Fentanyl은 Enflurane의 최소폐포농도를 낮춘다

이정유 · 이수일 · 윤영란*

= Abstract =

Fentanyl Reduces the MAC of Enflurane

Jeong Yu Lee, M.D., Su Il Lee, M.D., Young Lan Yoon, M.D.*

Department of Anesthesiology Dong A University, College of Medicine, and

Department of Clinical Pharmacology* In Je University, College of medicine, Pusan, Korea

Background : It is thought that intravenous fentanyl may act on nociceptive receptors in CNS and lessen the requirement of inhaled anesthetics. The purpose of this study is to determine the MAC of enflurane with additional use of fentanyl, observing the presence or absence of somatic and autonomic responses.

Method : Twenty patients who underwent lower abdominal surgery were randomly divided into 2 groups. Group I received no fentanyl, group II did continuous infusion of fentanyl to maintain constant plasma fentanyl concentration of 1 ng/ml. Fentanyl was infused continuously according to the calculated nomogram for maintenance infusion rate. The expired target concentrations of enflurane were kept for at least 15 minutes before the evaluation of response. After peritoneal closure, "Awake concentrations" were determined, at which the patients responded to the verbal command of eye opening. MAC's were calculated using the up-down method and logistic regression, and dose-response curves were drawn.

Result : In group I, the MAC's of laryngoscopy, intubation, skin incision, peritoneal incision and application of retractor, and intraabdominal manipulation, determined by logistic regression(up-down method) were 2.22(2.3), 3.02(3.0), 2.41(2.4), 2.17(2.2), 0.78(0.9) respectively. In group II, the MAC's determined by logistic regression(up-down method) were 0.35(0.6), 0.96(1.0), 0.99(1.2), 1.30(1.3), 0.94(1.1) respectively. 0.35 ng/ml of fentanyl

동아대학교 의과대학 마취과학교실

교신저자 : 이정유

부산광역시 서구 동대신동 3가 1번지

TEL : (051) 240-5390

resulted in 85%, 70%, 60%, 40% reduction of MAC's of laryngoscopy, intubation, skin incision, peritoneal incision and application of retractor respectively, but there was no reduction in MAC during intraabdominal manipulation.

Conclusion : The administration of fentanyl causes blocking the pain perception which may consist of the spectrum of general anesthesia, with resultant decrease in MAC of enflurane.

KEY WORDS : Fentanyl · Enflurane · MAC.

서 론

흡입마취제는 신경막의 이중 지질층 부위(lipid bilayer portion)를 교란시킨다고 생각해 왔다¹⁾. 현재의 사고에 의하면 중추 신경계내의 민감한 단백질상에 있는 소수성 주머니(hydrophobic pocket)가 흡입마취제의 표적 부위라고 추측하고 있다. 그리고 이러한 주머니에 흡입마취제가 결합하여 마취효과를 나타낸다고 한다²⁾. 또한 흡입마취제는 축삭을 통한 활동전위의 전도 및 흥분 시냅스 전도를 억제하며 억제 시냅스 전도를 강화시킨다. 즉 중추 신경계의 전기적 활동을 감소시킨다고 한다³⁾.

중추 신경계내에는 mu, delta, kappa, sigma, epsilon등의 아편양 수용체가 존재한다. mu₁수용체는 척추 상방의 통증 차단을, delta수용체는 척수 수준에서 통증차단을 담당한다. 그리고 다른 수용체들은 내인성의 아편양 신경전달의 역할을 한다. 한편 중추 신경계에서 활성화 세포(on cell)들이 GABA_A 매개된 중간 뉴런 전도(GABA_A-mediated interneuron transmission)를 통해 비활성화 세포(off cell)들을 억제한다. 아편양 제제는 아편양 수용체를 통해 활성화 세포들을 억제시켜 비활성화 세포들을 활성화시킨다. 이것이 유해수용기 전달(nociceptive transmi-

ssion)의 억제와 관련이 있다고 한다⁴⁾.

두 약제의 중추 신경계에 대한 상호 작용으로 아편양 제제인 fentanyl이 enflurane의 최소 폐포농도(minimal alveolar concentration; MAC)을 낮출 것인지에 대한 의문을 제시하고 이의 입증을 위해 본 실험을 구체화 하였다.

비록 혈중농도를 측정할 수 없지만 약동학을 이용하여 fentanyl의 혈중농도를 일정하게 유지되게끔 하는 변동을 지속적 주입법에서 계산된 주입율을 원용하여 시간별 주입율을 조절하여 혈중농도가 일정하게 유지되도록 하였으며, 수술 전과정에 걸쳐 fentanyl의 투여와 마취와 수술조작에 따른 자극크기에 따라 요구되는 enflurane의 농도변화를 추적하였다.

연구대상 및 방법

나이가 20에서 50세사이에 있는 ASA(American Society of Anesthesiologists) status 1의 여자환자로 하복부수술을 받는 환자를 대상으로 하였다. 심장, 폐, 신장에 질환이 있거나 약물치료(contraceptive를 포함함)를 받는 환자는 본 연구의 대상에서 제외시켰다. 하루에 알코올 20g과 담배 10개비이상 소비하는 환자도 제외시켰다.

20명의 환자를 임의로 두그룹으로 나누었다.

Fentanyl혈중농도 0 ng/ml를 group I, 1.0 ng/ml를 group II로 분류하였다. 두명의 환자를 한 단위로 하고 난수표를 이용하여 홀수이면 I, II, 짝수이면 II, I의 그룹순서로 연구를 진행하였다.

모든 환자의 전처치는 diazepam 5 mg, ranitidine 100 mg을 각각 경구 및 정맥투여하였다. 마취유도는 propofol 2 mg/kg와 vecuronium 0.03 mg/kg를 정맥투여하고 Cato Anesthetic Workstation(Dräger, Lübeck, Deutschland)에 장착된 가스 측정기(PM 8050, Dräger, Deutschland)의 adaptor를 부착한 마스크로 산소 8L, enflurane 5vol%로 투여한후 호기 흡입마취제의 농도를 목표농도까지 최대한 빨리 도달하게 하였다. 이때에 동맥도관과 신경근 전달 감시 장치를 거취하고, 산소 6L로 낮춘 후에 15분간 그 농도에 유지시켰다. 호기말 이산화탄소 분압을 30 - 38 mmHg로 유지하였다.

의식 유무를 확인한 후 후두경을 삽관할 때와 똑같이 성대가 보이도록 10초간 삽입한 후 관찰하여 부적합한 마취깊이의 반응을 5분간 관찰하였다. 반응이 나타나면 흡입마취제의 호기농도를 0.3 - 0.6%만큼 높여 15분간 평형에 다다르게 하였다. 다시 후두경을 삽입하여 반응유무를 확인하고 여전히 부적합한 반응이 나타나면 다시 같은 정도의 호기농도를 높였다. 또다시 후두경을 삽입하여 반응유무를 확인하였다. 이를 반복하여 반응이 없어질 때까지 하였다. 반대로 후두경 삽입에 무반응이면 0.3 - 0.6%만큼 낮추어서 15분간 유지하여 평형에 이르게 한 다음 다시 후두경을 삽입하여 반응유무를 확인하였다. 이를 반응이 나타날 때까지 반복하였다.

후두경 삽입에 반응이 없는 농도로 "첫 환자에서" 삽관을 시행하였다. 5분간 반응유무를 확인하였다. 반응유무에 따라 같은 그룹의 다음 환자에서 호기농도를 0.3 - 0.6%만큼 높이거나

낮추었다. 삽관후 산소 2L, 의료용 공기 4L, enflurane의 목표농도로 유지시켰다.

삽관에 반응이 없는 농도로 "첫 환자에서" 피부 절개를 시행토록 하였고, 5분간 반응유무를 확인하였다. 반응유무에 따라 같은 그룹의 다음 환자의 호기농도를 0.3 - 0.6%만큼 높이거나 낮추었다.

삽관에 반응이 없는 농도로 "첫 환자에서" 복막절개 및 견인기 설치를 시행토록 하고 5분간 반응유무를 확인하였다. 반응유무에 따라 같은 그룹의 다음 환자의 호기농도를 0.3 - 0.6%만큼 높이거나 낮추었다.

복강내 수술중에는 부적합 마취깊이의 반응이 나타나면 호기농도를 0.3 - 0.6%만큼 높여 15분간 평형에 도달하도록 유지하고 5분간 관찰하였다. 계속해서 반응이 있으면 앞의 과정을 반복 시행하였다. 만약 부적합 마취반응이 나타나지 않으면 호기농도를 0.3 - 0.6%만큼 낮추어 15분간 유지하고 5분간 관찰하였다. 이후의 과정은 이와 같이 호기농도를 조절하는 순서를 밟았다.

Vecuronium을 계속 주입하고 그 주입량을 조절하여 TOF의 자극에 세개내지 네개의 수축 반응이 나타나도록 하였다. 수술에 필요한 최소한의 근이완제를 투여하여 신체 반응을 쉽게 추적하도록 하였다.

2군의 경우는 마취도입시 혈중농도가 1 ng/ml가 되도록 fentanyl의 부하용량(1 ng/ml × 몸무게 × 1000 ml)을 정맥투여한 후 유지투여율을 계산한 Nomogram³⁾에 의거하여 부하용량 투여후 4분에 4.5 ug/kg/hr, 20분에 3.0 ug/kg/hr, 30분에 2.1 ug/kg/hr, 60분에 1.8 ug/kg/hr, 90분에 1.5 ug/kg/hr, 150분에 1.2 ug/kg/hr, 210분에 0.9 ug/kg/hr의 속도로 fentanyl을 계속 주입하였다. 마취깊이의 적합성 측정을 1군과 같은 순서와 방법으로 enflurane의 농

도변화를 관찰하였다.

복막 봉합후 fentanyl과 vecuronium의 주입을 끊었다. enflurane의 호기농도를 감소시키면서 눈을 뜨라는 명령에 반응을 보이는 농도를 관찰하여 각성농도로 정하였다. 명령에 반응을 보인 후 수술이 끝날때 까지 산소 2L, 아산화 질소 4L만으로 유지하였다. 피부 봉합후 pyridostigmine 20mg과 glycopyrrolate 0.4mg을 정맥투여하여 근이완을 역전시켰다. 일단 자발 호흡이 돌아오면 호기말 이산화탄소분압이 46mmHg이하, 일회호흡량이 7ml/kg이상, 호흡횟수가 10회/min이상이면 발판하였다. 2군에서 피부 봉합 10분후까지도 호흡이 적합하지 않으면 naloxone 40ug으로 호흡억제를 역전하였고, 필요에 따라 2분마다 반복하였다.

부적합 마취기준은 다음과 같다^{6,7)}.

1. 수축기 혈압이 그 환자의 정상혈압보다 15mmHg이상 증가할 때이며, 그 환자의 정상혈압이란 입원한 후부터 전처치까지 측정된 수축기혈압의 평균값으로 정의한다.

2. 저혈량이 없는 상태에서 심박동수가 100/min가 넘는 경우

3. 발한 또는 홍조와 같은 다른 자율신경징후

4. 움직이거나 삼키는 동작과 같은 신체반응

본 연구를 하는 동안에 적어도 3사람 이상이 지속적으로 부적합 마취깊이의 증거를 관찰하였다: 4가지 항목중 한가지 징후만 나타나더라도 부적합 마취깊이로 판단하였으며, 마취과 간호사, 마취과 전공의, 마취과 전문의등이 부적합 징후를 발견했을때 세사람이 입증해야만 그 징후로 받아 들였다.

환자의 나이, 체중, 수술시간의 통계학적 분석을 위해 unpaired Student-t-test를 시행하였으며 p<0.05인 경우를 유의한 것으로 판정하였고, MAC은 up-down method⁸⁾와 로짓 회귀 분석

⁹⁾(logistic regression)에 의해 자료를 분석하여 계산하였다.

Up-down metod는 Dixon이 고안한 방법으로 기준이 되는 자극에 반응이 있었던 호기말 enflurane농도와 없었던 농도를 짝을 지어 중앙값을 구하여 이 값들의 산술 평균과 표준 편차로 MAC을 결정하였다. 이러한 방법은 50%유효량 (median effective dose; LD₅₀)을 구하는데 예비 시험으로 사용되는 것으로 적은 수의 환자로 MAC을 구할 수 있다는 장점이 있다.

로짓 회귀 분석은 "반응이 있다, 없다"라는 이분화된 확률을 나타내는 모델의 분석을 위해 사용된다. 본 연구에서는 반응이 있을때를 0, 반응이 없을때를 1로 하였다. 회귀 로짓 모델의 공식은 다음과 같다.

$$\pi = \frac{1}{1 + e^{-(A+Bx_i)}}$$

π = the probability of response

$X_i = L_n (\text{vol\%/100})$

여기서 X_i 는 호기말 흡입마취제 농도를 자연 대수로 바꾸어 주었으며, 이는 enflurane 농도와 enfluraneMAC의 신뢰구간이 음의 값으로 되지 않게 하기 위함이었다. 그리고 logit의 A와 B값은 절편(intercept)과 회귀계수(regression coefficient)를 의미하며 SAS system에 의해 구하였다. 따라서 A와 B값이 결정되면 용량-반응곡선을 그렸다. MAC은 로짓 확률이 0.5일때를 의미하며 계산하면 $A+Bx_i$ 는 0일때이다.

$MAC = e^{-(A/B)} \times 100$ 로 단위는 %가 되며, 95% 신뢰구간은 $e^{-(A/B) \pm 1.96 \times S.E.} \times 100$ 로 구하였다(S.E.: standard error).

결 과

1군, 2군의 평균연령은 각각 39.9 ± 6.0 세, 40.4 ± 8.5 세, 평균체중은 57.4 ± 7.3 kg, 56.8 ± 3.5 kg, 평균수술시간은 104.5 ± 14.0 분, 120.0 ± 32.9 분이었으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). ($P>0.05$)

마취와 수술조작중에 반응한 유형과 횟수는 1군에서는 심박동수 증가가 19회로 가장 많았으며, 2군에서는 혈압상승이 17회로 가장 많았다(Table 2).

자극별 최소폐포농도는 Dixon이 고안한 up-down method에 의해 계산하였으며, 값은 평균 $\pm$ 표준편차로 표기하였다. 1군에서 후두경 삽입, 기도 삽관, 피부 절개, 복막 절개 및 복막

견인기 설치, 마취유지 동안에 복강내 수술조작의 MAC은 각각 2.3 ± 0.3 , 3.0 ± 0.1 , 2.4 ± 0.1 , 2.2 ± 0.2 , 0.9 ± 0.2 였고, 2군에서는 각각 0.6 ± 0.1 , 1.0 ± 0.1 , 1.2 ± 0.0 , 1.3 ± 0.1 , 1.1 ± 0.2 였다(Table 3).

로짓 회귀 분석에 의해 MAC을 결정하였으며, 95% 신뢰구간을 함께 표기하였다. 1군에서 후두경 삽입, 기도 삽관, 피부 절개, 복막 절개 및 복막 견인기 설치, 마취유지 동안에 복강내 수술조작의 MAC(95% 신뢰구간)은 각각 2.22 (1.92-2.55), 3.02(2.89-3.17), 2.41(2.22-2.62), 2.17 (2.02-2.33), 0.78(0.69-0.89)이었고, 2군에서는 각각 0.35(0.29-0.42), 0.96(0.82-1.13), 0.99(0.90-1.10), 1.30(1.15-1.46), 0.94(0.77-1.14)였다. 1군에 비해 2군에서 후두경 삽입, 기도 삽관, 피부 절개, 복막 절개 및 복막 견인기 설치 등의 자극에 enflurane MAC을 각각 85%, 70%, 60%, 40%만큼

Table 1. Demographic Data

	Group I	Group II
No. of patients (n)	10	10
Age (years)	39.9 ± 6.0	40.4 ± 8.5
Weight (kg)	57.4 ± 7.3	56.8 ± 3.5
Op time (min)	104.5 ± 14.0	120.0 ± 32.9

Values are expressed as mean $\pm$ SD.

Table 2. Type and Number of Responses during Induction and Operation

Response Type	Group I (n)	Group II (n)
B.P	6	17
H.R	19	0
B.P. and H.R.	1	1
B.P. and Movement	5	8
H.R. and Movement	0	1
Movement	4	4

B.P. : Blood pressure, H.R. : Heart rate

Table 3. MAC by Up-Down Method

	Group I	Group II
Laryngoscopy	2.3 ± 0.3	0.6 ± 0.1
Intubation	3.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1
Skin incision	2.4 ± 0.1	1.2 ± 0.0
Peritoneal incision and retractor	2.2 ± 0.2	1.3 ± 0.1
Maintenance	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.2

Values are expressed as mean±SD.

Table 4. MAC by Logistic Regression

	Group I	Group II	MAC reduction
Laryngoscopy	2.22(1.92-2.55)	0.35(0.29-0.42)	85%
Intubation	3.02(2.89-3.17)	0.96(0.82-1.13)	70%
Skin incision	2.41(2.22-2.62)	0.99(0.90-1.10)	60%
Peritoneal incision and retractor	2.17(2.02-2.33)	1.30(1.15-1.46)	40%
Maintenance	0.78(0.69-0.89)	0.94(0.77-1.14)	

Values are expressed as MAC(95% confidence interval).

낮아졌으나, 수술을 하는 동안에는 MAC의 감소가 보이지 않았다(Table 4). 1군, 2군 모두 로짓 회귀 분석으로 용량-반응곡선을 그렸다(Fig 1,2).

마취회복중에 눈을 뜨라는 명령에 반응을 보인 농도는 1군, 2군에서 각각 0.42%, 0.35%였다.

고 찰

MAC은 1기압하에서 피부절개등 유해한 자극을 가했을 때 대상의 50%가 움직이지 않을 때의 폐포내 마취제의 농도를 말한다¹⁰⁾. 이것은 약리학에서 사용하는 용량-반응 곡선의 ED₅₀와 상응한다. 이런 관점에서 볼 때 MAC은 단지 운동차단만으로 설명하고 있으나, 수술중 근이완제의 사용이 움직임을 방해하므로 본 연구에

서는 운동 뿐만아니라 혈압, 심박동수, 및 자율신경징후까지 관찰하여 MAC을 결정하였다¹¹⁾.

Ura등¹²⁾은 기도삽관과 피부절개에 대해 50%에서 아드레날린성의 반응을 억제시키는데 필요한 호기말 sevoflurane의 농도를 MAC_{BAR-intubation}, MAC_{BAR-incision}으로, 그리고 두 자극에 대해 50%에서 평균 동맥혈압의 변화를 억제시키는데 필요한 sevoflurane의 호기농도를 MAC_{BCR-intubation}, MAC_{BCR-incision}이라 규정짓고 하복부수술을 받는 여자환자를 대상으로 MAC을 측정하였다. MAC_{BAR-intubation}, MAC_{BAR-incision}은 각각 6.9%, 8.1%였고, MAC_{BCR-intubation}, MAC_{BCR-incision}은 각각 6.9%, 7.9%였다. 이 값은 sevoflurane의 MAC인 1.7%-2.0%의 4배정도에 해당하며 강한 자극에 대한 혈역학적 반응을 무마시키기 위해 다른 마취제

Fig. 1. The enflurane concentration-effect relation in group I. The curves were determined by logistic regression of response-no response data versus the corresponding measured endtidal enflurane concentration. Bars indicate the 95 % confidence bounds to the end-tidal concentration with a 0.5 probability of response. L, laryngoscopy; S, skin incision; P, peritoneal incision and retractor; D, during operation.

Fig. 2. The enflurane concentration-effect relation in group II. The curves were determined by logistic regression of response-no response data versus the corresponding measured endtidal enflurane concentration. Bars indicate the 95 % confidence bounds to the end-tidal concentration with a 0.5 probability of response. L, laryngoscopy; S, skin incision; P, peritoneal incision and retractor; D, during operation.

와 병용투여할 것을 추천하였다. 또 Zbinden 등^{13,14)}은 강한 자극에 대해 운동반응은 억제할 수 있었으나 호기말 isoflurane 농도가 아무리 높다 해도 의미있는 혈역학적 반응은 억제할 수 없었다고 기술하였다. 그러므로 운동차단 뿐만 아니라 혈역학적 반응 및 자율 신경정후의 차단까지도 MAC을 결정하는 기준이 될 수 있다고 생각한다.

Eger와 Bahlman¹⁵⁾은 흡입마취제를 충분히 평형에 유지시켜 주어야 호기말 분압이 동맥혈 분압을 반영하며, 이 호기말 마취제의 농도가 마취의 정도를 측정하는 척도로 사용할 수 있음을

입증하였다. 혈액/가스, 뇌/혈액의 분배계수가 2.4, 2.9인 halothane이 혈류량이 풍부한 뇌에 66%의 평형에 도달하기 위한 시간은 3.3분, 98%의 평형에 도달하는 시간은 13분이다¹⁶⁾. 따라서 혈액/가스, 뇌/혈액 분배계수가 1.9, 1.5인 enflurane은 halothane보다 빠른 시간에 평형에 도달할 것이다. 따라서 본 연구에서는 호기가스 농도측정으로 목표농도를 15분간 평형에 도달시킨 후 각각의 자극에 대한 반응을 관찰하였다.

Fentanyl은 지방용해도가 매우 커 작용개시가 빠르고 작용시간이 비교적 짧은 특성을 가지며, 직접적인 심혈관 억제는 거의 없고 서맥이나 교

감신경계 흥분의 감소등의 간접적인 요인에 의해 심혈관 억제가 일어난다¹⁷⁾. 본 연구에서는 심혈관계에 미치는 영향이 거의 없는 vecuronium¹⁸⁾과 심근 수축력 감소와 말초 혈관 저항 감소로 동맥압을 떨어뜨리는 enflurane¹⁹⁾, 그리고 fentanyl의 동시 투여로 2레에서 극심한 서맥과 저혈압을 경험하였으며, 즉시 atropine을 투여하여 정상 심박동수와 혈압을 회복시켰다.

Propofol²⁰⁾은 마취유도시 1-2.5 mg/kg로 사용하며, 1분안에 의식 소실이 일어난다. 또한 20% -40%의 혈압 감소는 보이나, 심박동수는 정상을 유지한다. 작용시간은 2-8분²¹⁾정도로 짧아 MAC의 측정에 영향을 주지 않을 것으로 생각되었지만 fentanyl과 상승작용을 하여 MAC의 감소가 후두경 삽입, 삽관 등의 순서로 작아진 것이 아닐까하고 생각한다.

목표농도는 효과 부위 농도(effect site concentration)이어야 하지만 직접적으로 측정할 수 없다. 그래서 혈장과 효과 부위사이의 평형을 이루기 위해 가장 흔히 사용되는 방법으로 충분한 시간동안 지속적인 약물 투여법이 사용되고 있다. Glass등²²⁾은 혈장과 효과 부위사이의 빠른 평형을 이루기 위해 컴퓨터 조절 투여법 (computer-controlled infusion)을 사용하였다. 이러한 자동화된 약물 투여 기기(automated drug delivery devices)들은 바라는 목표농도 유지에 대한 평균오차가 20 - 30%정도가 된다. Fentanyl의 자동화된 약물 투여 기기의 약동학적 분석에서 20%의 평균오차가 있었다고 Shafer등²³⁾이 기술하였다. 서양인의 경우는 fentanyl의 최대 효과를 위한 분포 용적이 75 liter였으나, 본 연구에서는 fentanyl의 분포 용적을 한국인의 체형을 감안하여 몸무게 1 kg당 1 liter로 하여 부하용량을 투여하였으며, fentanyl의 혈중농도 1ng/ml를 유지하기 위해 유지 투여율을 계산한

도표를 원용하여 혈중농도가 일정하게 유지되도록 하였다⁵⁾.

Murphy와 Hug등²⁴⁾은 개에서 꼬리 검자의 자극으로 fentanyl 혈중농도에 따른 enflurane MAC의 감소를 발표하였다. 이 논문에서 fentanyl 혈중농도가 증가함에 따라 enflurane의 MAC은 감소하지만 30 ng/ml 이상을 투여하여도 65% 이상은 감소하지 않았다. 이는 마취제로써 fentanyl의 효능에는 최고한도(ceiling)가 있으며, fentanyl의 투여로 마취제의 요구량이 감소되는 enflurane 절약 효과(enflurane sparing effect)가 있음을 밝혔다. 개의 꼬리 검자 자극으로 morphine 0.5, 5, 20mg/kg을 투여하였을때 각각 17%, 63%, 67%의 MAC감소를, butorphanol 0.1, 1, 4mg/kg을 투여하였을 경우는 각각 11%, 15%, 16%의 MAC감소를, nalbupine 0.5, 5, 20mg/kg을 투여하였을 경우에 각각 8%, 8%, 6%의 MAC감소를 보여 morphine과 작용제-길항제 진통제인 butorphanol, nalbuphine도 최고한도와 enflurane 절약 효과가 있었다고 한다²⁵⁾. Hall등²⁶⁾은 개의 꼬리를 검자로 눌러 alfentanil의 혈중농도에 따라 enflurane의 MAC감소율을 보고 하였다. Alfentanil 혈중농도 14, 44, 223, 960, 2613ng/ml일때에 각각의 MAC감소율이 24.1%, 52.9%, 68.5%, 72.5%, 70.3%로 나타나 최고 한도와 enflurane 절약 효과가 있음을 입증하였다. Sufentanil도 이와 유사한 효과가 있다고 한다²⁷⁾. Kissin은¹⁾ 무통, 불안 해소, 건망, 무의식, 수술적 자극에 대한 신체적, 운동적, 심혈관계적, 호르몬적 반응의 억제등이 전신마취를 구성한다 하였으며, MAC의 감소는 fentanyl이 위의 구성요소중 무통을 담당한 것으로 생각한다.

Tsunoda등²⁸⁾은 건강한 젊은 남자를 대상으로 15초간 30volt, 1msec, 60Hz의 전기적 자극(타을

집게로 피부를 찌른 정도의 자극)으로 halothane과 산소로 유지하였을때 hydroxyzine 2mg/kg, diazepam 0.5mg/kg, pentazocine 0.2mg/kg를 각각 투여한 군들에서 halothane의 MAC감소는 25%, 40%, 29%였으며, halothane과 50% 아산화 질소로 유지하였을때 80%, 65%, 68%의 MAC감소가 있었음을 보고하였다. Diazepam은 지용성이며 혈액-뇌 장벽을 급속히 통과하고 경구로 1시간에 최고 혈장농도를 이룬다²⁹⁾. 0.2-0.5 mg/kg로 경구 투여하나 본 연구에서는 그용량의 30%-50%정도 줄여 투여하였다. 소량이지만 경구로 투여한 diazepam도 enflurane의 마취효과를 증강시켜 MAC을 감소시키는데 기여하였을 것이라고 생각한다.

McEwan등³⁰⁾은 사람에서 컴퓨터 조절 투여법으로 fentanyl 혈중농도를 조절하여 isoflurane MAC의 감소를 연구하였고, 피부 절개 자극에 대한 운동반응만을 관찰하였다. Fentanyl 혈중농도 1, 2, 3, 6, 10 ng/ml에서 각각 39%, 54%, 63%, 75%, 82%로 MAC감소를 보였고 3 ng/ml 이상에서는 소폭으로 MAC이 감소되었으며, 최고한도 효과가 있음을 보여주었다. 그리고 MAC감소가 50%일때의 fentanyl혈중농도가 1.67 ng/ml임을 밝혔다. 본 연구에서는 fentanyl 혈중농도 1 ng/ml에서 피부 절개 자극으로 인한 enflurane의 MAC감소가 60%로 McEwan등의 연구와 차이가 있었다. Enflurane은 대뇌 흥분 효과가 있으므로 isoflurane과 비교하였을때 동일한 MAC감소에 대한 혈중 fentanyl 요구량이 증가한다³⁰⁾. 하지만 동일한 fentanyl 혈중농도에서 다른 결과를 나타낸 이유는 여러 가지가 있겠지만 피부 절개시 fentanyl 혈중농도가 1 ng/ml이상이었을 것이라 추측할 수도 있겠다. 따라서 변동을 지속적 주입법에 의해 혈중농도를 유지하였다 하더라도 fentanyl 혈중농도 측정이

필요하다고 생각한다.

본 연구에서 로짓 회귀 분석에 의해 후두경, 기도삽관, 피부 절개, 복막 절개 및 견인기, 수술중 수술조작에 의한 자극에서 1군에서는 2.22%, 3.02%, 2.41%, 2.17%, 0.78%로, 2군에서는 0.35%, 0.96%, 0.99%, 1.3%, 0.94%로 MAC을 구할수 있었다. 외과 마취 조건도(landscape of surgical anesthesia)³¹⁾에 의하면 기도삽관이 가장 큰 자극이며, 다음으로 피부 절개, 장 및 혈관 결자등의 순이었다. 본 연구에서도 기도삽관의 경우가 가장 큰 MAC값을 가졌다. Fentanyl의 MAC감소율이 시간이 지남에 따라 85%, 70%, 60%, 40%로 감소됨을 관찰하였다. 그 이유는 히스테시스효과를 줄여주기 위해 변동을 지속적 주입법을 사용하였으나 일정한 혈중농도로 유지되지 않았을지 모르며, 논문에 보고된 사실은 없으나 술전 처치로 투여한 diazepam, 흡입 마취유도전에 투여한 propofol과 지속적으로 주입한 fentanyl의 상호작용에 의한 것으로 추측할 수도 있겠다.

Enflurane의 MAC이 1.68인데 비해 본 연구에서 구한 enflurane의 MAC이 술전처치로 diazepam을 사용하였음에도 불구하고 1.5-2.0배가량 높았다. 이는 Ura등¹²⁾과 Zbinden등^{13,14)}의 연구에서와 같이 혈액학적 변화 및 자율 신경정후의 차단을 위해서는 많은양의 흡입마취제가 필요함을 확인할 수 있었다.

Fentanyl 혈중농도 1 ng/ml로 유지한 군에서 후두경 삽입, 기도 삽관, 피부 절개, 복막 절개 및 복막 견인기 설치 등의 자극에 enflurane MAC을 각각 85%, 70%, 60%, 40%로 낮추었으나, 수술을 하는 동안에는 MAC의 감소를 보이지 않았다. 그 이유로 생각할 수 있는 것은 첫째, 운동이외의 기준으로 반응유무를 판정하였고 둘째, 수술중 자극크기가 일정하지 않았고

셋째, 수술조작에 따른 크고 작은 자극중에서 최대상 자극(superamaximal stimulus)의 기준 설정이 없었고 마지막으로 목표농도에서 혈중농도와 효과 부위 농도간의 평형을 위해 15분간 유지하는 동안 부적합 마취깊이의 반응이 나타난 것을 정확하게 처리하지 않은 것으로 생각한다. 예를 들어 15분간 유지하는 동안에 다양한 수술조작에 따라 반응이 있다가 사라졌거나, 반응이 없다가 나타난 경우에서 반응유무의 결정이 어려웠고, 이 부분을 더 신중히 처리하였더라면 본 실험과는 다른 결과를 얻었을 것으로 생각한다.

본 연구에 있어서 아편양 제제와 흡입마취제로 인한 심한 저혈압을 예방하고, 부적합 마취기준에 해당하는 심박동수를 기준으로 두군을 감별하기 위해서는 충분한 수액공급으로 적절한 혈액량을 유지하여야 하며, 후두경 삽입 자극에 대한 반응유무를 관찰하는 동안에 적절한 마스크 맞추기(mask fitting)와 적절한 기도유지가 필요하다고 생각한다. 극심한 서맥과 저혈압이 발생할 수 있으므로 atropine과 같은 항콜린성 약제와 ephedrine, epinephrine과 같은 승압제를 준비하고, MAC에 영향을 주는 인자들을 제거하는게 좋겠다.

결 론

후두경삽입, 기도삽관, 피부 절개, 복막 절개 및 견인기, 수술중 수술조작에 의한 자극에서 로짓 회귀 분석으로 구한 MAC값은 1군에서는 2.22%, 3.02%, 2.41%, 2.17%, 0.78%로, 2군에서는 0.35%, 0.96%, 0.99%, 1.3%, 0.94%이었다. 혈액학적 변화 및 자율 신경정후의 차단을 위해서는 운동차단보다 더 많은 양의 흡입마취제가 필요하였으며, 아편양 제제인 fentanyl이 enflurane의

MAC을 감소시켰다. 그래서 일정한 농도로 주입한 fentanyl이 전신마취의 구성요소인 통증차단을 담당함으로써 enflurane의 MAC을 감소시킨 것으로 생각하고 싶다.

요 약

연구배경 :

Fentanyl은 중추신경계의 통증 수용체에 작용하여 흡입마취제의 요구량을 낮출것으로 생각한다. 본 연구의 목적은 수술전과정에 걸쳐 fentanyl투여에 따른 운동 및 자율신경 반응의 유무로 enflurane의 MAC을 결정하기 위함이다.

방 법 :

하복부 수술을 시행받는 20명의 여자환자를 대상으로 하였고, fentanyl을 투여하지 않은 군을 1군, fentanyl혈중농도 1ng/ml로 유지한 군을 2군으로 하여 무작위로 분류하였다. fentanyl혈중농도 1ng/ml로 유지하기 위해 유지투여율을 계산한 도표를 이용하여 fentanyl을 일정하게 투여하였다. 자극에 대한 반응유무를 결정하기 위해 호기말 목표 enflurane농도로 15분간 유지하여 평형을 얻었다. 복막봉합후 enflurane의 호기농도를 감소시키면서 명령에 반응을 보이는 농도를 관찰하여 "각성 농도"로 정하였다. MAC값들은 up-down방법과 로짓 회귀분석에 의해 결정하였고 용량-반응곡선을 함께 그렸다.

결 과 :

1군에서 로짓 회귀분석(up-down방법)으로 구한, 후두경, 기도삽관, 피부절개, 복막절개 및 견인기 설치 그리고 마취유지 동안에 복강내 수술 조작의 MAC은 각각 2.22(2.3), 3.02(3.0), 2.41(2.4), 2.17(2.2), 0.78(0.9)이었고, 2군에서는 각각 0.35(0.6), 0.96(1.0), 0.99(1.2), 1.30(1.3), 0.94(1.1)이었다. Fentanyl투여로 인한 MAC감소는 후두

경, 기도삽관, 피부절개, 복막절개 및 견인기 설치 등의 자극에서 각각 85%, 70%, 60%, 40%였으며 마취유지 동안에 복강내 수술조작에 대한 MAC감소는 없었다.

결 론 :

Fentanyl의 투여는 전신마취의 요소인 통증차단을 담당함으로써 enflurane의 MAC을 감소시킨 것으로 생각한다.

Reference

- 1) Kissin I : General anesthetic action: An obsolete notion? (editorial). *Anesth Analg* 1993; 76: 215-218
- 2) Franks NP, Lieb WR : What is the molecular nature of general anesthetic target sites. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8: 169-175
- 3) Richard CD : Action of general anesthetics on synaptic transmission in the CNS. *Br J Anesth* 1983; 55: 201-207
- 4) Miller RD : *Anesthesia*. fourth edition, New York, Churchill Livingstone Inc., 294-298, 1994
- 5) Miller RD : *Anesthesia*. fourth edition, New York, Churchill Livingstone Inc., 398-401, 1994
- 6) Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, Stanski DR: Comparison of a computer-assisted infusion versus bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988; 78: 851-861
- 7) Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG : Clinical investigation: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995; 83: 8-22
- 8) Dixon WJ : The up and down method for small samples. *J Am Stat Soc* 1965; 60: 967-978
- 9) Sebel PS, Glass PSA, Fletcher JE, Murphy MR, Gallagher C, Quill T : Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992; 76: 52-59
- 10) Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B : Minimal alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756-763
- 11) Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR : Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988; 68: 851-861
- 12) Ura T, Higuchi H, Sato T : Minimal alveolar concentration of sevoflurane for blocking adrenergic response to tracheal intubation and surgical incision in women. *Anesthesiology* 1995; 83: A327
- 13) Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, Lauber R, Thomson DA, Minder CE : Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia : I. Motor reactions. *Anesthesiology* 1994; 80: 253-260
- 14) Zbinden AM, Peterson-Felix S, Thomson DA : Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia: II. Hemodynamic responses. *Anesthesiology* 1994; 80: 261-267
- 15) Eger EI II, Bahlman SH : Is the end-tidal anesthetic partial pressure an accurate measure of the arterial anesthetic partial pressure?

- Anesthesiology 1971; 35: 301-303
- 16) Bowble TA, Horita A, Kharasch ED : *The pharmacologic basis of anesthesiology*. New York, Churchill Livingstone Inc., 534-536, 1994
 - 17) Longnecker DE, Murphy FL : *Dripps/Eckenhoff/Vandam Introduction to anesthesia*. eighth edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 106-107, 1992
 - 18) 이상철, 이병건, 김영모, 박미숙, 고흥, 김용락 : Pancuronium 및 vecuronium과 비교한 pipecuronium의 신경근 차단작용과 심혈관계 영향. *대한마취과학회지* 1996; 30: 582-589
 - 19) Longnecker DE, Murphy FL : *Dripps/Eckenhoff/Vandam Introduction to anesthesia*. eighth edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 86-90, 1992
 - 20) Shafer SL : *Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics*. J Clin Anesth 1993; 5: 14S-21S
 - 21) Morgan GE, Mikhail MS : *Clinical anesthesiology*. second edition, Stamford, Prentice-Hall International, Inc., 144-145, 1996
 - 22) Glass PSA, Doherty M, Jacobs JR, Goodman D, Smith R : *Plasma concentration of fentanyl, with 70% nitrous oxide, to prevent movement at skin incision*. Anesthesiology 1993; 78: 842-847
 - 23) Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC : *The pharmacokinetics of fentanyl administered by computer controlled infusion pump*. Anesthesiology 1990; 73: 1091-1102
 - 24) Murphy MR, Hug CC Jr : *The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC*. Anesthesiology 1982; 57: 485-488
 - 25) Murphy MR, Hug CC Jr : *The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine*. Anesthesiology 1982; 57: 489-492
 - 26) Hall RI, Szlam F, Hug CC Jr : *The enflurane-sparing effect of alfentanil in dogs*. Anesth Analg 1987; 66: 1287-1291
 - 27) Hall RI, Murphy MR, Hug CC Jr : *The enflurane sparing effect of sufentanil in dogs*. Anesthesiology 1987; 67: 518-525
 - 28) Tsunoda Y, Hattori Y, Takatsuka E, Sawa T, Hori T, Ikezono E : *Effects of hydroxyzine, diazepam and pentazocine on halothane minimal alveolar anesthetic concentration*. Anesth Analg 1973; 52: 390-394
 - 29) Morgan GE, Mikhail MS : *Clinical anesthesiology*. second edition, Stamford, Prentice-Hall International, 134-136, 1996
 - 30) McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PSA : *Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl*. Anesthesiology 1993; 78: 864-869
 - 31) Miller RD : *Anesthesia*. fourth edition, New York, Churchill Livingstone Inc., 390-391, 1994