

Useful Drugs in Liver Surgery

서울대학교 의과대학 외과

이 남 준

만성 간질환의 합병증으로 대량 간절제술을 받거나 간이식 수술을 받은 환자의 관리에 있어서 자주 부딪히는 문제는 ischemic/reperfusion (I/R) injury, 수술 후 배액관 관리, 잔존간 혹은 이식편의 기능 보존이다. 이러한 문제의 근본적인 해결은 적절한 수술 방법의 선택, 수술 전후 전신 혈액학적인 변화의 조절이다. 아울러 간절제술 혹은 간이식 수술 후 환자 관리에 있어서 외과의에게 도움이 되는 몇가지 약물을 소개하고자 한다.

Prostaglandin (PG, PGE2)

1. 기전

PG는 혈관 확장, 내장 혈류량 증가와 신혈관 수축에 대한 보호 작용, 혈소판 응집의 저해 및 lysosomal membrane stabilization의 작용이 있다. Solute free water의 배설을 증가시킨다. 간절제 혹은 이식 수술 후에는 간동맥과 문맥의 혈류를 증가시키고, microcirculatory change를 개선하여 이식 후 일차성 기능 부전에 도움을 주기도 하고, I/R injury로부터 sinusoidal endothelial cell 및 hepatocyte를 보호한다.

2. 투여 방법

간이식 수여자의 경우 혹은 대량 간절제술 시에도 I/R injury가 극심하거나 수술 후 간혈류량 저하에 의한 간부전인 경우에, 재관류 시기에 시작하여 용량은 0.4~8 μ g/kg/hr (max. 80 μ g/hr)로 24시간까지 투여하고 경과에 따라 3~9일간 정주할 수 있다. 일반적으로 말초 정맥을 통해 정주하지만, ABO 부적합 이식이거나 급성 전격성 간부전으로 진행되는 경우 등에서는 보다 효과적인 주입을 위하여 문맥이나 간동맥에 직접 주입하기도 한다. 현행 보

험상 미세 수술에 한하여 40~60µg/day 2시간, 7일까지 최대 21 ample까지 보험이 된다.

본 교실에서는 간이식 수여자에 한하여 재관류 시기로부터 0.01µg/kg/min (0.6µg/kg/hr)을 24시간 투여하고, 공여자가 지방간이 있거나, 이식편이 작거나, 재관류 손상이 심한 경우에는 Eglandin^R (Alprostadil의 liposomal 형태)로 바꾸어 간문맥으로 주입한다.

Gabexate Mesilate (GM, 1 vial = 100 mg)

1. 기전

GM은 Synthetic protease inhibitor (Ethyl-gunidine-hexanoil-oxy-binezoate-methyl-sodium-sulfonate, 417 daltons)으로 coagulative-fibrinolytic system의 thrombin, plasmin, trypsin, kallikrein, neutrophil elastase, activated complement components, activated factor X와 같은 serine proteases를 차단하여 DIC (disseminated intravascular coagulation)에서 Anticoagulant therapy로 사용할 수 있다. 이러한 기전으로 GM은 주로 패혈성 ARDS나 necrotizing pancreatitis에서 사용되어 왔다. 간이식이나 대량 간절제술에서 I/R injury 시에는 neutrophil-mediated tissue injury의 기전을 차단하여 hepatoprotective effect를 보인다. 즉, 활성화 백혈구 혹은 혈소판의 응집을 억제하고, free radical의 생성과 monocyte에 의한 TNF-α의 생산 등 Acute reactant cytokines (IL-1β, IL-6)를 생산하는 전단계를 차단한다. 이러한 작용은 비단 liver surgery에만 적용되는 것이 아니라 Non-hear-beat donors로부터의 폐관류 손상을 줄인다는 보고가 있다.

2. 투여 방법

대량 간절제술과 간이식 수술 등 I/R injury가 예측 가능한 수술에서는 손상이 있기 전에 미리 주입한다. 대개의 경험적인 연구들에서는 30~90분 전에 투여하는 것을 권장하고 있지만, 24시간 전에 주입하는 방법에 대한 전향적인 보고도 있다. DIC, septic ARDS, necrotizing process에서는 진행을 저하시키기 위하여 투여를 시작하기도 한다. Initial bolus dose는 1 mg/kg로 투여하고 Maintenance dose로는 High dose는 2 mg/kg/h로 3일간(ex. 50 kg 환자에서 2400 mg/day, 15 gtt) 혹은 Low dose는 20 mg/kg/day for 3일간 (ex. 50 kg 환자에서 1000 mg/day, 15 gtt)로 투여한다. GM의 반감기는 55초이고 신장을 통해 요로 배설된다. 일반적으로 말초 정맥으로 정주하지만 문맥 내에 직접 주입하는 방법과 간동맥을 통해 주입하는 방법 등이 있다. 보험 적용의 기준은 DIC Initial lab있으면 10~30 ample씩 10일까지 보험 적용이 되며 다음 중 DIC lab의 기준 [FDP (+), D-dimer (+), Fibrinogen ↓, PT ↑, AT III ↓(< 70), Platelet ↓(< 10만)] 중 3가지 이상이 해당되어야 한다.

본 교실에서는 간이식 수여자에서 재관류 손상을 예방하기 위하여 사용하는데 적어도 재관류 30~90분 전에 투여하기 시작하여 low dose maintenance therapy로 3일간 투여한다

Spironolactone (SRN, 25 mg = 1 T)

1. 수술 후 배액관 관리를 위한 검사

CVP, PR, BP, hu, Portal vein pressure 등에 대한 기본적인 정보와 간기능 혈청 검사 및 복수, 즉 수술 후 배액관 내용물(culture, albumin, bilirubin, cell count), 소변 검사(Osm, electrolyte, CCr, protein)에 대한 투약 전후 정보를 확인하여야 한다.

2. 투약 방법

수술 후 소변량이 적은 경우에, 신기능이 정상이라면 24~48시간 이상 Diuretic phase를 기다려야 한다. 이 후에도 소변량이 적고 배액관량이 많은 경우에, 기본적인 환자의 혈액학적 상태 판정과 기본 검사를 통해 투약을 결정할 수 있다. SAAG (Serum ascites albumin gradients) > 1.1 이상이면, WBC (poly count) < 500/mm³ (< 250/mm³)이면 문맥압 항진을 시사하는 검사 결과로, (u) Na > 10 mEq/L, (u) Na > K인 경우에는 비교적 조절이 가능한 상태이다. 그렇지 않은 경우 [(u) Na < 10 mEq/L, (u) Na < K]에는 신장 기능에 대한 평가와 함께 다른 원인을 고려하여야 한다. SRN은 알도스테론 길항제로 반감기가 길고 작용시간이 늦다. 따라서 일일 시작 용량 100 mg (50 mg bid)으로 2일 간격으로 증량시키며, 최대 용량은 400 mg (200 mg bid)까지 사용할 수 있다.

UDCA (Ursodeoxycholic acid, 1 T = 200 mg)

1. 기전

UDCA는 사람의 담즙에서 발견되는 천연 담즙산의 일종으로, Cholestatic liver disease에 투여하여 혈청 간기능 검사와 조직학인 검사가 개선되며 생존률을 향상시킬 수 있다. 이러한 Cholestatic liver disease에 대한 UDCA의 작용 기전은 대개 3가지로 분류할 수 있는데 (1) cholangiocyte 보호 (hydrophobic bile acid 세포 독성의 제어), (2) hepatobiliary secretion의 stimulation (hepatocyte canalicular membrane에 transporter molecules의 조절), 그리고 (3) hepatocyte protector (mitochondrial membrane을 안정화)이다. 이 외에도 복합적인 기전에 의한 antiinflam-

mation, immune modulation의 기능이 있다.

2. 투약 방법

과거에는 간에서의 콜레스테롤 분비를 억제하고 장관에서의 흡수를 감소시키고, 담즙산 분비 속도를 증가시키는 효과로, 주로 담도계 질환을 가진 환자에서 주로 사용하였는데, 최근에는 여러 복합적인 기전으로 간이식 후 거부 반응, stem cell transplanatation이나 bone marrow transpatation후 발생하는 hepatic veono-occlusive disease 혹은 hepatic GVHD (graft-versus-host disease)에 이용되고 있으며, hepatitis C virus 치료에 필요한 interferon의 sparing effect 등에 치료제로도 사용하고 있다. Primary biliary cirrhosis 환자에서는 13~15 mg/kg/day, Primary sclerosing cholangitis는 20 gm/kg/day가 요구된다. 그러나 일반적으로 간이식 수술 후 초기 투여 용량은 15 mg/kg/day (200~250 mg 일일 3회) 이고, 간절제술 환자에서도 마찬가지로 고용량 요법은 요구되지 않는다. 경구 투여시 활성도는 90%이며 식사와 함께 복용하면 흡수가 증가되며 cholestatis가 있거나 bile acid의 생성이 저하된 경우에는 흡수가 저하된다. Entero-hepatic circulation하며 bile을 통해 위장관으로 배출되며, 반감기는 3.5~5.8일이다.

본 교실에서는 간이식 수여자에서 수술 후 제 7병일부터 1년간 성인은 200 mg 일일 3회, 소아에서는 10 mg/kg/day로 투여한다. 간절제술 후에도 수술 후 3개월에서 1년 이상 200 mg 일일 3회 투여한다.

참 고 문 헌

(PGE1)

1. Colquhoun SD, Busuttil RW. Graft failure: cause, recognition, and treatment. In:Busuttil, RW, Klintmalm GG, editors. Transplantation of the liver. 1st ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1996. p. 607-616.
2. Anauma Y, Sato T, Kato T, et al. Continuous arterial infusion of prostaglandin E1 via the superior mesenteric artery in the treatment of postoperative liver failure. Therapeu Apheresis 2002; 6: 89-92.
3. Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompativle liver transplantation. Trasnplantation 2002; 73(12): 1959-1961.

(Gabexate masilate)

1. Kim YI, Hwang YJ, Song KE, et al. Hepatocyte protection by a protease inhibitor against ischemia / reperfusion injury of human liver. J Am Coll Surg 2002;195:41-50
2. Aramoto H, Saito H, Shigematsu H, Muto T. Synthetic protease inhibitors in the treatment of disseminated intravascular coagulation. Nippon Rinsho 1993;51:93-8

3. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, et al. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *N Eng J Med* 1996;335:919-23
4. Murakami K, Okajima K, Uchiba M, et al. Gabexate mesilate, a synthetic protease inhibitor, attenuates endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting tumor necrosis factor production by monocytes. *Crit Care Med* 1996;24:1047-53
5. Takeda T, Matsuno S, Ogawa M, et al. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:216-20
6. Luh SP, Tsai CC, Shau WY, et al. Protective effects of inhaled nitric oxide and gabexate mesilate in lung reperfusion injury after transplantation from non-heart-beat donors. *J Hear Lung Transplant* 2002;21:251-9.

(Spironolacton)

1. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exdates to concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20
2. 권영오. 복수의 감별진단. 대한 소화기학회 제 13회 세미나 2002;39:119-22
3. 이진호. 간경변 합병증 치료의 최신 경향-복수, 특발성 세균성 복막염, 간-신 증후군. 제5차 간담췌 외과 연수강좌 2001. pp. 37-43
4. Gines P, Arroyo V, Rodes J. Renal function in cirrhosis : pathophysiology and clinical feature. In: Zakim D, Boyer TD, editors. *A textbook of liver disease: Hepatology*. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2003. pp. 497-526
5. Boyer TD., Henderson JM. Portal hypertension and bleeding esophageal varices. In: Zakim D, Boyer TD, editors. *A textbook of liver disease: Hepatology*. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2003. pp. 581-629

(UDCA)

1. Paumgather G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease : mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525-31
2. Chiba T, Yokosuka O, Kanda T, et al. Hepatic graft-versus-host disease resembling acute hepatitis: additional treatment with ursodeoxycholic acid. *Liver* 2002;22:514-7
3. Osahi K, Tanabe J, Watanabe R, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hepatol* 2000;64:32-8
4. Barnes D, Talenti D, Cammell G, et al. A randomized clinical trial of ursodeoxycholic acid as adjuvant treatment to prevent liver transplant rejection. *Hepatology* 1997;26:853-7