Propofol과 Enflurane이 혈중 당(glucose) 농도에 미치는 영향 비교

중앙대학교 의과대학 마취과학교실

정 지 섭 · 오 수 원 · 구 길 희

- Abstract -

Comparison of Effects of Propofol and Enflurane on Blood Glucose Level

Jee Seop Jeong, M.D., Soo Won Oh, M.D. and Gill Hoi Koo, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Chung Ang University, Seoul, Korea

Background: Even though surgery and anesthesia give stress to patients, adequate anesthesia could attenuate stress reactions and minimize side effects from these reactions. Abnormal glucose homeostasis is well documented side effect during anesthesia, especially when inhalational anesthetics are used. We planned this study to investigate and compare the effects of two popular anesthetics-between propofol, intravenous anesthetics, and enflurane, inhalational agents on blood glucose level.

Methods: Adult patients free of diabetes mellitus and any other endocrine disease were randomly allocated into two groups. In both groups, anesthesia was induced with 2.5% pentothal sodium 5 mg/kg and succinylcholine 1 mg/kg. After intubation, propofol 6~10 mg/kg with 50 % N₂O-O₂ mixture 4 liter were used for maintenance in one group(Group P). In other group, enflurane 1.5~2% with 50% N₂O-O₂ mixture 4 liter were used(Group E). Hartmann's solutions were used for maintenance fluid in both groups. Blood glucose levels were measured at preintubation period, postintubation 5, 10, 15 minutes and just-preincision period. Blood glucose level at admission was regarded as control value and statistical analysis was done by Student's t-test.

Results: In group E, there was significant increase of the blood glucose level about 23 minutes after induction but in group P, there was no significant increase of glucose level during entire experimental time. Blood glucose levels were higher from postintubation 5 minutes to just-preincision period with statistical significance in group E than group P.

Conclusions: Propofol maintained stable blood glucose level compared to enflurane during general anesthesia. (Korean J Anesthesiol 1998; 34: 323~328)

Key Words: Anesthetics, intravenous: propofol. Anesthetics, volatile: enflurane. Blood: glucose.

서 론

수술과 마취는 인체에게 강한 스트레스를 주는 일이다. 스트레스 하에서는 부신피질 호르몬을 포함 하는 스트레스 호르몬의 분비가 영향을 받게 되며, 대사 작용에 광범위한 영향을 미치게 되어 지방과 단백질의 분해가 증가되고 당환원작용, 당 이용의 장애를 일으키게 된다¹⁾. 적절한 마취는 스트레스로 인한 인체의 반응을 최소로 줄이고 이로 인한 부작용 또한 최소로 할 수 있을 것이다. 그러나 자체의 성질상 스트레스 호르몬 분비 예방에 효과적이지 못한 마취제들도 있으며 일부 흡입마취제와 정맥 마취제인 etomidate가 그 예로써 보고되고 있다²⁻⁶⁾. 한편 최근 사용이 증가되고 있는 정맥 마취제인 propofol은 부신피질의 스테로이드 호르몬 합성에 장애를 주지 않는다는 연구 결과들이 보고되고 있다⁷⁻⁹⁾. 이에 저자들은 현재 많이 사용되고 있는 흡입마취제인 enflurane과 새로운 종류의 정맥마취제인 propofol이 혈당치에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

당뇨병이나 내분비 질환이 없으며 전신마취가 필요한 계획 수술을 시행할 환자 중에서 예상 수술 시간이 2시간 이상이거나 개복 수술 및 개두술이 필요한 환자들을 제외하고, 미국마취과학회 신체 등급 1 또는 2에 해당하는 20~65세의 성인 남녀 40명(남자 18명, 여자 22명)을 대상으로 하였다. 환자들에게는 미리 실험 내용을 설명하고 동의를 받았다.

으며, 동의하지 않은 환자들은 제외하였다. 환자들은 입원 다음 날 8~10시간 금식 후 혈당을 측정하였다. 수술전 8~10시간 금식을 실시하였고, 전투약은 수술실 도착 1시간 전에 atropine 0.5 mg과 ketorolac 30 mg을 군주하였다. 각각 20명씩 무작위로 두 군으로 나누었으며, 두 군 모두 마취 유도는 2.5% pentothal sodium 5 mg/kg, succinylcholine 1 mg/kg로 하였으며 마취 유지는 propofol군(이하 P군)에서는 propofol 6~10 mg/kg/hr. + 50% N₂O 2 L/min., enflurane군(이하 E군)에서는 enflurane 1.5~2% + 50% N₂O 2 L/min.을 투여하였다. 실험이 진행되는 동안 환자들에게 정주한 수액은 하트만씨 용액으로 통일하였다. Tide(Ames Co., model No. 5890, USA) 측정기를 이용하여 수술실 입실후 마취 유도 직전, 기관내 삽관후 5분, 10분, 15분 및 수술 시작 직전에 각각 혈당을 측정하였다. 입원 후 병실에서 측정한 혈당치를 기준으로 하여 각 군내의 시간에 따른 혈당치의 변화를 paired t-test를 사용하여 비교하였고 군간 비교는 unpaired t-test를 이용하여 p값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의하다고 보았다.

결 과

1) 대상 환자 및 수술

평균 연령은 P군 36.3±16.8세, E군 38.3±14.6세, 평균 신장은 P군 164.4±10.4 cm, E군 163.2± 7.7 cm, 평균 체중은 P군 59.9±12.9 kg, E군 62.7±8.1 kg으로 P군과 E군에서 유의한 차이가 없었다. 수술의 종류는 대부분 정형외과 수술이었고 산부인과 3건, 이비인후과 1건이었다.

Table 1. Changes of Serum Glucose Level in Each Groups

Group	Adm	Preind	Int-5	Int-10	Int-15	Preincs
E(mg/dl)	96.7±11.7	86.5±18.1	105.9±44.0	99.5±46.3	95.1±28.4	112.3±52.0*
P(mg/dl)	99.7±15.4	91.7±17.3	96.8±18.8*	86.6±17.4*	85.5±10.7*	90.3±21.1*

Values are expressed as mean±SD, Group E; enflurane was used for maintenance of anesthesia, Group P; propofol was used for maintenance of anesthesia, n=20 in each groups. Adm; Admission, Preind; Preinduction, Int-5; Postintubation 5 minutes, Int-10; Postintubation 10 minutes, Int-15; Postintubation 15 minutes, Preincs; Preincision, * ; p<0.05 in paired t-test, * ; p<0.05 in unpaired t-test

Fig. 1. This graph shows changes of blood glucose level in each groups. In group E, blood glucose level was increased at 23 minutes after intubation with statistical significance but in group P, there was no change in glucose level. In comparison of two groups, mean glucose level was higher in group E than group P from 5 minutes after intubation to preincision period.

Adm; blood glucose level at the ward the day after admission

Preind; blood glucose level just before induction

Int-5; blood glucose level 5 minutes after intubation

Int-10; blood glucose level 10 minutes after intubation

Int-15; blood glucose level 15 minutes after intubation

Int-20; blood glucose level 20 minutes after intubation

Preincs; pre incision

Group E; enflurane was used for maintenance of anesthesia, Group P; propofol was used for maintenance of anesthesia. n=20 in each groups, *; p<0.05 in paired t-test, *; p<0.05 in unpaired t-test

2) 혈당치의 변화 (Table 1, Fig. 1)

수술전 혈당치는 P군 99.7 ± 15.4 mg/dl, E군 96.7 ± 11.7 mg/dl로 정상 범위 내였다. E군에서는 마취유도 후 23분에 112.3 ± 52.0 mg/dl로 기준치보다 통계적으로 유의한 정도의 혈당치 증가를 보였으나(p<0.05) P군에서는 실험 동안 유의한 증가를 보인 시기는 없었다. 또 군간 비교를 보면 마취 유도 5분 후부터 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.05). 그러나 두 군 모두 50 mg/dl이하나 200 mg/dl이상의 혈당치를 보인 적은 없었다. 유도후 수술 집도 직전까지의 평균 시간은 P군에서는 22.4 ± 8.1 분, E군에서는 26.4 ± 7.2 분으로 유의한 차이가 없었다.

고 찰

운동, 흥분, 수술¹⁰⁾, 금식¹¹⁾등의 스트레스를 받을 수 있는 상황하에서는 비탄수화물 에너지원(noncarbohydrate fuel source)을 이용하여 반응하게 된다. 즉 ketone, triglyceride, fatty acid의 혈중 농도는 상승하고 인슐린치는 감소되며 부신피질 호르몬의 분비는 증가하게 된다³⁾. 그러나 이러한 반응으로 인하여 고 위험(higher-risk)환자, 영양 결핍 상태의 환자에서는 지질과 탄수화물의 저장분이 충분치 않으므로 상태가 더욱 악화되어 단백 이화상태(protein catabolism)에 빠질 수 있다.

마취가 수술 자극에 의한 스트레스로부터 보호해주는 역할을 하지만 현재 보편적으로 사용되고 있는 흡입마취제는 약제 자체의 성질로 수술 자극에 의한 대사성 영향에 더하여 당 보존 효과(glucose sparing effect)와 지질 및 단백질 대사 우세 효과가 나타나게 되어 교감신경계 활성화의 예방적 효과는 감소된다고 할 수 있겠다³⁻⁵⁾.

동물 실험에서 마취 하에서는 각성 상태보다 자세유지성 근육에서의 당 섭취(uptake)가 극적으로 감소하는 것이 관찰되었으며 마취와 수술 동안 혈당의 증가가 큼에 비해 인슐린반응이 부적절함이 관찰되었으며^{12,13)} 그 원인을 말초 조직에서의 당 이용(utilization)의 감소라 하였다. Savaki등¹⁴⁾은 동물 실험에서 마취 상태의 뇌에서 당 이용이 감소됨을 보고하였다. 또한 전신 마취 하에서는 근육의 움직임이 감소되어 유의한 당 보존 효과를 가져왔을 수도 있다고 한다. 어른에서 회복기(postabsorptive period)의 기본적인 당 이용의 20%가 근육에 쓰이는 것이기 때문이다¹⁵⁾. 이러한 이유들로 마취 상태에서는 일반적으로 혈당의 증가를 관찰할 수 있다고 하였다.

그러나 수술 자극 또한 혈당 증가의 원인이며 Clarke¹⁶⁾는 수술에 의한 혈당의 증가는 마취제보다는 수술 시간과 마취 또는 수술 조작에 의한 것이 주가 된다고 하였으며 또한 Oyama와 Takiguchi¹⁷⁾에 의하면 halothane 마취만으로 혈중 cortisol과 ACTH가 약간 상승되지만, 수술 동안에는 더욱 의미있게 증가된다고 하였다.

본 연구에서는 마취제 자체만의 영향을 보고하여 수술 집도 전까지만 혈당치를 측정하여 수술

자극으로 인한 스트레스 반응의 영향을 배제하고자 하였다. 그 결과 약 20여분의 투여로 E군에서 유의한 혈당 증가를 관찰하였으며 이는 마취제 자체의 성질에 의한 반응이라 생각되었다. 물론 Ewart등⁴⁾의 연구에서는 혈당 증가의 관찰 시기가 즉각적이었으나 실험실 연구와 임상 연구의 차이가 있을 것으로 생각된다. Merin등³⁾의 연구, Sbai등⁵⁾의 연구에서는 각각 마취제 투여 10분 및 5분 후부터 혈당치가 증가함을 보여주고 있으나 김동찬등¹⁸⁾의 연구에서는 마취제 투여 60분 후에 의미 있는 혈당치 변화를 볼 수 있었다.

Merin등³⁾의 연구에서 혈당 tolerance test에 대해 인슐린 반응이 감소되는 결과는 마취제 종류에 상관없었으며 이는 모두 마취제에 의한 직접적인 영향의 결과라고 밝혔다. Sbai등⁵⁾의 연구에서도 같은 결과를 보였다. 즉 halothane 마취 그 자체만으로 당 대사에 영향을 미치므로 말초 조직에서의 당 이용률의 감소와 대사율의 감소, 인슐린 분비 둔화로 인해 수술중 당 정주는 고혈당증세를 악화시킬 수 있다는 것이다. 뿐만 아니라 Ko등¹⁹⁾은 휘발성 흡입마취제에 의해 심근의 당분해 작용이 억제되었다고 보고하였다. 흡입마취제는 세포 내의 칼슘 이온의 이용 가능성(availability)을 감소시킨다고 하며, 칼슘 이온을 첨가하여 흡입마취제로 인한 생리적 변화를 부분적으로 길항시키려는 연구들에서 긍정적인 결과들이 보고되었다^{20,21)}.

Enflurane의 영향에 대한 Ewart등⁴⁾의 연구에서는 enflurane은 용량에 비례하여 혈당 자극에 의한 인슐린 분비에 억제 효과를 보이며 3.21%의 농도에서는 완전 억제를 보인다고 하였다. 또한 이 결과를 이전에 halothane을 이용한 실험 결과²²⁾와 비교해 보면, enflurane이 halothane보다 더욱 강력하며 인슐린 분비에서 일정한 억제 효과를 보였다고 한다.

확실한 규명이 이루어져 있지 못하지만, 인슐린 분비 속도 결정에 있어 islet cell의 산화-환원 상태의 중요성이 알려지면서^{23,24)} enflurane은 beta-cell의 산화-환원 상태의 변화를 가져옴으로써 억제 작용을 일으키는 것으로 생각되고 있다. Beta-cell 내부의 microtubules과 microfilaments 둘다 인슐린 분비 과정에 관여되는데 흡입마취제는 microtubules과 microfilaments의 기능을 변화시킨다고 하며²⁵⁾ Hinkley등²⁶⁾은 microtubule보다 microfilament를 더 억제한다고

한다. 그러나 enflurane의 억제 작용은 contractile protein system의 기능 변화라기 보다는 원형질막에서의 작용으로 설명되고 있다. 즉 흡입 마취제는 membrane fluidity를 증가시키며, 이로써 막-막간 융합(membrane-membrane fusion)을 촉진시킨다고 한다²⁷⁾. 그러나 또한 세포막의 전기적 안정화를 만들기 때문에 당으로 인한 인슐린 분비 촉진이 beta-cell 원형질막전위(membrane potential)의 변화와 연관이 되었다면²⁸⁾ 이러한 전기적 억제 작용으로 결국은 인슐린 분비 억제가 일어나게 되는 것으로 생각하고 있다⁴⁾.

정맥마취제에 대한 Kenyon등²⁾의 연구에서 보통 마취 중에 얻어지는 농도에서 etomidate는 cortisol 분비를 차단하며 thiopentone은 약간 감소시키나 propofol은 거의 변화시키지 않는 것으로 밝혔다. Kaniaris등의 연구에서는 sodium thiopental 주입후 당의 분율적 제거율(fractional disappearance rate)의 감소가 보고되었는데²⁹⁾ 이는 당 생산과 이용의 부조화를 의미하는 것이며³⁰⁾ 이는 임은성등³¹⁾의 결과와도 일치한다. 그러나 thiopental을 이용한 Desborough등³²⁾의 연구에서는 의미있는 변화를 보이고 있지 않다. 또 지금은 거의 사용되고 있지 않지만 thalamonal (droperidol과 fentanyl의 혼합물) 투여 후에도 혈당의 증가가 보고되었으며¹⁸⁾, fentanyl 사용 후에도 현저한 혈당의 증가가 보고되었다³³⁾.

Lambert등⁶⁾의 연구에서 propofol, thiopentone, etomidate는 용량 의존성으로 ACTH-자극성 cortisol 생산을 억제한다고 하였다. 그러나 이때 억제 정도는 etomidate가 propofol보다 더 컸으며 결국 생체에서 thiopentone과 propofol은 상대적으로 약한 adrenal steroidogenesis 억제제이며, etomidate는 강력한 억제제이며 이는 구조적으로 imidazole 약제인 ketoconazole에서도 나타나는 특성이라^{34,35)} 하였다.

Etomidate의 경우 생체 연구(in vivo)에서 부신피질 스테로이드 합성을 억제하는 약물로 알려져 있다³⁶⁻³⁸⁾. 특히 etomidate는 보통 사용하는 용량에서도 스테로이드 합성 작용을 유의있게 억제하나 propofol같은 substituted phenol은 스테로이드 대사에 거의 장애를 일으키지 않는 것으로 보여진다고 하였다.

결론적으로 보편적으로 사용되고 있는 흡입마취제인 enflurane과 정맥마취제인 propofol을 혈당치에 미치는 결과로 비교해 본 결과 enflurane은 혈당치를 상승시켰으며 propofol은 그러한 현상을 관찰할 수

없었으므로 propofol은 고혈당환자의 마취관리시 마취제에 의한 생리적 변화를 최소화할 수 있는 마취제의 하나로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Breslow MJ: Critical care medicine. Perioperative management. Philadelphia, Lippincott-Raven Publisher. 1997, pp 175-83.
2. Kenyon CJ, McNeil M, Fraser R: Comparison of the effect of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis. *Br J Anaesth* 1985; 57: 509-11.
3. Merin RG, Samuelson PN, Schalch DS: Major inhalation anesthetics and carbohydrate metabolism. *Anesth Analg* 1971; 50(4): 625-32.
4. Ewart RBL, Rusy BF, Bradford MW: Effect of enflurane on release of insulin by pancreatic islets in vitro. *Anesth Analg* 1981; 60: 878-84.
5. Sbai D, Juvet P, Soulier A, Penicaud L, Merckx J, Bresson J: Effect of halothane anesthesia on glucose utilization and production in adolescents. *Anesthesiology* 1995; 82: 1154-9.
6. Lambert A, Mitchell R, Robertson WR: Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis in vitro. *Br J Anaesth* 1985; 57: 505-8.
7. Newman LH, McDonald JC, Wallace PGM, Ledingham IM: Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anaesthesia* 1987; 42: 929-37.
8. Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, Coates PD, Park GR, Bodenham AR, et al: Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989; 2: 704-9.
9. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heyns W: Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 1995; 80: 573-6.
10. Schalch DS: The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man. *J Lab Clin Med* 1967; 69: 256-69.
11. Cahill GF: Starvation in man. *N Engl J Med* 1970; 282: 668-75.
12. Lacoumenta S, Paterson JL, Burrin J, Causon RC, Brown MJ, Hall MG: Effects of two differing halothane concentrations on the metabolic and endocrine responses to surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58: 844-50.
13. Aarimaa M, Syvalahti E, Ovaska J: Does adrenergic activity suppress insulin secretion during surgery? *Ann Surg* 1978; 187: 68-72.
14. Savaki HE, Desban M, Glowinski J, Besson MJ: Local cerebral glucose consumption in the rat: Effects of halothane anesthesia. *J Comp Neurol* 1983; 213: 36-45.
15. Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman SV: Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol* 1988; 255: E769-E774.
16. Clarke RST: The influence of anesthesia with thiopentone and propanidid on the blood sugar level. *Br J Anaesth* 1968; 40: 46-52.
17. Oyama T, Takiguchi M: Plasma levels of ACTH and cortisol in man during halothane anesthesia and surgery. *Anesth Analg* 1970; 49: 363-6.
18. 김동찬, 이형구, 이상귀, 최훈: Halothane 및 Thalamonal 마취시 혈당치의 변화에 관한 비교 연구. *대한마취과학회지* 1988; 21(1): 19-26.
19. Ko KC, Paradise RR: Multiple mechanisms of action of halothane and methoxyflurane on force of contraction of isolated rat atria. *Anesthesiology* 1973; 39: 278-84.
20. Seeman P, Chau M, Goldberg M, Sauks T, Sax L: The binding of Ca^{2+} to the cell membrane increased by volatile anesthetics (alcohols, acetone, ether) which induce sensitization of nerve or muscle. *Biochem Biophys Acta* 1971; 225: 185-93.
21. Price HL: Calcium reverses myocardial depression caused by halothane: site of action. *Anesthesiology* 1974; 41: 576-9.
22. Gingerich R, Wright PH, Paradise RR: Effects of halothane on glucose-stimulated insulin secretion and glucose oxidation in isolated rat pancreatic islets. *Anesthesiology* 1980; 53: 219-22.
23. Ammon HP, Steinke J: 6-Aminonicotinamide(6-AN) as a diabetogenic agent: in vitro and in vivo studies in the rat. *Diabetes* 1972; 21: 143-8.
24. Ashcroft SJH, Christie MR: Effect of glucose on the cytosolic ratio of reduced/oxidized nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate in the rat islets of Langerhans. *Biochem J* 1979; 184: 697-700.
25. Allison AC, Nunn JF: Effects of general anesthetics on microtubules: a possible mechanism of anesthesia. *Lancet* 1968; 2: 1326-9.
26. Hinkley R, Telser A: Halothane inhibition of neuroblastoma division and neurite formation. *J Cell Biol* 1972; 55: 114A.
27. Seeman P: The membrane actions of anesthetics and

- tranquilizers. *Pharmacol Rev* 1972; 24: 583-655.
28. Dean PM, Matthew EK: Glucose-induced electrical activity in pancreatic islet cells. *J Physiol* 1970; 210: 255-64.
29. Kaniaris P, Katsilambros N, Castanas E, Theophanidis C: Relation between glucose tolerance and serum insulin levels in man before and after thiopental intravenous administration. 1975; 54: 718-21.
30. Cobelli C, Pacini G, Toffolo G, Sacca L: Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from the minimal model: New insights from labeled IVGTT. *Am J Physiol* 1986; 250: E591-E98.
31. 임은성, 전대근, 신호철, 신용섭, 김혜자, 최세진: 전신마취유도시 Fentanyl, Midazolam 및 Fentanyl-Midazolam이 심혈관계와 혈중 Glucose 농도에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1994; 27(9): 1083-91.
32. Desborough JP, Hall GM, Hart GR, Burrin JM: Midazolam modifies pancreatic and pituitary hormone secretion during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1991; 67: 390-6.
33. 김종렬, 이정은, 최세진: Fentanyl 마취유도시 기관내 삽관에 따른 심혈관계 및 혈당치의 변화. *대한마취과학회지* 1989; 22(1): 102-11.
34. Pont A, Williams PL, Loose DS, Feldman D, Reitz R, Bochra E, et al: Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. *Ann Int Med* 1982; 97: 370-2.
35. Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D: Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450-dependent enzymes. *J Clin Invest* 1983; 71: 1495-9.
36. Allolio B, Stuttmann R, Fischer H, Leonhard W, Winkelmann W: Long-term etomidate and adrenocortical suppression. *Lancet* 1983; 2: 626.
37. Fellows IW, Byrne AJ, Allison SP: Adrenocortical suppression with etomidate. *Lancet* 1983; 2: 54-5.
38. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D: Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984; 310: 1415-21.