

Korean Journal of HBP Surgery

Vol. 3. No. 2. 1999

술전 금식이 90% 간 절제술로 유도된 급성 간부전 백서의 생존에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 외과학교실
이국종, 왕희정, 김육환, 김명욱

The Influence of Preoperative Fasting on the Survival of Rats
Induced by 90% Hepatectomy

Kug Jong Lee, M.D., Hee Jung Wang, M.D., Wook Hwan Kim, M.D., Myung Wook Kim, M.D.

Department of Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Abstract

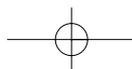
Purpose : To study whether preoperative fasting would influence postoperative prognosis and to measure the variation of the ketone body amount and ketone body ratio, kidney function during the postoperative period in the model of 90% hepatectomy.

Materials and Methods : Total of 180, seven weeks old, male, specific pathogen free Sprague-Dawley rats, divided into two groups of the fasted and the fed. First, 80 rats were divided into two groups of 40 each; 40 of that were denied food for 48 hours before the operation, other 40 were fed. Following 90% hepatectomy they were investigated by Kaplan-Meier method, drawing a survival curve. Secondly, 100 rats were divided into two groups of 50 each, 50 of that were denied food for 48 hours before the operation, and the other 50 were fed. Following 90% hepatectomy, they were investigated by the method of Student's T-test and Mann-Whitney test on the following: the amount of arterial ketone body in the blood in the blood sampled from abdominal aorta, reading at preoperative 48 hours, at the time of operation, postoperative 6 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours periods.

Results : The mean survival time after operation: the fasted group was 53.0 ± 3.7 hours and the fed group was 34 ± 1.7 hours and it had the statistical significance ($p=0.0008$). Rats which had long term survival over 72 hours were 14(35%) in fasted group, but only 2(5%) in fed group. In preoperative fasted group arterial ketone body ratio was recovered earlier than fed group and ketone body amount elevated, but in preoperative fed group, there was no significant change in ketone body amount. Blood glucose level lowered in both groups. Blood ammonia was severely increased in preoperative fed group, suggested bad liver function and destruction of muscle. BUN and blood creatinine was elevated in preoperative fed group, suggested lowered kidney function.

Conclusion : Preoperative fasting has a positive influence on survival of the rats which has acute liver failure induced by 90% hepatectomy, because it could be caused by increased ketone body amount by preoperative fasting.

Key Words : 90% hepatectomy, Liver failure, Preoperative, Fasting



서론

간은 인체에서 하나밖에 없는 장기로서 다양한 기능을 담당하고 있는데, 각종 대사활동이나 체내로 유입되는 유해물질을 해독하기도 하고, 우리 몸을 유지해 나가는데 필요한 단백질을 합성해 낼 뿐 아니라, 각종 대사기능을 조절하는 생명유지에 필수적인 기관이다. 또한 간은 어떤 손상을 받았을 때에는 재생할 수 있는 능력이 있음도 널리 알려진 사실이다.^{1,2}

급성 간부전을 이해하기 위하여 백서에서 시행한 70% 이상의 간 절제 후에 일어나는 많은 대사반응과 이에 속발되는 간의 재생, 그리고 이에 따른 대사 변화는 1931년에 처음 기술된 후 많은 연구가 이루어 졌으나 아직도 그 정확한 기전은 이해되지 않고 있다.^{3,8} 간의 기능부전을 일으키는 대표적인 경우로서 대량 간 절제 후 속발하는 급성 간 부전을 들 수 있다. 특히 70% 미만의 간 부분 절제와 비교하여 볼 때 한번에 90% 이상의 간 절제가 이루어진 경우에는 간 재생 능력이 매우 감소되는 것으로 보고가 되어 있다.^{9, 10} 이에 대하여 수술 후 testosterone 등을 투여하여 간의 재생을 도와준 보고 등도 있지만^{11, 12} 아직도 그 기전에 대한 정확한 이해는 규명되지 않은 상태이다.

백서에서와 같이 인체에서도 대량 간 부분 절제 후에 나타나는 급성 간부전은 사망률이 매우 높은 치명적인 상태이나 일단 회복되면 대부분의 경우에 후유증 없이 완전히 회복되기 때문에 그 기전에 대한 이해는 매우 중요하다고 할 수 있다. 특히 우리나라의 경우에는 간경화와 간암의 유병율이 높고, 이에 따른 대량 간 절제가 필요한 상황에서도 술후에 간부전에 빠질 가능성이 높은 경우 불가피하게 축소수술을 시행하게 되어 조기재발 등의 원인이 되고 있는 것이 현실이다.¹³ 따라서 백서에서의 간 대량 절제 후에 술후 회복에 도움을 줄 수 있는 인자를 확립한다면 이 결과를 바탕으로 환자들에 있어 대량 간 절제 수술후의 간 재생과 생존율에 영향을 주는 인자들에 대하여 좀 더 많은 이해의 폭을 넓힐 수 있을 것이다.

다양한 술전 처치들 중에서 술전 금식이 수술후 급성 간부전상태에 빠진 백서에서 잔존간의 재생을 돕고 백서의 생존에 영향을 주리라 생각되는 이론

적인 배경은 금식후 변화하는 plasma substrate의 차이에서 볼 수 있다. 금식을 하게 되면 체내에 glucose, insulin 농도가 감소하게 되며 체내에 축적되어 있던 triacylglycerol에서 유도된 fatty acid의 mobilization과 utilization이 증가하며 간은 fat oxidation 과정을 거쳐서 long-chain fatty acid로부터 케톤체(ketone body)를 생산하게 되는데 이렇게 생산된 케톤체, 즉 acetoacetate, acetone, β hydroxybutyrate는 뇌, 신장, 근육기관, 폐와 같은 간 이외의 장기에서 주요 에너지원으로 쓰이게 된다.^{14, 15} 이러한 케톤체는 매우 효율적으로서, 예를 들면 100g의 glucose가 10.7kg 정도의 ATP를 만들어 내는데 비하여 100g의 β hydroxybutyrate는 12.7kg, acetoacetic acid는 11.4kg의 ATP를 만들어 내게 된다.¹⁶ 또한 이 케톤체는 세포막을 자유스럽게 통과하므로 동맥혈중 acetoacetate와 β hydroxybutyrate의 비는 간세포내의 mitochondrial NAD와 NADH의 비를 반영하기 때문에 동맥혈에서 측정된 케톤체를 이용하여 구한 케톤체비(arterial ketone body ratio, AKB)는 간의 에너지 대사기능을 반영할 수 있다고 알려져 있고 이 값이 낮으면 다장기 부전증 등으로 인하여 백서에 있어서도 생명유지에 치명적이다.

이에 저자는 술전 금식이 대량 간 절제술 후의 생존에 영향을 줄 수 있는지 연구하였다. 이러한 연구가 임상적용의 가능성을 가질 수 있다면 대량의 간 절제가 필요한 환자들에게 새로운 희망을 가지게 할 수 있으리라고 생각된다.¹⁷⁻¹⁹

대상 및 방법

1. 연구재료

7주령의 웅성 specific pathogen-free Sprague-Dawley rat을 대상으로 하였다. 쥐들은 24℃의 온도로 유지되는 동물 사육장에서 표준사료(대한, 청원)를 이용해서 키워졌으며 실험 10일전에 본 연구실에 반입되어 적응기간을 거친 후 실험에 쓰였다.

2. 수술방법

Ethyl ether를 이용하여 흡입마취를 시킨 다음 횡행절개를 하여 복강내 간이 잘 보이도록 등뒤에 받침목을 받치고 간을 횡격막에 부착시키는 suspensory ligament 와 falciform ligament를 수술용 가위를

이용하여 횡격막에서 분리시켰다. Median lobe와 left lateral lobe를 기시부에서 실을 이용하여 결찰한 다음 가위를 이용하여 잘라내었다. Right lobe은 하대정맥에 너무 가깝지 않도록 결찰하면 엽을 제거하지 않아도 위축이 와서 90% 간 절제술이 이루어지며 급성 간부전이 만들어지게 된다.²⁰ Nylon 봉합사를 이용하여 복부 전 층을 한층으로 봉합하였다.

3. 실험방법

가. 생존곡선 연구

80마리 백서를 술전 48시간 금식군과 식이군으로 나누어 각각에서 90% 간 절제술을 시행 후 시간별 생존율의 자료를 확보하였다.

나. 생화학 검사와 간의 재생능력 평가

100마리 백서를 술전 48시간 금식군과 정상적으로 식이를 한 식이군으로 분리하였다. 금식에 들어가 직전과 90% 간 부분 절제술 직전, 그리고 수술이 끝난 시각으로부터 6시간, 12시간, 24시간, 48시간 경과 후에 각각의 실험군에서 4-12마리씩의 백서에서 검체를 채취하였다. 재 개복을 위하여 ethyl ether로 흡입마취를 한 후에 복부를 절개, 복부 대동맥에서 22 gage needle을 삽입하여 10cc 정도의 피를 얻어서 일반혈액화학검사와 동맥혈 케톤체양 측정검사를 시행하여서 일반혈액화학검사를 통하여는 혈중 당의 변화, blood urea nitrogen, creatinine, ammonia 수치 등을 측정하였고 케톤체 측정검사를 통하여는 체내에 존재하는 3개의 케톤체인 β hydroxybutyrate, acetone, acetoacetate 중 측정이 가능한 β hydroxybutyrate 와 acetoacetate의 총량을 구하였다.^{21, 22} 혈액 채취중 백서는 저혈량성 쇼크로 사망하게 되며 남아있는 미상엽을 하대정맥의 왼쪽을 경계로 하여 미세수술가위를 이용하여 자른 후 무게를 측정하였다.

4. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 측정

시간에 따른 간 조직에서 재생능력을 파악하기 위하여 재생능력을 정량할 수 있는 방법들중의 하나인²³⁻²⁵ PCNA 에 대한 검사를 시행하여 90% 간절제 후 유발된 급성 간 부전모델에서 실제 남아있는 간에서의 재생능력을 보았다.

가. 조직 슬라이드 제작

미상엽을 통상적인 포르말린 고정과 포매를 거친 조직을 박절하여 microprobe 용 유리 슬라이드에

부착시킨 후 60 C 의 oven에서 30분간 가열시키고 slide를 Xylene I solution 에 5분, Xylene II solution 에 5분, Xylene III solution 에 5분 담구어 탈파라핀 한 후 100% ethanol에 1분, 90% ethanol에 1분, 80% ethanol에 1분, 70% ethanol에 1분간 담근 후 증류수로 2분간 세척하였다.

나. 면역조직 화학 염색

슬라이드를 PBS solution으로 3번 세척해 낸 후 methanol에 0.3%의 농도로 H₂O₂를 첨가하여 -20℃에서 10분간 놓아두었다. PBS solution으로 3번 세척해 낸 후 1% BSA로 blocking을 30분간 시행한 후에 LBS solution으로 3번 세척해 낸 후 anti-PCNA antibody를 PBS solution에 1:50으로 희석하여 1시간 동안 놓아둔 후 PBS solution으로 3번 세척해 낸 후 anti-mouse IgG antibody인 secondary antibody를 PBS solution에 1:200으로 희석하여 30분간 놓아두었다. PBS solution으로 3번 세척해 낸 후 ABC reagent를 PBS solution 에 1:200으로 희석하여 실온에서 30분간 놓아두었다. 1mg/ml 농도의 DAB solution을 100mM Tris-Cl (pH 7.2) 에 섞은 후 H₂O₂를 0.03%의 농도가 되게 섞어주었다. PBS solution을 이용하여 마친 후 Balsam mounting을 하였다.

5. 동맥혈 케톤체 정량 분석

동맥혈 케톤체의 측정 방법은 heparin 처리된 주사기로 동맥혈 5ml를 채혈하여 즉각 5ml의 냉각 10% perchloric acid와 혼합한 후 10,000G로 15분간 원심분리한다. 그 상층액을 냉각 69% potassium carbonate와 혼합한 다음 0℃~4℃에서 10,000G로 재원심분리하여 얻어진 상층액을 Ketorex-340에 넣어 공식을 이용하여 acetoacetate 와 β hydroxybutyrate의 총 양을 구하였다.

6. 통계적 검정

SPSS version 8.0을 이용해서 통계적 검증을 하였다. 백서의 생존곡선은 수술후 2시간씩의 간격을 두고 확인하여 Kaplan-Meier법과 Mann-Whitney법을 이용하여 분석하였고 이들의 의의는 Log-rank test를 이용하여 분석하였다. 또한 술후 생존시간에 대하여는 중간값 \pm 표준오차를 이용하였고 다른 나머지의 검사수치에 대하여는 평균값 \pm 표준편차와 같은 방법으로 표기하였고 신뢰도를 95%로 잡아

서 Student's t test와 one way ANOVA test를 이용하여 모든 시점에서 통계학적인 의의를 구하였으며 각 검사들 사이의 상관관계 분석을 위한 통계적 기법으로는 Pearson correlation analysis를 적용하였다.

결과

1. 생존율

술전에 48시간 금식을 시킨 백서군의 수술후 생존기간의 중간값은 53.0±3.7 시간이었고 술전까지 식이를 시킨 백서군의 생존기간 중간값은 34.0±1.7 시간으로서 수술 전에 금식을 시키는 것이 통계적으로 유의하게 증가된 생존기간을 보였다 (P=0.0008). 특히 술전까지 식이를 시킨 백서군은 술후 24시간이 경과하는 이후에는 사망률이 급격히 증가하여 72시간 이내에 대부분의 백서가 사망하는 추세를 보여 72시간 이상 장기 생존한 백서는 2마리(5%)에 불과하였으나 술전 금식군은 월등히 증가된 생존율을 보여 72시간 이상 생존한 백서가 14마리(35%)였다. (Fig. 1)

2. 동맥혈 케톤체양과 케톤체비 검사

술전에 금식을 시키기 시작하면 동맥혈 케톤체의 양은 급격히 증가하여 수술시점까지 가파른 상승세를 보이며 이 수치는 수술시점을 고비로 급격히 감소하게 된다. 이때 대조군인 술전 식이군의 동맥혈

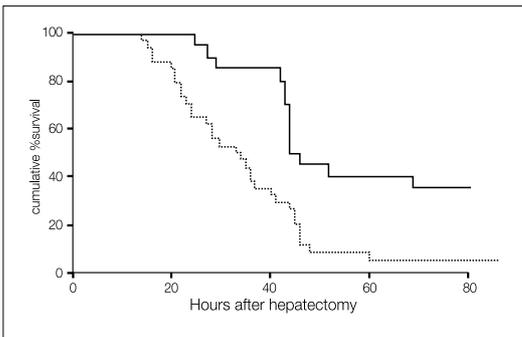


Fig. 1 Survival rates in liver failure. Fasting group(solid line) shows better survival than feeding group(dotted line). The mean survival time of fasting group is 53.0±3.7 hours(n=40) and the mean survival time of feeding group is 34.0±1.7 hours(n=40). These results have statistical significance (p=0.0008). At postoperative 72 hours, the number of survival rat is 14 in fasting group and 2 in feeding group.

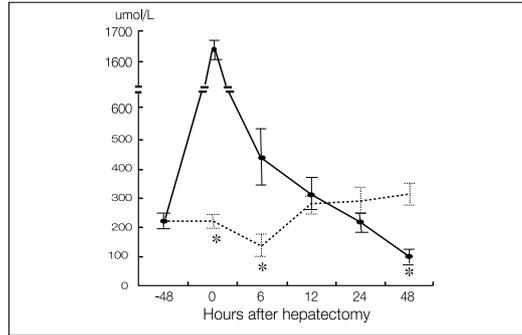


Fig. 2 Comparison of ketone body amounts between groups. Solid line represents fasting group and dotted line represents feeding group. Each point represents mean ± standard error. * shows statistical significance at that point(p<0.05) using T-test.

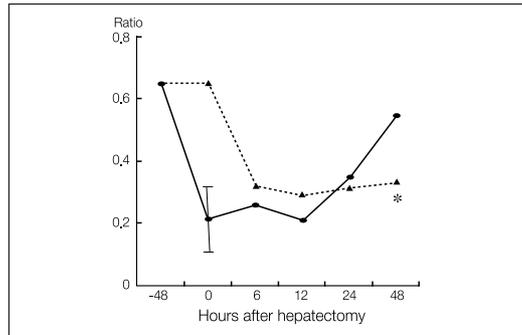


Fig. 3 Comparison of ketone body ratio. Solid line represents fasting group and dotted line represents feeding group. Each point represents mean ± standard error. * shows statistical significance at that point(p<0.05) using T-test.

케톤체 양은 당연히 정상범위를 유지하게 되며 이 기간의 케톤체의 양적 차이는 통계학적인 의의가 있는 수치였다. (p=0.0001) 술전 금식군의 동맥혈 케톤체의 양은 수술 후 급격히 감소하는 것을 볼 수 있는데 비하여 술전 식이군의 케톤체양은 술전과 술후에 증감 폭이 통계적인 의미가 없었다. (Fig. 2)

동맥혈 케톤체 비는 수술 후에 양쪽 군에서 모두 급격히 감소하였으나 수술 후 24시간을 경과로 술 후 48시간에는 술전 금식군 에서 대조군에 비하여 의미있게 빨리 회복되어 가는 현상을 볼 수 있었다. (p=0.032) (Fig. 3)

3. 혈중 당의 변화

양군 모두에서 수술 후에는 혈당이 감소하는 소견

술전 음식이 90% 간 절제술로 유도된 급성 간부전 백서의 생존에 미치는 영향

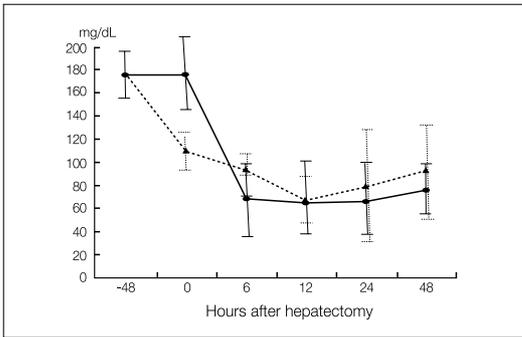


Fig. 4 Comparison of blood glucose level. Solid line represents fasting group and dotted line represents feeding group. Each point represents mean \pm standard error. There is no statistical significance at any point.

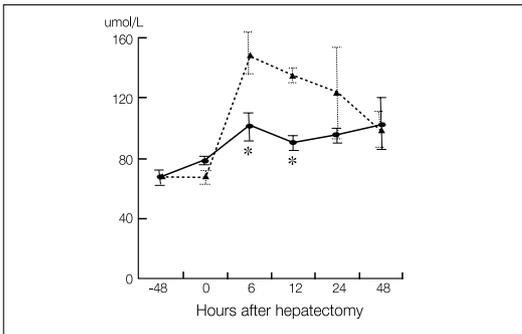


Fig. 5 Comparison of blood ammonia level. Solid line represents fasting group and dotted line represents feeding group. Each point represents mean \pm standard error. * shows statistical significance at that point ($p < 0.05$) using T-test.

을 보였고 수술 후 12시간 후에는 점차 증가하는 양상을 보였으나 양군의 차이는 통계학적인 의의가 없었다. ($p > 0.05$) (Fig. 4)

4. 혈중 ammonia와 BUN, creatinine 의 변화

양군 모두에서 수술 직후부터 혈중 ammonia의 상승이 있었지만 특히 술전 식이군에서는 증가폭이 더욱 컸으며 통계학적인 의의가 있었다. ($p = 0.046$) (Fig. 5)

혈중 BUN의 수치는 술전 식이군에서 수술 후 많이 증가한데 비하여 술전 급식군은 수술 후 48시간에는 떨어지는 소견을 보였고 혈중 creatinine도 수술 후 48시간에는 술전 식이군에서 급격한 상승을 보였으며 수술 후 48시간의 이 두 값은 통계학적인 의의가 있게 술전 급식군에서 낮게 측정되었다. ($p < 0.05$) (Fig. 6, 7)

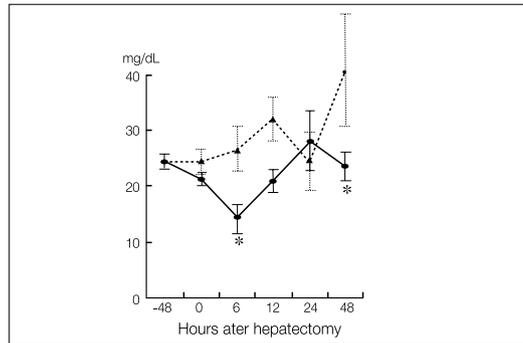


Fig. 6 Comparison of BUN level. Solid line represents fasting group and dotted line represents feeding group. Each point represents mean \pm standard error. * shows statistical significance at that point ($p < 0.05$) using T-test.

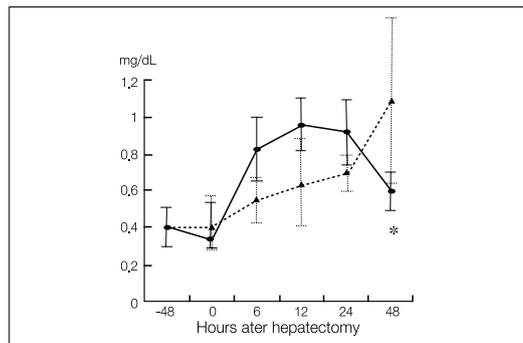


Fig. 7 Comparison of creatinine level. Solid line represents fasting group and dotted line represents feeding group. Each point represents mean \pm standard error. * shows statistical significance at that point ($p < 0.05$) using T-test.

이상에서 볼 때 간부전으로 인하여 단백질의 중간 대사물질인 ammonia가 체내에 축적되는 현상과 신장기능의 악화를 술전 급식군에서 보다는 술전 식이군에서 뚜렷이 볼 수 있었다. 특히 신장기능은 술전 식이군의 사망이 급격히 증가되는 수술 후 24시간에서 48시간 사이에 빠르게 악화되는 양상을 보였다.

5. 수술 후 시간에 따른 간 무게의 변화와 수술 후 PCNA antibody staining 의 변화.

간의 재생능력을 보기 위하여 시행한 식이군과 급식군의 체중과 간중량 비의 무게 비는 양쪽 군에서 시간이 경과함에 따라서 점차 증가하는 양상을 보였으나 양쪽 군 서로의 통계학적인 차이는 없었다. (Fig. 8) 수술 후 시간별로 얻은 간 미상염의

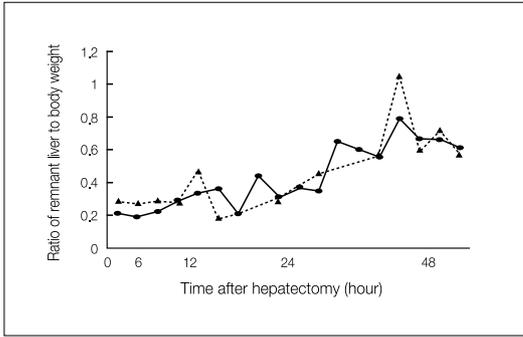


Fig. 8 Comparison of ratio of remnant liver to body weight in groups with fasting and feeding. Ratio is increasing in both groups. There is no statistical significance between two groups. The number of rat in each time is from 9 to 17. Solid line represents fasting group and dotted line represents feeding group.

로 PCNA 염색을 시행하였으며, (Fig. 9) 수술 후 24 시간까지는 PCNA의 발현이 매우 적게 나타나서 통계적으로 의의를 가질 수 없었고 수술 48시간에 PCNA 염색후 200 배율에서 염색되는 세포의 갯수는 식이군 에서는 35.7 ± 22.1 개였고 금식군 에서는 45.8 ± 24.6 이었으나 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. ($p=0.476$) (Fig. 10)

고찰

본 논문은 백서를 대상으로 90% 간 절제로 유발된 급성 간부전증 에서 술전 금식이 어떠한 영향을 주는가에 대한 연구이다. 연구자는 수술 전에 48시간 금식을 시킨 군과 대조군인 계속 식이를 시킨 군으로 나누고, 이러한 금식이 90% 간 절제술후 백서의 생존시간 향상과 장기 생존을 증가에 확실한 효과가 있는 것인가를 밝히고자 하였다. 술후 48시간까지 추적하여 분석한 생존곡선 및 각종 생화학 검사 자료를 얻어 보고한 결과 중에서 특히 동맥혈 케톤체 비의 차이가 술 후 24시간을 경계로 48시간 후에는 금식군에서 먼저 회복이 되어가는 현상은 매우 특이한 결과이며 케톤체는 술전 금식으로 인하여 급격히 증가하였다가 수술후 감소하였고 이러한 변화를 술전 식이군에서는 볼 수 없었다.

이러한 결과를 가져올 수 있는 가능성으로서는 아직 확실히 밝혀진 것은 아니지만 술전 금식으로 인하여 충분히 증가된 혈중 케톤체의 양은 수술 후 급

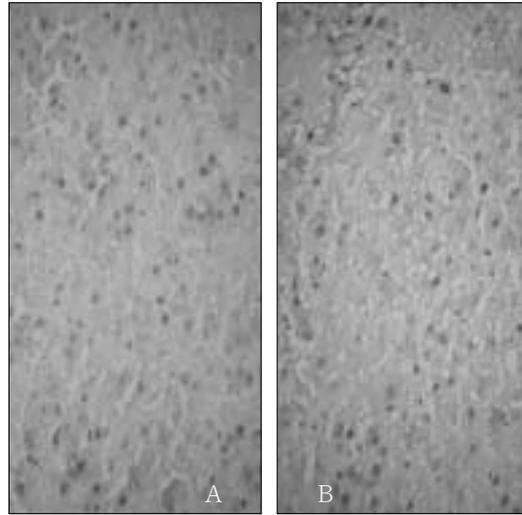


Fig. 9 Immunohistochemical PCNA expression in remnant omental lobe of liver after postoperative 48 hours. There is no statistical significance between two groups($p=0.476$). ABC method, original magnification, X200 Note : dark brown staining is PCNA A.: Feeding group, B.: Fasting group

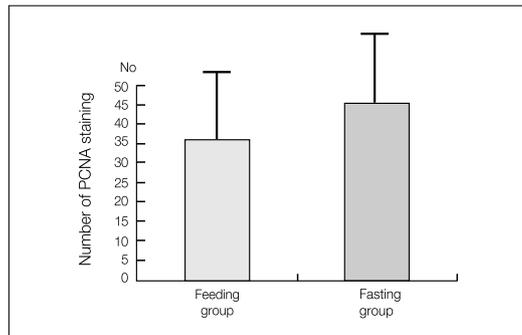


Fig. 10 Number of PCNA expression in groups with fasting and feeding after postoperative 48 hours. The number of fasting group is 45.8 ± 24.6 and feeding group is 35.7 ± 22.1 . But there is no statistical significance between two groups($p=0.476$).

성 간부전상태에 빠진 백서에서 에너지원으로서 케톤체들이 이용되어 백서의 생존시간증가 및 장기 생존에 좋은 영향을 주는 원동력이 되는 것이 아닐까하는 추측이 가능하다고 생각된다. 술전 금식군이나 술전 식이군의 혈당의 차이가 수술 후 48시간까지의 추적에서 전혀 통계학적인 차이를 보이지 않는다는 사실은 저혈당 상태에서는 에너지원으로

술전 금식이 90% 간 절제술로 유도된 급성 간부전 백서의 생존에 미치는 영향

케톤체가 우선적으로 이용이 될 것이기 때문이다.²⁶ 실제 인체에서 대량 간 절제 후에 투여되는 고단위 당분 수액이나 혈당 조절을 위한 인슐린의 투여는 지방조직으로부터의 지방산의 유리를 막을 수 있기 때문에 이의 사용에 대한 재고가 이루어 져야 한다고 주장하는 보고가 있음도 주지의 사실이다.²⁷

술전 금식군에서는 이미 술전에 지방 산화를 이용하여 에너지 대사를 하는 쪽으로 적응이 되어 있는 상태에서 술후 증가되어 있는 케톤체를 에너지 대사에 적극적으로 이용하여 케톤체의 양이 빠른 속도로 감소하게 되지만 술전 식이군에서는 정상적인 당대사를 이용한 에너지 대사에서 갑자기 간부전상태에 빠지게 되어 케톤체의 생성이 안되므로 근육에서의 단백질 분해가 증가할 것으로 생각되며²⁸ 이때 생성되는 amino acid는 간 기능이 정상일 경우는 간에서 대사되면서 당 생성에 원료로 쓰이지만 간 부전상태에서는 대사되지 않은 상태로 혈중에 축적되게 되고 혈중 암모니아도 증가하게 되며 체내의 산성화가 촉진되게 된다.

Ozawa는 그의 Redox theory에서 간부전상태가 오면 NAD/NADH ratio가 매우 감소한다고 하였으며 비정상적인 양의 NADH가 mitochondria 내에 축적된다고 하였다. 비정상적으로 많이 축적된 NADH는 간의 mitochondria에서 TCA cycle의 순환속도를 조절하는 citrate synthase의 활성을 막아 ATP 생산을 저해하고 pyruvate에서 acetyl CoA를 만들어 TCA cycle을 돌리는 pyruvate dehydrogenase의 활성을 막아서 혈중 glucose가 에너지 대사에 사용되지 못하게 한다. 이러한 ATP의 부재는 간 세포에게 악영향을 미치고 생체내 대사작용과 다른 장기의 기능도 나빠지는 원인이며 지속되면 세포막의 이온펌프기능이 마비되면서 생체내의 세포들은 더 이상 생명을 유지할 수 없게 된다. 그리고 심한 간부전 상태에서는 축적된 아미노산과 젖산들은 대사 불균형과 대사성 산증으로 이어져 간성 혼수, 다 장기 부전상태로 빠지게 되며 더 이상의 에너지 대사를 하지 못하는 상태가 된다. 본 연구자의 실험에서도 동맥혈 케톤체비는 술전 식이군에서 술후 48시간까지도 계속 낮게 나타나는 반면 술전 금식군에서는 술후 24시간을 경계로 하여 술후 48시간에서는 통계적으로도 의의 있게 간 기능의 회복과 좋

은 생존율을 보였다. 혈중 암모니아 수치는 술전 금식군에서 의미있게 낮았으며 혈중 BUN, creatinine 수치도 술후 24시간 이후에는 대조군에 비하여 회복되는 양상을 보였다. 이상은 술전 금식군에서의 생존율의 증가와 함께 간기능의 회복되는 양상과 신장기능의 호전 등이 같이 나타나고 있음으로서 생존율의 증가의 원인이 간 기능을 비롯한 다른 여러 장기의 기능회복에 있는 것으로 보이며 금식군에서 72시간 이상 장시간 생존한 예가 35%로 식이군의 5%보다 높은 이유로 생각된다. 이러한 결과는 70% 간 절제술에서와 같이 완전한 급성 간부전을 가져오지 않는 상태에서는 볼 수 없는 현상이다.^{29, 30}

간 절제 후에 간의 재생에 케톤체가 영향을 미친다는 보고는 많지만 아직 그 기전에 대해서는 정확히 밝혀지지 않고 있다. 그러나 간 경화를 가지고 있는 백서에서 간 부분 절제술을 시행했을 때는 정상간에 비하여 혈중 케톤체 양이 적고 간 재생능력도 떨어지는 보고³¹등으로 보아 케톤체와 간 재생과의 연관성은 있는 것으로 보인다. 저자들이 간 재생을 보기 위하여 수술 후 시간별로 측정된 체중과 잔존 미상엽의 무게 비는 술전 금식군과 식이군 사이에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않으면서 양군 모두에서 약간씩 증가하는 현상을 보였으나 여기에는 간 재생으로 인한 무게의 증가 뿐 아니라 남아있는 미상엽의 울혈 등에 의한 무게증가로 오차가 발생할 부분이 많았다. 좀 더 정확히 간의 재생능력을 측정하기 위한 PCNA 염색을 시행하였고 비록 통계학적인 의의는 없었으나 금식군에서 간 재생이 더 좋은 것으로 나타나서 간 재생에도 수술 전 금식이 긍정적인 영향을 미칠 수 있다는 것에 대한 연구는 앞으로도 계속 진행되어야 할 것으로 사료된다.^{32, 33} 또한 술전에 금식으로 인한 케톤혈증이 간의 재생에 도움을 주는가에 대한 연구와 이 기전에 대한 연구도 필요하다.^{34, 35}

본 연구에서 180여 마리의 백서를 대상으로 한 실험결과 간 절제 수술 전 금식은 90% 간 절제 수술 후 유발된 백서에서의 간부전 모델에서의 생존율을 의미있게 증가시키고 있으며 이러한 생존율의 증가는 수술 전 금식으로 유발된 케톤체의 증가가 한 원인일 것으로 추정된다.

요약

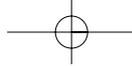
(목적) 생체에서 대량 간 부분 절제 후에 나타나는 급성 간부전은 사망률이 매우 높은 치명적인 상태이나 일단 회복되면 대부분의 경우에 후유증 없이 완전히 회복되기 때문에 그 기전에 대한 이해는 매우 중요하다고 할 수 있다. 저자들은 90% 간 절제를 시행한 백서 모델에서 술전 금식이 술후 예후에 영향을 미치는지 조사하고 또한 술후 일어나는 케톤체비와 양의 변화, 간기능 및 신장기능의 변화를 관찰해 보고자 하였다. (대상 및 방법) 7주령의 웅성 specific pathogen free Sprague-Dawley rat 180마리를 대상으로 하였다. 80마리는 40마리씩 수술 전 48시간 금식군과 식이군으로 나누어 90% 간 절제를 시행 후 Kaplan-Meier법을 이용하여 생존곡선을 그렸다. 나머지 100마리는 50마리씩 수술 전 48시간 금식군과 식이군으로 나누어 90% 간 절제를 시행 전 48시간과 수술직전, 수술 시행 후부터 6시간, 12시간, 24시간, 48시간 시점에서 복부 대동맥을 통하여 피를 얻어서 동맥혈 케톤체양과 케톤체비, 혈당, ammonia, BUN, creatinine 측정검사를 시행하였고 T-test와 Mann-Whitney test 등을 이용하여 통계검정을 하였다. (결과) 간 절제술 후 생존시간을 비교해본 결과 48시간 금식군은 생존기간 중간값이 53.0 ± 3.7 시간, 식이군은 34 ± 1.7 시간으로 통계적으로 유의한 차이가 있었고($P=0.0008$) 수술 후 72시간 이상 장기 생존한 백서도 술전 금식군이 14마리(35%)인 반면 술전 식이군은 2마리(5%)에 불과하였다. 간 절제술후 시간 경과에 따른 동맥혈 케톤체비의 변화를 조사한 결과 술후 24시간 이후에는 술전 금식군에서 먼저 간 기능의 회복이 관찰되었고 간 절제술후 시간 경과에 따른 동맥혈 케톤체양의 변화를 조사하여 본 결과 술전 금식군에서 급격한 케톤체의 증가가 관찰되었고 술후 점차 감소하는 추세를 보인 반면 술전 식이군에서는 별다른 변화를 볼 수 없었다. 혈당은 술전 금식군과 식이군에서 모두 감소하는 양상을 보였다. Ammonia는 술전 식이군에서 많은 증가를 보여 간 기능의 저하와 근육에서 단백질 분해가 많은 것을 시사하였고, BUN과 혈중 creatinine도 술전 식이군에서 증가된 양상을 보여 간 기능과 함께 신장기능이 저하된 소견을 나타내었다. (결론) 수술 전 금식

은 90% 간 절제술을 시행한 백서의 간부전 모델에서 백서의 생존에 도움을 주며 이것은 수술 전 금식시에 체내에서 만들어진 동맥혈 케톤체의 증가가 한 원인일 것으로 보인다.

참고문헌

1. Riegler JL, Lake JR. Fulminant hepatic failure. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1057-1083
2. Takahashi T, Malchesky PS, Nose Y. Artificial liver-state of the art. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1327-1340
3. Nakatani T, Ozawa K, Asano M. Changes in predominant energy substrate after hepatectomy. *Life Sci* 1981; 28: 257-264
4. Caruana JA, Sunby C, Camara DS. Rapid alterations in substrate profiles after partial hepatectomy in the rat. *Arch Surg* 1984; 119: 437-441
5. Birkhahn RG, Awad S, Klaunig JE. Interaction of ketosis and liver regeneration in the rat. *J Surg Res* 1989; 47: 427-432
6. Petenusci SO, Freitas TC, Roselino ES. Glucose homeostasis during the early stages of liver regeneration in fasted rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 222-228
7. Nakatana T, Ozawa K, Motokazu A. Differences in predominant energy substrate in relation to the resected hepatic mass in the phase immediately after hepatectomy. *J Lab Clin Med* 1981; 97: 887-898
8. Joseph Caruana, Carl Sunby, Daniel Camara, Hao Chen, Gerald Schneegerger. Rapid alterations in substrate profiles after partial hepatectomy in the rat. *Arch Surg* 1984; 119: 437-441
9. Zieve L, Anderson WR, Lindblad S. Course of hepatic regeneration after 80% to 90% resection of normal rat liver. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 331-336
10. Gaub J, Iverson J. Rat liver regeneration after 90% partial hepatectomy. *Hepatology* 1984; 4: 902-904

11. Saint-Aubert B, Vic P, Brissac C, Bories P, Humeau C, Joyeux H, Solassol C. Hepatic regeneration in the rat after subtotal (90%) hepatectomy treated with testosterone. *C R Seances Acad Sci D* 1980; 291(7):653-655
12. Vic P, Saint B, Bories P, Bonardet A, Descomps B, Humeau C, Joyeux H. Complete liver regeneration in one-stage 90% hepatectomized rats treated with testosterone. *Hepatology* 1982; 2(2): 247-248
13. 이혁상. 간암의 외과적 치료. *대한의학협회지* 1992; 35(1): 43-48
14. Nakatani T, Ozawa K, Anano M, Ukikusa M, Kamiyama Y. Changes in predominant energy substrate after hepatectomy. *Life Sci* 1981; 28: 257-264
15. Lopez-Luna P, Olea J, Herrera E. Effect of starvation on lipoprotein lipase activity in different tissues during gestation in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1215(3): 275-279
16. J. G. Salway. *Metabolism at a glance*, Blackwell scientific publications, 1994, pp 72-84
17. Okamoto E, Yamanaka N, Oriyama T, Tomoda F, Kyo A. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Cancer Treat Res* 1994; 69: 293-299
18. Tanaka N, Yamanaka N, Toyosaka A. Results of surgical treatments of primary hepatocellular carcinoma: some aspects to improve long-term survival. *World J Surg* 1984; 8(3): 360-366
19. Yamanaka N, Tanaka N. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 1984; 95(5): 586-592
20. Gaub J, Iverson J. Rat liver regeneration after 90% partial hepatectomy. *Hepatology* 1984; 4: 902-904
21. Kazue Ozawa, Masayuki Y. The redox theory in evolution. *Journal of HBP Surgery* 1994; 30: 205-214
22. Newgard C, Hirsch LJ, Foster DW. Studies on the mechanisms by which exogenous glucose is converted into liver glycogen in the rat. *J Biochem* 1983; 258: 8046-8052
23. de Jong KP, Brouwers MA, Huls GA, Dam A, Bun JC, Wubbena AS, Nieuwenhuis P, Slooff MJ. Liver cell proliferation after partial hepatectomy in rats with liver metastases. *Anal Quant Cytol Histol* 1998; 20(1): 59-68
24. Eguchi S, Kamlot A, Ljubimova J, Hewitt WR, Lebow LT, Demetriou AA, Rozga J. Fulminant hepatic failure in rats: survival and effect on blood chemistry and liver regeneration. *Hepatology* 1996; 24(6): 1452-1459
25. Assy N, Gong Y, Zhang M, Pettigrew NM, Pashiniak D, Minuk GY. Use of proliferating cell nuclear antigen as a marker of liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *J Lab Clin Med* 1998; 131(3): 251-256
26. David Sabiston. *Textbook of surgery*, W.B. Saunders company, pp. 65, 1997
27. Nakatani T, Ozawa K, Asano M. Differences in predominant energy substrate in relation to the resected hepatic mass in the phase immediately after hepatectomy. *J Lab Clin Med* 1981; 97(6): 887-898
28. David Sabiston. *Textbook of surgery*, W.B. Saunders company, pp. 137, 1997
29. Paul Schofield, David McLEES, David Myles, Mary Sugden. Ketone-body metabolism after partial hepatectomy in the rat. *Biochem. J* 1985; 231: 225-228
30. Paul Schofield, Timothy French, Mary Sugden. Ketone-body metabolism after surgical stress or partial hepatectomy. *Biochem. J* 1987; 241: 475-481



31. Nakano K, Chijiwa K, Kameoka N. Impaired hepatic ketogenesis and regeneration after partial hepatectomy in cirrhotic rats. *Eur Surg Res* 1994; 26(4): 257-265
32. Ronald B, Salar A, James K, Neil T. Interaction of ketosis and liver regeneration in the rat. *J Surg Res* 1989; 47: 427-432
33. Eguchi S, Kamlot A, Ljubimova J, Hewitt WR, Lebow LT, Demetriou AA, Rozga J. Fulminant hepatic failure in rats: survival and effect on blood chemistry and liver regeneration. *Hepatology* 1996; 24(6): 1452-1459
34. Hong-Shiee Lai, Wei-Jao Chen. Alterations of remnant liver carnitine palmitoyltransferase I activity and serum carnitine concentration after partial hepatectomy in rats. *J Surg Res* 1995; 59: 754-758
35. Schofield PS, French TJ, Sugden MC. Ketone body metabolism after surgical stress or partial hepatectomy. Evidence for decreased ketogenesis and a site of control distal to carnitine palmitoyltransferase I. *Biochem J* 1987; 241(2): 475-481

