문맥내 투여 후에는 간정맥압과 문맥압 사이에만 유의한 상관관계가 있었다 (HVP=3.0+0.452×PVP, r=0.910, r^2=0.829, P=0.03).

4) 고용량 epinephrine 문맥 투여군

고용량 epinephrine 문맥내 투여 군에서는 전신혈관저항은 5,142±260 dyn · s/cm^5에서 6040±413 dyn · s/cm^5 (P=0.04)로 유의한 증가를 보였다(Fig. 6). 미세간혈류량 57.6±11.1 ml/100 g/min에서 49.1±6.4 ml/100 g/min (P=0.21)으로 통계학적 유의성은 없으나 감소하였다(Fig. 7).

고용량 epinephrine 문맥내 투여 군에서는 간정맥압과 중심정맥압 사이에 서로 유의한 상관관계가 있었다(HVP = 0.929+1.246×CVP, r=0.808, r^2=0.653, P=0.02).

5) 문맥혈류, 간동맥혈류 차단시 간조직 미세혈류량의 변화

정맥내 투여군과 문맥내 투여군 모두 문맥혈류만 차단한 경우에 간조직 미세혈류량은 65%의 감소를 보였다. 간동맥혈류만 차단된 경우 간조직 미세혈류량은 35%의 감소를 보였다.

6) 간조직 미세혈류량의 군간 비교

간조직 미세혈류량은 정맥내 투여 시 저용량 epinephrine 정맥 투여 군에서 투여 전에 비해 30% 증가하였고 고용량

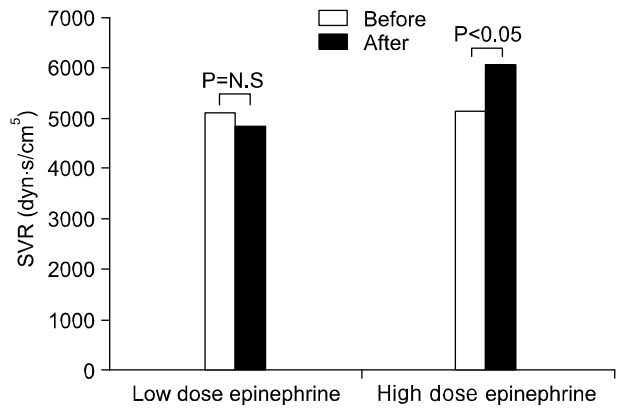

Fig. 6. Changes of systemic vascular resistance (SVR) before and after low dose and high dose epinephrine infusion via portal vein in healthy 8 dogs.

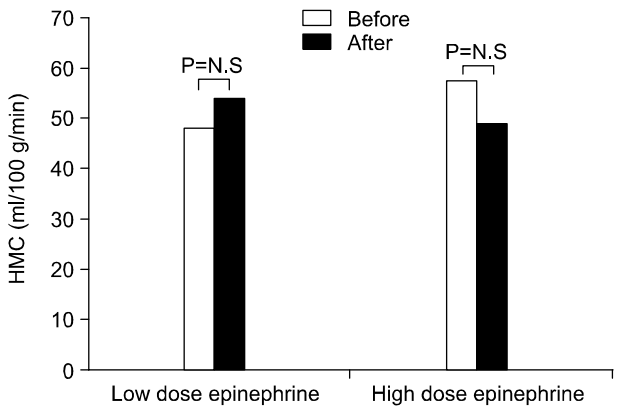

Fig. 7. Changes of Hepatic Microcirculation (HMC) following low dose and high dose epinephrine infusion via portal vein in 8 healthy dogs.

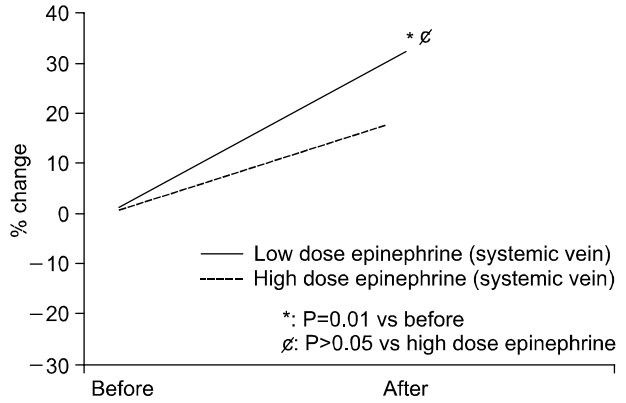

Fig. 8. Changes of hepatic microcirculation. Hepatic microcirculation increased significantly in low dose and increased in high dose epinephrine infusion (systemic vein).

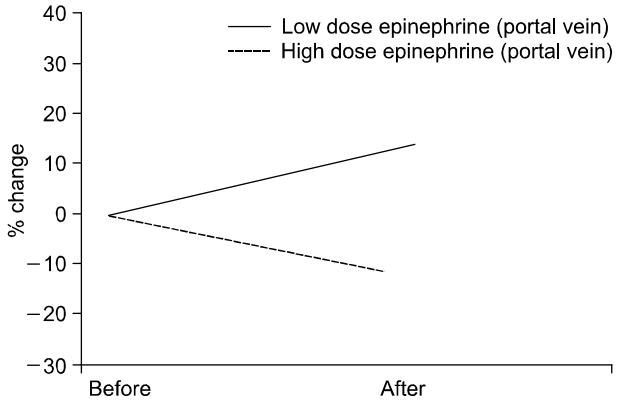

Fig. 9. Changes of hepatic microcirculation. Hepatic microcirculation increased in low dose epinephrine (portal vein), whereas decreased in high dose epinephrine (portal vein).

epinephrine 투여 군은 17% 증가하였다. 두 군 간의 통계적 유의성은 없었다(Fig. 8). 그러나 문맥내 투여 시 저용량 epinephrine 투여 군에서 13% 증가하였고 고용량 epinephrine 투여 군에서 10% 감소하였다(Fig. 9).

고 찰

최근 간이식은 말기 간질환의 확립된 치료수단으로써 정착되고 있다. 한국에서 대부분의 수혜자는 말기 간경변에 의한 문맥압항진증과 심한 출혈성 경향으로 병든 간을 적출할 때에 대량 출혈의 위험이 도사리고 있으며, 또한 간이식을 위한 마취 시 혈역학적으로 불안정할 때가 많다. 연구자의 임상경험상 많은 수에서 간이식 수술이 끝날 무렵 수혜자의 전신혈관저항이 감소함을 관찰할 수 있었다. 이는 간이 저혈압에 의한 허혈성 손상을 받을 기회가 높아짐을 의미한다. 간혈류는 간조직으로의 산소공급 수단으로 충분한 간관류량이 곧 충분한 산소공급은 아니지만 간 혈류장애에 의한 간 허혈은 술 중, 술 후 간기능 장애의 중요한 원인이 된다. 이때 간 혈류장애에 의한 간 허혈을 예방하기 위한 최소한의 관류압을 유지하고 전신혈관저항을 상승시키기 위해서 승압제의 사용이 불가피해진다. Epinephrine은 전신혈관저항을 상승시킬 수 있다. 그러나 epinephrine은 내장혈관의 관류압을 감소시키며, 내장혈관의 산소포화도를 감소시키므로 결국 간의 산소공급을 감소시킬 수 있다.(*4*)

본 연구에서는 epinephrine 투여에 의한 혈역학적 변화가 간의 미세혈류량에 미치는 영향을 보고자 epinephrine의 정맥내와 문맥내 투여에 따른 평균 동맥압, 심박출량, 중심정맥압의 변화 등의 전신 혈역학적 변화와 간문맥압, 간정맥압 등의 간 혈역학적 변화 및 간조직 미세혈류량의 변화에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

본 실험에서 채택한 Thermal Diffusion Probe를 이용한 간조직 관류량의 측정은 2도의 온도차의 dilution으로 tissue perfusion flow를 측정하는데 간 관류량은 간조직의 미세혈류량에 직선적으로 비례한다는 점을 전제로 하였다. 직경 0.9 mm의 probe는 휘기 쉬운 medical grade polyurethane catheter로 끝에 두 개의 thermistor가 있다. Active heating thermistor는 조직 체온보다 2°C 정도 높게 열을 발생시키고, 이보다 5 mm 떨어져 passive thermistor가 위치하며, 이는 조직의 기초 체온을 측정한다. Active heating thermistor가 열을 발생할 때 생기는 전력(5~10 mW)은 두 가지 열전달 mechanism에 의해 소비된다. 하나는 probe와 주위의 조직 안에서의 열전도(heat conduction)와 또 하나는 조직 혈류에 의한 열대류(heat convection)이다. 관류량은 열전달의 전도적 요소와 대류적 요소를 수학적으로 수량화하여 측정된다. 조직의 열전도는(tissue thermal conductivity-K value)는 heating thermistor가 처음 작동됐을 때 최초 probe와 조직 간의 열전달(heat transfer)에 소비된 전력으로부터 계산되는데, probe와 조직 간의 열전달은 probe와 조직의 경계면 근처의 열전도(heat conduction)에 의해 좌우되고 혈류에 인한 열대류(heat convection)에 의해 방해 받는다. 열 측정 영역(thermal measurement field)의 크기는 조직의 열 속성(tissue thermal properties)과 perfusion에 기인한다.(*8*) 즉, 높은 perfusion은 더 작은 열 영역에서 발생된다. 열 속성과 perfusion의 전형적인 값을 측정하기 위한 영역의 직경은 약 4 mm이다.

Thermal Diffusion Probe를 이용한 방법은 연속적이고 실시간으로 작은 양의 조직의 관류량을 수량화할 수 있다. 1999년 Klar 등(*9*)은 실험을 통하여 이 thermal diffusion과 hydrogen clearance의 측정치 사이에서는 직선적 비례관계가 있음을 보고하였다. Thermal diffusion probe 이용은 문맥혈류량과 간동맥 혈류량을 개별적으로 측정하지 않더라도 간조직의 미세혈류량을 알 수 있는 장점이 있어 본 연구에

이용하였다. 본 실험에서는 첫 실험견의 간에서 간의 여러 부위 마다 반복 측정하여 측정요령과 관류량의 범위를 알아보았고, 횡격막의 움직임에 의한 오차를 줄이기 위해 양쪽 가장자리 간엽을 제외한 가운데 3간엽 간 실질의 여러 곳에 삽입하여 횡격막의 움직임이 TD electrode로 가장 적게 전달되면서 여러 차례 측정하여 중앙값을 보이는 부위에 삽입, 고정시켰다. 이 때 TD electrode 삽입에 의한 출혈로 수분의 함량이 80%를 넘는 경우 지혈을 하고 electrode를 다시 조심스럽게 삽입하였으며 수분의 함량이 80% 이하가 되도록 하였다. TD electrode는 2 cm 깊이로 간실질에 삽입시키고 4~0 vicryl 봉합사로 고정하였다. 이후의 실험견에서는 같은 요령을 적용하였고, 앞서의 중앙값에 근접된 간 부위를 찾는 방법으로 개체별 측정오차를 줄였다.

본 실험에서 정맥과 문맥내 투여 epinephrine의 용량은 교감신경의 알파 및 베타수용체에 대한 작용을 구분하여 선택하였다. 저용량 epinephrine (0.05μg/kg/min)은 베타수용체에 대한 작용을 보기 위하여 생리적 농도를 넘어선 병태생리적 농도의 시작범위를 취하였다. 고용량 epinephrine (0.5μg/kg/min)은 저용량의 10배에 해당하는 것으로 알파 수용체 효과를 보기 위하여 선택하였다.(*10*)

간혈류는 심박출량의 약 25%를 차지하며 간동맥이 총 간혈류량의 25~30%, 간문맥이 총 간혈류량의 70~75%를 공급하며 간의 산소소모량으로 보면 간동맥이 45~50%, 간문맥이 50~55%를 공급한다.(*11*) 간혈류량은 백서에서 Laser Doppler Flowmetry로 측정 시에 유사한 비율로 보고되었고 건강한 사람 자원자를 대상으로 Duplex scan으로 측정시 간동맥혈류량은 3.5 ml/min/kg (20%)이었고 문맥혈류량은 13.5 ml/min/kg (80%)으로 보고되었다.(*12*) 그러므로 본 실험에서는 문맥내 투여 승압제의 용량은 정맥내 투여 용량의 1/6로 하였다(약 심박출량의 1/4×간혈류량의 2/3).

본 실험에서는 흡입마취제로 enflurane을 사용하였는데 대부분의 흡입마취약제는 평균동맥압의 저하와 심박출량을 감소시켜 간문맥 혈류량의 감소를 초래하며 이에 따른 보상반응으로 간동맥 완충반응 조절 기전에 의해 간의 혈류량을 증가시키나 간에 충분한 산소를 공급하지 못한다.(*13*) 흔히 사용되는 enflurane을 사용한 전신 마취 시 평균 동맥압과 총 간혈류량은 각각 35%, 30% 정도 감소한 반면 마취로 인한 간의 산소 소모량은 겨우 10%의 감소에 그쳐 허혈성 간손상을 유발하여 술 중, 술 후 간기능 장애를 유발할 수 있다.(*14*) 본원에서는 간이식 수술 시 심혈관 억제가 적고, 간독성이 적은 isoflurane을 사용한다. Isoflurane은 직접적으로 동맥을 이완시켜 간동맥 혈류량을 증가시킬 수는 있지만 반대로 문맥혈류량 감소로 인해 간혈류량은 별로 영향을 받지 않는다.

총 간혈류량은 간관류압(hepatic perfusion pressure; HPP)과 내장혈관저항(splanchnic vascular resistance)에 의해 좌우된다. 간관류압은 평균문맥정맥압이나 간동맥압에서 간정맥압을 뺀 수치이다. Faust 등은 총 간혈류량의 감소는 평균동맥압의 감소에 기인한 간동맥압의 감소 혹은 내장혈관저항 증가에 의하거나, 평균동맥압의 감소에 기인한 문맥관류압의 감소 혹은 간정맥압의 증가에 의한다고 하였다.(*15*) 본 실험에서 고용량 epinephrine의 정맥내 투여 후 알파작용으로 괄약근 혹은 혈관의 수축으로 중심정맥압과 간정맥압 사이의 비례관계는 없어졌고 유의성은 없지만 문맥압과 간정맥압이 동시에 상승하였고 저용량 epinephrine의 정맥내 투여 후 베타작용에 의한 괄약근의 이완으로 중심정맥압과 문맥압 사이에만 유의한 상관관계가 있었다. 간혈류는 간동맥과 문맥의 상호보완작용, 정맥내의 괄약근, 간동맥의 압력-혈류의 상호 자동조절, 자율신경의 지배 등에 의해 조절되고 있다.(*16*) 많은 종에서 간내 혈관 저항(intrahepatic vascular resistance)은 portal venule (pre-sinusoidal)과 sinusoids에 위치한다. 그러나 개나 고양이의 경우, 최소한 휴지기에는 간내 혈관 저항이 hepatic venule (post-sinusoidal)에 위치한다.(*17*) 그러나 신경 자극하에서는 pre-sinusoid로 옮겨간다. sinusoid의 수축은 주로 hepatic stellate cells (HSC)에 의해 이루어지는데,(*18*) 이 수축은 여러 혈관활동성 물질(NO, CO, ET, thrombin and prostaglandin)에 의해 조절되며 이 HSC이 sinusoidal level에서의 간내 혈관 저항과 간혈류량의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다.(*19*)

간 내부의 신경분포는 동물에 따라 매우 다양하며, 종말세동정맥의 평활근층까지 분포한다. 간의 신경지배는 해부학적으로 2개의 주요 신경총을 통해 이루어지는데, 전반 신경총은 총간동맥을 따라 주행하고 후방 신경총은 담도와 문맥을 따라 분포하며 전방 신경총과 서로 교통한다. 전방 신경총에는 교감신경과 부교감신경이 모두 포함되어 있어 간혈류조절에 관여한다고 알려져 있다. 간의 신경지배가 정상일 경우 교감신경을 자극하면 간혈류가 감소하고 간혈관을 수축시켜 간내혈량을 감소시킨다.(*20*,*21*) 그러나 이는 계속되지 않고 autoregulatory escape가 일어나게 되어 문맥의 혈관저항이 증가하여 문맥압이 상승하게 된다. 하지만 동시의 교감신경 자극에 의한 내장혈관 혈류량의 감소가 없는 한 문맥혈류량은 감소하지 않는다.(*22*) 한편, Mathie 등은 간의 신경지배를 차단하였을 때 교감신경은 간에서의 기초 동맥 긴장도 유지에 관여하지 않는다고 하였다.(*23*)

Richardson 등은 간동맥에는 알파수용체와 베타수용체 모두 존재하나 간문맥에는 알파수용체만 있다고 하였다.(*24*) In vivo에서 noradrenaline에 대한 혈역학 반응은 신경자극의 경우와 비슷하며, adrenaline의 효과는 용량에 따라 알파수용체와 베타수용체에 대한 작용이 달라, 저용량에서는 간동맥과 장간막동맥의 혈관확장을 유도하며 고용량에서는 장간막동맥뿐만 아니라 간동맥, 간문맥 모두 혈관수축이 일어난다고 하였다. Andrew 등은 저용량, 고용량 epinephrine 모두에서 통계학적 유의성은 없지만 간문맥 혈류량이 감소한다고 하였다. 본 실험에서는 저용량 epinephrine 정맥내

투여시 평균 동맥압, 심박출양이 유의하게 증가하였으며, 간조직 미세혈류량도 유의하게 증가하였다. 이는 교감신경의 베타 수용체 작용으로 간조직 미세혈류가 증가하였다. 전신혈관저항은 유의하게 감소하였다. 전신혈관저항이 비록 감소하였지만 평균 동맥압 상승과 간조직 미세혈류량의 증가로 간혈류의 관점에서 저용량 epinephrine은 적절하다고 생각된다. 저용량의 10배를 정맥내 투여 시에 평균 동맥압, 심박출량, 전신혈관저항이 유의하게 증가하였으며 간조직 미세혈류량은 통계학적 유의성(P=0.058)은 떨어지지만 증가하였다. 그러나 문맥압은 유의한 변화가 없었다. 그러므로 저용량의 10배에서는 전적으로 알파수용체에의 자극만 있는 것이 아니고 베타와 알파수용체가 함께 자극되는 것으로 생각되며, 간혈류의 감소가 없고, 전신혈관저항, 평균동맥압이 증가함으로 간혈류의 관점에서 보면 긍정적으로 생각된다. 고용량 epinephrine 정맥내 투여군에서 이전의 결과와 다른 이러한 결과는 Themal Diffusion Probe는 미세순환을 측정하므로 총간혈류를 최근의 연구와 같이 간정맥에서 측정한 방법에 비해 더욱 정밀하다.(*9*) 따라서 고용량 epinephrine 투여는 간의 산소화에 악영향을 줄 수 있다고 고찰된 최근연구에 대한 의문점에 해답이 될 것이다.(*10*) 앞으로 간혈류가 감소하고 혈관압이 증가하는 알파교감신경의 작용이 나타나는 고용량 epinephrine의 용량에 대하여 향후의 실험연구가 필요하다고 생각된다.

전체적인 간혈류량의 변화 및 간동맥과 간문맥의 혈류량 변화 비율이 간의 산소공급에 중요한 영향을 미치는데 일정한 간혈류량 유지를 위한 여러 가지 조절 기전 중 간문맥 혈류량의 감소 시 간동맥 혈류량이 증가하여 일정한 간혈류량을 유지시키는 간동맥 완충반응 조절 기전(hepatic arterial buffer response)이 간의 산소공급에 중요한 역할을 한다.(*25*) 즉 문맥을 차단 시 간동맥의 혈류량이 30～)% 증가한다고 알려져 있다. 그러나 간동맥을 차단시 문맥 혈류량은 증가하지 않는다고 한다. 간동맥 혈류의 완충작용 중 간동맥의 수축 또는 이완에 의한 능동적 조절은 문맥혈류량이 아주 적거나 아주 많은 경우에는 효과적이지 못하다. 그러나 동맥압이 높아짐에 따라 간동맥에서의 작은 수축이나 이완도 간동맥 혈류량을 더 많이 변화시키는 수동적 조절과 같이 작용하여 문맥혈류량의 더 많은 변화범위를 담당하게 된다.(*26*) Adenosine은 간정맥 혈류량이 감소하거나 저산소증의 경우 혈관벽에서 생성되어 간에 축적되는데, Mathie 등은 동물실험에서 Adenosine이 간동맥 완충반응 조절기전에 중요한 역할을 한다고 하였다.(*27*)

탄산과잉혈증(hypercarbia, PaCO2>70 mmHg)은 개에서 문맥혈은 증가시키고 간동맥 혈류량은 감소시킨다. 반면에 탄산부족혈증(hypocarbia, PaCO2<30 mmHg)은 두 가지 경우 모두 감소시킨다.(*28*) 그러나 저산소증은(PaO2<70 mmHg) 간동맥 혈류량은 감소시키나 문맥혈류량은 변화가 없다. 대사성 산증의 경우는 탄산과잉혈증의 경우와 비슷하다.(*29*) 본 실험에서는 PaCO2는 32~48 mmHg로, PaO2는 100 mmHg이상 유지되었다. pH가 7.25 이하일 경우 대사성 산증을 교정하기 위하여 중탄산소다를 투여하였다.

Lautt 등은 혈관활동성 약제(vasoactive agents)를 간문맥으로 투여하면 간동맥 혈관 저항에 영향을 준다고 하였다.(*30*) 이는 확실하게 밝혀지지는 않았지만 간세동맥(arteriole)과 간세정맥(venule)의 아주 근접한 해부학적 관계에 기인하는 것 같다. 본 실험에서 간동맥 혈관 저항을 측정하지는 않았지만 저용량 epinephrine 문맥내 투여 후 간 미세혈류량은 P=0.06으로 통계적 유의성은 떨어지지만 증가하였다. 이는 간문맥에는 베타수용체가 없지만 간세동맥(arteriole)과 간세정맥(venule)의 아주 근접한 해부학적 관계에 기인하는 transvascular route에 의해 간동맥의 베타수용체가 자극되어 간조직 미세혈류량이 증가한 것으로 생각된다.(*30*) 그러나 고용량 epinephrine 문맥내 투여 후 간조직 미세혈류량이 통계적 유의성은 없지만 감소한 것은 문맥과 간동맥의 알파수용체가 자극되어 나타난 결과라 생각된다.

결 론

실험견에서 공통적으로 관찰된 전신 및 간의 혈역학적 반응은 다음과 같다. 첫째, 저용량 epinephrine의 정맥내 투여 시 평균 동맥압과 심박출량 그리고 간조직 미세혈류량이 유의하게 증가되었다. 그러나 전신혈관저항은 유의하게 감소하였다. 둘째, 고용량 epinephrine의 정맥내 투여 시 평균 동맥압, 심박출량, 그리고 전신혈관저항이 유의하게 증가되었다. 그러나 간조직 미세혈류량은 감소하지 않았다. 셋째, 저용량 epinephrine의 문맥내 투여 시 간정맥압이 유의하게 증가하였다. 간조직 미세혈류량은 증가하였으나 통계적 유의성이 없었다. 넷째, 고용량 epinephrine의 문맥내 투여시 전신혈관저항은 의미 있게 증가하였다. 간조직 미세혈류량은 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다.

이상에서 열거한 본 실험결과에서 간관류량이 충분하여 간세포의 산소공급에 결정적인 역할을 하는 미세순환이 본 실험에 사용된 용량의 epinephrine 투여로 장애 받지 않음을 알았다. 따라서 혈류가 산소공급의 유일한 수단이므로, 간혈류량 증가를 위해서는 저용량 epinephrine 정맥내 투여로 충분하며, 전신혈관저항을 상승시키기 위해서는 0.5μg/kg/min 정도 범위의 고용량 epinephrine 정맥내 투여가 간조직 미세혈류량을 악화시키지 않고 사용될 수 있음을 시사한다.

비록 실험견이 간이식 수혜자와 같이 간경변을 동반하지 않았으며, 또한 허혈-재관류의 단계가 누락되었으나 간 고유의 혈류조절기전을 이해하고 간이식환자 수술 및 술 후 관리 시에 임상적으로 응용하는 데 있어 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1) Gelman S. General anesthesia and hepatic circulation. Can J Physio Pharmacol 1987;65:762-79.
2) Bennett T, Macanespie C, Rothe C. Active hepatic capacitance responces to neural and humoral stimuli in dog. Am Physiol Soc 1982;242:H1000-9.
3) Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FJ, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. J Crit Care 1993;8:154-60.
4) Meier-Hellmann A, Reinhart K. Effects of catecholamines on regional perfusion and oxygenation in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand 1995;39:239-48.
5) Almond NE, Wheatley AM. Measurement of hepatic perfusion in the rat by laser Doppler flowmetry. Am J Physiol 1992; 262:G203-9.
6) Dauzat M, Layargues GP. Portal vein blood flow measurements using pulsed Doppler and electromagnetic flowmetry in dogs. A comparative study. Gastroenterology 1989;96:913-9.
7) Lieberman DP, Mathie RT, Harper AM, Blumgart LH. An isotope clearance method for measurement of liver blood flow during portasystemic shunt in man. Br J Surg 1978;65:578-80.
8) Martin GT, Bowman HF. Validation of real-time continuous perfusion measurement. Medical & Biological Engineering & Computing 2000;38:319-25.
9) Klar E, Kraus T, Bleyl J, Newman WH, Bowman HF, Hofmann WJ, et al. Thermodiffusion for continuous quantification of hepatic microcirculation-validation and potential in liver transplantation. Microvascular Research 1999;58:156-66.
10) Choi KT, Park KM, Sung KW, Lee JH, Ahn MY, Kim KH, et al. A study for pressure-flow relationship and oxygenation in the denervated canine liver. Korean J Anesthesiol 2000;39: 423-31.
11) Gelman S. Anesthesia and the liver. Clinical anesthesia, 2nd ed. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia. J.B. Lippincott 1992. p.1185-214.
12) Carlisle KM, Halliwell M, Read AE, Wells PNT. Estimation of total hepatic blood flow by Duplex ultrasound. Gut 1992; 33:92-7.
13) Lautt WW. Hepatic vasculature: a conceptual review. Gastroenterology 1977;73:1163-9.
14) Hughes RL, Campbell D, Fitch W. Effects of enflurane and halothane on liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound. Br J Anesth 1980;52:1079-86.
15) Faust RJ. Anesthesiology review. 2nd ed., Churchill Living-stone, New York 1994;100-101,521-2.
16) Parks DA, Gelman S. Normal liver function nd the hepatic circulation. Anesthesia and intensive care for patients with liver disease, Edited by Park GR, Y. Boston. Butterworth-Heinemann. 1995. p.6-8.
17) Lautt WW, Greenway CV, Legare DJ, Weisman H. Localization of intrahepatic portal vascular resistance. Am J Physiol 1986;251:G375-81.
18) Zhang JX, Pegoli W Jr, Clemens MG. Endothelin-1 induces direct constriction of hepatic sinusoids. Am J Physiol 1994; 266:G624-32.
19) Pannen BH, Bauer M, Zhang JX, Robotham JL, Clemens MG. Endotoxin pretreatment enhances portal venous contractile response to endothelin-1. Am J Physiol 1996;270:H7-15.
20) Hwang S, Lee SG. Response of hepatic microcirculation following hemodynamic changes: An experimental study using laser Doppler flowmetry in dog. J Korean Surg Soc 1999;57: 771-81.
21) Bennet T, Macanespie C, Rothe C. Active hepatic capacitance responses to neural and humoral stimuli in dogs. Am Physiol Soc 1982;242:H1000-9.
22) Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. Physiological Reviews 1971;51:23-65.
23) Mathie RT, Blumgart LH. Effect of denervation on the hepatic hemodynamic response to hypercapnia and hypoxia in the dog. Pflügers Archiv 1983;397:152-7.
24) Richardson PDI, Withrington PG. Liver blood flow. II. Effects of drugs and hormones on liver blood flow. Gastroenterology 1981;81:356-75.
25) Lautt WW. Mechanism and role of intrisic regulation of hepatic arterial blood flow. Hepatic arterial buffer response. Am J Physiol 1985;249:G549-56.
26) Lautt WW, Legare DJ, Ezzat WR. Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow. Gastroenterology 1990;98:1024-8.
27) Mathie RT, Alexander B. The role of adenosine in the hyperemic response of the hepatic artery to portal venous occlusion (the 'buffer response'). Br J Pharmacol 1990;100:626-30.
28) Hughes RL, Mathie RT, Campbell D, Fitch W. The effect of hypercarbia on hepatic blood flow and oxygen consumption in the greyhound. British Journal of Anesthesia 1979;51:289-96.
29) Hughes RL, Mathie RT, Campbell D, Fitch. Liver blood flow and oxygen consumption during metabolic acidosis and alkalosis in the greyhound. Clinical Science 1980;60:355-61.
30) Lautt WW, Legare DJ, Daniels TR. The comparative effects of substances via the hepatic artery or portal vein on hepatic arterial resistance, liver blood volume and hepatic extraction in cats. Hepatology 1984;4:927-32.