산모와 신부전 말기환자에서 전신마취를 위한 Thiopental의 약력학적 연구

연세대학교 의과대학 마취과학교실

김원옥 · 김혜금 · 김종래 · 박광원

= Abstract =

Dose Response of Intravenous Thiopental for Induction of General Anesthesia in Cesarean Section Patients and in Patients with End Stage Renal Disease

Won Oak Kim, M.D., Hae Keum Kil, M.D., Jong Rae Kim, M.D.
and Kwang Won Park, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The dose-response of intravenous thiopental (2.5%) for induction of general anesthesia in cesarean section (C/S) patients and in patients with end stage renal disease (ESRD) was studied at seven doses of 2.0, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0 and 6.0 mg/kg body weight.

Thiopental was injected as an IV bolus into a preexisting IV catheter. Patients were divided into four groups (ESRD-CONTROL, C/S-CONTROL, C/S, and ESRD). Each patient was examined at 60 seconds after injection of thiopental. Presence or absence of verbal command response, lid reflex and trapezius reflex were observed. For each reflex, dose-response curves were analysed using the log-probit model to determine ED₅₀, ED₉₅ and parallelism. The value of ED₅₀ for verbal command response was lowest in the ESRD patient group (2.2 mg/kg) and was similar in the remaining groups (2.5, 2.6 mg/kg). The ED₅₀ values for lid and trapezius reflex were lowest in the C/S group (2.9 and 4.0 mg/kg respectively) and the others had similar values (3.5~3.7 mg/kg and 4.7~5.3 mg/kg respectively). The ED₉₅ values for trapezius reflex in all patients were distributed between a range of 6.5~9.1 mg/kg and this suggests that the usual dose (3~6 mg/kg) is not sufficient to prevent the stress response of tracheal intubation. Also, the results indicate that the dose of thiopental for induction should be reduced because of the increasing sensitivity of the central nervous system with the cesarean section group and the free drug fraction of thiopental in patients with end stage renal disease.

Therefore, if a patient with full-term pregnancy or renal failure is to be induced with a single injection of thiopental, it is recommended to reduce the rate of injection.

Key Words: Dose-Response, Thiopental, Cesarean Section, Renal Failure, Induction, Pharmacodynamics

서 론

Thiopental의 혈중농도가 나이, 신기능, 간경변 및

임신과 같은 여러 생리적 변화 혹은 병적인 상태에서 젊고, 건강한 환자와 다른 약동학적 (pharmacokinetic) 차이를 나타내게 됨으로, 이러한 다양한 상태에서 thiopental의 정주용량에 따른 약력학적 (pharmacodynamic) 변화를 추구 해 보는 것은 실제 임상에서 thiopental를 이용한 마취 유도할 함에 있어서 의의가

*본 연구논문은 1988년도 교수연구비에 의해 이루어진 것임.

있다고 할 수 있다.

그러나 약력학적 변화를 초래하는 여러 요인들 중에서 나이에 따른 용량과 약력학적 관계는 여러 연구자들에 의해 약동학적 관계와 더불어 많이 알려져 있지만²⁻⁴⁾, 임신부 혹은 신기능 부전환자에서는 아직 명확하게 보고되어 있지 않았으므로, 이에 저자들은 임신부 및 신부전 말기환자들에게 약력학적 반응을, 전신질환이 없는 성인 수술환자와 비교관찰 하는 실험을 하여 보았기에 문헌고찰과 함께 보고 하는 바이다.

연구대상 및 방법

대상 환자를 다음 네가지군으로 분류하였다. 제 1군(신부전 말기환자 대조군, ESRD-CONTROL)은 15세에서 60세사이의 전신질환이 없는 무작위 추출 남녀환자로 미국 마취과학회 분류 1에 속하는 86명의 환자로 하였다. 제 2군(임산부군의 대조군, C/S-CONTROL)은 제 1군의 실험환자 자료중에서 20세에서 35세 사이에 있는 42명의 가임여성환자들의 자료를 뽑아 구성 하였다. 제 3군(임산부군, C/S)은 제왕절개 수술을 시행 받기 위한 환자로 전신적으로 질환이 없는 25명의 산모들로 하였다.

제 4군(신부전 말기환자군, ESRD)은 신이식 수술을 시행 받기 위한 남녀 35명의 환자를 대상으로 하였다.

마취 유도 1시간전에 제 1 및 4군의 환자들은 전처치로 glycopyrrolate 0.2mg, lorazepam 2.0mg을 근육주사 하였으나, 제 3군의 환자들은 전처치로 lorazepam을 제외하였다.

환자가 수술방에 도착하여 감시장치를 부착하고, 안

정되게 한후 각군에서 체중당 2.0, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0mg/kg의 thiopental (2.5%, 중의제약)을 각용량에 할당 된 환자들에게 단회(bolus)로 정주 하였다. 각 환자들에서 정주를 끝내고 1분후에 구두명령반응(verbal command response), 안검반사(lid reflex) 및 승모근 반사(trapezius reflex)의 소실여부를 차례로 관찰하였다. 의식소실의 유무를 판단 하기위한 구두명령반응은 관찰자가 환자에게 눈을 떠보라고 하여 관찰자의 구두명령에 따른 순응여부를 보았고, 마취 유도를 알아 보기위한 안검반사는 관찰자가 손가락 끝으로 속눈썹을 가볍게 스치도록 하여 눈의 감박거림이 있는지를 보았으며, 기관내 삽관에 버금하는 stress반응으로 승모근반사는 관찰자가 환자의 양쪽 어깨의 승모근을 쥐어짜서 얼굴표정의 일그러짐, 팔다리 혹은 몸전체의 움직임이 있는지를 관찰하였다^{2,5,6)}.

자료분석은 모집단 검정은 제 1 및 4군, 제 2 및 3군 사이에 독립적 t-test(양측검정)로 비교하였고, 구두명령 반응, 안검 반사 및 승모근반사의 특정량 반응(quantal response)은 SPSS-X에 의한 probit analysis를 시행하여 자료의 적합도 검정을 위한 chi-square test를 하고 log-probit model로 ED50, ED95, parallel test를 하였다^{7,8)}.

결 과

1) 제 1군(신부전 말기환자의 대조군)과 제 4군(신부전 말기환자군) 사이에는 BUN, creatinine은 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며, 제 2군(임산부의 대조군)과 제 3군(임산부군)사이에는 체중, BUN, 혈중 총단백, 및 albumin이 유의한 차이가 있었다(Table 1).

Table 1. Patient Population Characteristics (mean $\pm$ s.e)

	ESRE-CONTROL	ESRD	C/S-CONTROL	C/S
Age (year)	36.5 $\pm$ 1.1	35.8 $\pm$ 2.4	27.1 $\pm$ 0.6	29.7 $\pm$ 0.5
Body weight (kg)	58.0 $\pm$ 0.9	54.0 $\pm$ 1.9	55.0 $\pm$ 1.4	65.0 $\pm$ 2.5*
BUN (mg/dl)	13.3 $\pm$ 1.0	54.5 $\pm$ 3.4*	12.8 $\pm$ 2.1	7.5 $\pm$ 0.6*
Creatinine (mg/dl)	0.8 $\pm$ 0.1	11.1 $\pm$ 0.8*	0.8 $\pm$ 0.0	0.8 $\pm$ 0.1
Total protein (g/dl)	7.0 $\pm$ 0.2	6.7 $\pm$ 0.2	7.4 $\pm$ 0.1	6.3 $\pm$ 0.3*
Albumin (g/dl)	4.3 $\pm$ 0.1	4.3 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.3*

* p < 0.05

ESRD : end stage renal disease C/S : cesarean section Normal ranges : BUN (5 - 25), Creatinine (0.5 - 1.4)
Total Protein (6.0 - 8.0) Albumin (3.3 - 5.3)

Table 2. Incidence of Loss of Response

	Dose (mg/kg)						
	2.0	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	6.0
ESRD—CONTROL (n=86)							
Verbal	2/12	8/16	11/11	11/11	14/14	12/12	10/10
Lid R.	0/12	5/16	4/11	8/11	9/14	9/12	10/10
Trapezius R.	0/12	1/16	4/11	3/11	4/14	4/12	4/10
C/S—CONTROL (n=42)							
Verbal	1/ 7	2/ 5	4/ 4	6/ 6	7/ 7	7/ 7	6/ 6
Lid R.	0/ 7	1/ 5	2/ 4	4/ 6	5/ 7	6/ 7	6/ 6
Trapezius R.	0/ 7	0/ 5	2/ 4	3/ 6	2/ 7	3/ 7	3/ 6
C/S (n=25)							
Verbal	1/ 5	4/ 5	3/ 5	5/ 5	5/ 5	—	—
Lid R.	0/ 5	5/ 5	2/ 5	4/ 5	5/ 5	—	—
Trapezius R.	0/ 5	2/ 5	0/ 5	2/ 5	4/ 5	—	—
ESRD (n=35)							
Verbal	2/ 4	3/ 5	6/ 6	5/ 5	5/ 5	5/ 5	5/ 5
Lid R.	0/ 4	1/ 5	3/ 6	4/ 5	3/ 5	5/ 5	5/ 5
Trapezius R.	0/ 4	0/ 5	1/ 6	1/ 5	4/ 5	4/ 5	2/ 5

Number losing reflex number of patient studied

Verbal : verbal command response Lid R. : lid reflex Trapezius R. : trapezius reflex

Table 3. ED50 and ED95 for Loss of Each Response, 95% Confidence Limits for ED95 (mg/kg)

	ED50	ED95	95% Confidence limits
Verbal			
ESRD—CONTROL	2.5	4.3	3.8—5.1
C/S—CONTROL	2.6	4.2	3.6—5.5
C/S	2.5	4.0	3.3—5.6
ESRD	2.2	3.6	2.9—4.9
Lid R.			
ESRD—CONTROL	3.7	6.3	5.5—7.8
C/S—CONTROL	3.6	6.0	5.1—7.8
C/S	2.9	4.7	3.9—6.8
ESRD	3.5	5.7	4.8—7.9
Trapezius R.			
ESRD—CONTROL	5.3	9.1	7.6—12.0
C/S—CONTROL	4.9	8.0	6.6—11.2
C/S	4.0	6.5	5.2—10.7
ESRD	4.7	7.6	6.2—11.6

2) 구두명령반응, 안검반사 및 승모근반사에 대한 특정량반응은 각군에서 chi-square 적합도 검정은 p 값이 유의하지 않았으므로 세가지의 반응은 각 군내에서 평행함을 보여주었다.

3) 세가지 자극에 대한 무반응의 정도를 관찰한 결과

는 table 2와 같은데, 제 3군에서는 thiopental을 5 mg/kg 이상을 정주 하지 않아 더 이상의 결과를 얻을 수 없었다. 각군에서 구두명령반응에 대한 ED50값은 제 4군이 가장 낮았고, 나머지 세군은 비슷하였으며, 안검반사 및 승모근반사에서는 제 3군이 가장 낮았으며 나머지 세군은 유사한 정도였다(Table 2와 3).

고 안

일반적으로 약물의 작용량에 대한 반응은 약동학적 그리고 약력학적 요인들에 의해 기인 한다고 할 수 있는데, thiopental의 마취 유도시에 사용하는 용량에 대한 약동학적 반응은 뇌에서 최고농도, thiopental과 혈중단백의 결합정도, 환자의 나이등에 의해 약동학적 차이가 생길 수 있다고 한다²⁾.

먼저 뇌에 도달하는 thiopental의 최고농도는 thiopental이 매우 지용성이 높으므로, 쉽고 빠르게 혈액장벽(blood-brain barrier)를 통과하여 거의 50초 정도에 뇌에서 최고농도에 이른다³⁾. 이것은 약력학적 의미에서 보면 central compartment (V_1)로 표시되는 것으로 Sorbo등¹⁰⁾은 정상성인에서 0.28 ± 0.11 L/Kg, Morgan등¹¹⁾은 비산모에서 13.8 ± 9.4 L, 산모에서 17.3 ± 8.5

L로 보고하였고, Burch등¹²⁾은 만성 신부전 환자에서 대조군의 정상환자들과 차이가 없다고 보고 하였다. 따라서 약력학적으로 볼 때 본 연구의 네군 모두에서 뇌에서 thiopental의 최고농도는 별 차이가 없을 것으로 보여진다.

다음으로 thiopental과 혈중 단백질의 비결합(free fraction) 정도로 건강한 수술환자에서 Sorbo¹⁰⁾는 $13.6 \pm 1.3\%$, Burch등¹²⁾은 16%, Ghoneim¹³⁾은 28%로 보고하고 있다. 또한 Morgan등¹¹⁾은 산모와 비산모에서도 유의한 차이가 없다고 하였다. 그러나 신부전 말기환자에서는 상기연구자들에 의하면 free drug fraction이 두 배로 증가한다고 하였다^{12,13)}. 따라서 제 3군은 혈중 총 단백질 및 albumin이 차이가 있음에도 free fraction이 차이가 없고, lorazepam의 전처치가 없으며 산모들의 호흡성 알칼리증에도 불구하고 제 1, 2군보다 ED50가 낮게 나타난 것은 중추 신경계에 대한 민감성의 증가 때문으로 설명이 가능 해 지는데, 흡입마취제의 MAC이 산모에서 25~40%감소 하는것과 같이 산모에서 혈중 progesterone과 endorphine의 증가에 그 원인을 찾을 수 있을 것으로 보여 지지만⁹⁾, 이에 대한 관계는 좀더 연구가 있어야 할 것으로 생각되며, 신부전 말기환자군은 대조군에 비하여 혈중 총단백 및 albumin치가 비슷함에도 세가지반응에서 ED50가 낮게 나타난 것은 제 4군의 thiopental의 free fraction의 증가 때문으로 이해할 수 있다.

마지막 요인으로 나이에 따른 ED50의 변화를 생각할 수 있는데, 제 1군과 4군, 제 2군과 3군 사이에 모집단간의 나이가 유의한 차이가 없었으므로 나이에 의한 ED50의 변화는 배제할 수 있을 것으로 보인다.

이상과 같은 세가지 요인중에서 본 연구에서 제 3군과 4군에서 제 1, 2군에 비하여 ED50가 차이가 난것은 제 3군에서는 thiopental에 대한 중추신경계의 민감성의 증가, 제 4군에서 thiopental의 albumin과의 결합에서 free fraction의 증가 때문으로 요약 된다. 임상적으로 산모와 만성 신부전환자들은 thiopental의 용량을 정상 수술환자와 같이 체중당으로 정주하게 되면 약동학적으로 보아 마취가 지나치게 깊어질 가능성을 보여 주고 있으므로, 두 환자군에서는 thiopental에 의한 마취 유도를 할때 좀더 서서히 정주하거나 혹은 정상 수술환자보다 감량을 해야 할 것으로 생각된다. 그러나 기관내 삽관(승모근반사)에 대한 ED95는 전체 환자군에서 6.

5~9.1 mg/kg로 정상 정주용량 4~6 mg/kg으로는 stress를 차단 할 수 없음을 보여 주므로, 보조적인 조치가 필요함을 보여 준다고 생각된다.

결 론

Thiopental의 마취 유도시에 정주용량에 따른 약력학적 반응(구두명령반응, 안검반사 및 승모근반사)을 정상성인 수술환자와 임신부 및 신부전 말기 환자들에서 비교하는 임상실험을 하여 구두명령반응에 대한 ED50 값은 신부전 말기환자에서 가장 낮았으며 (2.2 mg/kg), 대조군과 산모군은 비슷하였다(2.5, 2.6 mg/kg). 안검반사와 승모반사에서는 산모군이 가장 낮았고(2.9, 4.0 mg/kg), 나머지 세군은 유사한 정도였다. 이러한 결과로 보아 산모와 말기 환자군에서는 thiopental의 정주용량을 정상성인 수술환자에 비하여 감량 하거나, 서서히 정주 해야 됨을 보여 주고 있으며, 전체환자군에서 승모근반사(기관내 삽관)가 95% 소실되기 위해서는 thiopental 6.5~9.1 mg/kg이 필요 하므로 정상 정주 용량(4~6 mg/kg)으로는 기관내 삽관에 대한 stress를 방지하지 못하므로 보조적 조치가 있어야 할 것으로 생각 된다.

참 고 문 헌

- 1) Hudson RJ, Stanski DR: *Barbiturates-pharmacokinetics and pharmacodynamics*. In *Clinics in Anaesthesiology* edited by Sear JW, WB Saunder, London, 2,1978, p27
- 2) Brett CU, Fisher DM: *Thiopental dose-response relations in unpremedicated infants, children and adults*. *Anesth Analg* 66:1024, 1987
- 3) Homer TD, Stanski DR: *The effect of age on thiopental disposition*. *Anesthesiology* 59:A245, A530, 1983
- 4) Jung D, Mayersohn M, Perrier D, et al: *Thiopental disposition as a function of age in female patients undergoing surgery*. *Anesthesiology* 56:263, 1982
- 5) Becker KE: *Plasma levels of thiopental necessary for anesthesia*. *Anesthesiology* 49:192, 1978
- 6) Cote CJ, Goudsouzian NG, Liu LMP, et al: *The dose response of intravenous thiopental for the induction of general anesthesia in unpremedicated children*. *Anesthesiology* 55:703, 1981

- 7) SPSS-X USER'S GUIDE: 2nd ed, Chicago, McGraw-Hill Book Company, 1986, p 603
 - 8) Litchfield JT, Wilcoxon FA: *Simplified method of evaluation dose-effect experiments*. *J Pharmacol Exp Ther* 96:99, 1949
 - 9) Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD: *Introduction to anesthesia*. 6th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 142, p 294
 - 10) Sorbo S, Hudson RJ, Loomis JC: *The pharmacokinetics of thiopental in pediatric surgical patients*. *Anesthesiology* 61:666, 1984
 - 11) Morgan DJ, Blackman GL, Paull JD, et al: *Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental. II: Studies at cesarean section*. *Anesthesiology* 54:474, 1981
 - 12) Burch PG, Stanski DR: *Decreased protein binding and thiopental kinetics*. *Clin Pharmacol Ther* 32:212, 1982
 - 13) Ghoneim MM, Pandya H: *Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired hepatic or renal function*. *Anesthesiology* 42:545, 1975
-