한국인에서 Propofol-N₂O 전신 마취시 혈장 히스타민의 농도 변화

한림대학교 의과대학 마취통증의학교실

강상수 · 양묘진 · 홍성준 · 김일석 · 신근만 · 윤영준

Changes of Serum Histamine Concentration during General Anesthesia with Propofol-N₂O in Korean

Sang Su Kang, M.D., Myo Jin Yang, M.D., Seong Jun Hong, M.D., Il Seok Kim, M.D., Keun Man Shin, M.D., and Yeong Jun Yun, M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Kang Dong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: This study was conducted to evaluate the effect of propofol on the histamine release during general anesthesia.

Methods: Ten premedicated adult patients, ASA physical status I or II, 20-55 yrs scheduled for elective surgery were included. Venous blood samples (3 ml each) were obtained from median cubital vein before induction as a control and at 1, 3, 5, 10, 30, 60, 120 minutes after the administration of propofol and postoperative one hour to measure the plasma histamine concentrations. After intubation with vecuronium, anesthesia was maintained with propofol in combination with 60% N₂O and 40% O₂. Mean arterial pressure, heart rate were measured and the development of skin wheal, facial flushing, bronchospasm were monitored.

Results: The changes of the serum histamine concentration did not show any significant differences, and hypersensitivity reactions were not observed. Hemodynamic changes at 1, 3 minutes may be due to the effect of propofol on mean arterial pressure and heart rate, so these changes did not correlate with plasma histamine concentration.

Conclusions: Propofol was found to be a useful anesthetic agent without histamine release for patients with allergy or asthma.
(Korean J Anesthesiol 2005; 49: 776~9)

Key Words: general anesthesia, histamine, propofol.

서 론

Propofol (2,6-diisopropylphenol)은 1977년 처음 임상에 소개된 이래 마취유도 및 유지뿐 아니라, 진정 시 유용한 약제로 사용되고 있다.¹⁾ 짧은 수술시행시 마취유도제로 사용되어 thiopental sodium 혹은 methohexital에 비해 수술 후 의식과 정신운동기능의 빠른 회복, 약제의 항구토작용에 의한 수술 후 오심, 구토 빈도의 현저한 감소,^{2,3)} 목표 농도 조절 주입 장치(target controlled infusion system, TCI system)를 이용해 약물의 혈중농도를 일정하게 유지함으로써 과진정을 예방하여 장시간의 시술에서도 진정법의 질적 향상을 도모할 수 있다는 장점을 가지고 있다.⁴⁾ 하지만 부작용으로는

정주시 통증, 간대성 근경련증, 무호흡, 동맥혈압 감소, 드물게 주사된 곳에 혈전 정맥염 등이 있다.

최근에는 피부팽진, 안면홍조, 기관지수축 등의 과민반응이 보고되고 있어,^{5,6)} 본 연구에서는 한국인에서 propofol로 전신마취유도와 유지시에 유리되는 히스타민의 혈장농도와 혈액학적 변화 그리고 피부팽진, 안면홍조, 기관지수축 등의 과민반응 발생과의 상관관계를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

전신마취하에 계획수술이 예정된 미국 마취과학회 신체상태 분류등급 1 및 2에 해당되는 체중 50-80 kg, 20-55세의 성인 남녀환자 10명을 대상으로 하였고 심장, 간, 신장질환을 가진 환자, 임신부의 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 본 연구를 진행하기 전에 연구내용에 대한 병원 윤리위원회의 허락 및 환자의 동의를 구하였다.

모든 대상환자는 미리 병실에서 상지에 18 G 주사침으로 정맥로를 확보하였으며 마취전 투약은 마취유도 1시간 전에 glycopyrrolate 0.2 mg을 근주하였다. 환자는 수술실 도착

논문접수일 : 2005년 6월 28일

책임저자 : 신근만, 서울시 강동구 길동 445

한림대학교 의과대학 강동성심병원 마취통증의학과

우편번호: 134-010

Tel: 02-2224-2209, Fax: 02-474-0956

E-mail: kmshin1@yahoo.co.kr

석사학위 논문임.

후 심전도 및 맥박 산소 포화도 측정기, 비침습적 혈압측정기를 설치한 후 환자의 안정을 도모하였다. 혈장 히스타민 농도 측정을 위한 정맥로를 환자의 수맥 주입로 반대측 상지에 확보하였고 propofol (Diprivan®, Astra-Zeneca, UK) 정주 후 1분, 3분, 5분, 10분, 30분, 60분, 120분 그리고 수술종료 후 1시간에 EDTA 튜브에 환자의 혈액 3 ml를 채혈한 후 이를 20분 이내에 원심분리하여 얻은 혈장을 영하 20°C에서 냉동보관 하였다가 Histamine ELISA Kit (IBL, Hamburg, German)를 사용하여 측정하였다. 동일한 시간에 평균 동맥혈압과 심박수를 측정하였고 피부팽진, 안면홍조, 기관지수축 등의 과민반응이 나타나는지를 관찰하였다. 모든 대상환자는 유도용량으로 propofol 2.5 mg/kg을 720 ml/hr의 속도로 지속 정주하였고 환자가 음성접촉에 반응이 없는 최면상태에 다다르면 주입속도를 10 mg/kg/hr의 속도로 낮추고 vecuronium 0.15 mg/kg를 투여한 다음 3분 후 기도삽관을 실시하였고 산소분압률은 N₂O (60%)-O₂ (40%)으로 유지하였다.

모든 실험결과는 평균 $\pm$ 표준오차로 나타내었으며, 시간 경과에 따른 원심분리 후 히스타민의 농도 변화는 repeated

Table 1. Demographic Data

Age (yrs)	37.1 $\pm$ 4.5
Weight (kg)	62.6 $\pm$ 3.4
Height (cm)	167.4 $\pm$ 4.2
Sex (M/F)	5/5
Dose (mg)	938.1 $\pm$ 167.1

Values are mean $\pm$ SD.

Fig. 1. This figure shows the changes of plasma histamine concentration in the responder at each time point after the administration of propofol. Values are mean $\pm$ SEM. Con: control, PO 1 hr: postoperative 1 hour.

measured ANOVA test를 사용하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 유의성이 있는 것으로 판정하였으며 Tukey-Kramer multiple comparison test로 검정하였다.

결 과

연구 대상군은 남자 5명, 여자 5명이었으며 평균 연령은 37.1 $\pm$ 4.5세였고, 평균체중은 62.6 $\pm$ 3.4 kg이었으며, 총 투여 용량은 938.1 $\pm$ 167.1 mg이었다(Table 1). 피부팽진, 안면홍조, 기관지수축 등의 과민반응 발생이 관찰된 환자는 없었으며 대조군, 1분, 3분, 5분, 10분, 30분, 60분, 120분 그리고 수술종료 후 1시간에 측정한 혈장 히스타민 농도는

Fig. 2. This figure shows the changes of mean arterial pressure (MAP) after the administration of propofol. Values are mean $\pm$ SEM. Con: control, PO 1 hr: postoperative 1 hour. *: P < 0.05 compared with control.

Fig. 3. This figure shows the changes of heart rate (HR) after the administration of propofol. Values are mean $\pm$ SEM. Con: control, PO 1 hr: postoperative 1 hour. *: P < 0.05 compared with control.

통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

평균동맥압의 변화는 대조군에 비해 1분, 3분에 유의하게 감소하였고 수술종료 1시간 후에는 유의하게 증가하였다(Fig. 2).

심박수의 변화는 대조군에 비해 1분, 3분에 유의하게 감소하였고 5분 이후의 유의한 심박수 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 3).

고 찰

본 연구에서 propofol로 전신마취 유도과 유지시 혈장 히스타민 농도, 심혈관계 반응 및 과민반응 발생과의 상관관계를 비교해 본 결과, 히스타민 유리는 임상적으로 유의하지 않았고 임상에서 안전하게 쓰일 수 있는 약제라고 사료되어진다.

Propofol은 임상에 도입된 이래 마취유도 및 유지뿐 아니라, 진정시 유용한 약제로 사용되고 있다. 이전의 연구결과에 따르면 propofol은 시험관에서 혹은 생체 내에서 히스타민을 유리하지 않는다고 보고되었고,⁷⁾ 알레르기반응의 발생률이 적기 때문에 천식환자와 아토피 환자에서 전신마취유도시 안전한 약제로 추천되어 왔다. 하지만 최근에는 피부 팽진, 안면홍조, 기관지수축 등의 과민반응(hypersensitivity)도 보고되고 있다.^{5,8)}

과민반응(hypersensitivity)이란 과거 어떤 항원에 노출된 후 IgE 항체가 생성되어 있는 상태에서 그 항원에 다시 노출되었을 때 발생하며, 비만세포에 IgE가 결합되어 이미 생성되었던 histamine, eosinophil chemotactic factor, neutrophil chemotactic factor, platelet activating factor, kinin, serotonin, prostaglandin 등과 같은 화학적 매개물질이 유리되어 증상이 나타난다.⁹⁾ 특징적 증상으로는 소양감, 발적, 안면홍조, 두드러기, 혈관부종, 오심, 구토, 후두부종, 기관지수축, 저혈압, 심혈관계 허탈 등이 있으며 심하면 사망하기도 한다.¹⁰⁾ 수술중에 발생 가능한 원인으로는 여러 가지 약제(barbiturate, 근이완제, 항생제, protamine, 국소마취제, 조영제)와 수액제(dextran, albumin, starch) 그리고 혈액제제 및 수술에 사용되는 물질(rubber, latex, dressing agent) 등이 있다.¹¹⁾ 본 연구에서 근이완제로 사용된 vecuronium bromide는 임상에서 히스타민을 유리하지 않는 것으로 알려져 있고 대상 환자들은 실험 과정동안 상기 원인들에 노출되지 않았다.

Sebel 등은¹²⁾ 혈장 히스타민의 정상 범위를 2.5-8.5 ng/ml로 삼고 있다. 본 연구에서 측정된 혈중 히스타민 농도는 1.3-2.3 ng/ml이었고 대조군에 비해 실험 전 과정에서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으며 피부팽진, 안면홍조, 기관지수축 등의 과민반응이 발생한 환자도 없었다. 대상환자 1예에서 대조군의 혈장 히스타민 농도가 11.3 ng/ml

을 나타내었고 실험 과정동안 계속 감소하여 수술종료 후 1시간에는 1.3 ng/ml을 나타내었으며 과민반응의 증상이 관찰되지는 않았다.

천식 등의 만성폐쇄성 폐질환을 가진 환자의 마취에 있어서 기도평활근에 미치는 마취제의 영향을 평가하는 것은 대단히 중요하다. Propofol은 수술 환자에서 fentanyl로 유발될 수 있는 기관지 수축을 예방하는 효과가 있으며,¹³⁾ 과민성 기도질환을 가진 환자에서 술후 기관지 수축을 억제하는 효과가 있다고 한다.¹⁴⁾ 또한 기계환기 보조를 받는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 기관지 이완을 일으키며,¹⁵⁾ 천식환자에서 마취유도시 thiopental sodium을 사용한 경우보다 천명음의 발생을 현저히 줄인다.¹⁶⁾ 따라서 propofol은 전신마취유도제로 가장 많이 쓰이는 thiopental sodium에 비해 만성 폐쇄성 폐질환환자, 과민성 기도질환의 마취유도 시 더 유리할 것으로 사료되어진다.

결론적으로, 미국 마취과학회 제 1-2급의 성인환자 10명을 대상으로 propofol-N₂O 전신 마취시 심혈관계 반응 및 혈장 히스타민 농도, 과민반응과의 상관관계를 비교해 본 결과, 히스타민 유리는 임상적으로 유의하지 않았다. 따라서 임상에서 안전하게 쓰일 수 있는 약제로 생각되어지고 천식 등의 만성폐쇄성 폐질환을 가진 환자나 과민성 기도질환을 가진 환자에서 더욱 안전하게 선택되어질 수 있는 마취제로 사료되어진다.

참 고 문 헌

1. Kay B, Rolly G: I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977; 28: 303-16.
2. Doze VA, Shafer A, White PF: Propofol-nitrous oxide versus thiopental isoflurane-nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 69: 63-71.
3. Heath PJ, Kennedy DJ, Ogg TW, Dunling C, Gilks WR: Which intravenous induction agent for day surgery? A comparison of propofol, thiopentone, methohexitone and etomidate. *Anaesthesia* 1998; 43: 365.
4. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS: Evaluation of predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia* 1998; 53(suppl): S61-7.
5. de Leon-Casaola OA, Weiss A, Lema MJ: Anaphylaxis due to propofol. *Anesthesiology* 1992; 77: 384-6.
6. Thompson MC, Davies C: Coughing and bronchospasm with propofol. *Anaesthesia* 1990; 45: 690-1.
7. Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, Duka T, Glen JB: Effects of propofol ('Diprivan') on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement of complement in healthy volunteers. *Postgrad Med J* 1985; 61(suppl 3): S15-20.
8. McHale SP, Konieczko K: Anaphylactoid reaction to propofol. *Anaesthesia* 1992; 47: 864-5.

9. Stellato C, Casolaro V, Ciccarelli A, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G: General anesthetics induce only histamine release selectively from human mast cells. *Br J Anaesth* 1991; 67: 751-8.
10. Weiss ME, Adkinson NF Jr, Hirshman CA: Evaluation of allergic drug reactions in the perioperative period. *Anesthesiology* 1989; 71: 483-6.
11. Roizen MF: Anesthetic implications of concurrent diseases. In: *Anesthesia*. 4th ed. Edited by Miller RD: New York, Churchill Livingstone. 1994, p 962.
12. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F: Histamine concentration and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 1995; 80: 990-3.
13. Cigarini I, Bonnet F, Lorino AM, Harf A, Desmonts JM: Comparison of the effects of fentanyl on respiratory mechanics under propofol or thiopental anaesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1990; 34: 253-6.
14. Pederseon CM: The effect of sedation with propofol on post-operative bronchoconstriction in patients with hyperreactive airway disease. *Intensive Care Med* 1992; 18: 45-6.
15. Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V, De Blasi RA, Pelaia P, Antonelli M, et al: Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Acta Anesthesiol Scand* 1993; 37: 105-9.
16. Pizov R, Brown RH, Weiss YS, Baranov D, Hennes H, Baker S, et al: Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. A randomized, blinded trial. *Anesthesiology* 1995; 82: 1111-6.