

뇌수술을 위한 장시간 Propofol-Remifentanil 마취의 후향적 분석

연세대학교 의과대학 *마취통증의학교실, †마취통증의학연구소

김은미* · 박우영* · 최은미* · 최승호*[†] · 민경태*[†]

A retrospective analysis of prolonged propofol-remifentanil anesthesia in the neurosurgical patients

Eun Mi Kim, M.D.*, Woo Young Park, M.D.*, Eun Mi Choi, M.D.*, Seung Ho Choi, M.D.*[†], and Kyeong Tae Min, M.D.*[†]

*Yonsei University Health System, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, †Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University, Seoul, Korea

Background: A rare, but fatal, propofol infusion syndrome has been reported in critically ill patients after prolonged use of propofol (more than 24–48 hours). But there are few reports on the clinical characteristics of prolonged anesthesia (more than 10 hours) using propofol, especially in the neurosurgical patients.

Methods: A retrospective study was conducted to find intra- and post-anesthetic characteristics (up to 7 postoperative days) and long-term outcomes (more than 1 and half years) in the neurosurgical patients who needed prolonged propofol-remifentanil anesthesia. Data were collected via medical records and descriptive analysis was conducted.

Results: Thirty one neurosurgical patients underwent 34 operations using propofol-remifentanil anesthesia for more than 10 hours from November 2005 to January 2007. Mean duration of anesthesia and surgery was 936 ± 279 and 805 ± 283 min, respectively. Propofol and remifentanil were administered with a mean infusion rate of 7.2 ± 1.8 mg/kg/h and 8.6 ± 2.4 μ g/kg/h, respectively. Vasopressors were used in six cases during anesthetic management. Intraoperative hypotension occurred in two patients. Even though hepatic, cardiac, and renal enzymes elevated transiently in some patients during postanesthetic course, any significant lactic acidosis did not occur in them. Two patients died of sepsis and GI bleeding thereafter. Median days of hospital admission and stay at neurosurgical care unit were 36.5 days and 8 days.

Conclusions: A retrospective analysis of the prolonged propofol

and remifentanil anesthesia for 34 neurosurgical cases did not show any morbidities and mortalities related to intravenous anesthetics. (Anesth Pain Med 2008; 3: 288~292)

Key Words: neurosurgical patient, prolonged anesthesia, propofol.

서론

Propofol은 신경외과 마취에 있어서 매우 매력적인 약물이다. 뇌 대사량과 뇌압을 낮출 뿐 아니라 뇌 산성도를 호전시켜줌으로써 수술적 조작이 용이해지고 이로 인한 뇌 손상을 줄이는 효과가 있다.¹⁾ 이 뿐 만 아니라 마취 후 각성이 비교적 빠르게 이루어 지므로 신속한 신경학적 판단에 도움이 되므로²⁾ 뇌신경마취, 특히 뇌압이 증가된 경우에 선호되는 마취제이다. 그러나 중환자실에서 장시간 진정 목적으로 소아와 성인에게 propofol을 사용한 경우에서 드물지만 세포 내 미토콘드리아의 호흡고리(respiratory chain) 효소계에 영향을 미쳐 궁극적으로 심근, 신장, 근육세포의 손상을 동반하는 젖산증으로 사망에 이를 수 있는 치명적인 합병증인 propofol infusion syndrome (PRIS)이 발생할 수 있다.³⁾ 비록 사망에는 이르지 않지만 이와 유사한 임상경과를 보이는 PRIS 유사 증상(propofol infusion syndrome like symptom)이 소아⁴⁾ 뿐 아니라 성인에서도⁵⁾ 발생하였음이 보고되었으므로 propofol의 장시간 사용시 안전성에 대하여 특별한 관심이 요구된다. 흔히 이런 치명적인 합병증은 소아에서 4 μ g/kg/h 이상의 고 용량으로 48시간 이상 동안 사용했을 때 간혹 발병하는 것으로 알려져 있으나, 최근에는 연령 뿐 아니라 propofol의 용량이나⁶⁾ 사용기간과도⁷⁾ 무관하게 발생하였음이 보고된 바 있다. 그러나 장시간 propofol을 이용한 수술, 특히 뇌수술에 있어서 마취 중과 후의 임상경과에 대한 보고는 그리 많지 않기 때문에 본 연구에서는 지난 2005년 11월부터 2007년 1월까지 propofol과 remifentanil을 이용하여 10시간 이상 마취 한 뇌수술환자들을 대상으로 후향적으로 의무기록을 통하여 수술 중과 수술 후의 경과 및 퇴원시의 예후를 의무기록을 통하여 관찰분석하고 특히 PRIS 또는 PRIS 유사증상의 발생 여부에 초점을 두고 조사하였다.

논문접수일 : 2008년 9월 9일

책임저자 : 민경태, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 마취통증의학교실
우편번호: 120-752
Tel: 02-2228-2417, Fax: 02-312-7185
E-mail: ktmin501@yuhs.ac

대상 및 방법

본원 신경외과에서 2005년 11월부터 2007년 1월까지 동일 외과외과가 집도한 수술환자 중 10시간 이상 동안 propofol 과 remifentanil을 이용하여 전 정맥마취를 시행 받은 31명의 환자의 34예의 마취를 대상으로 하였다. 본 연구는 이들 환자들을 대상으로 장시간 propofol-remifentanil 사용후의 임상적 경과를 알아보기 위해 의무기록을 통한 후향적 조사를 통하여 이루어졌다. 수술 중 혈액학적 변화와 승압제의 사용여부, 수액 및 혈액의 투여량과 손실량 및 총 마취제의 사용량을 기록하였으며, 수술 중과 직후의 동맥혈 가스분석을 통하여 혈중 젖산의 농도를 표시하였으며, 혈액화학검사결과와 수술 후 7일 까지의 임상경과를 통하여 PRIS와의 관련성을 조사하였다. PRIS 또는 PRIS유사 증상의 발생여부는 젖산증(젖산 10 mEq/L 이상)⁸⁾ 동반하는 혈액학적 변화, 간기능, 신기능 검사소견 및 임상적으로 위협하는 부정맥이나 심부전, 급성 신부전 등이 발생하면 PRIS와 관련있는 것으로 간주하고, 수술과 관련하여 신경학적으로 회복이 지연되거나 호흡계 합병증은 propofol 관련 합병증으로 간주하지 않았다. 수술 후 발관의 시간, 신경계 중환자실의 입실기간, 재원기간 및 합병증 등 임상경과는 수술 후 1년 6개월까지의 자료를 조사하였다. 모든 관찰 수치는 항목에 따라 평균 ± 표준편차 또는 중앙값 그리고 최소 및 최대값을 표시하였다.

결 과

관찰환자들의 인구통계학 자료는 Table 1에 나타나 있다. 평균 연령 46.4 ± 13.1세의 남자 13명, 여자 18명이 34예의 수술을 받았으며 2명은 각각 2, 3 차례의 수술을 시행 받았다. 수술 종류는 2예의 머리얼굴종양 수술(craniofacial surgery)과 1예의 표층 천막상 종양을 제외하고는 모두 두개저부 또는 천막하 수술이었다(Table 2). 모든 환자는 기관삽입을 시행 받았으며 마취는 target controlled infusion pump (Orchestra Base Primea™, Fresenius Kabi, Hamburg, Germany)를 이용하여 2% propofol (Fresenius Kabi Korea)과 remifentanil을 혈액학적 변화를 근거로 하여 마취량을 투여하였다. 모든 환자는 심전도와 동맥도관을 통한 직접혈압과 산소포화도 감시장치를 지속적으로 관찰하였으며, 필요 시 중심정맥압을 측정하였다. 한 예에서는 동심성 심장비대증(concentric cardiac hypertrophy)이 동반되어 Swan-Ganz catheter가 삽입되었다. 마취와 수술시간은 평균 936 ± 279 및 805 ± 383분이 소요되었으며, propofol과 remifentanil은 각각 7.2 ± 1.8 mg/kg/h (4.1–11.1 mg/kg/h), 8.6 ± 2.4 μg/kg/h (4.0–15.6 μg/kg/h)이 투여되었다. 마취 중 동맥혈 이산화탄소 분압은 32.8 ± 2.8

Table 1. Demographic Data

	Mean ± SD	Min, Max
Age (yr)	46.4 ± 13.1	25, 71
Sex (number, M/F)	16/18	
Ht (cm)	163 ± 10	145, 188
Wt (kg)	59 ± 13	43, 91
Anesth duration (min)	936 ± 279	600, 1570
Op duration (min)	805 ± 283	460, 1460
Fluid intake (ml)	7825 ± 3346	3650, 15700
Blood loss (ml, median, 95% CI)	1025, 475	150, 5700
Blood transfusion (ml, median, 95% CI)	225, 261	0, 3000
Propofol infusion (mg/kg/h)	7.2 ± 1.8	4.0, 11.1
Remifentanil infusion (μg/kg/h)	8.6 ± 2.4	4.0, 15.6

CI: confidential interval.

Table 2. Disease/surgery Entities

	Infratentorial or skull base surgery	Supratentorial (not skull base) or craniofacial surgery
Meningioma	17	1
Chordoma, clivus	5	
Trigeminal neuroma	1	
Hemangiopericytoma	1	
Glioma	2	
Epidermal cyst	1	
Adenoid cyst ca.		1
Esthmoid sinus ca.		1
Pituitary gland ca.	1	

mmHg로 유지되었다. 수액과 혈액 공급량의 정중값은 각각 6,950 ml (3,650–15,700 ml) 및 225 ml (0–3,300 ml)였다. 6예에서는 수술 중 혈압상승제가 투여되었다. 한 예는 수술 중 저혈압과 서맥이 일시적으로 발생하였으며, 동심성 심장비대증이 동반되었던 한 예는 수술 중 저혈압으로 Swan-Ganz catheter를 삽입하였다. 그러나 두 예 모두 수술 후 7일까지 혈액학적 변화와 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB) 등 혈액화학 검사는 정상범주에 속하였다. 모든 예에서 수술 중과 수술 직후에 이루어진 동맥혈 검사상 산증과 젖산증은 발생하지 않았으며(Fig. 1), 간, 신, 심장 요소가 수술 후에 일시적으로 증가하였지만 임상적으로 관련된 이상 증후는 발생하지 않았다(Table 3). 수술 후 발관은 28예는 수술 후 3일 이내에 발관이 이루어졌으나, 11일에 발관이 이루어진 1예를 포함하여 5예는 수술 후 열흘 전 후에 기관절개술이 시행되어 호흡계 관리가 필요하였다. 28명은 수술 후 퇴원하였으며, 2명은 수술 후 각각 31일과

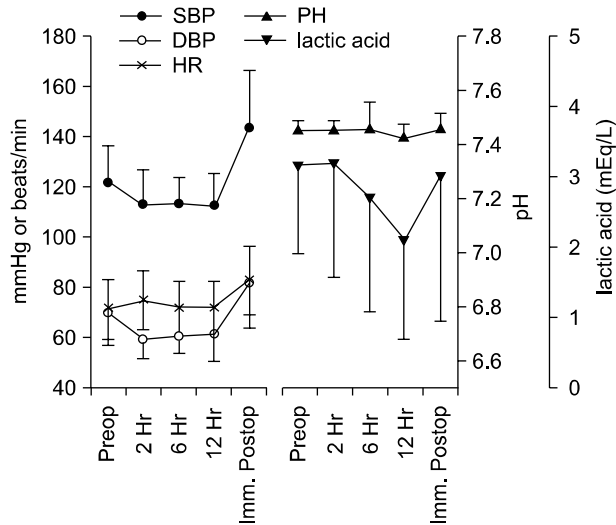


Fig. 1. Changes of hemodynamic, blood lactic acid and pH during perianesthetic periods using propofol-remifentanil anesthesia. Data were taken from 34 anesthetic cases and bar represent SD. Data at imm. postop were taken at PACU or neurosurgical care unit within postoperative 24 hours. See the result section in text in detail.

347일에 사망하였다. 다른 한 명은 1차 수술 8개월 후에 시행된 2차 수술 시 sevoflurane과 remifentanil이 사용되어 2차 수술은 본 연구에 포함되지 않았으나 수술 후 40일에 사망하였다. 사망을 한 3명의 환자는 모두 비스듬틀의 척삭종(chordoma, clivus)으로서 2예는 경추절개술과 경추 융합술(cervical spine fusion)이 시행되었다. Propofol이 각각 10,000 mg, 12,000 mg이 사용된 2예의 수술에서 수술 직후와 1일에 creatine phosphatase가 1,760 IU/ml, 3,717 IU/ml로 증가하였으나 CK-MB isoenzyme과 troponin I는 정상범위에 있었다. 수술 후 신경외과 중환자실에 3-90일 (정중값 8.0일) 동안 입실하여 치료를 받았으며, 16-452일간 (정중값 36.5일) 재원하였다. 2명은 propofol-remifentanil 수술 후 각각 31일, 347일 후에 사망하였으며 상부 위장출혈과 폐혈증이 사망 원인으로 마취와는 관련이 없었고, 한 명은 remifentanil-propofol 마취 후 회복이 성공적으로 이루어 졌으나 2차 수술 시 sevoflurane-remifentanil 마취를 시행 받았고 마취와는 관련이 없이 수술 후 사망하였다.

고 찰

본 연구는 propofol과 remifentanil을 이용하여 10시간 이상 장시간 전정맥마취가 진행되었던 신경외과 환자의 수술 중과 후 최소 1년 6개월에서 2년 6개월 동안의 임상경과를 후향적으로 분석하였으며, 특히 수술 후 7일까지 propofol infusion syndrome의 조기 임상증후로 알려진 젖산증의 발생 여부와 연관된 임상경과를 알아보려고 하였다.

Table 3. Abnormal Laboratory or Clinical Findings during Perianesthetic Periods

	No. of cases
Lactic acidosis (>10 mEq/l)	0
Elevation of AST/ALT	1
Elevation of BUN/Cr	1
Elevation of CK-MB	0
Hemodynamic instabilities	2
Oliguria	0

Perianesthetic periods refer to during anesthesia and up to 7 days postoperatively. Blood chemistry data were taken at least 3 hours during anesthesia and 3 days interval postoperatively. Laboratory abnormalities were transient and were not associated with lactic acidosis nor with clinical findings. The postoperative hemodynamic instability was not related to lactic acidosis but proven to be caused by preexisting cardiac disorder and hypovolemia. The patients who needed postoperative neurologic or respiratory care were not included. AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine, CK-MB: creatine kinase MB isoenzyme.

신경외과 수술에 가장 이상적인 마취약제는 아직 존재하지 않지만 propofol은 흡입마취제에 비해 뇌압의 감소, 대사량의 감소와 더불어 뇌 관류압이 유지되고 뇌 탄성도(compliance)가 증가되어 수술시야를 좋게 제공하므로 뇌압이 증가된 경우 특히 선호된다.²⁾

본 연구의 대상 마취 예들은 모두 뇌종양 수술로 평균 805분 동안의 수술과 936분 동안의 마취시간이 소요되었으며, 마취제는 propofol과 remifentanil 전 정맥마취가 시행되었고 흡입마취제가 투여된 예들은 사전에 조사에서 제외되었다. 16예에서는 수술 중에 스테로이드가 투여되었으며, 6예에서는 혈압승압제가 사용되었다. 혈압의 저하를 보인 환자는 2예로서 한 예는 수술 중에 일시적인 혈압저하와 서맥이 있었으며, 동심성 심장비대증을 동반한 한 예는 저혈량증으로 인한 저혈압으로 Swan-Ganz catheter를 삽입하여 관리하였다. 수술 전 동맥혈 가스분석상 저산소증을 보인 2명의 환자를 포함하여 모든 환자는 수술 중 저산소증의 발생은 없었으나 수술 후에도 대기상태의 동맥혈가스 분석에서 저산소증을 보여 호흡관리가 시행되었다. 34예의 모든 수술 중 적어도 6시간 간격으로 시행된 동맥혈 가스분석상 대사성 산증은 보이지 않았고 젖산의 증가도 보이지 않았으며 소변감소증도 없었다.

PRIS는 대사성 산증, 심근과 골격근의 가로무늬근용해증, 부정맥, 심부전, 신부전, 간비대와 사망에 이르는 드물지만 매우 심각한 합병증이다.³⁾ 이미 국내에서도 불응성 간질(refractory status epilepticus)의 치료목적으로 8.0-10.9 mg/kg/h 용량의 propofol로 43시간 동안 치료를 받던 8세 소아환자가 PRIS로 사망한 보고가 있었다.⁹⁾ PRIS에 의한 propofol 투여

가 4 mg/kg/h 이상의 용량으로 48시간 이상 될 때 PRIS와 연관이 있는 것으로 알려져 있지만¹⁰⁾ 소량의 용량과 단시간 투여 중에도 PRIS를 의심할 만한 증상의 발생이 보고되어¹¹⁾ PRIS는 더 이상 고 용량으로 장시간 투여되는 경우에만 국한되어 발생하는 것으로 생각되지 않는다. 더구나 뇌병변이 있거나¹²⁾ catecholamine이나 glucocorticoid가 투여된 환자에서 PRIS의 발생빈도가 더 많았다고 하였는데,¹⁰⁾ catecholamine은 propofol의 혈중 청소율을 높여 propofol의 투여량이 많이 요구되는 것으로 생각된다. 비록 PRIS의 발생 빈도에 대한 조사가 안될 정도로 낮아 아직은 증례보고의 수준에 머물러 있고, 마취보다는 중환자실에서 진정 목적으로 장시간 사용된 경우에 발생한 보고가 주류를 이루고 있으며 성인에서 수술과 관련하여 다기관 propofol 마취에 대한 연구결과에서도 PRIS의 발생에 대한 언급은 없었다.¹³⁾ 따라서 PRIS의 발생빈도가 낮은 이유로 감수성이 특히 민감한 유전적 결함이 관련될 가능성이 제시되고 있지만 아직 확실하지 않다. 뇌 손상을 입은 환자의 중환자관리 시 propofol의 사용은 용량이 5 mg/kg/h 이상일 때 저 용량의 사용보다 PRIS의 발생 빈도가 높아진다고 하였다.¹⁴⁾ 비록 본 연구에서는 신경외과 수술 환자들에게 평균 15시간 30분의 장시간 마취를 시행하였고, propofol은 7.2 mg/kg/h (최소 4.0 mg/kg/h - 최대 11.1 mg/kg/h)이 주입되어 가장 용량과 사용시간이 많았던 예는 17,000 mg과 26시간 10분 동안 사용되었지만 마취 중과 후의 임상경과는 PRIS 유사증상의 발생은 없었다. 그러나 비록 마취와 연관된 PRIS의 보고는 매우 적다 하더라도 사망에 이르는 매우 나쁜 예후를 보이므로, 초기 경보 징후로 대사성 산증, 젖산증 및 심전도상 V1-3 전극에 ST 분절의 하향경사를 보이는 상승이 (Brugada-like ECG 양상) 나타나므로 주기적인 동맥혈 가스 분석과 세심한 심전도 관찰이 필요하다.¹⁵⁾ 심각한 PRIS는 미토콘드리아의 호흡고리 (respiratory chain) 효소계의 손상으로 인하여 세포의 기능이 저하되므로 젖산증이 발생하면 propofol의 투여를 중지하도록 권유되고, 아직 효과적인 치료방법이 제시되지 않았지만 중환자실에서 PRIS 발생 후 생존하였던 환자들은 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)이나¹⁶⁾ hemofiltration¹⁷⁾ 등을 통하여 propofol을 적극적으로 체외로 배출을 시도하였던 환자들임을 감안할 때, 마취 중에 발생하였다면 다른 마취약제로 전환하고 대증적인 치료를 시도하고 조기에 수술을 마무리 짓고 적극적 치료를 해야 한다. 본 연구는 뇌수술을 시행받기 위해 장 시간 동안 대용량의 propofol을 이용한 마취의 임상경과에 대한 후향적 분석으로서 중환자실의 진정목적이 아닌 단일기관의 마취 34예에 대한 임상경과이다. 34예는 비록 적은 수에 불과할 수 있으나 진정이 아닌 장시간 대용량의 propofol 마취의 단일기관의 임상경과 보고는 매우 드물다. 비록 제한적인 결과의 해석일 수도 있지만 장시간이 소요되는 뇌수술을 위한 마취 시 사용된 propofol

은 마취제와 연관된 합병증, 특히 PRIS를 의식하여 사용상의 제한을 고려할 만한 증거는 발견되지 않았다.

결론적으로, 본 연구에서는 오랜 시간 다량의 propofol을 사용했던 34예의 뇌신경환자의 마취 시 수술 중과 후에 PRIS나 유사 임상증후를 관찰하지 못하였으며 수술과 연관된 이환율과 합병증은 발생하였으나 마취제와 직접관련은 없었으므로 뇌수술을 위한 마취 시 마취제의 선택에 있어 propofol의 사용을 제한할 만한 임상경과는 발생하지 않았다.

참 고 문 헌

- Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, Petersen CB, Mau S, Hauerberg J, et al: Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 329-36.
- Ravussin P, Tempelhoff R, Modica PA, Bayer-Berger MM: Propofol vs. thiopental-isoflurane for neurosurgical anesthesia: comparison of hemodynamics, CSF pressure, and recovery. *J Neurosurg Anesthesiol* 1991; 3: 85-95.
- Fodale V, La Monaca E: Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 2008; 31: 293-303.
- Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992; 305: 613-6.
- Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ: Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000; 28: 3071-4.
- Merz TM, Regli B, Rothen HU, Felleiter P: Propofol infusion syndrome—a fatal case at a low infusion rate. *Anesth Analg* 2006; 103: 1050.
- Chukwuemeka A, Ko R, Ralph-Edwards A: Short-term low-dose propofol anaesthesia associated with severe metabolic acidosis. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 651-5.
- Corbett SM, Moore J, Rebuck JA, Rogers FB, Greene CM: Survival of propofol infusion syndrome in a head-injured patient. *Crit Care Med* 2006; 34: 2479-83.
- Jung Y, Kang D, Lee S, Lim Y, Yoo B, Yon J: Experience of suspected propofol infusion syndrome in a status epilepticus patient. *Korean J Anesthesiol* 2007; 53: S 58-60.
- Kam PC, Cardone D: Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62: 690-701.
- Liolios A, Guerit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P: Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005; 100: 1804-6.
- Zarovnaya EL, Jobst BC, Harris BT: Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48: 1002-6.
- Schmidt J, Hering W, Albrecht S: Total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil. Results of a multicenter study of

- 6,161 patients. *Anaesthesist* 2005; 54: 17-28.
14. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ: Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001; 357: 117-8.
 15. Vernooy K, Delhaas T, Cremer OL, Di Diego JM, Oliva A, Timmermans C, et al: Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm* 2006; 3: 131-7.
 16. Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL: Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg* 2004; 99: 221-6.
 17. Karakitsos D, Poularas J, Kalogeromitros A, Karabinis A: The propofol infusion syndrome treated with haemofiltration. Is there a time for genetic screening? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 644-5.
-