

개에서 Propionyl Promazine과 Ketamine HCl의 투여 및 대퇴골두절단술이 림프구 유약화능에 미치는 영향

延星燦·權五鏡·南治州
서울大學敎 獸醫科大學

서 론

체내의 세포성 면역의 저하는 사람과 동물에 있어서 수술후의 감염, 종양의 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있다.^{7,8,10} Bruce와 wingard⁹는 수술후 감염의 진행이 빨라졌다고 보고하였으며, 사람에게 마취의 사들이 다른 의사에 비하여 악성림프종에 시달리는 경우가 많고 특히 여자 마취의사들의 경우는 불임과 유산의 비율이 높다고 하였다.¹⁰

전신마취와 수술¹¹, 비타민 결핍¹² 및 수송¹³ 등은 사람과 동물체내의 세포성 면역능을 감소시키는 것으로 보고되고 있다. Kanto 등¹⁴은 halothane 전신마취후 단시간에 있어서는 림프구 유약화능에 큰 영향을 미치지 않는다고 하였으며, Cullen과 Belle¹⁵는 수술후 림프구 유약화능의 급격한 감소는 조직손상의 정도에 크게 영향을 받으며, 마취제의 종류나 마취 방법과는 무관하다고 하였다. 그러나 Formeister 등¹⁶은 pentobarbital sodium이 세포면역능의 감소에 중대한 영향을 미친다고 하였다. Medleau 등¹⁷은 난소 자극절제술을 실시하였을 때 림프구 유약화능이 수술직후 급격히 감소되었다가 24시간 경과후 거의 정상수준으로 회복되었다고 하였다. 中西 등¹⁸은 개흉술 실시후 감소된 림프구 유약화능이 수술후 3주 이후에나 정상수준으로 회복하였다고 하였다.

림프구 유약화 반응은 세포성 면역을 측정하는 방법의 하나로 널리 사용되고 있다.^{19,20,21} 림프구는 각종 mitogen의 비특이적인 자극에 의하여 아세포화하며 이러한 림프구의 증식능은 림프구의 기능과 연관이 있어 림프구 기능의 시험관내 검사법의 하나로 이용되고 있다. 림프구 유약화능을 측정하는 방법

은 전혈로부터 림프구를 분리 배양하면서 mitogen으로 자극시키는 방법²²과, 전혈을 그대로 배양해서 자극시키는 방법이 있다.¹⁴ 전자는 노동력과 시간 그리고 많은 양의 혈액이 필요해 자견이나 소형견종에서는 적용하기 어려운 단점이 있다. 후자의 전혈을 이용한 방법은 이와같은 단점을 해소하고, 여러 시료를 소량의 혈액으로 측정할 수 있는 장점이 있다.

Propionyl promazine은 phenothiazine 유도체 약물로 진정제나 전마취제로 소동물임상에서 널리 사용되고 있다.^{4,19} Phenothiazine 유도체 약물들은 동물의 의식을 유지하는데 중요한 역할을 하는 중추신경계의 dopamine receptor를 차단함으로써 뇌간과 대뇌피질로의 자극전달을 억제하여 진정효과를 나타낸다.⁴ Propionyl promazine이 심맥관계에 미치는 영향으로 중추신경계에서는 증압중추를 억압하고, 말초신경에서는 α -adrenergic receptor를 차단함으로써 말초혈관을 확장시켜 혈압의 저하를 일으킨다.⁴

Ketamine HCl은 phencyclidine계의 근육 및 정맥 주사용 해리성 전신마취제로서 비교적 안전영역이 높아 소동물임상에 많이 사용되고 있다.^{24,25} ketamine HCl은 다른 마취제와 달리 심장 및 호흡을 억압하지 않고 진통효과가 높으며,²⁷ 항부정맥 작용¹¹과 기관지 평활근을 이완시키는 등¹⁹의 여러 이로움점 때문에 저혈량성 shock이나 전신상태가 좋지 않은 환축에서 많이 이용되고 있다.²⁷

개에서 마취 및 수술과 세포면역능과의 관계에 관한 지금까지의 타 연구자의 보고에는 마취제로서는 pentobarbital sodium과 halothane을, 수술에서는 난소자극절제술과 개흉술 뿐이다. 소동물임상에서 진정제가 많이 활용되고 있으나 이들 진정제가 세포면

역능에 미치는 영향에 관한 논문은 접하지 못하고 있다. 진정제, 마취제 및 이들의 병용투여로 유도되는 마취하의 수술이 세포면역능에 어느정도 영향을 주는지 비교 검토해 볼 필요가 있다고 사료된다.

본 실험은 개에서 널리 사용되고 있는 진정 및 전 마취제인 propionyl promazine과 해리성 전신마취제인 ketamine HCl, 이들의 병용투여로 유도되는 전신 마취 그리고 전신마취하의 대퇴골두절단술이 림프구 유약화능에 미치는 영향을 비교 검토하기 위해 수행되었다.

재료 및 방법

실험동물: 실험동물은 임상적으로 건강하다고 인정되는 생후 1년 이상의 체중 3~5kg 내외의 소형 잡종견 16두였다. Propionyl promazine 투여군, ketamine HCl 투여군, propionyl promazine/ketamine HCl 병용 투여군 및 propionyl promazine/ketamine HCl 병용 투여후 대퇴골두절단술군으로 나누어 암·수구별없이 각각 4두씩 배치하여 기초사육한 후 실험에 사용하였다(Table 1).

Table 1. Design of Experiments

Group	No. of dogs
Propionyl promazine	4
Ketamine HCl	4
Propionyl promazine+ketamine HCl	4
Propionyl promazine+ketamine HCl + Osteotomy of Femoral Head	4

진정 및 마취: 진정제로 propionyl promazine(Combelen[®], 한국바이엘화학)을 체중 kg당 0.5mg으로, 마취제로는 ketamine HCl(Ketala[®], 유한양행)을 체중 kg당 20mg으로 각각 근육주사 하였다. 진정제와 마취제 병용 투여군에서는 진정제 투여 10분후에 마취제를 투여하였다.

대퇴골두절단술: 실험견을 propionyl promazine으로 전마취시킨 후 10분 후에 ketamine HCl를 투여하여 전신마취시켰다. 수술시 실험견은 횡와자세로 고정하고 수술부위의 소독은 70% alcohol과 2% povidone iodine으로 하였다. 수술방법은 전외측접근법에 준하였다.⁵⁾

피부는 대전자 전연을 중심으로 원위쪽과 근위쪽

으로 각각 3~5cm를 절개하였다. 대퇴근막 및 대퇴근막장근을 절개하고 주위 결체직을 둔성분리하여 배측으로는 중둔근과 심둔근, 외측으로는 외측광근 그리고 내측으로는 대퇴직근에 의해서 경계되는 삼각형 부분을 노출시켰다. 관절낭을 절개한 후 만곡가위나 외과수술도를 넣어 원인대를 절단하고, 후지를 외측으로 90° 외전시켜 골두를 완전히 노출시켜 골절단기로 절단하였다. 골편이나 거친면들을 rongeur를 사용하여 매끄럽게 한 다음 생리식염수로 골단면을 씻어 주었다. 관절낭은 봉합하지 않고 근육 및 근막은 절개의 역순으로 흡수성봉합사로 봉합하였으며 피부는 비흡수성봉합사로 봉합하였다. 발사는 7~10일 후에 실시하였다.

혈액채취 및 검사: 혈액은 처치전 1시간과 처치후 4, 8, 12, 24, 72, 120시간에 헤파린(20 IU/ml)이 포함된 주사기를 사용하여 경정맥에서 채취하였다. 채취한 혈액을 혈구계산판을 사용하여 총백혈구를 계산하였으며 혈액도말표본을 만들고 Wright 염색하여 백혈구 감별계산을 하였다.

세포배양배지 및 시약: 림프구 배양에 사용된 기본배지는 혈청이 첨가되지 않은 RPMI-1640 배지(Gibco, U.S.A.)에 항생제(penicillin 100IU/ml, streptomycin 100 μ g/ml)를 첨가하여 사용하였다. Mitogen으로 PHA-M(Phytohemagglutinin-M, Gibco, U.S.A.)을 인산완충용액(pH 7.2)으로 희석하여 0.2ml씩 분주하여 -20°C의 냉동고에 보관하면서 사용하였다.

림프구 유약화 반응: 림프구 유약화 반응은 Felsburg 등¹¹⁾의 방법에 따라 실시하였다. RPMI-1640 배양액을 96-well plate(Costar, U.S.A.)에 100 μ l씩 분주하고 각 well당 PHA-M을 20 μ g/ml의 농도가 되도록 첨가한 다음 **혈**혈을 5 μ l씩 분주하였다. PHA-M의 대조로는 PHA-M 대신 동량의 RPMI-1640 배양액을 첨가하였다. 이와같이 처리한 plate를 37°C, 5%, CO₂, 95% 공기 및 습도가 포화상태인 CO₂ 배양기내에서 80시간 배양한 후 ³H-Thymidine을 각 well당 0.5 μ Ci를 가하여 16시간 다시 배양하였다. 배양종료된 세포를 cell harvester(Nunc, Denmark)를 사용하여 glass fiber filter paper(Nunc, Denmark)에 여과 및 세척하고 건조시킨 후에 scintillation tube에 filter disk를 넣고 scintillation cocktail(NEN research products, U.S.A.)에 용해하여 β -liquid scintillation counter(Beckman, Model:

LSC-100)로 방사능 활성화도(cpm)를 측정하였다. 모든 림프구 유약화 반응시험은 3반복하였으며 다음울 식에 의한 평균치로 표시하였다.

림프구 유약화지수(SI)=

$$\frac{\text{PHA를 첨가한 well에서의 방사능 활성화도}}{\text{PHA를 첨가하지 않은 well에서의 방사능 활성화도}}$$

통계처리 : 처치후의 시간별 및 각 처치군 간의 림프구 유약화지수, 총백혈구치 및 백혈구 감별계산치의 차이에 대한 유의성을 Student's T-test로 검정하였다.

결 과

Propionyl promazine 투여군, ketamine HCl 투여군, propionyl promazine/ketamine HCl 병용 투여군 그리고 전신마취후 대퇴골두절단술을 실시한 수술군에 있어서 림프구 유약화능, 총백혈구치 및 백혈구 감별계산치를 조사한 결과는 다음과 같다.

림프구 유약화능의 변화 : Propionyl promazine 투여군에서는 처치전의 S.I 값인 2.28 ± 0.33 에 비하여 4시간 경과후에는 0.69 ± 0.42 로 감소하였고($p < 0.01$, Table 2), 8시간째에는 0.60 ± 0.16 그리고 12시간째에는 1.06 ± 0.48 로 감소하였다. 24시간 경과후 일시적인 증가를 보였다가 72시간때 다시 감소하였고($p < 0.01$), 120시간 경과후에 처치전의 상태로 회복되었다.

Ketamine HCl 투여군에서는 처치전의 2.11 ± 0.09

에 대하여 4시간 경과후에는 1.09 ± 0.10 으로 S.I값이 감소하였으며($p < 0.01$), 8시간째에는 1.72 ± 0.32 로 회복하였다. 그후 72시간째까지 감소된 경향을 보였으나 유의적인 것은 아니었으며 120시간째에 2.10 ± 0.50 으로 처치전의 수준으로 회복되었다.

Propionyl promazine/ketamine HCl 병용투여군은 처치전의 2.83 ± 1.63 에서 4시간 경과후에는 0.50 ± 0.16 으로 8시간 경과후에는 0.62 ± 0.19 로 각각 감소하였다($p < 0.01$) 12시간째에는 1.45 ± 0.38 수준으로 회복되었다. 그후 24시간과 72시간째에도 비슷한 수준을 보이다가 120시간째에는 처치전의 수준으로 거의 회복하였다.

수술군에서는 처치전의 2.35 ± 0.60 에서 처치후 4, 8, 12, 24시간째에 각각 0.66 ± 0.31 , 0.63 ± 0.33 , 1.10 ± 0.29 , 0.48 ± 0.44 로 저하되었다($p < 0.01$). 그후 72시간째의 1.45 ± 0.66 , 120시간째의 2.20 ± 0.62 로 처치전의 수준으로 거의 회복되었다.

각 투여군간의 림프구 유약화능의 비교에서 4시간째와 8시간째의 림프구 유약화지수는 ketamine HCl 투여군이 타 투여군에 비해 높은 회복치를 나타내었으며 특히 8시간째는 1.72 ± 0.32 로 유의성 있는 회복치를 보였다($p < 0.01$). 수술군의 S.I치는 propionyl promazine 및 propionyl promazine/ketamine HCl 병용투여군의 그것과 비교하여 전시간에 걸쳐서 유의적인 차이가 인정되지 않았다.

총백혈구치의 변화 : 총백혈구치는 ketamine HCl 투여군에서 8시간 경과시 처치전의 $14,175 \pm 4,326 / \mu l$ 에서 $23,138 \pm 958 / \mu l$ 로 일시적인 증가를 나타

Table 2. Changes in Stimulation Index^{SI} in Dogs Treated with Propionyl promazine, Ketamine HCl, the Combination of Propionyl promazine and Ketamine HCl and Osteotomy of Femoral Head

Times after treatment	Propionyl promazine	Ketamine HCl	Propionyl promazine + ketamine HCl	Osteotomy of femoral head
-1	$2.28 \pm 0.33^{\dagger}$	2.11 ± 0.09	2.83 ± 1.63	2.35 ± 0.60
4	$0.69 \pm 0.42^*$	$1.09 \pm 0.10^*$	$0.50 \pm 0.16^*$	$0.66 \pm 0.31^*$
8	$0.60 \pm 0.16^{\ddagger}$	1.72 ± 0.32	$0.62 \pm 0.19^{\ddagger}$	$0.63 \pm 0.33^{\ddagger}$
12	$1.06 \pm 0.48^*$	1.35 ± 1.53	1.45 ± 0.38	$1.10 \pm 0.29^*$
24	1.78 ± 0.72	1.53 ± 0.76	1.55 ± 0.92	$0.48 \pm 0.44^*$
72	$1.28 \pm 0.29^*$	1.80 ± 0.95	1.45 ± 0.74	1.45 ± 0.66
120	2.00 ± 1.09	2.10 ± 0.50	2.35 ± 0.69	2.20 ± 0.62

* : Means \pm Standard Deviation

\dagger : S.I value=mean cpm of PHA stimulated culture \div mean cpm of unstimulated culture

\ddagger : Values are significantly different from that of ketamine HCl treatment in the same row($p < 0.01$)

* : Values are significantly different from that of pretreatment in the same column($p < 0.01$).

Table 3. Changes in Total Leukocyte Counts in Dogs Treated with Propionyl promazine, Ketamine HCl, the Combination of Propionyl promazine and Ketamine HCl and Osteotomy of Femoral Head

Times after treatment	Propionyl promazine	Ketamine HCl	Propionyl promazine +ketamine HCl	Osteotomy of femoral head
-1	15,250±3,755†	14,175±4,326	12,728±2,811	13,463±6,352
4	18,275±8,147	14,563±1,811	14,550±3,789	19,850±6,598
8	13,563±4,761	23,138± 958**	15,250±2,164	21,763±6,712
12	13,275±4,240	14,863±3,529	15,600±4,456	24,325±9,461
24	19,950±4,756*	15,138±2,749	19,413±4,849*	30,100±3,142**
72	15,213±6,391	17,738±2,295	15,213± 942	18,775±4,828
120	16,188±5,173	16,338±6,881	15,575±2,196	15,250±3,540

† : Means±Standard Deviation(/ μ l)

The values with asterisk are significantly different from that of pretreatment(*:p<0.05, **: p<0.01).

내었다가(p<0.01), 12시간 이후에는 정상수준으로 회복하였다(Table 3). Propionyl promazine 투여군과 propionyl promazine/ketamine HCl 병용투여군은 24시간이 경과하였을 때 처치전의 15,250±3,755/ μ l 와 12,728±2,811/ μ l 에서 19,950±4,756/ μ l 과 19,413±4,849/ μ l 로 일시적인 증가를 나타내었다(p<0.05). 수술군도 처치전의 13,463±6,352/ μ l 에서 24시간 경과시 30,100±3,142/ μ l 로 일시적인 증가를 나타내었다(p<0.01).

백혈구 감별계산치의 변화 : 림프구 비율이 propionyl promazine 투여군에서 투여전의 26.67±4.04%에서 처치후에 감소경향을 보였으며 특히 24시간째에는 18.00±3.46%로 유의적인 저하가 관찰되었다(p<0.05, Table 4).

림프구 비율의 저하가 ketamine HCl 처치군과 수술군에서도 관찰되었으며 전자에서는 처치전의 44.00±4.69%에서 8시간째의 19.50±6.24%로, 후자에서는 처치전의 37.33±2.31%에서 12시간의 14.00±2.45%와 24시간째의 14.25±2.50%로 각각 유의적인 저하가 인정되었다.

호중구의 비율은 ketamine HCl 투여군에서 처치후 8시간이 경과하였을 때 처치전의 51.75±2.06%에서 69.00±5.14%로 일시적인 증가를 나타내었으며(p<0.01), 수술군에서도 24시간이 경과하였을 때 일시적인 호중구 증가가 인정되었다(p<0.05).

단구와 호산구에서는 어떠한 유의적인 변화도 관찰되지 않았다.

수술이나 마취제로 인한 세포성 면역능의 감소는 수술후 감염, 종양의 성장에 많은 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.^{7,8,10,24,26)}

마취와 수술이 세포면역능에 미치는 영향에 관한 연구는 마취제 단독투여에 관한 연구보다는 수술전 마취제의 투여가 필수적이므로 수술과 동반되어 연구되어 온 것이 많다.^{3,11,16,22,26,28)} Berenbaum 등³⁾은 여러 형태의 수술후 림프구 유약화능의 억제를 보고하였으며 그 억제의 정도는 수술창상의 정도에 영향을 받는다고 하였다. Kanto 등¹⁶⁾은 사람에서 임진증절을 시행할 때 3가지 다른 마취 형태가 림프구 유약화능에 미치는 영향을 관찰한 결과 처치후의 단기간에 있어서는 마취의 지속시간이 림프구 유약화능에 큰 영향을 미치지 않는다고 하였다. Slade 등²⁶⁾은 사람에서 fentanyl과 halothane으로 마취유도후 신장이식 수술을 시행한 결과 5일이 지난 후에야 정상상태의 림프구 유약화능을 나타내었고, 두 마취제 사이의 림프구 유약화능의 저하정도에는 차이가 인정되지 않았다고 하였다. Medleau 등²⁸⁾은 개에서 halothane 마취후 난소자궁절제술을 시술하였던 바 수술후 감소된 림프구 유약화능이 24시간 경과후 많은 실험견에서 정상 가까이로 회복하였다고 보고하였다. 中西 등²⁸⁾은 halothane 마취후 개에서 개흉술 실시후 감소된 림프구 유약화능이 수술후 3주 이후에나 정상수준으로 회복되었다고 하였다.

본 실험의 수술군에서도 림프구 유약화능의 저하가 처치 4시간 후부터 관찰되었으며 72시간 후에는 증가의 경향을 보여 120시간 경과후에 처치전의 상태로 거의 회복하였다. 이와같은 결과는 Medleau 등

고 찰

Table 4. Differential Counts in Dogs Treated with Propionyl promazine, Ketamine HCl, the Combination of Propionyl promazine and Ketamine HCl and Osteotomy of Femoral Head

Group		Neutrophil	Lymphocyte	Monocyte	Eosinophil
Propionyl promazine	-1	64.67±10.02	26.67± 4.04*	1.25±2.50	3.50±5.74
	4	70.33± 7.67	21.75± 8.22	0.75± 0.50	0.75±0.50
	8	70.75± 5.38	17.50± 8.19	3.50±1.91	3.25±1.50
	12	71.50± 3.11	20.00± 4.32	2.00±1.41	0.25±0.50
	24	75.67± 1.53	18.00± 3.46*	0.75±0.96	1.25±1.89
	72	74.25± 1.18	18.75± 8.38	0.75±1.50	1.25±1.50
Ketamine HCl	120	75.66± 2.34	21.50± 5.80	0.00±0.00	1.00±0.82
	-1	51.75± 2.06	44.00± 4.69	1.00±0.80	2.25±0.95
	4	53.33± 3.67	31.25±13.05	0.75±0.50	2.50±2.65
	8	69.00± 5.14**	19.50± 6.24**	2.75±0.50	5.00±4.24
	12	65.75± 4.27	22.50± 5.70	3.75±2.98	5.75±4.99
	24	67.00± 4.27	23.50± 5.80	2.25±1.70	5.50±2.38
Propionyl promazine + Ketamine HCl	72	63.66± 7.34	30.00±11.30	1.25±1.89	6.00±4.24
	120	57.50± 1.50	26.00±15.00	1.50±1.73	1.75±2.21
	-1	75.25± 6.23	20.00± 2.89	0.75±0.50	4.50±5.40
	4	71.50±12.40	19.25±12.76	4.75±4.11	2.50±1.90
	8	65.25± 5.96	24.25± 8.81	4.75±2.75	5.00±3.46
	12	68.75± 6.94	24.50±13.30	2.75±1.50	2.00±1.63
Osteotomy of Femoral Head	24	68.75± 6.94	24.50± 7.55	3.00±1.40	1.50±1.00
	72	66.00± 8.91	25.75± 6.18	2.50±2.08	2.75±1.50
	120	65.00± 8.20	26.50± 7.33	0.50±1.00	3.75±1.70
	-1	64.60±10.00	37.33± 2.31	0.75±0.96	1.75±0.96
	4	64.25± 6.25	26.25± 6.13	2.25±2.22	0.25±0.50
	8	70.75± 5.37	19.25± 7.14	3.00±0.82	0.75±0.96
Osteotomy of Femoral Head	12	72.25± 2.87	14.00± 2.45**	2.75±2.06	0.50±1.00
	24	76.50±8.42*	14.25± 2.50**	4.25±2.99	1.25±1.26
	72	64.00± 8.00	19.75± 5.32	3.50±3.87	3.50±4.36
	120	77.66± 4.34	19.75±15.90	3.00±1.83	3.50±2.38

* : Means % ± Standard Deviation

The Values with asterisk are significantly different from that of pretreatment in the same column and the same treated group(* : p<0.05, ** : p<0.01).

21)의 결과보다는 정상으로의 회복시간이 길었지만 中西 등²⁰⁾의 결과보다는 짧았다. 이와같이 저하된 림프구 유약화능의 정상으로의 회복일수가 각 연구자에 따라 차이는 것은 아마도 마취제 및 수술 종류의 차이 때문이라고 사료된다.

Bruce⁶⁾은 halothane 마취후 림프구 유약화능이 저하된다고 하였다. Formeister 등¹⁵⁾은 pentobarbital sodium이 림프구 유약화능에 미치는 영향을 관찰한 결과 마취제 투여후 3시간이 경과하였을 때 실험견 중 거의 모두에서 정상상태의 50% 이하의 림프구 유약화능을 나타내었고 24~72시간에 걸쳐서 투여전의

약 70% 정도로 회복되었다고 하였다. 본 실험에서도 마취제인 ketamine HCl을 주사한지 4시간 경과후에 림프구 유약화능의 감소를 가장 뚜렷하게 관찰할 수 있었으며 8시간 이후부터 증가하여 120시간에야 처치전의 수준으로 회복하였다. 이와같은 결과는 상기 연구자들의 결과와 일치하였다.

진정제 단독투여가 림프구 유약화능에 미치는 영향에 관한 연구는 아직 보고된 바 없으나 본 실험에 사용한 propionyl promazine은 마취제인 ketamine HCl과 동일하게 림프구 유약화능의 저하를 초래시켰으며 특히 그 저하 정도가 ketamine HCl의 그것보

다 심한 경향을 보였다. 일반적으로 진정제가 마취제보다 체내에 미치는 영향이 적을 것으로 생각되어 사나운 동물에서의 가벼운 처치나 수술시에 진정제의 사용이 많이 이루어지고 있으나 상기와 같은 결과로 보아 진정제 투여도 동물에게 미치는 스트레스가 큰 것으로 생각된다.

Berenbaum 등³⁾은 마취제 자체의 영향보다는 수술창의 정도와 출혈량이 림프구 유약화능에 영향을 준다고 하였지만 본 실험에서는 대퇴골두절단술을 시행한 실험군이 propionyl promazine 단독투여군, propionyl promazine/ketamine HCl 병용투여군에 비하여 전시간에 걸쳐 림프구 유약화능의 저하에 유의성을 인정할 수 없었다. 이와같은 본 실험결과와 Berenbaum 등³⁾의 결과를 종합해 볼때 수술후에 관찰되는 림프구 유약화능의 저하는 수술 스트레스 뿐만 아니라 진정제 및 마취제 때문이라고 생각된다.

Bruce⁶⁾는 시험관내 실험에서 halothane 마취시의 혈중농도로 세포 생존도를 검사한 결과 세포의 생존을 방해하지는 않지만 림프구 유약화능의 억제를 유발시켰다고 하였으며 이는 halothane 마취제가 세포의 유사분열을 방해하였기 때문에 발생한 것 같다고 하였다. Berenbaum 등³⁾은 수술후 세포면역능의 저하는 혈장 cortisol의 농도 증가와 손상조직으로부터의 억제물질의 분비때문인 것 같다고 하였다. Cullen과 Belle¹¹⁾는 수술후 감소되는 림프구 유약화능은 교감신경의 자극에 의한 epinephrine 분비와 수술 스트레스로 인한 부신피질호르몬의 분비때문인 것 같다고 하였다. Daniel 등¹²⁾은 실험적으로 histamine을 투여한 개에서 림프구 유약화능이 감소됨을 발견하였는데 histamine은 조직손상부위에서 분비되는 것으로 이것은 국소적인 면역반응을 억제시킬 수 있으며 그로 인하여 국소적 면역이 저하되어 종양의 발생을 유발할 수 있다고 하였다. Dodam 등¹³⁾은 etomidate와 thiopental sodium으로 마취를 유도시켰을 때 높은 혈장 cortisol 농도를 나타낸다고 하였다. 이같은 선인들의 연구결과를 종합해 보면 마취와 수술후의 림프구 유약화능의 감소는 cortisol의 증가와 histamine과 같은 억제물질의 영향이 주목되나 아직 이같은 물질들에 의해서 세포면역능이 저하되는 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다.

총백혈구치의 변화에 대해 Cullen과 Belle¹¹⁾는 사람에서 전신마취후 일시적인 증가가 있다고 하였다.

Schmidit와 Brooker²⁾는 수술 24시간 경과후부터 백혈구치가 증가된다고 하였다. 본 실험에서도 ketamine HCl 처리군에서는 8시간째, 타 처리군에서는 24시간째 일시적인 상승을 보였다.

백혈구 감별계산에서 Cullen과 Belle¹¹⁾는 마취 스트레스에 의하여 호중구와 림프구가 증가한다고 하였다. 본 실험에서도 propionyl promazine/ketamine HCl 병용투여군을 제외한 타 처리군에서 호중구의 일시적인 증가를 보였다. 그러나 propionyl promazine 투여군, ketamine HCl 투여군 및 수술군에서 림프구의 일시적인 감소를 보였는데 이와같은 결과는 Cullen과 Belle¹¹⁾의 결과와 일치하지 않는다. 일반적으로 스트레스 상태나 혈중 cortisol의 농도 증가시 림프구 감소증이 보고되어 있다.¹⁸⁾

이상의 결과를 종합해 보면 수술시의 진정제 및 마취제는 림프구 유약화능의 저하에 큰 영향을 주는 것으로 사료된다. 그러므로 소동물임상에서 많이 사용되고 있는 여러가지 진정제 및 마취제의 선택에 있어서 일반적인 체내영향뿐만 아니라 세포면역능의 저하에 적은 영향을 주는 진정제 및 마취제의 선택과 이같은 저하를 방지할 수 있는 방법의 연구가 이루어져야 된다고 사료된다.

결 론

개에서 propionyl promazine, ketamine HCl 및 propionyl promazine/ketamine HCl 병용투여 그리고 대퇴골두절단술을 시행하였을 때의 림프구 유약화능과 총백혈구치, 백혈구 감별계산치를 조사한 결과는 다음과 같다.

처치군 모두에 있어 PHA-M에 대한 림프구 유약화능은 처치 4시간째부터 유의적으로 저하되었다($p < 0.01$).⁹⁾ Propionyl promazine 투여군에서는 림프구 유약화능의 유의적인 저하가 72시간째까지 관찰되었으나 ketamine HCl 투여군에서는 4시간째까지 그리고 propionyl promazine/ketamine HCl 병용투여군에서는 8시간째까지 관찰되었다. 수술군에서는 24시간째까지 유의적인 저하가 인정되었다.

총백혈구치는 ketamine HCl 처리군에서는 8시간째에 다른 처리군에서는 24시간째에 일시적인 상승을 보였으나 실험군 사이의 유의성은 인정할 수 없었다.

백혈구 감별계산에서는 전신마취군을 제외한 나머지 군에서 일시적인 호중구 증가와 림프구 감소가 나타났으나 실험군 사이의 유의성은 인정할 수 없었다.

이상의 결과로 보아 수술시의 림프구 유약화능은 수술자체 뿐만 아니라 진정제 및 마취제 주사에 의해 저하되며 특히 마취제인 ketamine HCl 보다 전마취제인 propionyl promazine의 영향이 더 큰 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bednarski, R.M. and Majors, L.J. : Ketamine and the arrhythmogenic dose of epinephrine in cats anesthetized with halothane and isoflurane. *Am. J. Vet. Res.*, (1986) 47 : 2122~2125.
2. Benson, G.J., Thuman, J.C., Tranquilli, W.J. and Smith, C.W. : Cardiopulmonary effects of an intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, (1985) 46 : 1896~1898.
3. Berenbaum, M.C., Fluck, P.A. and Hurst, N.P. : Depression of lymphocyte responses after surgical trauma. *Br. J. Exp. Path.*, (1973) 54 : 597~607.
4. Booth, N.H. and McDonald, L.E. : Veterinary pharmacology and therapeutics. The Iowa state university press. Ames, Iowa., (1988) pp 363~381.
5. Brinker, W.O., Piermattei, D.L. and Plo, G.L. : Handbook of small animal orthopedics & fracture treatment. 2nd ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia., (1990) pp 371~375.
6. Bruce, D.L. : Halothane inhibition of phytohemagglutinin induced transformation of lymphocytes. *Anesthesiology*, (1972) 36 : 201~205.
7. Bruce, D.L., Eide, K.A., Linde, H.W. and Eckenhoff, J.E. : Causes of death among anesthesiologist. *Anesthesiology*, (1968) 29 : 565~569.
8. Bruce, D.L. and Wingard, D.W. : Anesthesia and the immune response. *Anesthesiology*, (1971) 34 : 271~282.
9. Clark, D.M., Martin, R.A. and Short, C.A. : Cardiopulmonary response to xylazine/ketamine anesthesia in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, (1982) 18 : 815~821.
10. Cohen, E.N., Bellville, J.W., Brown, B.W. and Brown, J.R. : Anesthesia, pregnancy, and miscarriage. *Anesthesiology*, (1971) 35 : 343~347.
11. Cullen, B.F. and Belle, G.V. : Lymphocyte transformation and changes in leukocyte count. *Anesthesiology*, (1975) 43 : 563~569.
12. Daniel, S.L., Ogilvie, G.K. and Felsburg, P.J. : Modulation of canine lymphocyte blastogenesis via Histamine. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, (1990) 24 : 69~77.
13. Dodam, J.R., Kruse-Elliott, K.T., Aucoin, D.P. and Swanson, C.R. : Duration of etomidate-induced adrenocortical suppression during surgery in dogs. *Am. J. Vet. Res.* (1990) 51 : 786~788.
14. Felsburg, P.J., Reilley, M.T. and Sinnigne, J.K. : A rapid microtechnique for in vitro stimulation of canine lymphocyte using whole blood. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, (1980) 1 : 251~261.
15. Formeister, J.F., MacDermott, R.P., Wickline, D., Locke, D., Nash, G.S., Reynold, D.G. and Roberson, B.S. : Alteration of lymphocyte function due to anesthesia : *in vivo* and *in vitro* suppression of mitogen-induced blastogenesis by sodium pentobarbital. *Surgery*, (1980) 87 : 573~580.
16. Kanto, J., Vapaavuori, M. and Viljanen, M.K. : Mitogen-induced lymphocyte transformation after general anesthesia. *Br. J. Anaesth.* (1974) 46 : 733~735.
17. Langweiler, M., Schultz, R.D. and Sheffy, B.E. : Effect of vitamin deficiency on the proliferative response of canine lymphocytes. *Am. J. Vet. Res.* (1981) 42 : 1681~1685.
18. Lorenz, M.D. and Cornelius, L.M. : small animal medical diagnosis. J. B. Lippincott Co. Philadelphia., (1987) pp 527~538.
19. Lumb, W.V. and Jones, E.W. : Veterinary anesthesia. 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia., (1984) pp 307~331.
20. Miller, L.E., Ludke, H.R., Peacock, J.E. and Tomark, R.H. : Manual of laboratory immunology. 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia. (1991) pp 86~88.
21. Murata, H. and Hirose, H. : Impairment of lymphocyte blastogenesis in road-transported calves observed with a whole blood culture technique. *Jpn. J. Vet. Sci.* (1990) 52 : 183~185.
22. Medleau, L., Crowe, D.T. and Dawe, D.L. : Effect of surgery on the *in vitro* response of

- canine peripheral blood lymphocytes to phytohemagglutinin. *Am.J.Vet.Res.*(1983) 44 : 859~860.
23. Nakanishi, A., Aimi, K., Ejima, H. and Kurdkawa, K. : Measurement of blastogenesis of canine peripheral blood lymphocytes against PHA by glucose consumption test. *Jpn.J.Vet.Sci.*(1986) 48 : 53~55.
 24. Park, S.K., Brody, J.I., Wallage, H.A. and Blakemore, W.S. : Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet.*(1971) 1 : 53~55.
 25. Schmidt, R.E. and Booker, J.L. : Effect of different surgical stresses on hematologic and blood chemistry values in dogs. *J.Am.Anim.Hosp.Assoc.*(1982) 18 : 758~762.
 26. Slade, M.S., Simmons, R.L., Yunis, E. and Greenberg, L.J. : Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery.*(1975) 78 : 363~372.
 27. White, P.F., Way, W.L. and Trevor, A.J. : Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology.*(1982) 56 : 119~136.
 28. 中西章男, 江島博康, 増永 朗, 黒川和雄:免疫賦活祭投與によるイアの術後細包性免疫能低下の防止効果. *日獣會誌*,(1986) 39 : 762~766.

Effect of the Administration of Propionyl promazine and ketamine HCl and Osteotomy of Femoral Head on the Lymphocyte Blastogenesis in Dogs

**Seong-Chan Yeon, D.V.M., M.S., Oh-Kyeong Kweon, D.V.M., Ph.D.
and Tchi-chou Nam, D.V.M., Ph.D.,**

College of Veterinary Medicine, Seoul National University

Abstract

To investigate the effects of sedation, anesthesia and surgery on lymphocyte blastogenesis, the administration of propionyl promazine and ketamine HCl and osteotomy of femoral head either alone or in combination were performed in dogs.

Lymphocyte blastogenesis to the PHA-M stimulation was measured by counting ³H-thymidine incorporated.

Significant decrease of blastogenesis was observed until 72 hours after treatment in the group treated with propionyl promazine, but only at 4 hours in the group treated with ketamine HCl. In the group in which anesthesia and osteotomy of femoral head were performed blastogenesis decreased significantly until 24 hours after treatment.

The present study indicated that transient depression of the lymphocyte blastogenesis after surgery was occurred due to the sedation and anesthesia as well as surgery itself.