폐환기량의 증가가 호기말 Isoflurane 농도와 Bispectral Index에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실

민경태 · 김종훈 · 김기준 · 권소영 · 남용택

= Abstract =

The Effect of Increased Minute Ventilation on the Changes of End-Tidal Isoflurane Concentration and Bispectral Index

Kyeong Tae Min, M.D., Jong Hoon Kim, M.D., Ki Jun Kim, M.D.
So Young Kweon, M.D., and Yong Taek Nam, M.D.

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

Background: An increase in ventilation is known to accelerate the rate of the rise of alveolar concentration of inhalation anesthetics and increase the rate of anesthetic induction. However, it is still debatable whether or not a rise of alveolar isoflurane concentrations by increased minute ventilation (MV) actually increases the depth of anesthesia.

Methods: After anesthetic induction by intravenous thiopental and succinylcholine, and after the bispectral index (BIS) had recovered to 75 after intubation, isoflurane anesthesia was begun (inspired concentration: 2 vol.%, respiratory rate: 12/min, tidal volume: group I; 8 ml/kg, group II; 12 ml/kg). BIS, spectral edge frequency (SEF), blood pressure, pulse rate were recorded 1 minute before induction, and 1, 2, 3, 4, 5, 7 and 10 minutes after isoflurane anesthesia. End-tidal concentrations of isoflurane and CO₂ (ET-iso and -CO₂) were recorded at 1, 2, 3, 4, 5, 7 and 10 minutes after isoflurane anesthesia.

Results: The increase of ET-iso and the decrease of ET-CO₂ were significantly fast in group II. There was no difference in BIS and SEF between the two groups.

Conclusions: Increasing MV induced a rapid rise of alveolar isoflurane concentrations, but changes of BIS and SEF were not affected by increased MV. (Korean J Anesthesiol 2001; 40: 22~27)

Key Words: Anesthesia: depth. Anesthetics, volatile: isoflurane. Brain: bispectral index; electroencephalography; spectral edge frequency. Ventilation: minute volume.

서론

폐환기량을 증가시키면 그에 따라 많은 양의 흡입

마취제가 폐로 이동하므로 폐포흡입마취제분율/흡기 흡입마취제분율(F_A/F_I)이 상승하여 흡입마취제의 폐포내 분압이 빠르게 증가한다.¹⁾ 이 효과는 용해도가 높은 마취제에서 보다 분명하게 나타나지만 정도의 차이는 있으나 모든 흡입마취제에서 공통적으로 일어난다.¹⁾ 흡입마취 중에는 폐포내 마취제 분압이 특히 중요한데 이는 폐포내 분압이 동맥혈과 빠르게 평형을 이루고 다시 뇌조직과 빠르게 평형을 이루기 때문이다.²⁾ 그러므로 폐포내 마취제 분압을 측정함

논문접수일 : 2000년 9월 18일

책임저자 : 김종훈, 서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 마취과학교실

우편번호: 120-752

Tel: 02-361-6434, Fax: 02-312-7185

으로써 뇌조직의 마취제 분압을 추정할 수 있다고 알려져 왔다. 그러나 실제로 폐포내 분압과 뇌조직의 분압이 평형을 이루는데는 여러 요소가 작용할 수 있고 더구나 뇌조직의 흡입마취제 분압을 직접 측정하는 것이 매우 어려운 일이므로 폐환기량의 증가에 의한 F_A/F_I 의 빠른 증가가 뇌조직에 어떤 영향을 미치는지는 아직까지 증명이 되지 않고 있다. 더욱이 보통 임상에서와 같이 마취유도약제로 정맥 마취제를 투여한 후에 흡입마취제를 투여할 때 폐환기량을 증가시키는 것이 마취를 빨리 유도하는데 얼마나 효과적인지에 관해서는 논란의 여지가 있다.

마취제가 주작용을 일으키는 장소가 중추신경계인 것이 거의 확실하나 임상상황에서 이 곳의 마취제 농도를 측정하는 것은 거의 불가능하므로 뇌의 신호를 포착하여 마취제가 대뇌에 미치는 영향을 측정하기 위한 많은 시도가 있어왔다. 그 중에서도 뇌파를 이용한 compressed spectral array (CSA)의^{3,4)} spectral edge frequency (SEF),⁵⁾ bispectral index (BIS)^{6,7)} 등이 마취제가 대뇌에 미치는 영향을 측정하는 하나의 방법으로 제시되고 있다. 이에 저자들은 thiopental 투여 후 흡입마취제인 isoflurane을 사용할 때 폐환기량을 증가시킬 경우 BIS와 SEF의 변화가 정상환기군과 과환기군에서 어떤 차이를 보이는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

복강경으로 부인과 수술을 받는 특별한 심혈관계 질환이나 폐질환이 없고 이 연구에 대해 동의를 얻은 30에서 50세, 체중 45에서 70 Kg의 환자 40명을 대상으로 하였다. 마취 전처치로는 glycopyrrolate 0.2 mg을 대략 수술시작 30분 전에 근육주사하였다. 수술실에서 심전도 표준 전극 II, 자동혈압계, 맥박 산소포화도 계측기 등의 감시 장비를 환자에게 부착하여 지속적으로 관찰했다. BIS와 SEF를 측정하기 위해 BIS sensor (Zipprep, Aspect Medical Systems, Newton, USA)를 international 10/20 system에 따라 환자 이마의 정중선과 Fp2, A2 위치에 부착한 후에 감시장비 (A-2000 BIS monitor, Aspect Medical Systems, USA)를 통하여 지속적으로 측정하였다. 측정은 전극의 impedance가 2 k Ω 보다 적음을 확인한 후에 시행하였다.

마취 유도는 안면마스크를 통하여 100% 산소를 흡입시키면서 vecuronium 1 mg 정주 3분 후에 2.5% thiopental sodium 4 mg/kg과 succinylcholine 1.5 mg/kg을 정주한 후에 근이완이 완전히 일어나고 BIS가 최저치로 떨어지기를 기다려 기관내 삽관을 시행하였다. 기관내 삽관은 모두 한사람이 시행하였고 첫 시도에서 삽관에 실패한 경우나 성대가 잘 노출되지 않은 경우(Cormack과 Lehane의⁸⁾ grade 3 이상)는 실험대상에서 제외하였다. 삽관 후에 신선 산소유량을 8 L로 유지하며 환기기를 가동시키고(호흡수: 분당 12회) 원하는 일회 환기량이 공급되는 지를 volumeter로 확인하면서 BIS치가 다시 상승하여 75가 되었을 때 isoflurane을 기화기(Vapor 19.3, Dräger, Germany)를 통해 2.0 vol%로 흡입시키기 시작했다. 환자를 무작위로 두 군으로 나누어 정상환기군에서는 8 ml/kg, 과환기군에서는 12 ml/kg로 일회 환기량을 고정하였다. 호기말 isoflurane vol%와 이산화탄소 분압은 infrared spectroscopy (24C Omnicare, Hewlett Packard, Germany)를 이용하여 측정하였다. BIS, SEF, 혈압, 맥박수는 마취 1분 전부터 기관내 삽관 후 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10분 후까지, 호기말 isoflurane vol%와 이산화탄소 분압은 기관내 삽관 후 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10분 후까지 기록하였다. 기관내 삽관 후에 BIS가 75로 회복되는데 걸리는 시간도 측정하였다. 측정 동안에는 환자에게 더 이상의 조작을 가하지 않았으며 측정을 마친 후에 vecuronium 3 mg을 정주하고 과환기군의 일회 환기량을 12 ml/kg에서 8 ml/kg로 조절하면서 신선 산소와 아산화질소 유량을 각각 1 L로 하고 isoflurane 기화기를 1.0 vol%로 낮추어 마취를 유지하였다.

양군간 변수들의 비교는 SPSS 통계 package의 Student's t-test를 이용하여 비교하였으며 $P < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 하였다. 모든 값은 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다.

결 과

연령, 체중, 몸무게는 양군간에 차이가 없었으며 (Table 1) 기관내 삽관 후에 BIS가 75로 회복되는데 걸리는 시간도 양군간에 차이가 없는 것으로 나타났다(과환기군: 3.4 ± 0.4 분, 정상환기군: 3.3 ± 0.4 분). 호기말 isoflurane vol%는 마취제 투여 1분 후부

Table 1. Characteristics of Patients

	Normoventilation	Hyperventilation
Age (yrs)	35.7 $\pm$ 7.4	37.3 $\pm$ 11.3
Body weight (kg)	57.6 $\pm$ 7.0	57.8 $\pm$ 7.1
Height (cm)	159.4 $\pm$ 10.3	158.9 $\pm$ 10.1

Fig. 1. The changes in the endtidal-isoflurane concentration during 10 minutes after starting isoflurane administration in normoventilation and hyperventilation groups. End-tidal isoflurane concentration increased more rapidly and highly in hyperventilation group. *: $P < 0.05$ vs. normoventilation.

터 과환기군에서 더 높게 나타났으며 그 후로는 양 군 모두에서 10분까지 점차 상승하였으나 과환기군이 계속 통계학적으로 유의하게 높았다(Fig. 1). 호기말 이산화탄소 분압의 경우 정상환기군에서는 10분이 경과할 때까지 거의 변화를 보이지 않았으나 과환기군에서는 점차 감소하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 2).

반면에 BIS와 SEF의 경우 마취 전과 thiopental 투

Fig. 2. The changes in the endtidal- CO_2 tension during 10 minutes after starting isoflurane administration in normoventilation and hyperventilation group. End-tidal CO_2 tension decreased in hyperventilation group, whereas, in normoventilation group, remained nearly constantly. *: $P < 0.05$ vs. hyperventilation.

Fig. 3. The changes in the bispectral index (BIS) (a) and spectral edge frequency (SEF) (b) in normoventilation and hyperventilation group. BIS and SEF were not different between two groups. Before induction: BIS and SEF 1 minute before anesthesia induction. After thiopental: The lowest BIS and SEF after intravenous administration of thiopental. 1, 5, 10: minutes after starting isoflurane administration.

Fig. 4. The changes in the mean arterial blood pressure (MAP) in normoventilation and hyperventilation group. MAP were not different between two groups. Before induction: BIS and SEF 1 minute before anesthesia induction. After thiopental: The lowest BIS and SEF after intravenous administration of thiopental. 1, 5, 10: minutes after starting isoflurane administration.

Fig. 5. The changes in the pulse rate (PR) in normoventilation and hyperventilation group. PR increased after isoflurane administration in hyperventilation group. Before induction: BIS and SEF 1 minute before anesthesia induction. After thiopental: The lowest BIS and SEF after intravenous administration of thiopental. 1, 5, 10: minutes after starting isoflurane administration. *: $P < 0.05$ vs. normoventilation.

여 후에도 양군간에 차이가 없는 것으로 나타났으며 isoflurane 투여 후에도 유의한 차이를 보이지 않았다 (Fig. 3a and 3b). 평균 동맥압의 경우도 시중 양군간에 차이를 보이지 않았으나 (Fig. 4) 맥박수는 isoflurane 투여 1분 후부터 과환기군이 정상환기군에 비해 높은 것으로 나타났 (Fig. 5).

고 찰

본 연구는 실제로 임상에서 정맥마취제를 사용하여 마취를 유도하고 흡입마취제를 사용할 경우 환기량을 증가시키는 것이 '마취의 깊이'를 얼마나 빨리 증가시킬 수 있는가를 알아보고자 하였다. 그 결과 thiopental 정주로 마취를 유도하여 기관내 삽관을 시행한 후 isoflurane을 투여하면서 호기말 isoflurane vol%와 BIS, SEF 등을 측정된 결과 환기량을 1.5배 정도 증가시킬 경우 호기말 isoflurane 농도는 빨리 증가하였으나 시간에 따른 BIS와 SEF의 변화는 환기량의 증가에 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 반면에 과환기군에서 호기말 이산화탄소 분압은 점점 감소하였고 평균동맥압은 정상환기군과 차이가 없었으나 맥박수는 증가된 양상을 보였다.

Processed EEG를 기초로 얻어진 여러 univariate descriptor가 임상적으로 마취의 깊이를 대변할 수 있

는가에 대해서는 아직도 논란이 있다. 여러 실험의 결과가 사용한 약제에 따라, 또는 임상 조건에 따라 차이를 보이고 있다. 특히 피부 절개나 음성 명령에 반응하는 정도 등의 임상 상황과의 상관관계가 미미하다는 연구 결과가 많이 있는 실정이다.^{9,10} 그러나 일정한 조건에서 하나의 마취제만을 사용한다면 univariate descriptor와 약물의 effect-site 농도가 밀접한 상관관계를 보인다는 것을 증명할 수 있다는 보고도 있다.¹¹ 본 연구에서도 양군간에 환기량을 제외한 모든 조건이 동일하므로 SEF의 변화가 effect-site인 대뇌에서 isoflurane 농도의 변화를 어느 정도는 정확히 반영한다고 사료된다.

다양한 protocol로 마취를 시행한 결과 전향적으로 얻어진 뇌파 database와 behavior scale을 분석하여 subparameter를 구해 얻어진 BIS는^{12,13} 약물의 농도는 물론 임상 상황과도 밀접한 관계가 있음이 많은 연구에서 증명되고 있다. Glass 등은¹⁴ 자원자들에게 propofol, midazolam, isoflurane, alfentanil 등의 약물을 투여하면서 BIS와 측정된 약물농도, 진정의 정도 등과의 관계를 측정하였다. 그 결과 BIS치는 약물 농도(isoflurane의 경우는 effect-site와 평형이 이루어졌다고 생각되는 시점의 호기말 농도)와 유의한 상관관계가 있음을 보고하였으며 sevoflurane을 사용한

실험에서도 비슷한 결과가 보고되었다. 또 약동학과 약력학 model을 이용하여 sevoflurane과 isoflurane의 effect-site 농도를 계산한 결과 약물의 농도와 BIS가 밀접한 관계를 보였다.¹⁵⁾

이상의 자료와 본 실험의 결과를 종합해 볼 때 정상환기군과 과환기군에서 isoflurane의 호기말농도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지만 뇌파를 이용하여 측정된 마취의 깊이는 양군간의 차이가 없는 것으로 나타난 것은 호기말농도의 차이에도 불구하고 effect-site의 농도는 양군간에 큰 차이가 없었기 때문인 것으로 추정된다. 그러나 본 연구는 실제 임상 상황에서 시행되었기 때문에 양군간에 effect-site 농도가 차이가 없다고 단정적으로 말하기에는 무리가 있다. 우선 isoflurane을 투여하기 전에 투여된 thiopental이나 기관내 삽관 등이 SEF와 BIS에 많은 영향을 주었을 것이다. 이를 배제하기 위해 처음부터 isoflurane을 투여할 수도 있으나 이런 경우에는 환자의 분시환기량을 조절하기가 매우 어려운 문제점이 있고 실제의 임상 상황에서는 거의 정맥마취제를 주고 기관내 삽관을 시행한 후에 isoflurane을 투여하므로 이와 같은 상황에서 SEF와 BIS의 변화를 보기 위해 이런 방법을 택했다. 그리고 동량을 사용했고 측정시기도 양군간에 차이가 없으므로 thiopental과 기관내 삽관이 SEF나 BIS의 절대치에는 영향을 미쳤으나 영향을 미친 정도는 양군간에 차이가 없었을 것으로 사료된다. 또 과환기 자체가 SEF나 BIS에 영향을 미쳤을 가능성이 있는데 이에 대해서는 아직 마땅한 참고자료가 없는 실정이다.

뇌파 자료들과는 달리 심혈관계 지표를 보면 평균 동맥압은 양군간에 차이가 없었고 과환기군의 맥박수가 정상환기군보다 높게 나타났다. 이는 다른 흡입마취제에 비해 isoflurane이 압수용체 반사를 적게 억제시키기 때문인 것으로 생각된다.¹⁶⁾ 즉 과환기군에서 isoflurane이 많이 흡수된 결과 전신혈관저항이 감소하여 압수용체 반사가 활성화되면서 맥박수가 증가된 것으로 추정되나 정확한 결과는 혈중농도를 측정하지 않아 알 수 없었다. 다만 과환기군에서 isoflurane의 혈중농도가 더 빨리 상승했다 하더라도 과환기로 인한 이산화탄소 분압의 감소가 뇌혈류량을 감소시켜 혈액에서 뇌조직으로의 isoflurane의 흡수 정도가 정상환기군에 비해 감소했을 것으로 사료된다.

결론적으로 분시환기량을 증가시키면 호기말 isoflurane의 농도는 빨리 증가하지만 SEF와 BIS의 변화는 이에 영향을 받지 않았다. 그러나 본 연구는 특정 마취제를 일정 농도에서 일정량의 분시환기량을 증가시켜 얻은 결과이므로 모든 경우로 일반화시킬 수는 없을 것으로 사료된다. 그러므로 여러 종류의 흡입마취제를 사용하여 여러 가지 농도에서 분시환기량을 보다 다양하게 변화시키는 연구의 결과가 나와야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Eger EI II: Uptake and distribution. *Anesthesia*, 5th ed. Edited by Miller RD. New York. Churchill Livingstone. 2000, pp 74-95.
2. Eger EI II, Bahlman S: Is end-tidal anesthetics partial pressure an accurate measure of the arterial anesthetic partial pressure? *Anesthesiology* 1971; 35: 301-3.
3. Levy WJ, Shapiro HM, Maruchak G, Meathe E: Automated EEG processing for intraoperative monitoring: a comparison of techniques. *Anesthesiology* 1980; 53: 223-36.
4. Gregory TK, Pettus DC: An electroencephalographic processing algorithm specifically intended for analysis of cerebral electrical activity. *J Clin Monit* 1986; 2: 190-7.
5. Levy WJ: Intraoperative EEG patterns: implication for EEG monitoring. *Anesthesiology* 1984; 60: 430-4.
6. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.
7. Sebel PS, Bowles SM, Saini V, Chamoun N: EEG bispectrum predicts movement during thiopental isoflurane anesthesia. *J Clin Monit* 1994; 11: 83-91.
8. Cormack RS, Lehane J: Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia* 1984; 39: 1105-11.
9. Drummond JC, Brann CA, Perkins DE, Wolfe DE: A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power and dominance shift in the determination of depth of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 693-9.
10. Long CW, Shah NK, Loughlin C, Spydell J, Bedford RF: A comparison of EEG determinants of near awakening from isoflurane and fentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 69: 169-73.
11. Stanski DR: Pharmacodynamic modeling of anesthetic EEG drug effects. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32: 423-47.

12. Sigl JC, Chamoun NG: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404.
 13. Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. *Anesth Clin North Am* 1998; 2: 89-107.
 14. Glass PSA, Bloom M, Kearse 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: 891-9.
 15. Olofsen E, Dahan A: The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1999; 90: 1345-53.
 16. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins EJ, Igler FO, Barney JA, Kampine JP: Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in human. *Anesthesiology* 1984; 60: 173-9.
-