마취유도를 위한 Midazolam과 Propofol의 상승 효과

한림대학교 의과대학 마취과학교실

강재익 · 정배희 · 최원주 · 김병중
이승준 · 최 현 · 김호영 · 윤영준

-Abstract-

Midazolam and Propofol Synergism for Induction of Anesthesia

Jai-Ik Kang, M.D., Bae-Hee Jung, M.D., Won-Joo Choe, M.D., Byung-Jung Kim, M.D.,
Seung-Joon Lee, M.D., Hyun Choi, M.D., Ho-Yeong Kil, M.D. and Young-Joon Yoon, M.D.

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

The mechanism by which propofol exerts its action is poorly understood, but may involve a non-specific effect on lipid membrane and has been shown to potentiate GABA-mediated synaptic inhibition. And, midazolam also acts through GABA receptor mediated increased chloride conductance.

The aim of this study was to evaluate the dose response of midazolam, propofol and combination of these drugs, and determine possible interaction between two drugs in patients. The effect of propofol on the dose response curve for midazolam was studied in 260 nonpremedicated ASA physical status I or II female patients who were scheduled for elective operation. The response to the verbal command was used as an end-point of hypnosis.

Dose response curves for midazolam, propofol, and their type of interaction was determined using Instat software package, nonlinear regression analysis, and algebraic(fractional) analysis of interaction. ED₅₀ of midazolam and propofol was 0.11 mg/kg, 1.13 mg/kg and ED₉₅ was 0.18 mg/kg, 1.67 mg/kg respectively. ED₅₀ of combined drug(midazolam+propofol) in combined dose response curve was 29% of each drug and the type of interaction between two drugs was found to be synergistic.(Korean J Anesthesiol 1995; 29: 484~489)

Key Words: Midazolam, Propofol, Hypnosis, Synergism

서 론

Midazolam 및 Propofol은 약물의 안정성 및 빠른 회복등의 장점으로 최근 마취 유도제로서 점차 사용이 증가되고 있다. Midazolam의 작용기전은 이 약제가 benzodiazepine receptor에 부착시 gamma-aminobutyric acid(GABA) receptor의 활성화에 의한 chlo-

ride conductance의 증가와 관계 있으며, propofol의 경우 최근까지 알려진 바에 의하면 세포의 lipid membrane에 작용하는 한편 신경전달 억제물질인 GABA의 신경전달을 변화시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 두 약물이 동시에 주입되는 경우 세포단위에서 상호작용이 예견된다. 또한 propofol은 midazolam에 비해 마취유도 및 회복이 빠른 반면 혈압하강이 심하고 값이 비싸므로 두 약제의 hypnotic synergism 여부의 확인은 혼합 사용시 혈액학적 안정성 및 경제성을 증가시킬 수 있다고 생각된다. 따라서 본 연구에서는 미국 마취과학회 분류 I, 2군

에 해당되는 20~60세의 비임산부 여자환자 260명을 대상으로 약물주입후 약용량에 따른 hypnosis 여부를 확인하는 방법으로 midazolam 및 propofol 각각의 용량 반응과 이를 바탕으로, 일정 비율로 혼합된 약제의 dose response를 구하는 한편 nonlinear regression 및 algebraic analysis에 의해 두 약제의 hypnotic interaction 여부를 확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

대상환자는 미국 마취과학회 분류 I 및 II에 해당되며 심장 및 폐질환이 없고 전처치를 하지 않은 20~60세의 여자환자 260명을 대상으로 하였으며, analgesics나 hypnotics 혹은 sedatives에 addiction이 있거나 임신중인 여자는 대상에서 제외하였다.

2) 연구방법

(1) Midazolam 및 propofol의 용량 반응: 각 약제의 용량 반응을 알기 위해서, 환자가 수술실 도착 후 안정을 도모한 다음 ECG 및 pulse oximeter, Dinamap 비침윤성 혈압계를 설치하였다. Midazolam의 경우 체중 kg당 0.075, 0.1, 0.125, 0.15, 0.2 mg을, propofol의 경우에는 체중 kg당 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75 mg을 10 ml 주사기에 취한 다음 생리 식염수를 이용하여 10 ml로 용량을 일정하게 한 후 미리 전박부에 설치된 18G IV catheter를 통해 10초에 걸쳐 주입하였다. Hypnosis의 유무는 midazolam의 경우 약제 주입후 3분, propofol의 경우는 2분에 환자에게 3회에 걸쳐 눈을 떠보라는 요구에도 눈을 뜨지 못하는 경우를 hypnosis가 있는 경우로 판정하였다. 이때 그 측정시간은 이미 알려진, 각 약제가 가장 큰 효과를 나타내는 시간이다. 그리고 이를 각 약제의 용량에 따라 20명씩 실시후 hypnosis를 보이는 환자를 전체환자의 %로 표시한 다음 nonlinear regression analysis에 의해 용량 반응 곡선을 완성하였다.

(2) Midazolam과 propofol 혼합용액의 용량 반응: 상기 (1)에서 얻은 두 약제의 각각의 용량 반응으로부터 nonlinear regression analysis에 의해 effective dose 10~95(ED₁₀-ED₉₅)를 구한 다음 임의로 두 약제

의 각각 ED₂₅, ED₃₀ 및 ED₃₅를 혼합한 용액을 (1)과 같은 방법을 이용 20명씩 실시하여 혼합용액의 용량 반응을 구하였다.

(3) 두 약제간의 상호 작용(interaction)의 유형: 두 약제 사이의 상호작용의 유형은 ED₅₀ 수준에서 algebraic(fractional) analysis에 의해 산출 하였는데, algebraic analysis는 동일한 효과를 내는 두 약제의 혼합 용액의 용량을 단독 사용시의 용량과 비교하여 비율로 나타낸 다음 두 약제의 각각의 비율을 합한것이 1인 경우 addition, 1 이상인 경우를 antagonism, 1 이하인 경우를 synergism으로 정하였으며 이를 수식으로 나타내면 다음과 같다.

$$\frac{M_c}{M_s} + \frac{P_c}{P_s} (=1 \text{ addition}, >1 \text{ antagonism}, <1 \text{ synergism})$$

M_s, P_s: ED₅₀ 수준에서 동일한 효과를 나타내는 midazolam 및 propofol 단독 사용시의 용량

M_c, P_c: ED₅₀ 수준에서 동일한 효과를 나타내는 midazolam 및 propofol 혼합 사용 시의 용량

결과

1) Demographic data

대상환자의 연령은 Table 1에서 보듯이 midazolam 군, propofol 군, 혼합용액군이 각각 평균 36.6, 36.5, 37.6세, 체중은 56.5, 57.0, 58.2 kg으로 각군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며(P>0.05) 대상환자는 midazolam 및 propofol 군에서는 100명씩, 그리고 혼합용액군에서는 60명을 대상으로 하였다(Table 1).

Table 1. Demographic Data

	Midazolam	Propofol	Combined
No of pts	100	100	60
Weight(kg)	56.5 ± 8.4	57.0 ± 7.0	58.2 ± 7.1
Age(yrs)	36.6 ± 11.2	36.5 ± 10.4	37.6 ± 11.7

Values are expressed as Mean ± SD, Combined: Midazolam + Propofol

2) Midazolam 및 propofol의 상호 작용 여부 및 type

Midazolam 및 propofol의 hypnosis를 위한 용량 반응은 Table 2와 같으며 midazolam의 경우 0.1 mg/kg에서 환자의 45%, 0.175 mg/kg에서 95%의 hypnosis를 보인 반면 propofol의 경우에는 1.0 mg/kg에서 50%, 1.75 mg/kg에서 100%의 hypnosis를 보였다. nonlinear Regression analysis에 의해 각 약제로부터 구한 midazolam 및 propofol의 용량 반응 곡선은 Fig. 1 및 2와 같았으며 두 약제의 혼합액에 의한 용량 반응곡선은 Fig. 3에서 보듯 midazolam 단독보다 propofol을 혼합한 경우 용량 반응곡선의 좌측이동을

Table 2. Midazolam and Propofol Dose Response for Hypnosis

Midazolam (mg/kg)	pt (%)	Propofol (mg/kg)	pt (%)
0.075	20	0.75	10
0.1	45	1.0	50
0.125	55	1.25	60
0.15	75	1.5	80
0.175	95	1.75	100

pt(%): Percentage of patients who showed positive response for hypnosis. n=20 for each group.

Fig. 1. Midazolam quantal dose-response curve for hypnosis. Along the vertical axis, the percentage of patients. Along the horizontal axis, the dose of midazolam (on a log scale). Each dot represents a subgroup of 20 patients at the indicated dosage.

보여 equipotent dose인 propofol의 혼합이 midazolam의 hypnosis 정도를 현저히 증가시킬 수 있었다. 또한 Fig. 1 및 2로부터 구한 각 약제의 effective dose(ED)₂₅, 50, 75, 95는 Table 3과 같았다. 이에 의하면 ED₅₀은 midazolam의 경우 0.11 mg/kg, propofol의 경우 1.13 mg/kg였으며 ED₉₅의 경우 midazolam은 0.18 mg/kg, propofol의 경우 1.67 mg/kg에 해당되었다. 또한 algebraic analysis에 의한 interaction의 type은 Table 4와 같이 계산되었으며, 이로부터 산출된 수치는 0.58을 보여 1보다 작음으로 두 약제간의

Fig. 2. Propofol quantal dose-response curve for hypnosis. Along the vertical axis, the percentage of patients. Along the horizontal axis, the dose of propofol (on a log scale). Each dot represents a subgroup of 20 patients at the indicated dosage.

Fig. 3. The comparison of combined (midazolam + propofol) dose response curve with midazolam alone. Each dot represents a subgroup of 20 patients at the indicated dosage. Dose response curve shifted to left when it combined with propofol (equal effective dose to midazolam). M: Midazolam, M+P: Midazolam and Propofol

Table 3. Effective Dose of Midazolam and Propofol for Hypnosis

Effective dose(ED)	Midazolam (mg/kg)	Propofol (mg/kg)
ED25	0.08	0.83
ED50	0.11	1.13
ED75	0.15	1.43
ED95	0.18	1.67

ED: Effective dose for hypnosis(%).

Table 4. Combined Dose Response of Midazolam and Propofol for Hypnosis

		% of hypnosis
25% of ED50 (M)+25% of ED50 (P)		30%
30% (M)+30% (P)		65%
35% (M)+35% (P)		70%

Then, ED 50 of combination: 29% of ED50 of each drug

interaction의 type은 synergism을 보였다.

고 찰

본 실험에서 명령에 의한 반응 여부로 midazolam 및 propofol의 hypnosis에 대한 용량 반응을 알아본 결과, midazolam의 ED₅₀은 0.11 mg/kg, propofol의 경우는 1.13 mg/kg을 나타내었다.

Hypnosis의 결정시간에 대해서는 다소 이견이 있으나 본 연구에서는 midazolam의 경우 정주후 3분에 peak action에 도달한다는 Gamble¹¹⁾의 의견을, 또한 propofol의 경우는 2분 이라는 Short²⁾의 의견을 수용하였다.

각 약제의 hypnosis에 대한 ED₅₀에 대해 본 연구의 결과와 외국문헌을 비교해 보면 midazolam의 경우 외국문헌에 의하면 저자에 따라 각각 체중 kg당 0.14²⁾, 0.19³⁾, 0.21 mg⁴⁾을 보고했으나 본 연구에서는 0.11 mg/kg를 보였다. 따라서 본 연구에서 남자의 경우는 관찰대상에서 제외되었으나 midazolam이 남자에서 더욱 민감한 것을 감안한다면²⁾ 한국인이 상대적으로 midazolam에 민감함을 나타낸다고 볼 수

있다. 또한 propofol의 경우는 1.13 mg/kg로 체중 kg당 1.01²⁾, 1.17⁶⁾, 1.24 mg⁷⁾을 보인 외국인과 유사한 용량을 보였다. Midazolam 및 propofol의 혼합 용량 반응 및 algebraic analysis를 통해 얻은 effective dose를 비교해 본 결과 혼합 사용시의 algebraic analysis의 계산합계는 0.58로서 propofol의 1.13 mg/kg의 사용은 propofol의 용량을 71% 감량 시키는 효과를 보이면서 상승 작용을 나타내었다.

본 실험에서 midazolam은 ED₅₀의 29%의 용량에서 propofol의 마취 유도에 필요한 용량을 ED₅₀의 차원에서 볼때 본래 용량의 29%로 감소 시킴으로서 propofol의 역할을 3.5배로 증가시켰다고 생각된다. 이러한 midazolam의 다른 약제와의 synergism 현상은 흡입마취제 사용시에도 나타날 수 있는데 즉 midazolam 0.2 mg/kg를 사용 후 halothane의 최소폐포농도(minimum alveolar concentration)가 34% 감소했다는 보고가 있다⁸⁾. 이런 현상은 아마도 halothane이 GABA receptor에 영향을 준다는 증거가 될 수 있다.

본 실험의 결과로 부터 임상에 적용될 수 있는 몇가지 점이 고려될 수 있다. 즉 midazolam은 propofol의 hypnotic 작용을 강화시키는 것이 확실하므로 propofol의 subhypnotic 용량에서 midazolam으로 hypnosis의 강도를 강화 시킴으로서 상대적으로 propofol의 단점인 혈압강하를 감소 시킬 수 있다는 점과 상대적으로 값이 비싼 propofol을 덜 사용 함으로써 전체적인 비용을 감소시키는 것이다.

두 약제의 synergism 현상에 대해서는 많은 논문이 발표 되었으나 특히 다음 몇가지 주장이 주목할 만 하다고 하겠다. Lodge 등⁹⁾은 ketamine, alphaxalone, alphadolone, methohexitone 및 propofol의 영향에 대한 비교관찰에서 propofol은 뇌를 제거한 고양이에서 척수의 synaptic 흥분과 억제를 관찰한 결과 midazolam이나 alphaxalone-alphadolone과 유사한 정도로 후근전압(dorsal root potentials(DRP))의 증폭을 증가시키고 시간이 감에 따라 전위를 증가시켰다. 또한 propofol은 ketamine과 유사한 양상으로 polysynaptic 반사를 억제시켰다. DRP의 상승 작용은 아마도 GABA 수용체와 관련이 있는 것으로 여겨지며, polysynaptic reflexes의 억제기전은 확실치 않으나 barbiturate에서는 잘 나타나지 않는다. 또한 뇌의 noradrenaline 생성을 제거한 개에서 마취의 깊이와

수면의 기간을 강화시켰다는 보고가 있으며¹⁰⁾ 이 현상도 barbiturate에서 보는 것과 유사하다.

이런 약제들이 noradrenaline 경로를 통해 마취상태를 나타낸다고 하나 noradrenergic경로의 억제 요소에는 GABA 수용체가 포함되므로 이것이 noradrenergic discharge 없이 GABA가 주 역할을 나타내는 GABA 수용체 효과라고 볼 수 있다^{11~14)}. 또한 patch clamp technique을 이용한 연구에서 GABA-activated chloride channel은 barbiturates, propofol¹⁵⁾, etomidate¹⁶⁾, clomethiazole¹⁷⁾, propanidid¹⁸⁾ 및 anesthetic steroids^{19~20)}에 의해 강화되는 것으로 알려져 있다.

Midazolam의 진정 효과는 GABA 수용 복합체의 구성요소와 benzodiazepine 수용체의 interaction이다. Benzodiazepine agonist에 의한 receptor의 부착은 GABA의 GABA 수용체에 대한 친화성을 증가시켜 GABA-mediated chloride 전도와 신경 억제를 증가시킨다^{21~22)}. 또한 정도가 약하긴 하나 propofol과 유사하게 척수의 noradrenergic 경로에 작용한다¹⁷⁾. 또 다른 propofol의 작용 기전으로 지질막에 대한 비특이성 효과(nonspecific effect)가 있는데 예를 들면 propofol은 인간의 대뇌의 sodium ion 통로에서 준비된 lipid in vitro bilayer preparation에서 sodium ion 통로의 기능에 영향을 주는 것으로 알려져 있다²³⁾.

결 론

마취유도를 위한 midazolam 및 propofol의 단독 혹은 혼합약제의 용량 반응을 이용하여 두 약제 사이의 interaction 여부 및 그 type을 알아본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Hypnosis를 위한 midazolam의 ED₅₀은 0.11 mg/kg 였으며 ED₉₅는 0.18 mg/kg 이었다.

2) Hypnosis를 위한 propofol의 ED₅₀은 1.13 mg/kg 였으며 ED₉₅는 1.67 mg/kg 이었다.

3) Midazolam 및 propofol의 혼합 용액의 ED₅₀은 각 약제의 ED₅₀의 29%에 해당 됨으로서 propofol 1.13 mg/kg의 정주는 midazolam의 효과를 약 3.5배 증가시켰다.

4) 두 약제 사이의 interaction의 type은 synergism을 나타내었다.

참 고 문 헌

- 1) Gamble JAS, Kavar P, Dundee JW. Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. *Anaesthesia* 1981; 36: 868-75.
- 2) Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth* 1991; 67: 539-45.
- 3) Shlomo IB, Khalim AE, Ezry J, Zohar S, Tverskoy M. Midazolam act synergistically with fentanyl for induction of anesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 45-7.
- 4) Vinik HR, Bradley EL, Kissin I. Midazolam-alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. *Anesth Analg* 1989; 69: 213-7.
- 5) Foster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. I.V. midazolam as an induction agent for anesthesia. A study in volunteers. *Br J Anaesth* 1982; 54: 507-11.
- 6) Naguib M, Sari-Kouzel AS. Thiopentone-propofol hypnotic synergism in patients. *Br J Anaesth* 1991; 67: 4-6.
- 7) McClune S, McKay AC, Clarke RSJ. Midazolam and propofol for induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 67: 215-6.
- 8) Melvin MA, Johnson BH, Quasha AL, Eger EI. Induction of anesthesia with midazolam decreases halothane MAC in humans. *Anesthesiology* 1982; 57: 238-41.
- 9) Lodge D, Anis AA. Effects of ketamine and three other anaesthetics on spinal reflexes and inhibitions in the cat. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1143-51.
- 10) Mason ST, King RAJ, Banks P, Angel A. Brain noradrenaline and Anaesthesia: Behavioural and electrophysiological evidence. *Neuroscience* 1983; 10: 177-85.
- 11) Haefely W, Polc P. Physiology of GABA enhancement by benzodiazepines and barbiturates. In: Olsen RW, Venter JC, eds. *Benzodiazepine-GABA Receptors and chloride channels: Structure and Function Properties*. New York: Alan R. Liss, 1986; 97-133.
- 12) Collins GGS. Effects of the anaesthetic 2,6-diisopropylphenol on synaptic transmission in the rat olfactory cortex slice. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 939-49.
- 13) Concas A, Santoro G, Mascia MP, Serra M, Sanna E, Biggio G. The general anesthetic propofol enhances the function of γ -aminobutyric acid-coupled chloride channel in the rat cerebral cortex. *J Neurochem* 1990; 55: 2135-8.

- 14) Hales TG, Lambert JJ. Modulation of the GABA receptor by propofol. *Br J Pharmacol* 1988; 23 (Suppl): 84.
 - 15) White PF. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction-thiopental, ketamine, and midazolam. *Anesthesiology* 1982; 57: 279-84.
 - 16) Kanto J, Aaltonen L, Himberg JJ, Hovi-Viander M. Midazolam as an intravenous induction agent in the elderly: A clinical and pharmacokinetic study. *Anesth Analg* 1986; 65: 15-20.
 - 17) Heikkilä H, Jalonen J, Arola M. Midazolam as adjunct to high dose fentanyl anaesthesia for coronary artery bypass grafting operation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 28: 683-9.
 - 18) Tomichek RC, Rosow CE, Schneider RC, Moss J, Philbin DM. Cardiovascular effects of diazepam-fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1982; 61: 217-8.
 - 19) Jackson APF, Dhadphale PR, Callaghan ML, Alseri S. Haemodynamic studies during induction of anaesthesia for open-heart surgery using diazepam and ketamine. *Br J Anaesth* 1978; 50: 375-8.
 - 20) Lilburn JK, Dundee JW, Nair SG, Fee JPH, Johnston HML. Ketamine sequelae: Evaluation of the ability of various premedicants to attenuate its psychic actions. *Anaesthesia* 1978; 33: 307-11.
 - 21) Richards JG, Mohler H. Benzodiazepine receptors. *Neuropharmacology* 1984; 23: 233-42.
 - 22) Polc P, Pieri L, Schffner R, Laurent JP. Neuropharmacology of benzodiazepines. Synaptic mechanisms and neural basis of action.in: Costa E,ed. *The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice*. New York: Raven Press, 1983; 21-66.
 - 23) Frenkel C, Urban BW. Human brain sodium channels as one of the molecular target sites for the new intravenous anaesthetic propofol (2,6-diisopropylphenol). *Eur J Pharmacol* 1991; 208: 75-9.
-