Propofol 효과처농도 4 μ g/ml로 기관내 삽관을 할 경우 Alfentanil 효과처 농도에 따른 혈압과 맥박의 변화

울산대학교 의과대학 마취통증의학교실

최병문 · 구승우 · 정성량 · 노규정

Changes of Blood Pressure and Heart Rate According to the Effect-Site Concentrations of Alfentanil during Endotracheal Intubation with the Effect-Site Concentration of Propofol Fixed at 4 μ g/ml

Byung-Moon Choi, M.D., Seung-Woo Ku, M.D., Sung-Lyang Chung, M.D., and Gyu-Jeong Noh, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Background: Propofol and alfentanil are frequently combined for general anesthesia. The purpose of this study was to characterize the appropriate effect-site concentration of alfentanil combined with an effect-site concentration of propofol of 4 μ g/ml during endotracheal intubation.

Methods: One hundred and thirty patients, aged 40-70 years and scheduled for abdominal surgery were randomly allocated to four groups according to the target effect-site concentrations of alfentanil: 0 ng/ml in the placebo group, 50 ng/ml in the P₅₀ group, 75 ng/ml in the P₇₅ group, and 100 ng/ml in the P₁₀₀ group. All patients received a computer controlled infusion of propofol with an effect-site concentration of 4 μ g/ml. After equilibration between plasma and effect-site was achieved, and the trachea of the patient was intubated. The assessments of hemodynamic changes were usually confined to the measurement of changes in systolic/diastolic blood pressure (SBP/DBP), mean arterial pressure (MAP), and heart rate (HR). Also, we checked the dose requirements of ephedrine and atropine used to correct hypotension and bradycardia.

Results: The use of alfentanil (especially 50 or 75 ng/ml) was effective at blunting the SBP increase during the few minutes after intubation. However, the dose requirements of ephedrine and atropine in the P₁₀₀ group were significantly higher than those in other groups.

Conclusions: The appropriate effect-site concentration of alfentanil combined with an effect-site concentration of propofol of 4 μ g/ml during endotracheal intubation lies between 50 and 75 ng/ml. (Korean J Anesthesiol 2004; 47: 155~61)

Key Words: alfentanil, bradycardia, effect-site, hypotension, intubation, propofol.

서 론

전신마취 유도를 할 경우 후두경 조작 및 기관내 삽관은 교감신경계를 자극하여 빈맥과 고혈압을 유발할 수 있으며, 이를 둔화시키는 방법에 대한 많은 연구가 이미 발표되어 있다.^{1,2)} 이들 중 아편유사제를 적절한 시기에 병용 투여하는 것이 효과적인 방법으로 보고되고 있다.³⁾

Alfentanil은 작용 개시가 신속하여 정주 후 1-2분 내에

최대 효과에 도달하며 작용시간도 fentanyl에 비하여 짧다.⁴⁾ 따라서 alfentanil은 빠른 회복을 기대하는 전신마취 환자에서 진통 목적으로 사용할 수 있으나 용량 및 주입 속도에 따라 서맥, 저혈압 등을 일으킬 수 있다. Propofol 또한 심혈관계 억제 작용이 있으므로, 이 두 약제를 사용하여 전신마취를 유도할 경우 저혈압 및 서맥을 최소화하는 것이 필요하다.⁵⁾ 수면제인 propofol과 아편유사제인 alfentanil을 투여하면서 기관내 삽관을 하고 이에 따르는 혈액학적 변화를 관찰한 여러 연구들에서는 대부분 alfentanil을 용수주입(manual infusion)하거나 일회정주로 투여하였다.^{6,7)}

목표 농도 조절 주입(target-controlled infusion, TCI)은 혈중 약물 농도의 조절이 용이하여 마취심도를 신속하게 변화시킬 수 있으므로 임상에 보편화 되고 있는데, 특히 목표 효과처농도 조절 주입은 목표 혈중농도 조절 주입에 비해

논문접수일 : 2004년 3월 29일

책임저자 : 노규정, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1

서울아산병원 마취통증의학과, 우편번호: 138-736

Tel: 02-3010-3868, Fax: 02-470-1363

E-mail: nohgj@amc.seoul.kr

여 더욱 정밀한 조절이 가능하다. Vuyk 등은⁸⁾ propofol과 alfentanil을 목표 혈중농도 조절 주입하면서 기관내 삽관을 할 경우, propofol 혈중농도 4 μ g/ml일 때, alfentanil의 농도가 150 ng/ml 정도되어야 50%에서 기관내 삽관에 의한 반응을 보이지 않는 것으로 보고하였으나 한국인에서도 이러한 농도 조합이 똑같이 적용 가능한지는 현재까지 평가된 바가 없다. 전투약을 하지 않고, propofol 단독으로 사용할 경우 대상 환자의 50%와 90%에서 의식소실을 유도하는 데 필요한 효과치농도인 EC₅₀과 EC₉₀은 각각 3.4 μ g/ml, 4.3 μ g/ml로 보고되어 있는데,⁹⁾ 본 연구는 propofol의 효과치농도를 4 μ g/ml로 하고, alfentanil의 효과치농도를 다르게 설정하여, 기관내 삽관 전후로 저혈압 및 서맥을 최소화시킬 수 있는 alfentanil의 효과치농도에 대하여 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

계획수술이 예정된 40-70세 사이의 미국마취과학회 신체등급 분류 1, 2인 성인 환자 130명을 대상으로 하였다 (Table 1). 아편유사제나 진정제 탐닉의 과거력, 심, 신, 간장 질환이 있는 경우, 기관내 삽관이 어려울 것으로 예상되거나 산모인 경우는 제외하였다.

본 연구는 임상연구위원회(IRB)의 승인을 받았으며, 수술 전날 환자의 서면 동의를 구하였고, 환자들은 무작위 배정표(SAS 8.0, institute, Cary, USA)에 의하여 placebo 군(n = 32), P₅₀ 군(n = 34), P₇₅ 군(n = 32), P₁₀₀ 군(n = 32)으로 배정하였다. 네 군 모두 propofol 목표 효과치농도는 4 μ g/ml로 설정하였으며, alfentanil 목표 효과치농도는 50 (P₅₀ 군), 75 (P₇₅ 군), 100 (P₁₀₀ 군) ng/ml로 각각 설정하였다. Alfentanil 대신 생리식염수를 투여하는 placebo군에 속한 32명의 환자들에서도 alfentanil의 목표 효과치농도를 50, 75, 100 ng/ml로 균등하게 분배하였고(50 ng/ml: 11명, 75 ng/ml: 11명,

100 ng/ml: 10명), P₅₀ 군, P₇₅ 군, P₁₀₀ 군의 중간 중간에 placebo 군이 무작위로 배정되도록 하였다.

환자에게 투여될 alfentanil은 한 명의 연구 간호사가 연구자와는 독립적으로 준비하였고, 마취유도에 참여하는 두 명의 연구자는 alfentanil인지 생리식염수인지 모르도록 하였다. 두 명의 연구자 중 한 명의 연구자가 alfentanil의 목표 효과치농도를 조절하였고, 기관 내 삽관을 하는 다른 연구자는 alfentanil의 목표 효과치농도를 알 수 없도록 함과 동시에 대상 환자도 생리식염수가 투여되는지 alfentanil이 투여되는지 모르도록 이중맹검을 실시하였다.

전투약으로 midazolam 7.5 mg을 마취유도 1시간 전에 경구 투여하였다. 모든 환자는 수술실에 도착한 후 심전도, 비침습성 혈압감시장치, 맥박산소 측정기를 거치하였다. 또한 바이스펙트럼 지수(bispectral index, BIS)를 관찰하기 위해 BIS 감시장치(A-2000 monitor, Aspect Medical Systems, USA)를 거치하였다.

두 개의 Pilot anesthesia 펌프(Master TCI, Fresenius Vial S.A., France)에 propofol (50 ml prefilled syringe)과 alfentanil (250 μ g/ml in 20 ml)을 장착하고, 2개의 RS-232 케이블을 IBM 호환형 개인용컴퓨터의 직렬단자 1, 2에 각각 연결하였다. 컴퓨터 조절 약물 전달(computer-controlled drug delivery) 소프트웨어는 Stelpump version 1.07 (Ralph Pina & Johan Coetzee, University of Stellenbosch, Republic of South Africa)을 사용했으며, propofol은 Marsh 모델,¹⁰⁾ alfentanil은 Maitre 모델을¹¹⁾ 선택하였다.

수축기 및 이완기 혈압(systolic and diastolic blood pressure, SBP and DBP), 평균동맥압(mean arterial pressure, MAP), 심박수(heart rate, HR), 맥박산소포화도(SpO₂), BIS를 측정하여 각 군별로 비교하였다. 측정시점은 W (병실안정기), C (수술실 도착), A₁ (propofol 투여 1분 후), A₃ (propofol 투여 3분 후), PS (propofol 목표 효과치농도 도달 후 평형상태,

Table 1. Patient Characteristics

	Placebo (n = 32)	P ₅₀ (n = 34)	P ₇₅ (n = 32)	P ₁₀₀ (n = 32)
Age (yr)	55 $\pm$ 12	54 $\pm$ 14	53 $\pm$ 13	52 $\pm$ 12
Sex (M/F)	15/17		23/11	18/1423/9
Weight (kg)	60 $\pm$ 8	66 $\pm$ 9	63 $\pm$ 9	64 $\pm$ 8
Height (cm)	160 $\pm$ 8	164 $\pm$ 8	162 $\pm$ 7	165 $\pm$ 7
ASA PS (1/2)	24/8	25/9	19/13	21/11
SBP (mmHg)*	128.8 $\pm$ 10.7	125.1 $\pm$ 13.3	125.6 $\pm$ 11.9	122.5 $\pm$ 11.6
DBP (mmHg)*	81.6 $\pm$ 6.3	77.8 $\pm$ 10.5	80.6 $\pm$ 8.9	78.4 $\pm$ 8.2
MAP (mmHg)*	97.3 $\pm$ 6.8	93.6 $\pm$ 10.6	116.7 $\pm$ 95.6	93.1 $\pm$ 8.6

Data are mean $\pm$ SD or count as appropriate. ASA PS: American society of anesthesiologists physical status. There were no significant differences in age, sex, weight, height, ASA PS, resting SBP, DBP and MAP at ward (P > 0.05, one-way ANOVA or χ^2 test). *: SBP/DBP: resting systolic and diastolic blood pressure at ward, MAP: resting mean arterial pressure at ward.

이후 즉시 alfentanil 주입 시작), AL (alfentanil 목표 효과치 농도 도달 후 평형상태), IT (기관내 삽관 직 후), IT_2, 4, 6 (기관내 삽관 2, 4, 6분 후)으로 하였다.

탈질소화를 위하여 마스크를 통해 O₂ 8 L/min으로 3-4 분간 흡입시켰으며, placebo 군은 propofol 4μg/ml와 alfentanil 대신 같은 용적의 생리식염수로, P₅₀ 군은 propofol 4μg/ml와 alfentanil 50 ng/ml로, P₇₅ 군과 P₁₀₀ 군은 propofol 4μg/ml와 각각 alfentanil 75 ng/ml, 100 ng/ml로 하여 목표 효과치 농도 조절 주입을 시작하였다. Propofol 효과치농도가 4μg/ml에 도달하여 평형을 이룬 후 즉시 alfentanil 혹은 생리 식염수 주입을 시작하였다. 눈을 떠보라는 구두명령에 반응이 없다면 vecuronium 0.15 mg/kg을 정주하였고 근이완이 충분히 되고, alfentanil의 목표 효과치농도에 도달하여 평형을 이룬 후 기관내 삽관을 시행하였다. Placebo 군의 경우 실제로는 생리식염수가 투여되나, Stelpump 상에서는 alfentanil이 투여되는 것으로 설정하였으므로 기관내 삽관 시점은 다른 군과 마찬가지로 하였다. 마취유도 과정에서 SBP가 병실안 정기보다 30% 이상 감소하면 ephedrine을 혈압이 정상화될 때까지 5 mg씩 최대 3회까지 투여하였고, HR가 분당 50회 미만이면 atropine을 0.5 mg씩 최대 3회까지 투여하기로 하였다.

자료는 평균 ± 표준편차 혹은 빈도로 표시하였다. 각 군의 연령, 성별, 체중, 신장, 미국마취과학회 신체등급분류, 병실 안정기의 SBP, DBP, MAP는 χ^2 검증 혹은 일원분산 분석(one-way analysis of variance)으로 비교하였다. 기관내 삽관에 걸린 시간, 기관내 삽관 때까지 투여된 propofol과 alfentanil의 총 투여량은 일원분산분석으로 비교하였다. 각 군간의 SBP, DBP, MAP, HR, BIS, SpO₂는 반복측정 분산분석(repeated-measures ANOVA)으로 비교하였고, 각 측정 시점에서 군간 차이의 비교는 일원분산분석으로 검증하였다. Propofol만 투여되는 구간과 propofol과 alfentanil이 같이 투여되는 구간으로 나누었을 때 각 구간별 ephedrine과 atropine의 투여 빈도별 환자수의 군간 비교는 Fisher의 정확검증(Fisher's exact test)을 이용하였고, alfentanil 목표 효과치농도에 대한 ephedrine 및 atropine 투여 빈도별 환자수의 상관관계는 Spearman 순위 상관계수(Spearman rank correlation)를 이용하였다. 각 군 내에서, propofol만 투여되는 구간과 propofol과 alfentanil이 같이 투여되는 구간 사이의 ephedrine과 atropine 투여량 차이는 Wilcoxon 순위합 검증(Wilcoxon signed rank test)으로 통계적 유의성을 검증하였다. 본 연구에서 유의수준은 95%로 하였다.

결 과

기관내 삽관을 하기까지 걸린 시간은 propofol과 alfentanil

의 효과치농도에 도달하는 시간이 개체 별로 같기 때문에 군별 차이는 없었다(placebo군: 6.8 ± 0.3 , P₅₀군: 6.8 ± 0.2 , P₇₅군: 6.8 ± 0.3 , P₁₀₀군: 6.9 ± 0.2 분).

기관내 삽관 때까지 투여된 propofol의 투여량도 각 군간에 차이가 없었다(placebo군: 183.4 ± 25.7 , P₅₀군: 197.1 ± 28.7 , P₇₅군: 184.4 ± 35.7 , P₁₀₀군: 194.6 ± 27.6 mg). 기관내 삽관 때까지 투여된 alfentanil은 placebo군에서는 0μg, P₅₀군은 $525.0 \pm 60.6\mu\text{g}$, P₇₅군은 $771.9 \pm 134.4\mu\text{g}$, P₁₀₀군은 $1060.9 \pm 105.3\mu\text{g}$ 이었다(P = 0.000).

본 연구에서 propofol만 투여되는 시기와 propofol과 alfentanil이 병용 투여되는 시기 모두에서 ephedrine이 투여된 환자는 placebo군 1명, P₅₀군 3명, P₇₅군 2명, P₁₀₀군 6명이었다. 반면에 한 환자에서 두 시기 모두 atropine이 투여된 경우는 없었다. Atropine이 투여되었던 환자 중, propofol만 투여되는 시기에 atropine이 투여된 환자는 P₅₀군에서만 1명이 있었고, 나머지 환자들은 전부 propofol과 alfentanil이 같이 투여된 시기에 atropine이 투여되었다. 기관내 삽관 이후로 ephedrine 혹은 atropine을 투여한 환자는 없었다.

SBP, DBP, MAP는 유의한 군간 차이를 보였는데(각각 P =

Fig. 1. Changes in systolic blood pressure (SBP, mean ± SD) according to measurement times for various effect-site concentrations of alfentanil 0 ng/ml (■, placebo group), 50 ng/ml (□, P₅₀ group), 75 ng/ml (▲, P₇₅ group), 100 ng/ml (●, P₁₀₀ group). The effect-site concentration of propofol was maintained at 4μg/ml for all groups. In placebo group, SBP immediately after intubation was significantly higher than on ward (P = 0.000). SBP was significantly higher in placebo group than in P₅₀ group, P₇₅ group, P₁₀₀ group (*: P = 0.000, respectively) from immediately after intubation to 6 min after intubation. W: ward, C: at the time patient arrived in operating room, A_1: 1 min after injection of propofol, A_3: 3 min after injection of propofol, PS: at the time propofol effect-site concentration was achieved (thereafter, infusion of alfentanil was started), AL: at the time alfentanil effect-site concentration was achieved, IT: immediately after intubation, IT_2: 2 min after intubation, IT_4: 4 min after intubation, IT_6: 6 min after intubation.

0.000, 0.004, 0.000), P₅₀군, P₇₅군, P₁₀₀군에 비하여 placebo군이 유의하게 달랐다. 기관내 삽관 직후의 SBP를 병실 안정기와 비교하였을 때 placebo군에서만 유의하게 증가하였다(P = 0.000). 측정시점 별로는 기관내 삽관 직후와 기관내 삽관 후 2, 4, 6분에서 placebo군의 SBP가 다른 군들에 비하여 유의하게 높았다(각각 P = 0.000) (Fig. 1). DBP와 MAP의 경우도 SBP의 결과와 유사하였는데, placebo군만 병실 안정기보다 기관내 삽관 직후에 DBP와 MAP가 유의하게 상승하였다(각각 P = 0.000). 또한 placebo군에서만 DBP와 MAP가 기관내 삽관 때와 삽관 후 2, 4, 6분에서 유의하게 높았다(DBP; 각각 P = 0.000, 0.000, 0.001, 0.007, MAP; 각각 P=0.000, 0.000, 0.000, 0.001).

HR는 군간 차이를 보이지 않았으며(Fig. 2), SpO₂, BIS도 군간 차이를 보이지 않았다.

Propofol만 투여된 구간에서는 ephedrine과 atropine의 투여 빈도별 환자수가 군간 차이를 보이지 않았고(Table 2), alfentanil 목표 효과치농도와 상관관계도 없었다. 반면에 propofol이 효과치농도에 도달한 이후부터 기관내 삽관 후 6분까지, 즉 propofol과 alfentanil이 함께 투여된 구간에서는 alfentanil의 목표 효과치농도가 높을수록 ephedrine의 투여 빈도가 높은 환자가 많아지는 경향을 보였고 이러한 경향은 경계수준의 유의성을 보였다(Table 3, P = 0.076). 또한 atropine이 투여된 환자수도 유의하게 증가하였는데(Table 3, P = 0.014), P₇₅군의 9.4%, P₁₀₀군의 15.6%에서 atropine을 0.5 mg씩 투여하여야 하였고, placebo군과 P₅₀군은 atropine을 투여한 환자가 없었다. 이를 상관관계로 살펴보면 propofol과 alfentanil이 같이 투여된 구간에서는 ephedrine과 atropine의 투여 빈도별 환자수가 alfentanil 목표 효과치농도와 각각의 Spearman 상관관계수 0.212 (P = 0.016), 0.261 (P = 0.001)로서 상관관계가 있었다.

각 군 내에서 propofol 단독 투여 구간과 propofol 및 alfentanil이 같이 투여된 구간으로 나누어 ephedrine과 atropine의 투여량을 비교하여 보면, placebo군과 P₅₀군에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 P₇₅군에서는 propofol만 투여된 구간에 비하여 propofol과 alfentanil이 함께 투여된 구간에서 atropine 투여량이 더 많은 경향을 보였고 이러한 경

Fig. 2. Changes in heart rate (HR) (mean $\pm$ SD) according to measurement times for various effect-site concentrations of alfentanil 0 ng/ml (■, placebo group), 50 ng/ml (□, P₅₀ group), 75 ng/ml (▲, P₇₅ group), 100 ng/ml (●, P₁₀₀ group). The effect-site concentration of propofol was maintained at 4 μ g/ml for all groups. In placebo group, there were no significant differences in HR among placebo group, P₅₀ group, P₇₅ group and P₁₀₀ group. W: ward, C: at the time patient arrived in operating room, A_1: 1 min after injection of propofol, A_3: 3 min after injection of propofol, P: at the time propofol effect-site concentration was achieved (thereafter, infusion of alfentanil was started), AL: at the time alfentanil effect-site concentration was achieved, IT: immediately after intubation, IT_2: 2 min after intubation, IT_4: 4 min after intubation, IT_6: 6 min after intubation.

Table 2. Number of Patients according to the Dosing Frequency of Ephedrine and Atropine during the Infusion of Propofol only

Dosing frequency	Ephedrine				Atropine	
	0	1	2	3	0	1
Placebo (n = 32)	27 (84.4)	5 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (100)	0 (0.0)
P ₅₀ (n = 34)	26 (76.5)	5 (14.7)	3 (8.8)	0 (0.0)	33 (97.1)	1 (2.9)
P ₇₅ (n = 32)	26 (81.3)	3 (9.4)	3 (9.4)	0 (0.0)	32 (100)	0 (0.0)
P ₁₀₀ (n = 32)	25 (78.1)	6 (18.8)	1 (3.1)	0 (0.0)	32 (100)	0 (0.0)

Values are number of patients (percentage in each group). 5 mg of ephedrine was administered intravenously whenever systolic blood pressure (SBP) was reduced by 30% of baseline, and the administration of ephedrine was repeated up to three times until SBP was restored. 0.5 mg of atropine was administered intravenously whenever heart rate (HR) was reduced to less than 50 /min, and the administration of atropine was repeated up to three times until HR was restored. There were no significant differences in the number of patients according to the dosing frequency of ephedrine and atropine from starting of propofol infusion to achieving target effect-site concentration of propofol (propofol infusion only), among placebo, P₅₀, P₇₅, and P₁₀₀ group.

Table 3. Number of Patients according to the Dosing Frequency of Ephedrine and Atropine during the Concomitant Infusion of Propofol and Alfentanil

Dosing frequency	Ephedrine				Atropine	
	0	1	2	3	0	1
Placebo (n = 32)	28 (87.5)	3 (9.4)	0 (0.0)	1 (3.1%)	32 (100)	0 (0.0)
P ₅₀ (n = 34)	26 (76.5)	7 (20.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	34 (100)	0 (0.0)
P ₇₅ (n = 32)	25 (78.1)	7 (21.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (90.6)	3 (9.4)
P ₁₀₀ (n = 32)	19 (59.4)	10 (31.3)	3 (9.4)	0 (0.0)	27 (84.4)	5 (15.6)

Values are number of patients (percentage in each group). 5 mg of ephedrine was administered intravenously whenever systolic blood pressure (SBP) was reduced by 30% of baseline, and the administration of ephedrine was repeated up to three times until SBP was restored. 0.5 mg of atropine was administered intravenously whenever heart rate (HR) was reduced to less than 50 /min, and the administration of atropine was repeated up to three times until HR was restored. There was marginally significant difference in the number of patients according to the dosing frequency of ephedrine during the concomitant infusion of propofol and alfentanil (from achieving target effect-site concentration of propofol to 6 min after intubation, $P = 0.076$). There was significant difference in the number of patients according to the dosing frequency of atropine during the concomitant infusion of propofol and alfentanil ($P = 0.014$).

향은 경계수준의 유의성을 보였다($P = 0.083$). P₁₀₀군에서는 propofol만 투여된 구간에 비하여 propofol과 alfentanil이 함께 투여된 구간에서 통계적으로 유의하게 ephedrine과 alfentanil 투여량이 더 많았다(각각 $P = 0.046, 0.025$).

고 찰

한국인 성인환자에서 propofol의 효과치농도를 4 μ g/ml로 할 경우 기관내 삽관을 전후로 하여 저혈압 및 서맥을 최소화시킬 수 있는 alfentanil의 효과치농도는 50 ng/ml 혹은 75 ng/ml이었다.

Alfentanil은 후두경 조작과 기관내 삽관과 같은 유해한 자극에 대한 혈액학적 반응을 완화하기 위해 사용되는 아편유사제 중 가장 효과적인 약제 중 하나이다.¹²⁾ 특히 목표 농도조절 주입체제로 전신마취를 시행할 때 수면제로 사용되는 propofol과는 좋은 조합으로 흔히 임상에 이용되고 있다.

본 연구에서, 혈압과 심박수가 증가하는 경우는 인위적 조작을 가하지 않았으므로 직접 관찰할 수 있었으나, 감소할 경우에는 ephedrine 혹은 atropine을 투여하여 올려 주었으므로, ephedrine과 atropine의 투여량을 조사하여 저혈압 혹은 서맥의 발생 빈도에 대하여 간접적으로 관찰하였다. 또한 환자에 따라서는 저혈압 혹은 서맥을 교정하기 위하여 ephedrine 혹은 atropine을 한번 이상 투여하는 경우도 있었다.

기관내 삽관 전까지는 모든 군에서 병실 안정기의 SBP와 비교하여 유의한 혈압 변화가 없었는데, 이는 병실안정기 때보다 30% 이상의 감소를 보이면 ephedrine을 적시에 투여하였기 때문으로 판단된다. Alfentanil 대신 생리식염수를 투여했던 placebo군은 alfentanil을 사용한 다른 군에 비하여 삽관 직후, 삽관 2, 4, 6분까지 SBP, DBP, MAP가 유의하게

높았다. 또한 placebo 군만 SBP, DBP, MAP가 기관내 삽관 직후에 병실 안정기보다 유의하게 증가하였다. 이는 propofol 효과치 농도 4 μ g/ml만으로는 기관내 삽관에 의한 혈압의 증가를 막을 수 없는 것을 의미하는 것으로 판단된다. 이는 아편유사제를 병용투여하지 않고 propofol 효과치농도 3.0-4.0 μ g/ml만으로 기관내 삽관을 할 경우 유의하게 혈압이 상승하였다는 기존의 보고와¹³⁾ 일치하는 결과이다. Blair 등은¹⁴⁾ 소아에서 propofol 단독으로 마취유도를 하였을 경우 기관내 삽관 후 HR와 SBP가 유의하게 증가하므로 이를 둔화시키기 위하여 아편유사제를 병용 투여할 것을 권고하였고, 성인에서도 마찬가지로 아편유사제를 병용 투여하는 것이 기관내 삽관에 의한 혈압 상승을 예방할 수 있는 것으로 보고되어 있다.¹⁵⁾

HR의 변화는 각 군별로 유의한 차이를 보이지 않았다. 기관내 삽관 전까지 HR 변화가 군별로 차이를 보이지 않았던 이유는 분당 50회 미만의 서맥이 발생할 경우 즉시 atropine을 투여하였기 때문으로 생각된다. 기관내 삽관 후에도 HR의 변화가 군별로 유의한 차이가 없는 것은, propofol 효과치농도 4 μ g/ml 단독으로 기관내 삽관을 하면 alfentanil을 병용 투여하는 경우에 비하여 HR가 크게 증가하지는 않기 때문으로 판단된다. Propofol 목표 효과치농도 조절주입만으로 기관내 삽관을 시행하였던 연구에서도¹³⁾ 본 연구와 유사한 결과를 보고한 바 있다. 그러나 propofol로만 마취유도를 할 경우 기관내 삽관에 의하여 HR가 26.8%, SBP가 37% 증가하는 것으로 보고한 연구도 있는데,¹⁶⁾ 본 연구에서는 HR가 18.0%, SBP가 23.4% 정도 증가하였다. 따라서 propofol 효과치농도 4 μ g/ml만으로 기관내 삽관을 시도할 경우 alfentanil을 병용 투여하는 경우에 비하여 빈맥 보다는 혈압 상승이 더 문제가 될 수 있다고 판단된다.

Propofol이 목표 효과치농도에 도달할 때까지, 즉 propofol만 투여된 구간에서는 ephedrine 투여 빈도별 환자수는 각 군별로 차이가 없었으나, propofol과 alfentanil이 함께 투여된 구간에서는 alfentanil의 목표 효과치농도가 높을수록 ephedrine 투여 빈도가 높은 환자가 많아지는 경향을 보였다. 이는 propofol과 alfentanil의 혈압 감소에 대한 상승작용 때문인 것으로 판단된다. Propofol과 alfentanil을 병용 투여하면 평균동맥압과 전신혈관저항, 일회 심박출량이 alfentanil 단독으로 투여한 경우보다 유의하게 감소하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 이러한 경향은 alfentanil 목표 효과치농도와 ephedrine 및 atropine 투여 빈도별 환자수의 상관관계에서도 확인할 수 있었다.

각 군내에서 propofol만 투여된 구간과 propofol 및 alfentanil이 함께 투여된 구간을 나누어 각 구간별로 ephedrine과 atropine의 투여량 차이를 보면, propofol 효과치농도 4 μ g/ml 및 alfentanil 효과치농도 50 ng/ml까지는 서맥과 저혈압의 빈도가 propofol 효과치농도 4 μ g/ml일 때보다 높지는 않으나, alfentanil 효과치농도가 75 ng/ml이 되면 추가적으로 서맥이 더 많이 발생하는 경향을 보였고, 100 ng/ml에서는 통계적으로 유의하게 저혈압과 서맥이 더 많이 발생하였다.

Propofol 혈중농도 4 μ g/ml일 때, alfentanil의 농도가 150 ng/ml 정도 되어야 50%에서 기관내 삽관에 의한 반응을 보이지 않는 것으로 보고되어 있으나,⁸⁾ 본 연구의 결과를 본다면 한국인에서 기관내 삽관을 하기 위하여 alfentanil 효과치농도를 150 ng/ml까지 올린다면 서맥과 저혈압 때문에 위험할 수도 있다고 판단된다. 이는 약동학적 개인별 변이 이외에도 한국인이 서양인에 비하여 alfentanil에 대한 감수성이 더 클 가능성이 있음을 의미한다고 생각된다. 연령 혹은 성별에 따르는 alfentanil의 약동학적 변화에 대한 보고는 있으나,¹⁸⁾ 인종 차이에 의한 감수성의 변화에 대한 연구는 현재까지 보고된 바 없다.

Propofol과¹⁹⁾ alfentanil은^{18,20)} 고정일수록 투여 요구량이 감소하는 것으로 보고되어 있는데, 본 연구에서는 연령별로 층화하지 않았으므로, 노인 환자에서 본 연구와 같은 용량을 일률적으로 적용한다면 예기치 않은 저혈압 혹은 서맥이 유발될 가능성도 있다. 따라서 효과치농도를 낮은 농도에서부터 올리기 시작하고 원하는 농도에 도달할 때까지 혈압 및 심박수를 빈번하게 측정하여 조절하는 것이 중요하다고 생각된다.

결론적으로, propofol의 효과치농도를 4 μ g/ml로 했을 경우 alfentanil의 효과치농도를 50 혹은 75 ng/ml로 설정하면 propofol 단독 투여보다 기관내 삽관에 의한 혈압 상승을 효과적으로 억제하였고, alfentanil 100 ng/ml부터는 서맥과 저혈압의 발생률이 유의하게 증가하였다.

참 고 문 헌

- Hayakawa Y, Takada M, Ohta S, Dohi S: Hemodynamic stability during induction of anesthesia and tracheal intubation with propofol plus fentanyl, ketamine, and fentanyl-ketamine. *J Clin Anesth* 2001; 15: 191-6.
- Jabbour KSI, Dabbous AS, Rizk LB, Abou Jalad NM, Bartelmaos TE, El-Khatib MF, et al: A combination of alfentanil-lidocaine-propofol provides better intubating conditions than fentanyl-lidocaine-propofol in the absence of muscle relaxants. *Can J Anaesth* 2003; 50: 116-20.
- Kovac AL: Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth* 1996; 8: 63-79.
- Scholz J, Steinfath M, Schulz M: Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. *J Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 275-92.
- Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E, Bovill JG, Burm AGL: Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2001; 94: 949-57.
- Billard V, Moulla F, Bourgain JL, Megnigbeto A, Stanski DR: Hemodynamic response to induction and intubation. Propofol/fentanyl interaction. *Anesthesiology* 1994; 81: 1384-93.
- Sylvie P, Frederique S, Rene A, Jean P, Jean-Michel P, Christian A, et al: Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94: 1212-6.
- Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995; 83: 8-22.
- Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Gladines MPRR, et al: Pharmacodynamics of propofol in female patients. *Anesthesiology* 1992; 77: 3-9.
- Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-8.
- Maitre PO, Vozeh S, Heykants J, Thomson DA, Stanski DR: Population pharmacokinetics of alfentanil: The average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 3-12.
- Shafer SL, Varvel JR: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53-63.
- Kim YJ, Baik HJ, Kim JH: Hemodynamic and Auditory Evoked Potential Index Responses to Intubation during the Target-Effect Site-Controlled Infusion of Propofol. *Korean J Anesthesiol* 2003; 45: 589-95.
- Blair JM, Hill DA, Wilson CM, Fee JPH: Assessment of tracheal intubation in children after induction with propofol and different doses of remifentanyl. *Anaesthesia* 2004; 59: 27-33.
- Nakayama M, Ichinose H, Yamamoto S, Kanaya N, Namiki A: The effect of fentanyl on hemodynamic and bispectral index changes during anesthesia induction with propofol. *J Clin Anesth* 2002; 14: 146-9.

16. Lindgren L, Ylihankala A, Randell T, Kirvela M, Scheinin M, Neuvonen PJ: Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *Br J Anaesth* 1993; 70: 306-10.
17. Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E, Bovill JG: Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2001; 94: 949-57.
18. Lemmens HJ, Burm AG, Hennis PJ, Gladines MP, Bovill JG: Influence of age on the pharmacokinetics of alfentanil. gender dependence. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 416-22.
19. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al: The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16.
20. Lemmens HJ, Bovill JG, Hennis PJ, Burm AG: Age has no effect on the pharmacodynamics of alfentanil. *Anesth Analg* 1988; 67: 956-60.