고양이에서 Methacholine으로 유도한 기관지 수축시 Isoflurane과 Enflurane이 호흡기계 역학에 미치는 효과의 비교

울산대학교 의과대학 마취과학교실

심지연 · 정성문 · 황규삼 · 이병욱 · 최인철 · 박평환

= Abstract =

Comparative Effects of Isoflurane and Enflurane on Respiratory Mechanics with Methacholine-induced Bronchoconstriction in Cats

Ji Yeon Sim, M.D., Sung Moon Jung, M.D., Kyu Sam Hwang, M.D.
Byung Wook Lee, M.D., In Cheol Choi, M.D. and Pyung Hwan Park, M.D.

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

Background: The aim of this study was to compare the effects of isoflurane and enflurane on respiratory resistance using flow-interruption technique.

Methods: Twenty one cats were divided into 3 groups according to the agents administered; Control(control), Isoflurane(1 MAC of isoflurane) and Enflurane(1 MAC of enflurane) groups. Tracheal pressure was measured at 2 cm beyond the distal end of the tube. After measuring the baseline value, methacholine chloride(25 $\mu\text{g/kg/min}$) was infused to induce bronchoconstriction which was continued throughout the experiment. Anesthetics were administered for each group 15 minutes after methacholine infusion (control value) via low pressure inlet of the ventilator. Measurements were made every 15 minutes. Intermittent mandatory ventilation was applied with Servo 900C ventilator. Inspiratory flow rate and tidal volume were fixed throughout the experiment for each subject. Pressure, volume and flow were monitored with Bicore CP100 pulmonary monitor. The data were transferred to a personal computer and analyzed by a processing software. Respiratory system, airway and tissue resistances, and dynamic and static compliances were calculated.

Results: Methacholine infusion increased both airway and tissue resistances. Fifteen minutes after administering inhalation anesthetics(M30), airway resistances for isoflurane and enflurane decreased to $50.8 \pm 4.7\%$ and $62.5 \pm 4.9\%$ of the control value($p < 0.05$). And the values of tissue resistances for isoflurane and enflurane decreased to $54.7 \pm 6.2\%$ and $68.0 \pm 4.4\%$ of the control value respectively ($p < 0.05$). There were significant differences between the isoflurane and enflurane in the values of airway and tissue resistances at M30($p < 0.05$). But there were no significant differences between the two agents

논문접수일 : 1998년 3월 13일

책임저자 : 박평환, 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 138-736, Tel: 224-3868, Fax: 470-1363

in the values of airway and tissue resistances at M45.

Conclusion: For isoflurane and enflurane, both airway and tissue resistances are reduced. Isoflurane is more potent than enflurane in reversing methacholine-induced bronchoconstriction in this animal model. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 1~6)

Key Words: Anesthetics, volatile : enflurane; isoflurane. Lung: bronchoconstriction; mechanics.

서 론

흡입마취제들은 기관지 수축을 예방하거나 반전시키는 데 효과적인 것으로 알려져 있으며¹⁾ 또한 β -agonist, methylxanthines, steroid 등의 치료에 반응하지 않는 기관지천식의 치료에도 효과적인 것으로 알려져 있다.²⁾ Halothane과 isoflurane은 마취중 발생한 기관지경련의 치료제로, 또한 천식환자의 마취시에도 사용되고 있다.^{3,4)}

사람에서 기관지경련시 각 흡입마취제간의 상대적인 효력(potency)을 비교하기는 아주 어렵다. 이는 기관지경련 발생 빈도가 아주 낮기 때문이다. 일반적으로 효력은 halothane이 enflurane과 isoflurane에 비하여 강력한 것으로 알려져 있으나¹⁾ 우리가 일반적으로 사용하는 enflurane과 isoflurane간의 효력을 비교한 연구는 아직 미미하다. 또한 이에 대한 연구들도^{5,6)} 조직저항(tissue resistance)에 대한 측정은 하지 않았기 때문에 각 흡입마취제가 호흡기계 역학에 미치는 영향을 체계적으로 연구하였다고 보기는 어렵다.

본 연구는 호흡기계 역학을 기도와 폐실질로 나누어 측정할 수 있는 방법을⁷⁾ 이용하여 첫째로, methacholine으로 기관지수축을 유도한 고양이에서 isoflurane과 enflurane 투여가 조직저항을 포함한 호흡기계 역학에 미치는 효과를 알아보고 둘째로, isoflurane과 enflurane의 상대적 효력을 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

체중 3.0~5.0 kg의 수컷 고양이 21마리로 실험하였다. 마취유도를 위하여 sodium pentobarbital 30 mg/kg을 복강내로 주입하였으며 30분정도 기다려 진정이 되면 내경 5.0 mm의 커프가 있는 기관내 튜

브를 삽관하였다. 기도압을 측정하기 위하여 기관내 튜브 말단 2 cm 아래까지 카테터를 튜브내로 삽입하였다. 대퇴정맥이나 상완정맥에 도관을 거치하고 근이완을 위하여 vecuronium bromide를 처음 2 mg은 일회주입으로 이후 0.2 mg/kg/hr로 지속 투여하였고 수액보충을 위하여 생리 식염수를 4 ml/kg/hr로 주입하였다. 동맥압 감시를 위하여 대퇴동맥에 도관을 거치하였다.

기계적 환기는 Siemens Servo 900C(Siemens-Elema, Sweden) 인공호흡기로 간헐적 강제환기 방식으로 하였으며 일회호흡량은 15 ml/kg, 흡기-호기 비는 1:2, 호흡수는 20/min로 조절하였다. 흡입산소농도가 50%가 되도록 마취기의 의료용 가스와 산소농도를 조절하여 이를 인공호흡기의 저압 가스흡입구(low pressure inlet)를 통해 흡입시켰으며 이는 또한 enflurane과 isoflurane 투여 통로도 이용되었다.

Bicore CP-100(Bicore monitoring system, USA) 호흡기계 감시장치를 기관내튜브 근위부위에 장착하여 흡기유량, 일회 호흡량, 기관압(tracheal pressure), 근위 기도압(proximal airway pressure)을 지속적으로 측정하여 항정상태에 도달하면 흡기말 정체(end-inspiratory plateau)를 2초 이상 충분히 주어 시간 변화에 따른 압력 곡선을 구하였다. 이 압력 곡선을 개인용 컴퓨터에 이동시킨후 Anadat program(RHT-Infodat, version 5.2, Canada)을 이용하여 다항 곡선 적정법(polynomial curve fitting)과 외삽법(extrapolation)을 시행하여 최대 기도압(Pmax), 초기 기도 폐쇄압(P_i)과 흡기말 기도압(P₂)인 평편압(plateau pressure)을 구하여 기준치를 측정 계산하였다.⁸⁾

실험군을 3군으로 나누어 대조군은 0.2% methacholine(Acetyl- β -methylcholine chloride, Sigma, USA)을 25 μ g/kg/min으로 지속적으로 45분간 주입한 군, enflurane군은 methacholine 주입 15분후부터 methacholine과 1.6 Vol% enflurane을 동시에 투여한 군, isoflurane군은 1.0 Vol%의 농도로 상기와 같은 방법

으로 isoflurane을 투여한 군이다. 세군 모두 methacholine 투여 15분, 30분, 45분에 Pmax, P_i, P₂를 구하였으며 이를 이용하여 전체 호흡기계 저항(Rrs), 기도 저항(Raw), 조직 저항(Rve)과 정적 폐유순도(Csta), 동적 폐유순도(Cdyn)들을 다음의 공식에 의하여 계산하였다.⁷⁾

$$Rrs = (P_{max} - P_2) / \text{흡기유속} (\text{inspiratory flow rate})$$

$$Raw = (P_{max} - P_i) / \text{흡기유속}$$

$$Rve = (P_i - P_2) / \text{흡기유속}$$

$$Csta = \text{일회호흡량} / P_2$$

$$Cdyn = \text{일회호흡량} / P_i$$

통계분석은 repeated measures of ANOVA를 이용하였고 P값이 0.05 미만일 경우를 유의하다고 판정하였으며 모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였다.

결 과

Methacholine 주입 15분(대조치)후 기도저항은 대조군, enflurane군, isoflurane군에서 각각 기준치 10.1±1.9, 10.2±1.1, 9.5±1.6 cmH₂O/l/sec에서 33.3±

12.3, 31.6±5.4, 34.9±7.9 cmH₂O/l/sec로 기준치에 비해 약 3배 정도 증가하였으며, 각 군간에 유의한 차이는 없었다. Methacholine 30분치는 대조군에서는 대조치에 비해 차이가 없었으나 enflurane군에서는 대조치의 62.5±4.9%, isoflurane 군에서는 50.8±4.7% 수준으로 유의하게 감소하였으며(P<0.05), 두군 모두 대조군에 비하여 유의하게 감소하였고(P<0.05), 두군간의 비교에서는 isoflurane군이 enflurane군에 비해 더 의미있게 감소하였다(P<0.05). Methacholine 45분치에서는 두군 모두 대조치의 54.3±5.2%, 43.8±3.4%로 계속 감소하는 추세였으며 두군간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

조직저항은 methacholine 주입전에 대조군, enflurane군, isoflurane군에서 각각 8.7±1.8, 8.9±0.9, 7.9±1.5 cmH₂O/l/sec였는데 methacholine 주입 15분후에는 각각 17.9±4.1, 19.9±4.4, 19.9±4.6 cmH₂O/l/sec로 기준치의 2배이상 증가하였다. Methacholine 30분치에서 enflurane 군은 대조치의 68.0±4.4%, isoflurane군은 54.7±6.2%로 감소하여 두군 모두 대조군에 비해서 유의하게 감소하였고(P<0.05), 두군간의 비교에

Fig. 1. The figure shows the changes of airway resistances(Raw). The values of airway resistances for isoflurane and enflurane group at M30 and M45 were significantly lower than that of control group. The value of Raw for isoflurane at M30 was significant lower than that of enflurane but there were no significant differences between the two agents at M45. Values are mean±SD. *, p<0.05 compared with M15 in each agent, #, p<0.05 compared with control group in each time, @, p<0.05 compared with enflurane group in each time, M15; methacholine 15 min, M30; methacholine 30 min, M45; methacholine 45 min.

Fig. 2. The values of tissue resistances(Rve) for isoflurane and enflurane at M30 and M45 were significantly lower than that of control group. At M30, the value of Rve for isoflurane was lower than that of enflurane group but there were no significant differences between the two agents for the value of Rve at M45. Values are mean±SD. Rve; tissue resistance, *, p<0.05 compared with M15 in each agent, #, p<0.05 compared with control group in each time, @, p<0.05 compared with enflurane group in each time, M15; methacholine 15 min, M30; methacholine 30 min, M45; methacholine 45 min.

Fig. 3. At M30, the values of respiratory system resistance(Rrs) for isoflurane was lower than that of enflurane group but there was no significant difference between the two agents for the values of Rve at M45. Values are mean $\pm$ SD. Rrs; respiratory system resistance, *, $p < 0.05$ compared with M15 in each agent, #; $p < 0.05$ compared with control group in each time, @; $p < 0.05$ compared with enflurane group in each time, M15; methacholine 15 min, M30; methacholine 30 min, M45; methacholine 45 min.

Fig. 4. At M15, the values of dynamic compliances(Cdyn) were lower than that of M0. But, there were no significant differences among the values of M15, M30 and M45 and among control, enflurane and isoflurane groups in each time. Values are mean $\pm$ SD. C_{dyn}; dynamic compliance, M0; baseline, M15; methacholine 15 min, M30; methacholine 30 min, M45; methacholine 45 min, *, $p < 0.05$ compared with M0 in each agent.

서는 기도저항과 같이 isoflurane군이 enflurane군에 비해 의미있게 더 감소하였다($P < 0.05$). Methacholine 45분치에서는 enflurane군, isoflurane군이 각각 대조치의 $59.4 \pm 5.9\%$, $48.1 \pm 8.4\%$ 로 감소하였고 두군간에

Fig. 5. At M15, the values of static compliances(Csta) were lower than that of M0. But, there were no significant differences among the values of M15, M30 and M45 and among control, enflurane and isoflurane groups in each time. Values are mean $\pm$ SD. C_{sta}; static compliance, M0; baseline, M15; methacholine 15 min, M30; methacholine 30 min, M45; methacholine 45 min, *, $p < 0.05$ compared with M0 in each agent.

유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

전체 호흡기계 저항은 methacholine 주입전의 기준치가 대조군, enflurane군, isoflurane군에서 각각 18.8 ± 3.7 , 19.1 ± 1.9 , 17.4 ± 3.1 cmH₂O/l/sec였고 methacholine 주입 15분후에는 각각 51.2 ± 15.4 , 51.5 ± 9.7 , 54.8 ± 12.0 cmH₂O/l/sec로 증가하였다. Methacholine 30분치가 enflurane군에서는 대조치의 $64.5 \pm 4.6\%$, isoflurane군은 $52.0 \pm 3.5\%$ 로 각각 감소하여 두군 모두 대조군에 비해서 유의하게 감소하였고($P < 0.05$), isoflurane군이 enflurane군에 비해 유의하게 더 감소하였다($P < 0.05$). Methacholine 45분치는 enflurane군, isoflurane군이 각각 대조치의 $56.1 \pm 4.3\%$, $45.2 \pm 3.3\%$ 로 감소하였고 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 3).

동적 폐유순도와 정적 폐유순도는 세군 모두 methacholine 투여후 감소하였으나, enflurane과 isoflurane 투여에 의해서는 증가를 보이지 않았고 세군 간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 4, 5).

고 찰

본 연구 결과 isoflurane과 enflurane은 methacholine으로 유발된 호흡기계 저항의 증가를 감소시켰으며, 이는 기도저항, 조직저항 모두 감소시키는 효과에

기인하였다. Isoflurane은 enflurane에 비해 호흡기계 저항을 감소시키는 효력이 더 강했다.

호흡기계 저항을 기도저항과 조직저항으로 나누어 측정하는 방법은 Bates등에⁹⁾ 의하여 이론적, 실제적으로 체계화되었으며 이 방법의 장점으로서는 지금까지는 무시되었던 조직저항을 실제적으로 측정할 수 있다는 점이며 연구결과 조직저항이 차지하는 비율도 호흡기계 저항의 50%에 이르는 것으로 보고되었다.¹⁰⁾ 그러나 단점으로는 밸브 닫힘에 시간이 걸리는 점이다. 이상적으로는 유량을 차단했을 때 밸브가 즉각 닫혀야 이 방법에 의한 저항 측정의 오차를 줄일 수 있으나 이는 현재 사용되는 인공호흡기의 밸브체계로는 불가능하다. 본 실험에서는 컴퓨터의 소프트웨어 프로그램을 이용하여 유량 차단점을 기준으로 삼아 밸브닫힘 시간에 의한 오차를 보정하였는데 이는 Bates가 추천(개인적 연락)하는 바로 실제와 큰 오차는 없을 것으로 생각된다.

본 실험에서 methacholine 주입은 기도저항, 조직저항을 모두 증가시켰다. 이는 Robatto등의¹¹⁾ 결과와 일치하나 Habre등의¹²⁾ 결과와는 상반되었다. Habre등은¹²⁾ 실험동물로 새끼 돼지를 사용하였고 methacholine 용량도 15 $\mu\text{g/kg/min}$ 를 사용하였으며 methacholine 주입후 조직저항은 282% 증가하였으나 기도저항은 증가하지 않은 것으로 보고하였다. 그러나 Robatto등은¹¹⁾ 강아지를 이용한 실험에서 methacholine 주입이 기도저항, 조직저항을 모두 증가시켰다고 보고한 바 있다. 본 실험에서는 고양이를 사용하였고 methacholine 용량은 25 $\mu\text{g/kg/min}$ 를 주입하였다. 이 때 기도저항은 기준치에 비해 약 300%, 조직저항은 약 250% 증가한 소견을 보였다. 그러므로 Habre등과¹²⁾ 상반된 결과의 원인으로 실험동물의 종, methacholine 용량 등을 생각할 수 있겠다.

본 실험결과 methacholine으로 야기한 기관지수축시 isoflurane과 enflurane 둘다 기도저항 뿐만 아니라 조직저항도 감소시켰다. Milic-Emili등에⁷⁾ 의하면 조직저항은 호흡기계 조직의 점탄성(viscoelasticity)에 의한 긴장이완(stress relaxation)과 시간상수(time constant) 불균등에 의하여 초래된다고 하며 이중 긴장이완에는 폐실질의 근육등이 작용한다고 한다. 흡입마취제가 기관지 확장 작용을 일으키는 기전은 확실치 않으나 Hirshman과 Bergman에¹⁾ 따르면 기도반사 억제제가 제일 중요하며 그외 직접적인 근육이완 작용도 있다고 한다. 그러므로 본 실험에서 조직조항이 감소한 이유로 기도반사 억제 및 폐실질 근육의 이완이 관여하였다고 생각할 수 있겠다. 또한 시간상수 불균등의 개선에 의한 효과도 고려해볼 수 있겠다. Methacholine 주입시 환기/관류 불균등이 초래되며 일산화질소(nitric oxide)를 흡입시키면 개선된다고 한다.¹³⁾ 그러므로 흡입마취제에서도 위와같은 효과를 생각해 볼 수 있겠으나 아직까지는 이에 대한 증거가 없어 향후 연구과제이다.

본 실험에서 isoflurane과 enflurane중 isoflurane이 enflurane보다 기관지수축을 반전시키는 효력이 강했다. 이는 앞서 보고된 결과와^{5,6)} 상반된다. Vetterman등은⁵⁾ 개에서 미주신경자극을 통하여 호흡기계 저항을 증가시킨 후 enflurane 혹은 isoflurane을 0.2, 0.4, 0.8, 1.6 MAC으로 각각 흡입시 용량에 따른 효과를 보였으며 두 흡입 마취제간에 효력의 차이는 없었다고 하였다. Katoh와 Ikeda도⁶⁾ 개에서 histamine으로 야기한 기관지수축 모델에서 enflurane, isoflurane을 각각 1.0 MAC으로 흡입시 모두 기관지 확장 효과를 보였으며 두 흡입마취제간에 효력의 차이는 없었다고 보고하였다. 위의 결과를 본 실험과 비교할 때 우선 실험동물의 차이를 들 수 있겠다. 동물에 따라 기도의 신경조절에 차이가 있다고 하며 아드레날린성 신경지배에도 많은 차이가 있다고 한다.¹⁴⁾ 그러므로 실험동물의 차이도 상이한 결과의 한 원인으로 생각할 수 있겠다. 둘째로 실험방법의 차이이다. 위의 실험들에서 호흡기계 저항을 측정하는 방법으로 압력과 유량을 측정하여 저항을 계산하는 방법을 이용하였는데 Brown등에¹⁵⁾ 의하면 이 방법은 민감도(sensitivity)가 떨어지며 전도기도(conducting airways)의 저항 측정에 단점이 있다고 한다. 본 실험의 연구 방법은 조직저항을 측정할 수 있는 장점이 있으므로 이를 어느정도 개선할 수 있는 방법으로 결과에 더 신빙성이 있지 않을까 생각된다.

Methacholine 45분치에서 isoflurane과 enflurane 사이에 차이가 없었다. 이는 다른 연구자의 결과와 일치한다.¹⁵⁾ 일반적으로 흡입마취제를 고농도로 주입시 흡입마취제간에 효력의 차이는 없다고 한다. 본 실험에서도 농도는 1.0 MAC으로 일정하게 유지하였지만 마취제의 지속적인 투여로 인한 효과로 인하여 methacholine 45분치 사이에 차이가 없었던 것으로 생각할 수 있겠다.

Methacholine 45분치에서 isoflurane과 enflurane 사이에 차이가 없었다. 이는 다른 연구자의 결과와 일치한다.¹⁵⁾ 일반적으로 흡입마취제를 고농도로 주입시 흡입마취제간에 효력의 차이는 없다고 한다. 본 실험에서도 농도는 1.0 MAC으로 일정하게 유지하였지만 마취제의 지속적인 투여로 인한 효과로 인하여 methacholine 45분치 사이에 차이가 없었던 것으로 생각할 수 있겠다.

결론적으로, 고양이에서 methacholine으로 야기한 기관지수축시 isoflurane과 enflurane은 기도저항, 조직저항 모두를 감소시켜 호흡기계 저항을 감소시켰다. 또한 isoflurane은 enflurane에 비해 기관지 수축이 발생하는 초기에 이를 반전시키는 효력이 더 강하였다. 그러므로 천식환자 등 기관지 수축이 예상되거나 발생하는 환자에서 기관지 수축 발생 초기에는 enflurane보다는 isoflurane을 더 추천할 수 있겠으나 임상 연구가 필요하다고 하겠다.

참 고 문 헌

- Hirshman CA, Bergman NA: Factors influencing intrapulmonary airway caliber during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 65: 30-42.
- Otte RW, Fireman P: Isoflurane anesthesia for the treatment of refractory status asthmaticus. *Ann Allergy* 1991; 66: 305-9.
- Saulnier FF, Durocher AV, Deturck RA, Lefévre MC, Wattel FE: Respiratory and hemodynamic effects of halothane in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1990; 16: 104-7.
- Bierman MI, Brown M, Muren O, Keenan RL, Glauser FL: Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Crit Care Med* 1986; 14: 832-3.
- Vetterman J, Beck KC, Lindahl SGE, Brichant JF, Rehder K: Actions of enflurane, isoflurane, vecuronium, atracurium and pancuronium on pulmonary resistance in dogs. *Anesthesiology* 1988; 69: 688-95.
- Katoh T, Ikeda K: A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine. *Can J Anaesth* 1994; 41: 1214-9.
- Milic-Emili J, Robatto FM, Bates JHT: Respiratory mechanics in anesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 65: 4-12.
- 심지연, 이병욱, 정월선, 김종욱, 박평환, 이동명: 고양이에서 enflurane 농도에 따른 호흡기계 역학의 변화. *대한마취과학회지* 1997; 33: 393-8.
- Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J: Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1840-8.
- D'angelo E, Calderini E, Torri G, Robatto FM, Bono D, Milic-Emili J: Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume and time. *J Appl Physiol* 1990; 67: 2556-64.
- Robatto FM, Simard S, Ludwig MS: How changes in the serial distribution of bronchoconstriction affect lung mechanics. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2838-47.
- Habre W, Wildhaber JH, Sly PD: Prevention of methacholine-induced changes in respiratory mechanics in piglets. *Anesthesiology* 1997; 87: 585-90.
- Putensen C, Räsänen J, López FA: Improvement in $\dot{V}_A/Q$ distributions during inhalation of nitric oxide in pigs with methacholine-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 116-22.
- Richerson JB: Recent progress in pulmonary innervation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: S65-8.
- Brown RH, Zerhouni EA, Hirshman CA: Comparison of low concentrations of halothane and isoflurane as bronchodilators. *Anesthesiology* 1993; 78: 1097-101.