

## 노인 환자에서 의식 진정에 필요한 Propofol 효과치 농도의 적정

이화여자대학교 의과대학 마취과학교실

이 귀 용

= Abstract =

### Titration of Effect Site Concentration of Propofol for Conscious Sedation in Elderly Patients

Guie Yong Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

**Background:** Propofol is used for sedation during local and regional anesthesia. In order to evaluate the depth of sedation the bispectral index (BIS) and observer's sedation scoring (OAA/S) are widely used. However, there are few studies focused on elderly surgical patients during propofol-induced sedation for regional anesthesia. The goal of this study was to examine the effect site concentration of propofol for conscious sedation using the bispectral index (BIS) and hemodynamic changes in elderly patients.

**Methods:** Sixteen patients aged 65 yrs or older presenting for elective surgery requiring regional anesthesia were studied. After performing spinal anesthesia, target plasma concentration of propofol was set at 2.5 $\mu$ g/ml. Effect site concentration was titrated by increasing and decreasing the target plasma concentration to maintain a BIS of 75-80. Effect site concentration, the OAA/S score, mean arterial pressure (MAP) and heart rate were measured for 1 hour every 5 minutes. Statistical analysis was performed using repeated measurement of ANOVA and correlation analysis.

**Results:** The mean effect site concentrations was 1.3  $\pm$  0.2 $\mu$ g/ml and OAA/S score was 2.8  $\pm$  0.5 when the BIS was maintained between 75-80. The correlation coefficient for the effect site concentration versus the BIS was  $r = -0.79$ . The MAP significantly decreased with an effect site concentration of propofol 1.0 and 1.2 $\mu$ g/ml and the heart rate significantly decreased at 1.2 $\mu$ g/ml. MAP decreased significantly at the level of conscious sedation.

**Conclusions:** The mean effect site concentration of propofol was 1.3  $\pm$  0.2 $\mu$ g/ml when the BIS was 75-80. There were significant correlation between the effect site concentration and BIS. (Korean J Anesthesiol 2002; 43: 198~202)

**Key Words:** BIS; effect site concentration; elderly; propofol; sedation.

논문접수일 : 2002년 4월 19일  
책임저자 : 이귀용, 서울시 양천구 목동 911-1  
이화여자대학교 의과대학 마취과학교실  
우편번호: 158-710  
Tel: 02-650-5040, Fax: 02-655-2924  
E-mail: lgyanes@mm.ewha.ac.kr

본 논문은 2000년도 이대목동병원 임상연구비의 지원으로 이루어짐.

### 서 론

Propofol은 전신마취제 및 진정제로 널리 사용되는 약제로 상황민감성 반감기가 짧고 효과치 평형 시간이 짧아서 쉽게 적정할 수 있는 장점이 있고 회복이

빠르며 오심, 구토의 빈도가 낮아 국소마취 및 부위 마취시 진정에 유용하게 사용된다.<sup>1)</sup> 그러나 지나친 진정은 심혈관 억제 및 호흡 억제를 초래하며 부적당한 진정은 상기(recall)를 나타낸다.<sup>2,3)</sup> 그러므로 bispectral index (BIS)와 같은 진정의 감시장치는 과용량이나 용량 부족에 의한 부작용을 피하기 위하여 용량 적정을 정확히 할 수 있으므로 관심의 대상이 되고 있다.

목표농도 조절주입(target controlled infusion, TCI)은 정맥마취제의 혈중 농도 조절이 용이하여 적정 효과의 유지 및 빠른 회복의 장점이 있어 임상에 많이 사용되고 있으며 최근에는 의식 진정에도 이용되고 있다. TCI 사용 시 효과치 농도에 목표를 두면 혈장 농도에 목표를 두는 것보다 수술 자극의 시간에 따라 약물 효과의 시간 변화가 평행하게 진행하고 효과치 농도가 더욱 빨리 상승하므로 정확하게 조절할 수 있으나<sup>4)</sup> 아직 효과치 농도에 대한 연구는 초기 단계 수준이다.

Propofol 주입 시 bispectral index (BIS) 감시 장치를 이용한 의식 진정에 대한 연구는<sup>5,6)</sup> 보고되었으나 노인 환자에 대한 연구는 미흡한 상태이다.

본 연구는 TCI와 BIS 감시 장치를 이용하여 척추마취하의 노인 환자에서 의식 진정에 필요한 propofol의 효과치 농도 및 심혈관계 변화를 알아보기 위하여 시행하였다.

## 대상 및 방법

65세 이상의 환자 중 척추마취하에 선택 수술이 예정된 16명을 대상으로 수술 전에 연구에 대한 설명을 하고 동의를 구하였다. 심혈관, 호흡계 및 신경계 질환이 있는 환자는 제외하였다. 대상 환자의 성별, 연령, 체중은 Table 1과 같았다.

진정 효과에 영향을 미칠 수 있는 마취전투약은

Table 1. Patient Characteristics

Age (yr)	70.8 ± 3.6
Sex (M/F)	5/11
Weight (kg)	55.4 ± 7.5
Dermatome T	8.0 ± 2.7

Values are mean ± SD.

처치하지 않고 수술실에 도착하여 마취 시행 전에 비침습적 혈압, 심박수, 심진도, 맥박 산소포화도 (SpO<sub>2</sub>)를 측정한 후 수술이 종료될 때까지 측정하였다. BIS 감시장치(A-2000 BIS monitor, Aspect Medical System, USA)의 감지기를 환자의 이마 및 눈과 hair line 사이에 부착하고 대조치를 측정한 후 기도 폐쇄 및 저산소증을 방지할 수 있는 BIS 75 이상과<sup>6)</sup> 무의식과 의식의 경계 값인 64-80을<sup>7)</sup> 참고하여 BIS를 75-80으로 유지하고자 하였다.

척추마취를 시행하기 전에 비도관을 통해 산소 4 L/min을 흡입시키며 하트만세 용액 300 ml를 정주한 후 0.5% heavy bupivacaine을 지주막하강에 정주하여 T10 내외의 감각소실을 확인하고 혈압이 안정된 후 TCI (Master TCI, Fresenius Vial SA, France)를 사용하여 propofol (Diprivan PFS, Zeneca Pharmaceutical, UK)의 혈중 농도 2.5µg/ml를 목표로 flash mode로 시작하여 2-3분 내에 BIS가 75-80에 도달하면 이때의 효과치 농도를 근거로 혈중 농도와 효과치 농도가 같아질 때까지 혈중 목표농도를 0.5µg/ml씩 감소시켰다. 혈중 농도와 효과치 농도가 평형을 이룬 후에는 BIS가 75-80로 유지되도록 혈중 목표농도를 0.1µg/ml씩 올리거나 낮추면서 조절하였다.

TCI 시작 후부터 5분 간격으로 1시간 동안 BIS, Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) scale의 responsiveness scale (Table 2),<sup>8)</sup> 평균동맥압, 심박수, SpO<sub>2</sub> 및 투여량을 측정하였다.

결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였고 통계처리는 상관분석 및 repeated measurement of ANOVA를 이용하였으며 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 하였다.

## 결 과

BIS가 75-80일 때의 평균 효과치 농도는 1.3 ± 0.2µg/ml이었으며 OAA/S의 평균값은 2.8 ± 0.5로 BIS, OAA/S, 평균동맥압 및 심박수의 변화는 Table 3과 같았다.

효과치 농도와 BIS의 상관계수는 - 0.79이었으며 (P < 0.001), 효과치 농도와 OAA/S의 상관계수는 r = 0.77 (P < 0.001), BIS 및 OAA/S의 상관계수는 r = 0.89 (P < 0.001)이었다.

평균 동맥압의 변화는 효과치 농도가 1.0, 1.2µg/

**Table 2.** Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale

Responsiveness	Assessment categories			Compositive score level
	Speech	Facial expression	Eyes	
Responds readily to name spoken in normal tone	Normal	Normal	Clear, no ptosis	5
Lethargic response to name spoken in normal tone	Mild slowing or thickening	Mild relaxation	Glazed or mild ptosis (less than half the eyes)	4
Responds only after name is called loudly and/or repeatedly	Slurring or prominent slowing	Marked relaxation	Glazed or marked ptosis (half the eyes or more)	3
Responds only after mild prodding or shaking	Few recognizable words			2
Does not respond to mild prodding or shaking				1

**Table 3.** Changes of BIS, OAA/S, Effect Site Concentration, Mean Arterial Pressure and Heart Rate

Ec (µg/ml)	BIS	OAA/S	MAP (mm Hg)	HR (beat/min)
0	96.8 ± 1.2	5.0 ± 0	92.0 ± 16.7	76.6 ± 11.2
0.8	81.3 ± 5.4*	3.5 ± 0.5*	88.5 ± 9.5	68.9 ± 4.7
1.0	79.6 ± 4.4*	3.4 ± 0.5*	81.5 ± 6.4*	70.3 ± 3.2
1.2	77.7 ± 5.2*	3.0 ± 0.8*	76.0 ± 12.5*	67.6 ± 15.5*
1.4	75.0 ± 3.5*	2.7 ± 0.6*	83.2 ± 13.0	73.1 ± 11.1
1.6	66.4 ± 11.1*	2.0 ± 0.8*	83.6 ± 10.6	68.2 ± 4.2

Values are mean ± SD. Ec: Effect site concentration, BIS: bispectral index, OAA/S: Observer's Assessment of Alertness Scale, MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate. \*: P < 0.001 compared to Ec 0.

ml일 때 propofol 주입 전보다 유의하게 감소하였다. 심박수의 변화는 효과치 농도가 1.2µg/ml일 때 propofol 주입 전보다 유의하게 감소하였다. SpO<sub>2</sub>는 90% 미만으로 감소하지 않았다.

본 연구에서 투여된 propofol의 평균 용량은 3.3 ± 0.7 mg/kg/h이었으나 개인에 따라 1.8-4.7 mg/kg/h가 투여되었다.

**고 찰**

국소 및 부위마취를 위한 의식진정은 불안감을 완화시켜 불유쾌한 시술을 참을 수 있게 하고 심혈관

계 및 호흡 기능을 알맞게 유지하고 구두 명령 및 신체 자극에 효과적으로 반응할 수 있도록 하는 것이다.

본 연구는 TCI와 BIS 감시 장치를 이용하여 척추마취하의 노인 환자에서 의식 진정에 필요한 propofol의 효과치 농도 조절 및 심혈관계 변화를 알아보기 위하여 시행하였다. BIS 75-80에 해당되는 propofol의 평균 효과치 농도는 1.3 ± 0.2µg/ml이었으며 OAA/S는 2.8 ± 0.5이었다.

Propofol은 국소 및 부위마취의 진정에 유용하게 사용하지만 지나친 진정은 심혈관 및 호흡 억제를 초래하므로 알맞은 진정 및 최면을 위하여 진정의

정도를 평가하는 감시가 필요하다.

진정의 심도를 평가하는 OAA/S는 구두 명령에 대한 반응, 신체자극, 말소리, 얼굴표정 및 안검하수로 측정하는 우수한 방법이지만 자주 환자를 자극하여야 하므로 환자와 집도의에게 방해될 수도 있으며 환자의 협조가 필요한 단점이 있다. BIS는 진정 및 최면효과를 지속적으로 측정하는 감시장치로 전두부 뇌전도파형의 서로 다른 빈도 사이의 결집을 측정하여 마취 중 뇌활성도를 평가한다.

부위마취하의 propofol 진정 시 BIS는 propofol의 혈중 농도를 반영하며<sup>7,9,10</sup> OAA/S와도 상관 관계가 있음이 보고되어 유용한 감시 장치로 이용되고 있다.<sup>10,11</sup> 본 연구에서도 BIS와 OAA/S의 상관 계수는  $r = 0.89$ 로 상관 관계가 좋음을 알 수 있었다. 그러나 midazolam과 fentanyl을 사용한 결장내시경에서  $r^2 = 0.47$ 이었음<sup>12</sup> 감안하면 마취 방법, 시술 종류, 사용 약물에 따라 차이가 있으리라고 생각한다.

본 연구의 효과치 농도와 BIS 간의 상관 계수는  $-0.79$ 로 길호영 등의<sup>11</sup>  $-1.0$ 과 차이가 있었던 것은 연구 방법에서 의식 진정 목적으로 BIS 값의 범위를 75-80 사이로 제한한 점과 전신 및 부위마취에 필요한 진정 용량의 차이 때문이라고 생각한다.

본 연구에서 투여된 propofol의 평균 용량은  $3.3 \pm 0.7$  mg/kg/h로 하지수술을 위한 척추마취 시 속눈썹 반사와 구두 및 신체자극에 반응을 나타내는 propofol 요구량  $3.0-4.2$  mg/kg/h와<sup>13</sup> 유사하였다. 본 연구에서 진정 용량의 범위가  $1.8-4.7$  mg/kg/h로 개인 간 차이가 큰 요인으로는 노인에서 간혈류 및 간 조직이 감소되어 간 혈류 의존성 대사 약물인 propofol의 청소율이 감소되지만 환자 상태에 따라 약물대사 변화가 다양하여 개인간의 차이가 현저하게 나타나므로 약물분포 및 대사는 획일적이지 않기 때문이다.<sup>14</sup>

척추마취 시 propofol을 사용한 젊은 환자의 평균 목표농도가  $0.9\mu\text{g/ml}$ 일 때 BIS가 73.4이었으나<sup>5</sup> 본 연구는 효과치 농도  $1.3 \pm 0.2\mu\text{g/ml}$ 에서 BIS가 75-80을 나타내어 효과치 농도  $1.5\mu\text{g/ml}$ 에 상응하는 BIS가  $73.5 \pm 11.1$ 인 길호영 등의<sup>11</sup> 결과와 유사하였다. 그러므로 노인 환자에서는 의식소실에 필요한 propofol 농도가 감소된다고<sup>15</sup> 알려져 있지만 본 연구는 propofol 농도 증가에 따른 BIS의 감소에 연령이 영향을 미치지 않는다는 보고를<sup>16</sup> 지지한다.

본 연구에서 척추마취로 인한 혈압 감소의 영향을 배제하기 위하여 신경차단 부위가 고정된 후 혈압 감소가 더 이상 진행되지 않는 상태에서 propofol의 목표 농도 조절주입을 시작한 결과 효과치 농도  $1.0\mu\text{g/ml}$ 에서부터 평균 동맥압이 유의하게 감소되어 노인에서 심혈관계 변화가 의식진정보다 빨리 나타났음을 알 수 있었다. 65세 이상의 환자에서 propofol 사용 시 저혈압의 빈도가 높은 원인은 심근 수축력 감소,<sup>17</sup> 혈관 이완효과,<sup>18</sup> 교감신경계 억제 및 압수용체 조절 기전 장애에 의한다.<sup>18</sup> 본 연구에서  $1.0, 1.2\mu\text{g/ml}$ 에서 평균 동맥압 및 심박수가 유의하게 감소하였으며 길호영 등은<sup>11</sup> 혈압 저하 시 맥박 수도 같이 감소한 상태로 유지되는 압박사 재조정 현상을 보고하였다.

본 연구의 문제점으로는 첫째, 동일한 연구 방법에 의한 대조군과의 비교 관찰이 결여되어 노인 환자의 생리적 변화에 따른 결과인지 다른 연구 방법과의 차이에 의한 결과인지 구분하기 어려운 점이 있으며, 둘째, 혈중 목표농도와 효과치 농도가 평형을 이루는 기간 동안 효과치 농도의 변화가 컸던 점을 들 수 있다.

결론적으로 척추마취하의 노인환자에서 TCI와 BIS 감시 장치를 이용한 propofol 진정 시 BIS 75-80에 해당하는 propofol의 평균 효과치 농도는  $1.3 \pm 0.2\mu\text{g/ml}$ 이었으며 OAA/S는  $2.8 \pm 0.5$ 이었다. 평균 동맥압은 의식 진정이 나타나는 효과치 농도에서 유의하게 감소하였다.

## 참 고 문 헌

- Hillier SC: Monitored anesthesia care. In Clinical anesthesia: 4th ed. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2001, pp 1239-54.
- Smith I, Monk TG, White PF, Ding Y: Propofol infusion during regional anesthesia: sedative, amnestic and anxiolytic properties. Anesth Analg 1994; 79: 313-9.
- Sandin R, Nordstorm O: Awareness during total iv anaesthesia. Br J Anaesth 1993; 71: 782-7.
- Shafer SL, Gregg KM: Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentration at the site of drug effect with a computer controlled infusion pump. J Pharmacokinet Biopharm 1992; 20: 147-69.
- 김동희, 손병규: BIS 감시장치를 이용한 의식진정을 위

- 한 propofol의 목표농도 조절주입법. 대한마취과학회지 2000; 38: 8-13.
6. Singh H: Bispectral index (BIS) monitoring during propofol-induced sedation and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 31-6.
  7. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC: Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997; 78: 180-4.
  8. Chernick DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al: Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale's: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 244-51.
  9. Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K: Propofol blood concentration and the bispectral index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1996; 81: 1269-74.
  10. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84: 185-9.
  11. 길호영, 이성익, 이승준, 이성우, 이동호: 한국인에서 propofol의 효과치 농도에 상응하는 BIS 및 OAA/S scale. 대한마취과학회지 2000; 38: 251-7.
  12. Berens JW: Evaluation of BIS and OAA/S during conscious sedation for colonoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94: S154
  13. Mackenzie N, Grant IS: Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia* 1987; 42: 3-7.
  14. Muravick S: Anesthesia for elderly. In *Anesthesia: 5th ed.* Edited by Miller RD: Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000, pp 2140-56.
  15. Dundee JW, Robinson FP, McCollum J, Patterson CC: Sensitivity to propofol in the elderly. *Anesthesia* 1986; 41: 482-5.
  16. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, et al: Comparison of the effect-site keos of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology* 1999; 90: 1517-27.
  17. Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H, Vermaut G, Vandermeersch E: Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anesth Analg* 1991; 72: 28-35.
  18. Muzi M, Berens RA, Kampine JP, Ebert TJ: Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. *Anesth Analg* 1992; 74: 877-83.
  19. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; 76: 725-33.
-