

기복 및 무기복하 복강경 수술의 면역 반응 비교 분석

김원우 · 이종은 · 전해명 · 김응국

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

<Abstract>

Analysis of Immune Response of Laparoscopic Surgery between Gas and Gasless Technique

Won Woo Kim, M.D., Jong Eun Lee, M.D.,
Hea Myung Jeon, M.D. and Eung Kook Kim, M.D.

Department of Surgery, Catholic University Medical College

Background : To investigate immunologic effect of gasless laparoscopic procedure we compared with immunologically effective, gas insufflated (pneumoperitoneal) laparoscopic procedure. **Methods** : Analysis of the temporal immune responses in two similar groups of patients randomized to gas vs gasless laparoscopic cholecystectomy. Patient were matched with age, weight and operation time. Immune parameters including serum white blood cell count and TNF- α , INF- γ , IL-6, IL-8, cortisol and ESR levels were assessed preoperatively and on postoperative day 1 and 3 between two groups. And cytokines were also checked in cultured peritoneal macrophage, during operation. **Results** : The results were as follows:

1. Serum cortisol and ESR levels were not statistically different in two groups. And white blood cell counts were also not statistically different in two groups.
2. Serum TNF- α , INF- γ , IL-6, IL-8 levels in both group during preoperative and postoperative 1, 3 day were not statistically different each other. But immediate decrease cytokine levels after postoperative 1 day was significant in both group.
3. Cytokine levels were especially increased in cultured peritoneal macrophage than serum. But it was not statistically different between two groups.

Conclusion : As our result the beneficial effects of immunology in gasless laparoscopic procedure was not different with gas laparoscopic procedure. But immediate preservation of immune function in the postoperative period was detected in two groups.

Key words ; Immunologic effect, Gas laparoscopic procedure, Gasless laparoscopic procedure

서 론

복강경 수술은 복강경하 담낭절제술이 1987년 프랑스의 Mouret에 의해 처음 시도되고²⁾ 1989년 미국에서 Reddick과 Olsen등에 의해 보고된 후 급속하게 전세계적으로 파급되었다. 국내에서도 1990년 김 등¹⁾에 의해 처음 시도된 전국의 각 병원에서 담석증의 일차적인 치료방법으로 복강경을 이용한 수술을 택하고 있다. 현재 총수술기절제술, 탈장교정술, 위저부추벽 형성술, 부신절제, 위절제, 총수담관 절개, 간절제술, 급성담낭염의 담낭절제술등이 복강경을 이용하여 활발히 시행되고 있다.

특히 복강경 수술은 개복술에 비해 회복이 현저히 빠르며 합병증이 적고 절개창이 작아 미용상 이점이 있으며 입원기간이 짧아 사회로의 복귀가 빠른 장점이 있다. 더욱이 요즘은 기초 연구 분야에서 복강경 수술의 생리학적인 면에서의 여러 변화들이 실험을 통해 보고되고 있고^{3,4,5)} 특히 그 중에서도 기존의 CO₂ 가스하에서의 복강경수술은 면역적인 면에서 개복술 보다 우수하다는 것은 이미 정설화되어 있다⁶⁾. 거기에 더하여 복강경 수술은 근래에는 대장 등의 악성 종양 질환에 까지도 확대⁷⁾ 적용되어 시행 중이나 수술중 CO₂ 가스등에 의한 종양세포의 분산 (spread) 과 투과침 부위의 재발 등이 문제가 되고 있다. 그래서 과연 이와 같은 미세침습 (minimal invasive) 수술이 악성종양의 질환에의 적용에 적당한가 또는 일반적인 개복술 (laparotomy)의 적용이 옳은가를 알기 위해 여러 면에서의 실험이 적게나마 진행중이다.⁸⁻¹²⁾

복강경 수술은 수술공간을 어떻게 확보하느냐에 따라 크게 2가지의 수술방법으로 나뉠 수 있다. 그중 CO₂ 등의 가스를 사용하지 않고 수술공간을 확보하는 방법을 무기복술 (gasless technique)이라 한다¹³⁾. 이 무기복술식은 근래 일본을 비롯한^{14,15)} 여러 내시경 수술 센터에서 개발, 기복술의 여러 문제점을 보완 시행 중이다. 그러나 과연 이 무기복술이 그간 시행되던 기복하술식 (gas technique)과 비교해 인체의 기초면역학적인 면에 어떤 영향을 미칠 것인가를 증명하는 것이 현재 우리의 과제이며 과연 기복술식

에서와 같이 기초면역학적인 면에서도 그 이점을 얻으며 기복 술식의 문제점들을 보완 할 수 있을 것인가의 분석이 중요하겠다.

저자는 무기복 복강경 술식의 임상적 및 기초면역적인 면을 밝히기 위해 기복하, 무기복하술식을 임상환자에서 여러 면역측정인자를 통해 면역학적 반응을 비교 측정하여 두 군간의 차이를 규명하였다.

대상 및 방법

1. 대상과 방법

1998년 3월부터 1999년 2월까지 성모병원에서 담석증으로 진단 받은 50예의 환자를 무작위로 수술방법에 따라 기복하 복강경 담낭절제군과 무기복하 복강경 담낭절제군으로 각각 25예씩 나누어 실험을 하였다. 물론 담석증은 염증을 동반한 급성 담낭염 및 동반된 합병증이 있는 경우, 담도 결석 등의 경우는 실험군에서 제외하였으며 면역기능의 저하를 일으킬 수 있는 약제나 질병의 기왕력이 있는 경우도 제외하였다.

실험군의 모든 환자는 수술전 환자에서 동의 (informed consent)를 얻었으며 가톨릭중앙의료원 임상연구관리 규정과 헬싱키 선언을 준수하였다. 실험군의 환자들은 수술전 자신이 어떤 방법으로 수술을 받을지 모르고 있었으며 수술방법의 선택은 마취 바로전 무작위로 정하였다.

마취에 있어서 양 실험군 간에 차이가 없게 같은 약제를 사용하였으며 수술방법은 기복하 담낭절제군에서는 CO₂ 압력을 12mmHg로 유지하면서 2개의 10mm 투과침과 2개의 5mm 투과침의 4공식 복강경하 담낭절제술의 방법으로 시행하였으며 무기복하 담낭절제술의 군에서는 쿠션을 이용한 기복기 세트 (Kim's lifter, 세종메디칼, 파주, 한국)와 장견인기 (membrane retractor, 세종메디칼, 서울)를 사용하는 것을 원칙으로하여 기복하 담낭절제술과 같은 4공식의 방법을 사용하였다. 모든 환자에서 수술전후에 수혈의 기왕력은 없었다. 가능한한 두 군간의 평균

Table 1. Patient characteristics

	Gas group (n=25)	Gasless group (n=25)
Mean (± SD ⁺) age, yr	46 ± 12	44 ± 13
Sex ratio (male / female)	5 : 20	5 : 20
Mean (± SD ⁺) weight, kg	63 ± 6	63 ± 7
Mean (± SD ⁺) operative time min	51 ± 20	61 ± 11

* Statistically non-significant between two group.

+ Standard deviatio

연령, 체중, 수술시간을 맞추려 노력하였으며(표 1) 두 군간의 수술전후의 염증 여부 및 호르몬의 상태의 비교를 위해 혈액내에서 E.S.R 및 cortisol을 수술전 24시간, 수술후 24, 72시간에 각각 측정 비교하였다. 단 수술시간은 피부절개부터 피부 봉합이 끝나는 시간을 분으로 나타냈다.

2. 말초 혈액에서의 면역인자 측정

말초 혈액에서의 면역인자 측정은 수술전 24시간, 수술후 24, 72시간에 각각 말초혈액을 채취하여 백혈구 수치를 얻었으며 또한 10cc 씩의 혈액을 추가로 채취하여 2000rpm에 20분 원심 분리후 상층액을 뽑아 사이토카인(TNF- α , INF- γ , IL-6, IL-8)들을 ELISA 방법(Cytoscreen immunoassay kit, Biosource international Co., CA, USA)을 이용하여 측정하였다.

(1) TNF- α (tumor necrosis factor- α) 측정

10 μ l의 표준 희석 완충액을 zero wells까지 분주후 standard (0, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 250, 500, 1000pg/ml) samples, control을 100 μ l씩 첨가 1시간 30분간 37 $^{\circ}$ C에서 배양후 상층액을 버리고 세척용 완충액으로 4차례 세척후 biotinylated anti-TNF- α (Biotin conjugate) sol.을 100 μ l 씩 분주한후 실온에서 30분간 방치한다. 그후 상층액을 버리고 세척용 완충액으로 4차례 세척후 streptavidin-HRP working sol.을 100 μ l 씩 분주하고 실온에서 45분간 방치한다. 상층액을 버리고 세척용 완충액으로 4차례 세척후 stabilized chromogen을 100 μ l씩 첨가 실온 암소에서 30분간 방치한다. 그후 stop sol.을 100 μ l씩 첨가하고 잘 혼합후

ELISA reader(EL312e microplate, Bio-tek instrument inc, USA)로 흡광도 450nm에서 판독했다.

(2) Human IFN- γ (interferon gamma) 측정

100 μ l의 표준희석 완충액은 zero well까지 분주후 standard (0, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 500, 1000pg/ml), samples, control을 50 μ l씩 첨가한 후 biotinylated anti-IFN- γ (Biotin conjugate) sol.을 50 μ l씩 첨가하고 실온에서 1시간 30분간 방치한 후 상층액을 버리고 세척용 완충액으로 4차례 세척한다. Streptavid-HRP working sol.을 100 μ l 씩 분주후 실온에서 45분 방치한 후 상층액을 버리고 세척용 완충액으로 4차례 세척후 stabilized chromogen을 100 μ l씩 첨가하고 실온 암소에서 30분간 방치후 stop sol.을 100 μ l씩 첨가하고 잘 혼합한 후 ELISA reader(EL312e microplate, Bio-tek instrument inc, USA) 흡광도 450nm에서 판독했다.

(3) Human IL-6 (interleukin-6) 측정

50 μ l의 표준희석 완충액을 zero well까지 분주후 standard (0, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 500, 1000pg/ml), samples, control을 50 μ l씩 첨가한 후 biotinylated anti-IL-6 (Biotin conjugate) sol.을 50 μ l씩 첨가하고 실온에서 2시간 방치한 후 상층액을 버리고 세척용 완충액으로 4차례 세척한다. Streptavidin-HRP working sol.을 100 μ l씩 분주 후 완충액으로 4차례 세척후 stabilized chromogen을 100 μ l씩 첨가하고 실온 암소에서 20분간 방치한다. 그 후 stop sol.을 100 μ l씩 첨가하고 잘 혼합 후 ELISA reader(EL312e microplate, Bio-tek instrument inc, USA) 흡광도 450nm에서 판독했다.

(4) Human IL-8 (interleukin-6) 측정

50 μ l의 표준 희석 완충액을 zero wells까지 분주후 standard (0, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 250, 500, 1000pg/ml) samples, control을 50 μ l 씩 첨가 한 후 biotinylated anti-IL8 (Biotin conjugate) sol.을 50 μ l씩 분주후 실온에서 1시간 30분간 방치한 후 상층액을 버리고 세척용 완충액으로 4차례 세척한다. streptavidin-HRP working sol.을 100 μ l씩 분주후 실온에서 30분간 방치한후 상층액을 버리고 세척용 완충액으로 4차례 다시 세척후 stabilized chromogen을 100 μ l씩 첨가하고 실온 암소에서 30분간 방치한다. 그후 stop sol.을 100 μ l씩 첨가하고 잘 혼합후 ELISA reader(EL312e microplate, Bio-tek instrument inc, USA) 흡광도 450nm에서 판독했다.

3. 복막 대식 세포에서의 사이토카인 측정 (estimate peritoneal macrophage-derived cytokine production)

복막 대식 세포에서의 사이토카인을 측정하기 위해 기복하 복강경 담낭절제군과 무기복하 복강경 담낭절제의 두 군에서 복강경하 담낭절제 수술 직후 생리식염수 (normal saline solution)를 사용하여 복막주위를 세척 (irrigation)한 후 세척액 1l를 채취한다. 그 후 세척액에 6ml prechilled PBS(PH 7.2)를 첨가후 5분간 원심분리 한다. 그 후 10% fetal bovine serum (FBS, Gibco BRL co., N.Y., USA)를 포함하고 있는 RPMI-1640 medium (Gibco BRL co., N.Y., USA)에 재부유 (resuspend) 시킨다. 그 후 세포의 수를 macrophage의 viability가 95% 이상되게 7.5×10^5 /1ml well로 마춘다. 그 후 세포를 tissue culture multiple-well plate (Linbro co., Virginia, USA)에 분주한 후 전배양 (pre-incubation) 1시간을 한 다음 상층액을 버린후 1ml sterile PBS을 이용하여 2차례 세척한다. 그 후 fresh medium을 1ml씩 첨가후 4시간 동안 배양후 상층액을 채취하여 20 $^{\circ}$ C에 보관한다. 그 후 앞에서 기술한 방법과 같이 TNF- α , INF- γ , IL-6, IL-8를 측정한다.

4. 통계분석

모든 측정치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 두 군간의 나이, 체중, 수술시간의 비교 분석은 unpaired t-test로 평가하였으며 혈중에서 두 군간의 면역 측정 인자의 비교는 반복 측정치 분산 분석 (ANOVA for repeated measurement)으로 평가 하였고 그 외 나머지 두 군간의 각 시점 별 비교 및 복강내 두 군간의 면역 측정 인자의 비교 역시 unpaired t-test로 평가했다.

결 과

1. 혈중 E.S.R. 값

기복하 복강경 담낭절제군에서 혈중 ESR 수치는 수술전 24시간 측정시 6.88 ± 2.89 mm/hr 였으며, 수술 후 24시간에는 35.36 ± 9.03 mm/hr, 72시간에는 29.04 ± 8.38 mm/hr 였다. 반면 무기복하 복강경 담낭절제군에서는 수술전 24시간 측정시 6.36 ± 2.27 mm/hr 였으며 수술후 24시간에는 37.04 ± 7.28 mm/hr, 72시간에는 31.40 ± 10.28 mm/hr로 두 군간에 각 시점 및 전체 두 군의 비교에서 통계적인 차이는 찾아 볼 수 없었다 (그림 1 ; $P > 0.46$).

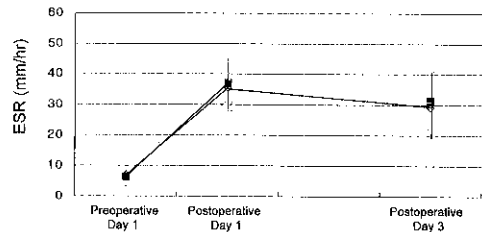


Fig. 1. ESR levels in gas vs gasless laparoscopic cholecystectomy groups over time. Open symbols indicate gas group, solid symbols indicate gasless group, values are not significantly different between groups ($P > 0.46$).

2. 혈중 cortisol 값

기복하 복강경 담낭절제군에서 혈중 cortisol 수치는 수술전 24시간 측정시 10.05 ± 2.83 μ g/dl 였으며, 수술후 24시간에는 15.32 ± 2.99 μ g/dl, 72시간에는 18.68 ± 3.42 μ g/dl 였다. 반면 무기복하 복강경 담낭

절제군에서는 수술전 24시간 측정시 $9.65 \pm 2.25 \mu\text{g/dl}$ 였으며 수술후 24시간에는 $14.0 \pm 2.90 \mu\text{g/dl}$, 72시간에는 $17.07 \pm 4.0 \mu\text{g/dl}$ 로 두 군간에 각 시점 및 전체 두 군의 비교에서 통계적인 차이는 찾아 볼 수 없었다 (그림 2 ; $P > 0.10$).

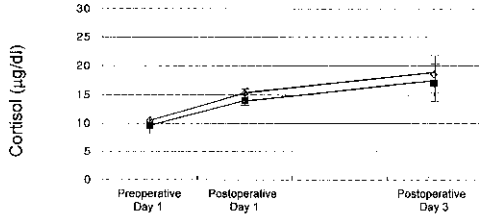


Fig. 2. Plasma cortisol levels in gas vs gasless laparoscopic cholecystectomy groups over time. Open symbols indicate gas group, solid symbols indicate gasless group, values are not significantly different between groups ($P > 0.10$).

3. 말초 혈액 백혈구 수치

말초 혈액에서의 백혈구 수치는 기복하 복강경 담낭절제군에서 $5552 \pm 1157/\text{uL}$ 였으며 수술후 24시간에는 $8328 \pm 2105/\text{uL}$, 72시간에는 $5872 \pm 1383/\text{uL}$ 였다. 무기복하 복강경 담낭절제군에서는 수술전 24시간 측정시 $5500 \pm 1017/\text{uL}$ 였으며 수술후 24시간에는 $7932 \pm 1850/\text{uL}$, 72시간에는 $6264 \pm 2055/\text{uL}$ 로 두 군간에 각 시점 및 전체 두 군의 비교에 있어 통계적 차이는 없었다 (그림 3 ; $P > 0.95$).

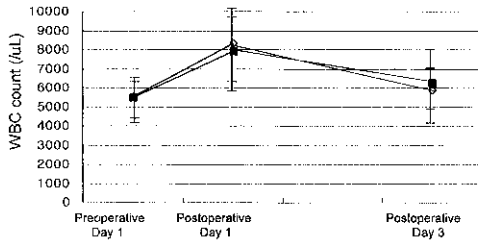


Fig. 3. Peripheral white blood cell counts in gas vs gasless. Open symbols indicate gas group, solid symbols indicate gasless group, values are not significantly different between groups ($P > 0.95$).

4. 혈중 TNF- α (tumor necrosis factor- α) 및 INF- γ (interferon- γ) 값

혈중 TNF- α 수치는 기복하 복강경담낭절제군에서 수술전 24시간 측정시 $6.86 \pm 15\text{pg/ml}$ 였으며 수술후 24시간에는 $510 \pm 244.52\text{pg/ml}$, 72시간에는 $90 \pm 31.66\text{pg/ml}$ 였으며 무기복하 복강경 담낭절제군에서는 수술전 24시간 측정시 $5.61 \pm 9.94\text{pg/ml}$ 였으며 수술후 24시간에는 $540 \pm 224.53\text{pg/ml}$, 72시간에는 $115 \pm 73.68\text{pg/ml}$ 로 두 군간의 통계적 차이는 없었다 (그림 4 ; $P > 0.45$). 혈중 INF- γ 수치는 기복하 복강경 담낭절제군에서 수술전 24시간 측정시 $5.62 \pm 14.17\text{pg/ml}$ 였으며 수술후 24시간에는 $510 \pm 274.62\text{pg/ml}$, 72시간에는 $150 \pm 74.38\text{pg/ml}$ 였으며 무기복하 복강경 담낭절제군에서는 수술전 24시간 측정시 $6.86 \pm 15.66\text{pg/ml}$ 였으며 수술후 24시간에는 $530 \pm 263.39\text{pg/ml}$, 72시간에는 $157.5 \pm 80.92\text{pg/ml}$ 로 두 군간의 통계적 차이는 없었다 (그림 5 ; $P > 0.71$).

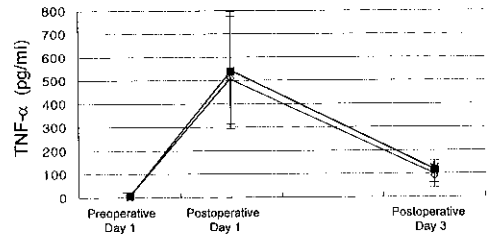


Fig. 4. Serum TNF- α levels in gas vs gasless laparoscopic cholecystectomy groups over time. Open symbols indicate gas group, solid symbols indicate gasless group, values are not significantly different between groups ($P > 0.45$).

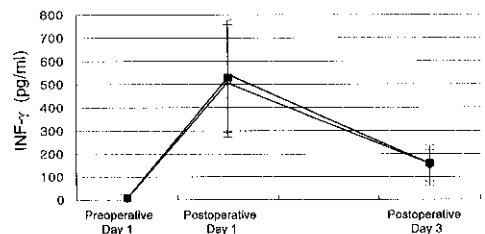


Fig. 5. Serum INF- γ levels in gas vs gasless laparoscopic cholecystectomy groups over time. Open symbols indicate gas group, solid symbols indicate gasless group, values are not significantly different between groups ($P > 0.71$).

5. 혈중 IL-6 (interleukine-6) 및 IL-8 (interleukin-8) 값

혈중 IL-6 수치는 기복하 복강경 담낭절제군에서 수술전 24시간 측정시 $1.24 \pm 4.31 \text{pg/ml}$ 였으며 수술 후 24시간에는 $365 \pm 148.42 \text{pg/ml}$, 72시간에는 $90 \pm 31.66 \text{pg/ml}$ 였으며 무기복하 복강경 담낭절제군에서는 수술전 24시간 측정시 $1.87 \pm 6.85 \text{pg/ml}$ 였으며, 수술 후 24시간에는 $390 \pm 12.05 \text{pg/ml}$, 72시간에는 $95 \pm 31.86 \text{pg/ml}$ 로 두 군간의 통계적 차이는 없었다 (그림 6 ; $P > 0.48$).

혈중 IL-8 수치는 기복하 복강경 담낭절제군에서 수술전 24시간 측정시 $2.24 \pm 3.33 \text{pg/ml}$ 였으며, 수술 후 24시간에는 $464.40 \pm 258.37 \text{pg/ml}$, 72시간에는 $86.40 \pm 32.0 \text{pg/ml}$ 였으며 무기복하 복강경 담낭절제군에서는 수술전 24시간 측정시 $1.12 \pm 2.61 \text{pg/ml}$ 였으며 수술 후 24시간에는 $484.80 \pm 260.04 \text{pg/ml}$, 72시간에는 $92.8 \pm 44.30 \text{pg/ml}$ 로 두 군간의 통계적 차이는 없었다 (그림 7 ; $P > 0.72$).

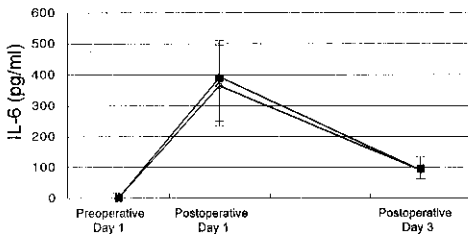


Fig. 6. Serum IL-6 levels in gas vs gasless laparoscopic cholecystectomy groups over time. Open symbols indicate gas group, solid symbols indicate gasless group, values are not significantly different between groups ($P > 0.48$).

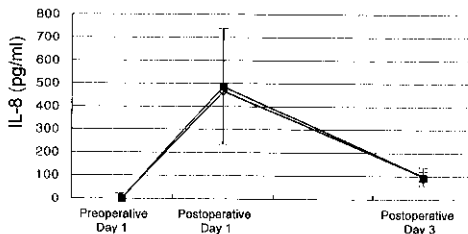


Fig. 7. Serum IL-8 levels in gas vs gasless laparoscopic cholecystectomy groups over time. Open symbols indicate gas group, solid symbols indicate gasless group, values are not significantly different between groups ($P > 0.72$).

6. 혈중 TNF- α , INF- γ , IL-6, IL-8의 수술후 각 시점 간의 비교

수술 24시간후 72시간에의 기복, 무기복군에서의 TNF- α 수치의 변화는 통계적으로 의미 있게 감소하였고 ($P < 0.0001$, $P < 0.0001$), INF- γ 수치의 변화 역시 통계적으로 의미 있게 감소하였으며 ($P < 0.0001$, $P < 0.0001$), IL-6, IL-8 수치의 변화도 통계적으로 의미 있게 감소하였다 ($P < 0.0001$, $P < 0.0001$).

7. 복막 대식 세포에서의 TNF- α 및 INF- γ (peritoneal macrophage-derived TNF- α , INF- γ production) 값

기복하 복강경 담낭절제군의 복막 대식 세포에서의 TNF- α 수치는 $900 \pm 204.12 \text{pg/ml}$ 였으며 무기복하 복강경 담낭절제군에서는 $940 \pm 165.83 \text{pg/ml}$ 로 무기복군에서 다소 증가해 있었으나, 두 군간의 통계적 차이는 없었다 (그림 8 ; $P > 0.45$). 기복하 복강경 담낭절제군의 복막대식 세포에서의 INF- γ 수치는 $710 \pm 266.92 \text{pg/ml}$ 였으며 무기복하 복강경 담낭절제군에서는 $720 \pm 253.31 \text{pg/ml}$ 로 무기복군에서 다소 증가해 있었으나 두 군간의 통계적 차이는 없었다 (그림 9 ; $P > 0.89$). 그러나 혈중 내의 수치 보다는 대체적으로 증가해 있었다.

8. 복막 대식 세포에서의 IL-6 및 IL-8 (peritoneal macrophages-derived IL-6, IL-8 production) 값

기복하 복강경 담낭절제군의 복막 대식 세포에서의 IL-6 수치는 $450 \pm 102.06 \text{pg/ml}$ 였으며 무기복하 복강경 담낭절제군에서는 $475 \pm 88.38 \text{pg/ml}$ 로 무기복군에서 다소 증가해 있었으나, 두 군간의 통계적 차이는 없었다 (그림 10 ; $P > 0.35$). 복막 대식 세포에서의 IL-8 수치는 기복하 복강경 담낭절제군에서는 $627.60 \pm 222.30 \text{pg/ml}$ 였으며 무기복하 복강경 담낭절제군에서는 $648 \pm 208.20 \text{pg/ml}$ 로 역시 무기복군에서 다소 증가해 있었으나 두 군간의 통계적 차이는 없었다 (그림 11 ; $P > 0.73$).

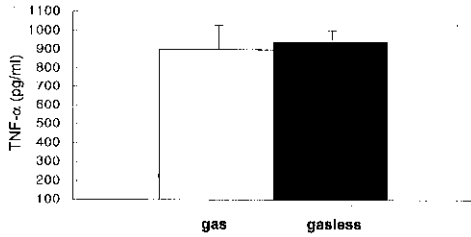


Fig. 8. Values of tumor necrosis factor alpha (TNF- α , pg/ml) produced by cultured peritoneal macrophages from each operative group. White column indicate gas group, block column indicate gasless group. Values are not significantly different between groups ($P > 0.45$).

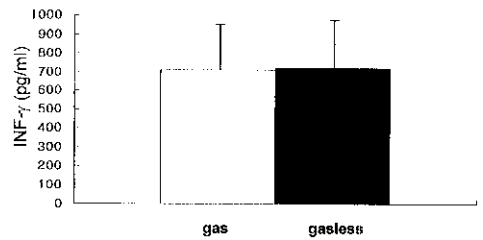


Fig. 9. Value of interferon gamma (INF- γ , pg/ml) produced by cultured peritoneal macrophages from each operative group. White column indicate gas group, block column indicate gasless group. Values are not significantly different between groups ($P > 0.89$).

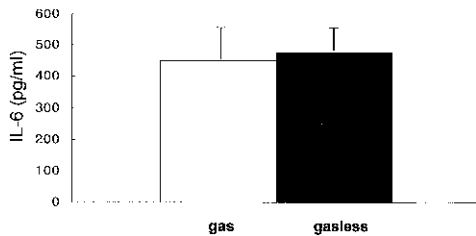


Fig. 10. Values of interferon-6 (IL-6, pg/ml) produced by cultured peritoneal macrophages from each operative group. White column indicate gas group, block column indicate gasless group. Values are not significantly different between groups ($P > 0.35$).

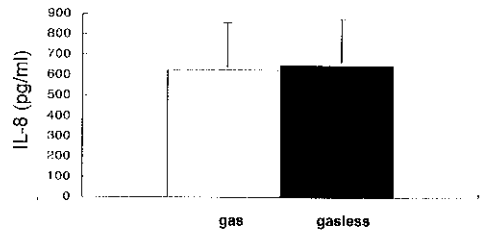


Fig. 11. Value of interferon-8 (IL-8, pg/dml) produced by cultured peritoneal macrophages from each operative group. White column indicate gas group, block column indicate gasless group. Values are not significantly different between groups ($P > 0.73$).

고 찰

복강경 수술은 수술방법에 따라 크게 기복과 무기복하 복강경 수술 2가지로 나누게 되는데 그 중 대표적인 복강경 수술방법으로는 수술공간의 확보를 위해 가스를 이용하여 기복상태를 만드는 방법이다. 기복하 술식에 사용되는 가스로는 그간 복강경 수술이 발전해 오면서 공기, N₂O, CO₂, helium, neon, argon 등이 사용되었으나 현재에는 개개의 가스의 장단점을 고려하여 CO₂를 가장 대중적인 복강경 수술의 표준 가스로 사용하고 있다⁹. 중 가장 널리 표준적으로 사용하고 있는 CO₂를 이용한 기복하 술식은 CO₂ 가스 자체 (gas-specific) 또는 가스의 압력 (pressure-specific)에 의한 전신적이고, 국소적인 반응 및 변화를 다양하게 인체에서 일으킨다¹⁶. CO₂ 기복에 의한 생리적인 변화는 결국 복압의 상승과 가스의 혈관내

용해 또는 조직내에 유입의 과정에 의해 심폐 기능의 장애, 산-염기 불균형, 혈전색전의 합병증, 내장기관의 괴사, 신장, 간장, 신경내분비계 및 대사기능의 변화로 나타나는데¹⁷ 이와 같은 기복에 의한 생리적인 변화들은 복강내 압력을 일정히 유지 시킴으로 어느 정도 조절 됨이 알려져 있다⁶. 그러나 여러 수술중의 인체 생리에의 부정적인 변화에서도 불구하고 CO₂에 의한 산성화의 변화는 오히려 인체의 면역적인 반응에는 더 긍정적인 작용을 미치는 것으로 일부에서는 주장하고 있다¹². 더욱이 기복 술식은 복강경 수술 영역의 확대에 따라 가스 색전증 및 악성 종양 세포의 분산¹⁸ 등 여러 문제점들이 나타나고 있다. 이에 이 문제점을 보완하기 위해 가스를 사용하지 않고 복벽을 거상시켜 복강경 수술 시야를 확보한 무기복 술식 (gasless technique)이 개발되었다. 무기복 술식은 복벽거상 방법에 따라 Gazawerlli의 T형 견인법

¹³⁾, Kitano의 U형 견인법¹⁴⁾, Hashimoto의 피하 와이어 견인법¹⁵⁾ 등이 소개되어 있다. 무기복 술식은 기복에 의한 여러 대사성 합병증이 없고 기복을 유지시키기 위한 노력의 부담이 없으며 가스 색전증을 예방할 수 있는 장점이 있다. 또한 무기복 술식에서는 복강경 수술 중 개복술용 기구들을 자유 자재로 사용하며 언제나 수술중 흡입 (suction)을 해도 시야가 확보되며 조직의 봉합이 용이한 이점이 있다. 이러한 장점에 힘입어 무기복 술식이 개발되어 왔으나 과연 기복식에서와 같이 기초면역적인 면에서도 개복술에 비해 우수하느냐를 밝히는 것은 아직도 숙제로 남아있다.

복강경 수술이 기존의 개복술에 비해 면역적인 면에서의 우수성을 몇 가지의 기전으로 설명하고 있다. 그 중 대표적인 원리들로 미세침습 (minimal invasive)의 작은 수술 상처 자체¹¹⁾에 의한 반응과 CO₂ 가스 자체의 작용 (gas specific effect)에 의한 복막대식세포의 산성화 작용으로 대식세포의 활동과 TNF- α 나 IL-6, IL-8, INF- γ 같은 대식세포매개 내인성 세포독성 사이토카인들의 분비 감소에 의한 과활동 및 과분비의 세포 독성 손상 (cytotoxic injury) 반응의 감소 기전¹²⁾으로 보고하고 있다. 그 외에도 부신 피질 호르몬의 변화에 의한 반응 또는 T-helper 림프구의 작용¹⁹⁾ 등이 원인이라고도 보고하고 있을 만큼 어느 한 가지가 아닌 여러 요인에 의한 반응으로 면역기능을 개복술에 비해 잘 보존 시킨다는 이점으로 복강경 수술의 우수성을 설명^{8,9,10)}하고 있다. 이는 저자의 실험에서도 기복 및 무기복군에서의 사이토카인 수치들이 수술 후 72시간 만에 급격히 증가했던 사이토카인 수치가 떨어지는 것으로 관찰 할 수 있었다.

그러나 과연 앞에서 기술한 바와 같이 CO₂ 자체의 가스 작용이 면역기능에 유리하게 작용하느냐의 여부에 대해서는 그 기전이 설득력이 있으나 논란의 여지가 있다. 따라서 저자는 아직까지 동물 실험으로만 일부에서 비교를 했던^{9,12)} 기복술식과 무기복술식에서의 면역기능의 차이를 가능한 한 측정할 수 있는 여러 적절한 면역 측정 인자들을 사용하여 면역기능의 차이를 임상실험을 통해 비교 확인해 보았다. 이를 위해 본 실험에서 면역반응 측정인자들로 몇 가지

의 사이토카인들을 사용하여 비교 측정하였는데 그 중 종양억제인자 (tumor necrosis factor- α , TNF- α)는 외상 또는 수술적인 손상에 의해 증가하는 염증반응이 주된 매개체로 수술 후 손상에 의한 2차적인 신경성 내분비 반응 (injury-related neuroendocrine response)과 관계가 있다고 보도되고 있는 인자이다. 특히 종양억제인자는 본 실험에서 역시 같이 측정했던 인터페론-감마 (interferon- γ , INF- γ)에 의해 활성화되어 대식 세포에서 분비하게 되는 것으로 보고하고 있다. 인터페론-감마는 대식 세포 등을 활성화 시키는 물질로 대식세포의 oxidative와 cytotoxic한 기능을 증가시켜 주며 수술적인 손상후 역시 증가되는 사이토카인으로 알려져 있다⁹⁾. 인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6)는 B 림프구의 분화와 면역글로블린의 생성을 촉진하며 또한 급성시기의 인체반응 (acute phase reactant)과 프로스타글란딘의 생산에 역시 작용하는 대표적인 면역측정인자 중의 하나로 알려져 있고²⁰⁾, 인터루킨-8 (Interleukin-8, IL-8)은 손상부위에서 대식세포, 림프구의 화학주성 (chemotaxis) 반응을 일으키게하는 인자로 급성 염증반응의 기본 구성인 중성구의 화학주성의 지표로 최근에 각광을 받고 있다³¹⁹⁾. 따라서 이상의 인자들을 포함한 염증, 호르몬 반응 변화의 측정으로 세포성 (cellular)과 체액성 (humoral) 면역기전과 기타 면역반응을 직·간접적으로 가능한 한 정확히 측정, 생체 면역반응의 지표로 사용할 수 있었다. 또한 복막대식세포는 특히 국소 면역반응을 매개해서 TNF- α 와 NO (nitric oxide)를 생산하여 복강내 병원균의 제거에 기본적인 역할을 수행하며 사이토카인 생성으로 복강내 감염이나 수술 후 스트레스로 인한 인체의 회복 기능에 관여하는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 따라서 이와 같은 국소적인 사이토카인 생산의 증가에 대한 평가를 통하여 생리적인 스트레스의 지표 역시 사용할 수 있었다.

저자들의 실험에서 다른 동물실험들에서와는 달리 기복 및 무기복하 복강경 수술에서 수술 후 초기에 면역반응이 회복됨을 볼 수 있었으며 특히 수술 후 초기에 대식세포의 사이토카인 생성 감소의 기전으로 수술 후 면역반응이 단시간 내에 보존되는 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 저자의 결과로 복강경 수

술에서 인체의 면역적인 면에서의 우수성을 CO₂ 가스 자체의 효과에 의한 반응이 아닌 다른 요인들에 의한 변화로 설명할 수 있겠으며 나아가서는 기존의 기복하 복강경 수술의 면역적인 면에서의 우수성과 같은 면역적인 이점을 무기복 술식에서도 얻을 수 있을 것으로 분석 할 수 있겠다.

악성종양에서의 복강경 수술의 적용은 요즘 많은 비판속에 그 자리를 잡아 가고 있다. 그러나 악성질환에서의 복강경 수술은 CO₂의 기복하 상태에서 시술함에 따라 많은 문제점들을 야기시키고 있다. 그 중 가장 심각한 문제로는 CO₂ 기복에 의한 종양세포의 분산 및 오염 즉 암세포의 파종이라 할 수 있다. 그 기전은 크게 역학적인 원인과 대사성 원인으로 설명하고 있는데 그중 대사성 원인에 의한 파종은 기복의 복강경 수술시에서만 생길 수 있는 기전으로, 가스 압력 작용에 의한 암세포의 aerosol 전이와 수술중 시야의 확보를 위해 가스 투과침을 통한 가스의 발산으로 인한 투과침 주위로의 암세포 파종인 "chimney effect"로 나누어 설명하고 있다¹⁸⁾. 또한 이와같은 가스 자체의 작용외에도 질환의 진행정도와 수술시간등의 인자도 암세포의 파종에 중요한 역할을 하게되며 거기에 더해 가스자체의 압력에 의한 복벽등의 조직으로의 순환 장애에 의한 조직의 환류 장애¹⁶⁾나 인체의 면역적인 면의^{8,21,22)} 변화 역시 암세포 파종 기전의 증폭여부에 중요한 요소들이 되겠다. 그 외에도 이에 관한 많은 실험 및 기전이 보고되고 있으나^{12,23,24)} 가장 주된 원인은 역시 CO₂ 가스의 기복에 의한 파종 작용이라고 할 수 있겠다. 따라서 가스의 사용없이 복강경 수술의 장점을 최대한 얻을 수 있는 무기복술의 도입은 이 분야에서 획기적인 진보라 할 수 있겠으나 무기복술 자체도 기구자체의 설치의 어려움과 특히 비만한 환자에서의 지속적이고 원활한 수술시야의 확보의 어려움등의 문제점을 안고 있으며 요즘에는 수술중 복강내 산소와 공기의 유입으로 복강경 염증 반응을 증가시킨다는 보고도 있으나¹⁷⁾ 저자들의 실험 결과를 토대로 암세포의 파종에 영향을 미칠 수 있는 복강경 수술이 면역적인 면에서의 우수성이 기복술식과 같이 인체에서 우수하다면 복강경 수술자체의 여

러 장점들¹¹⁾을 같이 얻을 수 있는 무기복술식이 악성 종양질환의 선택적인 방법의 하나라 할 수 있겠다. 보다 정확한 복강경수술의 면역적인 우수성을 밝히기 위해서는 더 많은 분야에서의 연구가 필요하겠으나 복강경 수술의 기복술식과 무기복 술식 사이에서는 본 실험 결과 면역적인 변화의 차이를 찾아 볼 수 없었으며 수술후 72시간 내에 두 군에서 모두 의미 있게 면역 상태가 보존됨을 알 수 있었다.

결 론

이상의 결과를 종합하였을 때 무기복하 복강경 술식은 기복하 술식과 비교하였을 때 큰 차이가 없이 면역적인 이점을 같이 나타냈으며 수술후 단시일 내에 면역 기능이 보존됨을 알 수 있었다. 따라서 최근 확대되고 있는 복강경 수술 분야에 적절한 무기복술식의 적용으로 기복하 술식이 가지는 여러 문제점들을 보완할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 김상준. 복강경하 담낭절제술. 담도계 외과 52-61, 1992
2. Cuschieri A, Dubios F, Mouiel J, Mouret Pecker H. The Europe exprience of laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 161: 385-387, 1991
3. Mealy K, Gallagber H, Barry M, Lennon F, Traynor O, Hyland J. Physiological and metabolic responses to open and laparoscopic cholecystectomy. B J Surg 79: 1061-1064, 1992
4. Bohm B, Milsom JW, Fazio VW. Postoperative intestinal motility following conventional and laparoscopic intestinal surgery. Arch Surg 130: 415-419, 1995
5. Essn P, Thorell A, McNurlan MA, et al. Laparoscopic cholecystectomy does not prevent the post-

- operative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg* 222: 36-42, 1995
6. Hunter JG. Minimally invasive surgery. In : Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway Ac, editors. *Principles of Surgery*. McGraw-Hill, 2145-2162, 1999
 7. Falk PM, Beart Jr RW, Wexner XD, Thorson AG, Jagelman DG, Lavery IC. Laparoscopic colectomy: A critical appraisal. *Dis Colon Rectum* 36: 28, 1993
 8. Bessler M, Whelan RL, Halverson A, Treat MR, Nowygrod R. Is immune function better preserved after laparoscopic versus open colon resection ? *Surg Endosc* 8: 881-883, 1994
 9. Redmond HP, Watson RWG, Houghton T, Condron C, Watson RGK, Bouchier-Nayes D. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 129: 1240-1246, 1994
 10. Torkel MJ, Bessler M, Treat MR, Whelan RL, Nowygrod. Preservation of immune response after laparoscopy, *Surg Endosc* 8: 1385-1388, 1994
 11. Iwanaka T, Arkovitz MS, Arya G, Ziegler MM. Evaluation of operative stress and peritoneal macrophage function in minimally invasive operation. *J Am Coll Surgery*. 184: 357-363, 1997
 12. West MA, Mackam DJ, Baker J, Rodriguez JL, Bellingham J, Rotstein OD. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide. *Ann Surg* 2: 179-190, 1997
 13. Drbano C, Fuertes Guiro F, Sampietro R. Gasless laparoscopic cholecystectomy using retractor of abdominal wall. *Giornale di chirngid* 17: 121, 1996
 14. Kitano S, Tomikawa M, Iso Y, et al. A safe and simple method to maintain a clear field of vision during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 6: 197, 1992
 15. Hashimoto D, Nayeem SA, Kajiwara S, Hoshino T. Abdominal wall lifting with subcutaneous wiring. *Surgery Today* 23 :786, 1993
 16. Taura P, Lopez A, Lacy AM, et al. Prolonged pneumoperitoneum at 15mmHg causes lactic acidosis. *Surg Endosc* 12: 198-201, 1998
 17. Kurauchi N, Yoneleawa M, Kurokawa Y, et al. Comparison between CO₂ insufflation and abdominal wall lift in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 13: 705-709, 1999
 18. Mutter D, Hajri A, Tasseti V, Solis-cazaj C, Aprahamian M, Marescaux J. Increased tumor growth and spread after laparoscopy vs laparotomy. *Surg Endosc* 13: 365-370, 1999
 19. Berguer B, Dalton M, Ferrick D. Adrenocortical reponse and regional T-lymphocyte activation patterns following minimally invasive surgery in a rat model. *Surg Endosc* 12: 236-240, 1998
 20. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. In : Schwartz SI, Shieres GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway Ac, editors. *Principles of Surgery*. McGraw-Hill, 15-18, 1999
 21. Allendorf JDF, Bessler M, Kayton ML, Oesterling Sd, Treat MR, Nowygrod R, Whelan L. Increased tumor establishment and growth after laparotomy vs laparoscopic in a murine model. *Arch Surg* 130: 649-653, 1995
 22. Allendorf JDF, Bessler M, Horvath KD, Marvin MR, Laird Da, Whelan RL. Increased tumor establishment and growth after open vs laparoscopic surgery in mice may be related to differences in postoperative T-cell function. *Surg Endosc* 13: 233-235, 1999
 23. Jacohi CA, Subat R, Bohm B, Zieren HU, Volk HD, Mller JM. Pneumoperitoneum with carbon dioxide stimulates growth of malignant colonic cells. *Surgery* 121: 72-78, 1997
 24. Waxner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 82: 295-298, 1995