Desflurane 폐포농도 상승에 따른 뇌산소포화도 반응에 미치는 Remifentanil의 효과와 뇌혈관의 이산화탄소 반응성

동국대학교 의과대학 일산병원 마취통증의학교실

이정혁 · 이윤석 · 인준용 · 정승현 · 신흥일 · 이경진 · 김경옥 · 조 현

Response of cerebral oximetry to increase in alveolar concentration of desflurane: effect of remifentanil and cerebrovascular CO₂ reactivity

Jeoung Hyuk Lee, Younsuk Lee, Junyong In, Seung-Hyun Chung, Hong-il Shin, Kyoungjin Lee, Kyoung Ok Kim, and Hun Cho

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Dongguk University College of Medicine, Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Background: It is known that sympathetic stimulation and increase in cerebral blood flow velocity can be induced by desflurane. Cerebral oxygen balance could be disturbed during desflurane induction. Aim of this study was to elucidate that cerebral oxygen imbalance induced by desflurane mask induction can be reduced by combination of remifentanil and hypocapnia.

Methods: Twenty ASA 1-2 subjects were allocated randomly into 5 groups divided by concentration of remifentanil (0.0, 0.5, 1.0, 1.5, and 2.0 ng/ml). After confirmation of attaining proposed concentration of remifentanil, propofol and vecuronium were administered and mechanical ventilation was done with 8% desflurane with facial mask. Subsequently, changes in regional cerebral oxygen saturation (ΔrSO_2), arterial blood pressure, heart rate, cardiac index, estimated alveolar concentration of desflurane (P_{DESFL}), and end-tidal concentration of carbon dioxide (PET_{CO_2}) were recorded for the following 10 minutes. According to concentration of desflurane and remifentanil, ΔrSO_2 and hemodynamic factors were checked.

Results: During desflurane induction, changes in cerebral oximetry reached up to +10% (6 [first quartile], 13 [third quartile]). Arterial blood pressure, heart rate, and cardiac index were changed within clinical ranges. The ΔrSO_2 showed S-shaped increasing pattern according to increasing P_{DESFL} . Hypocapnia and concentration of remifentanil reduced the maximum ΔrSO_2 ($P = 0.0046$, $P = 0.0060$). Hypocapnia also shifted the curve to left ($P = 0.0001$).

Conclusions: During 8% desflurane induction, regional cerebral oxygen saturation (rSO_2) increases maximum +25%. Hypocapnia and use of remifentanil can reduce the increase in regional cerebral oxygen saturation. (Korean J Anesthesiol 2009; 56: 543 ~ 51)

Key Words: Cerebral blood flow, Cerebral oximetry, Desflurane, Hypocapnia, Nonlinear mixed model, Remifentanil.

서론

Desflurane은 현시대에 흔하게 사용되는 흡입마취제의 하나로서, 낮은 혈액용해도를 가지고 있음에도 불구하고 폐포농도의 초기 상승 중에 일어나는 교감신경계의 항진 효과

는 desflurane의 중요한 단점이다. Desflurane이 유발하는 교감신경계의 항진은 혈압 및 맥박수의 증가, 동공 산대로 표출되며, 뇌혈류의 유속 증가도 나타난다고 하는데 뇌혈류의 유속 증가가 교감신경계 항진의 전신 반응의 일부로 나타나는 것인지 desflurane의 뇌혈관 작용에 기인하는 것인지에 대한 보고는 미흡하다.

마스크를 통한 통상적인 마취 유도 과정에서 desflurane 폐포농도가 상승하는 초기 단계부터 뇌산소 포화도(rSO_2 , regional cerebral oxygen saturation)가 상승한다고 하였다[1]. 저자들은 desflurane 마취 유도 과정의 rSO_2 상승은 교감신경계 활성화에 따른 전신 반응과 무관하며 desflurane 자체의 뇌혈관 확장 작용이 뇌대사 감소 작용보다 선행함으로써

Received: January 29, 2009.

Accepted: March 13, 2009.

Corresponding author: Younsuk Lee, M.D., Ph.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Dongguk University College of Medicine, Ilsan Hospital, 814, Siksa-dong, Ilsan-gu, Goyang 411-773, Korea. Tel: 82-31-961-7872, Fax: 82-31-961-7864, E-mail: ylee@dongguk.ac.kr

Copyright © Korean Society of Anesthesiologists, 2009

초래된다고 가정하였다. 이와 같은 rSO₂의 증가가 desflurane의 폐포농도에 대해서 표준적인 농도-반응 곡선에 부합할 것으로 보고 desflurane 유도 중에 rSO₂의 상승을 예측할 수 있는 비선형혼합모형을 개발한 뒤에, 임상적인 범위의 remifentanyl 병용이 rSO₂ 상승에 미치는 교란 효과와 비항정 상태(non-steady state)에서 측정되는 뇌혈관의 이산화탄소 반응성의 존재 여부를 알아 보았다.

대상 및 방법

전신마취로 간단한 수술을 받은 미국마취과학회 신체등급 분류 1-2에 해당하는 총 20명의 성인 환자를 대상으로 하였다. 기관 임상연구윤리위원회의 승인을 얻었으며 대상 환자들로부터 서면 승낙을 얻었다. 심혈관계, 자율신경계, 호흡계, 내분비계, 뇌신경계의 질환을 가지거나 해당 약물을 복용하고 있는 자는 제외하였다. Remifentanyl 농도에(0.0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ng/ml) 따라 환자들을 무작위로 다섯 군 중 한 군에 배정하였다. 각군간에 나이, 성별, 체중, 신장은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 뇌산소 포화도 변화량을 desflurane 농도에 따라 비선형으로 회귀분석한 뒤 모형 인수에 대해 두 개의 공변량(remifentanyl 농도와 호기말이산화탄소분압(PETCO₂))으로 선형결합을 시행할 예정이었으므로, 과잉적합을 방지하기 위해서 제한 표본수(limiting sample size $\leq 2 \times 10$)를 20명으로 선정하였다.

환자가 수술실에 도착하기 전에 마취기(S/5 Avance Carestation[®], Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland)와 마취회로를 미리 100% 산소 6 L/min, desflurane 8.0%로 포화시킨 후 회로 내

desflurane 농도를 검증하였다.

마취전투약은 하지 않았다. 표준 감시장치 외에 rSO₂(INVOS 5100B, Somanetics[®], Troy, USA)의 발광-감지기 결합체(emitter-sensor couplet)를 우측 이마에 붙이고, 평균동맥혈압(MBP, mean arterial blood pressure), 심박수(HR, heart rate), 심박출량지수(CI, cardiac index)를 지속적으로 측정하기 위해서 Finometer (Finapres Medical Systems, Amsterdam, Netherlands)의 감지기를 우측 네 번째 손가락의 중간마디(midphalanx)에 부착하였다. 이상의 측정값들은 환자가 대기 중에서 호흡하면서 약 10분간 안정을 이룬 후 기록하였다. Remifentanyl을 지속주입하기 시작했으며(Orchestra, Fresenius Vial, France), 혈장 및 효과처의 추정농도(estimated plasma and effect-site concentration)가 모두 앞서 배정된 remifentanyl 농도에 도달한 것을 확인하였다. Desflurane의 호기분압(P_{DES})과 PETCO₂는 마취기에 장착된 가스 모듈(airway module embedded in S/5 Avance Carestation[®])을 이용해서 측정하였다.

마취유도를 위해 propofol 1.5 mg/kg을 정주한 뒤에 의식소실을 확인하였고, 별도로 준비해 둔 호흡장치(bag-valve device)로 용수환기의 용이성을 평가한 뒤에 vecuronium 0.1 mg/kg을 정주하였다. Desflurane 8.0%로 포화시킨 마취기의 회로를 환자의 안면마스크와 연결하였다. 연구보조자가 양손으로 안면마스크를 환자에게 적용함으로써 누출을 최소화하였으며, 100% 산소 6 L/min을 유지하며 일회호흡량 9 ml/kg, 호흡수 10 /min의 용적제한형 기계환기를 시작하면서 이 시점(T0)을 시작으로 하여 10분간 총 11회에 걸쳐, 0.0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 7.5, 10.0분째 다음 측정

Table 1. Physical and Basic Measurements According to Concentration of Remifentanyl (C_{REMI})

	Concentration of remifentanyl (ng/ml)					P
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	
Age (yrs)	38 (29, 46)	37 (31, 42)	35 (31, 40)	34 (28, 40)	33 (25, 41)	0.5029
Gender (F/M)	3/1	3/1	1/3	2/2	4/0	0.2215
Weight (kg)	69 (60, 78)	66 (59, 72)	62 (57, 67)	58 (52, 65)	55 (46, 64)	0.0536
Height (cm)	168 (162, 174)	166 (162, 170)	164 (160, 167)	162 (157, 166)	159 (153, 166)	0.0829
Preinduction						
MBP (mmHg)	90 (81, 99)	90 (84, 97)	91 (86, 96)	91 (85, 97)	91 (82, 100)	0.8959
HR (beat/min)	81 (67, 94)	76 (67, 86)	72 (64, 80)	67 (58, 77)	63 (50, 76)	0.1050
CI (L/min/m ²)	4.0 (3.0, 5.0)	4.0 (3.3, 4.7)	4.0 (3.5, 4.6)	4.1 (3.4, 4.8)	4.1 (3.1, 5.1)	0.8225
At T0						
MBP (mmHg)	85 (75, 95)	82 (75, 89)	79 (73, 85)	76 (69, 84)	74 (63, 84)	0.1675
HR (beat/min)	75 (66, 85)	73 (66, 80)	71 (65, 76)	68 (62, 75)	66 (56, 76)	0.2316
CI (L/min/m ²)	3.0 (2.1, 3.9)	3.2 (2.6, 3.9)	3.5 (2.9, 4.0)	3.7 (3.0, 4.3)	3.9 (3.0, 4.8)	0.2083
rSO ₂ (%)	65 (56, 74)	67 (60, 73)	69 (63, 74)	71 (64, 77)	72 (63, 82)	0.2947

Values are mean (first quartile, third quartile). MBP: mean arterial blood pressure, HR: heart rate, CI: cardiac index, rSO₂: regional cerebral oxygen saturation, T0: time 0.0 min during desflurane induction.

값들을 반복하여 기록하였다. rSO₂, MBP, HR, CI, P_{DESF}, PET_{CO2}. 연구 기간 동안 맥박산소포화도는 99%이상으로 유지되었다. MBP가 55 mmHg 미만, HR가 45 /min 미만으로 측정되었을 때에는 연구를 중단한 뒤에 적절히 치료하였다. 연구 중단 전까지 측정된 값들은 분석에 포함하였다.

자료분석

환자들의 인구학적, 생리학적 지표들은 remifentanyl 농도에 대해 공분산분석으로 비교하였다. rSO₂의 환자별 상승폭, MBP, HR, CI의 변동을 이원배치 반복측정분산분석(two-way repeated measures analysis of variance)으로 시간과 remifentanyl 농도(C_{REMI})에 대해서 비교하였으며, 유의한 결과를 얻은 요인에 대해서 다중비교를 시행하였다. ΔrSO₂는 각 반복측정 시점의 rSO₂와 T0의 rSO₂의 차이이다. 다중비교는 시간(T0)과 C_{REMI}(0.0 ng/ml)의 대조값을 기준으로 짝지어 분석하였으며 Holm-Sidak의 절차에 따라 보정된 유의도를 이용하였다.

Desflurane 폐포분압의 상승에 따른 ΔrSO₂은 표준 3인수 로지스틱 곡선(standard 3-parameter logistic curve)에 적합시켰다. P_{DESF}을 폐포분압으로 해석하였다. ΔrSO₂ 예측값은 다음의 식처럼 P_{DESF}와 모형인수인 A, LC₅₀, θ의 함수로 표현할 수 있다.

$$\text{Predicted } \Delta rSO_2 (\%) = A - \frac{A}{1 + e^{(\log P_{DESF} - LC_{50})/\theta}} \quad (\text{식 1})$$

P_{DESF}는 로그 값으로 치환하여 대입하였으며, 인수 A는 ΔrSO₂의 최대 예측값이며, LC₅₀은 ΔrSO₂가 A의 50%에 도달했을 시점의 P_{DESF}의 로그값이므로 로그중간농도(logarithm of median effect concentration)로 해석할 수 있으며, θ는 가로축 요인(abscissa factor)으로서 ΔrSO₂가 A의 50%에 도달한 지점과 73%에 도달한 지점의 거리이므로 간단히 말해서 기울기의 역수로 볼 수 있다.

ΔrSO₂ 상승에 미치는 PET_{CO2}와 C_{REMI}의 효과는 식 2처럼 모형 인수 A, LC₅₀, θ와의 선형 결합으로 산출한 추정값을 식 1에 대입하여 인구 예측값(population prediction)을 구하였다.

$$\left. \begin{aligned} A &= A_0 + A_1 \times (PET_{CO_2} - 40) + A_2 \times C_{REMI} \\ LC_{50} &= L_0 + L_1 \times (PET_{CO_2} - 40) \\ \theta &= \theta_0 + \theta_1 \times C_{REMI} \end{aligned} \right\} \quad (\text{식 2})$$

Remifentanyl 농도 별 이분산성(heteroscedasticity)을 분산함수 $\text{Var}(\epsilon) = \sigma^2 \delta^2_{REMI}$ 를 적용하여 고정하였다. C_{REMI} = 2.0 ng/ml의 분산을 1로($\delta_{2.0} = 1$) 조정했다. 환자 내에서 시간에 따른 자기상관(autocorrelation)을 연속성 자기상관 함수(continuous

autogressive function)로 보정하였다.

개별 환자에 대응하는 모형의 인수, 즉 A, LC₅₀, θ의 개별 추정값(individual estimates)은 식 3의 행렬 연산을 전개하여 최량선형비편향추정(best linear unbiased estimation, BLUE)의 형식으로 얻을 수 있으며, 인수 별 임의효과인 b_A, b_{LC₅₀}, b_θ는 평균이 0이고 분산이 각각 σ_A^2 , $\sigma_{LC_{50}}^2$, σ_θ^2 인 정규분포를 따르는 것으로 전제하였다. 개별 예측값(individual prediction)은 개별 추정값을 식 1에 대입하여 구하였다.

$$\text{BLUE of } \begin{bmatrix} A \\ LC_{50} \\ \theta \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & PET_{CO_2} - 40 & C_{REMI} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & PET_{CO_2} - 40 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_0 \\ A_1 \\ A_2 \\ L_0 \\ L_1 \\ \theta_0 \\ \theta_1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b_A \\ b_{LC_{50}} \\ b_\theta \end{bmatrix} \quad (\text{식 3})$$

$$\begin{aligned} b_A &= \mathcal{N}(0, \sigma_A^2) \\ b_{LC_{50}} &= \mathcal{N}(0, \sigma_{LC_{50}}^2) \\ b_\theta &= \mathcal{N}(0, \sigma_\theta^2) \end{aligned}$$

환자 개인에 따른 환자-내(within-individual), 환자-간(inter-individual) 변이를 세 모형인수에 대해서 대칭성 양의 정부호 행렬(general symmetric positive-definite matrix)로 산출하였다. 모형의 안정성을 점검하기 위해서 비모수적 자육법(nonparametric bootstrap)을 이용하여 재표집(resampling)하였고 각 모형인수 별 환자-간 임의효과의 평균(mean)과 표준오차(standard error, SE), 95% 신뢰구간, 편향(bias)을 구하여 관찰 추정값과 비교하였다. 자육 반복 횟수는 1,000회로 하였다.

모형 인수 추정값은 평균, SE, 95% 신뢰구간으로 표기하였으며, 표준화잔차(standardized residuals)는 중위수(제1사분위수, 제3사분위수)로, 이외에 따로 지정하지 않은 모든 측정값은 평균(제1사분위수, 제3사분위수)으로 표기하였다. 통계분석에 S-PLUS 8.0 for Windows Enterprise Developer (TIBCO Software Inc., Palo Alto, USA)를 이용하였다. 비선형혼합모형은 S-PLUS에 추가로 장착된 nlme (nonlinear mixed-effects) 3.03판 라이브러리(Pinheiro and Bates, USA)를, 비모수적 자육은 resample 3.1판 라이브러리(TIBCO Software Inc.)를 이용하여 구현하였다. 모든 추리통계의 유의도 P가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

Fig. 1. Changes in regional cerebral oxygen saturation (ΔrSO_2) during desflurane mask induction for individual subject. It is clear that ΔrSO_2 increases during desflurane induction ($^aP < 0.05$ vs 0.0 min). Remifentanyl-induced changes are not significant ($P = 0.235$).

결 과

마취유도전 MBP, HR, CI, T0 시점에서 MBP, HR, CI, rSO_2 는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으나(Table 1). C_{REMI} 1.0 ng/ml군의 한 명, 2.0 ng/ml군의 한 명의 환자에서 각각 1.0분, 1.5분째에 저혈압이 발생되어 측정을 중단하였으며 ephedrine 5 mg 정주로 회복되었다.

관찰된 ΔrSO_2 의 최대값은 +25%이며 평균 +10% (6, 13)로서, C_{REMI} 가 상승함에 따라 유의하게 감소하는 관계를 보였다($r = -0.5303$, $P = 0.0162$). ΔrSO_2 의 시간에 따른 변동은 통계적으로 유의한 차이를 보였으며($P < 0.001$) 모든 시간대에서 T0와 비교하여 유의한 차이가 나타났지만($P < 0.05$), C_{REMI} 에 따른 차이, 시간과 농도의 교차작용은 유의하지 않았다($P = 0.235, 0.210$) (Fig. 1). MBP의 시간에 따른 차이는 통계적으로 유의했으나($P < 0.001$) C_{REMI} 에 따른 차이, 시간과 농도의 교차작용은 유의하지 않았다($P = 0.255, 0.653$). MBP의 시간에 따른 변동 가운데 1.5분, 4.0분, 5.0분, 7.5분과 10.0분째에서 T0의 MBP와 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$).

Fig. 2. Temporal changes in arterial blood pressure (upper), heart rate (middle), and cardiac index (lower). Despite those significant temporal changes ($^aP < 0.05$) from time 0.0, remifentanyl-induced changes are not ($P = 0.255, 0.734$, and 0.057) for arterial blood pressure, heart rate, and cardiac index, respectively.

Fig. 3. Predicted changes in regional cerebral oxygen saturation (ΔrSO_2) for estimated alveolar concentration of desflurane (P_{DESf}) accompanied with computer-estimated concentration of remifentanyl (C_{REMI}). Predicted ΔrSO_2 follows 3-parameter logistic curve. Maximum ΔrSO_2 is reduced by increasing C_{REMI} ($P = 0.0060$) and hypocapnia ($P = 0.0046$). Curve is shifted to left by hypocapnia ($P = 0.0001$). Slope of the curve is steepened by increasing C_{REMI} ($P = 0.0087$). PET_{CO_2} : end-tidal concentration of carbon dioxide (mmHg).

HR의 시간에 따른 차이는 통계적으로 유의했으나($P < 0.001$) C_{REMI} 에 따른 차이, 시간과 농도의 교차작용은 유의하지 않았다($P = 0.734, 0.736$). HR의 시간에 따른 변동 가운데 7.5분과 10.0분째에서 T0의 HR와 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$). CI의 변동의 시간에 따른 차이, C_{REMI} 에 따른 차이, 시간과 농도의 교차작용은 모두 통계적으로 유의하지 않았다($P = 0.057, 0.715, 0.197$) (Fig. 2).

Desflurane 마취 유도 중의 ΔrSO_2 는 desflurane 폐포 농도에 대해서 3인수 로지스틱 모형에 잘 적합하였다. 모형 인수 A의 예측값은 PET_{CO_2} 이 상승함에 따라 통계적으로 유의하게 상승하였으며($P = 0.0046$) C_{REMI} 가 높을수록 하강하였다. LC_{50} 은 PET_{CO_2} 이 상승함에 따라 유의하게 상승하였으므로($P = 0.0001$), 곡선은 우방으로 편위되었다($P = 0.0060$). 가로축 요인 θ 는 C_{REMI} 가 상승할수록 유의한 하강을 보였으므로 곡선 중심부의 기울기는 C_{REMI} 가 높을수록 가파른 양상을 보였다(Fig. 3) (Table 2).

인수 별 임의효과 $b_A, b_{LC_{50}}, b_\theta$ 의 분산은 각각 $1.08 \times 10^{-15}, 3.21 \times 10^{-15}, 2.06 \times 10^{-14}$ 으로 매우 낮았고, 1,000회 자육

을 통한 재표집의 결과를 표에 기술하였다. 환자-내 표준화 잔차(standardized residuals)는 -0.16% ($-0.63, 0.50$)로 나왔다(Table 3). 비선형혼합모형의 진단을 위하여 환자 개별 적합값(individually fitted)을 실제 관찰값(observed)에 대비하여 도식하였고, 가중 잔차(weighted residuals)를 개별 적합값에 대비하여 도식하였다(Fig. 4).

고 찰

마취 유도 중 desflurane의 폐포농도에 비례적으로 rSO_2 가 상승한다. 비례 형태는 S자 형으로서 표준적인 3인수 로지스틱 농도-반응곡선을 잘 따르며, PET_{CO_2} 가 낮을수록, remifentanyl 농도가 높을수록 rSO_2 의 상승이 억제되었다.

근적외선 분광측정기(near infrared spectroscopy, NIRS)는 비침습적이며 조직을 투과하거나 흡수되는 근적외선을 이용하여, 산소화된 혈액소와 탈산소화 된 혈액소의 흡광율의 차이로 뇌 국소 조직의 산소포화도를 나타낸다[2]. 여러 연구자들이 NIRS를 이용하여 뇌혈류와[3-5] 뇌혈량을[6] 추정

Table 2. Population Estimates of the Final Model

Predicted ΔrSO_2 (%) = $A - \frac{A}{1 + e^{(\log P_{DES} - LC_{50})/\theta}}$				
	Estimates	SE	95% CI	P
$A = A_0 + A_1 \times (PET_{CO_2} - 40) + A_2 \times C_{REMI}$				
A0	17.12	3.96	9.30, 24.94	<0.0001
A1	0.31	0.11	0.10, 0.52	0.0046
A2	-5.47	1.96	-9.67, -1.27	0.0060
$LC_{50} = L_0 + L_1 \times (PET_{CO_2} - 40)$				
L0	1.50	0.02	1.45, 1.54	<0.0001
L1	0.03	0.01	0.01, 0.04	0.0001
$\theta = \theta_0 + \theta_1 \times C_{REMI}$				
θ_0	0.69	0.24	0.20, 1.17	0.0055
θ_1	-0.32	0.12	-0.56, -0.08	0.0087

A, LC_{50} , and θ model parameters, ΔrSO_2 : increase in regional cerebral oxygen saturation (%) from T0 (time 0.0 min during desflurane induction), PET_{CO_2} : end-tidal concentration of carbon dioxide (mmHg), C_{REMI} : computer-estimated remifentanyl concentration (ng/ml), P_{DES} : estimated alveolar concentration of desflurane (%).

Table 3. Inter-individual Variance Component of Random Effects in the Final Model. Observed and Resampled Estimates from 1,000 Replicates of Nonparametric Bootstrapping

	Observed	Resampled			
		Mean	SE	95% CI	Bias
σ_A^2	1.08×10^{-15}	1.02×10^{-15}	4.62×10^{-16}	$4.16 \times 10^{-16}, 2.40 \times 10^{-15}$	-5.77×10^{-17}
$\sigma_{LC_{50}}^2$	3.21×10^{-15}	3.03×10^{-14}	2.02×10^{-14}	$4.98 \times 10^{-15}, 9.53 \times 10^{-14}$	-1.78×10^{-15}
σ_θ^2	2.06×10^{-14}	1.97×10^{-14}	8.36×10^{-14}	$7.52 \times 10^{-15}, 4.18 \times 10^{-14}$	-9.54×10^{-16}

σ_A^2 : inter-individual variance of random effects A, $\sigma_{LC_{50}}^2$: inter-individual variance of random effects LC_{50} , σ_θ^2 : inter-individual variance of random effects θ .

Fig. 4. Diagnostic plots of the fitted model. Individually fitted changes in cerebral oximetry (ΔrSO_2) vs. observed ΔrSO_2 (upper) and weighted residuals vs. individually fitted ΔrSO_2 (lower). Individual fits have a tendency to underestimate the observed ΔrSO_2 (upper), which is resulted from an extreme outlier (lower).

한 바 있으나 아직은 임상적 유효성을 완전하게 입증하지는 못하였다. rSO_2 는 전체가 아닌 전두엽 일부분의 산소포화도만을 반영할 뿐이지만 반복적이고 지속적인 감시가 가능하여 동적인 뇌산소 측정에 널리 사용되고 있다[7]. 뇌관류압과 rSO_2 의 상관 관계는 뇌혈관 자동조절능력의 상실을 민감하게 반영하며[8,9], 뇌관류압과 rSO_2 는 확실한 연관관계가 있고, 외상성 뇌손상 환자의 뇌관류압의 감시나 침습적인 뇌압감시를 위한 지침으로 사용할 수 있으며[10] 뇌혈류를 유발할 정도의 뇌혈류의 변화 측정 시 신뢰도를 높여준다[4]. 본 연구에서는 rSO_2 에 영향을 미칠 수 있는 맥박산소포화도는 99%이상으로 유지하였으며 혈색소 농도[11,12] 또한 모두 정상범위였으며, 모든 측정이 마취 유도 중의 단 10분 동안 이루어졌으므로 한 환자 내에서는 혈색소 농도가 변동되지 않았음을 확신할 수 있다. 실제 분석에서는 rSO_2 의 절대값이 아닌 증가폭을 적용함으로써 혈색소 농도에 따른 rSO_2 의 환자-간 변이를 최소화 하였다.

rSO_2 는 뇌혈류의 증가를 직접적으로 나타내지는 못하고 단지 뇌산소 요구량과 공급량의 균형을 나타낸다. Desflurane의 폐포농도 상승에 따른 rSO_2 의 상승의 의미는 명확히 밝혀져 있지는 않지만 이는 desflurane에 의한 뇌혈관의 자동조절능력의 상실과[13-15] 그로 인한 뇌혈류의 증가에 의하여 rSO_2 가 증가한 것으로 추정된다. 또한 이 연구의 결과에서 산출된 PET_{CO_2} 변화에 대한 rSO_2 의 반응은, 8%의 desflurane 마취에서도 뇌혈관의 이산화탄소 반응성이 보존되어 있음을 나타낸다. 이 결과는 1 MAC의 desflurane 마취에서 이산화탄소에 대한 뇌혈관의 반응성이 잘 보존된다는 다른 연구자들의 결과와 잘 부합된다[16-18].

Fassoulaki 등은[19] 항정 상태(steady state)의 desflurane 마취 중에 측정된 rSO_2 의 증가는 desflurane 폐포농도에 비례

하며 뇌산소 대사율($CMRO_2$)의 감소 즉, 뇌산소 요구량의 감소를 반영한다고 하였다. Desflurane의 경우에는 폐포농도가 동맥농도와 평형에 도달한 뒤에도 약 24분에 걸쳐 뇌의 desflurane 섭취가 일어난다는 보고가 있듯이[20] 강제로 유지한 항정 상태에서 측정된 결과를 매일 만나는 임상상에 바로 적용하는 데에는 어려움이 있다. 이 연구의 주요 관심사처럼 마취 유도 중에 언제나 거치게 되는 비항정 상태, 즉 desflurane의 폐포농도와 동맥농도는 평형에 도달하였으나 뇌세포내의 desflurane 분압은 충분히 항정 상태를 이루기 전까지의 상태에서 측정된 rSO_2 이므로 임상적 가치가 더욱 높다. 본 연구는 임상적인 마취 유도 환경을 완전히 동일하게 모사하기 위해서 항정 상태를 기다리지 않은 채 급격히 증가되는 desflurane의 폐포농도에서 rSO_2 를 측정하였다. 항정 상태와 달리 저자들의 모사한 비항정 상태에서 증가한 rSO_2 는 desflurane에 의한 뇌산소 요구량의 감소 효과에 기인한다기보다는 뇌혈관의 확장과 뇌혈류의 증가가 뇌산소 요구량의 감소를 상회했기 때문에 벌어졌을 것으로 추정하는 것이 타당하다.

다른 아편제제와 달리 remifentanyl은 사람과 동물에서 뇌산소 대사율을 감소시키며[21,22] 개에게서는 대뇌피질, 해마, 꼬리(caudate)의 뇌혈류를 40–50%까지 감소시킨다[23]. Propofol과 같이 사용하면 뇌혈류의 자동조절능력을 보존한다[24]. 본 연구에서 낮은 폐포농도의 desflurane에서는 remifentanyl의 농도가 높을수록 rSO_2 의 증가 속도를 줄이며 높은 폐포농도의 desflurane에서는 rSO_2 의 최대 증가폭을 줄였다. 이는 desflurane에 의한 뇌혈류의 자동조절능력 손상이 remifentanyl 병용에 의해 완충될 수 있는 가능성을 암시하며 sevoflurane과 remifentanyl을 사용한 마취에서 뇌혈류의 자동조절능력이 보존된다고 했던 과거의 연구와 일치한다[25].

흡입마취제의 용량의존적인 뇌혈관확장은 두개내 유순도가 감소한 환자에서 더욱 문제가 될 수 있는데, 이럴 경우에도 remifentanyl을 병용함으로써 desflurane의 뇌혈관작용을 상쇄할 수 있음을 시사한다.

저자들의 결과에서 remifentanyl이 rSO_2 의 변화에 미치는 효과가 시간을 기준으로 분석하였을 때에는 유의하게 나타나지 않았던 점은 별도로 주목할 필요가 있다. 이와 같은 차이점은 desflurane 마취유도 중 rSO_2 증가가 시간에 직접적으로 연관된 현상이 아니라 desflurane 농도에 연관된 현상이기 때문에 비롯되었을 것이다. 게다가 반복측정 자료의 분석에서 통상적으로 시행하는 반복측정 분산분석은 단위 요인 당 여러 개의 관찰값을 필요로 하므로 다양한 값으로 측정된 desflurane 농도를 반복측정 분산분석의 요인으로 적용할 수 없었다. 이와 같은 자료에서는 비선형회귀모형을 적용하는 것이 필수적이며, 비선형회귀모형은 반복측정 자료의 설명 변수와 반응 변수 간의 함수 관계까지 규명할 수 있으므로 추가적인 이점이 있다.

결론적으로 8%의 desflurane으로 마취를 유도할 때 rSO_2 는 desflurane의 폐포농도에 비례적으로 S자 형태로 상승한다. 상승곡선은 표준적인 3인수 로지스틱 농도-반응곡선을 잘 따르며, 병용한 remifentanyl의 농도에 의존적으로 rSO_2 의 상승폭이 감소한다. rSO_2 의 이산화탄소반응성은 desflurane 폐포농도와 remifentanyl 농도에 무관하게 잘 유지된다.

ACKNOWLEDGEMENT

Granted by Dongguk University research fund.

REFERENCES

- Lee Y, Lee JH, Yoon DI, Lee Y, Kim KO, Chung S, et al. Hypocapnia attenuates, and nitrous oxide disturbs the cerebral oximetric response to the rapid introduction of desflurane. *J Korean Med Sci* 2010; 25: [in press].
- Smith M. Perioperative uses of transcranial perfusion monitoring. *Neurosurg Clin N Am* 2008; 19: 489-502.
- Elwell CE, Cope M, Edwards AD, Wyatt JS, Delpy DT, Reynolds EO. Quantification of adult cerebral hemodynamics by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2753-60.
- Gora F, Shinde S, Elwell CE, Goldstone JC, Cope M, Delpy DT, et al. Noninvasive measurement of cerebral blood flow in adults using near-infrared spectroscopy and indocyanine green: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14: 218-22.
- Roberts IG, Fallon P, Kirkham FJ, Kirshbom PM, Cooper CE, Elliott MJ, et al. Measurement of cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass with near-infrared spectroscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 94-102.
- Hopton P, Walsh TS, Lee A. Measurement of cerebral blood volume using near-infrared spectroscopy and indocyanine green elimination. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1981-7.
- Ndubizu O, LaManna JC. Brain tissue oxygen concentration measurements. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1207-19.
- Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, et al. Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke* 2007; 38: 2818-25.
- DeWitt DS, Prough DS. Rate of change in brain tissue PO₂: a novel index of cerebral pressure autoregulation. *Crit Care Med* 2003; 31: 331-3.
- Dunham CM, Sosnowski C, Porter JM, Siegal J, Kohli C. Correlation of noninvasive cerebral oximetry with cerebral perfusion in the severe head injured patient: a pilot study. *J Trauma* 2002; 52: 40-6.
- Lee Y, Lee S, In J, Chung SH, Yon JH. Prediction of plasma hemoglobin concentration by near-infrared spectroscopy. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 674-7.
- Yoshitani K, Kawaguchi M, Iwata M, Sasaoka N, Inoue S, Kurumatani N, et al. Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94: 341-6.
- Bedforth NM, Girling KJ, Skinner HJ, Mahajan RP. Effects of desflurane on cerebral autoregulation. *Br J Anaesth* 2001; 87: 193-7.
- Holmstrom A, Akeson J. Desflurane induces more cerebral vasodilation than isoflurane at the same A-line autoregressive index level. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 754-8.
- Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 66-76.
- Lee Y, Kwon T, In J, Woo S, Yon J, Kim J, et al. Reliability of rSO_2 to measure CO₂ reactivity of cerebral vasculatures during desflurane-N₂O anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2002; 43: 288-93.
- Luginbuehl IA, Karsli C, Bissonnette B. Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide is preserved during hypocapnia in children anesthetized with 1.0 MAC, but not with 1.5 MAC desflurane. *Can J Anesth* 2003; 50: 166-71.
- Mielck F, Stephan H, Buhre W, Weyland A, Sonntag H. Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. *Br J Anaesth* 1998; 81: 155-60.
- Fassoulaki A, Kaliontzis H, Petropoulos G, Tsaroucha A. The effect of desflurane and sevoflurane on cerebral oximetry under steady-state conditions. *Anesth Analg* 2006; 102: 1830-5.
- Lu CC, Tsai CS, Ho ST, Chueng CM, Wang JJ, Wong CS, et al. Pharmacokinetics of desflurane uptake into the brain and body. *Anaesthesia* 2004; 59: 216-21.
- Pietrini D, Zanghi F, Pusateri A, Tosi F, Pulitano S, Piastra M. Anesthesiological and intensive care considerations in children undergoing extensive cerebral excision procedure for congenital epileptogenic lesions. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 844-51.
- Tipps LB, Coplin WM, Murry KR, Rhoney DH. Safety and feasi-

- bility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000; 46: 596-601.
23. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanyl, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 79: 107-13.
 24. Engelhard K, Werner C, Mollenberg O, Kochs E. Effects of remifentanyl/propofol in comparison with isoflurane on dynamic cerebrovascular autoregulation in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 971-6.
 25. Vavilala MS, Lee LA, Lee M, Graham A, Visco E, Lam AM. Cerebral autoregulation in children during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 636-41.
-