기관내 삽관후 혈역학적 변화의 예방 —모음분석(Meta-Analysis)—

연세대학교 의과대학 마취과학고실

김원옥 · 김혜금 · 신양식 · 안은경

= Abstract =

Prevention of Hemodynamic Changes after Tracheal Intubation —Meta-Analysis—

Won Oak Kim, M.D., Hae Keum Kil, M.D., Yang Sik Shin, M.D. and Eun Kyoung Ahn, M.D.

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

Meta-analysis is the statistical analysis of a collection of analytic result for the purpose of integrating the findings across studies. Such a systematic quantitative procedure through combination of statistic offers accumulation of evidence in terms of the effect size. Furthermore, the combination of data from several studies increases generalibility and statistical power with some criticisms. Schmidt-Hunter procedure is an appropriate method for measuring d(the difference between the group mean divided by the standard deviation) statistics.

In this paper we present the cumulation formulas for effect sizes and analyzed mean d statistics. Twenty-five research reports of clinical trials for prevention of hemodynamic changes after tracheal intubation were gathered. Three drugs(lidocaine, fentanyl, esmolol) were reported in detail sufficient to get for analyzing variables(systolic, diastolic and heart rate). Means of each variable were summarized and calculated by each drug between control and treatment group. Nine meta-analysis were performed.

Lidocaine, fentanyl and esmolol all effectively decreased hemodynamic changes compared to control group(placebo group). Fentanyl provided reliable protection in systolic blood pressure as esmolol in heart rate. Range variation of mean effect size was smallest and consistent in esmolol group. Variance of the effect size corrected for sampling error was large in all drugs and there should be a search for moderator variables(covariate) with need for stratification.

Key Words: Tracheal, Intubation, Hemodynamic, Lidocaine, Fentanyl, Esmolol, Meta-Analysis

서 론

기관내 삽관후에 동맥압, 맥박의 증가 및 부정맥의 발생 등의 혈역학적 변화는 1951년 King 등에 의해

처음 보고된 이후 여러 연구자들에 의해 확인되어 잘 알려져 있다^{1~4)}. 이러한 혈역학적 변화는 건강한 환자에서는 커다란 문제를 가져오지 않지만, 고혈압, 뇌혈압 혹은 심근질환이 있는 환자들에게 있어서는 상당한 위험을 초래할 수 있다^{4~7)}.

따라서 기관내 삽관후의 혈역학적 변화를 예방 또는 완화하고자 하여 여러가지 약물들(국소마취제, 마약제, 흡입마취제, 교감신경차단제, 혈관확장제, 칼슘통로 차단제 등)에 의한 시도가 있었다. 지금까지 시도된 약물로는 lidocaine, fentanyl, sodium nitroprusside, trimethaphan, nicardipine, diltiazem, nitroglycerin, isosorbide dinitrate, prostaglandin E₁, hydralazine, buprenorphine, metoprolol, esmolol, halothane, phentolamine, thiopental, droperidol, thiamylal, thalamonal 등이 있다.

이러한 약물들에 의한 예방효과는 연구자에 따라 다양하게 보고되어 있는데, 같은 약물에 있어서도 일치되지 않은 결과들이 보고되어 있기도 하다⁶⁻⁷⁾.

그러므로 저자들은 근래에 많이 시도되고 있는 세가지 약물(lidocaine, fentanyl, esmolol)을 placebo 와 비교한 효과에 대하여 여러 연구자들의 결과들을 종합적으로 분석비교 해 보는 모음분석(meta-analysis)을 통하여 약물간의 효과정도의 차이를 알아 보고자 문헌고찰을 하였기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

연구대상이 되는 네가지 약물에 의한 기관내 삽관후 혈역학적 변화를 보고한 연구결과를 찾기 위하여 영문논문(1951~1991)은 Medline(전산화 된 영문논문 찾기), 한글논문(1968~1990)은 연세대학교 의과대학 마취과학고실에 있는 전산화 된 대한마취과학회지 찾기를 활용하여 조사하였다. 찾아진 논문 중에서 placebo를 대조군으로 하고 세가지 실험약물을 대상으로 한 것들을 선정하여 연구방법(design)에 따라 분류하여 그 결과가 숫자로 제시 된 것만을 다시 선택하였다. 선택된 각 논문은 대조군과 실험군의 표본수, 연구약물과 용량, 투여경로, 연구대상의 성, ASA 분류상태, 평균나이, 측정시간에 따른 혈압변화, 전처치 약물과 용량, 측정시간 등을 조사하였으며, 기관내 삽관후 혈압과 맥박의 변화가 클 때를 기준으로 하여 대조군과 실험군의 값으로 모음분석을 하였다.

모음분석 방법은 Fig. 1과 같은 과정을 거쳐서 Schmidt-Hunter method⁸⁾를 통하여 실험대상 약물의 효과정도의 차이를 구하였다. Schmidt-Hunter me-

Fig. 1. 모음분석을 위한 개념적 흐름도.

thod를 간략히 보면 다음과 같다.

먼저 표본실험군의 분산(variance)을 s^2_E , 표본대조군의 분산을 s^2_C 라고 하면 표본전체의 분산(within-group variance)은 $s^2 = [(N_E - 1)s^2_E + (N_C - 1)s^2_C] / (N_E + N_C - 2)$ — 식(1)이 된다. 여기서 N_E : 표본실험군의 표본수(sample size) N_C : 표본대조군의 표본수, s_E : 표본실험군의 표준편차, s_C : 표본대조군의 표준편차를 나타낸 것이다. 표본에서 실험약물에 의한 효과정도(effect size)의 차이는

$\bar{d} = (\bar{Y}_E - \bar{Y}_C) / s$ — 식(2)가 된다.

$\bar{Y}_E$: 표본실험군의 평균, $\bar{Y}_C$: 표본대조군의 평균을 나타낸다. 즉 효과정도의 차이(d)는 평균값의 차이에 전체의 표준편차로 나누어준 것과 같다. 모집단의 효과정도(δ)를 알기위한 식은 다음과 같다.

$d = \sum [N_i d_i] / \sum N_i$ — 식(3)

$\sigma_d^2 = \sum [N_i (d_i - \bar{d})^2] / \sum N_i$ — 식(4)

$\sigma_e^2 = \sum [N_i 4 / N_i [1 + (\bar{d}^2 / 8)]] / \sum N_i$
 $= [4(1 + \bar{d}^2 / 8)K] / N$ — 식(5)

$\bar{d} = \bar{\delta}$ 는 는 표본에서 효과정도(effect size)의 평균으로 모집단의 효과정도의 평균과 같이 표시 될 수 있다.

K : 연구회수(the number of studies), N_i : i 번째 표본전체 수, d_i : i 번째 표본에서 대조군과 실험군의 효과정도의 차이, σ_d^2 : 모집단의 대조군과 실험군의 효과정도의 차이의 분산, σ_e^2 : 모집단의 표본오차(sampling error)

따라서 모집단에서 표본오차를 제외한 효과정도의 차이의 분산은 다음과 같다.

$\sigma^2 \delta = \sigma_d^2 - \sigma_e^2$ — 식(6)

$\sigma \delta = \sqrt{\sigma_d^2 - \sigma_e^2}$ — 식(7)

그러므로 $\sigma \delta$ 이 0에 가깝게 되면 대조군과 효과정도의 차이가 없음(same across studies)을 의미하게 된다.

평균 효과정도($\bar{d}$)의 95% 신뢰구간은 $\bar{d} \pm 1.96 \sigma \delta$ 이고, 관찰된 분산은 σ_e^2 / σ_d^2 로 알 수 있다.

참고로 Schmidt-Hunter method에 의한 계산의 보기는 다음과 같다.

보기)

저자	표본크기(sample size)	효과정도(d)
A	100	-0.01
B	90	0.41*

C	50	0.50*
D	40	-0.10

(* significant at the 0.05 level)

식(3)으로 $\bar{d} = [100(-0.01) + 90(0.41) + 50(0.50) + 40(-0.10)] / (100 + 90 + 50 + 40) = 56.9 / 280 = 0.20$, 식(4)에서 $\sigma_d^2 = [100(-0.01 - 0.20)^2 + 90(0.41 - 0.20)^2 + 50(0.50 - 0.20)^2 + 40(-0.10 - 0.20)^2] / (100 + 90 + 50 + 40) = 16.479 / 280 = 0.0589$, 식(5)에서 $\sigma_e^2 = [4(1 + \bar{d}^2 / 8) / K] / N = [4(1 + 0.20^2 / 8)] / 4 / 280 = 16.08 / 280 = 0.0574$, 식(6)에서 $\sigma^2 \delta = \sigma_d^2 - \sigma_e^2 = 0.0589 - 0.0574 = 0.0015$, 식(7)에서 $\sigma \delta = 0.04$

따라서 효과정도는 $\bar{d} = \bar{\delta} = 0.20$ 이며, $\sigma \delta = 0.04$ 으로 0에 가까우므로 효과정도가 거의 차이가 없다고 할 수 있다.

평균 효과정도의 95% 신뢰구간은 $0.20 \pm (1.96 \times 0.04) = 0.12 \sim 0.28$, 관찰된 분산은 $0.0574 / 0.0589 = 97.4(\%)$ 이다.

결 과

모두 24편의 논문이 분석대상이 되었다^{4,7,9-30}. 본 연구에서 제외된 논문의 대부분은 연구결과가 그림으로 결과가 제시되어 있어 평균값과 표준편차를 수치로 얻을 수 없었다. 또 일부 논문에서는 수축기 혹은 이완기혈압에 대한 보고가 없거나, 평균혈압으로 보고되어 있는 것은 자료분석에 포함하지 않았다.

대상환자의 수는 각 연구에서 15명에서 60명까지로 대부분 20명정도였다. 연구방법은 각 연구간에 약간의 차이가 있었으나 대부분 차이가 없었고 국내논문의 경우 각군을 나눌 때 무작위성의 문제에 대한 언급이 없는 것이 대부분 이었다.

Placebo을 대조군으로한 세가지 실험약물에 대한 논문이 각각 4편 이상이 되어 이들의 결과들을 종합하여 수축기, 이완기 혈압 그리고 맥박에 대한 9회의 모음분석을 시행하였다. 모음분석상에서 약물의 투여방법, 시기, 투여량, 성별 전처치 등(공변수, covariate)의 차이가 각각의 약물과 연구에서 있었지만 모두 같은 범주로 간주하여 자료분석에 포함 하였다. 분석대상논문을 년도별로 보면 Table 1과 같이 나타나 기관내 삽관후 혈역학적 변화가 지속적인 연구의 대상이 되고 있음을 알 수 있었다.

Table 2 에서 볼 수 있는 바와 같이 placebo에 대한 효과정도의 차이에 있어서 수축기혈압은 fentanyl이 가장 많았고, lidocaine, esmolol 순으로 나타났다. 이완기혈압은 esmolol에서 자료부족으로 계산이 불가능하였으며, lidocaine과 fentanyl에 있어서는 lidocaine이 더 많은 차이를 보이는 것으로 나타났다. 맥박은 esmolol, fentanyl, lidocaine 순으로 placebo 보다 맥박의 증가가 적은 것으로 나타났다. 효과정도의 변동폭(variability range)은 수축기혈압에서는 esmolol, 이완기혈압에서는 fentanyl이 적으며, 맥박은 세가지 약물에서 비슷한 양상을 보였고, 세변수중에서 맥박이 가장 많은 진폭의 변화를 보였다.

따라서 세가지 약물 모두 placebo에 비하여 혈액학적 변화를 감소시켜주는 효과가 있음을 나타내 주고 있었다(평균 d가 모두 두수). 이 중에서 수축기혈압은

fentanyl, 이완기혈압은 lidocaine, 그리고 맥박은 esmolol이 뚜렷하게 차이가 있음을 보여주었다.

고 찰

자료의 분석방법에는 크게 세가지로 나눌 수 있는데, 첫째로 실험에 의한 결과를 바로 분석하는 방법과 둘째로 분석된 실험결과를 다른 통계방법 혹은 새로운 의문을 제기하여 얻어진 자료를 다시 분석하여 보는 방법, 마지막으로 이전의 연구결과를 모아서 체계적인 통계방법으로 분석하는 모음분석³¹⁻³⁵⁾으로 나눌 수 있다³²⁾. 이 모음분석과 유사하게 연구결과를 모아서 분석해 보는 방법으로는 전통적인 주관적 서술방법과 의의있는 결과와 없는 결과를 다수결 형식으로 결정하는 투표방식이 있고, p값을 누적해 보는 방법(cumulative p-value)이 있으나 모두 효과정도를 통계적으로 처리하지 못하게 된다⁸⁾. 그러나 모음분석방법은 각각의 연구결과와 분산을 통계처리하여 효과정도를 알 수 있으며 연구자료를 종합함으로써 연구결과에 대한 정량적인 일반화 및 통계적 검정력을 높이는 좋은 점이 있다. 그리고 각 연구자에 의해 생길 수 있는 편견(bias)을 줄일 수 있다. 그러나 모음분석은 같은 자료를 부분적으로 반복 사용하여 연구결과로 제시되면 자료의 중복성이 생길 수 있다(이문제는 자료가 많이 모이면 무시될 수 있다). 그리고 모음분석에 포함시키는 판단(inclusion criteria)에 따른 각각의 연구결과가 정당하지 않으면 아무리 모음분석을 하여도 그 결과는 정당하지 못한 결과만 초래하게 된다. 또한 대부분의 출판되지 않은 의의없는 결과를 얻을 수 없는 단점이 내재해 있다. 모음분석에는 Glass's method⁸⁾,

Table 1. 년도별 분석대상 논문편수

발행년도	편수
1977	1
1981	1
1982	1
1984	2
1985	2
1986	1
1987	1
1988	2
1989	6
1990	6
1991	1
	24

Table 2. Placebo에 대한 Lidocaine, Fentanyl, Esmolol의 효과정도의 비교

	$\bar{d}$	95% C.I.	σd	Observed Variance
	S / D / H	S / D / H	S / D / H	S / D / H
Lidocaine	-0.90/-1.01/-0.4	-0.51~-1.29/-0.56~-1.46/-0.07~-0.73	0.2/0.45/0.33	0.75/0.39/0.56
Fentanyl	-1.12/-0.84/-0.58	-0.65~-1.59/-0.76~-0.92/-0.11~-1.05	0.24/0.1/0.24	0.74/0.93/0.71
Esmolol	-0.51/# /-0.9	0~-1.02/# /-0.15~-1.67	0.26/# /0.39	0.59/# /0.39

95% C.I.: 95% 신뢰구간(confidence interval)

S: systolic blood pressure D: diastolic blood pressure H: heart rate

#: missing value

DerSimonian and Laird method³³⁾, Schmidt-Hunter method⁸⁾ 등이 있다.

저자들은 실험효과 정도를 판정할 수 있는 Schmidt-Hunter 방법을 사용하였다. 이방법도 나름대로의 제한점이 있지만 실험결과를 분석하는데는 적절한 것으로 알려지고 있다⁸⁾. 이러한 모음분석 방법을 기관내 삽관후 혈액학적 변화의 연구결과에 적용하여 한가지 약물에 대하여 적어도 네편 이상의 결과를 얻을 수 있는 세가지 약물의 연구논문을 종합(총 대상환자 554명)하여 보니 placebo에 비하여 세가지 약물 모두 효과가 있었지만 수축기혈압은 fentanyl, 맥박은 esmolol이 더 유의하게 효과적인 것으로 나타났다. 특히 esmolol은 맥박의 증가를 억제하는데 있어서 lidocaine, fentanyl에 비하여 뚜렷한 차이가 있었다. 효과정도의 변화폭은 esmolol이 세변수에 있어서 가장 적은 것으로 보아 일관되게 효과적이라고 할 수 있으며, lidocaine이 fentanyl과 esmolol에 비하여 혈액학적 변화에 일관성이 없게 나타나 때에 따라 기관내 삽관후 혈액학적 변화가 많이 생길 가능성이 있음을 알 수 있다. 그러나 수축기, 이완기혈압 및 맥박에 있어서 세가지 약물 모두에서 σ 값이 높게 나타난 것으로 보아 공변수가 크게 작용하고 있음을 알 수 있어 본 연구 보다 좀더 세분화하여 모음분석을 해 볼 필요가 있다고 생각 된다.

결 론

기관내 삽관후 혈액학적 변화를 예방 또는 완화하고자 여러가지 약물이 시도되고 있는데 이중에서 세가지 약물(lidocaine, fentanyl, esmolol)을 placebo와 비교한 효과정도에 대하여 여러연구 결과를 모아 종합적으로 분석 비교해 보는 모음분석을 하여 본 결과 효과정도의 차이에 있어서 세가지 약물 모두에서 유의하게 수축기, 이완기 및 맥박의 증가가 placebo에 비하여 낮았다. 특히 수축기혈압에서는 fentanyl, 맥박에 있어서는 esmolol이 가장 유효함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1) King BD, Harris LL, jr, Greifenstein FE, et al: *Reflex circulation responses to direct laryngoscopy*

and tracheal intubation performed during general anesthesia. Anesthesiology 12: 556, 1951

- 2) Miller FA, Dally FG: *Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. Br J Anaesth* 42: 618, 1970
- 3) Prys-Roberts C, Creene LT, Meloche R, et al: *Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II: Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. Br J Anaesth* 43: 531, 1971
- 4) Hefman SM, Gold MI, DeLisser EA, et al: *Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol? Anesth Analg* 72: 482, 1991
- 5) Tam S, Chung F, Cambell JM: *Attenuation of circulator responses to endotracheal intubation using intravenous lidocaine: a determination of the optimal time of injection. Can J Anaesth* 32: S65, 1985
- 6) Chraemmer-Jorgensen B, Hoilund-Carlen P, Marving J, et al: *Lack of effect of intravenous lidocaine on hemodynamic response to sequence induction of general anesthesia. Anesth Analg* 65: 1037, 1986
- 7) Miller CD, Warren SJ: *I.V. lignocaine fails to attenuate the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. Br J Anaesth* 65: 216, 1990
- 8) Hunter JE, Schmidt FL, Jackson GB: *Meta-analysis. cumulating research findings across studies. Beverly Hills, SAGE publications, Inc., 1982, p 95*
- 9) 김선재, 이강창, 김태웅, 등: *Lidocaine 전치치와 pancuronium의 분활투여가 안압에 미치는 효과에 관한 임상적 연구. 대한마취과학회지* 20: 370-1987
- 10) 박미경, 김치효, 이춘희: *기관내 삽관시 lidocaine, d-tubocurarine, diazepam 전치치가 심혈관계 변화에 미치는 영향. 대한마취과학회지* 23: 928, 1990
- 11) Abou-Madi MN, Keszler H, Yacoub JM: *Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous doses of lidocaine. Can Anaesth Soc J* 24: 12, 1977
- 12) Venus B, Polassani V, Pham CG: *Effects of aerosolized lidocaine on circulatory responses to laryngoscopy and tracheal intubation. Crit Care Med* 12: 391, 1984
- 13) Laurito LE, Baughman LL, Becker GL, et al: *Effects of aerosolized and/or intravenous lidocaine*

- on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in outpatients. Anesth Analg* 67: 389, 1988
- 14) 정춘근: 소량의 *fentanyl* 투여에 의한 기관내 삽관시의 심혈관 자극 억제효과. 대한마취과학회지 21: 39, 1988
- 15) 김종렬, 이정은, 최세진: *Fentanyl* 마취유도시 기관내 삽관에 따른 심혈관계 및 혈당치의 변화. 대한마취과학회지 22: 102, 1989
- 16) 김동환, 권진형, 이철, 등: 기관내 삽관시 *fentanyl citrate* 투여에 의한 심혈관계 변화에 관한 연구. 대한마취과학회지 22: 250, 1989
- 17) 김현구, 백운이, 홍정길, 등: 기관내 삽관시 *lidocaine*, *fentanyl*의 전투여에 의한 혈압 및 심박동수의 변화. 대한마취과학회지 22: 915, 1989
- 18) 김원홍, 정성민, 임용모, 등: *Fentanyl*과 *lidocaine*이 기관내 삽관에 의한 혈역학적 변동에 미치는 영향. 대한마취과학회지 23: 414, 1990
- 19) 임혜자, 이미경, 이혜원, 등: *Fentanyl* 투여에 의한 기관내 삽관시 심혈관 자극 억제효과. 대한마취과학회지 23: 558, 1990
- 20) 최광희, 이정은, 최세진: 기관내 삽관시 *fentanyl-diazepam* 용량에 따른 심혈관계 변화. 대한마취과학회지 23: 938, 1990
- 21) Dahlgren N, Messeter K: Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with *fentanyl*. *Anaesthesia* 36: 1022, 1981
- 22) Martin DE, Rosenberg H, Aukburg SJ, et al: Low-dose *fentanyl* blunts circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 61: 680, 1982
- 23) Cork RC, Weiss JL, Hameroff SR: *Fentanyl* preloading for rapid-sequence induction of anesthesia. *Anesth Analg* 63: 60, 1984
- 24) Kay B, Healy TEJ, Bolder PM: Blocking the circulatory responses to tracheal intubation. *Anaesthesia* 40: 960, 1985
- 25) Zsigmond E, Kirkpatrick A, Barabas E, et al: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of esmolol infusions during thiopental induction and intubation. *Anesthesiology* 63: A61, 1985
- 26) Liu PL, Gatt S, Gugino LD, et al: Esmolol for control of increases in heart rate and blood pressure during tracheal intubation after thiopentone and succinylcholine. *Can Anaesth Soc J* 33: 556, 1986
- 27) Ebert JP, Pearson JD, Gelman S, et al: Circulatory responses to laryngoscopy: the comparative effects of placebo, *fentanyl* and esmolol. *Can J Anaesth* 36: 301, 1989
- 28) Miller DR, Martineau RJ: Esmolol for control of haemodynamic responses during anaesthetic induction. *Can J Anaesth* 36: S164, 1989
- 29) Bernstein JS, Ebert TJ, Stowe DF, et al: Single IV bolus esmolol prior to rapid sequence induction effectively blunts the intubation response. *Anesth Analg* 68: S24, 1989
- 30) Sheppard S, Eagle CJ, Strunin L: A bolus dose of esmolol attenuates tachycardia and hypertension after tracheal intubation. *Can J Anaesth* 37: 202, 1990
- 31) Thacker SB: Meta-analysis. A quantitative approach to research integration. *JAMA* 259: 1685, 1988
- 32) Pace NL: Prevention of succinylcholine myalgia: A meta-analysis. *Anesth Analg* 70: 477, 1990
- 33) DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 7: 177, 1986
- 34) L'Abbe KA, Detsky As, O'Rourke K: Meta-analysis in clinical research. *Annals Int Med* 107: 224, 1987
- 35) Sacks HS, Berrier J, Rettman D, et al: Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 316: 450, 1987