아산화질소(Nitrous Oxide)의 농도변화가 Bispectral Index 및 진정지수에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 및 *가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

길호영 · 채봉수 · 이성익 · 최영환 · 이승준
이성우 · 김용신* · 김대우*

= Abstract =

The Effect of Concentration of Nitrous Oxide on Bispectral Index and Sedation Score

Ho-Yeong Kil, M.D., Bong-Soo Chae, M.D., Seong-Ik Lee, M.D.
Yeong-Hwan Choi, M.D., Seung-Joon Lee, M.D., Sung-Woo Lee, M.D.
Yong-Sin Kim, M.D.*, and Dae-Woo Kim, M.D.*

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Hallym University
and *The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background: Bispectral index (BIS) has been designed to measure objectively the degree of sedation and hypnosis for several anesthetics. It is predicted that sedation and hypnosis during nitrous oxide inhalation affect BIS in an unusual manner due to a different mechanism compared to usual hypnotics. The aim of this study was to evaluate the effect of different concentration of nitrous oxide inhalation on BIS and sedation score.

Methods: Forty unpremedicated ASA physical status I or II patients scheduled for lower extremity surgery were studied. After performing epidural anesthesia, patients inhaled gradually increasing concentrations of nitrous oxide from 0 to 67% (15 minutes for each concentration) via a tightly sealed face mask. At the end of each inhalation, BIS and OAA/S scale (Observers's Assessment of Alertness/Sedation scale) were assessed.

Results: The increasing concentrations of inhaled nitrous oxide resulted in significant reduction of the OAA/S scale but in no change of BIS. Concentrations of nitrous oxide exceeding 50% affected behavior or emotion of the patients.

Conclusions: Following increasing concentrations of inhaled nitrous oxide, sedation score was reduced significantly but BIS was not affected. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 220~224)

Key Words: Anesthetic equipment: bispectral index; monitoring device. Anesthetics, gases: nitrous oxide. Sedation: OAA/S scale.

논문접수일 : 1999년 12월 6일

책임저자 : 길호영, 서울시 강동구 길동 445번지, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 마취과

우편번호: 134-701, Tel: 2224-2209, Fax: 2224-2209, E-mail: kilhy@www.hallym.or.kr

서 론

아산화질소(Nitrous oxide)는 고유한 진통 및 진정 작용으로 흡입마취 및 정맥마취제를 주로 하는 마취에서 보조제로 쓰일 뿐 아니라, 치과영역¹⁾ 및 산과 영역에서는²⁾ 단독으로도 사용하고 있다. 한편 Bispectral index (BIS)는 뇌전도의 여러 지수들을 측정함으로써 각종 마취제(흡입마취제, propofol, midazolam, opioids 등)의 진정 및 최면 정도를 객관적으로 측정할 수 있도록 고안되었다. 그러나 BIS가 주로 뇌피질의 뇌전도를 측정하는 반면 아산화질소에 의한 진정 및 최면은 그 기전상 차이를 보이므로 상기 거론된 여러 마취제에 비해 BIS에 미치는 영향은 차이를 보일 것으로 예견된다.³⁾

따라서 본 연구에서는 부위마취를 시행하는 환자를 대상으로 산소마스크를 이용하여 아산화질소를 산소와 병용 투여하는 방법으로 아산화질소의 농도 변화(0-67%)에 따른 BIS 및 진정지수의 변화를 관찰하였다.

대상 및 방법

2-3시간 정도 소요되는 하지수술에 대해 부위마취가 예정된 미국 마취과학회 신체분류등급 1 및 2에 해당하는 체중 50-80 kg, 20-55세 남녀 성인환자 40명을 대상으로 하였다(Table 1). 대상환자 중 진정제나 최면제에 탐닉의 과거력이 있는 경우, 심장, 간, 신기능에 이상이 있는 경우, 임신부, 부위마취에 금기가 되는 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 본 연구를 진행하기 전에 연구내용에 대한 병원 윤리위원회의 승낙 및 환자의 동의를 받았다.

Table 1. Demographic Data

Characteristics	Data
Age (years)	33 ± 11
Weight (kg)	63.9 ± 9.4
Sex (M : F)	23 : 17
ASA (I : II)	32 : 8

Data are expressed as mean ± SD.

모든 환자에서는 실험결과에 영향을 미칠 수 있는 마취 전 투약은 실시하지 않았으며 마취 전 500-1000 ml의 하트만액을 정주하고 심전도 및 맥박 산소측정기(Ohmeda Biox 3700 Pulse Oximeter, BOC Health Care, USA), 비침습적 혈압측정기(Dinamap, Critikon Inc., USA)를 설치하였다.

앙와위에서 0.5% bupivacaine을 이용한 경막의 마취로 감각분절 차단범위는 T6-8이 되도록 하였다. 차단범위가 일정하게 고정되고 활력징후가 안정된 뒤 밀폐된 마스크를 통해 100% 산소를 주입하면서 modified OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation) scale로 진정의 정도를 측정함과 동시에 BIS를 관찰하였다(Table 2).⁴⁾ BIS monitor (A-2000, USA)를 사용하여 SQI 및 EMG를 관찰하면서 BIS가 안정된 후 측정된 BIS 및 OAA/S를 아산화질소 사용시의 대조치로 하였다. 이후 아산화질소를 33-50-67%의 농도로 순차적으로 15분씩 유지 후 증가시키면서 다음 농도로 증가시키기 직전의 BIS 및 OAA/S를 측정하여 대조치와 비교하였으며 동시에 행동 및 정서의 변화를 관찰하였다.

통계처리는 아산화질소 흡입증가에 따른 활력징후의 변화는 repeated measured ANOVA test를, BIS와 OAA/S의 변화는 ANOVA test를 사용하였으며 Bonferroni test를 이용하여 검정하였고 P < 0.05인 것을 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

Table 2. Responsiveness Score of the Modified Observer's Assessment of Alertness/sedation Scale

Response	Scale level
Responds readily to name spoken in normal tone	5 (Alert)
Lethargic response to name spoken in normal tone	4
Responds only after name is called loudly or repeatedly	3
Responds only after mild prodding or shaking	2
Does not respond to mild prodding or shaking	1
Does not respond to noxious stimulus	0

Table 3. The Changes of Vital Signs

	100% O ₂	33% N ₂ O	50% N ₂ O	67% N ₂ O
Systolic BP (mmHg)	126 ± 18	123 ± 18	123 ± 19	122 ± 19
Diastolic BP (mmHg)	71 ± 12	69 ± 1	68 ± 12	68 ± 12
Pulse rate (beats/min)	65 ± 12	63 ± 10	64 ± 12	64 ± 12
SpO ₂ (%)	100 ± 0.2	100 ± 0.2	99.6 ± 0.7	98.9 ± 1.2

Data are expressed as mean ± SD.

BP: blood pressure, SpO₂: pulse oximetry oxygen saturation.

Fig. 1. The changes of BIS following N₂O inhalation. This figure shows no change of BIS following increment of administered N₂O concentration.

결 과

아산화질소 흡입농도 증가에 따른 BIS의 변화는 대조치(0% 아산화질소)가 97.4 ± 0.9 인데 비해 33%가 96.8 ± 1.7 , 50%가 96.5 ± 1.6 , 67%가 95.8 ± 2.6 으로 각 군간에 차이를 보이지 않았다($P < 0.05$, Fig. 1). OAA/S는 50% 및 67%에서 각각 3.8 ± 0.9 , 2.9 ± 0.8 로 대조치 및 33%에 비해 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$, Fig. 2).

아산화질소 흡입농도 증가에 따른 활력징후의 변화는 각 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P < 0.05$, Table 3). 50% 및 67% 아산화질소를 흡입시킨 경우 각각 4명, 16명의 환자에서 행동 및 정서의 이상소견을 보였다.

Fig. 2. The changes of OAA/S following N₂O inhalation. The increment of inhaled N₂O concentration resulted in significant reduction of OAA/S scale. * $P < 0.05$ compared to 0%, $^{\dagger}P < 0.05$ compared to 33%, $^{**}P < 0.05$ compared to 50%.

고 찰

본 연구에서 흡입되는 아산화질소의 농도 증가에 따라 진정지수는 통계적으로 유의하게 감소하였으나 BIS score에는 유의한 영향을 나타내지 않았다.

본 연구에서 50% 이상의 아산화질소 농도에서 진정지수가 유의하게 감소하기 시작하였는데, 이는 Dwyer 등이⁵⁾ 아산화질소의 MAC-awake (환자의 50%가 명령에 반응하지 않고, 인식이 없거나, 수술 중 사건을 기억할 수 없을 때의 최소폐포농도)는 67% 혹은 0.64 MAC보다 크다는 의견이나, 아산화질소 농도 50%에서 OAA/S의 유의한 감소를 보이지 않았다는 의견과 차이를 보인다.⁶⁾ 그러나, Galinkin 등은⁷⁾

최근에 30% 아산화질소에도 OAA/S score의 유의한 감소를 보고하였으며, 20-30%의 아산화질소 농도가 대뇌의 상부 뇌피질 기능을 저하시킨다고 하였다.^{8,9)}

10% 아산화질소는 행동에 대해 영향을 미치는 역치이며, 20-30%는 digit-span test (여러 숫자를 다시 기억해내는지 알아보는 방법)의 손상을 일으키고, choice reaction time (여러 가능한 대답 중에 적절한 것을 고르는데 소요되는 시간)이 용량에 비례하여 연장된다.^{9,10)} 또한 30% 아산화질소에서는 의미있게 학습능력의 장애가 일어나며,¹¹⁾ 기억상실의 정도는 20-30%에서 나타나고 40%시 더욱 증가한다. 그러나, 40%에서 지연회상으로 정의되는 기억상실은 완전하지 않다고 하며,¹²⁾ 심지어 50% 아산화질소를 15분 동안 주입하여도 대부분 환자에서 무의식을 형성하지 못한다고 한다.¹³⁾ 이와 같이 아산화질소 농도에 따른 영향은 연구자에 따라 다른 차이는 있으나, subanesthetic dose에서도 의미있는 진정을 일으킬 수 있고, 농도 증가시 진정의 정도가 커진다는 것을 암시한다.

실제로 50% 이하의 아산화질소 농도는 치과나¹⁾ 다른 영역에서 의식하 진정과 진통을 위해 많이 사용되지만, 50%를 넘는 아산화질소 농도는 구역질이나 구토를 일으킬 가능성이 많아서 잘 사용하지 않는다. Steubner는¹⁴⁾ 45-60% 아산화질소가 구역질과 구토를 일으키지는 않지만 80%에서는 일으킬 수 있다고 하였다. 이들의 결과와는 달리 Parkhouse 등은¹²⁾ 대상자의 59%가 40% 아산화질소 흡입 이후에 구역질을 일으켰다고 보고하였고, 또한 Wycoff는¹⁵⁾ 일부 대상자에서 환각, 편집증, 착각, 강박증, 흥분상태 등의 정신병적 행동을 관찰하였다. 본 연구에서는 50% 이상의 아산화질소 농도에서 눈물을 흘린다는지, 흥분상태를 일으킨다는지 하는 등의 감정적 변화와 빈호흡, 이상한 행동과 말, 비자발적인 움직임 등의 정신운동학적 변화를 관찰할 수 있었으며, 1예에서는 동성 부정맥을 보이기도 했다. 50% 이하의 아산화질소 농도를 이용하는 것은 의미있는 진정이나 최면 효과 보다는 진통이나 고위수준의 인지능력장애와 연관하다고 한다.^{8,16)}

진통에 대한 아산화질소의 기전은 supraspinal center를 자극해서 opioid-releasing spinal cord neuron의 활성화에 의한 것뿐 아니라, 다른 대뇌에 관련된 기전도 있을 것으로 생각되고,¹⁷⁾ 15-40%에서 주로 발

생하며 더 증가시킨다고 해서 강도가 커지지는 않는다고 한다.¹⁸⁾

한편 Glass 등은⁴⁾ 최근 propofol을 이용한 진정 시 OAA/S와 BIS 사이에 좋은 상관관계를 보고하였다. 그러나, 본 연구에서는 아산화질소의 농도와 진정지수 및 BIS의 상관관계를 보았으나 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 이런 결과는 BIS가 주로 뇌전도의 세 가지 형태(① very high beta range activity 대 high alpha와 low beta activity 합, ② very high beta range phase relationship, ③ burst suppression)를 주로 평가하는데 비해,¹⁹⁾ 아산화질소 주입동안은 beta와 high beta band는 증가하지만 alpha power는 변화하지 않아서 relative beta ratio의 변화가 적기 때문이라고 보고되고 있다.⁶⁾ 이와 같은 BIS 변화는 주로 뇌피질의 뇌전도 변화에 의하는데, 아산화질소는 다른 정맥 마취제와는 기전상의 차이가 있음을 반영한다고 사료된다. 즉, 감각과 운동 기관의 조화를 담당하는 망상체(reticular formation)와 시상중계핵(thalamic relay nuclei)이 아산화질소의 주요 작용부위이므로 이런 차이가 추론될 수 있다.²⁰⁾ Angel 등은²¹⁾ 아산화질소의 고농도에서 반응 가능성(response probability)을 감소시키고, 시상세포(thalamic cell)에서 잠복기를 증가시킨다고 하며, 또한 Davis 등은²²⁾ 아산화질소가 표재성 요골신경의 초최대자극에 대한 망상체의 반응을 감소시킨다고 한다. 본 연구에서 아산화질소의 흡입농도 증가시, 진정과 최면은 증가하여 OAA/S scale을 감소시켰으나, BIS는 상기 추론되는 기전상의 차이에 의해 유의한 차이를 볼 수 없었다.

결론적으로 BIS가 대부분 마취제의 진정과 최면을 판단하는 기준으로 이용될 수 있지만, 아산화질소에 의한 진정을 판단하기에는 적합치 않다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Wilson S: A survey of the American Academy of Pediatric Dentistry Membership: Nitrous oxide and sedation. *Pediatr Dent* 1996; 18: 287-93.
2. Steffend J: Obstetrical anesthesia: Current concepts and practice. Edited by Shinder, S.C. Baltimore: Williams & Wilkins, 1970, pp 82-7.
3. Angel A: Effects of anesthetics on nervous pathways, general anesthesia. Edited by Gray TC. London, Butterworths, 1980, pp 117-39.

4. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47.
5. Dwyer R, Bennett HL, Eger EI II, Heilbron D: Effect of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentration on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology* 1992; 77: 888-98.
6. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89: 671-7.
7. Galinkin JL, Janiszewski D, Young CJ, Klafta JM, Klock PA, Coaison DW, et al: Subjective, psychomotor, cognitive, and analgesic effects of subanesthetic concentration of sevoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1997; 87: 1082-8.
8. Henle JR, Parkhouse J, Bickford RG: Alternation of human consciousness by nitrous oxide as assessed by electroencephalography and psychological test. *Anesthesiology* 1961; 22: 247-59.
9. Cook TL, Smith M, Starkweather JA, Winter PM, Eger EI II: Behavioral effects of trace and subanesthetic halothane and nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 1978; 49: 419-24.
10. Garfield JM, Garfield FB, Sampson J: Effects of nitrous oxide on decision-strategy and sustained attention. *Psychopharmacology* 1975; 42: 5-10.
11. Ghoeim MM, Mewaldt SP, Petersen RC: Subanesthetic concentration of nitrous oxide and human memory. *Prog Neuropsychopharmacol* 1981; 5: 395-402.
12. Parkhouse J, Henrie JR, Duncan GM, Rome HP: Nitrous oxide analgesia in relation to mental performance. *J Pharmacol Exp Ther* 1960; 128: 44-54.
13. Neal MJ, Murray BRP: The analgesic effects of anesthetic mixtures. *Guy's Hosp Rep* 1966; 115: 19-26.
14. Steubner EA: Nitrous oxide-analgesia or anesthesia. *Dental Clin North Am* 1973; 17: 235-47.
15. Wycoff CC: Analgesia and euphoria produced by nitrous oxide. *J Calif Dent Assoc* 1970; 46: 2-8.
16. Zancny JP, Yajnik S, Lchtor JL, Klafta JM, Young CJ, Thapar P, et al: The acute and residual effects of subanesthetic concentrations of isoflurane/nitrous oxide combinations on cognitive and psychomotor performance in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1996; 82: 153-7.
17. Finck AD: Nitrous oxide analgesia, Nitrous Oxide/N₂O. Edited by Eger EI II. New York, Elsevier. 1985, pp 41-55.
18. Sonnenschein RR, Jamison R, Loveseth LJ, Cassels WH, Ivy AC: A study on the mechanism of nitrous oxide analgesia. *J Appl Physiol* 1948; 1: 254-8.
19. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.
20. Frost EAM: Central nervous system effects of nitrous oxide, Nitrous Oxide/N₂O. Edited by Eger EI II. New York, Elsevier. 1985, pp 157-76.
21. Angel A, Unwin J: The effect of urethane on transmission along the dorsal column sensory pathway in the rat. *J Physiol* 1970; 208: 167-8.
22. Davis HS, Collins WF, Randt CT, Dillon WH: Effect of anesthetic agents on evoked central nervous system response: Gaseous agents. *Anesthesiology* 1972; 18: 634-42.