

소아에서 Propofol 마취유도중 발생하는 불수의적 움직임: 주입속도에 따른 차이

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

길혜금 · 심연희 · 구분녀 · 강원철 · 최용선

= Abstract =

Propofol and Involuntary Movements in Children: The Differences on Infusion Rates

Hae Keum Kil, M.D., Yon Hee Shim, M.D., Bon Nyeo Koo, M.D.
One Cheol Kang, M.D., and Yong Sun Choi, M.D.

Department of Anesthesia and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Although the pro-convulsant or anticonvulsant properties of propofol remain a matter of controversy, it is evident that propofol can produce involuntary movement. Such movement is a relatively common side effect, especially in children, and may be dose-related or injection rate-related. The goal of this study was to evaluate the effect of injection rate upon involuntary movement during propofol induction in children.

Methods: Children (age 3-14 yr) undergoing elective Eye and ENT surgery were randomly allocated to one of 4 groups based on the propofol injection rate (A, manual/15 s; B, 360 ml/hr; C, 200 ml/hr, D, 100 ml/hr) using a manual injection method and syringe pumps. No premedication was used. The induction dosage of propofol was 3 mg/kg in all groups. Fentanyl 1 mcg/kg and 1% lidocaine 1-2 ml were given I.V. before propofol. Involuntary movement was graded 0-2 on severity. The infused dose of propofol at movement was measured. Movement due to pain or mask fitting was not regarded as an involuntary movement. All results were analyzed using the Chi-Square Test and ANOVA.

Results: 595 children were studied. Age, gender, and weight were similar in the 4 groups. Involuntary movements were apparent in 179 (30.1%) of the 595 subjects. Movements were significantly less in group A (12.4%) and B (16.4%) compared to group C (46.6%) and D (45.3%). The grades of movement were not different among the 4 groups. The durations of movement in group A and B were significantly short compared to group C and D. The infused dose of propofol (mg/kg) at movement was higher in group C (2.65 ± 0.62) than in A (1.99 ± 0.62) and B (2.43 ± 0.78). There were no significant hemodynamic and SPO2 changes during and after the propofol injection.

Conclusions: We concluded that slow injection may increase the incidence of involuntary movement during propofol induction in children. Since the bolus injection rates are usually slow in most syringe pumps, manual injection for 10-15 s may be a better choice for smoother induction, as it requires fewer interventions to prevent venous catheter displacement in children. (*Korean J Anesthesiol* 2003; 44: 320~324)

Key Words: Children; excitement; involuntary movement; propofol.

논문접수일 : 2002년 8월 14일

책임저자 : 길혜금, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 02-361-8624 Fax: 02-312-7185, E-mail: hkkil@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

Propofol의 경련유발작용이나 항경련작용에 관해서는 논란이 있어 왔지만 propofol이 불수의적인 자발적 움직임을 유발한다는 사실은 명백하다.¹⁻⁵⁾ Propofol에 의한 불수의적 움직임은 성인보다는 소아에서 더 흔히 발생하는 부작용으로 소아들은 약력학적 특성상 성인에 비해 많은 용량의 투여가 권장되고 있는데 불수의적 움직임의 빈도는 투여용량에 의존적인 것으로 보고되고 있으며⁶⁾ 투여속도와도 관련이 있을 것으로 추정되고 있다.⁷⁾

본 연구는 이러한 불수의적 움직임의 빈도가 propofol의 주입속도와 관계가 있는지 관찰하는 것을 목적으로 하였다.

대상 및 방법

환자 보호자의 동의 및 연구위원회의 승인 하에 3세에서 14세 사이의 안과 및 이비인후과적 수술을 받는 소아를 대상으로 하였다. 마취전투약 없이 환아가 수술실에 들어온 후 주사기를 이용해 15초간 손으로 주입하는 군(A군, 153명, 남/여 84/69, 연령 6.6 ± 2.4세, 체중 28.5 ± 9.6 kg)과 주사기 펌프 (Auto Syringe[®] AS40A, Baxter Healthcare Co., USA)에 장착하는 주사기 크기(60 ml, 30 ml, 및 10 ml)에 따라 주입속도가 각각 360 ml/h (B군, 146명, 남/여 84/62, 연령 5.9 ± 2.4, 체중 22.3 ± 8.8 kg), 200

ml/h (C군, 146명, 남/여 85/61, 연령 6.0 ± 2.4세, 체중 23.4 ± 11.1 kg), 및 100 ml/h (D군, 150명, 남/여 98/52, 연령 6.3 ± 2.8세, 체중 25.4 ± 12.6 kg)가 되는 네 군으로 무작위적으로 분류하였다. 모든 군에서 fentanyl 1µg/kg을 정주하고 propofol 주입 시 통증을 감소시키기 위해 A군에서는 propofol에 1% lidocaine 1 ml를 섞어 정주하였고, 나머지 군은 1% lidocaine 1-2 ml를 propofol을 주기 전에 먼저 정주하였다. 100% 산소마스크를 입과 코 주위에 가까이 대고 호흡하도록 하면서 체중 kg당 3 mg의 propofol을 일회용량으로 하여 각 군에 해당되는 주입속도로 정주 하였다. Propofol 주입 중 발생하는 불수의적 움직임의 정도는 Chan 등에⁹⁾ 의한 등급에 따라 분류하였다(0: 전혀 움직임이 없는 경우 1: 한쪽 혹은 양쪽 팔다리를 경미하게 움직이는 경우 2: 두 팔이나 두 다리 혹은 몸까지 심하게 움직이는 경우). Propofol이 정주 될 때 얼굴을 찡그리거나 우는 행동, 주입되는 쪽의 손을 움직이거나 반대쪽 손이 propofol이 주입되는 팔 쪽으로 움직이는 행동들은 통증에 기인한 것으로 간주하였으며, 산소마스크를 부착시켰을 때 움직임을 나타냈으나 마스크를 떼었을 때 움직임이 소실되는 행동은 마스크 반사작용으로 간주하여 propofol에 의해 유발된 움직임이 아닌 것으로 기록하였다. Propofol 주입중이나 주입 후에 atropine 0.01 mg/kg을 정주 하여 서맥을 예방하거나 치료하였다. 불수의적 움직임을 보일 때 주사기 펌프에 기록된 주입용량과 움직임이 지속된 시간을 기록하였다.

Table 1. The Differences of Involuntary Movements by Groups

Group	n	Movement* (%)	Grade			Propofol [†] (mg/kg)	Duration [‡] (s)
			0	1	2		
A	153	19 (12.4)	134	17	2		7.8 ± 5.5
B	146	24 (16.4)	123	16	7	2.65 ± 0.62	6.2 ± 10.2
C	146	68 (46.6)	77	50	19	2.43 ± 0.78	25.7 ± 43.5
D	150	68 (45.3)	82	49	19	1.99 ± 0.62	20.3 ± 41.6
Total	595	179 (30.1)	595	132	47		

Values are mean ± SD, A: manual injection, B: 360 ml/h, C: 200 ml/h, and D: 100 ml/h, Propofol: infused doses of propofol at movement. *P < 0.05 by Chi-Square Test, [†]P < 0.05 by ANOVA, [‡]P < 0.05 between A & C, A & D, B & C, B & D.

Table 2. Movements by Gender, Age, and Body Weight

		Movement (%)
Gender	Male	111/351 (31.6)
	Female	68/176 (38.6)
Age (yr)	3-6	97/337 (28.8)
	7-10	69/218 (31.7)
	11-14	13/40 (32.5)
	15-17	17/52 (32.7)
Weight (kg)	< 20	79/268 (29.5)
	21-40	85/277 (30.7)
	40 <	15/50 (30)

(): % to numbers of movements (179 cases).

모든 결과는 ANOVA와 Chi-Square Test로 통계처리 하였으며 $P < 0.05$ 를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

대상환아들에 있어 각 군당 성별, 연령별 및 체중별 차이는 없었다. 주입속도군 별로는 손으로 주입한 A군에서 불수의적 움직임의 빈도가 12.4%로 다른 군에 비해 유의하게 낮았으며 움직임의 정도는 차이가 없었다. 움직임이 지속된 시간에 있어서는 A와 B군이 각각 C 및 D군과 유의한 차이를 보였다 (Table 1).

총 595명의 대상 중 179명(30.1%)에서 불수의적 움직임을 보였으며 이중 남아가 111명(62%), 여아가 68명(38%)이었으나 성별 및 연령별 불수의적 움직임의 발생빈도에 있어 유의한 차이는 없었으며 각 군 내에서도 성별 연령별 차이는 없었다 (Table 2).

Propofol의 정주 시 말초혈액 산소포화도의 감소나 저혈압 등의 부작용은 없었다.

고 찰

마취유도제들 중에서 etomidate, thiopental, methohexitone 및 propofol은 정주 중 흥분성반응의 발생이 관찰되곤 한다. 특히 propofol은 benzodiazepine이나 barbiturate처럼 GABA-중재성 시냅스 전후의 억제를 강화하고 흥분성 전달물질의 분비를 감소시킴으로써 di- 및 다중성 시냅스시스템 흥분을 방해하는데⁸⁾ 더욱이 대뇌피질 밀층을 포함한 전 중추신경계를 균

일하게 억제하며 간질의 기원에 관련된 복합적인 여러 기전들에 관여함으로써 항경련작용을 나타내는 것으로 여겨지고 있다.^{1,2)} 이에 반해 정주 시 흥분성, 근긴장이상성, 혹은 무도병형태의 불수의적이고 자발적인 움직임도 흔히 관찰된다. 소아의 경우는 propofol 주입 중 근육긴장이상성(dystonic) 및 무도병모양의 움직임의 빈도가 17-79%로 어른에 비해 높고 다양하게 보고되고 있다.^{6,9-11)} Propofol로의 마취 유도나 각성 중 발생하는 그러한 움직임의 원인은 명백히 규명되지는 않았지만 아마도 대뇌피질 밀층에 기원하는 자발적인 흥분성 움직임으로 여겨지고 있다. 소아의 경우 어른보다 불수의적 움직임의 빈도가 높은 이유는 소아에서는 지속적으로 중추신경계가 발달되고 있으며 propofol의 투여 시 γ -aminobutyric acid (GABA)수용체의 변형이 일어나고 수용체와 채널부위에서 propofol이 부분적인 GABA성 촉진제로 작용하거나 GABA의 작용을 상승시켜 급성 탈감작이 생기기 때문이라고 추정되고 있다.¹²⁻¹⁴⁾ 즉 소뇌에서의 GABA성 분출이 억제되어 마취유도 중 적수수준에서 움직임이 유발될 수 있다는 것이다.¹⁵⁾ 그러나 마취깊이가 충분함에도 불수의적 움직임이 발생되며 이 동안 EEG의 이상소견이 수반되지 않는 것으로 미루어 Borgeat 등은^{7,12)} 대뇌피질에서의 간질 활성화도와 기시부에 관련이 있을 것으로 추정하였고 이는 중추신경계의 신경전달물질, 특히 도파민성 부위의 자극과 연관될 수 있음을 보고하였다.

동물 및 사람에서의 여러 연구들에서 propofol의 항경련효과가 주장되고 있지만¹⁻³⁾ propofol 투여 후 간질이나 강직성발작이 발생하였다는 보고들에서는 propofol이 경련유발제제로 작용한다는 의심이 제기되고 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 그러나 이러한 증례보고들은 임상정후 시 뇌파의 측정이 결여되었거나 기왕의 간질을 가지고 있던 환자에서 발생하였다는 점 및 부적절한 propofol 용량 등, 불수의적 움직임의 원인을 규명하는데 있어 연구요건이 적절하지 못한 것으로 지적되고 있다.⁴⁾

Propofol의 마취에 있어 전투약을 하지 않은 성인의 경우는 2-2.5 mg/kg이 유도용량으로 권장되고 있으며¹⁹⁻²²⁾ 목표농도조절을 이용하는 경우엔 5-6 μ g/ml의 목표농도의 설정이 권장되고 있다.²²⁾ 소아들의 경우는 약력학적 요인과 분포량 등의 고려로

어른에 비해 많은 양이 권장되고 있는데^{6,9)} 전투약을 하지 않은 소아들에서 alfentanil 5 μ g/kg 병용 시 2.5 mg/kg의 propofol이 유도용량으로 적당한 것으로 보고되고 있으나 이 용량에서도 17%의 대상에서 흥분성 반응이 관찰되었다.¹⁰⁾ Patel 등과⁶⁾ Manschot 등이¹⁰⁾ 소아들에서의 불수의적 움직임의 빈도가 propofol의 용량과 관계가 없다고 하였다. Bevan 등과¹¹⁾ Chan 등은⁵⁾ 용량을 증가시킬수록 불수의적 움직임의 빈도가 증가한다고 주장하였으나 많은 용량 시 움직임의 빈도가 증가하는데 대한 기전은 추정하지 못하고 있다. 그러나 Nirmalan 등은²³⁾ 오히려 부적절한 적은 용량이 움직임을 더 증가시킨다고 하였으며 Borgeat 등과⁷⁾ Julia는⁹⁾ 용량을 증가시킬수록 불수의적 움직임의 빈도는 감소된다고 주장하고 있다. 즉, propofol의 낮은 혈장농도에서 대뇌피질-피질밑층의 상호작용이 더 현저하게 일어나며 이는 마취유도 초기와 마취로부터의 각성 시 불수의적 흥분성 움직임의 빈발과 일치한다고 한다.⁴⁾ Borgeat 등은⁷⁾ 7명씩의 소아에서 체중 kg당 3 mg과 5 mg으로 10초간 주입한 결과 3 mg에서는 7명 전원에서, 5 mg의 경우 7명중 1명에서 자발적 움직임이 발생했으며 움직임동안 비정상적인 뇌파의 발생이나 돌발파 억제는 없었고 저혈압 또한 발생하지 않았으므로 전투약이 되지 않은 소아에서 부드러운 마취유도를 위해서는 kg당 5 mg의 propofol이 적당하다고 하였다.

이와는 달리 불수의적 움직임의 빈도가 주입속도와 관련이 있다는 보고들이 있는데 Robinson 등²⁴⁾ 및 Malkan 등은²⁵⁾ propofol을 빨리 주입할수록 움직임의 빈도가 증가된다고 주장하였다. Manschot 등은¹⁰⁾ 2.5 mg/kg의 propofol을 10-15초간 주입한 결과 17%의 소아에서 불수의적 움직임을 나타냈으며 Borgeat 등은⁷⁾ 10초간 3 mg/kg를 주입한 7명 전원에서 불수의적 움직임을 보였다고 보고하였다. 그러나 Julia는⁹⁾ 3 mg/kg 이상의 용량을 20초 이내에 빠르게 주입하면 흥분성 움직임을 피할 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 유도용량을 3 mg/kg으로 일정하게 하고 15초간 빨리 손으로 투여한 군의 12.4%에서, 360 ml/h군의 16.4%에서 불수의적 움직임이 발생하여 200 ml/h 및 100 ml/h 주입군의 46.6%와 45.3%에 비해 현저히 낮은 빈도를 나타냈다. 본 연구에서의 제한적인 문제점은 일정한 속도로 단 회 용량을 주입시키는 주사기펌프를 이용하는 경우 유도용량이 전

부 주입되는 속도 및 단위시간별 혈중농도가 체중에 따라 다를 수 있다는 점이다. 예를 들어 분당 6 ml, 즉 60 mg이 주입되는 360 ml/h의 경우, 체중 20 kg인 아이에서는 유도용량 60 mg (3 mg/kg)이 1분에 주입 완료되지만 10 kg인 아이에서는 30초면 주입이 끝나 주입이 완료되는 시간은 물론 단위시간별 혈중농도에 차이가 있게되며 이에 따라 불수의적 움직임의 발현빈도가 달랐을 가능성이 있다. 그러나 본 연구에서는 각 군 당 체중별 발생빈도에 있어 차이가 없는 결과를 나타냈으며 대상 전체의 체중별 발생빈도 또한 차이가 없었다.

느린 속도로 propofol이 주입되는 경우 효과치 약물농도에의 도달이 늦어지게 되며 낮은 propofol의 농도는 약물에 의한 수용체 활성도의 변화를 더 빠르고 크게 나타나게 함으로써 흥분성 불수의적 움직임이 더 빈번히 발생하는 것으로 생각된다. 그러므로 소아에서 부드럽고 빠른 마취유도를 위해서는 약력학적 자료를 이용하는 목표농도조절의 이용이 바람직 하지만 주사기 펌프에 의한 BET scheme을 사용하는 경우는 펌프로의 일회용량 주입방법보다는 손으로 빠른 시간 내에 주입하는 것이 더 효과적일 것으로 생각된다. 그러나 많은 용량의 propofol을 빠른 시간 내에 주입하는 경우 호흡이나 혈압의 억제가 심할 수 있어 이에 대한 주의와 예방적 조치가 필요하다.

결론적으로, 소아에서 propofol로의 마취유도 시 3 mg/kg을 정주 할 때 발생하는 불수의적 움직임은 주입속도를 느리게 하는 경우 더 빈번히 발생되었으며 불수의적 움직임의 시간도 더 긴 양상을 보였다. 그러므로 주사기 펌프보다는 손으로 10-15초의 빠른 시간 내에 propofol을 정주 하는 것이 소아에서 불수의적 움직임의 빈도를 줄이고 갑작스러운 움직임에 의한 정맥로의 손실을 막으면서 빠르고 부드러운 마취유도를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Lawson S, Gent JP, Goodchild CS: Anticonvulsant properties of propofol and tiopentone: comparison using two tests in laboratory mice. *Br J Anaesth* 1990; 64: 59-63.
2. De Riu PL, Petrucci V, Testa C, Mulas M, Melis F,

- Caria MA, et al: Propofol anticonvulsant activity in experimental epileptic status. *Br J Anaesth* 1992; 69: 177-81.
3. Mackenzie SJ, Kapadia F, Grans IS: Propofol infusion for control of status epilepticus. *Anaesthesia* 1990; 45: 1043-5.
 4. Borgeat A: Propofol: pro- or anticonvulsant? *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 17-20.
 5. Chan A, Nickoll E, Thornton C, Doré C, Newton DEF: Spontaneous movements after injection of propofol. *Anaesthesia* 1996; 51: 663-6.
 6. Patel DK, Keeling PA, Newman GB, Radford P: Induction dose of propofol in children. *Anaesthesia* 1988; 43: 949-52.
 7. Borgeat A, Dissibourg C, Popovic V, Meier D, Blanchard M, Schwander D: Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology* 1991; 74: 24-7.
 8. Collins GGS: Effects of the anaesthetic 2,6-diisopropylphenol on synaptic transmission in the rat olfactory cortex slice. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 939-49.
 9. Julia B: Use of Diprivan in Ophthalmology. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994; 13: 533-6.
 10. Manschot HJ, Meursing AE, Axt P, Byttebier GO, Erdmann W: Propofol requirements for induction of anesthesia in children of different age groups. *Anesth Analg* 1992; 75: 876-9.
 11. Bevan JC, Veall GR, Macnab AJ, Ries CR, Marsland C: Midazolam premedication delays recovery after propofol without modifying involuntary movements. *Anesth Analg* 1997; 85: 50-4.
 12. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Despland PA, Ravussin P: Spontaneous excitatory movements during recovery from propofol anaesthesia in an infant EEG evaluation. *Br J Anaesth* 1993; 70: 459-61.
 13. Pocock G, Richards CD: Excitatory and inhibitory synaptic mechanism in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 134-47.
 14. Hara M, Kai Y, Ikemoto Y: Propofol activates GABA_A receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology* 1993; 79: 781-8.
 15. Ries CR, Scoates PJ, Puil E: Opisthotonus following propofol: a nonepileptic perspective and treatment strategy. *Can J Anaesth* 1994; 41: 414-9.
 16. Collier C, Kelly K: Propofol and convulsion-the evidence mounts. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19: 573-5.
 17. Victory RAP, Magee D: A case of convulsion after propofol anaesthesia (letter). *Anaesthesia* 1988; 43: 904.
 18. Jones GW, Boykett MM, Flok M: Propofol opisthotonos and epilepsy (letter). *Anaesthesia* 1988; 43: 905.
 19. Briggs LP, Clarke RS, Dundee JW, Moore J, Bahar M, Wright PJ: Use of di-isopropylphenol as main agent for short procedures. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1197-202.
 20. 박찬흠, 김홍범, 송필오, 이성호, 신명근, 김인규: 마취유도 시 필요한 propofol 정주량에 대한 고찰. *대한마취과학회지* 1997; 32: 226-30.
 21. 길혜급, 김원옥, 신양식, 김종래: 전신마취 유도를 위한 propofol의 약력학적 연구. *대한마취과학회지* 1992; 25: 694-701.
 22. 길호영, 양정화, 유홍성, 김태경, 이성익, 이승준 등: 목표농도조절주입(Target Controlled Infusion)을 이용한 Propofol 마취유도. *대한마취과학회지* 1998; 34: 944-50.
 23. Nirmalan M, Beaty P: Spontaneous movement after injection of propofol (letter). *Anaesthesia* 1997; 52: 1237-8.
 24. Robinson FP, Dundee JW, Halliday NJ: Age effects the induction dose of propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 1985; 61: 157-9.
 25. Malkan DJ, Tierney E: Spontaneous movement after injection of propofol (letter). *Anaesthesia* 1997; 52: 614.