

## Remifentanil과 Propofol을 이용한 전정맥 마취 시 두 약제의 상호작용 및 적정 투여량

성균관대학교 의과대학 마취통증의학교실

김 원 호 · 안 현 주

### The Interaction between Remifentanil and Propofol during Total Intravenous Anesthesia and the Adequate Effect Site Concentration

Won Ho Kim, M.D., and Hyun Joo Ahn, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** This study was performed to evaluate the interaction between remifentanil and propofol by comparing median-effect concentration ( $EC_{50}$ ) of single and co-administration, and to find adequate combination doses for general anesthesia for gastrectomy.

**Methods:** Thirty-six ASA physical status 1 or 2 patients scheduled for gastrectomy were randomly assigned to the remifentanil, propofol, or combination group. To obtain the dose-effect curve of remifentanil or propofol only, the effect site concentration of each drug was escalated until bispectral index (BIS) was reached 40 by a target-controlled infusion (TCI) during the steady operational period. For the combination group, 0.25, 0.5, 1, 2, and 2.5 times  $EC_{50}$  of each drug were co-administered. The heart rate, mean arterial pressure and BIS were measured during the study period. The interaction between remifentanil and propofol was analyzed with using isobologram.

**Results:** The  $EC_{50}$  of remifentanil for hypnosis (BIS 40) was 1.96 ng/ml, and that of propofol was 1.35  $\mu$ g/ml. In the combination group, the  $EC_{50}$  of remifentanil was 0.81 ng/ml and that of propofol was 0.56  $\mu$ g/ml.  $EC_{90}$  of remifentanil and propofol alone were 13.43 ng/ml and 4.88  $\mu$ g/ml. For  $EC_{90}$  of the combination group, remifentanil 3.54 ng/ml and propofol 2.50  $\mu$ g/ml were required. The distance from the theoretical additive line in the isobologram was larger in the higher doses ( $EC_{50} < EC_{75} < EC_{90}$ ).

**Conclusions:** This study shows that remifentanil and propofol reveal synergism by isobolographic analysis during intravenous anesthesia. (Korean J Anesthesiol 2008; 54: 139~45)

**Key Words:**  $EC_{50}$ , isobolographic analysis, propofol, remifentanil, synergism, target-controlled infusion.

### 서 론

최근에는 기존의 흡입 마취제 대신에 전정맥 마취제로서 remifentanil과 propofol의 병용 사용이 점차 증가하고 있다.<sup>1-3)</sup> Remifentanil은 새로운 합성  $\mu$ -receptor 작용 아편양제제로 빠른 작용시작과 높은 제거율 때문에 조기 각성을 기대할 수 있는 약제이다. 아편양제제는 강력한 진통작용을 가지며, 진정효과를 나타내기는 하나, 단독 사용 시 각성의

위험이 있고 만족스러운 진정효과를 얻기 위해서는 많은 용량을 투여해야 하는 단점이 있어 단독 사용이 추천되지는 않는다. Propofol 역시 단시간에 작용하는 진정제로 아편양제제의 이러한 단점을 보완해 줄 수 있어 두 약제를 병용 투여하는 전정맥마취 방법이 널리 사용되고 있다. 두 약제를 병용하면 흡입 마취제와 마찬가지로 수술에 필요한 의식 소실과 진통을 적절하게 이룰 수 있는데 두 약제는 작용시간과 회복시간이 1-3분 사이로 매우 빨라<sup>4)</sup> 마취 조절이 용이하며, 장시간 투여해도 축적작용이 거의 없고 간, 신부전 환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있으며, 흡입마취제에 의한 수술실의 공기 오염이 없다는 장점이 있다. Remifentanil과 propofol은 아편양제제와 진정수면제로서 서로 작용기전이 달라 병용 투여할 경우 상승 작용을 일으켜서 동일 효과를 일으키는 각 약제의 농도가 대폭 감소될

논문접수일 : 2007년 8월 27일

책임저자 : 안현주, 서울시 강남구 일원동 50번지

삼성서울병원 마취통증의학과, 우편번호: 135-710

Tel: 02-3410-0784, Fax: 02-3410-6626

E-mail: hyunjooahn@skku.edu

가능성이 있다.<sup>1,3,5)</sup> 그러나 두 약제의 적절한 병용 투여량은 주로 경험적으로 이루어지고 있으며 두 약제를 동시에 투여할 때 어떠한 상승 효과가 있는지와 병용약제의 최적 투여 용량은 잘 알려져 있지 않다.

따라서 저자들은 전신마취 시에 마취 심도를 표시할 수 있는 bispectral index (BIS) 모니터를<sup>6,8)</sup> 사용하여 remifentanil과 propofol을 단독 투여한 군과 병용투여한 군을 비교하여 두 약제가 부가(additive) 또는 상승(synergistic) 효과가 있는지 알아보고자 하였다. 기존의 연구에서는 각 약제의 투여 용량을 임의로 정하여 임상 시험을 하였으나<sup>2,3)</sup> 본 연구에서는 병용 투여에 앞서 단독 투여군을 선정하여 각각의 EC<sub>50</sub>을 먼저 구하고 각 약제의 EC<sub>50</sub>의 다양한 배수를 병용 투여하여 두 약제의 상호작용 정도를 용량-효과 곡선 및 isobologram을 사용하여 정량적으로 측정하였다. 또한 아편양제제 및 마취제는 연령에 따라 크게 달라지므로<sup>9,10)</sup> 본 연구는 연령대를 제한하여 나이에 의한 영향을 최대한 배제하고자 하였다.

### 대상 및 방법

본 연구는 임상 시험 윤리 위원회의 승인을 받았으며, 수술 전날 모든 대상 환자에게 연구의 목적을 설명하고 서면 동의를 받았다. 전신마취 하에 본원에서 계획수술로 개복 위절제술이 예정된 55-75세 사이의 미국 마취과학회 신체 등급 분류 1, 2급인 36명의 환자를 대상으로 하였으며 간부전, 신부전, 각 약제에 알리지 반응, 기존에 의식 저하나 뇌 질환이 있는 환자 등은 제외하였다.

연구의 목적은 각 약제의 뇌농도를 표시할 수 있는 Orchestra pump (Orchestra™ Frensinus Vial, France)와 마취 심도를 표시할 수 있는 BIS (Bispectral index, BIS™ A-2000, Aspect Medical System, USA) 모니터를 이용하여 remifentanil (Ultiva®, GlaxoSmithKline, England)과 propofol (Fresofol®, Frensinus Kabi, France) 단독 투여군과 병용 투여군에서 BIS 수치를 측정하여 50% 환자에서 적절한 마취 심도를 유지할 수 있는 농도(EC<sub>50</sub>)를 구하여 두 약제의 상호작용을 알아봄과 동시에 병용 투여 시의 최적투여 용량을 알아보려고 하였다.

각 약제의 EC<sub>50</sub>을 구하기 위해 각 약제 당 12명의 환자가 요구되었으며, 모든 환자는 무작위로remifentanil군(n = 12), propofol군(n = 12), 혹은 병용 투여군(n = 12)에 배정되었다.

마취전 투약은 하지 않았으며 환자가 수술실에 도착한 후 심전도, 맥박 산소 측정기, 비침습적 혈압계를 거치하여 평균 혈압, 심박수, 심전도 변화 및 말초 산소 포화도를 지속적으로 감시하였다. 환자의 머리 전두부에 BIS 감시기를 부착시키고 5분간 기다려 환자가 안정된 후 심박수, 평균

혈압, BIS 점수를 측정하여 기준점이 되는 환자의 상태를 기록하였다.

모든 환자는 lidocaine 40 mg, propofol 2 mg/kg, rocuronium 0.6 mg/kg으로 전신마취 유도 후 sevoflurane 2-3 vol%, N<sub>2</sub>O와 O<sub>2</sub> 각각 1 L/min를 투여하여 마취를 유지하였으며 수술시야에서 견인기를 건 다음 수술자극이 일정하게 유지되는 시점에 sevoflurane을 끄고 N<sub>2</sub>O (3 L/min)와 O<sub>2</sub> (1 L/min)만 투여하였다. Sevoflurane이 체내에서 제거되면서 BIS가 70에 이르면 remifentanil군의 경우 remifentanil 투여를 시작하였으며 Orchestra infusion pump를 사용하여 효과농도 1 ng/ml에서 6분 간격으로 점차로 9 ng/ml까지 증량하면서 각 농도에서의 평균 혈압과 심박수, BIS를 측정하였다. 각 농도에서 3분 후에도 BIS가 70 이하로 감소하지 않는 경우에는 3분 째의 측정값을 기록한 후 바로 다음 투여 용량으로 증량하였다. Propofol군의 경우 같은 방법으로 효과 농도 1 µg/ml에서 7 µg/ml까지 증량하면서 측정하였다.

이후 두 약제 단독 투여 시의 용량-효과 곡선을 구하여 각 약제의 EC<sub>50</sub>을 구하였다. 각 약제의 용량-효과 곡선은 약제의 뇌농도를 x축, BIS를 기준으로 계산된 효과를 y축으로 하여 구하였다. 효과 및 용량-효과 곡선은 각성 상태일 때 측정된 기준 BIS값의 평균값인 97을 효과 0, BIS가 40일 때를 효과 1.0으로 하여 다음의 공식 하에 Calcsyn program (BIOSOFT, Cambridge, United Kingdom)을 이용하여 구축하였다.<sup>6)</sup>

$$\text{Effect (fa)} = 1.75(97 - x)/100$$

Effect: between 0-1, 97: BIS at awake,

x: BIS at each drug concentration

$$\text{Median-effect equation: } f_a/f_u = (D/D_m)^m$$

D: the dose of drug, D<sub>m</sub>: the median-effect dose (EC<sub>50</sub>),

f<sub>a</sub>: the fraction affected by the dose,

f<sub>u</sub>: the fraction unaffected, f<sub>u</sub> = 1 - f<sub>a</sub>,

m: an exponent signifying the sigmoidicity (shape) of the dose-effect curve

병용군의 경우 위의 두 군에서 구한 remifentanil과 propofol의 EC<sub>50</sub>을 기준으로 등역가 병용 투여 시의 EC<sub>50</sub>을 구하기 위해서 EC<sub>50</sub>의 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5배에 해당하는 용량을 단독투여군과 동일한 방법으로 점차적으로 증량 투여하면서 평균 혈압과 심박수, BIS 점수를 기록하였다.

마취유도 시와 실험 중에서는 다른 진통제 및 진정제를 사용하지 않았다. 평균 혈압이 95 mmHg 이상이면 nicardipine 50 µg씩, 65 mmHg보다 낮으면 ephedrine 5 mg씩 정주하였고, 심박수가 50회 이하로 감소 시에는 glycopyrolate 0.2

mg을, 이 후에도 정상화 되지 않으면 atropine 0.5 mg을 정 주하였다.

모든 환자는 수술 24시간 후에 방문하여 수술 중 기억여 부에 대하여 조사하였다.

두 약제의 상호작용을 조사하기 위해 Calcsyn program을 이용하여 isobologram을 그린 다음 이론적인 부가효과를 나타내는 대각선(theoretic additive line)을 기준으로 실험치를 비교하는 방법을 사용하였다. 이러한 방법에서는 약제의 병 용 투여가 부가효과를 나타낼 때는 용량-효과 좌표가 각 약 제의 단독 투여 시의 EC<sub>50</sub>을 연결하는 대각선상에 위치하게 되며, 용량-효과 좌표가 대각선의 좌측 하부에 위치하게 되 면 상승효과가 있다고 판단하게 된다.<sup>11)</sup>

연구에 필요한 환자 수는 병용약제가 부가효과를 나타낸 다고 가정할 때의 필요 용량과 실험치의 평균 EC<sub>50</sub> 차이를 0.86, 예상 표준편차를 0.59로 하였을 때 검정력 0.8, alpha error 0.05에서 군당 9명의 환자가 필요하였다. 이론적 부가 효과 시와 실험치의 EC<sub>50</sub> 비교는 t-test를 실시하였으며 P < 0.05를 유의한 것으로 간주하였다.

**Table 1.** Demographic Data

	Remifentanil	Propofol	Combination
Age (yr)	65.8 ± 4.5	64.1 ± 6.5	63.8 ± 5.8
Sex (M/F)	9/3	8/4	9/3
Weight (kg)	63.8 ± 10.4	61.2 ± 9.2	62.2 ± 11.7
Height (cm)	160.7 ± 8.1	159.4 ± 8.4	163.1 ± 6.7

Values but number are expressed as mean ± SD.

**Table 2.** Dose-effect Data

Remifentanil			Propofol			Combination			
Effect site concentration (ng/ml)	BIS	Effect	Effect site concentration (µg/ml)	BIS	Effect	Remifentanil effect site concentration (ng/ml)	Propofol effect site concentration (µg/ml)	BIS	Effect
1.0	71.0	0.46	1.0	71.2	0.45	0.5	0.3	70.3	0.46
1.5	72.2	0.43	1.5	65.9	0.54	1.0	0.7	70.6	0.46
2.0	68.8	0.49	2.0	62.3	0.61	2.0	1.4	59.0	0.66
2.5	71.3	0.45	2.5	60.1	0.65	2.9	2.0	50.3	0.81
3.0	68.4	0.50	3.0	54.3	0.75	3.9	2.7	43.1	0.94
4.0	60.8	0.63	4.0	44.3	0.92	4.9	3.4	43.0	0.94
5.0	55.1	0.73	5.0	31.1	1.00				
6.0	51.9	0.78	6.0	21.6	1.00				
7.0	49.3	0.83	7.0	25.0	1.00				
8.0	47.9	0.85							
9.0	46.6	0.88							

BIS: bispectral index, Effect (fa) = 1.75(97 - x)/100 [effect: between 0-1, 97: BIS at awake, x: BIS at each drug concentration].

**결 과**

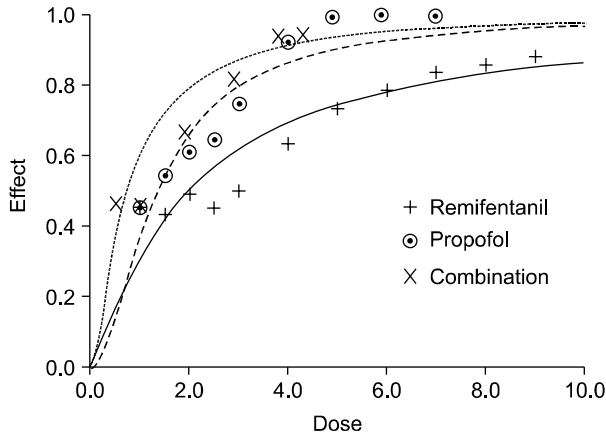
실험에서 누락된 환자는 없었으며 군간 대상 환자의 성, 연령, 신체 질량지수는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 실험약제 투여 시작 시의 호기말 sevoflurane의 농도는 평균 0.27 ± 0.16 vol% (95% 신뢰구간)였다.

Remifentanil군과 propofol군에서 각 투여 용량에 따른 평균 BIS를 용량-효과로 환산한 결과는 Table 2와 같다.

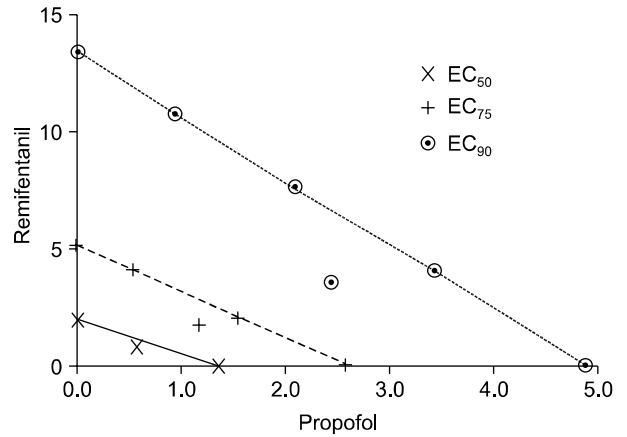
Remifentanil군과 propofol군의 뇌농도를 x축으로 하고 BIS를 기준으로 계산한 효과를 y축으로 한 용량-효과 곡선을 Calcsyn program을 이용하여 얻은 결과는 Fig. 1과 같았다. Remifentanil의 EC<sub>50</sub>은 1.96 ng/ml (95% 신뢰구간: 1.55, 2.48), EC<sub>75</sub>는 5.13 ng/ml (95% 신뢰구간: 4.21, 6.24), EC<sub>90</sub>은 13.43 ng/ml (95% 신뢰구간: 9.21, 19.57)이었다.

Propofol의 EC<sub>50</sub>은 1.35 µg/ml (95% 신뢰구간: 1.00, 1.82), EC<sub>75</sub>는 2.57 µg/ml (95% 신뢰구간: 2.03, 3.24), EC<sub>90</sub>은 4.88 µg/ml (95% 신뢰구간: 3.12, 7.63)이었다.

병용 투여군은 등역가(equipotent) 병용 투여 시의 EC<sub>50</sub>을 구하기 위해서 remifentanil과 propofol의 EC<sub>50</sub>을 기준으로 각각의 EC<sub>50</sub>의 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5배에 해당하는 용량을 투여하여 BIS를 구하였으며 BIS를 효과로 환산한 결과는 Table 2와 같다. 용량-효과 곡선은 병용약제 중 remifentanil의 뇌농도를 x축, BIS를 기준으로 계산된 효과를 y축으로 하여 나타내었다(Fig. 1). 병용군의 EC<sub>50</sub>은 각각 remifentanil 0.81 ng/ml (95% 신뢰구간: 0.50, 1.31)과 propofol 0.52 µg/ml (95% 신뢰구간: 0.29, 0.90)이었다. 병용군의 EC<sub>75</sub>는 remifen-



**Fig. 1.** Dose-effect curves of the remifentanyl, propofol and combined groups. In the single administrations, the EC<sub>50</sub> of remifentanyl for achieving BIS 40 was 1.96 ng/ml (95% C.I.: 1.55–2.48 ng/ml). The EC<sub>50</sub> of propofol for achieving BIS 40 was 1.35 μg/ml (95% C.I.: 1.00–1.82 μg/ml). In the combination group, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, and 2.5 folds of EC<sub>50</sub> of remifentanyl and propofol were co-administered to establish EC<sub>50</sub>. Only remifentanyl dose was presented for the combined group. The EC<sub>50</sub> of remifentanyl and propofol for achieving BIS 40 was 0.81 (95% C.I.: 0.56–1.17 ng/ml) and 0.56 (95% C.I.: 0.39–0.81 μg/ml), respectively in the combination group.



**Fig. 2.** Isobologram for the interaction of remifentanyl and propofol. The diagonal line connecting two 50% effective dose (EC<sub>50</sub>) points is the theoretical line of additivity. The experimental EC<sub>50</sub> point was decreased significantly below the line of additivity, indicating synergistic effect. The similar results were obtained in the EC<sub>75</sub> and EC<sub>90</sub>. Note that the experimental points were more distal to the theoretical line of additivity in the higher drug doses, which indicate that synergistic effect is more prominent in the order of EC<sub>50</sub> < EC<sub>75</sub> < EC<sub>90</sub>. x axis: dose of propofol (μg/ml), y axis: dose of remifentanyl (ng/ml).

**Table 3.** Effect Site Concentration of Remifentanyl, Propofol, and Combination Groups

	Remifentanyl	Propofol	Combination	
			Remifentanyl	Propofol
EC <sub>50</sub>	1.96 (1.55–2.48)	1.35 (1.00–1.82)	0.81 (0.56–1.17)*	0.56 (0.39–0.81)*
EC <sub>75</sub>	5.13 (4.21–6.24)	2.57 (2.03–3.24)	1.69 (1.22–2.35)*	1.13 (0.77–1.66)*
EC <sub>90</sub>	13.43 (9.21–19.57)	4.88 (3.12–7.63)	3.54 (2.33–5.38)*	2.50 (1.53–4.06)*

\*: P < 0.05 compared to the single administration group. Values are expressed as mean (95% confidence interval). The unit is ng/ml for remifentanyl and μg/ml for propofol.

remifentanyl 1.69 ng/ml (95% 신뢰구간: 1.22, 2.35), propofol 1.13 μg/ml (95% 신뢰구간: 0.77, 1.66), EC<sub>90</sub>은 remifentanyl 3.54 ng/ml (95% 신뢰구간: 2.33, 5.38), propofol 2.50 μg/ml (신뢰구간: 1.53, 4.06)였다(Table 3).

Isobolographic analysis에서는 병용투여 시에 EC<sub>50</sub>의 실험치가 이론적 EC<sub>50</sub> 계산치보다 좌측 하부에 위치하여 두 약제 간에 의미 있는 상승효과가 있음을 보여주었다(Fig. 2). 또한 EC<sub>75</sub>와 EC<sub>90</sub>의 실험치도 의미 있는 상승효과를 나타냈으며 EC<sub>50</sub>보다 EC<sub>75</sub>, EC<sub>90</sub>으로 투여 용량이 많아질수록 이론적 부가효과 선상에서 멀리 위치하여 고농도일수록 더욱 상승효과가 큼을 알 수 있었다

각 투여군에서 투여 농도에 따른 평균 혈압 및 맥박수에 대한 결과는 Fig. 3과 같다. 실험 기간 동안 remifentanyl은 9 ng/ml까지, propofol의 경우 7 μg/ml까지, 병용군에서는 두 약

제의 EC<sub>50</sub>의 2.5배까지 투여에서 평균 동맥압과 심박수는 안정적으로 유지되었다.

수술 24시간 후 방문하여 환자의 수술 중 각성 여부에 대하여 조사한 결과 수술 중 각성 사례는 없었다.

### 고 찰

본 연구는 전정맥마취에서 사용되는 remifentanyl과 propofol의 단독 및 등역가(equipotent) 병용 투여 시의 EC<sub>50</sub>을 구하여 isobologram에 적용함으로써 두 약제의 상호 작용을 규명함과 동시에 적정 투여 용량을 알아보기 위하여 시행되었다. Remifentanyl과 propofol의 병용 투여는 용량의존적 상승효과를 보였고 BIS를 기준으로 한 병용 투여 시의 각 약제의 EC<sub>50</sub>은 remifentanyl 0.81 ng/ml, propofol 0.56 μg/ml이

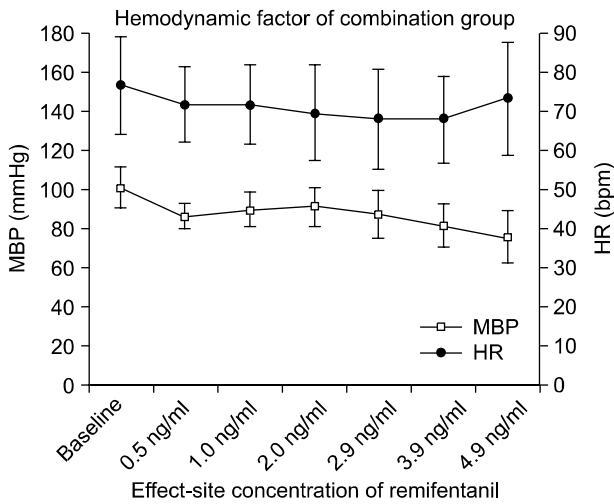
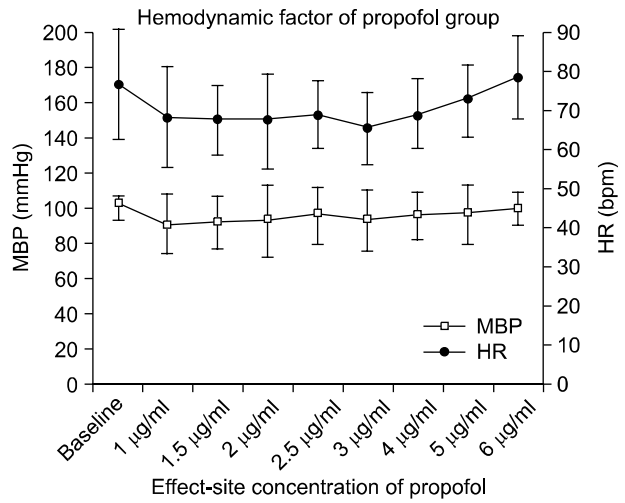
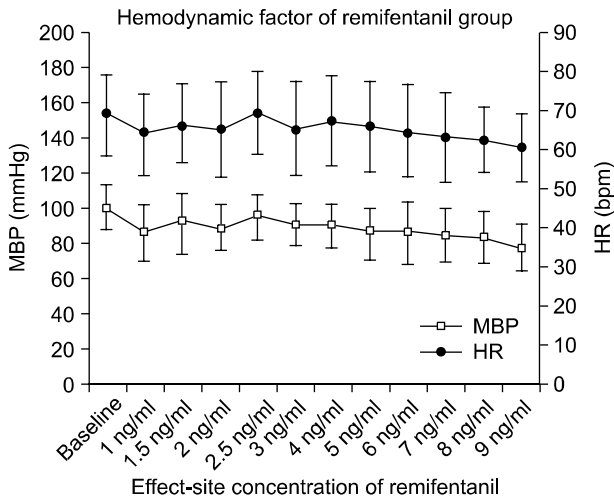


Fig. 3. Hemodynamic effects of remifentanyl, propofol and combination groups. Note that in the remifentanyl group, the mean blood pressure and heart rate declined as the effect site concentration of remifentanyl increased. The similar results were obtained in the propofol and the combination groups, but not so much declines as the remifentanyl group.

었고, EC<sub>90</sub>은 remifentanyl 3.54 ng/ml, propofol 2.50 µg/ml였다.

이론적으로 두 약제의 상호작용을 연구함에 있어 가장 좋은 방법은 각각의 약제의 효과를 독립적으로 조사한 후 두 약제를 병용 투여하여 조사한 것과 비교하는 것이다. 하지만 기존 연구에서는 propofol과 remifentanyl 단독 투여 시에 EC<sub>50</sub>을 구한 예는 찾아보기 힘들었으며 대부분이 임의적인 용량을 병용 투여하여 약제 간 상호 작용을 증명하려 하였다.<sup>2,3,12</sup> 이에 저자들은 propofol과 remifentanyl의 독립적인 EC<sub>50</sub>을 먼저 구하고 두 약제의 병용 투여 시의 EC<sub>50</sub>과 병용 투여 시의 효과를 isobolographic analysis 기법을 이용하여 정량적으로 증명하였다.

Propofol과 아편양제제를 병용 투여하는 경우 두 약제의 상호작용에 대해서는 많은 연구가 진행되어 왔다. 논란의 여지가 있기는 하나<sup>13-15</sup> 대부분의 경우 아편양제제는 propofol의 요구량을 감소시키는 것으로 알려져 있다.<sup>1-3,5,14</sup> Mustola

등은<sup>3</sup> remifentanyl과 propofol을 병용 투여하는 경우, 통증 자극의 존재 여부와 관계없이 propofol의 요구량이 감소된다고 하였다. Smith 등은<sup>5</sup> propofol과 fentanyl의 병용 투여 시에 의식의 소실과 피부절개 시의 움직임 억제에 있어서 상승 효과가 있음을 보고하였다. 그러나 Milne 등은<sup>14</sup> 통증 자극이 없는 경우에는 아편양제제가 propofol의 요구량을 감소시키는 효과는 제한적이라고 주장하였다. 또한 의식의 소실보다는 환자의 움직임의 억제에 더욱 상승효과가 크다고 보고하였다. 이번 연구는 마취 유도나 절개 시가 아닌 수술 자극이 일정한 시점에서 수행되어 실제 수술 시의 두 약제의 상호작용을 알아볼 수 있었으며 의식 소실 유무나 환자의 움직임이 아닌 BIS를 약제 상호 작용의 표준으로 삼았으며 임의적 용량이 아닌 등역가 용량으로 두 약제를 단계적으로 증량시켜 보았다는 데에서 기존 연구와의 차별성이 있다. 또한 EC<sub>90</sub>에서 그 이하의 농도에 비해 더 큰 상승효

과를 보여 임상 용량에서 두 약제의 병용 투여 효과가 더욱 탁월하다는 것을 알 수 있었다. Milne 등과<sup>14)</sup> Bouillon 등에<sup>16)</sup> 의하면 적정 임상 용량은 EC<sub>95</sub>로 보았으나 본 연구에서 사용된 Calcsyn program (BIOSOFT, Cambridge, United Kingdom)에서는 EC<sub>90</sub>만 보고되어 적정 투여 농도를 EC<sub>90</sub>으로 간주하였다.

BIS는 뇌전도의 주파수와 진폭에 위상각의 개념을 도입하여 마취약제가 중추신경계에 미치는 진정, 수면 효과를 수치로 표현해주는 장치이다. 특히, propofol 사용 시에 의의가 큰 것으로 보고되어 있고<sup>6)</sup> desflurane, sevoflurane과 같은 흡입마취제와도 투여 농도와 진정지수 간에 높은 상관관계를 보인다고 알려져 있다.<sup>7,8)</sup> 아편양제제는 진정이나 기억상실을 유발하는 역할이 크지 않기 때문에 대용량이 투여되지 않는 한 BIS점수에 큰 영향을 미치지 못하며<sup>17)</sup> remifentanil 또한 진정효과가 미미한 것으로 알려져 있어 단독으로 의식의 소실을 유발하기 위해서는 상당히 고용량을 사용해야 할 것으로 예측되고 또한 수술 중 각성의 위험이 있는 것으로 알려져 있다. Bouillon 등은<sup>16)</sup> 20명의 환자를 대상으로 propofol과 remifentanil을 병용 투여 시와 단독투여 시에 Observer Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S), 후두경에 대한 반응, 뇌전도, BIS를 조사하여 remifentanil 단독으로는 효과적인 결과를 기대하기 어렵다는 사실과 remifentanil과 propofol의 상승효과를 증명하였다. 그러나 기존 보고와 달리 본 연구에서는 remifentanil 단독으로도 BIS에 상당한 감소를 가져왔다. Remifentanil은 3 ng/ml 정도의 농도까지는 BIS의 큰 변화를 보이지 않다가 뇌농도 4 ng/ml부터 감소되는 소견을 보였다(Table 2). 다른 연구와 달리 본 연구는 환자가 55-75세 사이의 비교적 균일한 연령대의 고령환자로 고령인 경우 remifentanil 4 ng/ml 정도의 임상 용량에서 BIS 60 이하에 도달할 수 있음을 보여 주는 것이다. 또한 저자들은 실험기간동안 N<sub>2</sub>O를 투여하였는데 N<sub>2</sub>O는 70% 농도까지는 BIS에 영향이 없다고 보고하고 있으나<sup>18,19)</sup> 동반 투여한 N<sub>2</sub>O가 remifentanil군의 BIS에 어느 정도 영향을 미쳤을 수 있다.

병용 투여 시의 각 약제의 적절한 용량에 대한 연구는 드물다. Vuyk 등은<sup>1)</sup> 하복부 수술에서 propofol과 alfentanil을 병용 투여하여 수술자극에 대한 반응의 억제정도를 조사하여 상승작용이 있음을 보고하였다. 이들은 remifentanil을 투여하지는 않았으나 alfentanil과 remifentanil의 효능비율(potency ratio)을 바탕으로 수술 자극에 50% 반응하지 않는 remifentanil의 농도를 4.7 ng/ml, propofol의 농도는 2.5 μg/ml로 추정하였다. 본 연구의 EC<sub>50</sub>과 상당한 차이를 보이나 이들은 remifentanil의 EC<sub>50</sub>을 간접적으로 추정했고, 효과의 기준을 BIS가 아닌 수술 자극에 대한 반응의 정도로 다르게 정의한 것에 기인한 것으로 보인다.

Propofol과 remifentanil이 상승효과를 나타내는 이유로는 두 약제의 효과치가 다르다는 것 이외에 약동학적 측면에서의 상호작용도 제기되고 있다. 즉, 아편양제제가 propofol의 분포와 배설에 영향을 주어서 두 약제의 혈중농도가 증가되어 상승효과를 나타내는 것이다. Pavlin 등은<sup>15)</sup> alfentanil의 혈장 농도 40 ng/ml에서 propofol의 혈중 농도가 20% 증가했다고 하였다. Remifentanil은 지금까지 널리 사용된 아편양제제와는 다르게 혈장과 조직의 esterase에 의해 분해되나<sup>20)</sup> 병용 투여 시에 alfentanil과 마찬가지로 propofol의 혈중 농도가 예상보다 더 증가되는 결과가 보고되었다.<sup>12)</sup>

본 연구의 제한점으로는 remifentanil과 propofol의 단독투여군에서 수술 중 각성 가능성과 부적절한 진통에 대한 우려가 있다는 점이다. 그러나 본 연구의 목적상 단독 약제의 용량-효과 곡선을 구할 필요가 있었으므로 이를 위하여 각 약제 당 최소한의 필요 인원만 연구에 충원했고, 각성의 위험을 줄이기 위해 BIS를 감시하면서 용량을 조절하였고, N<sub>2</sub>O를 동시에 투여하여 상기 문제점을 최소화했으며 군 당 5명의 환자를 대상으로 예비 실험을 실시하여 환자의 각성이 전혀 없음을 확인하고 연구를 시작하였다. 또한 본 연구에서는 실험 약제들과 함께 N<sub>2</sub>O를 병용 사용하였으므로 엄밀한 의미에서 remifentanil과 propofol의 독립적인 EC<sub>50</sub>을 구하였다고는 할 수 없다. 그러나 모든 군에서 N<sub>2</sub>O를 동일하게 투여하였으므로 두 약제의 병용 투여 시의 효과와 비교하는 데는 큰 무리가 없을 것으로 생각된다.

향후 연구로는 마취 유도, 기관삽관, 수술이 끝난 후 각성까지의 기간 등을 포함한 연구를 시행하여 각 시기별로 약제들의 상호 작용을 용량-효과 곡선과 isobologram을 이용하여 정량적으로 분석할 필요가 있다. 또한 병용 투여 시의 비율을 등역가 비율 외에도 여러 가지 다른 비율을 사용한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 remifentanil과 propofol의 병용 투여 효과를 용량-효과 곡선과 isobologram을 사용하여 정량적으로 분석한 결과 remifentanil과 propofol의 병용 투여는 용량 의존적 상승효과를 보이며 BIS를 기준으로 할 때 개복하 위절제술을 위한 remifentanil과 propofol의 적정 병용투여농도(EC<sub>90</sub>)는 각각 3.54 ng/ml, 2.50 μg/ml이라고 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG: Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentration that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 1549-62.
2. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J: Propofol reduces perioperative remifentanil requirement in a

- synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. *Anesthesiology* 2003; 99: 347-59.
3. Mustola ST, Baer GA, Neuvonen PJ, Toivonen KJ: Requirements of propofol at different end-points without adjuvant and during two different steady infusions of remifentanil. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 215-21.
  4. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-92.
  5. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, et al: The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81: 820-8.
  6. Singh H: Bispectral index (BIS) monitoring during propofol-induced sedation and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 31-6.
  7. Kil HY, Hong SJ, Chae BS, Park H, Han TH, Lee HH: The effect of inhaled desflurane concentrations on the bispectral index. *Korean J Anesthesiol* 2001; 41: 280-3.
  8. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 642-50.
  9. Mapelson WW: Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 1996; 76: 179-85.
  10. Eger EI 2nd: Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg* 2001; 93: 947-53.
  11. Tallarida RJ, Porreca F, Cowan A: Statistical analysis of drug-drug and site-site interaction with isobolograms. *Life Sci* 1989; 45: 947-61.
  12. Röpcke H, Könen-Bergmann M, Cuhls M, Bouillon T, Hoeft A: Propofol and remifentanil pharmacodynamic interaction during orthopedic surgical procedures as measured by effects on bispectral index. *J Clin Anesth* 2001; 13: 198-207.
  13. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, et al: The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral index. *Anesth Analg* 1998; 87: 949-55.
  14. Milne SE, Kenny GN, Schraag S: Propofol sparing effect of remifentanil using closed-loop anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 623-9.
  15. Pavlin DJ, Coda B, Shen DD, Tschanz J, Nguyen Q, Schaffer R, et al: Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84: 23-37.
  16. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al: Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1353-72.
  17. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M: The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-7.
  18. Rampil II, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89: 671-7.
  19. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M: Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg* 2000; 91: 130-5.
  20. Beers R, Camporesi E: Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS Drug* 2004; 18: 1085-104.