Propofol-N₂O-O₂ 마취시 PK-SIM 컴퓨터 모의실험을 이용한 상황민감성반감기와 Propofol 주입시간 및 각성의 비교

한림대학교 의과대학 마취과학교실 및 *가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

길호영 · 황성미 · 이승준 · 김대우*

= Abstract =

Comparison of Context-Sensitive Half-Time from PK-SIM Computer Simulation with Duration of Propofol Infusion and Awakening after Propofol-N₂O-O₂ Anesthesia

Ho Yeong Kil, M.D., Sung Mi Hwang, M.D., Seung Joon Lee, M.D. and Dae Woo Kim, M.D.*

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Hallym University and *Catholic University

Background: Several recent studies have suggested the context-sensitive half-time (CSHT) as a clinically more relevant measure of decreasing drug concentrations after a constant infusion of a given duration. The purpose of this study was to simulate the CSHT using a PK-SIM computer simulation program and compare this with duration of propofol infusion and real awakening time from anesthesia for the evaluation of CSHT as a useful tool of prediction of recovery from anesthesia.

Methods: Ninety-five ASA class I or II adult patients (18~55 yrs) scheduled for orthopedic elective surgery were randomly allocated into 5 groups according to duration of propofol infusion. Five groups were Group 1: less than 60 min, Group 2: 61~120 min, Group 3: 121~180 min, Group 4: 181~240 min, and Group 5: 241~300 min. Anesthesia was induced and maintained with propofol-nitrous oxide (67%)-oxygen (33%) according to Prys-Roberts' method. Propofol was discontinued immediately after skin closure and duration of infusion was checked. Duration of infusion, CSHT, and awakening time from anesthesia were compared and evaluated correlationship among them using a correlation coefficient.

Results: Plasma and effect site concentration after 5 hrs infusion of propofol derived from computer simulation was 3.3 µg/ml. Awakening time for each group was 8.5~11.8 min and plasma CSHT for that was 6.4~9.5 min. The correlation coefficient (r) between duration of propofol infusion and awakening time was 0.98 (p<0.01) and that between CSHT and awakening time was 0.95 (p<0.01).

Conclusions: There were strong relationship among duration of infusion of propofol, awakening time and CSHT. It seems that CSHT could be a good predictor of awakening from propofol-N₂O-O₂ general anesthesia. (Korean J Anesthesiol 1999; 36: 584~589)

Key Words: Anesthetics, intravenous: propofol. Pharmacology: Context-sensitive Half-time. Recovery: awakening.

논문접수일 : 1998년 11월 23일

책임저자 : 길호영, 서울 강동구 길동 445, 한림대학교 의과대학, 강동성심병원 마취과학교실, 우편번호: 134-010
Tel 및 Fax: 02-2224-2209, E-mail: kilhy@www.hallym.or.kr

서 론

최근의 이상적인 마취의 조건으로는 빠른 마취유도, 술 중 활력징후의 안정 뿐 아니라 마취로부터의 빠른 회복을 전제로 한다.¹⁾ 약물주입 중단 후 회복의 정확한 예견은 투여되는 약물의 적절한 중단시기 및 마취로부터의 회복속도를 예측할 수 있는 장점이 있다.

정맥마취 약제를 이용한 전신마취 후 마취로부터의 회복을 위한 적도로서는 종래에 사용되던 종말제거반감기(terminal elimination half life)보다는 상황민감성반감기(context sensitive half time, CSHT)의 개념이 다구획모형에 적합한 약물로부터의 약동학적 관찰 및 회복에 보다 적절하다는 의견들이 일반화되고 있다.^{2,3)} 상황민감성반감기란 이상적인 마취유지에 요구되는 농도로 일정기간 약물주입 후 중심구획(central compartment)의 약물 농도가 50%로 감소하는데 걸리는 시간을 말하며 일반적으로 컴퓨터를 이용한 모의실험(computer simulation)으로부터 구할 수 있다.³⁾ 한편 최근의 여러 보고들은 propofol-fentanyl 혹은 propofol-alfentanil 완전정맥마취시 상황민감성반감기를 감안한 적절한 술중 propofol의 농도로 3.5 µg/ml을 주장하고 있다.^{4,5)}

따라서 본 연구에서는 propofol-N₂O-O₂ 마취시 Prys-Roberts의 방법⁶⁾에 따라 가능한 propofol의 술중 예상 혈중농도를 3.5 µg/ml로 유지한 후, PK-SIM computer simulation을 이용하여 얻은 약물주입 시간에 따른 상황민감성반감기 및 propofol의 주입시간과 약물주입 중단 후 실제의 각성시간 사이의 상관 관계를 비교함으로써 PK-SIM computer simulation에 의한 상황민감성반감기가 마취로부터의 회복의 지표로서 임상적으로 유용하게 사용될 수 있는가를 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

대상환자는 정형외과 계획수술이 예정된 미국 마취과학회 신체상태 분류 1 및 2급에 해당하는 18~55세의 체중 40~80 kg인 남녀 환자 95명을 대상으로 하였다. 심혈관계, 신장, 간질환이 있거나 진정제, 수면제, 마약 등 본 연구에 영향을 줄 수 있는 약물

에 중독의 경험이 있는 환자 및 임신부는 본 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구의 내용에 대해서는 본 병원 임상연구위원회의 허락을 얻었으며 술전 방문시 연구에 대한 환자의 동의를 구하였다.

마취전 처치로는 마취유도 한시간 전에 atropine 0.5 mg을 근주하였다. 환자가 수술실 도착 후 심전도, 맥박산소 측정기를 설치하고 요골동맥을 천자하여 혈압과 맥박 측정 및 동맥혈 가스분석의 통로로 사용하였다. Propofol 주입을 위해서는 전박에 18 G 정맥로를 확보하고 syringe pump로부터 3-way stopcock이 부착된 minimum volume extension tubing을 통해 약물이 주입되도록 설치하였다.

마취유도 및 유지는 modified Prys-Roberts의 방법으로 시행하였다. 즉 눈을 떠보라는 음성접촉에 반응이 소실될 때까지 syringe pump를 이용하여 propofol을 150 ml/h로 주입한 후 의식소실을 확인한 다음 근이완을 위해 vecuronium 0.15 mg/kg를 정주 후 기관내 삽관을 시행하였다. 그후 propofol-67% N₂O-33% O₂로 마취를 유지하면서 적절한 근이완 유지를 위해 간헐적으로 vecuronium 3~4 mg을 정주하였다. Propofol의 지속주입 속도는 처음 10분간은 10 mg/kg/h, 다음 10분간은 8 mg/kg/h, 그 다음부터는 6 mg/kg/h로 수술 종료 시까지 유지하였다. 마취로부터의 회복에 영향을 줄 수 있는 다른 종류의 최면제나 아편양제제는 사용하지 않았다. Propofol의 일정농도 유지를 위해 술 중 상기 방법으로 점차적 혈압증가 등의 활력징후가 잘 유지되지 않았던 경우는 각 군별로 1군은 1명, 2군은 3명, 3군은 2명, 4군은 1명, 5군은 1명으로 전체의 8.4%에 해당되었고 이들은 본 연구의 대상에서 제외하였다.

환자는 약물 지속주입 시간에 따라 60분 단위로 1군: 60분 이내(n=12), 2군: 61~120분(n=40), 3군: 121~180분(n=23), 4군: 181~240분(n=10), 5군: 241~300분(n=10)으로 구분하였다. 수술종료 15분전에 atropine 1.0 mg 및 pyridostigmine 20 mg을 정주하여 근이완을 반전시켰고 수술 종료 시 propofol의 주입과 N₂O 사용을 중단하였으며 사연속자극 검사를 시행하여 근이완의 완전회복을 확인하였다. Propofol 주입 중단 후 각성시간은 환자가 눈을 떠보라는 음성접촉에 확실히 눈을 뜰 때까지의 시간으로 정하였다. 약물 주입 시간에 따른 상황민감성반감기는 PK-SIM computer simulation (Fig. 1)을 이용하여 구하였으며 동시

Fig. 1. Computer simulation of context-sensitive half-time (CSHT) and calculated plasma (1-A) or effect site (1-B) concentration after propofol infusion of given duration. This simulated figure from PK-SIM computer simulation program revealed that CSHT of plasma and effect site show increasing tendency with time, but there is time gap of 5~6 minutes suggesting Keo. The calculated concentration of propofol after 3 hrs of infusion was 3.3 μ g/ml and the range of plasma CSHT was 6.4~9.5 min and that of effect site was 12~15.5 min for each group respectively.

에 이를 이용하여 본 연구에서 사용된 propofol 주입 속도에 의한 가상 혈중농도를 구하였다.

통계적 처리는 환자의 체중, 연령 등은 simple ANOVA test를 이용하였으며 computer simulation에 의한 상황민감성반감기, 약물의 주입 시간 및 환자의 각성시간 사이의 상관관계는 correlation coefficient를 이용하였고 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

각 군의 연령과 체중사이에 유의있는 차이는 없었

Table 1. Demographic Data

Group	No	Age (yrs)	Sex (M/F)	B.W (kg)
1	12	38 $\pm$ 13	7/5	63 $\pm$ 8
2	40	37 $\pm$ 12	28/12	63 $\pm$ 9
3	23	31 $\pm$ 11	15/8	64 $\pm$ 9
4	10	36 $\pm$ 13	6/4	65 $\pm$ 8
5	10	34 $\pm$ 12	5/5	64 $\pm$ 8

Values are expressed as mean $\pm$ SD. B.W: body weight (kg)

Table 2. Correlationship among Duration of Propofol infusion, Awakening Time, and CSHT from PK-SIM Computer Simulation

Group	Duration of infusion	Awakening time	CSHT	
			plasma	effect site
1	44 $\pm$ 9	8.6 $\pm$ 2.5	6.4	12
2	91 $\pm$ 20	8.5 $\pm$ 2.9	7.3	13
3	148 $\pm$ 17	9.7 $\pm$ 4.9	8.1	14
4	198 $\pm$ 17	10.7 $\pm$ 2.9	8.8	15
5	278 $\pm$ 21	11.8 $\pm$ 4.3	9.5	15.5

Values are expressed as mean $\pm$ SD (min). Correlation coefficient (r) between duration of infusion and awakening time is 0.98 ($p < 0.01$) and that of awakening time and plasma CSHT is 0.95 ($p < 0.01$).

다(Table 1). Propofol의 평균 주입시간은 1군 44분, 2군 91분, 3군 148분, 4군 198분, 5군 278분이었고 propofol 주입 중단 후에 측정된 실제 각성시간은 1군 8.6분, 2군 8.5분, 3군 9.7분, 4군 10.7분, 5군 11.8분을 나타내어 약제의 주입시간 증가에 따라 증가하는 양상을 보였으나 통계학적 의미는 없었다(Table 2).

상황민감성반감기는 1군의 경우 6.4분부터 4군 8.8분, 5군 9.5분으로 나타났다(Table 2, Fig. 1). 또한 본 연구에서 채택된 주입방법은 컴퓨터 모의실험에 의해 5시간 주입 후 혈중 및 효과치의 propofol 농도가 3.3 μ g/ml을 나타내었다(Fig. 1). Propofol 주입시간과 실제 각성시간과의 correlation coefficient는 $r=0.98$ ($p < 0.01$)로 강한 상관관계를 보였으며(Fig. 2), 상황민감성반감기와 실제 각성시간과의 경우도 역시 $r=0.95$ ($p < 0.01$)로 강한 상관관계를 보였다.

Fig. 2. Scattergram of awakening time according to duration of propofol infusion. This figure shows strong relationship between awakening time and duration of propofol infusion ($r=0.98$, $p<0.01$, $n=95$). Awakening time shows increasing tendency with time, but there was no statistical significance until 300 minutes of infusion time.

고 찰

본 연구의 결과는 임상적으로 propofol의 합리적인 혈중농도인 3.5 $\mu\text{g/ml}$ 로 마취를 유지하였을 때 PK-SIM computer simulation에 의해 얻은 상황민감반감기는 propofol의 주입시간 및 마취로부터의 회복과 아주 밀접한 관계가 있다는 점이다.

일반적으로 일구획 모형에서의 약동학적 성질은 약물의 주입 중단시 일정한 %로 감소될 때까지의 시간으로 제거반감기에 의해 잘 기술될 수 있으나, propofol 같이 다구획(이 혹은 삼구획) 모형이 적합한 경우에서 중심구획의 약물배치는 중심 및 말초구획 사이의 약물의 분포를 고려해야 한다. 따라서 약물의 약동학을 거론할 때 다구획 모형에서 제거반감기의 값은 감소되며 이런점을 고려하여 상황민감반감기의 개념이 새롭게 거론되었다. 실제로 Shafer등은²⁾ 강력한 아편양제제의 사용 후 회복을 예측하는데 있어 복잡한 약동학 및 약역학적인 간섭현상을 관측하고 이 경우 제거반감기의 임상적 유용성이 제한적임을 지적하였다. 또한 Kapila등도⁷⁾ alfentanil과 remifentanil의 효과처에서의 상황민감반감기와 약물의 약역학적 효과가 종료되는 점을 비교해보고 상황민감반감기가 기존의 그 약 자체의 제거반감기 보다 약물효과로부터의 회복 판정에 임상적으로 보다 합리적임을 발견하였다.

상황민감반감기란 약물을 일정농도로 주입 후 중심구획의 농도가 반으로 감소하는데 소요되는 시간으로 약물주입 후의 중심구획 배치를 좀더 명확히 설명해 줄 수 있다.³⁾ 이러한 상황민감반감기의 임상적 의의는 마취 시 회복을 위해 약물의 주입을 언제 중단해야 하는지를 예견할 수 있으며 또한 회복의 속도를 가늠할 수 있는 지표로 사용될 수 있다는 점이다.

그러나 상황민감반감기를 마취로부터의 회복의 지표로 고려하기 위해서는 몇 가지 고려되어야 할 점이 있다. 첫째, 각 약제에 사용된 약동학적 모형은 개인간 혹은 생체 내에서도 많은 차이를 보여 선택되는 모형에 따라 결과에 많은 오차를 보인다는 점이다. 이런 점을 고려하여 본 연구에서는 대상환자를 18~55세로 제한하고 심혈관계, 신장, 간장 질환이 있는 환자들 및 최면제나 아편양제제 중독의 과거력이 있는 환자는 대상에서 제외하여 가능한 대상간의 차이를 줄이도록 하였다. 본 연구에 사용된 약동학적 computer simulation 모형은 Marsh 모형에⁸⁾ 근거한 미국 Thomas Jefferson 대학의 Epstein 교수에 의해 제작된 것으로 stanpump 등의 다른 모형에 비해 simulation 하기가 쉽게 되어있다.

둘째로 상황민감반감기는 약동학적 측면만을 고려했을 뿐이지 약역학적 측면은 고려되지 않은 점이다. 즉 혈중 농도보다는 효과처의 농도를 고려한다면 50% 감소하는데 소요되는 시간은 좀더 길어질 수 있다. 본 논문에서도 simulation에 의해 측정된 혈중 및 효과처 농도의 상황민감반감기는 약 5~6분의 차이를 보여 이를 반증해주고 있다. 이에 대해 Shafer등은⁹⁾ 여러 약제의 혼용이나 일시정주를 같이 사용 시 약동학적 측면 뿐 아니라 약역학적 측면을 반드시 고려해야 한다고 보고하였다. 예로써 일반적으로 propofol 단독 사용 시 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 이하의 농도에서 각성이 일어나고 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 이하의 농도에서 지남력을 회복하나⁹⁻¹¹⁾ 아편양제제가 의식 회복 시 요구되는 propofol의 농도를 감소시킬 뿐 아니라 propofol의 농도에도 영향을 준다는 보고에 따라^{5,12)} Vuyk등은 propofol 마취 시 적절한 아편양제제의 선택 및 사용법에 대해 기술하였다.⁵⁾ 즉 의식회복을 위해 효과처에서 아편양제제 농도의 감소에 비해 상대적으로 propofol 농도의 감소는 약물의 주입기간에 대해서는 제한적인 영향을 받고 오히려 선택된 아편

양제제에 의해 더 큰 영향을 받는다고 하였다. 따라서 propofol에 비해 상황민감성반감기가 길수록 아편양제제는 의식회복을 느리게 하고 적절한 propofol-아편양제제의 조합을 위해서는 propofol의 비중을 높이는 것이 요구된다. 상용되는 아편양제제에서 상황민감성반감기가 긴 순서대로는 fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil의 순서이다. 일반적으로 propofol의 50% 농도 감소에 해당하는 fentanyl의 감소 폭은 15%, alfentanil은 25%에 해당되며 propofol이 25% 감소시 remifentanil은 60% 감소한다. 따라서 술 후 빠른 회복을 위해서는 완전정맥마취를 위한 조합이 propofol-fentanyl, alfentanil 혹은 sufentanil 조합이면 술중 과도한 자극시 propofol을, propofol-remifentanil 조합이면 remifentanil의 추가사용이 권장된다.⁵⁾ Propofol-아편양제제 마취에서 아편양제제가 마취회복에 미치는 영향에 대해 길호영등은¹³⁾ isoconcentration nomogram에 의해 fentanyl을 1.5, 3.0, 4.5 ng/ml로 약 3시간 정도 주입한 경우 적절한 마취를 위한 propofol의 평균 주입속도는 fentanyl을 사용하지 않은 경우 10.1 ± 2.5 mg/kg/h에서 각각 25.7, 43.6, 52.5% 감소되었음에도 불구하고 의식회복은 13.2 ± 4.7 분에서 27.7 ± 7.8 , 49.5 ± 8.7 , 54.3 ± 14.4 분으로 각각 유의하게 증가되었다고 보고하였다. 만약 완전정맥마취에 사용되는 두 약물의 상황민감성반감기가 모두 길면 N₂O의 사용이 권장되는데 이는 각각의 약물의 필요량을 줄일 수 있고 제거반감기가 매우 빠르기 때문이다.¹⁴⁾ 또한 propofol과 N₂O를 같이 사용하는 경우 회복이 보다 빠르고 좀더 예견하기 쉽다는 주장도 있다.¹⁴⁾ 한편 Kazama등은¹⁵⁾ propofol의 혈중 각성농도는 변하나 효과처의 각성농도는 일정할 것이라는 가정 하에서 propofol 지속주입 후 갑자기 주입을 중단한 경우와 서서히 단계적으로 주입 속도를 줄이다가 중단한 경우의 회복을 비교하였다. 이 비교에서 전자는 약물 투여시간에 따라 회복시간의 지연이 비례하나 후자의 경우는 효과처와의 평형이 야기되므로 투여시간과 특별한 관계가 없음을 규명하고 약역학적 고려가 회복에 유의한 영향을 미침을 관찰하였다.

셋째로 실제적으로 상황민감성반감기는 중심구획에서 약물의 농도가 반으로 감소하는데 소요되는 시간이므로 회복의 지표로 사용될 수 있으려면 술중 유지되는 중심구획의 약물농도가 약효의 적절한 회

복을 위해 요구되는 농도의 2배 정도가 되어야 한다는 점이다. 이점에 대해서는 본 논문에서 술중 농도를 Prys-Roberts의 방법에 의해 propofol의 농도를 3.5 µg/ml로 유지한 이유가 되며, 이러한 3.5 µg/ml의 propofol 농도는 Vuyk등에⁴⁾ 의하면 propofol-fentanyl 혹은 propofol-alfentanil 완전정맥마취시 술 중 적절한 마취깊이를 유지하면서도 가장 신속한 회복 즉 가장 짧은 상황민감성반감기를 보이는 농도로 보고되고 있다. 이로써 합리적인 술 중 propofol 농도라면 상황민감성반감기는 마취회복의 지표로 사용될 수 있음을 나타내었다.

넷째로 약물의 주입방법에 따라 상황이 바뀔 수 있으므로 일정한 주입방법(예, BET 주입방법)에 의거하여 약물을 주입하여야 상황민감성반감기가 보다 정확하게 회복을 예측할 수 있다는 점이다. 이에 대해서는 본 연구에서도 마취유도시의 혈액학적 안정성을 위한 지연주입을 제외하고는 Prys-Roberts의 방법을 충실히 따라 propofol을 주입하였으며 이런 전제조건에 부합하지 않았던 예는 대상에서 제외하고 기타 상황민감성반감기에 영향을 줄 수 있는 다른 종류의 최면제나 아편양제제의 술중 사용을 금지하였으므로 주입방법에 의한 오차를 충분히 줄일 수 있었다고 본다.

결론적으로 상황민감성반감기를 감안한 propofol의 적절한 술 중 유지농도인 3.5 µg/ml의 농도로 마취 후 회복시의 양상은 PK-SIM computer simulation에 의한 상황민감성반감기로 잘 예측될 수 있었고 이는 주마취제로 propofol을 사용한 경우 회복의 유용한 지표로 사용될 수 있음을 나타내었다. 향후 좀더 정확한 혈중 및 효과처 농도의 유지를 위해 목표농도 조절주입(target controlled infusion, TCI) 등의 기계 사용 및 혈중농도 검사가 요구되고 다른 약제와 병용시의 상황민감성반감기의 유효성 판정 및 다른 simulation program과의 비교가 요구된다.

참 고 문 헌

1. Doze VA, Westphal LM, White PF: Comparison of propofol with methohexital for outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 1189-95.
2. Shafer SL, Varvel JR: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53-63.

3. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-41.
4. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AGL, Bovill JG: Propofol anesthesia and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1997; 87: 1549-62.
5. Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in female patients. *Anesthesiology* 1995; 83: 8-22.
6. Prys-Roberts C: Total intravenous anesthesia; assessment of adequacy. *Anesth Analg* 1991; (suppl): 53-6.
7. Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, et al: Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 968-75.
8. Marsh B, White M, Morten N, Kenny GNC: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-8.
9. Shafer AS, Doze VA, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348-56.
10. Schuttler J, Stoeckel H, Schwilden H: Pharmacokinetics and pharmacodynamic modelling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 1985; 61: 53.
11. Adam HK, Kay B, Douglas EJ: Blood disopropofol levels in anesthetized patients: correlation of concentration after single or repeated doses with hypnotic activity. *Anaesthesia* 1982; 37: 536.
12. Smith C, McEwan E, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D: The interaction of fentanyl on the CP₅₀ of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81: 820-8.
13. 길호영, 유홍성, 김태전, 이승준, 윤영준: Propofol-Fentanyl-N₂O 마취시 fentanyl 농도가 마취유지, 회복 및 술 후 통증조절에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1998; 34: 839-45.
14. Suikhani R, Lurie J, Jabamoni R: Propofol for ambulatory gynecologic laparoscopy: dose omission of nitrous oxide after postoperative emetic sequelae and recovery? *Anesth Analg* 1994; 78: 831-5.
15. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Sanjo Y: Awakening propofol concentration with and without blood-effect site equilibration after short-term and long-term administration of propofol and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 928-34.