

수술 후 발생한 전격성간염

고신대학 의학부 마취과학교실

장태호, 김경한, 김세환

Acute Fulminant Hepatitis following Operation

— case report —

Tae Ho Chang, M.D., Kyung Han Kim, M.D. and Se Hwan Kim, M.D.

*Department of Anesthesiology,
Kosin Medical College, Pusan, Korea*

= Abstract =

The change of the hepatic function after operation is usually mild and reversible but they may be fatal if the patient had already septic shock, massive blood transfusion, previous hepatic disease, induction of microsomal enzyme system, hypoxia and hypotension during anesthesia.

Halothane is most easily blamed when a post-operative case of the hepatitis occurs because it is most widely used as an anesthetic agent and the hepatitis has been intermittently reported for a long time. However, it is not easy to prove halothane-induced the hepatitis clinically

We experienced a case of fulminant hepatitis following operation. High fever and jaundice with the marked elevation of SGOT, SGPT and bilirubin were appeared on 11th postoperative day in the patient of 28-year old female scheduled for retinal detachment under halothane anesthesia.

Several factors such as blood transfusion, exposure of the unrecognized hepatotoxic drugs, enzyme inducing drug and deviation of genetic or immune system might be attributed to development of the acute fulminant hepatitis.

서 론

마취 및 수술이 간에 미치는 영향은 이미 잘 알려진 바와 같이 술 후 간기능검사치의 상승, 황달,

간세포괴사 등을 들 수 있다. 특히 광범위한 수술 후 간효소치 상승이 엄밀하게 간손상을 초래한 것으로 단정하기는 어려우나 SGOT와 SGPT의 3배까지의 증가는 일시적이고도 경증으로 간주된다.

수술 후 치명적인 전격성 간염의 발생은 그리 흔하지는 않으나 간에 대한 약제의 독성이나 수혈 후 간염발생에서 이따금 나타나는 간괴사로 인한 것으로 추측되고 있다. 또한 halothane으로 마취 후에도 간괴사가 발생하나 Bunker 등의 National Halothane Study(NHS)에 의하면 halothane마취 후 초래되는 간괴사는 드물다고 하였으며 halothane마취로 인한 사망률도 다른 마취제로 인한 사망률인 1.93%에 비해 낮은 1.87%로 halothane이 보다 안전한 약제라고 평가하였다.

본 증례는 수술 후 전격성 간염 발생으로 술 후 18일만에 사망한 예로서 그 원인을 구명코저 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

28세 여자 환자로 좌안 백내장과 망막박리를 주소로 하여 국소마취 하에서 백내장 수술을 일차적으로 받고 퇴원 후 다시 초자체제거술을 위해 본 병원에 입원하였다. 입원 당시 생징후는 정상상태였으며 혈액검사상 Hb 9.2gm%이었고, 소변검사 및 흉부 X선, 심전도검사에서 특이한 사항은 없었다. 간기능 검사소견에서 SGOT 26 unit, SGPT 29 unit, HBsAg(-), HBsAb(+), 호산아구의 출현은 없었다.

가족력이나 과거력에서도 특이한 사항은 없었으나 수술 당시 출산 후 2개월째였고 수술 10일 전 prednisolone 20mg/day로 2일간 경구투여 및 수술 3일 전 전혈 1pint를 수혈받았다.

마취전 처치로 atropine 0.4mg, valium 10mg을 근주하였으며 thiopental sodium 300mg, succinylcholine 60mg 주입 후 기관내 삽관을 하고 근이완제와 함께 $N_2O:O_2=2:2(\ell)$ 와 halothane 0.5~1%를 유입하면서 기계적 조절호흡으로 마취 유지하였다. 수술 중 혈압 및 맥박은 120/80mmHg, 80/min 정도로 유지되었고 근이완제 첨가와 함께 7시간20분만에 마취를 마쳤다. 회복실로 옮긴 후 생징후는 큰 변화없었으며 산소마스크를 통해 5ℓ/min의 산소를 30여분간에 걸쳐 흡입 후 환자는 회복되었다.

수술 후 11일째 고열(39.5℃)과 구토를 동반하면서 전신에 황달이 나타났으며 이때 SGOT, SGPT가 모두 2,000unit 이상으로 급격한 상승을 보였다. 수술 후 15일째 복수가 차기 시작했으며 의식도 혼미해졌고 BUN, Creatinine, Prothrombin time이 상당히 증가되었고(Table 1) SGOT 1,000, SGPT 2,000, LDH 2,500으로 호전의 기미를 보이지 않았다. 그 후 혼수상태에서 무뇨증과 심한 호흡곤란으로 진행되어 집중치료에도 불구하고 수술 후 18일째 사망하였다.

Table 1. Series of Laboratory Data

	pre-op.	post-op.		
		11th	15th	16th
Bilirubin (mg/dl)				
total	0.6	6.1	—	10.6
idrect	0.4	4.3	—	7.8
Alk. Phosp. (u/l)	—	15.4	19.7	—
sGOT (u/l)	26	2000↑	1000	800
sGPT (u/l)	29	2000↑	2000↑	2000↑
LDH	—	2000↑	2000↑	—
Prothrombin Time (sec)	—	21.4	20.3	25.4
BUN (mg/dl)	—	—	65	86
Creatinine (mg/dl)	—	—	8.7	11.0

고 안

수술 후 황달의 발생은 다양하게 보고되고 있지만 약 20%에서 나타나며 대부분이 경증으로 보고 있다.¹¹⁾ 문제가 되는 간괴사는 NHS의 보고⁵⁾에 의하면 수술 후 1/10,000로 발생하며 그 원인 중 가장 많은 것이 간세포의 허혈을 초래하는 경우로 인한 심한 간괴사의 70% 이상이 이 때문이라 하였다.⁶⁾ 술 후 이러한 황달이나 간손상은 마취제를 포함한 많은 약제들에 의한 간독성 이외에도 혈액을 사용한 환자의 10%에서 virus에 의한 간염이 발병하며¹¹⁾ HBsAg에 노출된 공혈자의 수혈시 간염이 거의 대부분이 발생한다. 그 원인은 현재 nonA, nonB hepatitis로 보고 있고 적어도 2~3주의 잠복기를 거친 후에 증상이 나타나면서 만성으로 진행되는 경우가 많고 간괴사를 일으키는 경우도 있다. Eckenhoff 등¹⁰⁾은 1976년과 1979년 사이에 수혈로써 사망한 경우는 0.00023%였는데 이 중 간염에 의한 경우는 28.3%였다고 보고 하였다. 또 술전 잠복기에 있던 virus성 간염환자나 간경화증과 같은 만성질환이 잠재적 상태에 있을 때나 어떤 간독성을 일으키는 약제의 노출경험의 여부에 대한 미확인 상태에서도 술후 간손상의 발현을 볼 수 있다. Schemel 등¹⁶⁾은 이와 같이 간질환의 증상이나 징후를 술 전 인지하지 못한 경우는 7,000명의 환자에서 10명 꼴이며 그 중 3명은 술 후 더욱 악화되었음을 보고한 바 있다.

임상에서 약제의 부작용으로 생기는 간손상은 전체 원인 중의 소수인 전체 황달의 5%를 차지하나 오히려 심한 간괴사를 유발하는 원인으로는 약제로 인한 것이 25%로 높다고 한다.¹⁷⁾ 간독성물질이 간손상을 주는 것은 예측가능한 약제(predictable hepatotoxicity)로 chloroform, 취약 등이 있고 다른 것과 구별될 수 있는 독특한 임상증후는 있으나 역학적 조사에 의해서 간독성을 예측할 수 없음이 증명될 때 예측불가능한 약제(unpredictable hepatotoxicity)로 규정지을 수 있는데 여기에는 chloroformazine, aspirin, isoniazid, nicotinamide, erythromycin, quinidine, 흡입마취제로 halothane, enflurane, methoxyflurane 등이 속한다.

NHS에서 전신마취를 한 856,500예중 사체검시에 의해 심한 간괴사가 증명된 예는 82예로 그 중 대부분이 쇼크, 폐혈증, 간질환의 기왕력이 있었던 자였고 원인을 알 수 없었던 9예 중 7명에서 halothane을 사용한 예였다고 하였다. 또 사체검시상 virus 혹은 약제에 의한 간괴사와의 구별이 어려웠고 halothane 사용이 그 원인이 되었는지 아니면 인지하지 못했거나 이미 감염된 상태의 virus성 간염이 동시에 나타났는지의 여부에 대해서도 결론을 얻기가 불가능하다고 했다. 따라서 halothane으로 인한 간염의 진단은 가능성이 있는 모든 원인을 배제한 뒤에 생각할 수 있는 것으로 정확한 진단을 내리기에 어려움이 따른다. 그러나 halothane간염의 독특한 증후는 원인불명의 고열(39℃ 이상)이 마취 후 3~14일 내(1주내 62%, 2주내 25%, 3주내 9%)⁷⁾에 발생하며 발열 후 2~3일에 심한 황달과 간효소치의 상당한 증가를 보임과 호산아구 출현을 동반한 백혈구 증가와 HBsAg이 음성으로 나타나는 것이 특징이며, halothane에 반복노출시는 보다 빠른 1~7일만에 증상의 발현을 볼 수 있고 간염의 발생빈도도 첫 노출시보다 7배나 증가하여 환자는 빨리 회복하거나 아니면 급성간기능부전으로 사망한다.²⁾

Halothane이 간염을 일으키는 요소(Fig.1)와 기전은 여러가지 각도로 설명되고 있다.

Hypersensitivity설 : halothane간염의 80%는 halothane에 반복적으로 노출된 경험이 있는 것으로 나타났고 이는 halothane에 재노출시 항원-항체의 반응에 의한 것으로 보고 있다. 그러나 Vergani 등²⁾은 실제로 항체의 출현이나 증상이 뒤늦게 나타나는 것으로 미루어 항체형성이 halothane으로 인한 간손상의 원인으로 작용한 것보다는 그 결과로 형성된 것으로 추측했고 또 동물실험에서는 과민반응을 관찰할 수 없었다는 점과 halothane에 재노출시 경증의 간염유발율은 25%에 달하나 이런 환자에서 halothane으로 인한 과민각상태를 증명할 수 없었다⁹⁾는 점 등으로 보아 과민반응설에 대한 무관함을 암시하고 있고, Brown 등³⁾도 유아나 어린이도 과민반응이 생길 수 있는데 halothane에 대해서는 간독성이 없고 계속적으로 halothane에 노출되는 수

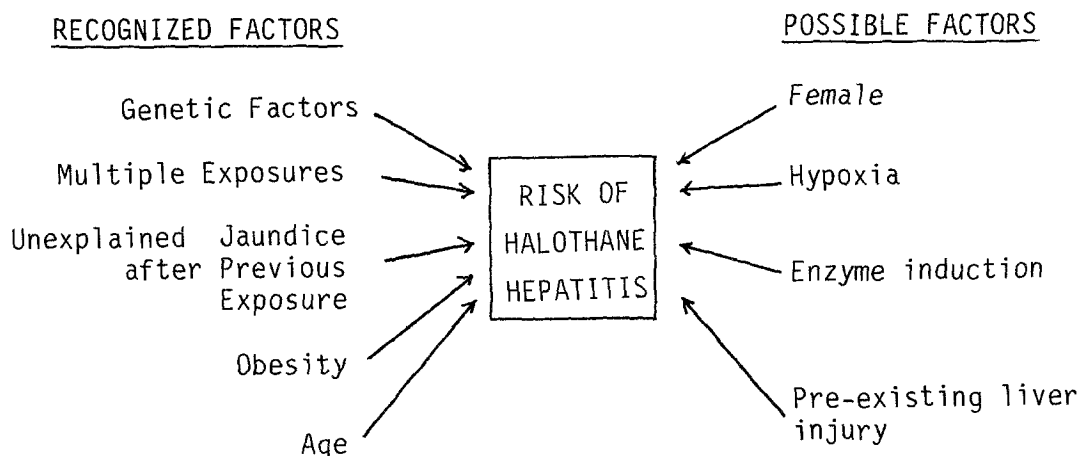


Fig. 1. Recognized factors and possible factors for halothane hepatitis

술실 근무자들의 황달 발생빈도가 낮다는 사실들을 증거로 항원-항체반응을 부정하고 있으나 아직까지 찬부양론이 거론되고 있다.

Metabolic설 : 체내로 흡입된 halothane은 대부분이 산화대사를 통해 bromide, fluoride, trifluoroacetate로 뇨로 배설되지만 유전적 환경적 요인에 의해 산화대사에서 환원대사로 전환될 때 간손상을 일으킬 수 있다. 이는 halothane에 한번 노출로도 간손상의 유발가능성을 뒷받침할 수 있는 것으로 저산소증이나 간혈류의 감소로 인한 2차적인 간세포내 저산소농도시 환원대사로 이행되어 CDF(Chlorodifluoroethylene), CTF(Chlorotrifluoroethane)가 지방단백질이나 단백질과 공유결합함으로써 간독성을 일으킨다고 한다.¹⁹⁾ phenobarbital, dilantin, rifampin, INH, steroid 등의 약물에 이미 노출되었을 때는 halothane대사를 촉진시키는 과립효소계가 유도되어 보다 쉽게 환원대사로 전환된다는 것은 이미 잘 알려진 바 있고,¹⁵⁾ Brown 등⁴⁾은 이때 저산소증의 상태가 같이 존재하게 되면 간독성을 일으키는 환원대사를 더욱 촉진시킨다고 덧붙였다. 비만환자에서도 특히 마취회복시 자발호흡 때는 FRC(functional residual capacity) 감소 및 closing volume의 증가로 저산소증의 가능성이 충분히 있고 지방조직에 재분포되어 있는 저마취농도가 halothane대사를 촉진시키는 만큼 환원대사 이행과정

을 가중시켜 간독성의 위험을 유발시킬 수 있다고 본다.⁸⁾

Hepatic hypoxia설 : hepatic hypoxia설은 간내 산소수요-공급비의 감소로 인한 간내 산소결핍으로 간손상을 일으키는 것으로 halothane과 달리 환원대사를 일으키지 않는 enflurane, isoflurane, thiopental, fentanyl 등에 의한 간손상의 원인이 간내 산소결핍으로 추측되면서 halothane도 다른 마취제와의 동등한 MAC(minimum alveolar concentration)에서 보다 심한 호흡저하나 심박출량, 혈압의 감소를 일으킬 수 있는 것이 마취중 산소결핍의 중요한 원인으로 되어 환원대사와 관계없이 직접 간손상을 야기시킬 수 있다는 것이다.^{13,16)} 상복부 수술이나 마취중 CO₂ 저류 및 catecholamine분비가 간혈류를 감소시킴으로써 산소결핍을 초래할 수 있고,¹²⁾ 폐혈성 쇼크나 심부전 등도 저산소증과 연류되어 직접 centrilobular hepatic necrosis를 일으킨다는 보고¹⁴⁾가 이를 입증할 수 있는 것으로 본다. 그러나 이러한 대사설이나 hepatic hypoxia설에서 저산소증이 간손상에 중요한 역할을 하는 것이 인정되나 어디까지나 이들은 동물실험에서만 국한된 것이고 사람에서 효소유도작용이나 halothane 대사 산물이 간독성을 일으키고 또 전격성 감염이 환원대사로 인한 것이라는 명쾌한 확인은 아직 없다.

유전·면역학설 : 최근 유전적으로 가족력이 있는

여성환자에서 halothane간염과 밀접한 관계가 있다는 보고와 아울러 이러한 간손상은 간효소 자체에 유전적인 일탈(genetic deviation)로 인한 것보다는 면역계의 일탈로 간염을 일으킬 것이며 전격성 halothane간염도 면역계와 관련된 또 다른 독특한 기전이 있을 것으로 보는 견해도 있다.

본 증례에서는 halothane에 처음 노출되었고 술 중 간혈류를 감소시킬 만한 혈압감소가 없었으며 술 후에도 저산소증 상태가 될 만한 상황도 없었다. 그러나 수술 후 사망때까지 나타난 증상이 halothane간염의 임상징후와 유사했다는 점, 7시간에 걸친 마취로 halothane의 과다투여 등으로 halothane으로 인한 간염이라 단정하기는 어렵고, 수혈과 유전적인 소인, 술 전 인지하지 못한 잠복기의 간염, 미확인된 간효소유도작용이나 간독성을 일으키는 약제의 노출여부 등 여러 복합된 유발인자로 전격성 간염이 발생한 것으로 생각된다.

결 론

앞서 언급된 여러 복합된 유발인자와 기전을 감안해 보 때 halothane간염의 가능성을 전혀 배제할 수도 없고 명확히 예견할 수도 없는 입장에서 일반적으로 전신마취시는 흡입마취제로 주로 halothane을 사용하고 있지만 halothane간염의 가족력이 있다든지 비만의 여성환자, halothane에 첫 노출 후 원인불명의 고열이나 황달경험이 있었던 환자에게는 가능한 재노출이 되지 않도록 하여야 하며 마취 중·후에는 혈압하강 및 호흡저하에 세심한 주의를 기울이는 것이 술 후 간염발생 예방에 보다 바람직한 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Arch RD, Kahn RA : Post-transfusion hepatitis; Current perspectives. *Am Intern Med* 92 : 539, 1980
2. Brody GL, Sweet RB : Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 24 : 29-37, 1963
3. Brown BR Jr : Anesthetic hepatotoxicity. *ASA, Annual Refresher Course Lecture*, 1981, 138A
4. Brown BR, Sipes IG : Biotransformation and hepatotoxicity and halothane. *Biochem Pharmacol* 26 : 2091-2094, 1977
5. Bunker JP, Child CG, Davidson CS, et al : The National Halothane Study. A study of the possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis. Bethesda, Md, U.S. Government printing office, 1969
6. Cahalan MK : Postoperative hepatic dysfunction. *ASA Annual Refresher Course Lecture* 133-134, 1982
7. Carney FMT, Van Dyke RA : Halothane Hepatitis, a critical review, *Anesth Analg* 51 : 135, 1972
8. Cousins MJ, Sharp JH, Goroday CK, et al : Hepatotoxicity and halothane metabolism in an animal model with application for human toxicity. *Anesth Intensive Care* 383-398, 1979
9. Davis M, Eddleston ALWF, Neuberger JM, et al : Halothane Hepatitis. *N Engl J Med* 303 : 1123, 1980
10. Eckenhoff JE, Bart AJ, Brunner EA, et al : Fatalities from blood transfusion. *Chicago, Year Book of Anesthesia*. 183, 1981
11. Evans C, Evans M, Polloch AV : Incidences and causes of postoperative jaundice *Br J Anesth* 46 : 520, 1974
12. Gellman SI : Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery *Arch Surg* 3 : 881, 1976
13. Gelman S, Fowler KC, Smith LR : Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 61 : 726-730, 1984
14. Hartly S, Scott AJ : Benign postoperative jaundice complicating severe trauma. *N Z Med J* 86 : 174, 1977

15. McLain GE, Sipes IG, Brown BR : An animal model of halothane hepatotoxicity; roles of enzyme and hypoxia. *Anesthesiology* 51 : 321-326, 1979
 16. Schemel WH : Unexpected hepatic dysfunction found by multiple laboratory screening. *Anesth Analg (Cleve)* 55 : 810-812, 1976
 17. Schiff L, Schiff E : Diseases of the liver. 5th ed, Philadelphia, JB Lippincott, p621-630, 1982
 18. Seyde WC, Longnecker DE : Effect of enflurane, halothane, or isoflurane on the regulation of total hepatic blood flow in rats. *Anesthesiology* 61 : 227A, 1984
 19. Sipes IG, Podolsky TL, Brown BR Jr. : Bioactivation and covalent binding of halothane to liver macromolecules. *Environ Health Perspect* 21 : 71, 1977
 20. Vergani D, Mieli-Vergani G, Alberti A, et al : Antibodies to the surface of halothane-altered rabbit hepatocytes in patients with severe halothane associated hepatitis. *N Engl J Med* 303 : 66-71, 1980
-